



Εθνικό και Καποδιστριακό
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Γ' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Καθηγητής Ιωάννης Νανάς

*Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια
και Μυοπάθεια Σκελετικού Μυός·
Επιδράσεις του Προγράμματος Αποκατάστασης*

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Σ. ΤΖΑΝΗΣ

Ειδικευόμενος Καρδιολογίας

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2014

Ημερομηνία αιτήσεως υποψηφίου: **26.01.2007**

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: **22.05.2007**

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

Καθηγητής: Ι. Νανάς - Επιβλέπων μέλος

Γ΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Λαϊκό»

Καθηγήτρια: Μ. Αναστασίου - Νανά

Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αττικό»

Καθηγητής: Ε. Αγαπητός

Παθολογοανατομικό τμήμα, Νοσοκομείο «Λαϊκό»

Ημερομηνία ορισμού θέματος: **20.02.2008**

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: **14.02.2014**

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής - Ε.Κ.Π.Α.: Καθηγητής Α. Μ. Δημόπουλος

Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:

Καθηγητής: Ι. Νανάς

Καθηγήτρια: Μ. Αναστασίου-Νανά

Καθηγητής: Ε. Αγαπητός

Καθηγητής: Ε. Ηλιοδρομίτης

Αν. Καθηγήτρια: Χ. Ρούτση

Επ. Καθηγήτρια: Δ. Σανούδου

Λέκτορας: Α. Φιλίππου

Βαθμός: **Άριστα**



☪ Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
 ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ.
 ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ☐ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ☐ ΑΓΝΩΣ Δ
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ☐ ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
 ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
 ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ☐ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
 ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. ☐ Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
 Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
 ΙΑΥΤΑ. ☐ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
 Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
 ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ	6
II. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	8
III. ΠΙΝΑΚΑΣ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	21
IV. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	22
1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	23
2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	25
3. ΑΙΤΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ.....	26
4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ.....	28
5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	32
6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	34
7. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	35
7.1. Ο ρόλος της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης.....	37
8. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ	38
8.1. Φαρμακευτική αγωγή	42
8.2. Μηχανική υποβοήθηση μυοκαρδίου	42
8.3. Προγράμματα αποκατάστασης.....	43
9. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ.....	43
10. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΠΡΟΣ ΑΣΚΗΣΗ.....	44
11. ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΜΥΟΣ.....	47
11.1. Παθογένεια περιφερικής μυοπάθειας.....	47
11.2. Διαταραχές περιφερικών μυών	52
11.2.1. Λειτουργικές διαταραχές	52
11.2.2. Μεταβολικές διαταραχές	53
11.2.3. Δομικές διαταραχές.....	53
11.3. Διαταραχές αναπνευστικών μυών.....	56
11.4. Επίδραση των προγραμμάτων αποκατάστασης	57
11.5. Επίδραση της αντλίας υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας	61
V. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	63
1. ΥΠΟΘΕΣΗ.....	64
2. ΣΚΟΠΟΣ	65
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	66
3.1. Μελέτη μυοπάθειας των αναπνευστικών μυών και επίδρασης της αντλίας υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας.....	66
3.1.1. Ασθενείς	66
3.1.2. Σχεδιασμός μελέτης.....	66
3.1.3. Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής	69
3.1.4. Ισχύς αναπνευστικών μυών.....	69
3.1.5. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης.....	69
3.1.5.1. Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου.....	71
3.1.5.2. Αναερόβιος ουδός	73
3.1.5.3. Αναπνευστική απόκριση κατά την άσκηση	76
3.1.5.4. Κινητική VO ₂ κατά την ανάκαμψη της άσκησης	78
3.1.6. Υπερηχοκαρδιογράφημα	78
3.1.7. Στατιστική ανάλυση	78

3.2. Μελέτη επίδρασης της άσκησης στη περιφερική μυοπάθεια	80
3.2.1. Ασθενείς	80
3.2.2. Σχεδιασμός μελέτης	82
3.2.3. Πρόγραμμα άσκησης	82
3.2.4. Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής	83
3.2.5. Ισχύς αναπνευστικών μυών	83
3.2.6. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης	83
3.2.7. Δυναμομέτρηση σκελετικού μυός	83
3.2.8. Βιοψία σκελετικού μυός	84
3.2.8.1. Ιστολογικά χαρακτηριστικά	84
3.2.8.2. Γονιδιακή έκφραση	86
3.2.9. Στατιστική ανάλυση	92
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	94
4.1. Μελέτη μυοπάθειας αναπνευστικών μυών και επίδρασης αντλίας υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας	94
4.1.1. Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής και ισχύς αναπνευστικών μυών	94
4.1.2. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης	97
4.1.3. Αιμοδυναμικοί παράμετροι	101
4.1.4. Ανάλυση συσχετίσεων	101
4.2. Μελέτη επίδρασης της άσκησης στη περιφερική μυοπάθεια	104
4.2.1. Ισχύς αναπνευστικών μυών	104
4.2.2. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης	106
4.2.3. Δυναμομέτρηση σκελετικών μυών	111
4.2.4. Βιοψία σκελετικού μυός	112
4.2.4.1. Ιστολογικά χαρακτηριστικά	112
4.2.4.2. Γονιδιακή έκφραση	118
4.2.4.3. Σύγκριση δεδομένων σκελετικού μυός αναλόγως των δεικτών βαρύτητας εργοσπιρομετρίας	122
4.2.4.4. Ανάλυση συσχετίσεων	123
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	132
5.1. Επίδραση ΑΥΑΚ στην περιφερική μυοπάθεια	132
5.2. Επίδραση του προγράμματος αποκατάστασης στη περιφερική μυοπάθεια	136
6. ΕΠΙΚΡΙΣΗ	146
6.1. Κλινική σημασία	147
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	148
VI. ΣΥΝΟΨΗ	149
VII. SUMMARY	151
VIII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	153

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στα αρχικά βήματα της διατριβής δε μπορούσα να φανταστώ πόσο πολυπλεύρως θα μπορούσε να διαμορφώσει τον υποψήφιο διδάκτορα, ως ερευνητή και ως προσωπικότητα, όπως επίσης αγνοούσα πως το ταξίδι αυτό θα ήταν σημαντικότερο του προορισμού..

Για την ολοκλήρωση της διατριβής ήταν απαραίτητη η παρουσία ανθρώπων, οι οποίοι από τη πλευρά τους και με το δικό τους τρόπο ο καθένας με υποστήριξαν. Θα ήθελα προτού ολοκληρωθεί η εκπόνηση της Διδακτορικής Διατριβής να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς:

Τους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη. Παρόλο το βάρος της ασθένειάς τους, προθύμως δέχθηκαν να υποβληθούν σε βιοψία μυός, χωρίς να είναι απαραίτητο για τη διάγνωση ή θεραπεία της ασθένειάς τους, αποτελώντας ζωηρό παράδειγμα προσφοράς προς την επιστήμη.

Τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής μου: Τον Καθηγητή Ιωάννη Νανά, επιβλέποντα της διατριβής μου, χωρίς τη συνδρομή του οποίου δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί η παρούσα μελέτη. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για τις συμβουλές του, καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου επέδειξε και τη στήριξη που μου παρέσχε. Αποτέλεσε παράδειγμα ήθους και αδιαπραγμάτευτης και αμέριστης προσφοράς προς τον ασθενή.

Την Καθηγήτρια Μαρία Αναστασίου-Νανά για τις εύστοχες παρατηρήσεις και την καθοδήγησή της στην ολοκλήρωση της μελέτης, καθώς επίσης και για το παράδειγμά της στην ηθική της έρευνας.

Τον Καθηγητή Εμμανουήλ Αγαπητό για την ένθερμη συμμετοχή του και την στήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της διατριβής.

Το Λέκτορα Τάσο Φιλίππου και τον Καθηγητή Μιχαήλ Κουτσιλέρη, χωρίς τη συμβολή των οποίων δεν θα ήταν εφικτή η σε βάθος ανάλυση και αξιολόγηση ενός σημαντικού και καθοριστικού μέρους της μελέτης. Θα ήθελα ιδιαιτέρως να ευχαριστήσω το συνεργάτη Τάσο Φιλίππου για την επιμέλεια και αρτιότητα της εργασίας του, για την άμεση απόκριση του στα ερωτήματά και προβληματισμούς μου και για την άρτια συνεργασία μας.

Την Επίκουρη Καθηγήτρια Δέσποινα Σανούδου για το ιδιαίτερο ενδιαφέρον που επέδειξε, για τη πολύτιμη βοήθειά της και τις εύστοχες παρατηρήσεις της.

Την κα Δήμητρα Ροντογιάννη για την πολύτιμη βοήθειά της στην ανάλυση των δειγμάτων και για την προθυμία που επέδειξε.

Τους στενούς μου συνεργάτες και φίλους Σταύρο Δημόπουλο και Λευτέρη Καρατζάνο που βοήθησαν πολυεπίπεδα στην τελεσφόρηση της παρούσας διατριβής, αλλά και στην προσωπική μου εξέλιξη στο χώρο της έρευνας. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω για τη βοήθεια τους τον Θανάση Τασούλη, τον Θοδωρή Πιτσόλη, τη Δέσποινα Βιολιδάκη και το Σωτήρη Γυφτόπουλο.

Δε θα μπορούσα να μην αναφέρω τον αείμνηστο Ιωάννη Τερροβίτη τόσο για τη συμβολή του στη διατριβή αλλά κυρίως γιατί αποτέλεσε πρότυπο ερευνητή και ανθρώπου.

Ιδιαίτερος όμως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Σεραφείμ Νανά, χωρίς τη βοήθεια και στήριξη του οποίου δεν θα ήταν δυνατόν να ξεκινήσει και να τελεσφορήσει η παρούσα διατριβή. Νοιώθω βαθειά ευγνωμοσύνη στο πρόσωπό του, διότι άνοιξε το δρόμο, για το προσωπικό μου ταξίδι στο χώρο της έρευνας. Κυρίως όμως θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για τις αρχές που μου δίδαξε, για την αξία της ηθικής στην έρευνα, για την προσφορά στον ασθενή και στο συνάνθρωπο. Δε θα μπορούσα να μην αναφερθώ στο άριστο κλίμα συνεργασίας που έχει διαμορφώσει, στις ευκαιρίες που μου έδωσε και μου δίνει απλόχερα όλα αυτά τα χρόνια, στην διαθεσιμότητα του να ακούσει τους προβληματισμούς και αγωνίες μου και στην αισιοδοξία του, που διαδραμάτισε καθοριστικό ρόλο σε στιγμές που η μελέτη κλονίσθηκε από ατυχή γεγονότα.

Τέλος, νοιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω τους δικούς μου ανθρώπους, τους γονείς μου, την αδερφή μου Ανδρομάχη και τη Σμαράγδα για την συμπαράσταση που μου έχουν παράσχει σε πολλαπλά επίπεδα.



ΙΙ. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικές πληροφορίες

- **Εθνικότητα:** Ελληνική
- **Ημερομηνία γέννησης:** 18.08.1982
- **Δημότης:** Παραβόλας, Νομού Αιτωλοακαρνανίας
- **Διεύθυνση κατοικίας:** Τριβόλη 2, Κουκάκι, Αθήνα
- **Επικοινωνία:** Τηλέφωνο: 6977785235, E-mail: giorgtz@yahoo.gr,
- **Οικογενειακή κατάσταση:** Άγαμος

Σπουδές

- **2000:** Αποφοίτηση από το 13^ο Λύκειο Πειραιά με βαθμό 19,77
- **9/2000:** Εισαγωγή στην Ιατρική σχολή Αθηνών (19.730 μόρια)
- **2006:** Αποφοίτηση από την Ιατρική σχολή του ΕΚΠΑ με βαθμό λίαν καλώς (7,6)

Άδειες άσκησης επαγγέλματος

- **2/2007:** Άδεια άσκησης Ιατρικού επαγγέλματος

Επαγγελματική εμπειρία

- **10/2006-2/2007:** Επιστημονικός συνεργάτης- Εσωτερικός βοηθός ΜΕΘ1 (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας), ΓΝΑ Ευαγγελισμός
- **2/2007-2/2008:** Υπηρέτηση στρατιωτικής θητείας:
 - Ιατρός στο στρατιωτικό νοσοκομείο 401 ΓΣΝΑ(3/07-5/07),
 - Ιατρός στρατιωτικής μονάδος Β'ΕΑΝΕΘ Καλλονής Μυτιλήνης (5/07-7/07),
 - Ιατρός στρατιωτικής μονάδος 2^α Μοίρα Αλεξιπρωτιστών (8/07-2/08)
- **2/2008-4/2009:** Επιστημονικός συνεργάτης- Εσωτερικός βοηθός ΜΕΘ1 (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας), ΓΝΑ Ευαγγελισμός
- **1/06/08–1/4/09:** Ιατρός Τμήματος εργοσπιρομετρίας / Καρδιο-αναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης, Μονάδα νοσημάτων θώρακος, Ευγενίδειο νοσοκομείο, ΕΚΠΑ
- **4/2009 – 4/2010:** Αγροτικός ιατρός. Άγονο αγροτικό ιατρείο Σιτομένων
- **6/2010 – 5/2012:** Ειδικευόμενος ιατρός Α' Παθολογικής κλινικής, ΓΝΑ Σισμανόγλειο/ Παράρτημα
- **5/2012 – 5/2013:** Ειδικευόμενος ιατρός Καρδιολογικής κλινικής, ΓΝΑ Αγρινίου
- **11/2013 – τώρα:** Ειδικευόμενος ιατρός Καρδιολογικής κλινικής, ΓΝΑ Λαϊκό

Διδακτικό – Εκπαιδευτικό έργο

- **01/2007 - Σήμερα:** Εκπαιδευτής στα κλινικά φροντιστήρια «ΚΑΡΠΑ» του κατ' επιλογήν μαθήματος «Α' βοηθειών», της Ιατρικής σχολής, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», και του εργαστηρίου Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση του μεταπτυχιακού «Εντατική Νοσηλευτική», της Ιατρικής σχολής, Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»
- **2009- Σήμερα:** Εκπαιδευτής σεμιναρίου Πρώτων βοηθειών, Ιατρική σχολή-ΕΚΠΑ

Ερευνητική Δραστηριότητα

- **12/2006 - Σήμερα:** Εκπόνηση διδακτορικής διατριβής στην Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα: «Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μυοπάθεια σκελετικού μυός· επιδράσεις του προγράμματος αποκατάστασης»
- **9/2006 - Σήμερα:** Τακτική παρακολούθηση ως επιστημονικός συνεργάτης στο Εργαστήριο Εργοσπιρομετρίας και του Προγράμματος Καρδιο-Αναπνευστικής Αποκατάστασης, Μονάδα Νοσημάτων Θώρακος, Ευγενίδειο Νοσοκομείο και στη κλινική της Εντατικής Θεραπείας νοσοκομείου Ευαγγελισμός
- **1/06/08–1/5/09:** Διενέργεια και αξιολόγηση καρδιοναπνευστικών δοκιμασιών κόπωσης του Εργαστηρίου Εργοσπιρομετρίας της Μονάδος Νοσημάτων Θώρακος, ΕΚΠΑ, «Ευγενίδειο Νοσοκομείο»

Διακρίσεις -Βραβεία

- **6-8/02/2009/:** 2^ο Βραβείο καλύτερης εργασίας στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας για την εργασία με τίτλο: «Αποτελέσματα προπονητικού προγράμματος αποκατάστασης στον αναπνευστικό αναερόβιο ουδό σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»
- **12-14/2/2010:** Βραβείο καλύτερης αναρτημένης εργασίας στο 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας για την εργασία με τίτλο: «Μεταβολές της περιφερικής μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση»
- **12-14/2/2010:** Έπαινος καλύτερης εργασίας στο 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας για την εργασία με τίτλο: «Ικανότητα για Άσκηση και Αναπνευστικά Χαρακτηριστικά των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια και συνυπάρχουσα Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια»
- **18-20/2/2010:** Βραβείο καλύτερης αναρτημένης εργασίας στο Σεμινάριο ομάδων εργασίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρίας για την εργασία με τίτλο: «Οι βλαπτικές επιδράσεις της υπεροξίας στη περιφερική μικροκυκλοφορία ασθενών με Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση». [1^{ος} Συγγραφέας]
- **26-29/4/2012:** Βραβείο στο 22^ο European meeting on Hypertension and cardiovascular prevention, για την εργασία με τίτλο "Muscle microcirculation alterations in newly untreated patients with arterial hypertension and relation to dippingstatus". [1^{ος} Συγγραφέας]
- **3-4/2/2012:** 2^ο Βραβείο καλύτερης εργασίας στο 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, για την εργασία με τίτλο: « Η οξεία επίδραση της άσκησης στην περιφερική μικροκυκλοφορία ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»
- **1-3/2/2013:** Έπαινος στο 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, για την εργασία με τίτλο: «Ευεργετική επίδραση διαλειμματικής άσκησης στη περιφερική μυοπάθεια ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια». [1^{ος} Συγγραφέας]
- **31/1-2/2/14:** Έπαινος στο 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, για την εργασία με τίτλο: «Αναστροφή της περιφερικής μυοπάθειας μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης διαλειμματικής άσκησης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια». [1^{ος} Συγγραφέας]

Μέλος επιστημονικών εταιριών

- **2008 - Σήμερα:** Ιδρυτικό μέλος της «Ελληνικής Εταιρίας Εργοσπιρομετρίας Άσκησης και Αποκατάστασης» (ΕΛΕΡΓΑ)
- **2012 - Σήμερα:** Μέλος της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας
- **2012 - Σήμερα:** Μέλος της ομάδας εργασίας περιφερικής κυκλοφορίας της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας
- **2012 - Σήμερα:** Μέλος της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας Υπερήχων

Δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά σχετικές με τη διδακτορική διατριβή

1. S. Dimopoulos, S. Drakos, J. Terrovitis, **G. Tzanis**, S. Nanas
“Improvement in respiratory muscle dysfunction with continuous-flow left ventricular assist devices”
Journal of heart and lung transplantation 2010; 29(8):906-8
2. C. Manetos, S. Dimopoulos, **G. Tzanis**, S. Vakrou, A. Tasoulis, C. Kapelios, V. Agapitou, A. Ntalianis, J. Terrovitis, S. Nanas
“Skeletal muscle microcirculatory abnormalities are associated with exercise intolerance, ventilatory inefficiency and impaired autonomic control in heart failure”
J Heart Lung Transplantation 2011; 30(12):1403-8
3. **G. Tzanis**, S. Dimopoulos, V. Agapitou, S. Nanas
“Exercise Intolerance in Chronic Heart Failure: The Role of Cortisol and the Catabolic State”
Curr Heart Fail Rep. 2013; 11(1): 70-9
4. **G. Tzanis**, S. Dimopoulos, E. Karatzanos, A. Tasoulis, J. Terrovitis, D. Rontogianni, S. Nanas
“Effects of exercise training on skeletal muscle fiber type distribution in chronic heart failure patients”
Health Science Journal 2014; 8(1): 116-25

Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά περιοδικά σχετικές με τη διατριβή

1. **Γ. Τζάνης**, Σ. Δημόπουλος, Α. Τασούλης, Σ. Νανάς
«Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μυοπάθεια σκελετικού μυός· Ο ρόλος της άσκησης»
Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2009;26(4):479-495

Δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά

1. S. Dimopoulos, M. Anastasiou-Nana, F. Katsaros, Ou. Papazachou, **G. Tzanis**, V. Gerovasili, H. Pozios, Ch. Roussos, J. Nanas, S. Nanas
“Impairment of autonomic nervous system activity in patients with pulmonary arterial hypertension: A case control study”
Journal of Cardiac Failure 2009; 15(10):882-9
2. V. Gerovasili, S. Dimopoulos, **G. Tzanis**, M. Anastasiou-Nana, S. Nanas
“Utilizing arteriovenous occlusion technique with NIRS technology”
International Journal of Industrial Ergonomics 2010; 40(2):218-222
3. **G. Tzanis**, I. Vasileiadis, D. Zervakis, E. Karatzanos, S. Dimopoulos, T. Pitsolis, E. Tripodaki, V. Gerovasili, Ch. Routsis, S. Nanas
“Maximum inspiratory pressure, a surrogate parameter for the assessment of critical illness polyneuromyopathy”
BMC Anesthesiol 2011; 11(14)
4. S. Dimopoulos, **G. Tzanis**, C. Manetos, A. Tasoulis, A. Mpouchla, E. Tseliou, N. Diakos, J. Terrovitis, S. Nanas
“Peripheral muscle microcirculatory alterations in patients with pulmonary arterial hypertension”
Respiratory Care 2013; 58(12):2134-41
5. A. Tasoulis, S. Dimopoulos, E. Repasos, C. Manetos, **G. Tzanis**, V. Sousonis, O. Papazachou, J. Terrovitis, S. Nanas
“Respiratory drive and breathing pattern abnormalities are related to exercise intolerance in chronic heart failure patients”
Respir Physiol Neurobiol. 2013; 17;192C:90-4

6. T. Loukas, I. Vasileiadis, H. Anastasiou, E. Karatzanos, V. Gerovasili, E. Nana, **G. Tzanis**, S. Nanas
 “Resuscitation after cardiac arrest in a septic porcine model: adding vasopressin vs epinephrine alone administration”
BMC Res Notes. 2014; 4;7(1):492

Ανακοινώσεις - Περιλήψεις σε Διεθνή Συνέδρια σχετικές με τη Διδακτορική Διατριβή

1. V. Gerovasili, C. Pierakos, S. Dimopoulos, E. Kaldara, S. Kourtidou, S. Sarafoglou, M. Kravari, J. Venetsanakos, **G. Tzanis**, S. Nanas
 “Muscle microcirculation alterations increase with disease severity in chronic heart failure patients”
27th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, 27–30/3/2007, Brussels, Belgium,
Critical Care, 2007; 11(Supplement 2):S107
2. L. Karatzanos, S. Dimopoulos, **G. Tzanis**, V. Agapitou, H. Pozios, A. Bouchla, E. Zerva, S. Nanas
 “Interval aerobic exercise training in CHF rehabilitation”
EuroPRevent Congress, 6-9/5/2009, Stockholm, Sweden
Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009; 16(1 supplement):S51
3. S. Dimopoulos, **G. Tzanis**, A. Tasoulis, A. Mpouchla, C. Manetos, N. Diakos, E. Tseliou, I. Pozios, L. Katsaros, S. Nanas
 “Reversal of respiratory muscles dysfunction and exercise capacity improvement after continuous-flow left ventricular assist device implantation”
ACC.10, 59th Annual Scientific Conference, 14-16/3/2010, Atlanta, Georgia
JACC 2010; 55(10A):A81.E766
4. C. Manetos, S. Dimopoulos, V. Agapitou, M. Bonios, **G. Tzanis**, E. Karatzanos, E. Tseliou, S. Nanas
 “Microcirculatory abnormalities assessed by Near Infrared Spectroscopy in relation to CHF severity”
EuroPRevent 2010, 5-7/5/2010, Prague, Czech Republic
Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010; 17(Supplement 2)
5. **G. Tzanis**, S. Dimopoulos, A. Mpouchla D. Koudoumas, K. Malliaras, S. Drakos, J. Terrovitis, C. Manetos, A. Tasoulis, S. Nanas
 “Effects of continuous flow left ventricular assist device implantation on exercise capacity of heart failure patients”
14th State of the art; Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 18-19/6/2010, Athens, Greece
6. C. Manetos, S. Dimopoulos, V. Agapitou, **G. Tzanis**, C. Kapelios, E. Charitatos, G. Mitsiou, N. Souvaliotis, E. Kaldara, S. Nanas
 “Skeletal muscle microcirculatory abnormalities are associated with impaired autonomic control in heart failure patients”
15th State of the art; Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 7-9/4/2011, Athens, Greece
7. **G.Tzanis**, S.Dimopoulos, A.Mpouchla, A.Tasoulis, C.Manetos, N.Diakos, D.Koudoumas, S.Drakos, J.Terrovitis, S.Nanas
 “Respiratory function improvement after continuous-flow left ventricular assist device implantation in CHF”

15th State of the art; Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 7-9/4/2011, Athens, Greece

8. **G.Tzanis**, T. Pitsolis, D. Volidaki, S. Dimopoulos, E. Karatzanos, A. Tasoulis, C. Kapelios, D. Rontogianni, J. Terrovitis, S. Nanas
 "Effects Of Exercise Training On Skeletal Muscle Fiber Type Distribution And Aerobic Capacity In Patients With Heart Failure – A Case Control Study"
3rd World heart failure congress, 29/11/2012-2/12/2012, Istanbul, Turkey
Cardiovascular Therapeutics, 2012; 30(s1):OP77
9. A. Philippou, **G. Tzanis**, T. Pitsolis, S. Dimopoulos, E. Karatzanos, O. Papazachou, V. Sousonis, J. Terrovitis, M. Koutsilieris, S. Nanas
 "Insulin-like growth factor 1 bioregulation system in skeletal muscle after exercise training in patients with heart failure"
3rd World heart failure congress, 29/11/2012-2/12/2012, Istanbul, Turkey
Cardiovascular Therapeutics, 2012; 30(s1):MPP49
10. **G. Tzanis**, S. Dimopoulos, E. Karatzanos, T. Pitsolis, A. Tasoulis, D. Violidaki, V. Sousonis, J. Terrovitis, D. Rontogianni, S. Nanas
 "Effects of high intensity interval exercise training on skeletal muscle fiber type distribution and aerobic capacity in patients with heart failure."
EuroPRevent 2013, 18-20/4/2013, Praque, Rome, Italy
Eur J Prev Cardiol, 2013; 20 (Supplement)
11. **G. Tzanis**, S. Dimopoulos, E. Karatzanos, E. Kaldara, N. Panagopoulou, G. Mitsiou, A. Tasoulis, T. Pitsolis, J. Terrovitis, D. Rontogianni, S. Nanas
 "Capillary density and aerobic capacity improvement after interval exercise training in patients with heart failure"
23rd ESH, European meeting on Hypertension and cardiovascular prevention, 14-17/6/2013, Milan, Italy
Journal of Hypertension, 2013; 31(e-Supplement A):e456
12. **G. Tzanis**, A. Philippou, S. Dimopoulos, E. Karatzanos, V. Sousonis, C. Kapelios, D. Rontogianni, J. Terrovitis, M. Koutsilieris, S. Nanas
 "Anabolic effects of interval exercise training on skeletal muscle of patients with chronic heart failure"
ESC Congress 2013, 31/8/2013-4/9/2013, Amsterdam, Netherlands
Eur Heart Journal, 2013; 34(Supplement 1): P5787

Ανακοινώσεις - Περιλήψεις σε Ελληνικά συνέδρια σχετικές με τη διατριβή

1. Σ. Κουρτίδου, Β. Γεροβασίλη, Χ. Πιεράκος, Σ. Δημόπουλος, Λ. Καλδάρη, Μ. Κράβαρη, Ι. Βενετσανάκος, **Γ. Τζάνης**, Μ. Αναστασίου-Νανά, Σ. Νανάς
 «Μελέτη των διαταραχών της μικροκυκλοφορίας του σκελετικού μυός σε σχέση με τη βαρύτητα της Χ.Κ.Α.»
33^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2-5/5/2007, Αθήνα
2. Χ. Μανέτος, **Γ. Τζάνης**, Σ. Δημόπουλος, Σ. Δράκος, Α. Μπούχλα, Φ. Κατσαρός, Α. Τασούλης, Ν. Διάκος, Σ. Νανάς
 «Αντλία μηχανικής υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας (Invad) και ικανότητα προς άσκηση ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»
10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 6-8/2/2009, Αθήνα
3. Α. Μπούχλα, **Γ. Τζάνης**, Χ. Μανέτος, Σ. Δημόπουλος, Α. Τασούλης, Σ. Δράκος, Λ. Καρατζάνος, Α. Γεωργαντάς, Ι. Τερροβίτης, Σ. Νανάς
 «Μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς μετά την εμφύτευση (LVAD)»
35^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 5-9/5/2009, Αθήνα

4. **Γ. Τζάνης**, Α. Μπούχλα, Γ. Μαλιάρας, Α. Τασούλης, Σ. Δημόπουλος, Χ. Μανέτος, Ου. Παπαζάχου, Δ. Κουδουμάς, Χ. Πάντσιος, Σ. Νανάς
«Η επίδραση της μηχανικής υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας με αντλία (Invad) στην εισπνευστική ικανότητα των αναπνευστικών μυών και την αναπνευστική ενόρμηση ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»
10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 6-8/2/2009, Αθήνα
5. Α. Φιλίππου, **Γ. Τζάνης**, Θ. Πισόλης, Σ. Δημόπουλος, Ε. Καρατζάνος, Ο. Παπαζάχου, Β. Σουσόνης, Ι. Τερροβίτης, Μ. Κουτσιλιέρης, Σ. Νανάς
“Αναβολική επίδραση προγράμματος άσκησης στον περιφερικό μυ σε ασθενείς με ΧΚΑ”
14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, 9-11/11/12, Αθήνα
6. **Γ. Τζάνης**, Δ. Βολιδάκη, Θ. Πισόλης, Σ. Δημόπουλος, Ε. Καρατζάνος, Α. Τασούλης, Χ. Καπέλιος, Ι. Τερροβίτης, Δ. Ροντογιάννη, Σ. Νανάς
«Επιδράσεις προγράμματος αποκατάστασης στην περιφερική μυοπάθεια και την αερόβια ικανότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια»
14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, 9-11/11/12, Αθήνα
7. **Γ. Τζάνης**, Α. Φιλίππου, Σ. Δημόπουλος, Α. Νταλιάνης, Ε. Καρατζάνος, Θ. Πισόλης, Α. Τασούλης, Ι. Τερροβίτης, Δ. Ροντογιάννη, Μ. Κουτσιλιέρης, Σ. Νανάς
“Ευεργετική επίδραση διαλειμματικής άσκησης στη περιφερική μυοπάθεια ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια”
14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 1-3/2/2013, Αθήνα
8. **Γ. Τζάνης**, Α. Φιλίππου, Σ. Δημόπουλος, Ε. Καρατζάνος, Ε. Καλδάρα, Θ. Πισόλης, Α. Τασούλης, Δ. Ροντογιάννη, Μ. Κουτσιλιέρης, Σ. Νανάς
«Αναστροφή της περιφερικής μυοπάθειας μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης διαλειμματικής άσκησης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»
15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 31/1-2/2/14, Αθήνα

Ανακοινώσεις - Περιλήψεις σε Διεθνή συνέδρια

1. Α. Bouchla, **G. Tzanis**, V. Gerovasili, E. Kaldara, A. Tasoulis, L. Karatzanos, S. Dimopoulos, M. Anastasiou-Nana, S. Nanas
“Effects of exercise training on early recovery O2 kinetics after CPET in CHF patients”
EuroPrevent (EACPR) 2nd Annual Congress, 19-21/04/07, Madrid, Spain
Eur J Cardiov Prev Reh, 2007; 14(Supplement 1):S98
2. I. Vasileiadis, P. Roditis, S. Dimopoulos, D. Sakellariou, A. Tasoulis, **G. Tzanis**, V. Ladis, A. Aessopos, S. Nanas
“Impaired oxygen kinetics during constant work-load exercise in B-thalassemia major”
11th State of the art: Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 20-22/04/07, Athens, Greece
3. S. Dimopoulos, I. Venetsanakos, S. Drakos, M. Anastasiou-Nana, M. Kravari, T. Kourtidou, **G. Tzanis**, A. Tasoulis, C. Roussos, S. Nanas
“Early heart rate recovery after exercise and exercise intolerance in patients with primary pulmonary hypertension”
17th European Society of Hypertension Annual Congress, 12-15/06/07, Milan, Italy
J Hypertension, 2007; 25(Supplement 2):S367
4. V. Gerovasili, K. Stefanidis, K. Vitzilaios, E. Karatzanos, E. Papadopoulos, **G. Tzanis**, C. Routsis, D. Zervakis, V. Markaki, S. Nanas
“Efficacy of electrical muscle stimulation on preserving the muscle mass of critically ill patients”
28th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine Brussels, Belgium. 18-21/3/2008
Critical Care, 2008; 12(Supplement 2):P516

5. V. Nanou, E. Armeniakou, V. Gerovasili, A. Tasoulis, G. Perpati, M. Leontis, **G. Tzanis**, Ch. Roussos, S. Nanas, E. Pouliou, S. Nanas
 "Near infrared spectroscopy (NIRS) and muscle metabolic defect during early recovery from maximal exercise in patients with cystic fibrosis (CF)"
ATS, 16-21/5/2008, Toronto, Canada
Am J Respir Crit Care Med, 2008; 177:A456
6. **G. Tzanis**, V. Gerovasili, A. Pappas, E. Tripodakis, E. Karatzanos, E. Anastasiou, S. Nanas "Near infrared spectroscopy and severity scores in critically ill patients"
12th State of the art: Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 11-13/4/08, Athens, Greece
7. T. Loukas, E. Anastasiou, V. Gerovasili, **G. Tzanis**, E. Nana, A. Priovolos, A. Tasoulis, A. Papalois, S. Nanas
 "CPR algorithm in sepsis. An experimental study"
12th State of the art: Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 11-13/4/08, Athens, Greece
8. S. Dimopoulos, A. Tasoulis, G. Maroulidis, A. Georgantas, L. Karatzanos, K. Malliaras, **G. Tzanis**, M. Kravari, M. Anastasiou-Nana, S. Nanas
 "Early heart rate recovery after exercise in relation to resting haemodynamic status in CHF patients"
12th State of the art: Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 11-13/4/08, Athens, Greece
9. A. Pappas, E. Lagoudianakis, E. Tripodakis, V. Gerovasili, L. Karatzanos, **G. Tzanis**, V. Markaki, Ch. Routsis, S. Nanas
 "Liver tissue oxygenation in critically ill patients"
12th State of the art: Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 11-13/4/08, Athens, Greece
10. A. Tasoulis, O. Papazachou, E. Karatzanos, E. Tsagalou, **G. Tzanis**, A. Bouchla, S. Dimopoulos, G. Mansolas, K. Malliaras, S. Nanas
 "Improvement of oxygen uptake economy after an exercise training program in chronic heart failure patients"
12th State of the art: Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 11-13/4/08, Athens, Greece
11. P. Roditis, S. Dimopoulos, A. Tasoulis, A. Mpouchla, J. Venetsanakos, **G. Tzanis**, E. Kaldara, O. Papazachou, S. Drakos, S. Nanas
 "Interval training effects on oxygen kinetics in heart failure patients"
Heart Failure Congress, 14-17/06/2008, Milan, Italy
Eur J Heart Failure, 2008; 7(Supplement 1):P73
12. **G. Tzanis**, D. Zervakis, V. Gerovasili, A. Pappas, E. Tripodaki, I. Tachliabouris, V. Fili, C. Routsis, V. Markaki, S. Nanas
 "The involvement of inspiratory muscles in critically illness polyneuromyopathy"
ESICM, 21 Annual Congress, 21-24/9/2008, Lisbon, Portugal
Intensive Care Med, 2008; 34(Supplement 1):S81
13. A. Pappas, E. Tripodaki, V. Gerovasili, L. Karatzanos, **G. Tzanis**, V. Markaki, C. Routsis, E. Lagoudianakis, S. Nanas
 "Assessment of liver dysfunction in critically ill patients with transcutaneous near infrared spectroscopy (NIRS)"
ESICM, 21 Annual Congress, 21-24/9/2008, Lisbon, Portugal
Intensive Care Med, 2008; 34(Supplement 1):S59
14. S. Dimopoulos, S. Nanas, E. Manios, **G. Tzanis**, E. Alexaki, C. Manetos, F. Michas, O. Papazachou, E. Koroboki, N. Zakopoulos

“NIRS occlusion technique detects tissue oxygenation abnormalities in newly untreated hypertensive patients”

13th State of the art; Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 11-13/4/2009, Athens, Greece

15. **G.Tzanis**, V. Gerovasili, D. Zervakis, L. Karatzanos, T. Pitsolis, S. Kolias, E. Douka, C. Routsis, S. Nanas

“Maximum inspiratory pressure may be used as surrogate parameter for the diagnosis of critical illness polyneuromyopathy”

13th State of the art; Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 11-13/4/2009, Athens, Greece

16. S. Dimopoulos, S. Nanas, E. Manios, **G. Tzanis**, E. Alexaki, C. Manetos, F. Michas, O. Papazachou, E. Koroboki, N. Zakopoulos

“NIRS occlusion technique detects tissue oxygenation abnormalities in newly untreated hypertensive patients”

19th European Society of Hypertension Annual Congress, 12-16/06/2009, Milan, Italy:

J Hypertension, 2009; 27(Supplement 4):S388

17. **G. Tzanis**, D. Zervakis, V. Gerovasili, E. Karatzanos, E. Tripodaki, T. Pitsolis, V. Markaki, S. Kolias, C. Routsis, S. Nanas

“Maximum inspiratory pressure may be used as surrogate parameter for the diagnosis of critical illness polyneuromyopathy”

ESCIM, 22 Annual congress, 11-14/10/2009, Vienna, Austria

Intensive Care Med, 2009; 35(Supplement 1):S301:1175

18. S. Dimopoulos, **G. Tzanis**, A. Bouchla, A. Tasoulis, C. Manetos, L. Samartzis, N. Diakos, S. Nanas

“Attenuated heart rate recovery is related to exercise intolerance early after left ventricular assist device implantation in CHF patients”

EuroPrevent 2010, 5-7/5/2010, Prague, Czech Republic

Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010; 17(Supplement 2)

19. **G. Tzanis**, D. Zervakis, V. Gerovasili, S. Dimopoulos, I. Vasileiadis, L. Karatzanos, S. Nanas

“Maximum inspiratory pressure, a surrogate parameter for the assessment of critical illness polyneuromyopathy”

ATS, 14-19/5/2010, New Orleans, LA

Am J Respir Crit Care Med, 2010; 181:A6710

20. Tasoulis, S. Dimopoulos, A. Mpouchla, **G.Tzanis**, M. Kravari, N. Diakos, L. Katsaros, E. Repassos, C. Pantsios, S. Nanas

“The breathing pattern and exercise capacity profile in chronic heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease”

Heart Failure Congress, 29.05-1.06/2010, Berlin, Germany

Eur J Heart Failure, 2010; 9(Supplement 1)

21. S. Dimopoulos, **G. Tzanis**, Ch. Manetos, A. Tasoulis, A. Mpouchla, I. Pozios, M. Bonios, E. Tseliou, Z. Margari, S. Nanas

“Peripheral muscle microcirculatory alterations in patients with pulmonary arterial hypertension”

Heart Failure Congress, 29.05-1.06/2010, Berlin, Germany

Eur J Heart Failure, 2010; 9(Supplement 1)

22. C. Manetos, S. Dimopoulos, **G. Tzanis**, M. Kravari, V. Agapitou, M. Bonios, N. Souvaliotis, N. Diakos, E. Kaldara, S. Nanas
 “Chronic heart failure severity relates to microcirculatory abnormalities assessed by near infrared spectroscopy”
14th State of the art; Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 18-19/6/2010, Athens, Greece
23. S. Dimopoulos, **G. Tzanis**, A. Tasoulis, V. Agapitou, L. Samartzis, M. Kravari, F. Katsaros, I. Pozios, J. Terrovitis, S. Nanas
 “Impairment of autonomic nervous system activity in patients with pulmonary arterial hypertension”
14th State of the art; Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 18-19/6/2010, Athens, Greece
24. S. Dimopoulos, **G. Tzanis**, C. Manetos, A. Tasoulis, V. Gerovasili, E. Tseliou, V. Agapitou, N. Diakos, J. Terrovitis, S. Nanas
 “Peripheral Skeletal Muscle Microcirculatory Abnormalities In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension”
ATS, 13-18/5/2011, Denver, Colorado
Am J Respir Crit Care Med, 2011; 183:A5920
25. S. Dimopoulos, **G. Tzanis**, A. Tasoulis, V. Gerovasili, V. Agapitou, C. Manetos, F. Katsaros, N. Souvaliotis, J. Terrovitis, S. Nanas
 “Cardiac Autonomic Nervous System Derangement During Exercise In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension”
ATS, 13-18/5/2011, Denver, Colorado
Am J Respir Crit Care Med, 2011; 183:A2007
26. S. Dimopoulos, A. Ntalianis, A. Tasoulis, C. Kapelios, C. Manetos, S. Koutroumpi, V. Agapitou, **G. Tzanis**, S. Sventzouri, J. Terrovitis, S. Nanas
 “Peak oxygen pulse in mild chronic heart failure patients – the effects of beta-blockers”
21st ESH, 17-20/6/2011, Milan, Italy
Journal of Hypertension, 2011; 29(e-Supplement A):e521
27. L. Samartzis, S. Dimopoulos, M. Tziogourou, E. Kaldara, G. Mitsiou, N. Diakos, **G. Tzanis**, A. Georgantas, J. Terrovitis, S. Nanas
 “Personality traits of the patients affects quality of life in chronic heart failure”
22nd ESH, European meeting on Hypertension and cardiovascular prevention, 26-29/4/2012, London, Great Britain
Journal of Hypertension, 2012; 31(e-Supplement A):e563
28. **G. Tzanis**, S. Dimopoulos, E. Manios, E. Koroboki, C. Manetos, F. Michas, M. Koutroumbi, E. Alexaki, N. Zakopoulos, S. Nanas
 “Muscle microcirculation alterations in newly untreated patients with arterial hypertension and relation to dipping status”
22nd ESH, European meeting on Hypertension and cardiovascular prevention, 26-29/4/2012, London, Great Britain
Journal of Hypertension, 2012; 31(e-Supplement A):e591
29. L. Samartzis, S. Dimopoulos, E. Karatzanos, A. Tasoulis, **G. Tzanis**, V. Agapitou, S. Gyftopoulos, S. Nanas
 “Neuroticism personality trait predicts depression in patients with chronic heart failure during exercise training rehabilitation program”
8th World congress for neurorehabilitation 2014, 8-12/4/2014, Istanbul, Turkey

Ανακοινώσεις - Περιλήψεις σε Ελληνικά συνέδρια

1. Β. Γεροβασίλη, Ν. Βασιάκος, Θ. Λούκας, Κ. Κρητικός, **Γ. Τζάνης**, Π. Ρενιέρης, Α. Μπούχλα, Μ. Ποριάζη, Ε. Αγγελόπουλος, Σ. Νανάς
«Ανάπτυξη λογισμικού για τη βελτιστοποίηση των εξετάσεων πολλαπλής επιλογής σε φοιτητές της ιατρικής στο μάθημα της εντατικής θεραπείας».
33^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2-5/5/2007, Αθήνα
2. **Γ. Τζάνης**, Σ. Δημόπουλος, Α. Τασούλης, Ο. Σακελλαρίου, Α. Μπούχλα, Σ. Νανάς
«Συσχέτιση της κινητικής του O₂ κατά τη περίοδο της ανάκαμψης της άσκησης με αιμοδυναμικές παραμέτρους ηρεμίας σε ασθενείς με ΧΚΑ»
9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 1-3/2/2008, Αθήνα
3. Τ. Κουρτίδου, Σ. Δημόπουλος, Β. Γεροβασίλη, Α. Τασούλης, **Γ. Τζάνης**, Α. Γεωργαντάς, Σ. Νανάς
«Αξιολόγηση με τη βοήθεια του ιστικού οξύμετρου της επίδρασης της δοβουταμίνης ή λεβοσιμενδάνης στην περιφερική μικροκυκλοφορία ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου»
9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 1-3/2/2008, Αθήνα
4. Θ. Λούκας, Ε. Αναστασίου, Β. Γεροβασίλη, **Γ. Τζάνης**, Ε. Νανά, Α. Παπαλόης, Σ. Νανάς
«Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση στη πειραματική σήψη»
34^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 20-24/5/2008, Αθήνα
5. Λ. Καρατζάνος, Β. Γεροβασίλη, Κ. Στεφανίδης, Κ. Βιτζηλαίος, Ε. Παπαδόπουλος, **Γ. Τζάνης**, Β. Μαρκάκη, Δ. Ζερβάκης, Χ. Ρούτση, Σ. Νανάς
«Ο ηλεκτρομυϊκός ερεθισμός μπορεί να συμβάλει στη διατήρηση της μυϊκής μάζας ασθενών της ΜΕΘ»
34^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 20-24/5/2008, Αθήνα
6. Β. Αγαπητού, Ε. Κάργα, Σ. Δημόπουλος, Ν. Διάκος, Μ. Κράβαρη, Λ. Καρατζάνος, **Γ. Τζάνης**, Α. Μπούχλα, Α. Τασούλης, Ι. Τερροβίτης, Σ. Νανάς, Μ. Αναστασίου-Νανά
«Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και ικανότητα για άσκηση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»
10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 6-8/2/2009, Αθήνα
7. Λ. Καρατζάνος, Ε. Ζέρβα, Λ. Καλδάρα, Χ. Μανέτος, **Γ. Τζάνης**, Ε. Ρεπάσος, Α. Τασούλης, Σ. Δημόπουλος, Λ. Τριανταφύλλου, Η. Ποζιός, Σ. Νανάς
«Αποτελέσματα προπονητικού προγράμματος αποκατάστασης στον αναπνευστικό αναερόβιο ουδό σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»
10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 6-8/2/2009, Αθήνα
8. Θ. Τασούλης, Σ. Δημόπουλος, **Γ. Τζάνης**, Χ. Μανέτος, Σ. Δράκος, Β. Αγαπητού, Α. Μπούχλα, Ε. Τσέλιου, Λ. Τριανταφύλλου, Ι. Τερροβίτης, Σ. Νανάς
«Συσχέτιση της αναπνευστικής ενόρμησης με την βαρύτητα και την ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια»
10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 6-8/2/2009, Αθήνα
9. Σ. Δημόπουλος, Φ. Κατσαρός, Ου. Παπαζάχου, **Γ. Τζάνης**, Β. Γεροβασίλη, Η. Πόζιος, Σ. Νανάς, Μ. Αναστασίου-Νανά
«Δυσλειτουργία αυτονόμου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση»
10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 6-8/2/2009, Αθήνα
10. Α. Γεωργαντάς, Σ. Δημόπουλος, Α. Τασούλης, Λ. Καρατζάνος, Δ. Κουδούμας, **Γ. Τζάνης**, Β. Αγαπητού, Α. Νταλιάνης, Σ. Νανάς
«Μελέτη της επίδρασης των προγραμμάτων αποκατάστασης στην αναπνευστική λειτουργία κατά την πρώιμη ανάκαμψη μετά από δοκιμασία κοπώσεως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια»

35° Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 5-9/5/2009, Αθήνα

11. **Γ. Τζάνης**, Ι. Βασιλειάδης, Δ. Ζερβάκης, Ε. Καρατζάνος, Θ. Πιτσόλης, Ε. Τριποδάκη, Β. Γεροβασίλη, Χ. Ρούτση, Σ. Νανάς
«Η μέγιστη δύναμη των εισπνευστικών μυών ως ένας επιπρόσθετος παράγοντας στην αξιολόγηση της πολυνευρομυοπάθειας του βαρέως πάσχοντα»

12° Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, 6-8/11/2009, Αθήνα

12. **Γ. Τζάνης**, Ι. Βασιλειάδης, Δ. Ζερβάκης, Α. Καρατζάνος, Β. Γεροβασίλη, Θ. Πιτσόλης, Ν. Παπαδοπούλου, Γ. Μήτσιου, Χ. Ρούτση, Σ. Νανάς
«Ο απογαλακτισμός από τον μηχανικό αερισμό σε ασθενείς με πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος, ο ρόλος της μέγιστης δύναμης των εισπνευστικών μυών»

19° Ετήσιο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Φυσιοθεραπείας, 6-8/11/2009, Αθήνα

13. Σ. Δημόπουλος, **Γ. Τζάνης**, Χ. Μανέτος, Α. Τασούλης, Α. Μπούχλα, Λ. Σαμαρτζής, Ι. Τεροβίτης, Ν. Διάκος, Σ. Νανάς
«Μεταβολές της περιφερικής μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση»

11° Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 12-14/2/2010, Αθήνα

14. Χ. Μανέτος, Σ. Δημόπουλος, **Γ. Τζάνης**, Μ. Κράβαρη, Α. Μπούχλα, Σ. Νανάς
«Η αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας μέσω της μεθόδου NIRS και του αγγειακού αποκλεισμού σε ασθενείς με ΧΚΑ»

11° Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 12-14/2/2010, Αθήνα

15. Α. Τασούλης, Σ. Δημόπουλος, Α. Μπούχλα, Χ. Μανέτος, **Γ. Τζάνης**, Ι. Τεροβίτης, Σ. Νανάς
«Ικανότητα για Άσκηση και Αναπνευστικά Χαρακτηριστικά των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια και συνυπάρχουσα Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια»

11° Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 12-14/2/2010, Αθήνα

16. Α. Μπούχλα, Σ. Δημόπουλος, Χ. Μανέτος, **Γ. Τζάνης**, Β. Αγαπητού, Α. Τασούλης, Ν. Διάκος, Ι. Τεροβίτης, Σ. Νανάς
«Η μερική πίεση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα ($P_{et}CO_2$) κατά την ηρεμία και την άσκηση σχετίζεται με τη βαρύτητα των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ)»

11° Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 12-14/2/2010, Αθήνα

17. Λ. Σαμαρτζής, Σ. Δημόπουλος, Ε. Καρατζάνος, Α. Τασούλης, **Γ. Τζάνης**, Ι. Τεροβίτης, Σ. Νανάς
«Η ποιότητα ζωής στους ασθενείς με Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια: Ο ρόλος της κατάθλιψης»

11° Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 12-14/2/2010, Αθήνα

18. Α. Μπούχλα, Σ. Δημόπουλος, Χ. Μανέτος, **Γ. Τζάνης**, Β. Αγαπητού, Μ. Κραβαρή, Ε. Καρατζάνος, Ν. Διάκος, Η. Πόζιος, Ι. Τεροβίτης, Σ. Νανάς
«Το προφίλ της μερικής τελοεκπνευστικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα ($P_{et}CO_2$) κατά τη διάρκεια της άσκησης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»

36° Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 5-7/2/2010, Αθήνα

19. **Γ. Τζάνης**, Σ. Δημόπουλος, Ε. Μανιός, Ε. Αλεξάκη, Χ. Μανέτος, Φ. Μίχας, Ο. Παπαζάχου, Ε. Κορομπόκη, Ν. Ζακόπουλος, Σ. Νανάς
«Μεταβολές της μικροκυκλοφορίας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, με τη μέθοδο της εγγύς του υπερύθρου φασματοσκοπίας»

36° Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 5-7/2/2010, Αθήνα

20. **Γ. Τζάνης**, Σ. Δημόπουλος, Χ. Μανέτος, Α. Τασούλης, Α. Μπούχλα, Λ. Σαμαρτζής, Χ. Πιτσακλή, Η. Πόζιος, Σ. Νανάς

«Οι βλαπτικές επιδράσεις της υπεροξίας στη περιφερική μικροκυκλοφορία ασθενών με Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση»

Ομάδες Εργασίας Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρίας, 18-20/2/2010, Θεσσαλονίκη

21. Χ. Μανέτος, Σ. Δημόπουλος, Β. Αγαπητού, Χ. Καπέλιος, **Γ. Τζάνης**, Λ. Καρατζάνος, Β. Σουσώνης, Ε. Καλδάρα, Ι. Τερροβίτης, Σ. Νανάς

«Η οξεία επίδραση της άσκησης στη περιφερική μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»

13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 3-5/2/2012, Αθήνα

22. Α. Τασούλης, Σ. Δημόπουλος, Λ. Καρατζάνος, **Γ. Τζάνης**, Ε. Τριποδάκη, Χ. Μανέτος, Β. Αγαπητού, Ε. Καλδάρα, Ι. Τερροβίτης, Σ. Νανάς

«Τελοεκπνευστικό διοξείδιο (petco2) σε σχέση με την ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»

13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 3-5/2/2012, Αθήνα

23. **Γ. Τζάνης**, Σ. Δημόπουλος, Ε. Μανιός, Ε. Κορομπόκη, Χ. Μανέτος, Φ. Μίχας, Μ. Κουτρουμπή, Ε. Αλεξάκη, Ν. Ζακόπουλος, Σ. Νανάς

«Μεταβολές της μικροκυκλοφορίας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και συσχέτιση με την 24ωρη διακύμανση της αρτηριακής πίεσης»

38^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 16-19/5/2012, Αθήνα

24. Ν. Παναγοπούλου, Σ. Δημόπουλος, **Γ. Τζάνης**, Χ. Μανέτος, Α. Τασούλης, Γ. Μήτσιου, Σ. Καρανίκας, Σ. Βάκρου, Β. Σουσώνης, Ε. Καλδάρα, Ζ. Μάργαρη, Σ. Νανάς

«Διαταραχές στη συστηματική περιφερική μικροκυκλοφορία ασθενών με Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση»

14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, 9-11/11/12, Αθήνα

25. Σ. Δημόπουλος, Α. Τασούλης, Ο. Παπαζάχου, **Γ. Τζάνης**, Ν. Παναγοπούλου, Μ. Κουτρουμπή, Χ. Μανέτος, Β. Αγαπητού, Χ. Καπέλιος, Α. Νταλιάνης, Ι. Τερροβίτης, Σ. Νανάς

«Διαταραχές της αναπνευστικής ενόρμησης ασθενών με τελικού σταδίου Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια: Ευεργετικές επιδράσεις της μηχανικής υποβοήθησης της αριστεράς κοιλίας»

14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, 9-11/11/12, Αθήνα

26. Ν. Παναγοπούλου, Σ. Δημόπουλος, Α. Τασούλης, Λ. Καρατζάνος, **Γ. Τζάνης**, Ο. Παπαζάχου, Μ. Κουτρουμπή, Σ. Σβεντζούρη, Ε. Καλδάρα, Θ. Κυπριανού, Ι. Τερροβίτης, Σ. Νανάς

«Η επίδραση προγράμματος άσκησης στην περιοδική αναπνοή σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»

14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 1-3/2/2013, Αθήνα

27. **Γ. Τζάνης**, Μ. Μπόνου, Ι. Μπαρμπετσέας
«Θρόμβωση προσθετικής αορτικής βαλβίδας»

13^ο Ετήσιο Σεμινάριο Κλινικής Υπερηχογραφίας των Καρδιαγγειακών Παθήσεων, Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, 15-16/5/2014, Αθήνα

28. Ν. Παναγοπούλου, Α. Τασούλης, Σ. Δημόπουλος, Λ. Καρατζάνος, **Γ. Τζάνης**, Α. Νταλιάνης, Ο. Παπαζάχου, Χ. Μανέτος, Ι. Τερροβίτης, Σ. Νανάς

«Η επίδραση προγράμματος αποκατάστασης στην περιοδική αναπνοή και την αναπνευστική ενόρμηση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»

39^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 22-25/5/2013, Αθήνα

Ελληνικές δημοσιεύσεις σε κεφάλαια συγγραμμάτων

1. **Γ. Τζάνης**, Σ. Δημόπουλος, Σ. Νανάς.
«Αμβλύ τραύμα καρδιάς, Διαγνωστική προσπέλαση»

Τιμητικός τόμος Καθηγητού Μύρωνος Μαυρικάκη

2. Λ. Σαμαρτζής, Σ. Δημόπουλος, Χ. Μανέτος, **Γ. Τζάνης**, Α. Τασούλης, Μ. Τζιόγκουρου, Ε. Τσέλιου, Ν. Διάκος, Ι. Τερροβίτης, Ι. Νανάς, Σ. Νανάς
«Η ποιότητα ζωής στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζεται από τη διάσταση του νευρωτισμού»
Τιμητικός τόμος Καθηγητού Γεώργιου Χριστοδούλου, Αθήνα 2012

Συμμετοχή στη συγγραφή επιστημονικών βιβλίων

1. **Σ. Νανάς.** «Πρώτες Βοήθειες – Καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση»
Συγγραφέας κεφαλαίου «Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο».
Εκδόσεις Παρισιάνος, 2009, Αθήνα
2. **Σ. Νανάς.** «Προνοσοκομειακή Επείγουσα Ιατρική - Πρώτες Βοήθειες: ΚαρδιοΠνευμονική Αναζωογόνηση»
Συγγραφέας κεφαλαίου «Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο».
Εκδόσεις Παρισιάνος, 2013, Αθήνα

Γλώσσες

- **Ελληνικά:** Μητρική γλώσσα
- **Αγγλικά:** Πτυχία: FCE of Cambridge
- **Γερμανικά:** Πτυχία: Goethe-Zertifikat B2

Γνώση Ηλεκτρονικών υπολογιστών

- **Γνώση υπολογιστών:** Άριστη
- **Επεξεργασία εικόνας:** Πολύ καλή
- **Επεξεργασία video/ήχου:** Πολύ καλή
- **Internet:** Άριστη
- **Word:** Άριστη
- **Excel:** Καλή
- **Powerpoint:** Άριστη
- **Access:** Καλή

Γνώση στατιστικής

- **Βασική γνώση:** Πολύ καλή
- **Χρήση στατιστικού προγράμματος SPSS:** Πολύ καλή

ΙΙΙ. ΠΙΝΑΚΑΣ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Όροι στην Ελληνική γλώσσα

ΑΥΑΚ	Αντλία Υποβοήθησης Αριστεράς Κοιλίας
ΧΚΑ	Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια
ΚΑ	Καρδιακή Ανεπάρκεια
ΚΑΔΚ	Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης
ΜΕ	Μέγιστη Επανάληψη

Όροι στην Αγγλική γλώσσα

ΑΤ	Κατανάλωση οξυγόνου στον αναερόβιο ουδό
BMI	Body Mass Index
CSA	Cross Section Area
EF	Ejection Fraction
IGF-1	Insulin Growth Factor - 1
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVAD	Left Ventricle Assist Device
MIP	Maximal Inspiratory Pressure
NYHA	New York Heart Association
RT-PCR	Real-Time Polymerase Chain Reaction
VO ₂ peak	Μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου
VE/VCO ₂ slope	Κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα
VO ₂ /t-slope	Η πρώτου βαθμού κλίση της μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης
WRp	Peak Work Rate

ΙV. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα πολυδιάστατο κλινικό σύνδρομο, οφειλόμενο σε πολλά αίτια, που αντανakλά το άθροισμα πολλαπλών ανατομικών, λειτουργικών και βιολογικών διαταραχών και που επιδεινώνεται από πολλούς παράγοντες. Συνεπώς οι ορισμοί που κατά καιρούς έχουν δοθεί οριοθετούν μια μόνο σκοπιά του συνδρόμου.

Περιγραφές της καρδιακής ανεπάρκειας υπάρχουν από την αρχαιότητα. Αναφορές στην αρχαία Αίγυπτο περιγράφουν «Η καρδιά είναι κουρασμένη. Αυτό σημαίνει η καρδιά δεν ομιλεί ή τα αγγεία της καρδιάς είναι βουβά. Όταν υπάρχει κατακλυσμός της καρδιάς, ο σίελος είναι άφθονος, έτσι το σώμα είναι αδύνατο» (Ebers Papyrus, 1600 π.Χ.). Ενώ αναφορές στην καρδιακή καχεξία που παρατηρείται στο σύνδρομο της ΚΑ υπάρχουν και από την ιατρική σχολή που ίδρυσε ο Ιπποκράτης, 2300 χρόνια πριν. Ωστόσο η φύση της πάθησης δεν ήταν κατανοητή μέχρι της περιγραφής των αρχών της κυκλοφορίας από τον William Harvey το 1628. Η ανακάλυψη από τον Röntgen των ακτίνων Χ και η ανάπτυξη από τον Einthoven του ηλεκτροκαρδιογραφήματος τη δεκαετία του 1890 οδήγησε στη βελτίωση του πλαισίου έρευνας της καρδιακής ανεπάρκειας.

Στις ημέρες μας, η ΚΑ μπορεί να οριστεί ως η αδυναμία της δομής του μυοκαρδίου ή της λειτουργίας του, που οδηγεί σε ανεπάρκεια να διατηρήσει την καρδιακή παροχή αναλόγως των μεταβολικών αναγκών, με φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης (ή με κόστος τις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης) [1]. Είναι το κλινικό σύνδρομο που μπορεί να αποτελέσει τη κατάληξη όλων των καρδιακών παθήσεων. Κλινικά ορίζεται ως το σύνδρομο κατά το οποίο οι ασθενείς εμφανίζουν τυπικά συμπτώματα (δύσπνοια προσπαθείας, ορθόπνοια, κόπωση και μυϊκό κάματο κτλ.) και σημεία (αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, τρίζοντες στην ακρόαση των πνευμόνων, οιδήματα, ιδίως των κάτω άκρων, παρεκτοπισμένη καρδιακή ώση κτλ.) που προκαλούνται από δομική ή λειτουργική διαταραχή του μυοκαρδίου.

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία (American Heart Association-AHA) προτείνει ένα σύστημα ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας που περιλαμβάνει τα παρακάτω 4 στάδια [2]:

Πίνακας 1. Στάδια στην εξέλιξη της ΧΚΑ κατά ΑΗΑ

Στάδιο	Βαρύτητα ανάλογα με τη φυσική δραστηριότητα
A	Ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ χωρίς ανατομικές ή λειτουργικές καρδιακές διαταραχές ή συμπτώματα ΚΑ (ΑΥ, ΣΔ, αθηροσκληρυντική νόσο, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, οικογενειακό ιστορικό μυοκαρδιοπάθειας)
B	Ασθενείς με ανατομικές ή λειτουργικές καρδιακές διαταραχές χωρίς σημεία/συμπτώματα ΚΑ (παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου, αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας συμπεριλαμβανομένης της υπερτροφίας και του χαμηλού κλάσματος εξώθησης, ασυμπτωματικής βαλβιδοπάθειας)
Γ	Ασθενείς με ανατομικές ή λειτουργικές καρδιακές διαταραχές και (τρέχοντα ή παλαιότερα) σημεία/συμπτώματα ΚΑ (δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας και δύσπνοια/κόπωση προσπάθειας, μείωση της ικανότητας για άσκηση)
Δ	Ασθενείς με σοβαρή συμπτωματολογία και υποτροπιάζουσα ΚΑ που παρά τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή έχουν ανάγκη από συνεχή νοσοκομειακή υποστήριξη κι εξειδικευμένη ιατρική παρέμβαση

Διαχωρισμοί της ΚΑ έχουν προταθεί, επίσης, και βάσει του κλάσματος εξώθησης (ΚΕ) αριστεράς κοιλίας (Left ventricular ejection fraction, LVEF), του χρόνου επέλευσης των συμπτωμάτων, της βαρύτητας των συμπτωμάτων και της επηρεασμένης συστολικής ή διαστολικής λειτουργίας.

Με βάση το κλάσμα εξώθησης διαχωρίζεται σε ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ και σε ΚΑ με ελαττωμένο ΚΕ. Το κλάσμα εξώθησης θεωρείται σημαντική παράμετρος στη ΚΑ λόγω της προγνωστικής και κλινικής του αξίας. Η ΚΑ με ελαττωμένο ΚΕ και σοβαρή συστολική δυσλειτουργία περιλαμβάνει ασθενείς με $EF \leq 35\%$, ενώ Η ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ περιλαμβάνει ασθενείς με $EF > 40-50\%$ ενώ το $EF: 35-50\%$ αποτελεί την ήπια συστολική δυσλειτουργία.

Με βάση το χρόνο επέλευσης των συμπτωμάτων της ΚΑ, διαχωρίζεται σε *χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια* (ΧΚΑ), όταν τα συμπτώματα υπάρχουν για μεγάλο διάστημα και συνήθως με σταδιακή προοδευτική εγκατάσταση, και σε *οξεία ΚΑ* όταν τα συμπτώματα εγκαθίστανται οξέως (όπως μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου). Γνωστή ΚΑ υπό αγωγή με σταθερά συμπτώματα και σημεία για τουλάχιστον ένα μήνα ορίζεται ως *σταθερή ΧΚΑ*. Όταν στη ΧΚΑ υπάρχει αιφνίδια επιδείνωση των συμπτωμάτων που χρήζει εισαγωγής στο νοσοκομείο, τότε μιλάμε για *απορύθμιση ΧΚΑ*.

Βάση της βαρύτητας των συμπτωμάτων και έκπτωσης της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς η ΧΚΑ ταξινομείται κατά NYHA (New York Heart Association) ως εξής:

Πίνακας 2. Ταξινόμηση ΧΚΑ με βάση τη λειτουργική ικανότητα (κατά NYHA)

Κλάση κατά NYHA	Βαρύτητα ανάλογα με τη φυσική δραστηριότητα
I	Χωρίς περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα
II	Ήπιος περιορισμός. Η έντονη δραστηριότητα προκαλεί κόπωση/δύσπνοια
III	Σημαντικός περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα ήπιας έντασης, με πρόκληση κόπωσης, δύσπνοιας
IV	Συμπτώματα στη ηρεμία (δύσπνοια/ορθόπνοια). Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε δραστηριότητας, ή εκτέλεση με σοβαρή επιδείνωση των συμπτωμάτων

Συχνή, επίσης, είναι η διάκριση ανάμεσα στη *συστολική* και *διαστολική* ΚΑ. Ωστόσο, αυτή η διάκριση είναι κατά κάποιο τρόπο αυθαίρετη. Οι πλειονότητα των ασθενών έχουν συστολική και διαστολική δυσλειτουργία στην ηρεμία ή στην άσκηση. Η συστολική και διαστολική ΚΑ δε θα πρέπει να εξετάζεται ως χωριστή νοσολογική οντότητα.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Ο επιπολασμός της ΧΚΑ είναι συνεχώς αυξανόμενος, γεγονός που αποδίδεται στη γήρανση του πληθυσμού (με τη πρόοδο της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης της σύγχρονης ιατρικής), στην αύξηση της

επιβίωσης ασθενών με στεφανιαία νόσο, στη βελτίωση της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου, και στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης (που αποτελούν τις συχνότερες αιτίες για ΚΑ). Κατά προσέγγιση 1-3% του ενήλικου πληθυσμού των ανεπτυγμένων χωρών έχει ΚΑ, ενώ σε ηλικίες μεγαλύτερες των 70 ετών το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε >10% [3]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες εκτιμάται ότι πάνω από 5 εκατομμύρια ενήλικες (>20 ετών) (επιπολασμός περίπου 3%) έχουν ΧΚΑ και εκτιμάται ότι από το έτος 2010 μέχρι το 2030 ο επιπολασμός της νόσου θα αυξηθεί >46%, έχοντας ως συνέπεια >8 εκατομμύρια άνθρωποι άνω των 18 ετών να νοσήσουν από ΧΚΑ [4]. Ετησίως υπάρχουν 825.000 νέες περιπτώσεις ΚΑ, ενώ η επίπτωση της νόσου προσεγγίζει το 10% του πληθυσμού, για άτομα άνω των 65 ετών [4]. Το 2010, το 1 στα 9 πιστοποιητικά θανάτου (279.098 θάνατοι) στις Ηνωμένες Πολιτείες περιελάμβαναν στις συνοσηρότητες την ΚΑ, ενώ η ΚΑ ήταν η υποκείμενη αιτία θανάτου των 57.757 εξ αυτών (21%) [4].

Υπάρχουν πολλές αιτίες ΧΚΑ, και αυτό διαφέρει ανά περιοχή στο κόσμο. Η μέση ηλικία εμφάνισης ΧΚΑ είναι τα 75 έτη. Στις νεαρότερες ηλικίες η ΚΑ είναι συχνότερη στους άνδρες από τις γυναίκες, γεγονός που συμβαίνει λόγω του υψηλότερου επιπολασμού της στεφανιαίας νόσου στους άρρενες νεαρότερης ηλικίας. Στους ηλικιωμένους εξισώνεται η διαφορά στα δύο φύλλα.

Η θνησιμότητα της ΧΚΑ ανά ηλικία φαίνεται να μειώνεται, γεγονός που οφείλεται στη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση. Πριν το 1990, η 5ετής επιβίωση ανέρχονταν σε 30-40 %. Στις ημέρες μας με τη πρόοδο της θεραπευτικής στρατηγικής, οι επανεισαγωγές στο νοσοκομείο (ελάττωση κατά 30-40 %) και η επιβίωση των ασθενών βελτιώθηκαν σημαντικά [5]. Η πρόγνωση όμως παραμένει δυσμενής παρόλο που ορισμένοι ασθενείς επιβιώνουν για περισσότερα χρόνια.

3. ΑΙΤΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο, που προκύπτει από κάθε ανατομική ή λειτουργική διαταραχή του μυοκαρδίου η οποία διαταράσσει την ικανότητα πλήρωσης ή εξώθησης της αριστερής

κοιλίας. Μπορεί να είναι συνέπεια διαταραχών του περικαρδίου, του μυοκαρδίου, του ενδοκαρδίου ή των μεγάλων αγγείων, αλλά το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών παρουσιάζει την κλινική αυτή συμπτωματολογία λόγω διαταραχής της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας.

Τα συνηθέστερα αίτια καρδιακής δυσλειτουργίας είναι: η βλάβη ή η απώλεια μυοκαρδιακού ιστού, η οξεία ή χρόνια ισχαιμία, οι αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις που παρατηρούνται στην αρτηριακή υπέρταση και οι εμμένουσες ταχυαρρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή). Η στεφανιαία νόσος, η αρτηριακή υπέρταση και η διατατική μυοκαρδιοπάθεια αποτελούν τις κύριες αιτίες ΚΑ στο δυτικό κόσμο. Η στεφανιαία νόσος αποτελεί τη συχνότερη εξ' αυτών, ούσα υπεύθυνη για περίπου 70% των ασθενών με ΧΚΑ.

Τουλάχιστον οι μισοί ασθενείς παρουσιάζουν ΚΑ με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Η στεφανιαία νόσος είναι υπεύθυνη τουλάχιστον για τα 2/3 των περιπτώσεων ΧΚΑ με ελαττωμένο EF, παρόλο που η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης συμμετέχουν. Υπάρχουν και άλλες αιτίες συστολικής ΚΑ, όπως μυοκαρδιοπάθεια από προηγούμενη προσβολή από ιό, από κατάχρηση αλκοόλης, χημειοθεραπευτικά φάρμακα και η ιδιοπαθής διατατική μυοκαρδιοπάθεια (η ακριβής αιτιολογία δεν είναι γνωστή, αλλά γενετικοί παράγοντες φαίνεται να διαδραματίζουν το σημαντικότερο ρόλο στην εκδήλωσή της).

Η ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (που περιλαμβάνει κυρίως τη διαστολική ΚΑ) φαίνεται να έχει διαφορετικό επιδημιολογικό προφίλ και αιτιολογία. Συνήθως την εμφανίζουν οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς, οι παχύσαρκοι και οι γυναίκες, και συχνότερα το υποκείμενο αίτιο είναι η αρτηριακή υπέρταση και η κολπική μαρμαρυγή.

Συνοπτικά τα αίτια της καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Συνήθη αίτια καρδιακής ανεπάρκειας

Στεφανιαία νόσος	Πολλές εκδηλώσεις
Υπέρταση	Συνήθως υπερτροφία αριστεράς κοιλίας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης
Μυοκαρδιοπάθειες	Οικογενείς/γενετικά μεταβιβαζόμενες, Υπερτροφική, Διατακτική, Περιοριστική, Αρρυθμογόνος δυσπλασία δεξιάς κοιλίας, Αταξινόμητες
Φάρμακα	Β-αναστολείς, ανταγωνιστές ασβεστίου, αντιαρρυθμικά, κυτταροτοξικά
Τοξίνες	Αλκοόλ, φάρμακα, κοκαΐνη, κοβάλτιο, μόλυβδος, αρσενικό
Ενδοκρινοπάθειες	Σακχαρώδης διαβήτης, θυρεοειδοπάθεια, Cushing, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, φαιοχρωμοκύττωμα
Διαταραχές θρέψης	Ανεπάρκεια θειαμίνης, σελινίου, καρνιτίνης, παχυσαρκία, καχεξία
Διηθητικά νοσήματα	Σαρκοείδωση, αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση, νοσήματα συνδετικού ιστού
Λοιπά	Νόσος Chagas, HIV, μυοκαρδιοπάθεια λοχείας, νεφρική ανεπάρκεια

Τροποποιημένο από “ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012” [1]

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η χρόνια μυοκαρδιακή δυσλειτουργία πυροδοτεί μια σειρά από αντιρροπιστικούς μηχανισμούς. Η αρχική αντιρρόπηση επωφελεί στην διατήρηση της αιματικής ροής στα ζωτικά όργανα, αργότερα όμως αποδεικνύεται επιζήμια. Η κατανόηση των μηχανισμών αυτών έκανε σαφές πως οι μεταβολές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οι αιμοδυναμικές, νευροορμονικές και ανοσολογικές μεταβολές ως απάντηση στη αρχική μυοκαρδιακή βλάβη, οδηγούν στα συμπτώματα της δύσπνοιας και ελαττωμένης ανοχής στην άσκηση, στη κατακράτηση υγρών και τελικώς στην καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή καχεξία. Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην εξέλιξη του συνδρόμου της ΧΚΑ.

- Φαύλος κύκλος της ΧΚΑ

Η ελαττωμένη καρδιακή παροχή προκαλεί ελαττωμένη αιμάτωση των νεφρών, οδηγώντας σε μειωμένη απέκκριση νατρίου και ύδατος και αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Αυτή η ανταπόκριση βοηθά στη διατήρηση της καρδιακής παροχής στο αρχικό στάδιο, αλλά είναι επιζήμια σε βάθος χρόνου. Αυξάνεται η κατακράτηση υγρών, αλλά κυρίως προκαλεί περαιτέρω βλάβη στο μυοκάρδιο μέσω της ενεργοποίησης αποπτωτικών μηχανισμών, της ίνωσης, και της αύξησης της αρρυθμιογόνου δράσης, που προκαλούνται κυρίως από την αγγειοτενσίνη II και την αλδοστερόνη. Η αναστολή της δράσης των δύο αυτών ορμονών και του ενεργοποιημένου άξονα [μέσω των αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης (αΜΕΑ), ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II (α-ATII) και ανταγωνιστές αλδοστερόνης] βελτίωσε σημαντικά τη πρόγνωση της ΧΚΑ [6].

Η ελάττωση της καρδιακής παροχής γίνεται επίσης αντιληπτή από τους αρτηριακούς τασεοϋποδοχείς, οι οποίοι ανταποκρινόμενοι ενεργοποιούν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, που προκαλεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας. Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, επίσης, δραστηριοποιεί επιπροσθέτως το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Αυτή η υπέρμετρη ενεργοποίηση του συμπαθητικού περιλαμβάνει υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας νοραδρεναλίνης, αυξάνει τη μυοκαρδιακή επιβάρυνση και επιταχύνει τη διαδικασία της ανάστροφης διαμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας, με προοδευτική διάτασή της και αύξηση των τελοδιαστολικών πιέσεών της. Η διακοπή αυτής της συνιστώσας του φαύλου κύκλου μέσω χρήσης β-αναστολέων, βελτιώνει σημαντικά την εξέλιξη του συνδρόμου και την επιβίωση των ασθενών [7].

Δεν είναι όλες οι νευροορμονικές προσαρμογές επιζήμιες στην μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Ως απάντηση στο υψηλό μυοκαρδιακό φορτίο εκκρίνονται μεγαλύτερες ποσότητες BNP (Νατριουρετικό πεπτίδιο εγκεφάλου, Brain Natriuretic Peptide) κυρίως από τα καρδιακά μυοκύτταρα. Το πεπτίδιο αυτό αυξάνει τη νατριούρηση, τη διούρηση και προάγει την αγγειοδιαστολή εξισορροπώντας σε κάποιο βαθμό την αγγειοσύσπαση και τη

κατακράτηση ύδατος και νατρίου που προκαλούνται από άλλες αιμοδυναμικές, νευροορμονικές και αυτονόμου νευρικού διαταραχές.

- Δυσυγχρονισμός των κοιλιών και αρρυθμίες

Η φυσιολογική καρδιακή συστολή προϋποθέτει συγχρονισμένη συστολή των κόλπων και κατόπιν των κοιλιών με ταχεία μετάδοση του ερεθίσματος. Η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και η ανάστροφη διαμόρφωση διαταράσσει τη φυσιολογική ηλεκτρομηχανική συστολή του μυοκαρδίου και προκαλεί δυσυγχρονισμό, επιδεινώνοντας περαιτέρω τη λειτουργία του ως αποδοτικής αντλίας. Μελέτες κατέδειξαν τη θετική προγνωστική αξία του καρδιακού επανασυγχρονισμού με αμφικοιλιακή βηματοδότηση, αλλά και την επίδρασή του στη βελτίωση των συμπτωμάτων της ΧΚΑ σε ασθενείς με ελαττωμένο EF και δυσυγχρονισμό [8].

Οι κοιλιακές αρρυθμίες είναι επίσης συχνές στη ΧΚΑ. Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός φαίνεται να είναι τα κυκλώματα επανεισόδου που προκαλούνται από ένα συνδυασμό παραγόντων όπως ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού, το ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η μυοκαρδιακή νέκρωση, η ίνωση και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Ο αιφνίδιος αρρυθμιολογικός θάνατος αποτελεί συχνή αιτία θανάτου. Ο κίνδυνος ελαττώνεται με τους β-αναστολείς, τους ανταγωνιστές αλδοστερόνης, καθώς και με τον καρδιακό επανασυγχρονισμό και τους εμφυτεύσιμους απινιδωτές. Η κολπική μαρμαρυγή είναι επίσης μια συχνή αρρυθμία που εμφανίζεται στη ΧΚΑ, η οποία μπορεί επιπροσθέτως να επηρεάσει δυσμενώς την εξέλιξη του συνδρόμου [9].

- Νεφρική δυσλειτουργία

Η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία είναι συχνό εύρημα στη ΧΚΑ που σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση [10]. Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν τουλάχιστον ήπια νεφρική ανεπάρκεια (με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης $<60 \text{ ml/min/1,72m}^2$). Το εύρημα αυτό είναι και αποτέλεσμα ελαττωμένης αιμάτωσης του νεφρού, αλλά η προϋπάρχουσα βλάβη από υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη είναι δυνατόν να αυξήσουν το μέγεθος της βλάβης. Η υποάρδευση των νεφρών μπορεί να επιδεινωθεί με την διουρητική αγωγή, την υπόταση και την αγωγή με α-MEA και α-ATII. Ο

φαύλος κύκλος της προοδευτικής επιδείνωσης νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας (καρδιονεφρικό σύνδρομο) σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση.

- **Αναιμία**

Πολλοί ασθενείς με ΧΚΑ εμφανίζουν αναιμία χρόνιας νόσου. Η παθοφυσιολογία είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με την διαχείριση του σιδήρου [11] και την ευαισθησία των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην ερυθροποιητίνη ως απάντηση στην ιστική υποξία. Η νεφρική ανεπάρκεια, που συχνά συνυπάρχει, μπορεί να συμμετέχει ή και να επιδεινώσει την αναιμία.

- **Μεταβολικές διαταραχές και καρδιακή καχεξία**

Οι σοβαρές παθοφυσιολογικές διαταραχές που παρατηρούνται στη ΧΚΑ οδηγούν σε μορφολογική φθορά και λειτουργικές διαταραχές στα οργανικά συστήματα. Ακραία εκδήλωση αυτής της φθοράς αποτελεί και η καρδιακή καχεξία όπου παρατηρείται σημαντική απώλεια μυϊκού, λιπώδους και ερειστικού ιστού. Η καρδιακή καχεξία σχετίζεται με νευροορμονικές και ανοσολογικές διαταραχές όπως αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων κατεχολαμινών, κορτιζόλης, ρενίνης, αλδοστερόνης και φλεγμονοδών κυτταροκινών όπως ο TNF-α (tumor necrosis factor), οι ιντερλευκίνη 1 και 6, η ιντερφερόνη-γ και ο TGF-β (transforming growth factor -β) [12]. Οι προαναφερθείσες διαταραχές προκαλούν δυσαναλογία μεταξύ αναβολικών και καταβολικών παραγόντων που προωθεί την εξέλιξη του συνδρόμου προς τη καρδιακή καχεξία [12]. Ο μηχανισμός ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού και νευροορμονικού συστήματος θα αναφερθεί εκτενέστερα στη συνέχεια.

- **Σκελετική μυοπάθεια**

Είναι λοιπόν σαφές ότι μια σειρά νευροορμονικών, ανοσολογικών και μεταβολικών δυσλειτουργιών διαδραματίζουν κύριο ρόλο στην εξέλιξη του συνδρόμου, οδηγώντας σε μια ανισορροπία μεταξύ αναβολικών και καταβολικών συστημάτων του οργανισμού που ευθύνεται για τη γενικευμένη φθορά των ιστών του. Οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που αναφέρθηκαν προκαλούν λειτουργικές και ανατομικές βλάβες σε όργανα-στόχους του οργανισμού. Ένα από αυτά τα όργανα είναι ο σκελετικός μυς, ο οποίος στην

καρδιακή ανεπάρκεια αναπτύσσει μια ειδική μυοπάθεια που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη του συνδρόμου, και έτσι από νωρίς προτάθηκε ο ρόλος της «μυϊκής υπόθεσης» στο φαύλο κύκλο της ΧΚΑ [13]. Η ειδική αυτή μυοπάθεια συνοδεύεται από λειτουργικές, μεταβολικές και ιστολογικές μεταβολές του σκελετικού μυός, που θα συζητηθούν χωριστά.

Ένα από τα σημαντικότερα συμπτώματα της ΧΚΑ είναι ο περιορισμός της ικανότητας για άσκηση. Η λειτουργική ικανότητα των ασθενών εξαρτάται από κεντρικές παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας, αλλά και από την περιφερική πρόσληψη του οξυγόνου από τους ιστούς. Βέβαια, η ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ να αυξήσουν την καρδιακή παροχή όταν οι απαιτήσεις είναι αυξημένες, είναι εξ ορισμού περιορισμένη. Η άσκηση, που επάγει περιφερικές μεταβολές, είναι μια ασφαλής και κατάλληλη παρέμβαση για τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και των συμπτωμάτων των ασθενών με ΧΚΑ [14].

5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Πολλά από τα συμπτώματα της ΧΚΑ δεν είναι ειδικά και είναι περιορισμένης διαγνωστικής αξίας, συνεπώς η διάγνωση συχνά είναι δύσκολη. Η ανάδειξη λοιπόν της υποκείμενης καρδιακής νόσου κατέχει κεντρικό ρόλο στη διάγνωση της ΧΚΑ και στη θεραπευτική στρατηγική που θα ακολουθηθεί, καθώς η παθοφυσιολογία της νόσου θα καθορίσει τη θεραπεία (χειρουργική αντικατάσταση βαλβίδος σε βαλβιδοπάθεια, φαρμακευτική αντιμετώπιση στη συστολική ΧΚΑ, κτλ.).

■ Υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς και ηλεκτροκαρδιογράφημα

Είναι οι πιο χρήσιμες εξετάσεις για ασθενή με υποψία ΚΑ. Το υπερηχοκαρδιογράφημα παρέχει άμεσες πληροφορίες για τις διαστάσεις των κοιλιών, τη συστολική και διαστολική λειτουργία, το πάχος των τοιχωμάτων και τη λειτουργία των βαλβίδων. Οι πληροφορίες που μας παρέχει είναι σημαντικές και για την θεραπευτική στρατηγική που θα ακολουθηθεί. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα μας δίνει πληροφορίες για τον καρδιακό ρυθμό και τη μεταγωγή του ηλεκτρικού σήματος. Μπορεί, επίσης, να παρέχει ενδείξεις υπερτροφίας ή κύματα Q (μυοκαρδιακή ουλή), δίνοντας μια κατεύθυνση για την πιθανή αρχική μυοκαρδιακή βλάβη.

Οι πληροφορίες από τις δύο αυτές εξετάσεις μπορούν να κατευθύνουν τη διάγνωση και τη θεραπεία για τους περισσότερους ασθενείς. Περισσότερες διαγνωστικές εξετάσεις χρειάζονται όταν η διάγνωση παραμένει ασαφής ή όταν είναι απαραίτητη περαιτέρω διερεύνηση της υποκείμενης καρδιακής νόσου.

- Νατριουρητικά πεπτίδια

Τα νατριουρητικά πεπτίδια (Natriuretic peptide, NP) είναι μια ομάδα ορμονών που αυξάνονται όταν αυξάνεται η πίεση στις καρδιακές κοιλότητες. Αυξάνονται όμως και σε άλλες περιπτώσεις, όπως σε νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, κολπική μαρμαρυγή, αυξάνονται με την ηλικία, ενώ μπορούν να ελαττωθούν στη παχυσαρκία. Φυσιολογικές τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων, σε ασθενή χωρίς αγωγή, σχεδόν αποκλείουν τη πιθανότητα ΚΑ. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι το BNP και το NT-proBNP (αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του Εγκεφαλικού Νατριουρητικού Πεπτιδίου, N-terminal pro B-type natriuretic peptide). Για ασθενείς με αιφνίδια έναρξη ή οξεία επιδείνωση συμπτωμάτων τιμές NT-proBNP <300 pg/ml και BNP <100 pg/ml αποκλείουν τη καρδιακή προέλευση των συμπτωμάτων.

- Ακτινογραφία θώρακος

Είναι ελαττωμένης διαγνωστικής ακρίβειας για ασθενείς με υποψία ΚΑ. Μπορεί να δείξει πνευμονική συμφόρηση, πλευριτικές συλλογές, διατεταμένες καρδιακές κοιλότητες, καθώς και να διακρίνει άλλες οντότητες που προσομοιάζουν στη συμπτωματολογία με τη ΧΚΑ.

- Εργαστηριακός έλεγχος

Ο αδρός βιοχημικός και αιματολογικός έλεγχος μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες. Σημαντικός είναι και ο προσδιορισμός των θυρεοειδικών ορμονών, καθώς η θυρεοειδοπάθεια μπορεί να μιμηθεί τη ΧΚΑ.

Σε περιπτώσεις που ο κλασικός διαγνωστικός αλγόριθμος δεν προσφέρει επαρκείς πληροφορίες, είναι επιτακτικός πιο ενδελεχής έλεγχος. Ο ασθενής μπορεί να αξιολογηθεί με πιο εξειδικευμένες (επεμβατικές ή μη) τεχνικές, όπως: εξετάσεις κατά τη κόπωση (καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης,

stress υπερηχοκαρδιογραφία, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου), ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία, μαγνητική τομογραφία μυοκαρδίου, σπιρομετρικός έλεγχος, στεφανιογραφία, δεξιός και αριστερός καρδιακός καθετηριασμός και βιοψία μυοκαρδίου.

6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η διάγνωση της ΧΚΑ μπορεί να είναι δύσκολη, ειδικά στα αρχικά στάδια εκδήλωσης της νόσου. Τα συμπτώματα κατευθύνουν τον ιατρό στη διάγνωση, παρόλα αυτά υπάρχουν και λιγότερο τυπικά συμπτώματα. Τα πιο συνήθη (τυπικά) συμπτώματα που απατώνται στη ΧΚΑ είναι ο περιορισμός της ικανότητας για άσκηση (λόγω δύσπνοιας και μυϊκού καμάτου), η δύσπνοια ηρεμίας, η ορθόπνοια και η νυκτερινή παροξυσμική δύσπνοια. Λιγότερο τυπικά συμπτώματα είναι ο νυκτερινός παροξυσμικός βήχας, ο συριγμός, η πρόσληψη βάρους (>2kg/εβδομάδα), η απώλεια βάρους (σε προχωρημένη ΧΚΑ με εμφάνιση καρδιακής καχεξίας), η απώλεια όρεξης, ο μετεωρισμός κοιλίας, η σύγχυση, η κατάθλιψη, το αίσθημα παλμών και η συγκοπή.

Τα περισσότερα κλινικά σημεία που παρουσιάζονται, είναι αποτέλεσμα της κατακράτησης νατρίου και ύδατος, και επομένως στερούνται υψηλής ειδικότητας. Περισσότερο ειδικά σημεία είναι: η αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, το ηπατοσφαγιτιδικό σημείο, ο τρίτος καρδιακός τόνος, η παρεκτοπισμένη καρδιακή ώση και οι παθολογικοί καρδιακοί ήχοι στην ακρόαση (φυσήματα). Λιγότερο ειδικά σημεία αποτελούν: τα περιφερικά οιδήματα (κυρίως ζυμώδη), οι εισπνευστικοί τρίζοντες στην ακρόαση πνευμόνων, η ελάττωση των ήχων κατά την επίκρουση του θώρακα και εξάλειψή τους στις βάσεις των πνευμόνων (επί πλευριτικής συλλογής), η ταχυκαρδία και η ταχύπνοια, η ηπατομεγαλία και ο ασκίτης, και η γενικευμένη καχεξία.

Τα συμπτώματα και τα σημεία ασθενών με ΧΚΑ είναι δύσκολο να αξιολογηθούν σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών όπως: οι παχύσαρκοι, οι υπερήλικες και οι ασθενείς με υποκείμενη πνευμονοπάθεια. Πολύ σημαντικό στην αξιολόγηση των ασθενών με ΧΚΑ είναι η προσεκτική λήψη του ιατρικού

ιστορικού, καθώς μπορεί να καθοδηγήσει την διάγνωση συνοδευόμενο από την προσεκτική κλινική εξέταση του ασθενούς.

Είναι γνωστό ότι η συμπτωματολογία του ασθενούς δε σχετίζεται με τη βαρύτητα της καρδιακής δυσλειτουργίας, ωστόσο, φαίνεται να έχει σημαντική προγνωστική και κλινική αξία. Έτσι, η κλινική εικόνα του ασθενούς μπορεί να αξιολογηθεί με βάση την ταξινόμηση κατά NYHA (Στάδια: I-IV) (Πίνακας 2).

7. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Λόγω της υψηλής επίπτωσης και της υψηλής θνησιμότητας της ΧΚΑ στο γενικό πληθυσμό, γίνεται ολοένα και πιο επιβεβλημένη η εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών. Για το λόγο αυτό, στην παρακολούθηση των ασθενών συμπεριλαμβάνονται μία σειρά κλινικών, εργαστηριακών, απεικονιστικών και επεμβατικών εξετάσεων από τις οποίες προκύπτουν προγνωστικοί δείκτες για τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών αυτών.

Ο καθορισμός της πρόγνωσης της ΧΚΑ είναι πολύπλοκος. Η διαφορετική αιτιολογία, ηλικία, η συνύπαρξη συνοσηροτήτων, οι διαφορές στην εξέλιξη του συνδρόμου και στην έκβαση της νόσου (αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ή προοδευτική επιδείνωση ΧΚΑ μέχρι τελικού σταδίου ανεπάρκειας της αντλίας) είναι σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν. Η επίπτωση των ειδικών θεραπειών στη πρόγνωση της ΧΚΑ συχνά είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες αναφέρονται στο Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Προγνωστικοί δείκτες στη ΧΚΑ**Δημογραφικοί, ιστορικό, κλινική εξέταση**

Ηλικία, φύλλο, εθνικότητα, ταξινόμηση NYHA, Δείκτης μάζας σώματος.
 Σημεία συμφόρησης, αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, τρίτος καρδιακός τόνος, υπόταση, αυξημένη καρδιακή συχνότητα.
 Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, ΧΑΠ, κατάθλιψη.
 Στεφανιαία αιτιολογία

Εργαστηριακοί δείκτες

Νάτριο ορού
 Ηπατικά ένζυμα, χολερυθρίνη
 Κρεατινίνη, Κάθαρση κρεατινίνης, eGFR, ουρία
 Αλβουμίνη, Ουρικό οξύ
 Αιμοσφαιρίνη, Ερυθρά αιμοσφαίρια
 Τροπονίνη I

Νευροορμόνες, κυτταροκίνες

Ρενίνη, αγγειοτενσίνη II, αλδοστερόνη
 Κατεχολαμίνες
 Ενδοθηλίνη I
 Νατριουρητικά πεπτίδια
 Βαζοπρεσίνη
 Κυτταροκίνες
 sST2, Δείκτες κολλαγόνου, Γαλεκτίνη-3

Ηλεκτροκαρδιογραφικοί

Εύρος QRS, Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας
 Κολπική μαρμαρυγή, Κοιλιακές αρρυθμίες
 Διακύμανση καρδιακής συχνότητας

Απεικονιστικοί

Διαστάσεις αριστεράς κοιλίας και κλάσμα εξώθησης. Μέγεθος αριστερού κόλπου
 Καρδιοθωρακικός δείκτης
 Περιοριστικό σύνδρομο στις πιέσεις πλήρωσης
 Παράμετροι δεξιάς κοιλίας
 Αμυλοείδωση
 Ισχαμία, Ζωτικότητα μυοκαρδίου

Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης / Αιμοδυναμικοί παράμετροι

VO₂peak, VE/VCO₂ slope
 Απόσταση βάρδισης 6 λεπτών (κφ >600m)
 Καρδιακός δείκτης, Τελοδιαστολική πίεση αριστεράς κοιλίας, πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών

Τροποποιημένο από “ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012” [1]

Έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη διαστρωμάτωση του κινδύνου στη ΧΚΑ φαίνεται να κατέχει η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) από την οποία προκύπτουν σημαντικοί μεταβολικοί προγνωστικοί δείκτες.

7.1. Ο ρόλος της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης

Η ανάγκη για σφαιρική αξιολόγηση του ασθενούς με ΧΚΑ, που θα περιλαμβάνει το αιμοδυναμικό «προφίλ» αλλά και το ρόλο της περιφέρειας, οδήγησε στον αυξανόμενο ρόλο της ΚΑΔΚ στην εκτίμηση της ΧΚΑ. Η ΚΑΔΚ είναι μια μη επεμβατική, δυναμική μέθοδος, που παρέχει εκτίμηση της ανταπόκρισης του αναπνευστικού, καρδιαγγειακού, αιμοποιητικού, νευροφυσιολογικού και μυοσκελετικού συστήματος στην άσκηση. Βοηθά στην αντικειμενικοποίηση της ικανότητας προς άσκηση και των περιοριστικών συμπτωμάτων των ασθενών με ΧΚΑ. Φυσιολογική ΚΑΔΚ σε συμπτωματικό άτομο χωρίς αγωγή, αποκλείει τη διάγνωση ΧΚΑ.

Η ΚΑΔΚ απέκτησε καθολική αποδοχή στην εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών και είναι πολύτιμη δοκιμασία για να προσδιορίσει τη βαρύτητα της νόσου καθώς και για να παράσχει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες [15, 16] και να καθορίσει υποψηφίους κατάλληλους για μεταμόσχευση καρδιάς [17] ή άλλες επεμβατικές τεχνικές. Αποτελεί, επίσης, τη κατάλληλη μέθοδο για τη συνταγογράφηση της άσκησης σε ασθενείς με ΧΚΑ, καθώς επίσης μπορεί να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα νέων θεραπειών και συσκευών.

Έτσι, η ΚΑΔΚ παρέχει μια ολοκληρωμένη εκτίμηση τόσο της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς, όσο και της βαρύτητας της νόσου, καθώς και της εξελικτικής της πορείας. Στο Σχήμα 1 παρουσιάζεται η αλυσίδα των συστημάτων που συμμετέχουν στην ανταλλαγή των αερίων και που μπορούν έμμεσα να αξιολογηθούν μέσω της ΚΑΔΚ:

Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO_{2peak}) είναι ο καλύτερος δείκτης αξιολόγησης της ικανότητας προς άσκηση και αποτελεί σημαντικό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη που ξεπερνά την αξία κλινικών δεδομένων και δεδομένων δεξιού καθετηριασμού στην εκτίμηση της πρόγνωσης της ΧΚΑ [16].

Σχήμα 1: Η αλυσίδα των συστημάτων που συμμετέχουν στην ανταλλαγή αερίων (O_2/CO_2) από τον εξωτερικό αέρα μέχρι το μυϊκό κύτταρο



Υπάρχουν και άλλες μεταβλητές που παρέχουν σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες όπως: η αναπνευστική απόκριση στη άσκηση (VE/VCO_2 slope) που χρησιμεύει στη σταδιοποίηση του κινδύνου [18] και ξεπερνά την προγνωστική αξία της VO_{2peak} , καθώς δεν απαιτεί μέγιστη δοκιμασία, κι έτσι πρόσφατα χρησιμοποιείται ως ένας νέος, επιπρόσθετος δείκτης διαστρωμάτωσης ασθενών με ΧΚΑ για τη λίστα μεταμόσχευσης [17]. Άλλος σημαντικός δείκτης είναι ο αναερόβιος ουδός (AT), που επίσης δεν απαιτεί μέγιστη δοκιμασία. Μείωση του AT κάτω του 40% της προβλεπομένης VO_{2peak} θεωρείται παθολογική και συνοδεύεται πάντα από μείωση της ικανότητας για άσκηση. Έχει προταθεί ένα κρίσιμο όριο $AT < 11 \text{ ml/kg/min}$ ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στη ΧΚΑ [19]. Εξίσου σημαντική παράμετρος είναι η ύπαρξη και τα χαρακτηριστικά της περιοδικής αναπνοής κατά την άσκηση που δείχθηκε πως έχει προγνωστική αξία ισχυρότερη του VE/VCO_2 slope [20]. Καταλήγοντας, άλλες λιγότερο μελετημένες παράμετροι, όπως παράμετροι υπομέγιστων δοκιμασιών και παράμετροι της φάσης της ανάκαμψης της άσκησης, παρέχουν σημαντικές πληροφορίες και η αξία τους μένει να αποσαφηνιστεί πλήρως. Είναι σαφές, πως ο ρόλος της ΚΑΔΚ είναι καίριας σημασίας στην εκτίμηση της ικανότητας προς άσκηση και την πρόγνωση των ασθενών με ΧΚΑ.

8. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

Η πρόληψη των καρδιοπαθειών και η αποτροπή της εξέλιξης τους σε ΧΚΑ αποτελεί τον κύριο στόχο. Στόχος στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΚΑ είναι η μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ωστόσο, εξίσου

σημαντικό στόχο, ειδικά για τους ηλικιωμένους ασθενείς, αποτελεί η απουσία έντονων περιοριστικών συμπτωμάτων. Στο πίνακα 5 παρατίθενται οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι στη ΧΚΑ.

Πίνακας 5. Θεραπευτικοί στόχοι στη ΧΚΑ	
Πρόγνωση	Μείωση θνητότητας
Νοσηρότητα	Ανακούφιση συμπτωμάτων Βελτίωση ποιότητας ζωής Περιορισμός οιδημάτων Βελτίωση της ικανότητας προς άσκηση (δύσπνοια, κάματος) Μείωση νοσηλείων
Πρόληψη	Αποτροπή & αναστολή εξέλιξης μυοκαρδιακής βλάβης Αναδιαμόρφωση μυοκαρδίου Νοσηλείες

Γενικά μέτρα αποτελούν η τροποποίηση του τρόπου ζωής: ελάττωση του βάρους, διακοπή του καπνίσματος, αποφυγή χρήσης αλκοόλης και άλλων καρδιοτοξικών ουσιών και βελτίωση της λειτουργικής και φυσικής κατάστασης με την άσκηση. Οι φαρμακευτικές θεραπείες περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, του σακχαρώδους διαβήτη, των αρρυθμιών και την κατακράτησης ύδατος.

Σημαντικότερες από τις επεμβατικές θεραπείες αποτελούν ο καρδιακός επανασυγχρονισμός, η επαναγγείωση (χειρουργική ή επεμβατική), η χειρουργική αναδιαμόρφωση αριστεράς κοιλίας, η μηχανική υποβοήθηση του μυοκαρδίου με αντλία υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας (ΑΥΑΚ) και η μεταμόσχευση καρδιάς. Η επαναγγείωση υποβοηθά την λειτουργικότητα του μυοκαρδίου και την απόδοση του ως αντλίας. Ο καρδιακός επανασυγχρονισμός στοχεύει στο να βελτιώσει την αποδοτικότητα των κοιλιών με την ταυτόχρονη βηματοδότησή τους. Η χειρουργική αναδιαμόρφωση αποκαθιστά τη παθολογική γεωμετρία της αριστεράς κοιλίας. Η ΑΥΑΚ και η μεταμόσχευση καρδιάς υποκαθιστούν τη μη αποδοτική καρδιακή λειτουργία σε τελικά στάδια ΧΚΑ. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις στη ΧΚΑ περιλαμβάνονται συνοπτικά στο *Πίνακα 6*. Στο *σχήμα 2* παρουσιάζεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος που ακολουθείται στη συμπτωματική συστολική ΧΚΑ.

Πίνακας 6: Θεραπευτική Στρατηγική στη ΧΚΑ**Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση**

- Γενικές οδηγίες-συμβουλευτικά μέτρα
 - ο Ενημέρωση ασθενούς-συγγενικό περιβάλλον
 - ο Παρακολούθηση σωματικού βάρους
 - ο Δίαιτα
 - Περιορισμός λήψεως υγρών, νατρίου, οίνοπνεύματος
 - ο Αποφυγή καπνίσματος, ταξίδια σε ↑ υψόμετρα, υγρασία, ↑ Τ
 - ο Εμβολιασμοί
 - ο Προσοχή στη λήψη φαρμακευτικών ουσιών όπως:
 - ΜΣΑΦ
 - Αντιαρρυθμικών Ι τάξεως
 - Ανταγωνιστές διαύλων Ca⁺⁺ (βεραπαμίλη, διτιαζέμη)
 - Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
 - Κορτικοστεροειδή
 - Λίθιο
- Προγράμματα άσκησης
 - ο Αερόβια άσκηση ή/και Μυϊκή ενδυνάμωση
 - ο Αναπνευστική άσκηση

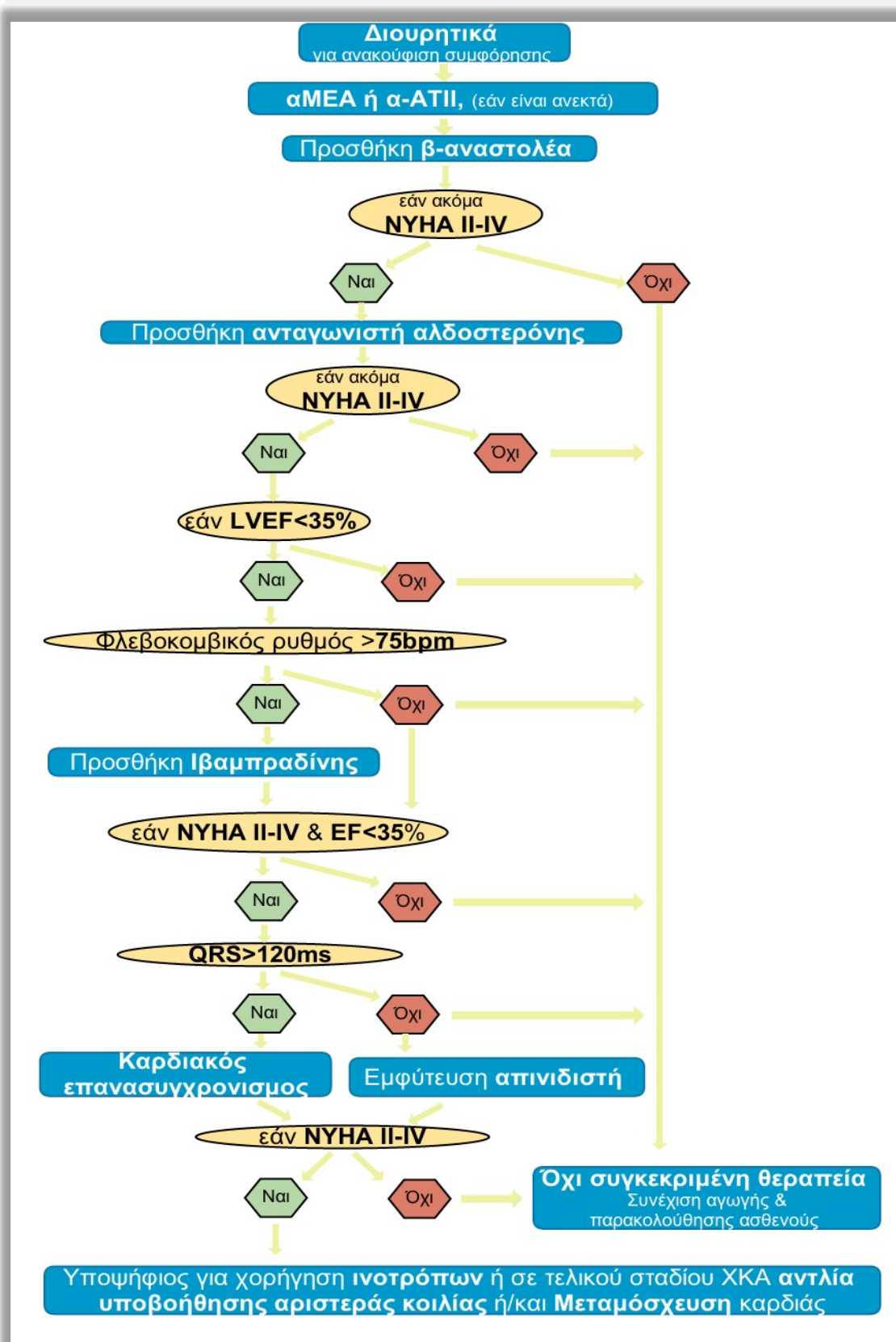
Φαρμακευτική αντιμετώπιση

- α-MEA,
- Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II
- Ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης
- β-αναστολείς
- διουρητικά
- Διγοξίνη
- Αγγειοδιασταλτικά (νιτρώδη/υδραλαζίνη)
- Θετικοί ινότροποι παράγοντες
- Αντιπηκτική αγωγή
- Αντιαρρυθμικά

Αντιμετώπιση επεμβατική - χειρουργική

- Επαναγγείωση (Αγγειοπλαστική και/ή χειρουργείο)
- Επιδιόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας. Αναδιαμόρφωση αριστεράς κοιλίας
- Αμφικοιλιακός βηματοδότης (Θεραπεία επανασυγχρονισμού)
- Εμφύτευση απινιδωτή
- Μεταμόσχευση καρδιάς
- Μηχανική υποβοήθηση (ΑΥΑΚ)
- Αιμοδιήθηση, αιμοδιάλυση

Τροποποιημένο από Διδακτορική Διατριβή του Σταύρου Δημόπουλου «Η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας μετά από καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. 2008»

Σχήμα 2. Θεραπευτικός αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με ΧΚΑ

Τροποποιημένο από "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012" [1]

8.1. Φαρμακευτική αγωγή

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει θεραπευτικές ουσίες που στόχο έχουν να αντιμετωπίσουν της επιζήμιες δράσεις των αντιρροπιστικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται στη ΧΚΑ. Η διγοξίνη έχει χρησιμοποιηθεί για πάνω από 200 έτη, λόγω της θετικής ινότροπης δράσης της και επίσης διότι αντισταθμίζει την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Τα διουρητικά, με κύριο εκπρόσωπο την φουροσεμίδα, ανακουφίζουν από την κατακράτηση υγρών (πνευμονική συμφόρηση και περιφερικά οιδήματα) και βελτιώνουν την ανοχή στην άσκηση. Οι αΜΕΑ (εναλαπρίλη, κατοπρίλη κα.) εμποδίζουν επίσης την ενεργοποίηση του άξονα (ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης). Οι α-ATII, όπως οι βαλσαρτάνη, λοσαρτάνη και καντεσαρτάνη χρησιμοποιούνται κυρίως όταν δεν γίνονται ανεκτοί οι αΜΕΑ και δρουν άμεσα στους υποδοχείς αγγειοτενσίνης, που αποτελούν το καταληκτικό σημείο του άξονα. Οι β-αναστολείς, όπως καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη, νεμπιβολόλη και βισοπρολόλη, χρησιμοποιούνται για την προστατευτική τους δράση από τις βλαβερές επιδράσεις της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αλλά και για να επιβραδύνουν τη καρδιά ώστε να συστέλλεται πιο αποτελεσματικά. Οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη, επλερενόνη) ανταγωνίζονται άμεσα τον άξονα στο καταληκτικό του σημείο.

8.2. Μηχανική υποβοήθηση μυοκαρδίου

Στις μέρες μας η χρόνια υποστήριξη του μυοκαρδίου με αντλία υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας (ΑΥΑΚ, Left ventricle assist device-LVAD) αποτελεί τη γέφυρα προς μεταμόσχευση καθώς και την μόνιμη θεραπεία (destination therapy) για την προχωρημένη, τελικού σταδίου ΧΚΑ σε επιλεγμένους ασθενείς. Η ΑΥΑΚ συμμετέχει στην ανάστροφη διαμόρφωση του μυοκαρδίου, σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή [21]. Η ΑΥΑΚ ως τελική θεραπεία, είτε ως γέφυρα προς μεταμόσχευση, προκαλεί αποφόρτιση της αριστεράς κοιλίας, αιμοδυναμική βελτίωση και βελτιώνει το προσδόκιμο επιβίωσης [22-24].

8.3. Προγράμματα αποκατάστασης

Πρωταρχικός στόχος στην αντιμετώπιση της ΧΚΑ είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Επιπρόσθετοι στόχοι είναι η βελτίωση της ικανότητας των ασθενών για αυτοεξυπηρέτηση, καθώς και της ικανότητας για άσκηση. Σε όλους τους προαναφερθέντες στόχους επιδρά ευεργετικά η άσκηση, επιδρώντας συστηματικά στον οργανισμό, και εμποδίζοντας την εξέλιξη του φαύλου κύκλου της ΧΚΑ (Σχήμα 4). Πολλά από τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης προέρχονται από τις επιδράσεις της στους σκελετικούς μυς, που διαδραματίζουν τον κύριο ρόλο στα περιοριστικά συμπτώματα της ΧΚΑ. Οι επιδράσεις της άσκησης στη ΧΚΑ και τη σκελετική μυοπάθεια θα αναφερθούν στη συνέχεια.

Είναι πλέον σαφές πως ο ρόλος της άσκησης είναι προεξάρχουσας σημασίας στη θεραπευτική φάρετρα σταθεροποιημένων ασθενών με ΧΚΑ. Αυτή η γνώση άλλαξε την αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΚΑ. Παλιότερα στους ασθενείς συστήνονταν να αποφεύγουν την άσκηση. Σήμερα όμως, μετά τη διαπίστωση των σημαντικών ευεργετικών επιδράσεων της άσκησης σε πολλαπλά επίπεδα, οι ασθενείς ενθαρρύνονται να ασκούνται και να συμμετέχουν σε προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης [25].

9. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ

Η περιφερική μυοπάθεια εντάσσεται στο πλαίσιο των σοβαρών βλαπτικών μεταβολών που επιφέρει η καρδιακή ανεπάρκεια στα οργανικά συστήματα. Η φθορά των ιστών (μυϊκού, σκελετικού, λιπώδους) του σώματος έχει άλλωστε από παλιά καταδειχθεί ως μια από τις σοβαρές επιπλοκές της καρδιακής ανεπάρκειας. Η φθορά που παρατηρείται έχει ως ακραία συνιστώσα την καχεξία. Η καρδιακή καχεξία είναι σοβαρή επιπλοκή της προχωρημένης ΧΚΑ που σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση [26].

Είναι ήδη γνωστό από την ιστορία της ιατρικής επιστήμης, πως στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται σημαντική απώλεια βάρους και φθορά των ιστών του σώματος. Παλαιότερες αναφορές μας μεταφέρουν 2300 χρόνια πριν, στην ιατρική σχολή που ίδρυσε ο Ιπποκράτης. Αναφέρεται στα κείμενα «Η σάρκα καταναλίσκεται και γίνεται νερό,... η κοιλιά γεμίζει νερό,

τα χέρια και τα πόδια διογκώνονται, οι ώμοι, η κλείδα, το στήθος και οι μηροί λιώνουν... Αυτή η ασθένεια είναι θανάσιμη» [27].

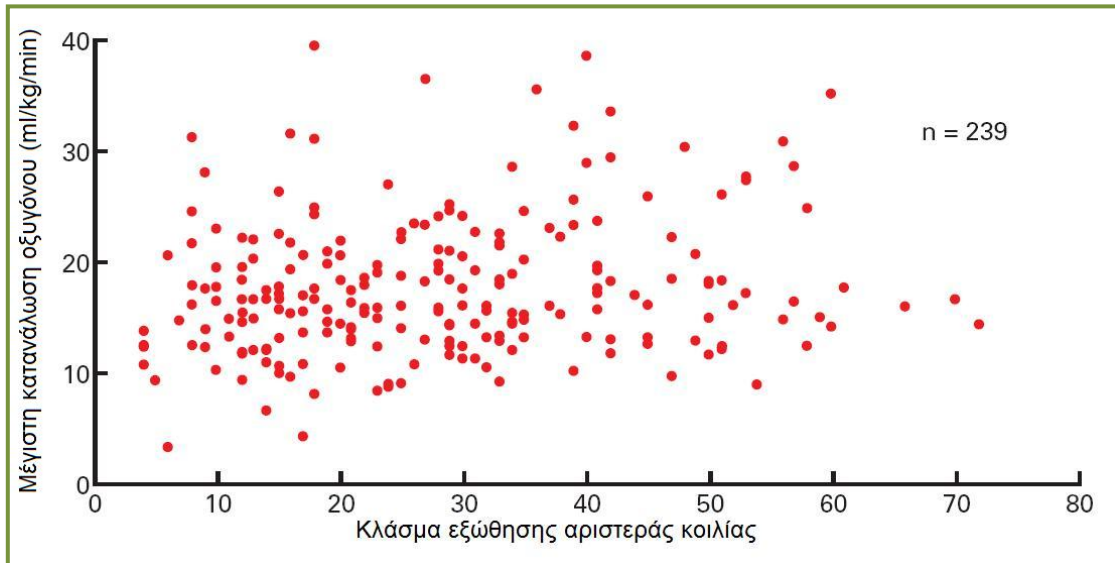
Ο όρος καχεξία προέρχεται από τις λέξεις «κακός» και «έξις». Μέχρι και σήμερα πολλοί ορισμοί έχουν προταθεί για να προσδιορίσουν το κλινικό αυτό σύνδρομο αλλά ο ορισμός που περιγράφει καλύτερα την καρδιακή καχεξία είναι αυτός που προτάθηκε από τους Anker et al. [28] ως καρδιακή καχεξία ορίζεται «η απώλεια βάρους (που δε σχετίζεται με ελάττωση οιδήματος) >6% που παρατηρείται σε διάστημα >6 μηνών, χωρίς να υπάρχουν άλλα αίτια καχεξίας (π.χ. καρκίνος)». Η επίπτωση της καρδιακής καχεξίας κυμαίνεται μεταξύ 12% και 16% σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με ΧΚΑ [26, 28], ενώ, αναλόγως με τον ορισμό που δίνεται, ανέρχεται έως και 35%. Η καρδιακή καχεξία είναι συνεχώς αυξανόμενη λόγω αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών. Αποτελεί συχνό φαινόμενο στη ΧΚΑ και πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν καθώς αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας και μαζί με τη VO_{2peak} προσδιορίζει μια ομάδα ασθενών σε πολύ υψηλό κίνδυνο θανάτου [26].

10. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΠΡΟΣ ΑΣΚΗΣΗ

Στη ΧΚΑ η δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας οδηγεί σε μια σειρά δευτεροπαθών αλλοιώσεων, που έχουν ως επακόλουθο την εμφάνιση συμπτωμάτων, όπως δύσπνοια και μυϊκή αδυναμία. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται και σε ασκήσεις χαμηλής έντασης, περιορίζοντας τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών.

Ο περιορισμός της ικανότητας προς άσκηση είναι το προεξάρχον σύμπτωμα των ασθενών. Οι κεντρικές αιμοδυναμικές διαταραχές βρίσκονται στο επίκεντρο της ΧΚΑ, ωστόσο η αιμοδυναμική κατάσταση ηρεμίας δεν είναι σε θέση να εξηγήσει και δεν σχετίζεται με την ελάττωση της ικανότητας προς άσκηση [29] και τις εφεδρείες του μυοκαρδίου κατά την άσκηση (Σχήμα 3).

Σχήμα 3. Έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της ικανότητας προς άσκηση και του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας σε 239 ασθενείς με ΧΚΑ.



Τροποποίηση από: Coats AJ. What causes the symptoms of heart failure? Heart 2001, 86:574-578

Με τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, η πλειοψηφία των ασθενών βελτιώνεται αιμοδυναμικά και δεν εμφανίζει πλέον συμπτώματα συμφόρησης, παραμένει όμως ο περιορισμός της ικανότητας για άσκηση. Τα συμπτώματα που ευθύνονται για το περιορισμό της ικανότητας για άσκηση είναι η δύσπνοια και η μυϊκή αδυναμία. Ωστόσο, δεν φαίνεται να επαρκούν οι κλασικές παθοφυσιολογικές τους ερμηνείες, ότι δηλαδή λόγω της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας η ελάττωση της καρδιακής παροχής ευθύνεται για τη παρατηρούμενη μυϊκή αδυναμία και κόπωση και η αύξηση της πίεσης στα πνευμονικά τριχοειδή για τη δύσπνοια. Η αιμοδυναμική κατάσταση ηρεμίας των ασθενών δε σχετίζεται άμεσα με την ικανότητα προς άσκηση, όπως αυτό εκφράζεται με την έλλειψη συσχέτισης του κλάσματος εξώθησης ηρεμίας με τη $\text{VO}_{2\text{peak}}$ [30]. Προς την ίδια κατεύθυνση οδηγούν μελέτες εκτίμησης της καρδιακής λειτουργίας και των αιμοδυναμικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της άσκησης, μετά τη χορήγηση ινοτρόπων και αγγειοδιασταλτικών ουσιών. Παρά τη βελτίωση των αιμοδυναμικών δεικτών άμεσα μετά τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών [31] και ινοτρόπων [32] ουσιών, δεν παρατηρήθηκε ανάλογη άμεση βελτίωση της ικανότητας προς άσκηση.

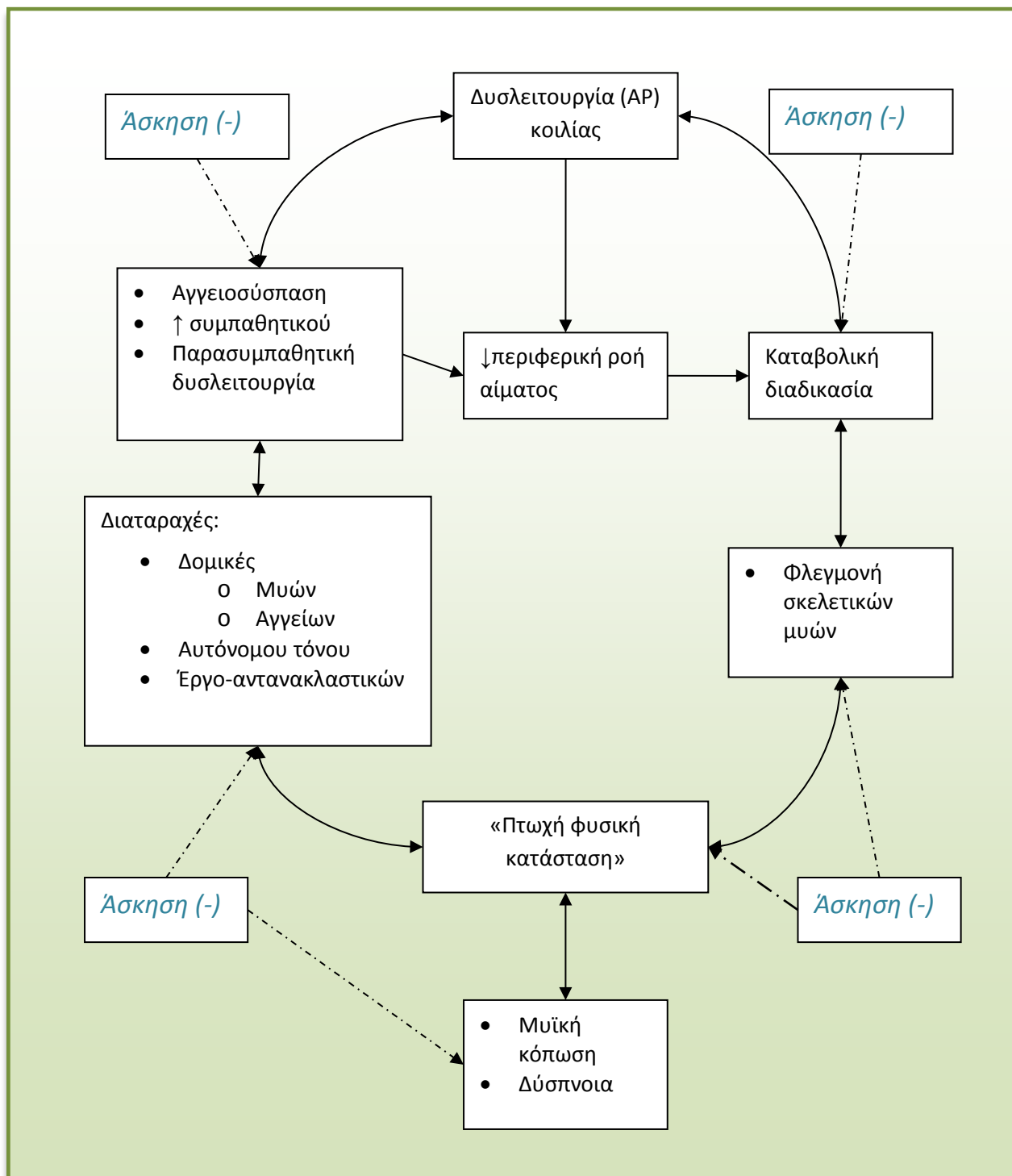
Επίσης, εδώ και δύο δεκαετίες έχει δειχθεί πως συνυπάρχουν διαταραχές του μεταβολισμού του ασκούμενου μυός που είναι ανεξάρτητες της παροχής αίματος. Ελαττωμένη ικανότητα προς άσκηση, μυϊκός κάματος και διαταραχές του μεταβολισμού παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική παροχή αίματος στους ασκούμενους μυς [33], αλλά και κατόπιν τεχνητού αποκλεισμού της παροχής αίματος [34]. Περαιτέρω ενδείξεις προς την κατεύθυνση της συνυπάρχουσας παθολογίας του σκελετικού μυός προέρχονται από τη διαπίστωση ότι η προσθήκη της άσκησης του χεριού στη μέγιστη άσκηση των κάτω άκρων, αύξησε τη VO_2peak σε ασθενείς με σοβαρή ΧΚΑ, ενώ δεν παρατηρήθηκε το ίδιο σε υγιείς μάρτυρες [35]. Αυτό υποδηλώνει πως υπήρχε ικανότητα να αυξηθεί η καρδιακή παροχή και πως ο περιοριστικός παράγοντας στην αύξηση της VO_2peak ήταν οι σκελετικοί μυς των κάτω άκρων. Φαίνεται, λοιπόν, πως στη ΧΚΑ η διαταραχή των σκελετικών μυών που αναπτύσσεται, με περιορισμένη ικανότητα κατανάλωσης του οξυγόνου και διαχείρισης της ενέργειας (και όχι τόσο η ελαττωμένη αιμάτωση τους) ευθύνεται για τον περιορισμό της ικανότητας για άσκηση.

Το ενδιαφέρον ,λοιπόν, στρέφεται από το κέντρο στην περιφέρεια, στην παθολογία που αναπτύσσεται στους σκελετικούς μυς των ασθενών με ΧΚΑ. Οι σκελετικοί μύες παρουσιάζουν μια σειρά από μεταβολικές, δομικές και λειτουργικές διαταραχές. Η «περιφερική μυοπάθεια» που αναπτύσσεται, ευθύνεται για το περιορισμό της ικανότητας για άσκηση, σε μεγαλύτερο βαθμό από την ίδια τη δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας που προκάλεσε τη μυοπάθεια. Επιπροσθέτως, φαίνεται πως οι μεταβολές που παρατηρούνται στο σκελετικό μυ έχουν σημασία παθοφυσιολογική και συμμετέχουν στην επιδείνωση της ΧΚΑ, μέσω ενεργοποίησης παθολογικών καρδιοπνευμονικών αντανακλαστικών και ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Σχήμα 4).

11. ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΜΥΟΣ

11.1. Παθογένεια περιφερικής μυοπάθειας

Σχήμα 4. Η σκελετική μυϊκή υπόθεση στο φαύλο κύκλο της ΧΚΑ



Η γενικευμένη φθορά των ιστών που παρατηρείται επί καρδιακής ανεπάρκειας εκδηλώνεται με απλή δυσλειτουργία των ιστών (περιφερική μυοπάθεια - όταν πρόκειται περί του μυϊκού) έως και την καχεξία. Οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που κινητοποιούν το καταβολικό αυτό σύνδρομο δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως.

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις πως μία σειρά νευροορμονικών, ανοσολογικών και μεταβολικών δυσλειτουργιών οδηγεί σε μια ανισορροπία μεταξύ αναβολικών και καταβολικών συστημάτων που με τη συμμετοχή της πτωχής φυσικής κατάστασης “deconditioning”, του υποσιτισμού ή της ανεπαρκούς σίτισης [36], της ελαττωμένης περιφερικής αιμάτωσης και των διαταραχών της μικροκυκλοφορίας [37], του οξειδωτικού stress [38] και της απόπτωσης [39] οδηγούν στη σκελετική μυοπάθεια (Σχήμα 5) [40, 41].

Η ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος είναι η απάντηση του οργανισμού στις μεταβολές που επέρχονται με την εκάστοτε μυοκαρδιακή βλάβη, που οδήγησε σε καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, στο νευροενδοκρινικό σύστημα παρατηρείται ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Η ενεργοποίηση αυτή προάγει το καταβολισμό με τους εξής τρόπους: η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προκαλεί αυξημένη συγκέντρωση κατεχολαμινών, που προκαλούν αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού. Επίσης, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προκαλεί περιφερική αγγειοσυστολή, με βλαπτικές επιδράσεις στην αιμάτωση και τη μικροκυκλοφορία του σκελετικού μυός, παράμετροι της οποίας σχετίζονται με δείκτες δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος [37]. Η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης προκαλεί υπερρενιναιμία, που προκαλεί αύξηση των ορμονών του stress: αγγειοτενσίνη II και αλδοστερόνη. Όπως φάνηκε από πειραματικά δεδομένα, η αύξηση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II προκαλεί ανορεξία, καθώς επίσης προάγει και τον καταβολισμό με άμεση αποδόμηση των πρωτεϊνών του σκελετικού μυός και αποκλεισμό της αυτοκρινούς δράσης του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) [42]. Η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης ενεργοποιεί το καταβολισμό με δύο ακόμα μηχανισμούς: με την πρόκληση οξειδωτικού stress [38] καθώς και με την

απόπτωση που προκαλείται [39]. Η ενεργοποίηση του αποπτωτικού μηχανισμού είναι μια πολύπλοκη κυτταρική διαδικασία που προϋποθέτει την επίδραση και άλλων μηχανισμών. Συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία το ενεργοποιημένο στη ΧΚΑ ανοσοποιητικό σύστημα, με την παραγωγή κυτταροκινών, και ο διαταραγμένος άξονας GH/IGF-1. Ο ενεργοποίηση του αποπτωτικού μηχανισμού σχετίζεται άμεσα με την ατροφία του σκελετικού μυός, καθώς και με τον περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση [42].

Στην ενεργοποίηση του καταβολικού συνδρόμου συμβάλλει και η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που παρατηρείται στη ΧΚΑ. Έχουν προταθεί την τελευταία 20ετία 3 υποθέσεις για την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η πρώτη δέχεται πως η ιστική υποξία είναι ο κύριος παράγοντας, που προκαλεί την παραγωγή της TNF-α, η δεύτερη υπόθεση πως η πάσχουσα καρδιά είναι η κύρια πηγή παραγωγής κυτταροκινών και η τρίτη υπόθεση δέχεται πως το οίδημα του τοιχώματος του εντέρου προκαλεί βακτηριδιακή μετανάστευση στην κυκλοφορία και επακόλουθη παραγωγή ενδοτοξίνης. Νεότερα δεδομένα ανέδειξαν το ρόλο των μονοκυττάρων στη φλεγμονώδη διαδικασία της ΧΚΑ [43]. Τα μονοκύτταρα είναι σημαντική πηγή παραγωγής φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, εμπλέκονται στη κυτταρική βλάβη και επισκευή και η δυσαναλογία αυτών των δράσεών τους εμπλέκεται άμεσα στη παθογένεια και την εξέλιξη της φλεγμονής στη ΧΚΑ.

Με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων κυτταροκινών (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8) [12, 44].

Υπάρχει άμεση συσχέτιση των επιπέδων των κυκλοφορούντων κυτταροκινών με τη σκελετική μυϊκή μάζα και την λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ [45]. Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και η επακόλουθη αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών επιδρά στους σκελετικούς μυς και οδηγεί στην περιφερική μυοπάθεια με τους εξής μηχανισμούς: οι κυτταροκίνες προκαλούν άμεση απώλεια πρωτεϊνών του σκελετικού μυός, αλλά και εμμέσως προκαλούν αύξηση του iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase) τοπικά στη μυϊκή ίνα [46]. Η iNOS αυξάνει τα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου, το οποίο αποκλείει ένζυμα της οξειδωτικής

φωσφορυλίωσης, παρεμποδίζοντας την αποδοτική κατανάλωση ενέργειας και επίσης προκαλώντας οξειδωτικό stress. Το οξειδωτικό stress προκαλεί απόπτωση των μυϊκών κυττάρων, οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο όπου εμπλέκονται νευροενδοκρινικοί και ανοσολογικοί μηχανισμοί, με τελική συνιστώσα τον έντονο καταβολισμό και την περιφερική μυοπάθεια.

Ειδικότερα, η παρατηρούμενη φλεγμονή επάγει την απόπτωση των μυϊκών κυττάρων και την πρωτεόλυση μέσω του συστήματος ουβικουΐτινης. Ειδικότερα, ο TNF-α συμμετέχει σε μεγάλο βαθμό στο καταβολικό σύνδρομο και στην απώλεια της μυϊκής ισχύος που παρατηρείται (μέσω ενεργοποίησης του συστήματος ουβικουΐτινης) [47], επάγοντας την άμεση απώλεια πρωτεϊνών του σκελετικού μύος [47] και ελαττώνοντας τη συσταλτική του λειτουργικότητα. Τα επίπεδα του TNF-α και του υποδοχέα του στον ορό έχουν συσχετισθεί με την μυϊκή αδυναμία και τον περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση στη ΧΚΑ [48-50]. Η IL-1β προκαλεί επίσης πρωτεόλυση μέσω της επαγωγής της έκφρασης του iNOS και της επακόλουθης πρόκλησης οξειδωτικού stress [46]. Στο καταβολικό σύνδρομο συμμετέχουν και άλλες κυτταροκίνες όπως οι IL-1, IL-6, ιντερφερόνη-γ και ο TGF-β.

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού και του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης, σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί ανισορροπία μεταξύ αναβολικών και καταβολικών στεροειδών, που ευθύνονται άμεσα για το μυϊκό καταβολισμό.

Ο επηρεασμένος αναβολισμός είναι χαρακτηριστικό εύρημα και παρουσιάζεται με: ελάττωση της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA, άξονας υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων) [50-53], της ελεύθερης και ολικής τεστοστερόνης (γοναδοτρόπος άξονας) [52-55] και των επιπέδων του κυκλοφορούντος IGF-1 [52-54] αλλά και της τοπικής έκφρασής του στο σκελετικό μυ (σωματοτροπικός άξονας) [56]. Έχει δειχθεί πως τα επίπεδα της DHEA σχετίζονται με το παρατηρούμενο οξειδωτικό stress και τη βαρύτητα της νόσου [51]. Επιπροσθέτως, η παρατηρούμενη ελάττωση των αναβολικών στεροειδών του φύλου [51, 55, 57] σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών [52, 57, 58].

Σε μελέτη των Κοντολέον και συν. [54] τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (GH) βρέθηκαν ελαττωμένα σε ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, ενώ άλλες μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ΧΚΑ βρήκαν αυξημένα επίπεδα GH [12] υποδηλώνοντας πως υπάρχει κάποιου είδους αντοχή στην GH στην ΧΚΑ [59], ένα πρότυπο δηλαδή με αυξημένα επίπεδα GH και ελαττωμένα επίπεδα IGF-1, που επίσης παρατηρείται και σε ασθενείς με καρκίνο. Ο Hambrecht και συν. [56] μελέτησε τη τοπική έκφραση αναβολικών ορμονών και την επίδραση του άξονα GH/IGF-1 στο σκελετικό μυ ασθενών με ΧΚΑ και έδειξε πως υπάρχει ελαττωμένη τοπική έκφραση του IGF-1 παρά τα φυσιολογικά του επίπεδα στο αίμα. Στην ίδια μελέτη η τοπική έκφραση του IGF-1 συσχετίστηκε με τη μυϊκή μάζα, υποδηλώνοντας πως η τοπική ελάττωση αυτού του παράγοντα στη ΧΚΑ πιθανώς σχετίζεται με τη μυϊκή ατροφία και πως η επηρεασμένη ισορροπία του άξονα GH/IGF-1 (που είναι ρυθμιστής της μυϊκής υπερτροφίας/ατροφίας) είναι καθοριστικής σημασίας στην παθοφυσιολογία της σκελετικής μυοπάθειας. Η συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ χαμηλών επιπέδων IGF-1 και απώλειας μυϊκού ιστού, καταδεικνύει τη σημασία του IGF-1 για τη διατήρηση του σκελετικού μυός. Η ελάττωση των προαναφερθέντων αναβολικών ορμονών είναι ανεξάρτητος δείκτης πτωχής πρόγνωσης στη ΧΚΑ [52, 58].

Στην ελάττωση της έκφρασης αναβολικών ορμονών προστίθεται η αυξημένη παρουσία της κορτιζόλης και του λόγου κορτιζόλη/DHEA [12, 60], των κατεχολαμινών [12], της αγγειοτενσίνης II, και τα αυξημένα επίπεδα των κυτταροκινών (TNF-α, υποδοχέα-1 TNF, IL-6) [56, 60], υποδηλώνοντας την επικράτηση των καταβολικών παραγόντων στη ΧΚΑ. Η υπέρμετρη ενεργοποίηση του ανοσοφλεγμονώδους και νευροορμονικού συστήματος, με την επακόλουθη δυσαναλογία αναβολικών και καταβολικών παραγόντων, σχετίζεται με την έκταση του καταβολισμού και την καχεξία [12, 60], η οποία συσχετίζεται με τη πρόγνωση της νόσου και την επιβίωση των ασθενών [26]. Ο έντονος καταβολισμός που οδηγεί στη καρδιακή καχεξία έχει μεγαλύτερη συνάφεια με τις ορμονικές διαταραχές, παρά με τους κλασικούς δείκτες βαρύτητας [12], υποδηλώνοντας ότι η ΧΚΑ εξελίσσεται σε καρδιακή καχεξία υπό την παρουσία της διαταραγμένης ισορροπίας του αναβολισμού/καταβολισμού.

Προσφάτως δείχθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα [61] και συνολική θνησιμότητα [62] σε ασθενείς με ΧΚΑ. Μια σειρά μελετών διευκρινίζουν το ρόλο της κορτιζόλης και τη συσχετίζουν με τη βαρύτητα της νόσου στη καρδιακή καχεξία [12] και τη σκελετική μυοπάθεια [50, 60], ενώ μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα κορτιζόλης στο τριχωτό της κεφαλής σχετίζονται με τη βαρύτητα της ΧΚΑ, όπως αυτή προσδιορίζεται με τη ταξινόμηση κατά NYHA και την ικανότητα προς άσκηση [63].

Επίσης, σε πρόσφατες μελέτες συσχετίσθηκαν αντιστρόφως τα επίπεδα της καταβολικής ορμόνης κορτιζόλης [64] και ευθέως τα επίπεδα των αναβολικών ορμονών DHEA [53, 64], IGF-1 και τεστοστερόνη [55] με την ικανότητα προς άσκηση στην ΧΚΑ.

Όλες οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που αναφέρθηκαν στη ΧΚΑ προκαλούν ανατομικές και λειτουργικές βλάβες σε όργανα στόχους του οργανισμού. Ένα από αυτά τα όργανα είναι ο μυϊκός ιστός που στη καρδιακή ανεπάρκεια αναπτύσσει μια ειδική μυοπάθεια, η οποία συνοδεύεται από λειτουργικές, μεταβολικές και ιστολογικές μεταβολές των σκελετικών μυών (Σχήμα 5).

11.2. Διαταραχές περιφερικών μυών

Φαίνεται, λοιπόν, πώς η ΧΚΑ συνοδεύεται από έντονες λειτουργικές, μεταβολικές και μορφολογικές διαταραχές του σκελετικού μυός [40]. Στο πλαίσιο αυτών των μεταβολών του σκελετικού μυός, προτάθηκε η «μυϊκή υπόθεση» [13] για να ερμηνεύσει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στον περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση.

11.2.1. Λειτουργικές διαταραχές

Σε ασθενείς με ΧΚΑ παρατηρούνται λειτουργικές διαταραχές του σκελετικού μυός, ωστόσο η συστηματική αξιολόγηση της λειτουργίας του σκελετικού μυός είναι δύσκολα εφικτή. Παρόλα αυτά, είναι γνωστό πως οι ασθενείς με ΧΚΑ παρουσιάζουν περιορισμένη ανοχή στην άσκηση [15, 37, 39, 45, 50, 56], λόγω δύσπνοιας και μυϊκού καμάτου, που εμφανίζονται ήδη σε άσκηση χαμηλής έντασης. Η παρατηρούμενη κόπωση επηρεάζεται από το

επηρεασμένο μεταβολικό υπόστρωμα. Όπως είναι γνωστό, η οξειδωτική φωσφορυλίωση είναι διαταραγμένη, η μεταφορά ενέργειας από την κρεατινική κινάση είναι δυσλειτουργική και τα ολικά αποθέματα ATP είναι ελαττωμένα. Οι ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές του σκελετικού μυός σε συνδυασμό με την πτωχή επιστράτευση των μυϊκών ινών κατά τη συστολή [65] σχετίζονται με την ελαττωμένη μυϊκή ισχύ (που δε σχετίζεται μόνο με μυϊκή ατροφία)[45] και τη γενικευμένη αδυναμία που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΧΚΑ.

11.2.2. Μεταβολικές διαταραχές

Ο μεταβολισμός του σκελετικού μυός, στη ΧΚΑ, έχει μελετηθεί με τη μέθοδο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance, NMR). Αποτελεί μη επεμβατική μέθοδο προσδιορισμού του ενδοκυττάριου μεταβολισμού και παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη μεταβολική δραστηριότητα των σκελετικών μυών κατά τη διάρκεια της άσκησης. Οι μεταβολικές διαταραχές του σκελετικού μυός στη ΧΚΑ έγιναν ήδη γνωστές από τη δεκαετία του '80. Οι κύριες μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται είναι η αύξηση του λόγου P_i (φώσφορος) /PCr(φωσφοκρεατίνη), με ταχεία αποδόμηση της PCr (ενδεικτική του περιορισμού των ενεργειακών αποθεμάτων) και η υπέρμετρη οξέωση του σκελετικού μυός κατά την άσκηση [34, 66-68], και την ηρεμία [67, 69], που σχετίζεται με τον περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση [67]. Ο λόγος P_i /PCr παρέχει μία εκτίμηση της συγκέντρωσης του ADP ($ATP = ADP + P_i$). Καθώς η ποσότητα του ADP σχετίζεται άμεσα με την αερόβια μιτοχονδριακή λειτουργία, ο λόγος P_i /PCr αποτελεί ένα δείκτη του αερόβιου μεταβολισμού. Επιπροσθέτως, τα ένζυμα του αερόβιου μεταβολισμού παρουσιάζονται ελαττωμένα στη ΧΚΑ [68-70]. Οι ανωτέρω μελέτες υποδεικνύουν πως στη ΧΚΑ υπάρχει ελάττωση της συμμετοχής του αερόβιου μεταβολισμού και εξάρτηση από τον αναερόβιο μεταβολισμό.

11.2.3. Δομικές διαταραχές

Το σύνδρομο της ΧΚΑ περιλαμβάνει σημαντικές δομικές διαταραχές του σκελετικού μυός, με συχνότερη, και πρωτίστως περιγραφείσα, την ατροφία του σκελετικού μυός [65, 71], που προέρχεται κυρίως από την ατροφία της

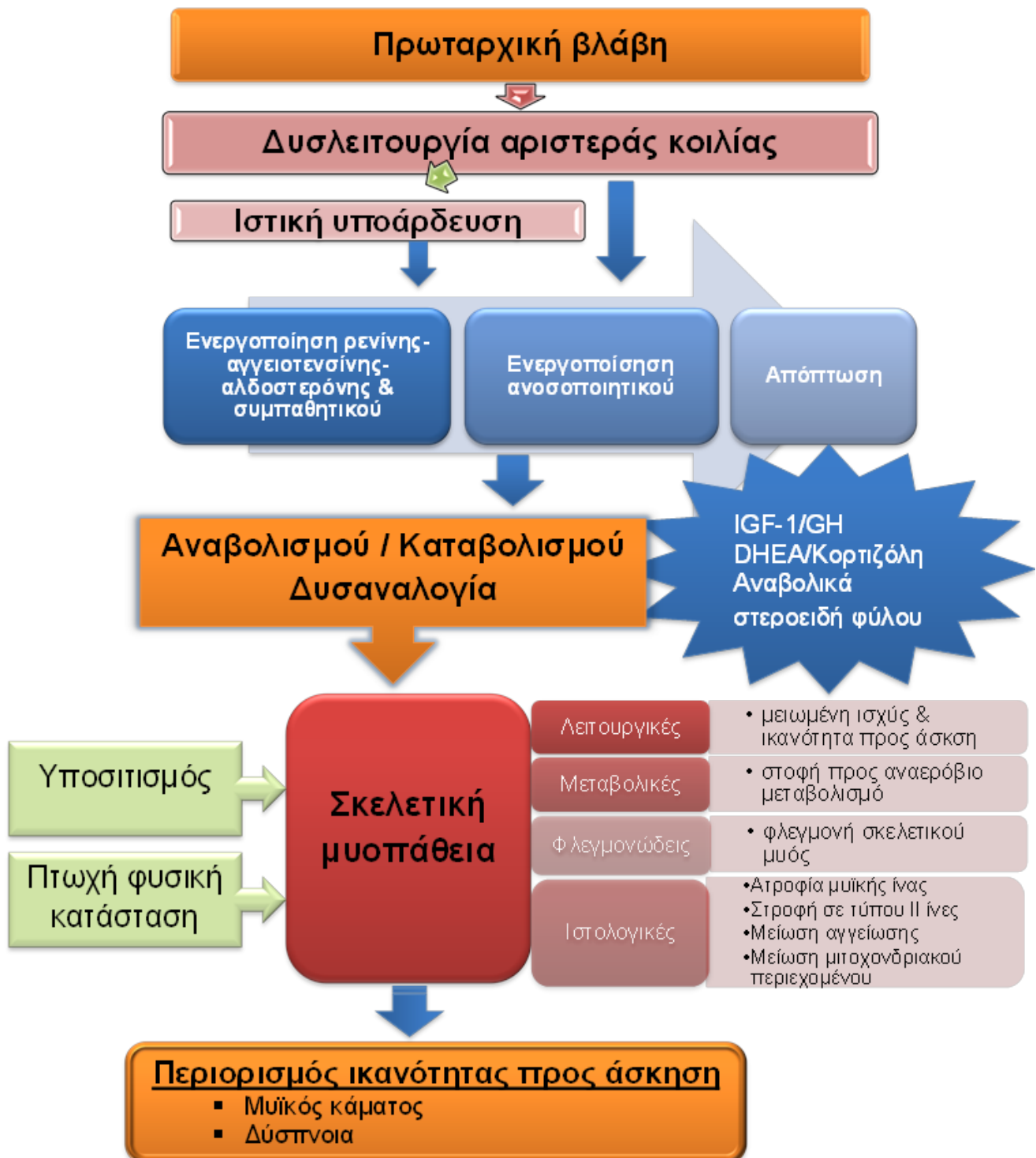
μυϊκής ίνας [66, 69, 72]. Άλλη σημαντική διαταραχή που παρατηρείται είναι η «στροφή» της κατανομής των μυϊκών ινών, με σημαντική αύξηση των αναερόβιων, τύπου II μυϊκών ινών (και ειδικότερα των IIB ινών) [66, 68, 69, 72, 73], (που είναι γλυκολυτικές μυϊκές ίνες, ταχείας σύσπασης, με περιορισμένη αερόβια ικανότητα), και παράλληλη ελάττωση των αερόβιων, τύπου I μυϊκών ινών (οξειδωτικών, βραδείας συστολής) [68, 69]. Αυτή η «στροφή» στην κατανομή των μυϊκών ινών είναι άλλη μια παράμετρος που συνηγορεί υπέρ της επικράτησης του αναερόβιου μεταβολισμού, και που επιβεβαιώνεται από την αρνητική συσχέτιση της αναλογίας των μυϊκών ινών τύπου IIB με τη μέγιστη αερόβια ικανότητα [66]. Παρόμοια ευρήματα προκύπτουν από τις διαταραχές στην κατανομή των βαριών αλυσίδων μυοσίνης, όπου επίσης παρατηρείται στροφή από τις αερόβιες, στις αναερόβιες [71]. Τα ανωτέρω αποτελέσματα, σε συνδυασμό με τα ευρήματα των μεταβολικών διαταραχών του σκελετικού μυός κατά την άσκηση, υποδηλώνουν την εξάρτηση των ασθενών κυρίως από τον αναερόβιο μεταβολισμό.

Παράλληλα με τις διαταραχές των μυϊκών ινών, η τριχοειδική αιμάτωση του σκελετικού μυός είναι περιορισμένη στη ΧΚΑ, όπως υποδεικνύει η ελάττωση των τριχοειδών ανά εγκάρσια επιφάνεια μυός [66] και των τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα [68, 70, 73].

Τα μιτοχόνδρια, ο ενεργειακός πυρήνας του μυϊκού κυττάρου, παρουσιάζουν επίσης σημαντικές παθολογικές μεταβολές όσον αφορά στη λειτουργία, την πυκνότητα (ελάττωση αριθμού) αλλά και τη δομή τους [73, 74], και ο περιορισμός αυτός σχετίζεται άμεσα με τη μειωμένη ικανότητα προς άσκηση [74]. Συνεπώς, η παραγωγή και η αποδοτική κατανάλωση ενέργειας στο μυϊκό κύτταρο καθίσταται δυσχερής, αποτελώντας μία ακόμη σημαντική παράμετρο στην ερμηνεία της μειωμένης ικανότητας προς άσκηση στη ΧΚΑ.

Οι προαναφερθείσες διαταραχές έχουν συσχετισθεί με την αερόβια ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ, υποδηλώνοντας πως η σκελετική μυοπάθεια αποτελεί το επίκεντρο του περιορισμού της ικανότητας προς άσκηση στη ΧΚΑ (Σχήμα 5).

Σχήμα 5. Μηχανισμοί που οδηγούν από την αρχική μυοκαρδιακή βλάβη στην σκελετική μυοπάθεια που παρατηρείται στη ΧΚΑ



11.3. Διαταραχές αναπνευστικών μυών

Στη ΧΚΑ παρατηρούνται διαταραχές στο σύνολο των σκελετικών μυών συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικών μυών και του διαφράγματος. Οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών, που περιλαμβάνει την ελαττωμένη αντοχή και ισχύ τους.

Η ισχύς των αναπνευστικών μυών εκτιμάται με τη μέτρηση των πιέσεων που αναπτύσσονται στη στοματική κοιλότητα κατά τη μέγιστη εισπνευστική και εκπνευστική προσπάθεια. Παρόλη την εξάρτηση της μέτρησης από τη προσπάθεια του ασθενούς, η μέτρηση της μέγιστης εισπνευστικής (Maximum inspiratory pressure, MIP) και μέγιστης εκπνευστικής πίεσης (Maximum expiratory pressure, MEP) με αυτή τη μέθοδο είναι αξιόπιστη και σχετίζεται με την ισχύ των αναπνευστικών μυών. Η MIP και MEP είναι ελαττωμένες σε συστηματικές παθήσεις που επηρεάζουν τους αναπνευστικούς μυς, όπως στις γενικευμένες μυοπάθειες, στη πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος [75], αλλά και στη ΧΚΑ όπου επίσης συνυπάρχει γενικευμένη μυοπάθεια. Η ελάττωση της MIP αντανakλά την έκπτωση ισχύος των αναπνευστικών μυών [76]. Επιπρόσθετα έχει βρεθεί ότι η MIP σχετίζεται με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου [76], υποδηλώνοντας πως η αδυναμία των αναπνευστικών μυών, συμμετέχει στην ελαττωμένη ικανότητα των ασθενών προς άσκηση. Σε πρόσφατη μελέτη αναδείχθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ισχύος των αναπνευστικών μυών και κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων (δείκτες πνευμονικής υπέρτασης) [77], γεγονός που ενισχύει το ρόλο της MIP στην συνολική εκτίμηση του ασθενούς με ΧΚΑ, παρέχοντας πληροφορίες και έμμεσες ενδείξεις αιμοδυναμικών διαταραχών των ασθενών.

Η αντοχή και η αερόβια ικανότητα των αναπνευστικών μυών είναι επίσης επηρεασμένες στη ΧΚΑ, αλλά η αξιολόγησή τους δεν είναι εύκολο να πραγματοποιηθεί (όπως η ισχύς τους).

Στη ΧΚΑ παρατηρούνται επίσης δομικές διαταραχές των αναπνευστικών μυών, με ατροφία των μυϊκών ινών τύπου I [78] καθώς και μεταβολικές διαταραχές, ενώ στο διάφραγμα παρατηρείται αύξηση των αερόβιων ινών [79], ένδειξη ασκησιογενούς δράσης λόγω λειτουργίας του σε υψηλό έργο.

Επιπρόσθετα, η δραστηριότητα των ασθενών περιορίζεται από το μυϊκό κάματο και τη δύσπνοια, και έχει προταθεί ότι η δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών συμμετέχει στο μηχανισμό αυτό μέσω του αυξημένου έργου που χρειάζεται να καταβληθεί κατά την υπέρπνοια της άσκησης [76]. Η δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών σχετίζεται άμεσα με την ελαττωμένη ανοχή στην άσκηση, την ποιότητα ζωής και την πρόγνωση της ΧΚΑ [80].

11.4. Επίδραση των προγραμμάτων αποκατάστασης

Σύμφωνα με την εξίσωση του Fick, η κατανάλωση του οξυγόνου στους ιστούς υπολογίζεται από το γινόμενο της καρδιακής παροχής (CO) επί την αρτηριοφλεβική διαφορά του οξυγόνου (A-VO₂dif). Είναι, λοιπόν, προφανές ότι η λειτουργική ικανότητα εξαρτάται από κεντρικές παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας αλλά και από την περιφερική πρόσληψη του οξυγόνου από τους ιστούς. Βέβαια, η ικανότητα των ασθενών με ΚΑ να αυξήσουν τη καρδιακή παροχή, όταν οι απαιτήσεις είναι αυξημένες, είναι εξ ορισμού περιορισμένη. Το μυοκάρδιο, συνήθως, είναι ήδη διατεταμένο, οπότε είναι αδύνατο να αυξηθεί περαιτέρω η καρδιακή παροχή με την αύξηση της διαμέτρου. Επίσης, είναι περιορισμένη η χρονότροπη ικανότητα και η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Συνεπώς, σε ασθενείς με ΧΚΑ, η άσκηση, που επάγει περιφερικές μεταβολές (σε επίπεδο σκελετικού μυός) αυξάνοντας την αρτηριοφλεβική διαφορά του οξυγόνου, είναι κατάλληλη παρέμβαση για τη βελτίωση των διαταραχών των σκελετικών μυών και της λειτουργικής ικανότητας. Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ασφάλεια της άσκησης στη ΧΚΑ [14].

Συνεπώς, η άσκηση μέσω των προγραμμάτων αποκατάστασης επάγει ευμενείς μεταβολές στους σκελετικούς μυς των ασθενών με ΧΚΑ, αναστρέφοντας την παρατηρούμενη σκελετική μυοπάθεια, και βελτιώνοντας την αερόβια ικανότητα των ασθενών [40]. Ειδικότερα, η άσκηση αμβλύνει τη μυοπάθεια των σκελετικών μυών [81, 82], ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση τόσο στον οργανισμό συνολικά, όσο και στους σκελετικούς μυς σε πειραματικά μοντέλα [83] και ασθενείς [84], καθώς επίσης βελτιώνει την αερόβια ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ [81, 82, 84-92]. Η βελτίωση αυτή

εκτιμήθηκε με την αύξηση της $VO_2\text{peak}$. Εξίσου σημαντική είναι η αύξηση της VO_2 στην οποία εντοπίζεται ο αναερόβιος ουδός (AT) [89, 91-93] και η βελτίωση της ικανότητας για υπομέγιστη άσκηση. Η βελτίωση αυτή είναι σημαντική για την ποιότητα ζωής των ασθενών, δεδομένου ότι οι περισσότερες δραστηριότητες της καθημερινότητάς τους συμβαίνουν σε υπομέγιστο έργο (κάτω από το επίπεδο του αναερόβιου ουδού).

Τα προγράμματα αποκατάστασης επιφέρουν ευεργετικές επιδράσεις βελτιώνοντας το ενδοθήλιο [85, 86, 93-95], τη μικροκυκλοφορία [87], την αναπνευστική εφεδρεία [88] και τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος [89], ενώ σε νεότερες μελέτες βρέθηκε ότι βελτιώνουν τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου και τη διαστολική δυσλειτουργία [96] και συμβάλλουν στην ανάστροφη διαμόρφωσή του [85, 86, 97]. Μετανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η άσκηση είναι ασφαλής και βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με ΧΚΑ [98]. Επίσης, πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη, που επιβεβαιώνει ευρήματα παλαιότερων μελετών [99], έδειξε ότι η μακροχρόνια άσκηση, είναι ασφαλής και βελτιώνει την ποιότητα ζωής και την επιβίωση των ασθενών με ΧΚΑ, ενώ, ελαττώνει τον αριθμό των επανεισαγωγών στο νοσοκομείο καθώς και τη νοσηρότητά.

Η επίδραση της άσκησης έχει ευεργετικά αποτελέσματα και στην περιφέρεια, σε επίπεδο σκελετικού μυός. Παρατηρούνται ευεργετικές επιδράσεις σε επίπεδο δομής, στο μεταβολισμό και στη λειτουργία των σκελετικών μυών. Η διαπίστωση αυτή είναι πολύ σημαντική, δεδομένου ότι η περιορισμένη ικανότητα για άσκηση των ασθενών με ΧΚΑ οφείλεται κυρίως σε διαταραχές της περιφέρειας. Η αναστροφή της παθολογικής κατανομής των μυϊκών ινών, με αύξηση των τύπου I (αερόβιων) μυϊκών ινών, και ελάττωση των μυϊκών ινών τύπου II, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Hambrecht και συν. [81] και στην συνέχεια σε μελέτες των Nuhr και συν. και Esposito και συν. [100, 101].

Σε επίπεδο μεταβολισμού των μυϊκών κυττάρων, μετά την ένταξη των ασθενών σε προγράμματα αποκατάστασης, αυξήθηκε η οξειδωτική τους ικανότητά μέσω αύξησης του αριθμού, αλλά και βελτίωση της δομής και λειτουργίας των μιτοχονδρίων και των οξειδωτικών ενζύμων [81, 82, 86, 101-103].

Επίσης, η άσκηση βελτιώνει την αιμάτωση των σκελετικών μυϊκών ινών αυξάνοντας τον αριθμό των τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα [85, 101, 102].

Σε επίπεδο φλεγμονής του σκελετικού μυός, η άσκηση καταστέλλει τη φλεγμονή που παρατηρείται τόσο συστηματικά όσο και τοπικά στο σκελετικό μυ. Η τοπική αντιφλεγμονώδης δράση της άσκησης δείχθηκε πρώτη φορά από τους Gielen και συν. [84], όπου, μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης, κατεστάλη η έκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών τοπικά στους σκελετικούς μυς, και η αντιφλεγμονώδης αυτή δράση συσχετίστηκε με την βελτίωση του αερόβιου μεταβολισμού [104]. Παράλληλα, έχειδειχθεί πως μέσω της άσκησης προκαλείται καταστολή του οξειδωτικού stress των σκελετικών μυών [105, 106], κυρίως μέσω της αύξησης της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών ενζύμων [105].

Η αναστροφή, λοιπόν, της παθολογικής κατανομής των αερόβιων /αναερόβιων μυϊκών ινών και η υπερτροφία τους, η αύξηση των αερόβιων ενζύμων παράλληλα με τη βελτίωση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων και του αερόβιου μεταβολισμού, η αύξηση της αγγείωσης, η αντιοξειδωτική δράση και η καταστολή της φλεγμονής των σκελετικών μυών υποδηλώνουν, πως η σκελετική μυοπάθεια που παρατηρείται στη ΧΚΑ είναι εν δυνάμει αναστρέψιμη με την ένταξη της άσκησης στη θεραπευτική στρατηγική της ΧΚΑ.

Μέχρι σήμερα, για την αποκατάσταση των ασθενών με ΧΚΑ έχουν εφαρμοσθεί διάφορες μορφές άσκησης, εκ των οποίων οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι αυτές της αερόβιας άσκησης και πιο συγκεκριμένα της συνεχούς τύπου αερόβιας άσκησης. Η συνεχούς τύπου αερόβια άσκηση έχειδειχθεί πως βελτιώνει την αερόβια ικανότητα, το ενδοθήλιο, τη δυσλειτουργία του αυτόνομου, τη μυοκαρδιακή λειτουργία και τη σκελετική μυοπάθεια που παρατηρείται στη ΧΚΑ [81, 82, 84, 85, 97, 103-105].

Ένας εναλλακτικός τρόπος αερόβιας άσκησης είναι αυτός της διαλειμματικής άσκησης. Ο διαλειμματική αερόβια άσκηση είναι πλησιέστερη στις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών και παρέχει τη δυνατότητα άσκησης σε υψηλότερες εντάσεις με χαμηλότερη μυοκαρδιακή επιβάρυνση [107]. Είναι γνωστό, πως η ένταση της άσκησης είναι καθοριστική για

περιφερικές προσαρμογές και συστηματικές επιδράσεις της άσκησης. Σύγχρονες μελέτες δείχνουν, πως η υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση βελτιώνει την αερόβια ικανότητα, την ενδοθηλιακή λειτουργία και μπορεί να συμβάλλει στην ανάστροφη διαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας [86] στη ΧΚΑ, ενώ παράλληλα είναι εξίσου ασφαλής με την άσκηση ηπιότερων εντάσεων σε στεφανιαίους ασθενείς [108].

Πρόσφατες, επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασκήσεις ενδυνάμωσης των περιφερικών σκελετικών μυών βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ και φαίνεται να κερδίζουν έδαφος στο χώρο της αποκατάστασης των ασθενών αυτών. Η προσθήκη ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης βελτιώνει τη μικροκυκλοφορία [87], την αναπνευστική εφεδρεία [88] και φαίνεται να βελτιώνει περισσότερο τη μυϊκή ισχύ [91] και την αντιδραστικότητα του ενδοθηλίου [93] απ' ό τι η αερόβια διαλειμματική άσκηση από μόνη της. Πρόσφατη μετανάλυση έδειξε πως ο συνδυασμός της αερόβιας διαλειμματικής άσκησης με τη προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης, επιφέρει μεγαλύτερα οφέλη στην βελτίωση της αερόβιας ικανότητας από τη διαλειμματική άσκηση, και πως η διαλειμματική άσκηση υπερείχε του συνεχούς τύπου άσκησης [109]. Τα ίδια ευρήματα επιβεβαιώνει νεότερη μετανάλυση, όπου η διαλειμματική άσκηση υπερείχε της συνεχούς άσκησης στη βελτίωση της αερόβιας ικανότητας ασθενών με ΧΚΑ και ελαττωμένο ΚΕ [110], υποδηλώνοντας πως η διαλειμματικού τύπου άσκηση μπορεί να αποτελέσει ασφαλή, εναλλακτικού τύπου άσκηση στη ΧΚΑ, επάγοντας πιθανώς περισσότερα ευεργετικά οφέλη.

Ωστόσο, η βελτίωση της ικανότητας των ασθενών προς άσκηση είναι λιγότερο πιθανή σε ασθενείς των οποίων η λειτουργική ικανότητα είναι εξ αρχής σημαντικά μειωμένη, εμποδίζοντας κάθε είδους δραστηριότητα χαμηλού έργου. Η εφαρμογή ενός νέου τρόπου άσκησης, του ηλεκτρομυϊκού ερεθισμού -ο οποίος χρησιμοποιεί την εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος με σκοπό την ενεργοποίηση του σκελετικού μυός και την πρόκληση μυϊκής σύσπασης- αποτελεί ασφαλή εναλλακτική επιλογή σε αυτούς τους ασθενείς, η οποία βελτιώνει τη μυϊκή ισχύ και την αερόβια ικανότητά τους [111].

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασκήσεις ενδυνάμωσης των αναπνευστικών μυών βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα και την ισχύ

τόσο των αναπνευστικών όσο και των περιφερικών μυών, καθώς και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΚΑ [112, 113]. Σύγχρονες τυχαιοποιημένες μελέτες [114, 115] δείχνουν πως η προσθήκη της αναπνευστικής άσκησης σε προγράμματα αποκατάστασης αερόβιας άσκησης επιφέρει περισσότερα ευεργετικά αποτελέσματα στη μυοπάθεια των σκελετικών μυών και την αερόβια ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ.

Συνεπώς, η άσκηση μέσω των προγραμμάτων αποκατάστασης προκαλεί ευεργετικές συστηματικές επιδράσεις στον οργανισμό, και συγκεκριμένα στην αντιμετώπιση της σκελετικής μυοπάθειας (που ευθύνεται για τα περιοριστικά συμπτώματα της ΧΚΑ - της μειωμένης ανοχής στην άσκηση) εμποδίζοντας την εξέλιξη του φαύλου κύκλου της ΧΚΑ (Σχήμα 4). Η ένταξη σταθεροποιημένων ασθενών σε προγράμματα αποκατάστασης αποτελεί καίριας σημασίας προσθήκη στη θεραπευτική της ΧΚΑ.

Ωστόσο, ο προσδιορισμός της κατάλληλης μορφής άσκησης (είδος, ένταση, διάρκεια άσκησης), αναλόγως των κλινικών οντοτήτων της ΚΑ και η εξατομίκευσή της, αναλόγως των αναγκών του ασθενούς, αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο έρευνας.

11.5. Επίδραση της αντλίας υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας

Η χρήση της ΑΥΑΚ ως γέφυρα προς μεταμόσχευση, είτε ως τελική θεραπεία, προκαλεί αποφόρτιση της αριστεράς κοιλίας, αιμοδυναμική βελτίωση και αύξηση της επιβίωσης στη ΧΚΑ [22-24].

Ωστόσο, η επίδραση της ΑΥΑΚ στα περιφερικά όργανα ασθενών και ιδίως στους σκελετικούς μυς, αποτελεί πεδίο ερευνητικού ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια [23, 116]. Ο George και συν. [117] μελέτησαν την επίδραση της ΑΥΑΚ, με παράλληλη χορήγηση κλενβουτερόλης, σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΚΑ και έδειξαν πως παρατηρείται σημαντική βελτίωση της μυϊκής ισχύος, μυϊκή υπερτροφία και βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας.

Η επίδραση της ΑΥΑΚ στην αερόβια ικανότητα των ασθενών είναι ακόμα υπό διερεύνηση, αλλά από τις λίγες υπάρχουσες μελέτες παρουσιάζονται ενθαρρυντικά αποτελέσματα που αναφέρουν πως η αερόβια ικανότητα των

ασθενών, μετά την εμφύτευση της αντλίας, παραμένει σταθερή [118], είτε βελτιώνεται [119]. Οι Compostella και συν. [120] αέδειξαν πως μετά την εμφύτευση της αντλίας, οι ασθενείς ήταν ικανοί για εκτέλεση άσκησης ικανοποιητικού έργου, η αερόβια ικανότητά τους δεν διέφερε σημαντικά από αυτή ασθενών αντίστοιχης βαρύτητας (που δεν εμφυτεύθηκε ΑΥΑΚ), ωστόσο, η κινητική του οξυγόνου κατά τη φάση της ανάκαμψης της άσκησης υπερείχε αυτής των ασθενών χωρίς ΑΥΑΚ.

Νεότερες μελέτες δείχνουν πως η παράλληλη εφαρμογή άσκησης, μέσω προγραμμάτων αποκατάστασης, είναι εφικτή και ασφαλής σε ασθενείς με ΑΥΑΚ και θα μπορούσε να ενισχύσει τα ευεργετικά οφέλη της ΑΥΑΚ στη λειτουργική ικανότητα των ασθενών [121, 122].

ν. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΠΟΘΕΣΗ

Η ΧΚΑ χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση, λόγω δύσπνοιας και μυϊκού καμάτου. Πέραν της αρχικής μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας, οι σκελετικοί μύες αναπτύσσουν μια ειδική μυοπάθεια, που σχετίζεται με την πρόγνωση της νόσου. Η μυοπάθεια είναι συστηματική, περιλαμβάνει τους περιφερικούς και τους αναπνευστικούς μυς, και κατέχει προεξάρχοντα ρόλο στην εκδήλωση και τη βαρύτητα των περιοριστικών συμπτωμάτων της ΧΚΑ.

Μεταξύ των σύγχρονων θεραπευτικών μέτρων στη ΧΚΑ περιλαμβάνεται και η εφαρμογή άσκησης μέσω προγραμμάτων καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης. Ένας εναλλακτικός τρόπος αερόβιας άσκησης είναι αυτός της διαλειμματικού τύπου άσκησης, που είναι πλησιέστερος στις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών και παρέχει τη δυνατότητα άσκησης σε υψηλότερες εντάσεις, ενώ η προσθήκη ασκήσεων ενδυνάμωσης των περιφερικών μυών βελτιώνει τη μυϊκή ισχύ και τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ. Ωστόσο σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΚΑ η λειτουργική ικανότητα είναι περιορισμένη σε τέτοιο βαθμό που συχνά δεν επιτρέπει την διενέργεια άσκησης (ακόμα και χαμηλού έργου).

Υποθέσαμε ότι σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΚΑ θα συνυπήρχε μυοπάθεια των αναπνευστικών μυών και πως η βελτίωση των ασθενών, μετά την εμφύτευση αντλίας υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας, θα συνοδευόταν και από παράλληλη βελτίωση της ικανότητας προς άσκηση και της μυοπάθειας των αναπνευστικών μυών.

Υποθέσαμε ότι ένα πρόγραμμα αποκατάστασης, διαλειμματικού τύπου άσκησης, επάγει την αναστροφή της σκελετικής μυοπάθειας στη ΧΚΑ, πιθανώς με συμμετοχή της δράσης αναβολικών παραγόντων.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί:

Η επίδραση της εμφύτευσης αντλίας υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας στην ικανότητα προς άσκηση και στην περιφερική μυοπάθεια ασθενών με τελικού σταδίου ΧΚΑ.

Η επίδραση της υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης και ο ρόλος της προσθήκης μυϊκής ενδυνάμωσης στη σκελετική μυοπάθεια που αναπτύσσεται σε ασθενείς με ΧΚΑ.

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. Μελέτη μυοπάθειας των αναπνευστικών μυών και επίδρασης της αντλίας υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας

3.1.1. Ασθενείς

Η μελέτη ήταν προοπτική μελέτη παρακολούθησης και ο πληθυσμός αποτελείτο από 8 διαδοχικούς ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΚΑ (6 άνδρες και 2 γυναίκες, μέση ηλικία: 45 ± 15 έτη, δείκτης μάζας σώματος: $23 \pm 3 \text{ kg/m}^2$, κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας: $20 \pm 3 \%$) που υπεβλήθησαν σε εμφύτευση αντλίας υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας (ΑΥΑΚ). Τέσσερις ασθενείς, που έπασχαν από τελικού σταδίου ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (άνδρες), υπεβλήθησαν σε εμφύτευση ΑΥΑΚ ως τελική θεραπεία και 4 ασθενείς που έπασχαν από μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια υπεβλήθησαν σε εμφύτευση ΑΥΑΚ ως γέφυρα προς μεταμόσχευση ή «ανάρρωση» (“Harefield Athens Recovery Program”) τα έτη 2007-2008. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε εμφύτευση της αντλίας υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας, συνεχούς ροής, Heart Mate II LVAS (Thoratec Corp; Pleasanton, CA).

Οι ασθενείς προέρχονταν από το Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας της Γ' Καρδιολογικής Κλινικής τη Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η διάγνωση της ΚΑ τέθηκε ύστερα από λεπτομερή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, ο οποίος περιλάμβανε εξετάσεις αίματος, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα καρδιάς, δεξιό καθετηριασμό, ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία. Σε όσους υπήρχε η κλινική ένδειξη γινόταν στεφανιογραφία.

3.1.2. Σχεδιασμός μελέτης

Οι ασθενείς βρίσκονταν υπό τακτική παρακολούθηση από ιατρούς - ερευνητές στο Εξωτερικό Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ), λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής, και υπερηχοκαρδιογραφία στους 1, 3 και 6 μήνες μετά την εμφύτευση της ΑΥΑΚ.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, πριν την εμφύτευση της ΑΥΑΚ, αναφέρονται στον πίνακα 7. Όλοι οι ασθενείς, μετά την εμφύτευση της

ΑΥΑΚ, ελάμβαναν βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή που περιελάμβανε καρβεδιλόλη, λισινοπρίλη και/ή λοσαρτάνη, σπιρονολακτόνη και διγοξίνη. Στους ασθενείς με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια προστέθηκε στη φαρμακευτική αγωγή η κλενβουτερόλη (Β2-αγωνιστής), όταν η ελάττωση της τελοδιαστολικής και τελοσυστολικής διαμέτρου αριστεράς κοιλίας έφθανε σε «plateau» (συνήθως 2 μήνες μετά την εμφύτευση). Η κλενβουτερόλη χορηγείτο σε αρχική δόση των 700μg δις ημερησίως. Η καρβεδιλόλη αντικαθίστατο από τον Β1-αποκλειστή βισοπρολόλη πριν τη χορήγηση της κλενβουτερόλης. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή (ασενοκουμαρόλη) με στόχο INR (international normalized ratio) 2,5-3 και ασπιρίνη.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκε επίσης ομάδα ελέγχου 8 ασθενών (7 άνδρες, ηλικία: 60 ± 7 έτη, δείκτης μάζας σώματος: 25 ± 4 kg/m², κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας: 29 ± 8 %) με συστολική χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ≤ 14 ml/kg/min, που δεν υπεβλήθησαν σε εμφύτευση ΑΥΑΚ. Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου επιλέχτηκαν τυχαία από τον πληθυσμό που παρακολουθείτο στο ιατρείο καρδιακής ανεπάρκειας. Υπεβλήθησαν σε ΚΑΔΚ και λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής που επαναλήφθηκε σε περίοδο 5 μηνών. Ελάμβαναν βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή (που περιελάμβανε β-αναστολείς, αναστολείς συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, σπιρονολακτόνη και διγοξίνη). Συγκατάθεση για τη συμμετοχή στη μελέτη ελήφθη από όλους τους ασθενείς, και η μελέτη εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή και επιτροπή βιοηθικής του νοσοκομείου.

Πίνακας 7. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πριν την εμφύτευση της ΑΥΑΚ

Ασθενείς	1	2	3	4	5	6	7	8
Ηλικία, έτη	56	51	51	51	48	21	23	61
Φύλλο	Άρρεν	Άρρεν	Άρρεν	Άρρεν	Άρρεν	Θήλυ	Θήλυ	Άρρεν
BMI, kg/m ²	19,9	26,2	20,7	28,2	21,7	20,3	20,2	26,7
ΝΥΗΑ τάξη	III	IV	IV	IV	IV	III	IV	III
Αίτια ΧΚΑ	ICM	ICM	ICM	ICM	Μη ICM	Μη ICM	Μη ICM	Μη ICM
Ιστορικό ΧΚΑ, μήνες	79	38	10	19	132	23	1	144
IABP	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι
Βηματοδότης	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι
Αντιπηκτικά	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι
Διουρητικά	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Αμιοδαρόνη	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Ινότροπα	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
LVEF, %	20	19	19	19	25	15	20	25
LVEDD/LVESD, mm	67/59	69/62	62/50	62/50	79/68	70/64	62/57	74/58
PCWP, mmHg	24	35	28	31	32	25	28	22
RAP, mmHg	6	13	10	10	13	6	9	15
mPAP, mmHg	41	47	49	47	45	32	39	51
Καρδιακός δείκτης, L/min/m ²	2,1	2,5	1,4	2,5	1,7	1,4	2,1	1,3
Αιμοσφαιρίνη, g/dl	12,0	10,3	12,9	13,7	11,1	13,5	10,4	14,1
Κρεατινίνη, mg/dl	1,4	0,8	1,7	1,6	2,9	0,9	1,0	1,8

BMI=Δείκτης μάζας σώματος; NYHA=New York Heart Association; LVEF=Κλάσμα εξωθήσεως αριστεράς κοιλίας; ICM=Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια; ΧΚΑ=Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια; IABP=Intra-aortic balloon pump; LVEDD=Τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας; LVESD=Τελοσυστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας; PCWP=Πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών; RAP=Πίεση αριστερού κόλπου; mPAP=Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας

3.1.3. Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής

Όλοι οι ασθενείς, που συμμετείχαν στη μελέτη, υποβλήθηκαν σε λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής, προ της δοκιμασίας κοπώσεως με το σύστημα πνευμονικών και μεταβολικών εξετάσεων Cosmed (Cosmed, Quark PFT, Italy). Μετρήθηκαν ο βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV_1) και η βίαια ζωτική χωρητικότητα (FVC), σε απόλυτες τιμές και επί τοις % της προβλεπόμενης, και ο λόγος FEV_1/FVC . Οι ασθενείς ανέπνεαν μέσω επιστομίου, ενώ η μύτη ήταν κλειστή με τη χρήση ενός ρινοπίεστρου. Στο τέλος μιας ήρεμης εκπνοής (CFR) ζητούσαμε από τους ασθενείς να κάνουν μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια μέχρι το επίπεδο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC) και στη συνέχεια να εκπνεύσουν όσο πιο γρήγορα μπορούσαν μέχρι το επίπεδο του υπολειπόμενου όγκου (RV). Τέλος, ο ασθενής έκανε μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια και η εξέταση τελείωνε. Η μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια άρχιζε 6 δευτερόλεπτα μετά την έναρξη της βίαιας εκπνοής ή όταν ο πνευμοταχογράφος δεν μπορούσε να ανιχνεύσει εκπνευστική ροή $<100\text{ml/min}$. Η δοκιμασία επαναλαμβανόταν τουλάχιστον τρεις φορές και χρησιμοποιήθηκε η καλύτερη από τις 3 καμπύλες μεγίστων ροών.

3.1.4. Ισχύς αναπνευστικών μυών

Σε όλους τους ασθενείς υπολογίστηκε η μέγιστη εισπνευστική πίεση (Pi_{max}), μέτρο της ισχύος των αναπνευστικών μυών, με χρήση του Cosmed (Cosmed, Quark PFT, Italy), όπως σε προηγούμενη μελέτη [76]. Αρχικά ο δοκιμαζόμενος εκτελούσε εκπνευστική προσπάθεια έως το επίπεδο της υπολειπόμενης χωρητικότητας και μετά εφαρμόζε μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια έναντι κλειστού επιστομίου. Ο μέσος όρος της υψηλότερης τιμής πίεσης που επιτυγχάνονταν κατά τη διάρκεια 2 (από τουλάχιστον 3) προσπαθειών, που διέφεραν λιγότερο από 5%, καταγραφόταν για την ανάλυση.

3.1.5. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης τουλάχιστον τρεις ώρες μετά τη λήψη του τελευταίου γεύματος. Η δοκιμασία

έγινε σε κυκλοεργόμετρο Cosmed (Cosmed, Quark PFT, Italy). Χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο συνεχούς αύξησης του έργου “ramp”, με σταδιακή αύξηση του έργου που καθοριζόταν χωριστά για κάθε εξεταζόμενο, με στόχο η διάρκεια της δοκιμασίας να κυμαίνεται από τα 8 έως τα 12 λεπτά. Ο χρόνος αυτός απαιτείται για τη συλλογή όλων των στοιχείων, ώστε να εκτιμηθεί ο αναερόβιος ουδός μεταβολισμού και η κατανάλωση στο μέγιστο της άσκησης.

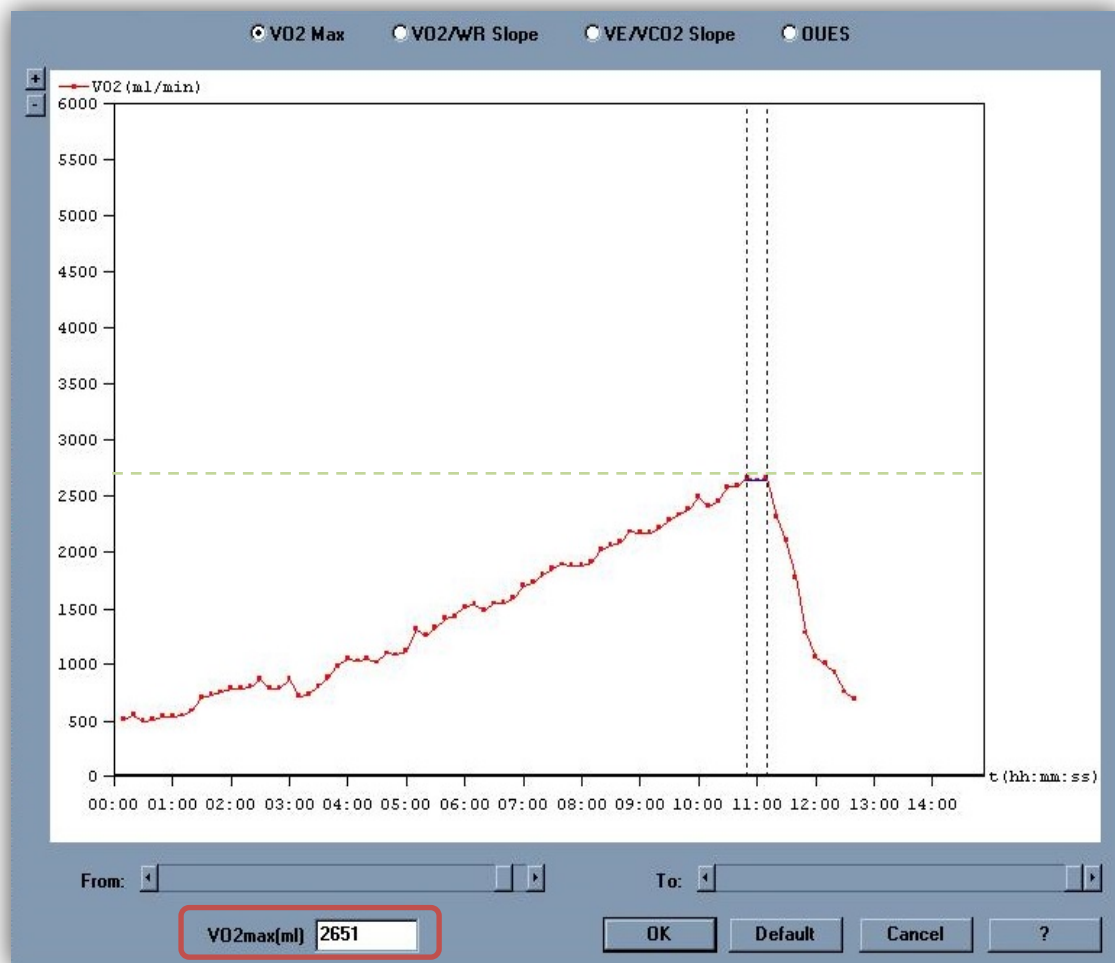
Υπήρχε συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση με τη χρήση του συστήματος Cosmed (Cosmed, Quark PFT, Italy). Γινόταν μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, πριν την κόπωση, και επαναλαμβανόταν η μέτρηση κάθε 2 λεπτά κατά τη διάρκεια της κόπωσης καθώς και στη φάση της ανάκαμψης. Ένα παλμικό οξύμετρο χρησιμοποιήθηκε για τη παρακολούθηση του κορεσμού οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης, το οποίο συνδεόταν με τον δείκτη του χεριού του εξεταζόμενου. Οι ασθενείς ενθαρρύνονταν συνεχώς να ασκηθούν μέχρι εξαντλήσεως. Η δοκιμασία τελείωνε όταν ο εξεταζόμενος δε μπορούσε να ασκηθεί άλλο, λόγω δύσπνοιας ή μυϊκής κόπωσης. Η εμφάνιση αισθήματος ζάλης, προκάρδιου άλγους, σοβαρής αρρυθμίας, η σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης (>20 mmHg), η υπερβολική αύξηση της αρτηριακής πίεσης (συστολική πίεση >230 mmHg ή διαστολική πίεση >115 mmHg) και η τεχνική αδυναμία παρακολούθησης του ΗΚΓ αποτελούσαν κριτήρια για διακοπή της κόπωσης.

Σε όλη τη διάρκεια της κόπωσης οι ασθενείς ανέπνεαν μέσω μίας μάσκας που εφάρμοζε καλά και αεροστεγώς στο πρόσωπο του εξεταζομένου και συνδεόταν με βαλβίδα τριπλού αυλού με τον πνευμοταχογράφο. Η βαθμονόμηση του πνευμοταχογράφου γινόταν αυτόματα από το σύστημα. Καταγραφόταν αναπνοή προς αναπνοή η κατανάλωση οξυγόνου (VO_2), η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2) και η ροή αέρα (V_E) με το σύστημα πνευμονικών και μεταβολικών δοκιμασιών Cosmed (Cosmed, Quark PFT, Italy). Για τη καταγραφή αυτή χρησιμοποιήθηκαν ταχέως αποκρινόμενοι αναλυτές οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακος, στους οποίους γινόταν βαθμονόμηση, πριν από κάθε δοκιμασία, με τη χρήση μείγματος αερίων γνωστής συγκέντρωσης.

Οι μετρήσεις των παραμέτρων έγιναν, πριν την έναρξη της κόπωσης και για δύο λεπτά, κατά τη διάρκεια της κόπωσης και στη φάση της ανάκαμψης για 5 λεπτά. Ως μέγιστο έργο (WRp) ορίστηκε το υψηλότερο έργο που επιτεύχθηκε και διατηρήθηκε για 20 sec, με συχνότητα περιστροφής (των πεντάλ του ποδηλάτου) όχι μικρότερη των 50 στροφών ανά λεπτό. Η κατανάλωση οξυγόνου ηρεμίας (baseline VO_2) υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος της κατανάλωσης οξυγόνου για 2 λεπτά πριν την έναρξη της άσκησης, ενώ οι μέγιστες τιμές της πρόσληψης οξυγόνου ($\text{VO}_{2\text{peak}}$), της αποβολής διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2) και το πηλίκο ανταλλαγής αερίων ($\text{RER} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2$) κατά την άσκηση υπολογίστηκαν ως ο μέσος όρος των μετρήσεων τα τελευταία 20 δευτερόλεπτα πριν τη διακοπή της κόπωσης.

3.1.5.1. Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου

Ως πρόσληψη οξυγόνου ορίζεται ο όγκος του οξυγόνου που προσλαμβάνεται από τον εισπνεόμενο αέρα και καταναλώνεται σε δεδομένη χρονική περίοδο και εκφράζεται σε χιλιοστόλιτρα ανά λεπτό ή σε λίτρα ανά λεπτό (ml/min ή L/min), ή διορθωμένα ως προς το βάρος σώματος ως χιλιοστόλιτρα ανά κιλό ανά λεπτό (ml/kg/min). Η πρόσληψη οξυγόνου (VO_2) καθορίζεται από τις κυτταρικές απαιτήσεις σε O_2 ως το βαθμό που επιτυγχάνεται μέγιστη μεταφορά O_2 . Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου είναι η μέγιστη πρόσληψη που επιτυγχάνεται για τον συγκεκριμένο δοκιμαζόμενο. Η $\text{VO}_{2\text{max}}$ επιτυγχάνεται, όταν η κατανάλωση οξυγόνου κατά την άσκηση φτάσει σε ένα επίπεδο (plateau) και δεν αυξάνει περαιτέρω παρά την αύξηση του έργου. Στη κλινική πρακτική και ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΚΑ χρησιμοποιείται ο όρος $\text{VO}_{2\text{peak}}$. Ως $\text{VO}_{2\text{peak}}$ ορίζεται ο μέσος όρος της κατανάλωσης οξυγόνου στα τελευταία 20 δευτερόλεπτα της άσκησης. Σε απουσία plateau, το υψηλότερο VO_2 που επιτυγχάνεται στη δοκιμασία ορίζεται ως $\text{VO}_{2\text{peak}}$ (Σχήμα 6).



Σχήμα 6. Υπολογισμός της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου

Η VO_{2peak} αποτελεί την αντικειμενική μέτρηση της μέγιστης αερόβιας ικανότητας για άσκηση. Είναι ένας ευρύτατα χρησιμοποιούμενος δείκτης αερόβιας ικανότητας και ο επικρατέστερος δείκτης αξιολόγησης του καρδιοαναπνευστικού συστήματος. Κατά τη διάρκεια της αυξανόμενου έργου άσκησης η VO_2 καθορίζεται από την κυτταρική κατανάλωση οξυγόνου και από την απόδοση και μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς. Από την εξίσωση του Fick προκύπτει ότι:

$VO_2 = HR \times SV \times [C(A-V)O_2]$ όπου HR = καρδιακή συχνότητα, SV = όγκος παλμού, $C(A-V)O_2$ = αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου. Καθορίζεται λοιπόν ο δείκτης αυτός από την ικανότητα του οργανισμού να αυξάνει την καρδιακή συχνότητα, τον όγκο παλμού και να κατευθύνει τη ροή αίματος στους

ασκούμενους μύες (Σχήμα 1). Συχνά είναι η σημαντικότερη παράμετρος από αυτές που μετρώνται στη ΚΑΔΚ.

Η VO_2peak είναι ένας αξιόπιστος και επαναλήψιμος δείκτης και μετράται άμεσα με την ΚΑΔΚ. Μια συμβατική κατηγοριοποίηση για τις επί τις % προβλεπόμενες τιμές VO_2peak μπορεί να είναι η εξής:

>80%: Φυσιολογική, **71-80%:** Ήπια μείωση,
51-70%: Μέτρια μείωση, **<51%:** Σοβαρή μείωση

Υπάρχει, επίσης, η ευρέως γνωστή και χρησιμοποιούμενη στη κλινική πράξη κατηγοριοποίηση της καρδιαγγειακής επιβάρυνσης βασισμένης στο VO_2peak , κατά Weber (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Λειτουργική κατηγορία κατά Weber

Λειτουργική κατηγορία Weber	VO_2peak (ml/kg/min)
A	> 20
B	16-20
C	10-16
D	<10

Πρέπει, όμως, να ληφθεί σοβαρά υπόψιν ότι η VO_2peak μπορεί να επηρεασθεί από διάφορους παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε εσφαλμένη εκτίμηση της αερόβιας ικανότητας. Τέτοιοι παράγοντες είναι το φύλο, η ηλικία, το ύψος, το βάρος, η φυσική κατάσταση, ψυχολογικοί παράγοντες (κίνητρο για την επίτευξη της μέγιστης προσπάθειας) και μεθοδολογικοί παράγοντες (είδος πρωτοκόλλου άσκησης/ κυκλοεργόμετρο ή τάπητας). Για το λόγο αυτό, στην αξιολόγηση της VO_2peak , πρέπει πάντα να συνυπολογίζονται και οι προαναφερθέντες παράγοντες.

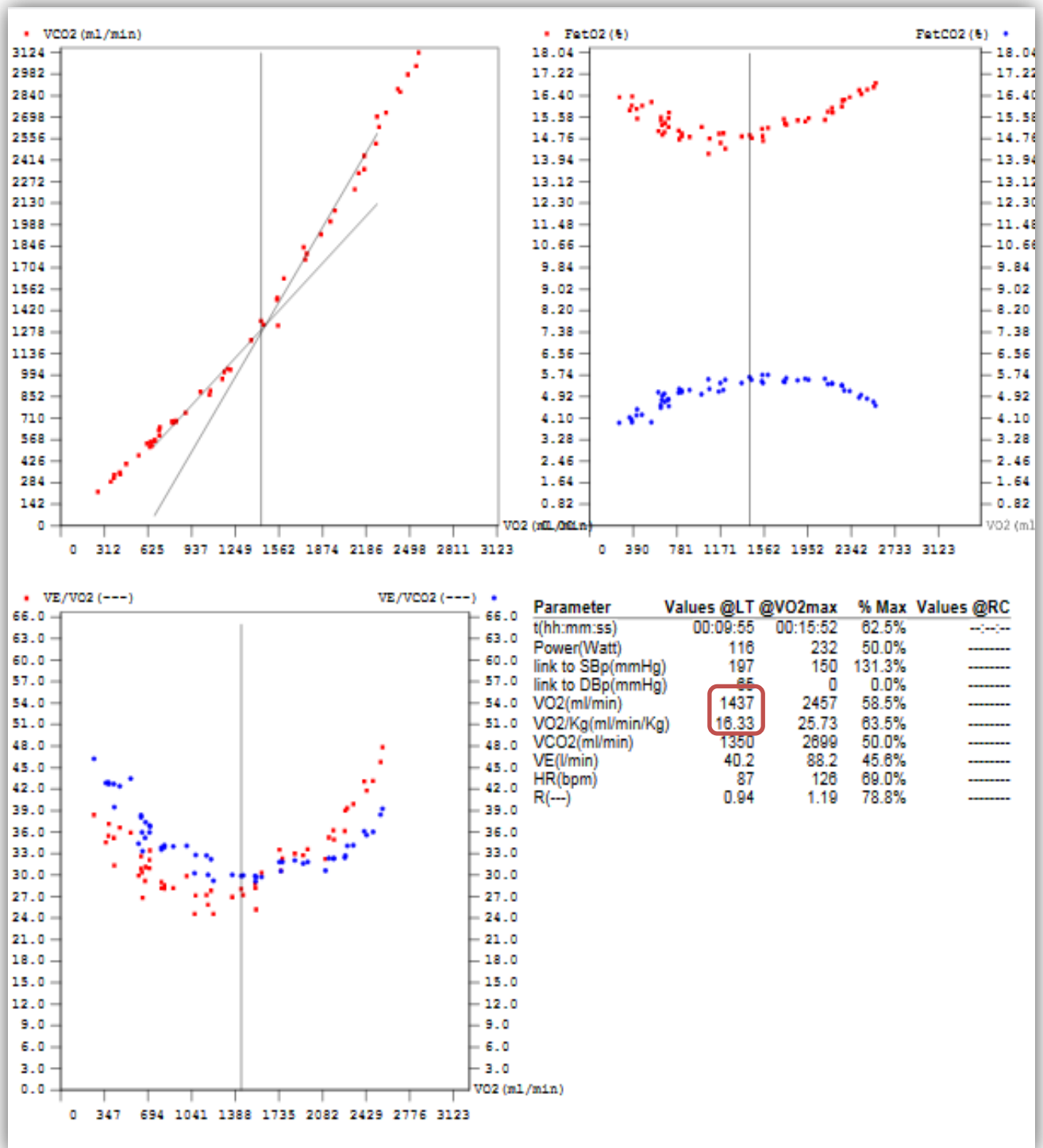
3.1.5.2. Αναερόβιος ουδός

Ορίζεται ως το VO_2 της άσκησης που προσδιορίζει τη μετάβαση από τη φάση της άσκησης, στην οποία παρατηρείται καμία ή μικρή αλλαγή στη συγκέντρωση του αρτηριακού γαλακτικού οξέως, στη φάση στην οποία παρατηρείται μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση του γαλακτικού. Σε αυτή τη VO_2 η μερική πίεση του οξυγόνου στα τριχοειδή έχει φτάσει σε ένα κριτικό

σημείο για τη δεδομένη άσκηση. Προτείνεται από ορισμένους ερευνητές να οριστεί ως το επίπεδο της έντασης πάνω από το οποίο η απελευθέρωση ενέργειας από αναερόβιους μηχανισμούς ουσιαστικά συμπληρώνει την απελευθέρωση ενέργειας από αερόβιους. Οι προβλεπόμενες τιμές κατά είναι: $>40\% \text{ VO}_{2\text{pred}}$ (της προβλεπόμενης $\text{VO}_{2\text{peak}}$). Εκφράζεται είτε ως απόλυτη τιμή, είτε ως ποσοστό της μέγιστης προβλεπόμενης για το φύλο, ύψος, βάρος, ηλικία πρόσληψης οξυγόνου.

Για τον εντοπισμό της κατανάλωσης του οξυγόνου στον ουδό αναερόβιου μεταβολισμού (anaerobic threshold, AT) χρησιμοποιήθηκαν τρεις μέθοδοι που βασίζονται στην ανταλλαγή των αερίων από το αναπνευστικό σύστημα (Σχήμα 7).

Ο πιο γνωστός, αξιόπιστος και μη επεμβατικός τρόπος υπολογισμού του AT είναι η απεικόνιση του VCO_2 ως προς τη VO_2 σε άσκηση αυξανόμενου έργου. Μετά από 2 λεπτά περίπου από την έναρξη της άσκησης και ενώ η αποβολή του CO_2 αυξάνει, η σχέση $\text{VCO}_2 - \text{VO}_2$ αποκτά μια κλίση περίπου στο 1. Αυτή η κλίση αντικατοπτρίζει τη χρησιμοποίηση υδατανθράκων ως το κύριο μεταβολικό υπόστρωμα (αναπνευστικό πηλίκο). Όταν το γαλακτικό αρχίζει να αθροίζεται η σχέση $\text{VCO}_2 - \text{VO}_2$, μεταβάλλεται απότομα (και επομένως αλλάζει και η κλίση) λόγω της περίσσειας του CO_2 που παράγεται από την εξουδετέρωση του γαλακτικού από τα διττανθρακικά. Συνήθως, όταν η άσκηση αυξανόμενου έργου έχει ιδανική διάρκεια (8-12 λεπτά) το σημείο καμπής μπορεί να αναγνωριστεί εφαρμόζοντας 2 διαφορετικές ευθείες γραμμές στις 2 διαφορετικές κλίσεις που παρατηρούνται στο διάγραμμα $\text{VCO}_2 - \text{VO}_2$. Το σημείο τομής των δύο διαφορετικών ευθειών είναι το AT (Σχήμα 7).



Σχήμα 7. Εντοπισμός του αναερόβιου ουδού μέσω της μεθόδου «V-slope» και των διαγραμμάτων των αναπνευστικών ισοδυνάμων ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$ και $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) και των τελοεκπνευστικών πιέσεων ($P_{ET}O_2$ και $P_{ET}CO_2$) ως προς το $\dot{V}O_2$.

Οι δύο επόμενες μέθοδοι υπολογισμού του ΑΤ χρησιμοποιούν τα διαγράμματα των αναπνευστικών ισοδύναμων (V_E/VO_2 και V_E/VCO_2) και των τελοεκπνευστικών πιέσεων ($P_{ET}O_2$ και $P_{ET}CO_2$) ως προς το VO_2 . Το ΑΤ σηματοδοτεί την έναρξη του υπεραερισμού ως προς τη πρόσληψη οξυγόνου. Επομένως, ως ΑΤ, ορίζεται το σημείο όπου η καμπύλη V_E/VO_2 ενώ ήταν σταθερή ή μειωνόταν, αρχίζει και αυξάνει, ενώ η καμπύλη V_E/VCO_2 παραμένει σταθερή ή το σημείο όπου η $P_{ET}O_2$ αρχίζει να αυξάνει, ενώ η $P_{ET}CO_2$ παραμένει αμετάβλητη. Η μέθοδος αναγνώρισης του σημείου καμπής VE/VO_2 ή $P_{ET}O_2$ ενώ το VE/VCO_2 και $P_{ET}CO_2$ παραμένουν σταθερά, είναι γνωστή ως «διπλά κριτήρια» για το καθορισμό του ΑΤ.

Πίνακας 9. Αξιολόγηση φυσικής κατάστασης με βάση το ΑΤ

ΑΤ % προβλεπόμενου VO_{2peak}	Ερμηνεία
80-60	Καλή φυσική κατάσταση - Αθλητές
60-50	Καθιστική ζωή
50-40	Κακή φυσική κατάσταση
<40	Νόσος

Οι μονάδες μέτρησης του ΑΤ είναι ίδιες με της κατανάλωσης οξυγόνου, (l/min ή $ml/kg/min$). Τιμές αναφοράς για το ΑΤ υπολογίζονται με αλγόριθμους και ερμηνεύεται κυρίως με βάση το προβλεπόμενο VO_{2peak} .

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι το αναπνευστικό πρότυπο κατά την άσκηση (π.χ.: περιοδική αναπνοή) μπορεί να επιφέρει εσφαλμένες εκτιμήσεις και για το λόγο αυτό, πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψιν. Για τον ίδιο λόγο και οι τρεις μέθοδοι πρέπει να συναξιολογούνται.

3.1.5.3. Αναπνευστική απόκριση κατά την άσκηση

Η αναπνευστική απόκριση στην άσκηση αξιολογήθηκε με τον υπολογισμό της κλίσης, μέσω μοντέλου γραμμικής συσχετίσεως, του κατ' όγκον αερισμού ως προς την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα από την αρχή της άσκησης έως τον αναερόβιο ουδό, όπου η σχέση είναι γραμμική [123]. Η αποβολή του CO_2 (VCO_2) καθορίζεται από τον κυψελιδικό αερισμό και από τη μερική πίεση του CO_2 στο αρτηριακό αίμα.

$$VCO_2 = VA \cdot PaCO_2 / PB, \text{ Εξίσωση (1)}$$

Αν η σχέση αερισμού – αιμάτωσης στον πνεύμονα είναι ομοιόμορφη (“ιδανικός πνεύμονας”), ισχύει η εξίσωση κυψελιδικού αερισμού:

Όπου PB: Η βαρομετρική πίεση στο επίπεδο της θάλασσας (ισούται με 863 mmHg), PaCO₂: Η μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακος στο αρτηριακό αίμα και VA: Ιδανικός κυψελιδικός αερισμός. Ένα μέρος του αναπνεόμενου αέρα παραμένει εγκλωβισμένος στους αεραγωγούς και κάποιο άλλο μέρος καταλαμβάνει κυψελίδες με ανεπαρκή αιμάτωση. Το σύνολο αυτό του αέρα αποτελεί τον φυσιολογικό νεκρό χώρο (VD), ενώ ο VT αποτελεί τον αναπνεόμενο όγκο.

Έτσι ο κατά λεπτό αερισμός (VE) είναι:

$$VE = VA + VE \cdot (VD/VT), \text{ Εξίσωση (2)}$$

Από συνδυασμό των εξισώσεων (1) και (2) προκύπτει η εξίσωση του κυψελιδικού αερισμού :

$$VE = 863 \cdot VCO_2 / PaCO_2 \cdot (1 - VD/VT)$$

Επομένως, ο κατά λεπτό αερισμός κατά την άσκηση εξαρτάται από την παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα (VCO₂) , την PaCO₂ και το λόγο VD/VT.

Λόγω της γραμμικής συσχέτισης που εμφανίζει το VE με την VCO₂ μέχρι τον ΑΤ, η κλίση VE/VCO₂ μπορεί εύκολα να υπολογισθεί από μία γραμμική εξίσωση (Σχήμα 8). Ο αναπνευστικός (αντιρροπιστικός) ουδός έπεται του αναερόβιου ουδού και συμβαίνει όταν πλέον η περίσσεια CO₂ δε μπορεί να εξουδετερωθεί και πρέπει να γίνει αναπνευστική αντιρρόπηση (της μεταβολικής/γαλακτικής οξέωσης). Η κλίση της γραμμικής αυτής συνάρτησης (μέχρι τον αναπνευστικό ουδό) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει την αναπνευστική απόκριση στην άσκηση. Όσο πιο απότομη η κλίση, τόσο λιγότερο αποδοτική είναι η αναπνοή. Στη ΧΚΑ, κυρίως λόγω του υπεραερισμού με αύξηση του λόγου VD/VT και διαταραχή της σχέσης αερισμού αιμάτωσης, η κλίση αυτή είναι αυξημένη. Σε φυσιολογικά άτομα η κλίση αυτή έχει τιμές που κυμαίνονται μεταξύ 20 και 30.

3.1.5.4. Κινητική VO_2 κατά την ανάκαμψη της άσκησης

Η κινητική του οξυγόνου στη φάση της ανάκαμψης υπολογίσθηκε με την πρώτου βαθμού κλίση της μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2/t -slope) στο πρώτο λεπτό της φάσης της ανάκαμψης [76, 123] με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού (Cosmed, Quark PFT, Italy) (Σχήμα 9).

Η παράμετρος αυτή παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς εκτιμά μεταβολικές παραμέτρους του σκελετικού μυός και του καρδιαγγειακού συστήματος, όντας ανεξάρτητη από την προσπάθεια του ασθενούς και την επίτευξη μέγιστης δοκιμασίας κοπώσεως.

3.1.6. Υπερηχοκαρδιογράφημα

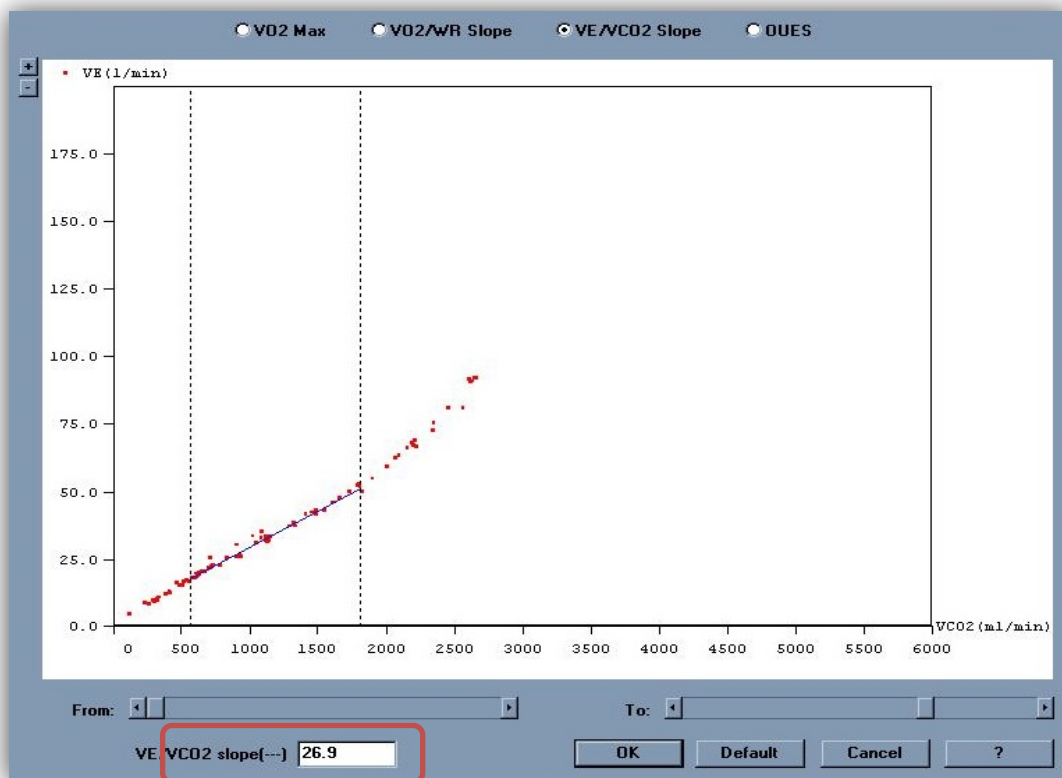
Υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις διενεργήθηκαν στη παραστερνική και κορυφαία λήψη με τη συσκευή Vivid 7 device (GE Medical Systems; Milwaukee, WI, USA). Υπολογίσθηκαν η τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας (LVESD, mm), η τελοσυστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας (LVEDD, mm) και το κλάσμα εξωθήσεως (LVEF, %).

3.1.7. Στατιστική ανάλυση

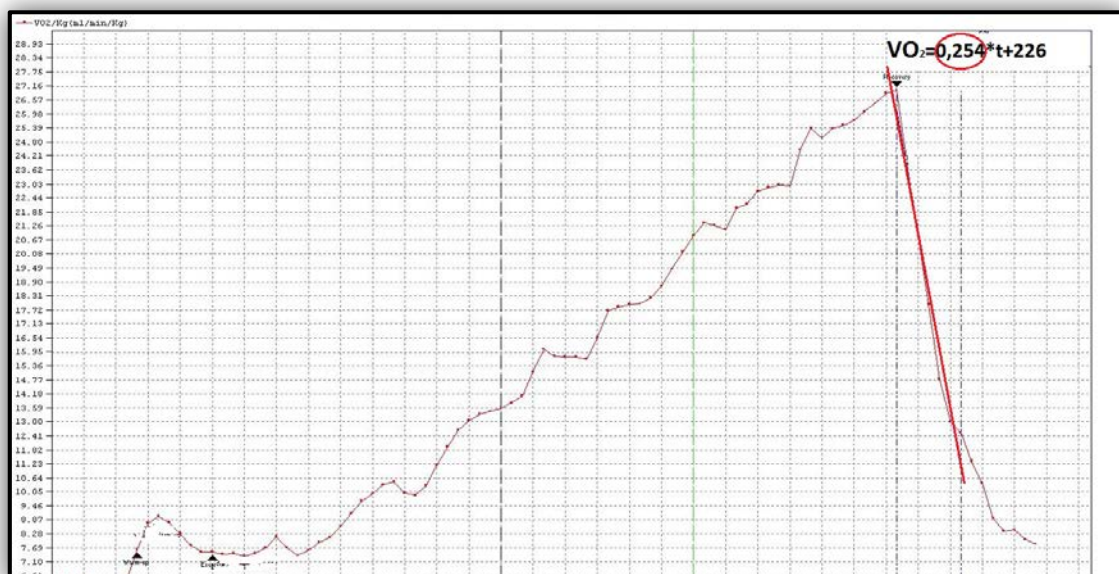
Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση. Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς μεταξύ των μέσων τιμών συνεχών μεταβλητών των διαφορετικών ομάδων υπολογίστηκε με τον έλεγχο Student's t-test. Οι συγκρίσεις μεταξύ επαναλαμβανόμενων μετρήσεων έγιναν με τη μέθοδο ανάλυσης διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA), με διόρθωση κατά Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις (post-hoc analysis), για την εκτίμηση των μεταβολών εντός και μεταξύ των ομάδων, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Οι συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Pearson μετά από εξέταση της κανονικότητας των κατανομών.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν το $p < 0,05$.



Σχήμα 8. Υπολογισμός της κλίσεως του αναπνευστικού ισοδυναμού ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα (κλίση VE/VCO_2)



Σχήμα 9. Αξιολόγηση της κινητικής του προσλαμβανόμενου οξυγόνου κατά την ανάκαμψη της άσκησης μέσω της 1ου βαθμού κλίσεως του VO_2 (VO_2/t -slope)

3.2. Μελέτη επίδρασης της άσκησης στη περιφερική μυοπάθεια

3.2.1. Ασθενείς

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 26 ασθενείς με ΧΚΑ σε μεγιστοποιημένη φαρμακευτική αγωγή, σταθερούς κλινικά για τουλάχιστον 1 μήνα, σε NYHA $\leq$ III, με κλάσμα εξωθήσεως (AP) κοιλίας $<50\%$, που παραπέμφθηκαν στο εργαστήριο μας από το ιατρείο καρδιακής ανεπάρκειας της Γ' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Δεκατρείς ασθενείς παραπέμφθηκαν για να συμμετάσχουν σε πρόγραμμα καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης του Εργαστηρίου Καρδιοαναπνευστικής Δοκιμασίας Κόπωσης και Αποκατάστασης του Ευγενίδειου Νοσοκομείου του Πανεπιστημίου Αθηνών και 13 ασθενείς αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας τέθηκε ύστερα από λεπτομερή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, ο οποίος περιλάμβανε εξετάσεις αίματος, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα καρδιάς, δεξιό καθετηριασμό, ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία. Σε όσους υπήρχε η κλινική ένδειξη γινόταν στεφανιογραφία. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρίας Θώρακα για να υποβληθούν με ασφάλεια σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως.

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 10) παρουσιάζονται τα βασικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη, ανά ομάδα άσκησης. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν στα βασικά χαρακτηριστικά.

Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου δεν διέφεραν στα βασικά χαρακτηριστικά με τους ασθενείς που εντάχθηκαν στο πρόγραμμα αποκατάστασης (Πίνακας 11).

Τέλος αξιολογήθηκαν 8 άρρενες υγιείς μάρτυρες (Ηλικία: $25,0 \pm 1,5$ έτη, BMI: $23,6 \pm 0,5$ kg/m²) που δεν εντάχθηκαν σε πρόγραμμα άσκησης και αποτέλεσαν ομάδα ελέγχου για την έκφραση των ισομορφών του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα 1.

Πίνακας 10. Βασικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΚΑ

	Ομάδα αερόβιας διαλειμματικής άσκησης (n=6)	Ομάδα συνδυασμένης άσκησης (n=7)	p
Ηλικία, έτη	47±13	53±12	0,30
Φύλλο (άρρεν/θήλυ)	6/0	7/0	ns
BMI, kg/m ²	27±6	27±2	0,95
NYHA τάξη (I/II/III)	2/3/1	1/5/1	ns
Αίτια ΧΚΑ (Ισχαιμική/Μη)	2/4	3/4	ns
VO _{2peak} , ml/kg/min	21,1±4,7	20,0±4,8	0,70
LVEF, %	37±10	38±8	0,80
LVEDD, mm	59±7	62±9	0,46
LVESD, mm	43±12	47±13	0,58
PCWP, mmHg	9±6	11±8	0,56
RAP, mmHg	2±2	4±3	0,22
mPAP, mmHg	19±10	21±7	0,78
Καρδιακός δείκτης, L/min/m ²	2,2±0,6	2,3±0,4	0,70
Αιμοσφαιρίνη, g/dl	14,5±2,4	13,9±1,0	0,57
Κρεατινίνη, mg/dl	0,94±0,24	1,04±0,24	0,46
Αγωγή (100%)			
Β-αναστολείς	100	100	
α-MEA ή α-ATII	100	100	
Αμιοδαρόνη	50	29	
Διουρητικά	67	71	
Αντ. αλδοστερόνης	100	100	

BMI=Δείκτης μάζας σώματος; NYHA=New York Heart Association; LVEF=Κλάσμα εξωθήσεως αριστεράς κοιλίας; ΧΚΑ=Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια; LVEDD=Τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας; LVESD=Τελοσυστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας; PCWP=Πίεση ενσφύνησης πνευμονικών τριχοειδών; RAP=Πίεση αριστερού κόλπου; mPAP=Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας; VO_{2peak}= Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου

Πίνακας 11. Βασικά χαρακτηριστικά ομάδας άσκησης και ομάδας ελέγχου

	Ομάδα άσκησης (n=13)	Ομάδα ελέγχου (n=13)	p
Ηλικία, έτη	51±13	54±13	0,53
Φύλλο (άρρεν/θήλυ)	13/0	13/0	ns
BMI, kg/m ²	27±4	27±3	0,95
Αίτια ΧΚΑ (Ισχαιμική/Μη)	5/8	6/7	ns
VO _{2peak} , ml/kg/min	20,5±4,6	21,5±6,8	0,67

BMI=Δείκτης μάζας σώματος; ΧΚΑ=Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια; VO_{2peak}=Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου

3.2.2. Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μία τυχαιοποιημένη, παράλληλη, ελεγχόμενη μελέτη παρέμβασης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε πρόγραμμα άσκησης διαλειμματικής άσκησης ή διαλειμματικής άσκησης με προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης. Για να εξομαλυνθούν οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της τυχαιοποίησης κατά επίπεδα, που συμπεριλάμβανε την ηλικία (ηλικία $>$ ή ≤ 50 έτη) και την μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ($VO_{2peak} >$ ή ≤ 16 ml/kg/min²) κατά τη μέγιστη δοκιμασία κοπώσεως στην οποία υποβάλλονταν οι ασθενείς προ της έναρξης του προγράμματος αποκατάστασης.

3.2.3. Πρόγραμμα άσκησης

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθησαν αερόβιο πρόγραμμα αποκατάστασης με τη χρήση ηλεκτρομαγνητικών κυκλοεργομέτρων (Cateye Ergociser, EC1600; Tokyo, Japan) τρεις φορές την εβδομάδα για ένα σύνολο 36 συνεδριών. Σε περίπτωση απώλειας κάποιας συνεδρίας, η συνεδρία αναπληρωνόταν στο τέλος του προγράμματος έτσι ώστε να συμπληρωθούν και οι 36 συνεδρίες. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης ασκούσαν για 3 min (σε ένταση που αντιστοιχούσε στο 50% του VO_{2peak}) και κατόπιν σε 4 κύκλους εναλλάσσοντας άσκηση των 4 min (σε ένταση που αντιστοιχούσε στο 80% του VO_{2peak}) με 3 min (στο 50% VO_{2peak}), για 31 min συνολικά σε κάθε συνεδρία. Οι ασθενείς, που συμμετείχαν στη ομάδα συνδυασμένης άσκησης, ασκούσαν για 3 min (σε ένταση που αντιστοιχούσε στο 50% του VO_{2peak}), κατόπιν σε 2 κύκλους διαλειμματικής άσκησης (4 min σε ένταση που αντιστοιχούσε στο 80% του VO_{2peak} και 3 min στο 50% VO_{2peak}) και στη συνέχεια σε ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης για 14 min. Η μυϊκή ενδυνάμωση περιελάμβανε ασκήσεις των τετρακέφαλων και οπίσθιων μηριαίων μυών, που σταδιακά αυξάνονταν από 2 σε 4 σειρές ασκήσεων, των 10 έως 12 επαναλήψεων ανά μυϊκή ομάδα, ανά συνεδρία (με συνολικό χρόνο άσκησης μυϊκής ενδυνάμωσης τα 14 min) και σε ένταση που αντιστοιχούσε στο 60-70% της μιας μέγιστης επανάληψης (1-ME). Ο συνολικός χρόνος άσκησης ήταν ίδιος για τις 2 ομάδες άσκησης (31 min). Η ένταση της αερόβιας άσκησης

αύξανε ανά 3 εβδομάδες και στις δύο ομάδες κατά 10%. Προοδευτική αύξηση στη συνολική επιβάρυνση λάμβανε χώρα στην ομάδα συνδυασμένης άσκησης κάθε 2 εβδομάδες. Η προθέρμανση περιελάμβανε 7 λεπτά άσκηση στο κυκλοεργόμετρο στο 45% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ και η αποθεραπεία ασκήσεις διατάσεων για διάφορες μυϊκές ομάδες. Κατά τη διάρκεια των συνεδριών άσκησης υπήρχε επιτήρηση των ασθενών από φυσιοθεραπευτές, εργοφυσιολόγους και ιατρούς και συνεχή καταγραφή ΗΚΓ, περιοδικές μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, παρακολούθηση του κορεσμού οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης και αξιολόγηση της κλίμακας Borg.

3.2.4. Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής

Όλοι οι ασθενείς και οι υγιείς που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής προ της δοκιμασίας κοπώσεως με ειδικό σύστημα πνευμονικών και μεταβολικών εξετάσεων (Cosmed, Quark PFT, Italy). Μετρήθηκε ο βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο FEV_1 και βίαια ζωτική χωρητικότητα FVC (σε απόλυτες τιμές και επί τοις % της προβλεπόμενης) και ο λόγος FEV_1/FVC .

3.2.5. Ισχύς αναπνευστικών μυών

Σε όλους τους ασθενείς υπολογίστηκε η μέγιστη εισπνευστική πίεση (Pimax) κατά την ηρεμία, μέτρο της ισχύος των αναπνευστικών μυών, με χρήση του Cosmed (Quark PFT, Italy) για πνευμονικές και μεταβολικές δοκιμασίες, όπως σε προηγούμενες μελέτες του εργαστηρίου [76].

3.2.6. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Βλ. 3.1.5

3.2.7. Δυναμομέτρηση σκελετικού μυός

Η αξιολόγηση της δύναμης και της ισχύος του τετρακέφαλου μυός και των δύο κάτω άκρων έγινε με τη δοκιμασία της 1 μέγιστης επανάληψης (1-ME) και με ισομετρική δυναμομέτρηση.

Η 1-ME είναι η μέγιστη αντίσταση που μπορεί να υπερνικήσει ο δοκιμαζόμενος με μία επανάληψη και έγινε για κάθε κάτω άκρο ξεχωριστά.

Για την *ισομετρική δυναμομέτρηση* του τετρακέφαλου, το δυναμόμετρο αποτελούμενο από τη δυναμοκυψέλη και τον ενδείκτη, προσαρμόστηκε σε μηχανήμα ενδυνάμωσης του τετρακέφαλου. Η προθέρμανση αποτελείτο από άσκηση σε κυκλοεργόμετρο σε χαμηλή ένταση και επαναλήψεις ισομετρικών συσπάσεων σε υπομέγιστη και μέγιστη ένταση. Για κάθε άκρο έγιναν 3 προσπάθειες με 1 λεπτό διάλειμμα μεταξύ των προσπαθειών. Για κάθε προσπάθεια, η αύξηση του βάρους ήταν 2-3 κιλά. Τα στοιχεία από τις μετρήσεις αποθηκεύτηκαν, μέσω κατάλληλου λογισμικού, σε ηλεκτρονική μορφή για περαιτέρω επεξεργασία. Οι παράμετροι που εξετάστηκαν ήταν η μέγιστη ροπή για κάθε άκρο. Για τις αναλύσεις ελήφθη υπόψη η μεγαλύτερη τιμή, εφ' όσον δεν διέφερε από την αμέσως επόμενη περισσότερο από 5%.

Για όλους τους ασθενείς υπήρξαν συνεδρίες εξοικείωσης με τη διαδικασία μέτρησης και την σωστή τεχνική.

3.2.8. Βιοψία σκελετικού μυός

3.2.8.1. Ιστολογικά χαρακτηριστικά

Η λήψη των δειγμάτων έγινε διαδερμικά, από τη έξω πλατειά κεφαλή του τετρακέφαλου μηριαίου μυός, 10-15 cm υψηλότερα από την επιγονατίδα. Εφαρμόστηκε η μέθοδος που περιγράφηκε από τον Bergstrom [124] και με παράλληλη εφαρμογή αρνητικής πίεσης [125]. Οι βιοψίες ελήφθησαν εντός τριημέρου πριν την έναρξη και μετά τη λήξη του προγράμματος αποκατάστασης και οι ασθενείς δεν ασκήθηκαν εντός 24ώρου από τη λήψη τη βιοψίας. Η διαδικασία αναλυτικότερα είχε ως εξής: αρχικά μετά την αντισηψία της περιοχής διενεργήθηκε τοπική αναισθησία με 3-8ml ξυλοκαΐνης 2%. Κατόπιν έγινε τομή (περί το 1 cm), και εισήχθη βελόνη βιοψίας τύπου “Trocarg” διαμέτρου 7F σε βάθος 4-6cm. Η λήψη του δείγματος έγινε με ταυτόχρονη εφαρμογή αρνητικής πίεσης στη βελόνη. Τα δείγματα διαχωρίστηκαν σε 2 τεμαχίδια. Το δείγμα, που χρησιμοποιήθηκε για τις ιστολογικές αναλύσεις, εμβαπτίστηκε σε μονιμοποιητικό υλικό και καταψύχθηκε άμεσα σε ισοπεντάνιο, που είχε προψυχθεί σε υγρό άζωτο. Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για τις αναλύσεις με τη μέθοδο της PCR (Polymerase Chain Reaction), ψύχθηκε άμεσα σε υγρό άζωτο. Όλα τα

δείγματα τοποθετήθηκαν σε καταψύκτη στους -80 βαθμούς κελσίου, όπου διατηρήθηκαν μέχρι τη μέρα της ανάλυσης.

Η ανάλυση των βιοψιών του σκελετικού μυός περιελάμβανε αναλύσεις ιστολογικές - τύπο μυϊκής ίνας (διαχωρισμός μυϊκών ινών τύπου I-αερόβιες και τύπου II-αναερόβιες), εμβαδό εγκάρσιας διατομής μυϊκής ίνας (cross section area, CSA) και ανοσοϊστοχημικές (αναλογία τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα). Όλα τα δείγματα κωδικοποιήθηκαν και αναλύθηκαν χωρίς τη γνώση των κλινικών δεδομένων. Τα δείγματα, πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης, αναλύθηκαν ανά ζεύγη την ίδια χρονική στιγμή.

Τύπος και αναλογία μυϊκών ινών: Ο προσδιορισμός του τύπου και της αναλογίας των μυϊκών ινών έγινε με ιστολογική μέθοδο. Εγκάρσιες τομές των 10μm του μυϊκού ιστού λήφθηκαν με κρυοστάτη στους -20 βαθμούς κελσίου. Κατόπιν έγινε χρώση των τομών του ιστού για μυοϊνιδιακό ATP μετά από επώαση σε pH 4,3, 4,7 και 10,4. Η οπτική μικροσκόπηση διενεργήθηκε με το μικροσκόπιο Olympys/BX41 (Olympus America Inc, Melville, NY), το οποίο ήταν συνδεδεμένο με ηλεκτρονικό υπολογιστή και η ψηφιακή φωτογράφιση έγινε με τη ψηφιακή κάμερα (DP11 Microscope Digital Camera system), προσαρτημένη στο μικροσκόπιο. Οι φωτογραφίες των δειγμάτων επεξεργάστηκαν με ειδικό λογισμικό (analysis-getIT, 5.1), αποθηκεύτηκαν σε ηλεκτρονική μορφή και επεξεργάστηκαν, σε δεύτερο χρόνο, για το προσδιορισμό του τύπου μυϊκών ινών ως τύπου I και τύπου II. Ο προσδιορισμός του τύπου μυϊκών ινών και ο αριθμός των μυϊκών ινών έγινε οπτικά, όπως περιγράφηκε παλαιότερα [81], από έναν εξοικειωμένο ερευνητή. Η αναλογία μυϊκών ινών εξέφραζε το ποσοστό του κάθε τύπου μυϊκής ίνας (I ή II) επί του συνόλου των μυϊκών ινών.

Εμβαδόν εγκάρσιας διατομής μυϊκής ίνας: Το εμβαδόν διατομής μυϊκής ίνας προσδιορίστηκε από την επεξεργασία των ψηφιακών φωτογραφιών των δειγμάτων με ειδικό λογισμικό (ImageJ, 1.45s, Wayne Rasband, NIH). Περιοχές που περιελάμβαναν τομές επιμήκεις ή λοξές (που υπερεκτιμούν το εμβαδόν διατομής) ή ιστολογικά μη αποδεκτές μυϊκές ίνες, εξαιρέθηκαν από την ανάλυση.

Τριχοειδή: Ο προσδιορισμός των τριχοειδών έγινε με ανοσοϊστοχημική μέθοδο (CD-31 αυτοαντισώματα έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων), όπως περιγράφηκε και σε προηγούμενες μελέτες [70].

3.2.8.2. Γονιδιακή έκφραση

- *Ημιποσοτική Real-Time RT-PCR*

Για τον έλεγχο της έκφρασης των διαφορετικών ισομορφών του IGF-1 καθώς και του υποδοχέα IGF-1R σε επίπεδο mRNA χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (Real-Time RT-PCR). Η PCR, συνδυαστικά με την αντίστροφη μεταγραφή (RT), είναι μια εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδος που καθιστά δυνατό το χαρακτηρισμό του προτύπου έκφρασης οποιουδήποτε γονιδίου, μέσω της δυνατότητας επαναλαμβανόμενου πολλαπλασιασμού (ενίσχυσης) των μεταγράφων-προτύπων, δηλ., των προϊόντων της αντίστροφης μεταγραφής του mRNA (πολλαπλασιασμός cDNA). Ειδικότερα, κατά την αντίστροφη μεταγραφή ο κλώνος του RNA (ως εκμαγείο) μεταγράφεται αντίστροφα, χρησιμοποιώντας το ένζυμο αντίστροφη μεταγραφάση και σχηματίζει το συμπληρωματικό του DNA (cDNA), το οποίο στη συνέχεια ενισχύεται με την PCR.

Η μέθοδος PCR επιτρέπει την ανάλυση οποιασδήποτε βραχείας αλληλουχίας DNA (ή RNA), ακόμη και σε δείγματα που περιέχουν πολύ μικρές ποσότητες DNA ή RNA. Κατά τη διαδικασία της PCR, το DNA που παράγεται σε κάθε (επαναλαμβανόμενο) κύκλο της χρησιμοποιείται ως πρότυπο για την περαιτέρω αναπαραγωγή του. Αυτό λαμβάνει χώρα με μια αλυσωτή αντίδραση στην οποία το πρότυπο DNA πολλαπλασιάζεται εκθετικά. Με την PCR είναι δυνατό να ενισχυθεί ένα μεμονωμένο ή λίγα αντίγραφα ενός τμήματος DNA σε διάφορες τάξεις μεγέθους, παράγοντας εκατομμύρια αντίγραφα αυτού του DNA.

Η PCR αντλεί το όνομά της από μια βασική συνιστώσα της, το ένζυμο DNA πολυμεράση που χρησιμοποιείται για τον επαναλαμβανόμενο *in vitro* πολλαπλασιασμό του DNA. Σχεδόν όλες οι εφαρμογές της PCR χρησιμοποιούν μια θερμοσταθερή DNA πολυμεράση, που κινείται κατά μήκος του DNA, διαβάζοντας τον κώδικά του και συναρμολογώντας ενζυμικά έναν

νέο κλώνο DNA. Για να δημιουργηθεί ο νέος κλώνος χρειάζονται, επίσης, οι δομικές μονάδες του, τα νουκλεοτίδια. Αυτά, καθώς και ένα ζεύγος ολιγονουκλεοτιδίων DNA (τα οποία ονομάζονται εκκινητές (primers) και απαιτούνται για την έναρξη της σύνθεσης του DNA) τα χρησιμοποιεί η DNA πολυμεράση για τη δημιουργία του νέου κλώνου DNA, έχοντας ως πρότυπο το μονόκλωνο DNA.

Η μεγάλη πλειονότητα των μεθόδων PCR χρησιμοποιεί τη θερμική ανακύκλωση, δηλ. τη διαδοχική θέρμανση και ψύξη του δείγματος (υποστρώματος) της PCR, με μια ορισμένη αλληλουχία σταδίων θερμοκρασίας. Αυτά τα στάδια θερμικής ανακύκλωσης είναι απαραίτητα για να διαχωριστούν οι κλώνοι μιας διπλής έλικας DNA (αποδιάταξη DNA), οι οποίοι χρησιμοποιούνται ως πρότυπα κατά τη διάρκεια της εκ νέου σύνθεσης του DNA (σε χαμηλότερες θερμοκρασίες) από την DNA πολυμεράση (υβριδισμός ή αναδιάταξη DNA), ώστε να ενισχυθεί (πολλαπλασιαστεί) επιλεκτικά το DNA-στόχος. Η επιλεκτικότητα της PCR προκύπτει από τη χρήση των (ειδικών) εκκινητών, οι οποίοι είναι συμπληρωματικοί του τμήματος του DNA που πρόκειται να ενισχυθεί, υπό συγκεκριμένες συνθήκες θερμικής ανακύκλωσης, και αποτελούν πολύ μικρές μονόκλωνες ακολουθίες DNA που έχουν συντεθεί, έτσι ώστε να αντιστοιχούν στην αρχή και το τέλος του τμήματος του DNA που θα αντιγραφεί. Ειδικότερα, τρία βασικά στάδια (ήτοι: αποδιάταξη DNA, υβριδισμός και επέκταση) περιλαμβάνονται στη διαδικασία της PCR. Αυτά τα τρία στάδια επαναλαμβάνονται για 30-40 κύκλους. Οι κύκλοι της PCR πραγματοποιούνται σε αυτοματοποιημένο κυκλοποιητή, μια συσκευή που θερμαίνει και ψύχει γρήγορα τους σωληνίσκους που περιέχουν το μίγμα της αντίδρασης. Κάθε στάδιο λαμβάνει χώρα σε διαφορετική θερμοκρασία. Η αποδιάταξη πραγματοποιείται στους 94⁰ C και κατά το στάδιο αυτό το δίκλωνο DNA ανοίγει και διαχωρίζεται σε δύο τμήματα μονόκλωνου DNA. Ο υβριδισμός λαμβάνει χώρα σε μέσες θερμοκρασίες, γύρω στους 54⁰ C, κατά τον οποίο το ζεύγος των εκκινητών προσκολλάται επάνω στο μονόκλωνο πρότυπο (δηλ. αλληλουχία του DNA που αντιγράφεται). Στο μικρό μήκος του δίκλωνου DNA, όπου ο εκκινητής είναι συνδεδεμένος, προσκολλάται ακολούθως η πολυμεράση και αρχίζει να αντιγράφει το πρότυπο. Τέλος, στο στάδιο της επέκτασης που λαμβάνει

χώρα στη βέλτιστη θερμοκρασία δράσης της πολυμεράσης, δηλ. στους 74⁰ C, οι δομικές μονάδες του DNA συνδέονται με τον εκκινητή συμπληρωματικά στο πρότυπο DNA, δημιουργώντας ένα δίκλωνο μόριο DNA [126].

Η PCR χρησιμοποιείται για να ενισχύσει επιλεγμένα τμήματα DNA ή RNA (cDNA) για την περαιτέρω ανάλυσή τους. Είναι ιδιαίτερα αποδοτική, κατά τρόπο που μπορούν να αναπαραχθούν αναρίθμητα αντίγραφα DNA. Αυτή η ιδιότητά της αποτελεί μειονέκτημα για ποσοτικές αναλύσεις, επειδή μικρές διαφορές στον παράγοντα πολλαπλασιασμού οδηγούν σε μεγάλες διαφορές στο (ποσοτικό) μέγεθος του προϊόντος της PCR. Δύο ειδών μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επιλύσουν το πρόβλημα του ποσοτικού προσδιορισμού των τμημάτων DNA που ενισχύονται: οι κινητικές μέθοδοι, βασισμένες στον προσδιορισμό ή τη σύγκριση του παράγοντα πολλαπλασιασμού, και οι μέθοδοι συνενίσχυσης (coamplification), οι οποίες συγκρίνουν το μέγεθος του προς διερεύνηση προϊόντος της PCR με αυτό ενός ταυτόχρονα ενισχυόμενου τυπικού μάρτυρα [126].

Στην παρούσα έρευνα, για τη μελέτη της σχετικής έκφρασης του mRNAs των ισομορφών του IGF-1 καθώς και του υποδοχέα του, IGF-1R, εφαρμόστηκε η ημιποσοτική PCR πραγματικού χρόνου, η οποία αποτελεί μέθοδο συνενίσχυσης, χρησιμοποιώντας την αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεϋδης (GAPDH) ως αμετάβλητο εσωτερικό μάρτυρα του οποίου η έκφραση δεν θα πρέπει να μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, από τύπο σε τύπο κυττάρων, ή ως απόκριση σε διάφορες πειραματικές συνθήκες [127]. Σε κάθε αντίδραση PCR, το cDNA του GAPDH πολλαπλασιάζονταν μαζί με το υπό διερεύνηση cDNA, δίνοντας τη δυνατότητα διόρθωσης των διαφορών στα αρχικά ποσά ολικού RNA που χρησιμοποιήθηκαν και αντιστάθμισης των διαφορών στην αποδοτικότητα της διαδικασίας της αντίστροφης μεταγραφής (RT). Με αυτήν την προσέγγιση, το (προϊόν PCR) του συγκεκριμένου, προς διερεύνηση mRNA εξομαλύνεται με το προϊόν του αντίστοιχού του GAPDH, έτσι ώστε κάθε ειδικό mRNA να εκφράζεται ως διαφορά mRNA-GAPDH (dCt).

- Απομόνωση RNA και ημιποσοτική PCR

Κάθε δείγμα μυός (κατά προσέγγιση 50 mg) ομογενοποιούνταν με ομογενοποιητή μεταλλικών λεπίδων (Ultra-Turrax T25, Fisher Scientific, Cheshire, UK) στις 15-20.000 στροφές και απομονώνονταν ολικό RNA, χρησιμοποιώντας το αντιδραστήριο Trizol Reagent (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA). Η απομόνωση RNA με τη διαδικασία αυτή βασίζεται στη μέθοδο, απομόνωσης θειοκυανικού άλατος γουανιδίνης-φαινόλης-χλωροφορμίου. Σε όλη τη διαδικασία απομόνωσης του RNA χρησιμοποιούνταν αποστειρωμένα πλαστικά σωληνάρια και αντιδραστήρια. Το απομονωθέν RNA διαλύονταν σε νερό κατεργασμένο με διαίθυλο-πυροανθρακικό οξύ (DEPC H₂O) και η συγκέντρωση και καθαρότητά του προσδιορίζονταν φασματοφωτομετρικά (Biospec-Nano, Shimadzu, Columbia, MD, USA), με έλεγχο της απορρόφησης στα 260 και 280 nm. Ο λόγος της απορρόφησης 260:280 βρέθηκε να κυμαίνεται στο εύρος του 1,6 έως 2,0. Η ποιότητα και η ακεραιότητα του ολικού RNA αξιολογήθηκαν με έλεγχο του ηλεκτροφορητικού προτύπου του 18S και 28S ριβοσωματικού RNA σε πήκτωμα αγαρόζης 1%, μετά από χρώση του με τη φθορίζουσα χρωστική βρωμιούχο αιθίδιο και φωτογράφησή του υπό υπεριώδες φως (UV). Η ηλεκτροφόρηση του RNA επιβεβαίωσε ότι ήταν ακέραιο (μη κατακερματισμένο) εμφανίζοντας τις δύο κύριες, διακριτές ζώνες του rRNA (28S και 18S). Τα δείγματα RNA αποθηκεύονταν σε θερμοκρασία -80° C μέχρι την περαιτέρω ανάλυση και προσδιορισμό του ειδικού mRNA της κάθε ισομορφής του IGF-1, σύμφωνα με τις διαδικασίες της RT-PCR.

Ειδικότερα, το ολικό RNA μεταγράφονταν αντίστροφα σε cDNA μέσω της διαδικασίας της αντίστροφης μεταγραφής (RT), χρησιμοποιώντας την αντίστροφη μεταγραφάση M-MLV (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA). Ένα (1) µg ολικού RNA από κάθε δείγμα μυοβιοψίας αναμιγνύονταν με εξαμερή τυχαίας αλληλουχίας (300 ng/αντίδραση), oligodT (200 ng/αντίδραση), 2 µl δεσοξυτριφωσφορικά ριβονουκλεοτίδια (dNTPs, 0,5 mM από το καθένα), και DEPC-H₂O σε συνολικό όγκο 12 µl, θερμαίνονταν στους 65° C για 5 min και ακολούθως τοποθετούνταν σε πάγο. Στη συνέχεια, τα δείγματα αναμιγνύονταν με 4 µl ρυθμιστικού διαλύματος της RT (FSB, X5), 2 µl διθειοθρεϊτόλη (DTT) (0.1 M), 1 µl αναστολέων RNAσών (50 U/µl) και 1 µl

M-MLV (200 U/μl), σε συνολικό όγκο αντίδρασης 20 μl. Τα δείγματα ακολούθως επωάζονταν σε θερμοκρασία 37° C για 55 min, σύμφωνα με το προβλεπόμενο πρωτόκολλο. Στο τέλος της αντίδρασης της αντίστροφης μεταγραφής, τα δείγματα θερμαίνονταν στους 70° C για 15 min, προκειμένου να απενεργοποιηθεί η αντίδραση και αποθηκεύονταν στους -20° C μέχρι την περαιτέρω ανάλυσή τους ως προς την έκφραση των ειδικών mRNAs του IGF-1 και του IGF-1R, μέσω της διαδικασίας της rRT-PCR.

Στην παρούσα μελέτη εφαρμόστηκε η μέθοδος της ημιποσοτικής RT-PCR, σύμφωνα με την οποία το GAPDH χρησιμοποιήθηκε ως εσωτερικός μάρτυρας για τη μελέτη της σχετικής έκφρασης των mRNAs των ισομορφών του IGF-1 και του IGF-1R. Οι συνθήκες των αντιδράσεων τόσο της RT όσο και της PCR για κάθε ειδικό mRNA κρατούνταν σταθερές για όλα τα δείγματα, με τη χρησιμοποίηση των ίδιων προαναμεμιγμένων αντιδραστηρίων για όλα τα συγκρινόμενα δείγματα, ενώ οι μέθοδοι RT και PCR έχουν τεκμηριωθεί εκτενώς σε προηγούμενες ερευνητικές εργασίες όσον αφορά στην προασκησιακή και μετασκησιακή έκφραση σε επίπεδο mRNA στο σκελετικό μυ [127, 128]. Τα ζεύγη των εκκινητών για τον έλεγχο της έκφρασης των ισομορφών IGF-1Ea και IGF-1Ec, ήταν όμοια με αυτά που έχουν χρησιμοποιηθεί προηγουμένως από άλλους ερευνητές [128, 129]. Οι ακολουθίες του ζεύγους εκκινητών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση της έκφρασης της ισομορφής IGF-1Eb και του υποδοχέα, σχεδιάστηκαν μέσω ενός υπολογιστικού προγράμματος επιλογής εκκινητών (DNASar, GIBCO, USA) και παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Όλοι οι εκκινητές παρασκευάστηκαν από την Invitrogen (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA). Κάθε ζεύγος ειδικών εκκινητών ήταν σχεδιασμένο να εντοπίζεται σε διαφορετικά εξόνια του γονιδίου του IGF-1 και να ανιχνεύει μόνο μία συγκεκριμένη ισομορφή (μετάγραφο) του IGF-1 (δηλ., την IGF-1Ea, ή την IGF-1Eb, ή την IGF-1Ec).

Τα αναμενόμενα μεγέθη των ειδικών προϊόντων της PCR επιβεβαιώθηκαν αρχικά με ηλεκτροφορητικό διαχωρισμό σε πήκτωμα αγαρόζης και, στη συνέχεια, οι ακολουθίες των cDNAs όλων των διαφορετικών ισομορφών προσδιορίστηκαν με ανάλυση αλληλούχισης, πιστοποιώντας την ειδικότητα

των εκκινητών και ταυτοποιώντας περαιτέρω την διαφορική ανίχνευση του κάθε ειδικού μεταγράφου του IGF-1.

Αμέσως παρακάτω περιγράφονται λεπτομερέστερα οι διαδικασίες της PCR, όπως ακολουθήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Ένα (1) μl (δηλ., 50 ng of cDNA ανά αντίδραση) από κάθε προϊόν RT (cDNA) προστίθονταν σε 24 μl μίγματος PCR που είχε παρασκευαστεί με 12,5 μl SYBR green master mix (KAPA SYBR® FAST qPCR, Boston, MA, USA), 10 μl RNAases free water (Invitrogen), και 0,75 μl από τον κάθε εκκινητή του ειδικού ζεύγους εκκινητών για την εκάστοτε ελεγχόμενη ισομορφή του IGF-1 ή τον IGF-1R, σε έναν συνολικό όγκο 25 μl . Οι αντιδράσεις της PCR έγιναν σε θερμικό κυκλοποιητή (Bio-Rad iQ5 Real-Time PCR Detection System, Hercules, CA, USA), με αρχικό στάδιο αποδιάταξης 4 min στους 95° C, 30 sec υβριδισμού στους 61° C, 30 sec επέκτασης στους 72° C, και ενός τελικού σταδίου 5 min στους 72° C. Τα περιγραφέντα στάδια αποδιάταξης, υβριδισμού και επέκτασης επαναλαμβάνονταν για 40 κύκλους.

Τα επίπεδα έκφρασης των ισομορφών του IGF-1 και του υποδοχέα IGF-1R σε επίπεδο mRNA αξιολογήθηκαν με αυτόματο υπολογισμό του κύκλου “ουδού” (threshold cycle, Ct), ως τον αριθμό κύκλων στον οποίο ο μετρηθείς φθορισμός υπερβαίνει τον ουδό ανίχνευσης. Κάθε δείγμα αναλύθηκε εις διπλούν και για την τελική αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή τους. Επίσης, από το λογισμικό του Bio-Rad iQ5 Real-Time PCR Detection System δημιουργούνταν αυτόματα μια καμπύλη υβριδισμού (melting curve, Tm), μετά τον τελευταίο κύκλο για κάθε δείγμα, μέσω συνεχούς καταγραφής του φθορισμού του SYBR green σε ένα εύρος θερμοκρασιακής διακύμανσης από 65° C έως 95° C. Η ειδικότητα των εκκινητών για το κάθε γονίδιο (ή ισομορφή του) επιβεβαιώθηκε από την ανάλυση της καμπύλης υβριδισμού, όπου υπήρχε μόνο μία καμπύλη για το κάθε δείγμα, ενώ η ηλεκτροφορητική ανάλυση των προϊόντων της real-time PCR επιβεβαίωσε περαιτέρω την ειδική ανίχνευση για το κάθε γονίδιο/ισομορφή ενδιαφέροντος. Ως δείγματα ελέγχου για την ειδικότητα της ανίχνευσης χρησιμοποιήθηκαν αντί για cDNA το αντίστοιχο RNA, καθώς και νερό, ως εκμαγείο (υπόστρωμα) της PCR.

3.2.9. Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση. Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχτηκε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς μεταξύ των μέσων τιμών συνεχών μεταβλητών των διαφορετικών ομάδων υπολογίστηκε με τη δοκιμασία student's t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Οι παράμετροι προ και μετά της αποκατάστασης συγκρίθηκαν με τον έλεγχο student's t-test για εξαρτημένα δείγματα. Για τη μελέτη της επίδρασης της άσκησης μεταξύ των 2 προγραμμάτων αποκατάστασης χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος ανάλυσης διασποράς επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Time-by-group ANOVA).

Η ποσοστιαία διαφορά των συνεχών μεταβλητών προ και μετά της αποκατάστασης υπολογίστηκε σύμφωνα με τη παρακάτω εξίσωση: [(μέση τιμή μεταβλητής μετά το πρόγραμμα-μέση τιμή μεταβλητής προ του προγράμματος) x 100 / μέση τιμή μεταβλητής προ του προγράμματος].

Οι συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Pearson μετά την εξέταση της κανονικότητας της κατανομής.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν το $p < 0,05$.

Πίνακας 12. Ακολουθία των ζευγών εκκινητών που χρησιμοποιήθηκαν στην mRNA RT-PCR ανάλυση.

Στόχος mRNA	Αλληλουχία εκκινητών PCR	Μέγεθος δείγματος (bp)
IGF-1Ea	5'-GTGGAGACAGGGGCTTTTATTTTC-3'	251
	5'-CTTGTTTCCTGCACTCCCTCTACT-3'	
IGF-1Eb	5'-ATGTCCTCCTCGCATCTCT-3'	411
	5'-CCTCCTTCTGTTCCCCTC-3'	
IGF-1Ec	5'-CGAAGTCTCAGAGAAGGAAAGG-3'	150
	5'-ACAGGTAACCTCGTGCAAGC-3'	
IGF-1R	5'-ACCCGGAGTACTTCAGCGC-3'	230
	5'-CACAGAAGCTTCGTTGAGAA-3'	
GAPDH	5'-CATCACTGCCACCCAGAAGA-3'	438
	5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'	

Αυτές οι αλληλουχίες εκκινητών σχεδιάστηκαν με σκοπό να συμπεριλάβουν αλληλουχίες από διαφορετικά εξόνια, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η ανίχνευση μόνο μίας συγκεκριμένης ισομορφής (μετάγραφο) του IGF-1.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Μελέτη μυοπάθειας αναπνευστικών μυών και επίδρασης αντλίας υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας

4.1.1. Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής και ισχύς αναπνευστικών μυών

Όλοι οι ασθενείς, που υπεβλήθησαν σε εμφύτευση ΑΥΑΚ, παρουσίασαν περιοριστικό πρότυπο κατά τον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής στην αρχική εκτίμηση και τάση προς επαναφορά των τιμών σε φυσιολογικά επίπεδα (αύξηση των FEV_1 και FVC) κατά τη περίοδο της παρακολούθησης. Σημαντικές μεταβολές παρουσιάστηκαν στην μέγιστη εισπνευστική πίεση (Πίνακας 13, Σχήμα 10). Παρατηρήθηκε και στις 2 ομάδες ασθενών σημαντική ποσοστιαία αύξηση της PI_{max} 6 μήνες μετά την εμφύτευση της αντλίας. Οι ασθενείς με μη-ισχαιμική ΧΚΑ παρουσίασαν μεγαλύτερη ποσοστιαία αύξηση της PI_{max} σε σύγκριση με την ομάδα με ισχαιμική ΧΚΑ (75 ± 26 vs 30 ± 6 %, αντιστοίχως, $p < 0,05$, Σχήμα 10). Τα δεδομένα των δοκιμασιών λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής παρουσιάζονται στο Πίνακα 13. Στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε διαφορά, κατά τη περίοδο παρακολούθησης, στις αναπνευστικές παραμέτρους και στην μέγιστη εισπνευστική πίεση (Πίνακας 14).

Πίνακας 13. Αναπνευστικοί παράμετροι και ισχύς αναπνευστικών μυών κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την εμφύτευση ΑΥΑΚ

	Μετά 1 μήνα (n=8)	Μετά 3 μήνες (n=8)	Μετά 6 μήνες (n=7)
FEV ₁ , (L)	1,8±0,5	2,1±0,5	2,4±0,5
FEV ₁ , (%προβλεπόμενου)	69±19	64±13	71±13
FVC, (L)	2,2±0,6	2,7±0,7	3,1±0,7*
FVC, (%προβλεπόμενου)	51±13	66±14	74±15†
FEV ₁ /FVC, (%)	86±10	80±7	79±9
PI _{max} , cmH ₂ O	59±19	72±23	93±20*
PI _{max} , (%προβλεπόμενου)	54±16	66±22	85±20*

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση.

FEV₁: Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο, FVC: Βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, PI_{max}: Μέγιστη εισπνευστική πίεση

*p<0,05 σε σύγκριση με τη τιμή μετά το 1^ο μήνα,

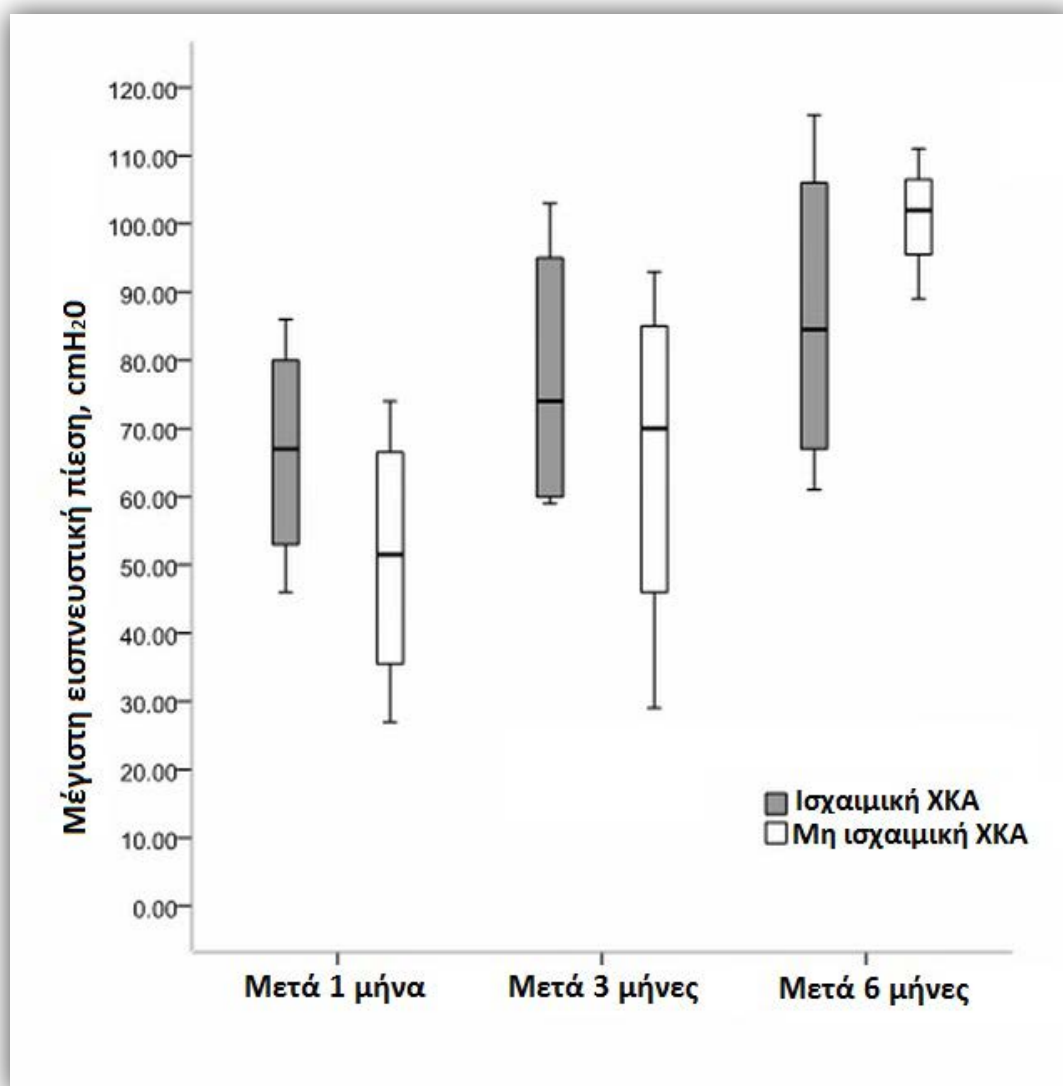
†p<0,01 σε σύγκριση με τη τιμή μετά το 1^ο μήνα

Πίνακας 14. Αναπνευστικοί παράμετροι ηρεμίας κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της ομάδας ελέγχου

	Αρχική μέτρηση (n=8)	Μετά 5 μήνες (n=8)
FEV ₁ , (L)	2,3±0,6	2,2±0,5
FEV ₁ , (% προβλεπόμενου)	75±13	72±10
FVC, (L)	3,0±1,0	3,0±0,7
FVC, (% προβλεπόμενου)	75±16	75±11
FEV ₁ /FVC, (%)	79±10	75±7
PI _{max} , cmH ₂ O	68±25	59±20

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση.

FEV₁: Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο, FVC: Βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, PI_{max}: Μέγιστη εισπνευστική πίεση

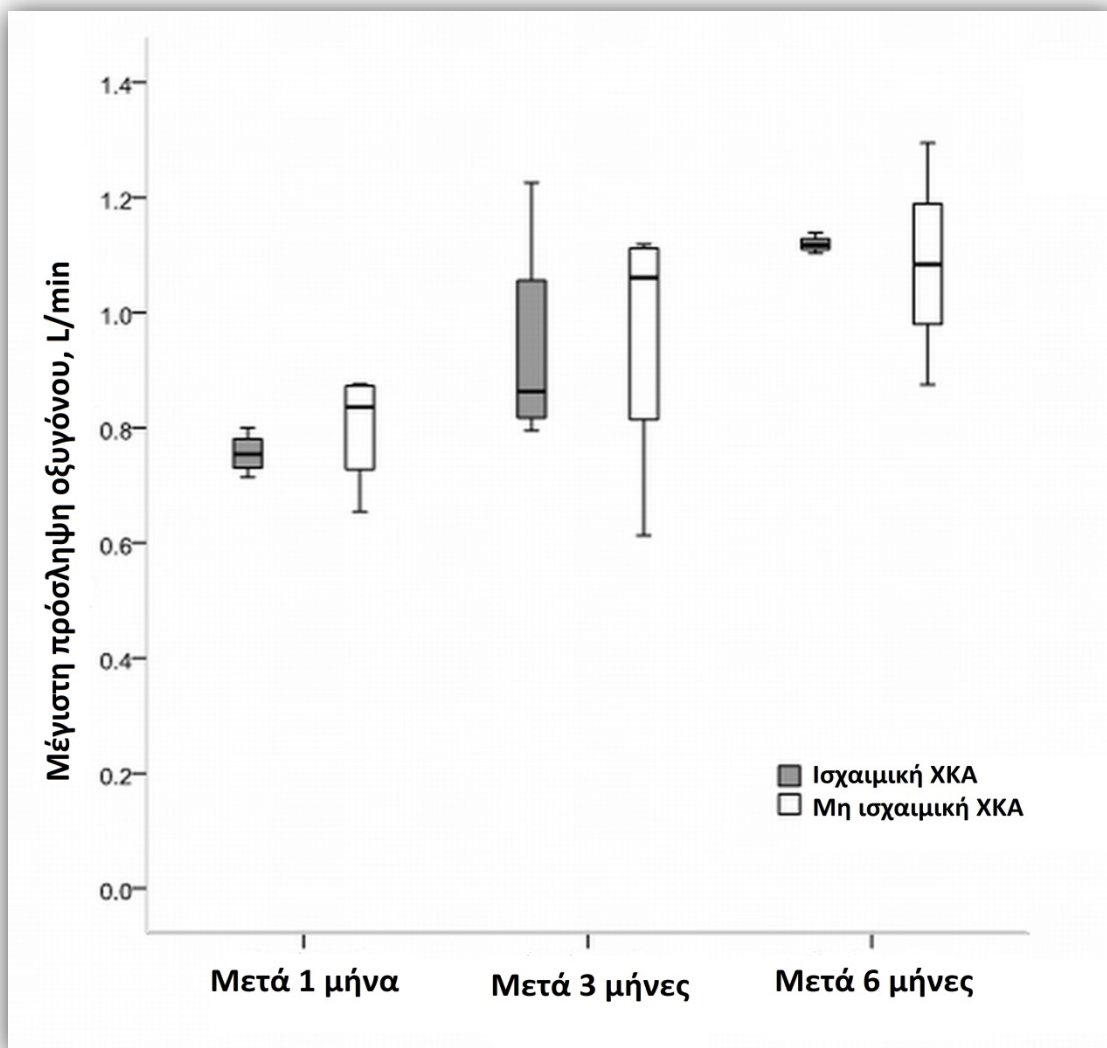


Σχήμα 10. Μέγιστη εισπνευστική πίεση (PI_{max} , cmH_2O) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την εμφύτευση ΑΥΑΚ, ανάλογα με τον τύπο ΧΚΑ (υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά εντός και μεταξύ των ομάδων: $p < 0,05$, ANOVA)

4.1.2. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ικανότητας προς άσκηση σε όλους τους ασθενείς, όπως εκφράζεται από την αύξηση των: VO_{2p} (Σχήμα 11), AT , WRp και της μέγιστης διάρκειας άσκησης (Πίνακας 15). Τα αποτελέσματα δεν διέφεραν μεταξύ των δύο υποκατηγοριών ασθενών με εμφύτευση ΑΥΑΚ. Παρατηρήθηκε μια τάση για ελάττωση του $V_E/V\text{CO}_2$ slope κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. Σημειώθηκε επίσης μια τάση για αύξηση του $\text{VO}_2/t\text{-slope}$ κατά τους 3 πρώτους μήνες μετά την εμφύτευση της ΑΥΑΚ, σε όλους τους ασθενείς, ενώ δεν σημειώθηκε περαιτέρω βελτίωση 6 μήνες μετά.

Στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή των καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης, παρά μια τάση για ελάττωση της VO_{2p} (Πίνακας 16).



Σχήμα 11. Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (VO_{2peak} , L/min) κατά τη παρακολούθηση μετά την εμφύτευση ΑΥΑΚ, ανάλογα με την αιτία ΧΚΑ (Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά εντός των ομάδων: $p < 0,05$, ANOVA. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών: $p > 0,05$, ANOVA).

Πίνακας 15. Παράμετροι καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης ασθενών με ΧΚΑ κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την εμφύτευση της ΑΥΑΚ

	Μετά 1 μήνα (n=8)	Μετά 3 μήνες (n=8)	Μετά 6 μήνες (n=7)
VO _{2p} , L/min	0,78±0,07	0,95±0,2	1,1±0,1†
VO _{2p} , ml/kg/min	12,6±2,0	14,1±2,7	14,9±1,6†
AT, ml/kg/min	7,8±1,7	9,7±1,6	10,9±1,7†
VE/VCO ₂ slope	42±12	34±5	38±4
HR ηρεμίας, bpm	89±8	76±20	68±20
Μέγιστη HR, bpm	126±16	123±39	112±25
VO ₂ /t-slope, ml/kg/min ²	0,2±0,08	0,3±0,17	0,32±0,1
Διάρκεια άσκησης, min	5,2±1,5	7,0±2,0	8,5±1,1†
WRp, Watt	59±11	74±17	84±17*
Αναπνευστικό πηλίκο	1,3±0,2	1,29±0,2	1,2±0,1

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση.

VO_{2p}= Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, AT= Πρόσληψη οξυγόνου κατά τον αναερόβιο ουδό, VE/VCO₂ slope= Κλίση του αναπνευστικού ισοδυναμού για την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, HR= Καρδιακή συχνότητα, VO₂/t-slope= Η γραμμική κλίση της μείωσης της πρόσληψης οξυγόνου κατά το 1ο λεπτό της ανάκαμψης της άσκησης, WRp= Μέγιστο έργο

*p<0,05 σε σύγκριση με τη τιμή μετά το 1^ο μήνα,

†p<0,01 σε σύγκριση με τη τιμή μετά το 1^ο μήνα

Πίνακας 16. Παράμετροι καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της ομάδας ελέγχου

	Αρχική μέτρηση (n=8)	Μετά 5 μήνες (n=8)
VO _{2p} , ml/kg/min	14,2±1,7	12,2±2,4*
AT, ml/kg/min	10,4±2,6	10,1±2,8
VE/VCO ₂ slope	40±7	39±8
HR ηρεμίας, bpm	77±20	74±11
Μέγιστη HR, bpm	124±25	129±18
Αναπνευστικό πηλίκιο	1,07±0,2	1,02±0,1

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση.

VO_{2p}= Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, AT= Πρόσληψη οξυγόνου κατά τον αναερόβιο ουδό, VE/VCO₂ slope= Κλίση του αναπνευστικού ισοδυναμίου για την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, HR=Καρδιακή συχνότητα

*p<0,05 σε σύγκριση με την αρχική τιμή,

4.1.3. Αιμοδυναμικοί παράμετροι

Στην υποομάδα της ισχαιμικής αιτιολογίας ΧΚΑ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στο LVEF [19 ± 1 vs 21 ± 3 vs 23 ± 3 ($n=3$), %; $p=ns$], LVESD [55 ± 6 vs 51 ± 1 vs 50 ± 2 ($n=3$), mm; $p=ns$] και LVEDD [65 ± 4 vs 62 ± 1 vs 60 ± 2 ($n=3$), mm; $p=ns$] πριν και μετά 1 και 3 μήνες από την εμφύτευση της ΑΥΑΚ, αντιστοίχως.

Σημειώθηκε σημαντική ελάττωση της LVESD [62 ± 5 vs 42 ± 11 vs 43 ± 12 vs 40 ± 11 , mm; $p<0,05$], τάση για ελάττωση της LVEDD [71 ± 7 vs 57 ± 9 vs 56 ± 8 vs 56 ± 12 , mm; $p=0,09$] και αύξηση του LVEF [21 ± 5 vs 30 ± 1 vs 42 ± 18 vs 42 ± 12 , %; $p=0,06$] στην υποομάδα ασθενών με μη-ισχαιμικής αιτιολογίας ΧΚΑ κατά το διάστημα παρακολούθησης (πριν και 1, 3 και 6 μήνες μετά την εμφύτευση ΑΥΑΚ, αντιστοίχως). Οι υπερηχοκαρδιογραφικοί παράμετροι πριν και κατά το διάστημα παρακολούθησης σε όλους τους ασθενείς με ΑΥΑΚ παρατίθενται στον Πίνακα 17.

4.1.4. Ανάλυση συσχετίσεων

Η αύξηση της PI_{max} 6 μήνες μετά την εμφύτευση ΑΥΑΚ συσχετίστηκε αρνητικά με την αύξηση της VO_{2p} ($r=-0,88$; $p<0,05$), (Σχήμα 12). Δεν ευρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της αύξησης της PI_{max} και της VO_{2p} με τις μεταβολές των LVEF, LVEDD και LVESD μετά το 6μηνο παρακολούθησης.

Πίνακας 17. Υπερηχοκαρδιογραφικοί παράμετροι ηρεμίας στους ασθενείς με ΧΚΑ πριν και μετά την εμφύτευση ΑΥΑΚ, κατά το διάστημα παρακολούθησης

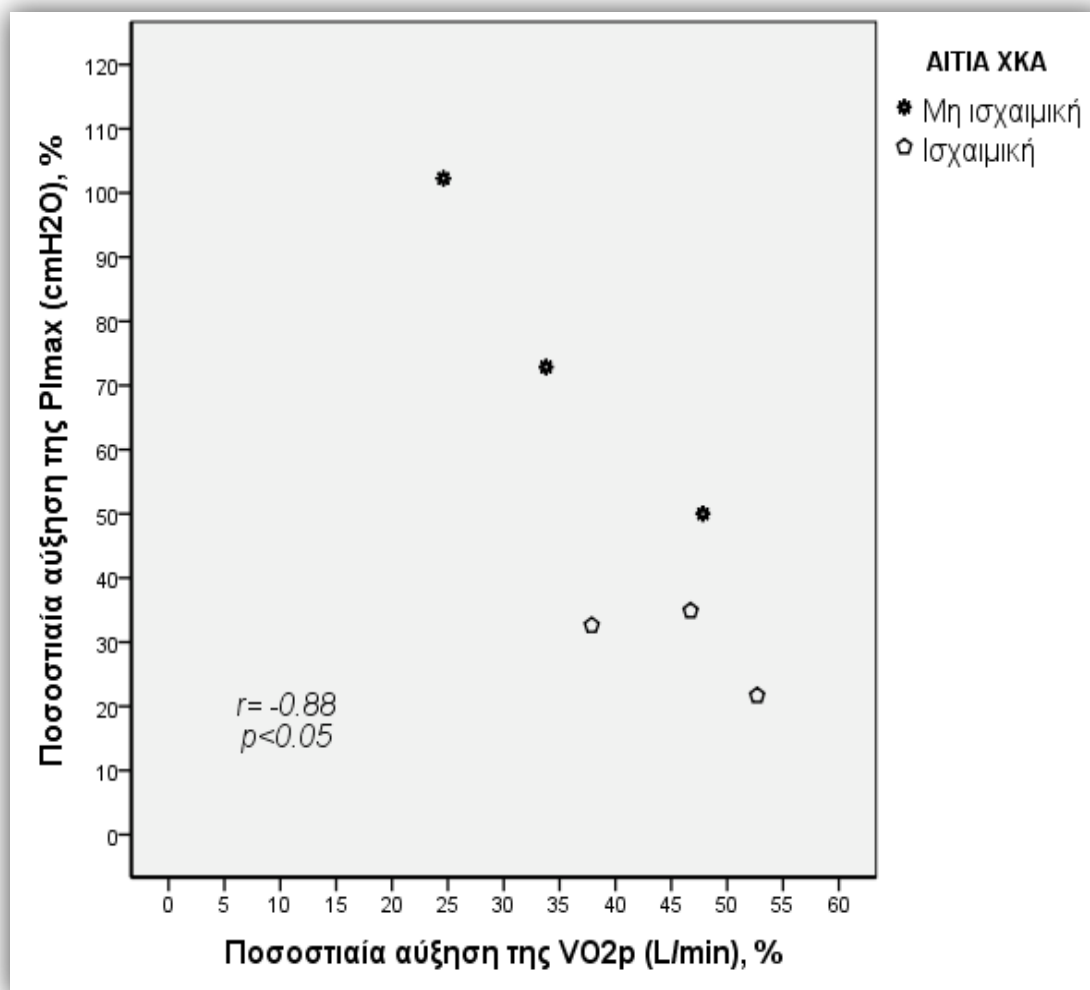
	Πριν την ΑΥΑΚ (n=8)	Μετά 1 μήνα (n=8)	Μετά 3 μήνες (n=7)	Μετά 6 μήνες (n=5)
LVEDD, mm	68±6	60±6	58±6*	56±11*
LVESD, mm	59±6	49±9*	46±9*	41±11†
LVEF, %	20±3	25±5	34±16	40±15†

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση.

LVEDD=Τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας, LVESD=Τελοσυστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας, LVEF=Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας

*p<0,05 σε σύγκριση με τη τιμή πριν την ΑΥΑΚ,

†p<0,01 σε σύγκριση με τη τιμή πριν την ΑΥΑΚ



Σχήμα 12. Η ποσοστιαία αύξηση της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης (PI_{max} , %) σε σχέση με τη ποσοστιαία αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO_{2p} , %) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την εμφύτευση της ΑΥΑΚ ($r = -0,88$, $p < 0,05$).

4.2. Μελέτη επίδρασης της άσκησης στη περιφερική μυοπάθεια

Δε παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που συμμετείχαν στις δύο ομάδες άσκησης σε ότι αφορά την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, την αιτιολογία καρδιακής ανεπάρκειας, τη φαρμακευτική αγωγή, την κατηγορία κατά NYHA και το κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας κατά την ένταξή τους στη μελέτη (Πίνακας 10). Επιπρόσθετα, προ της αποκατάστασης δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές σχετιζόμενες με τις παραμέτρους καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως μεταξύ των δύο ομάδων.

4.2.1. Ισχύς αναπνευστικών μυών

Στον Πίνακα 18 παρατίθενται οι αναπνευστικοί παράμετροι και η ισχύς των αναπνευστικών μυών πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης. Δε παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης στο σύνολο των ασθενών, ούτε μεταξύ των 2 ομάδων άσκησης. Παρατηρήθηκε μικρή αύξηση στη μέγιστη εισπνευστική πίεση στο σύνολο των ασθενών, από 91 ± 42 σε 98 ± 45 cmH₂O, χωρίς ωστόσο να είναι σημαντική ($p > 0,05$).

Πίνακας 18. Αναπνευστικοί παράμετροι και ισχύς αναπνευστικών μυών ασθενών με ΧΚΑ πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης

	Σύνολο ασθενών (n=13)		Ομάδα διαλειμματικής άσκησης (n=6)		Ομάδα συνδυασμένης άσκησης (n=7)	
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά
FEV ₁ , (L)	3,0±0,8	3,2±0,9	2,8±0,7	2,8±0,7	3,2±0,8	3,5±0,9
FEV ₁ , (%προβλεπόμενου)	84±16	87±21	78±18	80±18	90±13	94±23
FVC, (L)	3,9±1,0	4,1±1,2	3,6±1,1	3,5±1,1	4,1±0,9	4,5±1,1
FVC, (%προβλεπόμενου)	88±19	90±21	82±20	81±20	94±17	98±19
FEV ₁ /FVC,(%)	78±7	79±5	79±7	81±6	76±7	77±4
PI _{max} , cmH ₂ O	91±42	98±45	101±42	110±47	82±44	88±44
PI _{max} , (%προβλεπόμενου)	93±45	101±46	103±46	111±49	85±45	92±45

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση.

FEV₁: Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο, FVC: Βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, PI_{max}: Μέγιστη εισπνευστική πίεση

4.2.2. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Οι ασθενείς μετά το πέρας του προγράμματος βελτίωσαν σημαντικά το VO_{2p} κατά 13% ($20,5 \pm 4,6$ σε $22,8 \pm 4,9$ ml/kg/min, $p=0,003$), το AT κατά 18% ($13,1 \pm 2,7$ σε $15,4 \pm 3,4$ ml/kg/min, $p=0,003$), το μέγιστο έργο κατά 21% (131 ± 42 σε 159 ± 47 watt, $p<0,001$), την κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου κατά -11% (32 ± 7 σε 28 ± 3 , $p=0,009$) και το $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ κατά 24% ($0,14 \pm 0,06$ σε $0,18 \pm 0,08$ ml/kg/min², $p=0,002$) (Πίνακας 19). Η αύξηση του VO_{2p} και του AT ήταν σημαντικά μεγαλύτερη εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου καθώς επίσης, η ελάττωση της κλίσης του αναπνευστικού ισοδυνάμου ($\text{VE}/\text{VCO}_{2\text{slope}}$) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από της ομάδας ελέγχου (Πίνακας 19).

Η ομάδα της διαλειμματικής άσκησης αύξησε σημαντικά τις εξής παραμέτρους της ΚΑΚΔ: VO_{2p} , AT, WRp, VE, $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ και ελάττωσε σημαντικά την $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$. Η ομάδα της συνδυασμένης άσκησης βελτίωσε σημαντικά τους: VO_{2p} , AT, WRp, VE και ελάττωσε σημαντικά την $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$ (Πίνακας 20). Μετά το τέλος του προγράμματος αποκατάστασης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων άσκησης σε ότι αφορά τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν κατά τη ΚΑΔΚ, πλην του μεγίστου έργου, όπου η αύξησή του ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της διαλειμματικής άσκησης (Σχήμα 13). Στην ομάδα διαλειμματικής άσκησης η αύξηση της VO_{2p} κατά 16% ήταν μεγαλύτερη από την αύξηση κατά 8%, που παρατηρήθηκε στην ομάδα συνδυασμένης άσκησης, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι σημαντική ($p=0,18$ μεταξύ των ομάδων, Σχήμα 14).

Πίνακας 19. Μεταβολή βασικών παραμέτρων ΚΑΔΚ μεταξύ των ομάδων προγράμματος αποκατάστασης και ελέγχου.

	Ομάδα ελέγχου (n=13)		Ομάδα προγράμματος αποκατάστασης (n=13)	
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά
Διάρκεια άσκησης, min	8,6±2,0	8,5±1,9	9,9±2,4	9,9±1,2
VO _{2p} , ml/kg/min	21,5±6,7	20,8±6,9	20,5±4,6	22,8±4,9 *, ‡
AT, ml/kg/min	15,7±5,5	15,0±5,5	13,1±2,7	15,4±3,4 *, ‡
VE/VCO ₂ slope	33±6	35±9	32±7	28±3 *, ‡
Αναπνευστικό πηλίκο	1,09±0,12	1,09±0,12	1,17±0,51	1,21±0,07

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση.

VO_{2p}= Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, AT= Κατανάλωση οξυγόνου στον αναερόβιο ουδό, VE/VCO₂ slope= Κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου για την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα.

*p<0,01 σε σύγκριση με την τιμή πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης

‡p<0,01 Στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των 2 ομάδων (Στατιστική μέθοδος: έλεγχος ανάλυσης διασποράς επαναλαμβανόμενων μετρήσεων)

Πίνακας 20. Μεταβολή στις παραμέτρους ΚΑΔΚ μεταξύ των 2 ομάδων άσκησης

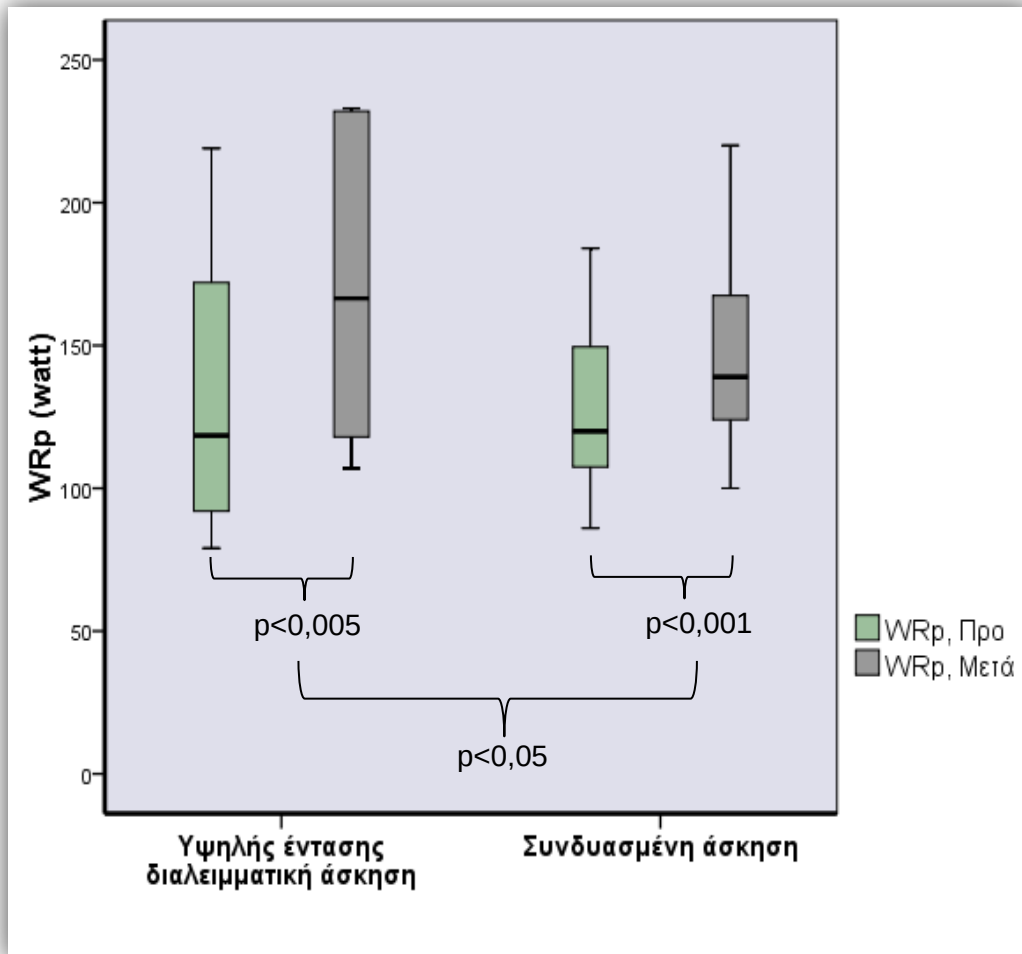
	Ομάδα διαλειμματικής άσκησης			Ομάδα συνδυασμένης άσκησης			
	Πριν	Μετά	p	Πριν	Μετά	p	p*
Διάρκεια άσκησης, min	10,1±3,2	10,0±1,6	0,94	9,8±1,7	9,8±0,8	0,98	0,97
VO _{2p} , L/min	1,75±0,58	2,04±0,72	0,02	1,74±0,48	1,90±0,54	0,05	0,24
VO _{2p} , ml/kg/min	21,1±4,7	24,4±5,4	0,01	20,0±4,8	21,5±4,4	0,119	0,18
AT, ml/kg/min	13,4±2,0	16,4±3,6	0,04	12,8±3,2	14,5±3,1	0,05	0,35
WR _p , Watt	133±54	171±56	0,01	129±34	149±40	0,01	0,05
VE, L/min	72±25	86±29	0,02	74±16	90±23	0,01	0,77
VE/VCO ₂ slope	29±2	27±2	0,03	34±8	30±4	0,04	0,18
VO ₂ /t-slope, ml/kg/min ²	9,6±3,6	12,0±4,8	0,02	7,8±3,6	9,6 ±4,8	0,09	0,41
Αναπνευστικό πηλίκο	1,2±0,1	1,2±0,1	0,43	1,2±0,1	1,2±0,1	0,20	0,48

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση.

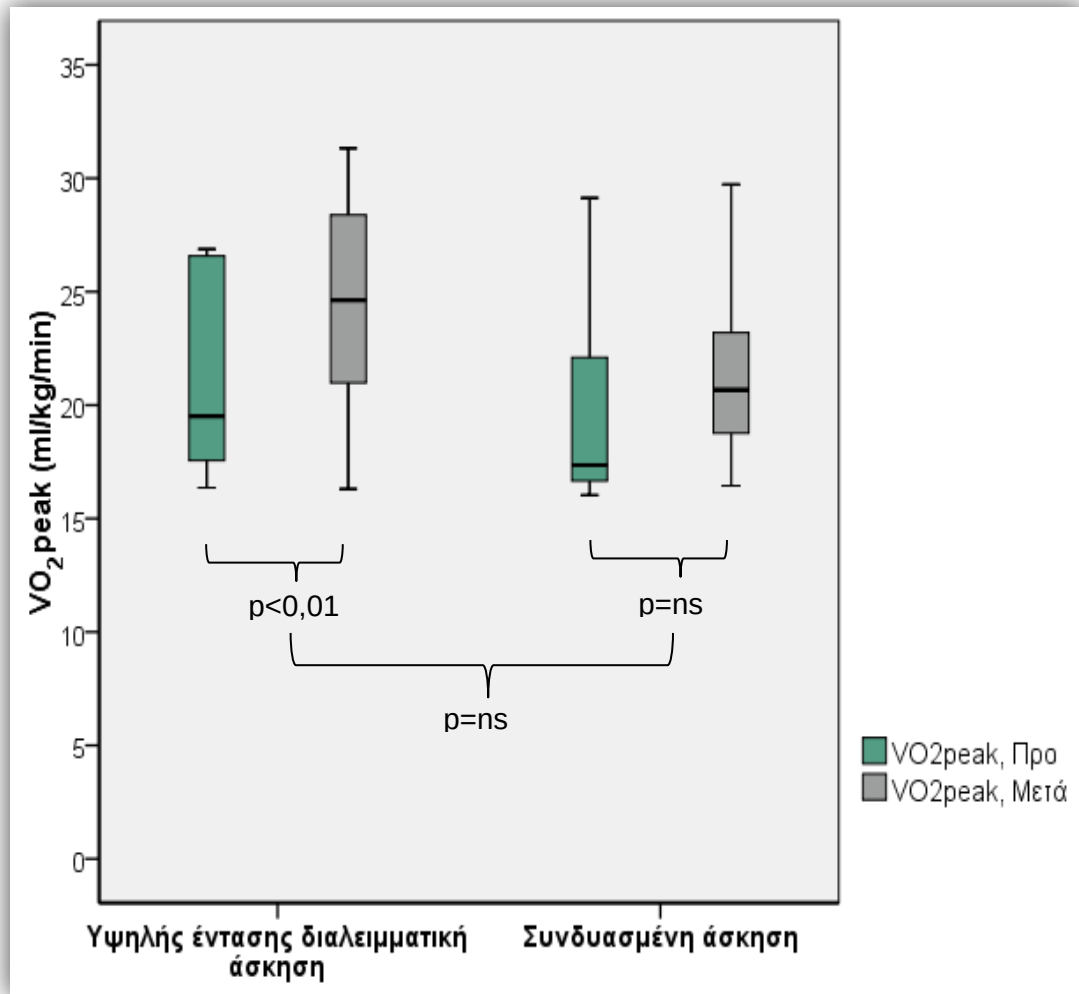
VO_{2p}= Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, AT= πρόσληψη οξυγόνου στον αναερόβιο ουδό, VE/VCO₂ slope= Κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου για την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα, HR=Καρδιακή συχνότητα, VO₂/t-slope= Η γραμμική κλίση της μείωσης της πρόσληψης οξυγόνου κατά το 1ο λεπτό της ανάκαμψης της άσκησης, WR_p= Μέγιστο έργο,

p: Στατιστική σημαντικότητα σε σύγκριση με την τιμή πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης

*p: Στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των 2 προγραμμάτων άσκησης (Στατιστική μέθοδος: repeated measures analysis of variance: RMANOVA)



Σχήμα 13. Αύξηση του μέγιστου έργου (WRp) μεταξύ των 2 ομάδων άσκησης



Σχήμα 14. Αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO_{2peak}) μεταξύ των 2 ομάδων άσκησης μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης.

4.2.3. Δυναμομέτρηση σκελετικών μυών

Μετά τη συμπλήρωση του προγράμματος αποκατάστασης παρατηρήθηκε αύξηση στην δύναμη των κάτω άκρων χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,08$). Σημαντική ήταν η αύξηση της δύναμης του δεξιού κάτω άκρου (Πίνακας 21). Μεταξύ των δύο ομάδων άσκησης δε παρατηρήθηκαν διαφορές στη μεταβολή της δύναμης.

Η ισχύς των κάτω άκρων δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης στο σύνολο των ασθενών, όπως επίσης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων άσκησης (Πίνακας 21).

Πίνακας 21. Δύναμη και Ισχύς σκελετικών μυών ασθενών με ΧΚΑ πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης

	Σύνολο ασθενών (n=13)		Ομάδα διαλειμματικής άσκησης (n=6)		Ομάδα συνδυασμένης άσκησης (n=7)	
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά
1ME (ΔΕ), kg	29±8	31±8 *	30±9	31±8	28±7	31±9
1ME (ΑΡ), kg	29±6	31±7	29±8	29±6	29±5	33±8
1ME (ΣΥΝ.), kg	29±7	31±8	29±8	30±7	28±6	32±9
MVC , Newton*μ	276 ±105	278±75	264±109	271±87	285±112	283±71

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση.

ME: Μέγιστη επανάληψη, MVC: Μέγιστη εκούσια ισομετρική σύσπαση

1RM= Μια μέγιστη επανάληψη, MVC= Μέγιστη εκούσια σύσπαση

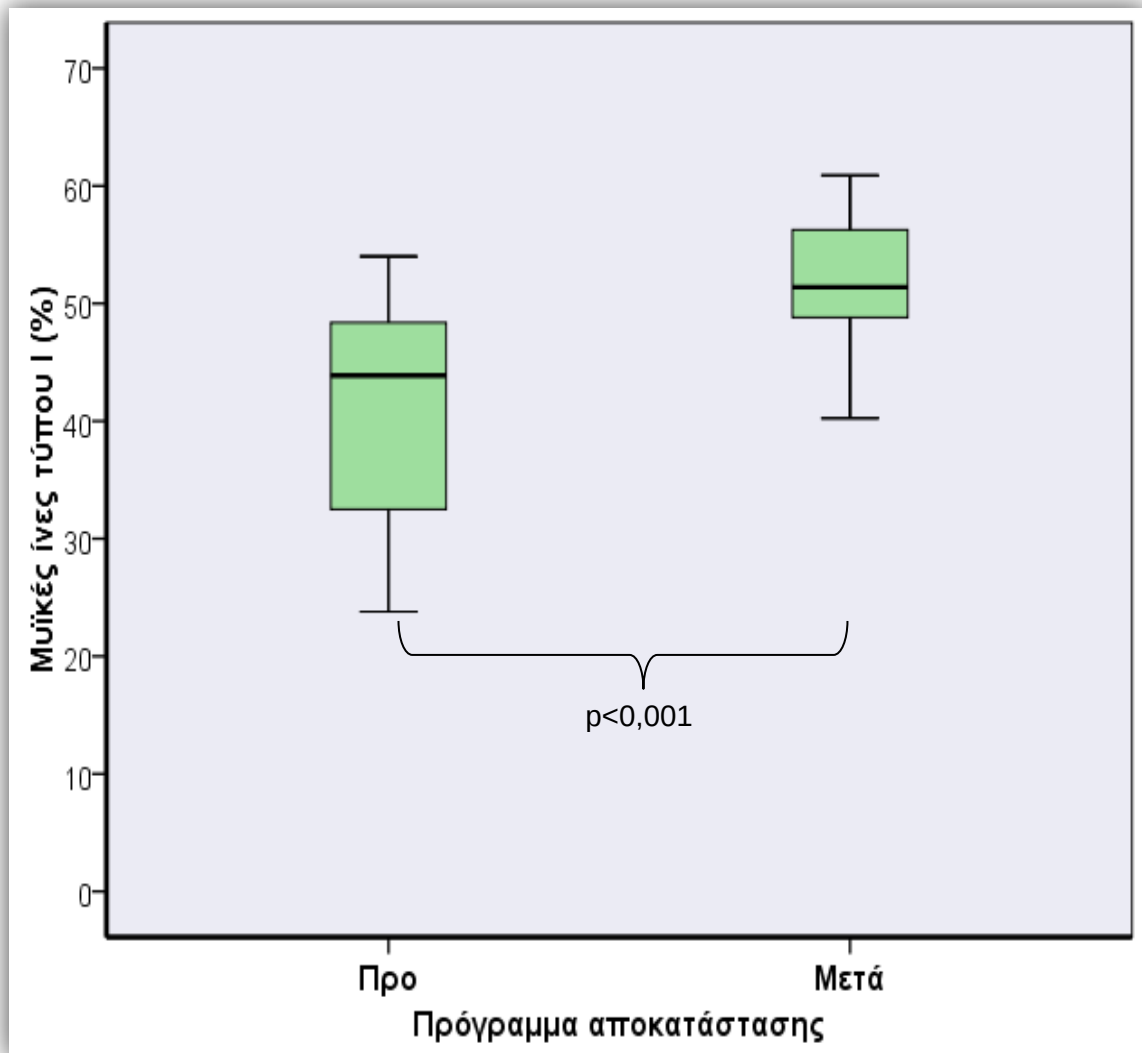
* $p<0,05$ σε σύγκριση με τη τιμή πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης

4.2.4. Βιοψία σκελετικού μυός

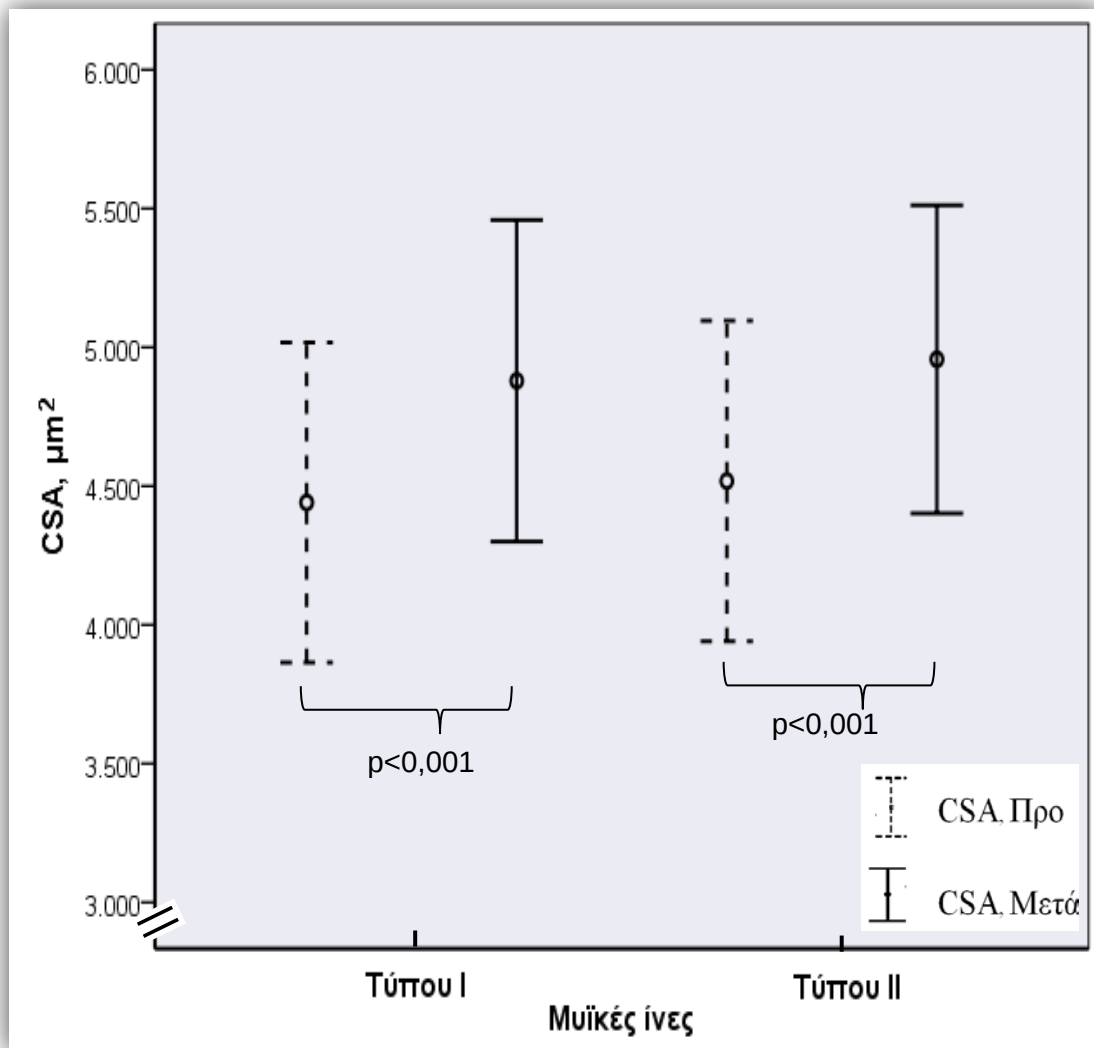
4.2.4.1. Ιστολογικά χαρακτηριστικά

Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος αποκατάστασης παρατηρήθηκε βελτίωση των ιστολογικών χαρακτηριστικών του σκελετικού μυός στο σύνολο των ασθενών με ΧΚΑ. Παρατηρήθηκε αύξηση της αναλογίας των αερόβιων μυϊκών ινών τύπου I κατά 21 % (42 ± 10 σε 51 ± 7 %, $p < 0,001$) (Σχήμα 15) με παράλληλη ελάττωση των ινών τύπου II κατά 16% (58 ± 10 σε 49 ± 7 %, $p < 0,001$) καθώς και υπερτροφία των μυϊκών ινών με αύξηση του εμβαδού διατομής των μυϊκών ινών τύπου I κατά 10% (4440 ± 1039 σε 4879 ± 1044 μm^2 , $p < 0,001$) και των τύπου II κατά 10% (4518 ± 1042 σε 4957 ± 1001 μm^2 , $p < 0,001$) (Σχήμα 16). Επίσης παρατηρήθηκε βελτίωση της αγγείωσης του σκελετικού μυός, όπως προσδιορίζεται με την αύξηση της αναλογίας των τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα, κατά 24% (από $1,27 \pm 0,22$ σε $1,57 \pm 0,41$, $p = 0,005$) (Σχήμα 17).

Ειδικότερα, τόσο στους ασθενείς της ομάδας διαλειμματικής άσκησης όσο και της ομάδας συνδυασμένης άσκησης, αυξήθηκε σημαντικά η αναλογία μυϊκών ινών τύπου I και το εμβαδό διατομής μυϊκών ινών (τύπου I και II) (Πίνακας 22). Ωστόσο, στους ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα διαλειμματικής άσκησης, οι μυϊκές ίνες τύπου I, υπερτράφηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι στους ασθενείς της ομάδας συνδυασμένης άσκησης (Σχήμα 18). Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση των τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα και στις δύο ομάδες άσκησης (Πίνακας 22).

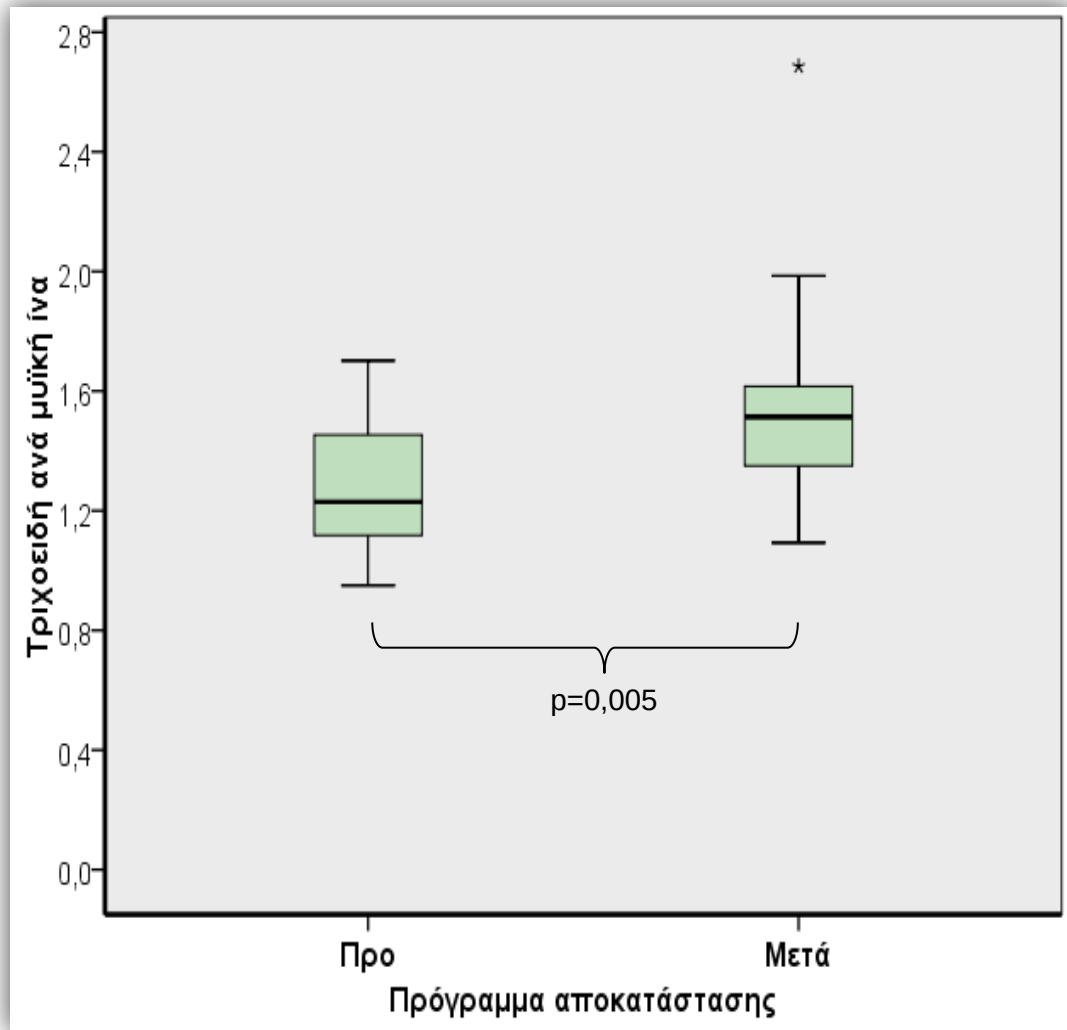


Σχήμα 15. Αύξηση της αναλογίας μυϊκών ινών τύπου I μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης στο σύνολο των ασθενών.



Σχήμα 16. Αύξηση του εμβαδού διατομής των μυϊκών ινών (CSA) τύπου I και τύπου II μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης στο σύνολο των ασθενών.

[Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm 2(\times)$ τυπικό σφάλμα].



Σχήμα 17. Αύξηση των τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης στο σύνολο των ασθενών.

Πίνακας 22. Ιστολογικά χαρακτηριστικά σκελετικού μυός ασθενών με ΧΚΑ πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης μεταξύ των 2 ομάδων άσκησης

	Ομάδα διαλειμματικής άσκησης		Ομάδα συνδυασμένης άσκησης	
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά
Μυϊκές ίνες τύπου I(%)	43±12	52±7*	42±8	49±7**
Μυϊκές ίνες τύπου II (%)	57±12	48±7*	58±8	51±7**
CSA ινών τύπου I (μm ²)	4646±880	5292±798**	4265±1198	4525±1155**, ‡
CSA ινών τύπου II (μm ²)	4586±946	5143±889**	4460±1190	4797±1132**
Τριχοειδή ανά μυϊκή ίνα	1,29±0,17	1,69±0,51	1,26±0,26	1,46±0,30**

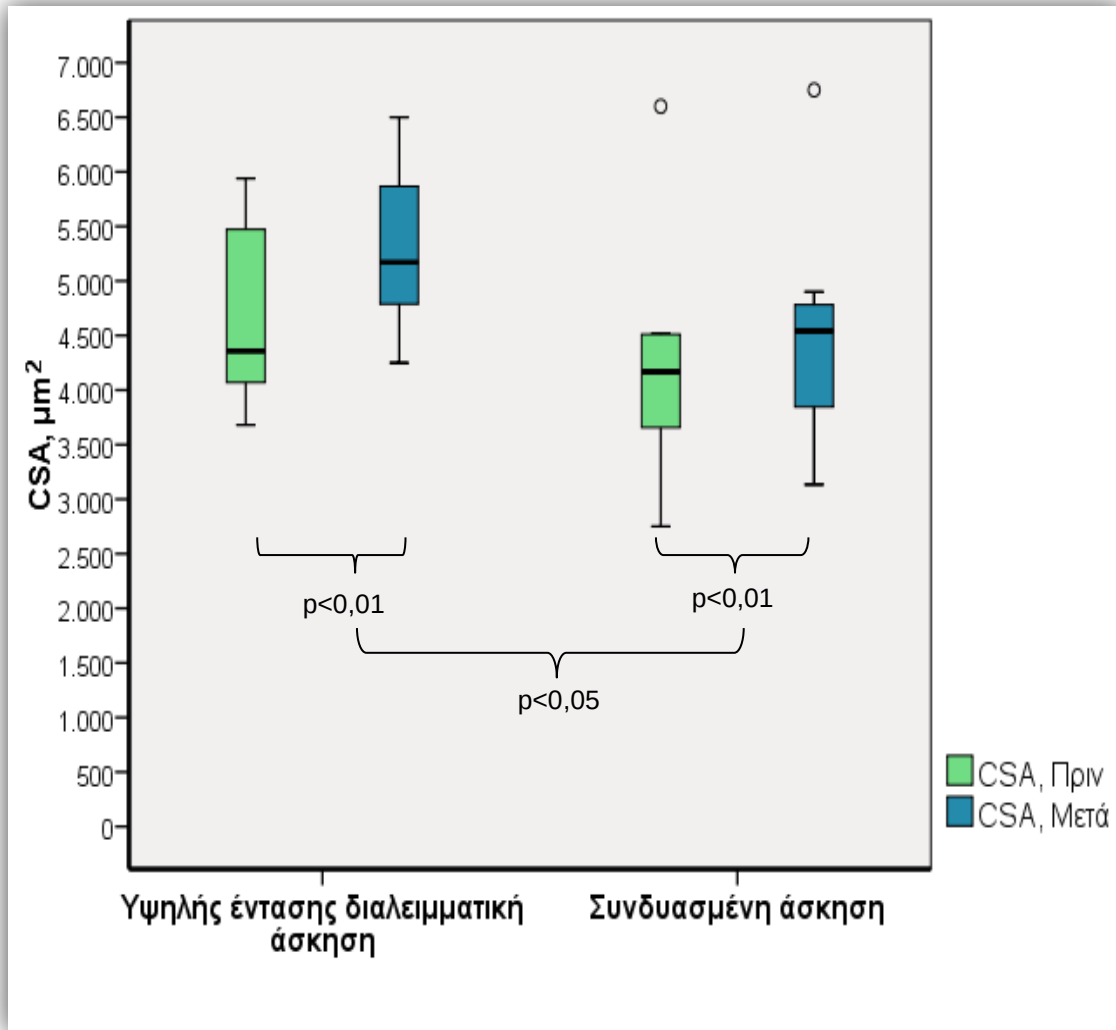
Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση.

CSA: Εμβαδό διατομής μυϊκής ίνας

*p<0,05 σε σύγκριση με την τιμή πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης,

**p<0,01 σε σύγκριση με την τιμή πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης

‡p<0,05 Στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των 2 προγραμμάτων άσκησης (Στατιστική μέθοδος: repeated measures analysis of variance RMANOVA)



Σχήμα 18. Αύξηση του εμβαδού διατομής μυϊκής ίνας (CSA) τύπου I μεταξύ των 2 ομάδων άσκησης (από 4646 ± 880 σε $5292 \pm 798 \mu\text{m}^2$, στην ομάδα διαλειμματικής άσκησης & από 4265 ± 1198 σε $4525 \pm 1155 \mu\text{m}^2$, στην ομάδα συνδυασμένης άσκησης).

4.2.4.2. Γονιδιακή έκφραση

Στο σχήμα 19 παρουσιάζονται οι καμπύλες υβριδισμού (melting curves), ενδεικτικές της ειδικότητας της αντίδρασης rt-PCR για τα επιμέρους γονίδια ενδιαφέροντος (και ισομορφές) που ελέγχθηκαν.

Οι ασθενείς με ΧΚΑ παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη mRNA έκφραση του παράγοντα IGF-1Ea τοπικά στο σκελετικό μυ σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Σχήμα 20).

Στο σύνολο των ασθενών που συμμετείχαν στο πρόγραμμα αποκατάστασης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της έκφρασης των ισομορφών IGF-1Ea, IGF-1Eb και IGF-1Ec, ενώ η έκφραση του υποδοχέα IGF-1R δε μεταβλήθηκε (Σχήμα 21).

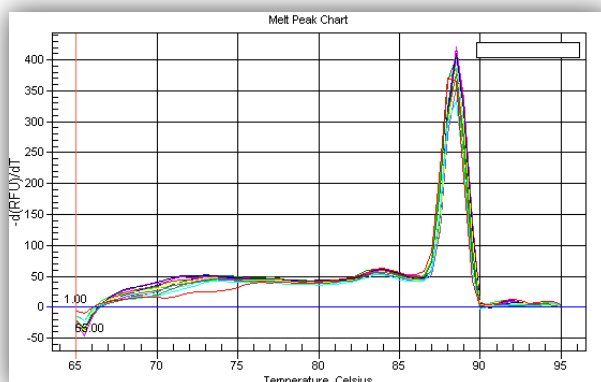
Ειδικότερα, στην ανάλυση ανά ομάδα άσκησης παρατηρήθηκε (Σχήμα 21):

α) Στην ομάδα της διαλειμματικής άσκησης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της έκφρασης της ισομορφής IGF-1Eb κατά $1,72 \pm 0,67$ φορές ($p < 0,05$). Η αυξημένη έκφραση της IGF-1Ea και IGF-1Ec (κατά $2,0 \pm 1,0$; $p = 0,056$ και $2,2 \pm 1,6$; $p = 0,13$, φορές αντιστοίχως) δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική. Η έκφραση του IGF-1R δεν μεταβλήθηκε ($p > 0,05$).

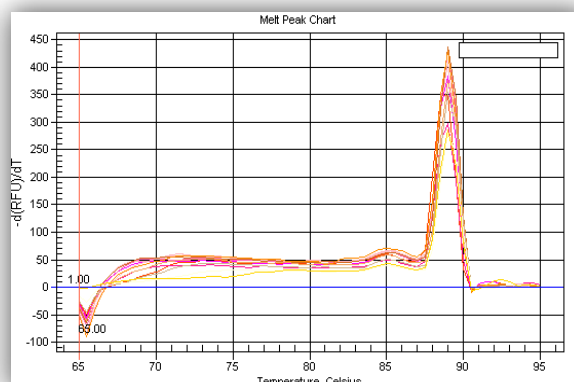
β) Στην ομάδα της συνδυασμένης άσκησης η αυξημένη έκφραση των IGF-1Ea, IGF-1Eb και IGF-1Ec (κατά $1,4 \pm 0,5$; $p = 0,09$, $1,3 \pm 0,8$; $p = 0,30$ και $1,8 \pm 0,9$; $p = 0,07$, φορές αντιστοίχως) δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική. Η έκφραση του IGF-1R δε μεταβλήθηκε ($p > 0,05$).

Μεταξύ των δύο ομάδων αποκατάστασης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την μεταβολή των ισομορφών του IGF-1 (IGF-1Ea, IGF-1Eb, IGF-1Ec) και του υποδοχέα του IGF-1R ($p > 0,05$).

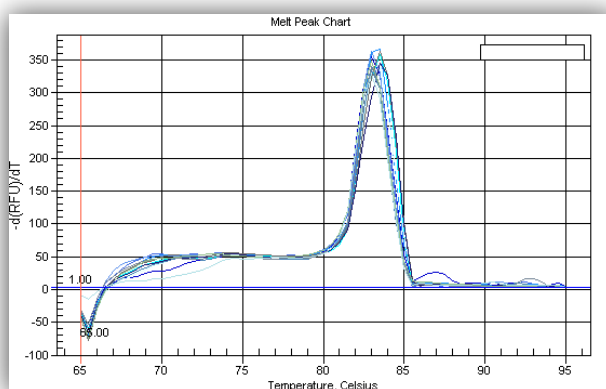
Ισομορφή IGF-1Ea



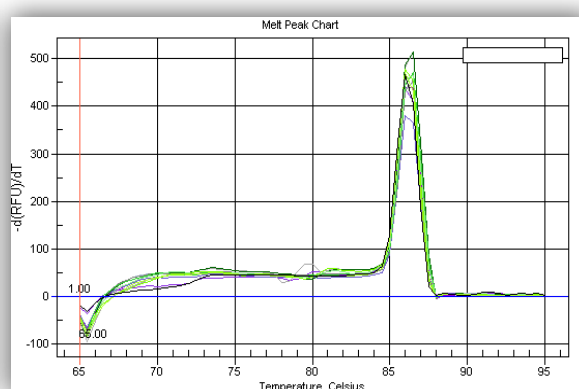
Ισομορφή IGF-1Eb



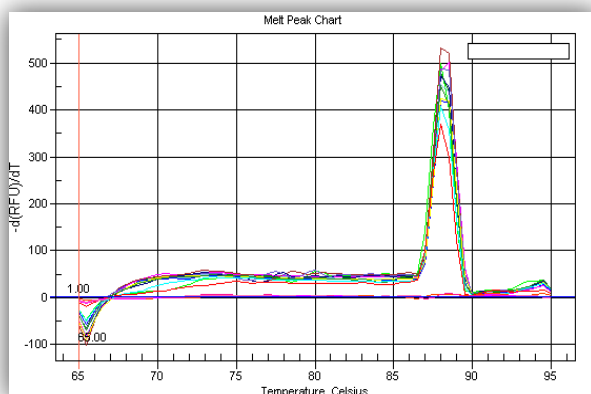
Ισομορφή IGF-1Ec



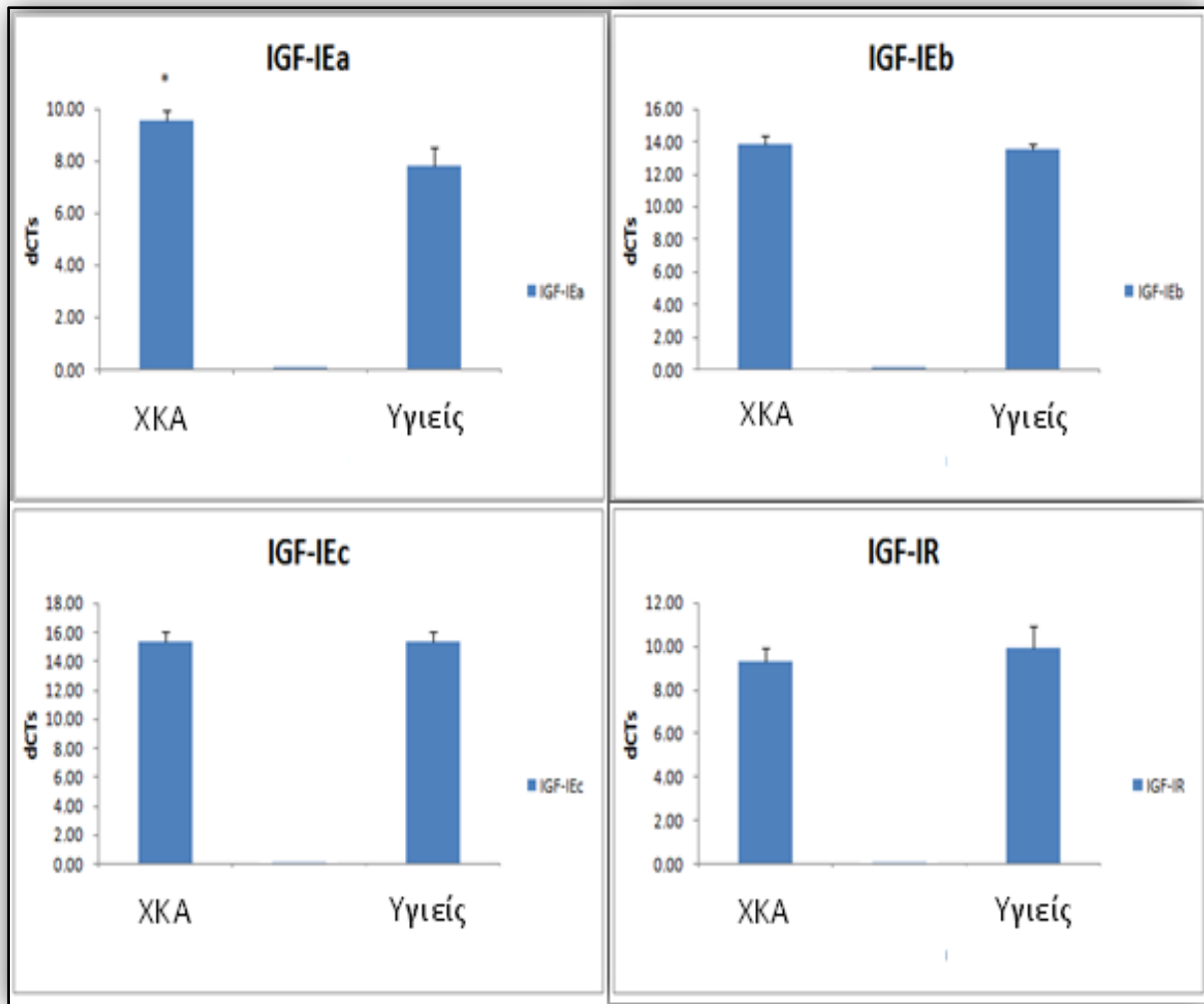
IGF-1R



Εσωτερικός μάρτυρας
«House keeping gene» : GAPDH

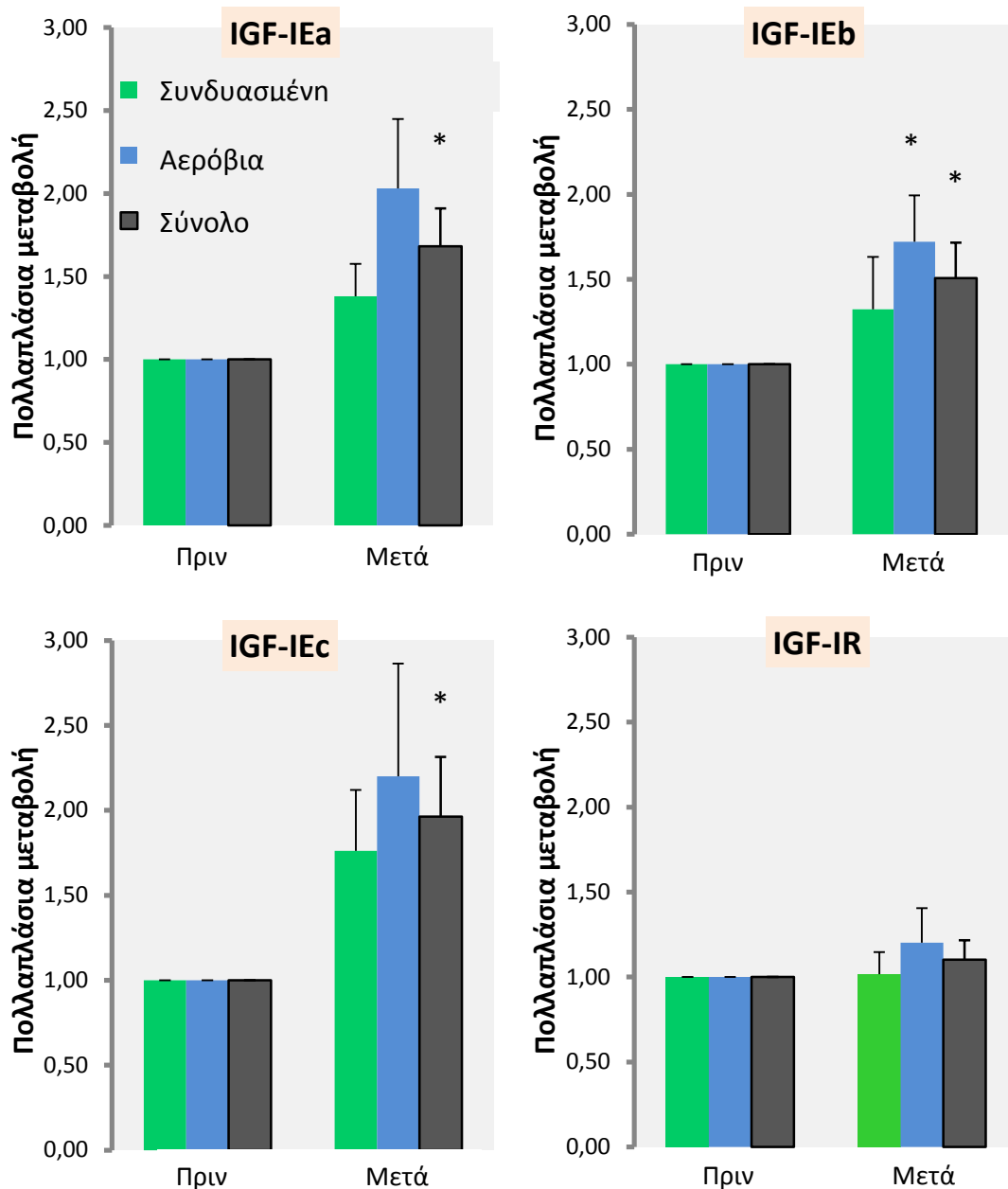


Σχήμα 19. Καμπύλες υβριδισμού (*melting curves*), ενδεικτικές της ειδικότητας της αντίδρασης *rt-PCR* για τα επιμέρους γονίδια ενδιαφέροντος (και ισομορφές) που ελέγχθηκαν.



Σχήμα 20. Σύγκριση της έκφρασης των ισομορφών IGF-1Ea, IGF-1Eb και IGF-1Ec του γονιδίου του IGF-1, καθώς και του υποδοχέα IGF-1R, σε επίπεδο mRNA μεταξύ ασθενών με ΧΚΑ και υγιών μαρτύρων (μέση τιμή + τυπικό σφάλμα). Υψηλή τιμή dCTs εκφράζει χαμηλή έκφραση του γονιδίου.

*: $p < 0,05$



Σχήμα 21. Έκφραση των ισομορφών IGF-1Ea, IGF-1Eb και IGF-1Ec του γονιδίου του IGF-1, καθώς και του υποδοχέα IGF-1R, σε επίπεδο mRNA πριν και μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος αποκατάστασης, μεταξύ των δύο ομάδων άσκησης και στο σύνολο των ασθενών (μέση τιμή + τυπικό σφάλμα). Η γονιδιακή έκφραση μετά το πρόγραμμα άσκησης παρουσιάζεται ως πολλαπλάσια μεταβολή της προασκησιακής τιμής της (fold change).

*: $p < 0,05$

4.2.4.3. Σύγκριση δεδομένων σκελετικού μυός αναλόγως των δεικτών βαρύτητας εργοσπιρομετρίας

Τα δεδομένα από τις μυοβιοψίες διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών που διαχωρίστηκαν με βάση τη μέση τιμή του AT και του VE/VCO₂ slope. Οι ασθενείς που είχαν, AT<13ml/kg/min, είχαν σημαντικά χαμηλότερη έκφραση του παράγοντα IGF-1Eb εν συγκρίσει με τους ασθενείς με AT≥13ml/kg/min (6,8±0,9 vs 8,0±0,9, p=0,04 αντιστοίχως) και χαμηλότερη έκφραση του παράγοντα IGF-1Ec (6,1±0,9 vs 7,4±1,3, p=0,05) στο σκελετικό μυ. Οι ασθενείς, που είχαν VE/VCO₂ slope ≥31, είχαν σημαντικά χαμηλότερα τριχοειδή ανά μυϊκή ίνα εν συγκρίσει με τους ασθενείς με VE/VCO₂ slope <31 (1,1±0,1 vs 1,4±0,2, p=0,004 αντιστοίχως) και χαμηλότερο εμβαδό εγκάρσιας διατομής μυϊκών ινών τύπου II (3904±757 με 5045±995 μm², p=0,04) στο σκελετικό μυ.

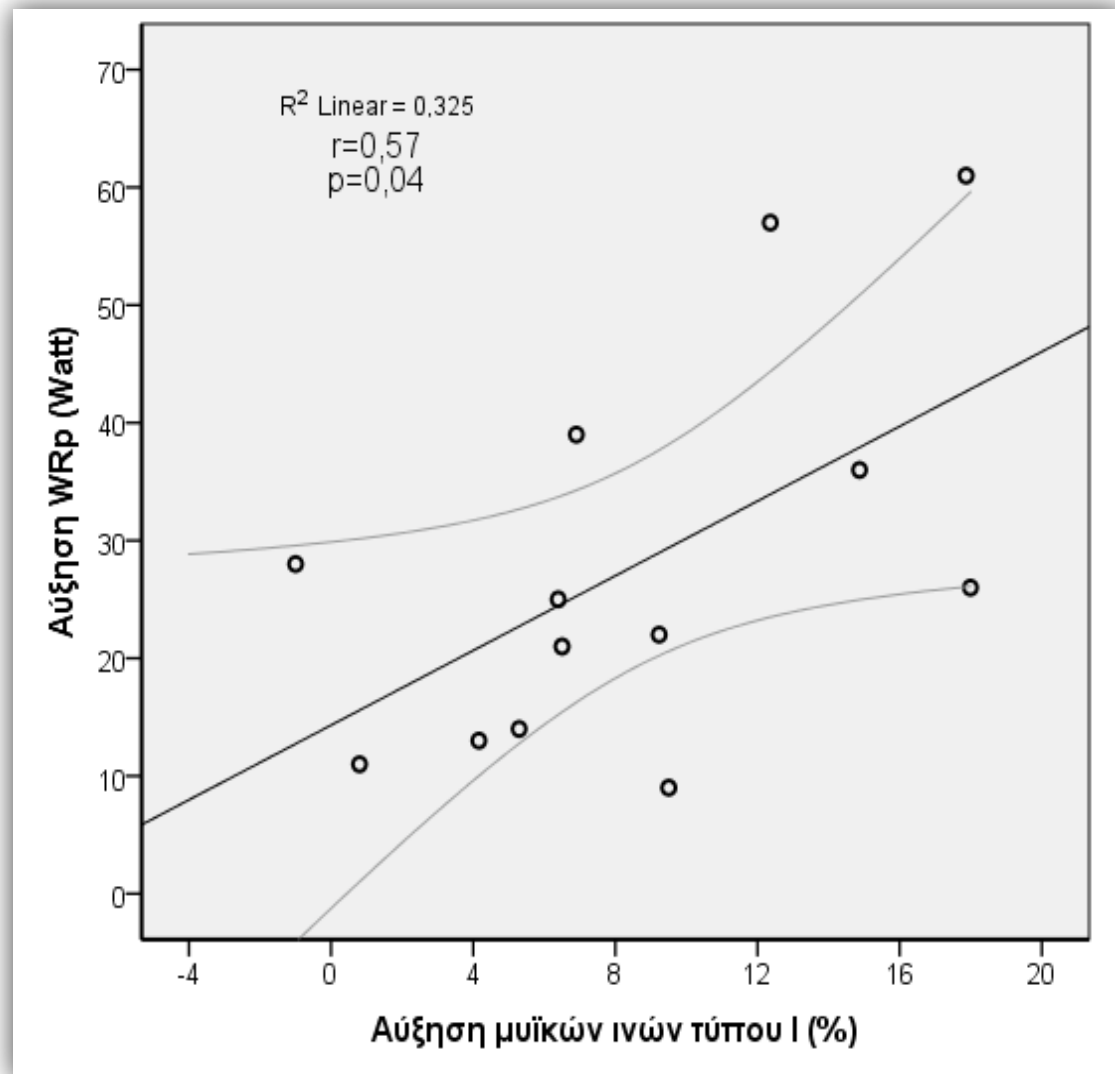
4.2.4.4. Ανάλυση συσχετίσεων

Η αύξηση των τύπου I μυϊκών ινών συσχετίσθηκε με τη μεταβολή του μέγιστου έργου μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης ($r=0,57$, $p=0,04$; Σχήμα 22). Η αύξηση της έκφρασης της ισομορφής IGF-1Ea, μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης, είχε θετική συσχέτιση με την αύξηση του εμβαδού εγκάρσιας διατομής των μυϊκών ινών ($r=0,57$, $p=0,05$; Σχήμα 23). Ειδικότερα η αύξηση των ισομορφών IGF-1Ea και IGF-1Eb, μετά το πρόγραμμα άσκησης, παρουσίασαν θετική συσχέτιση με τη ποσοστιαία αύξηση του εμβαδού εγκάρσιας διατομής των μυϊκών ινών τύπου II ($r=0,61$, $p=0,03$; $r=0,65$, $p=0,02$; Αντιστοίχως, Σχήμα 24).

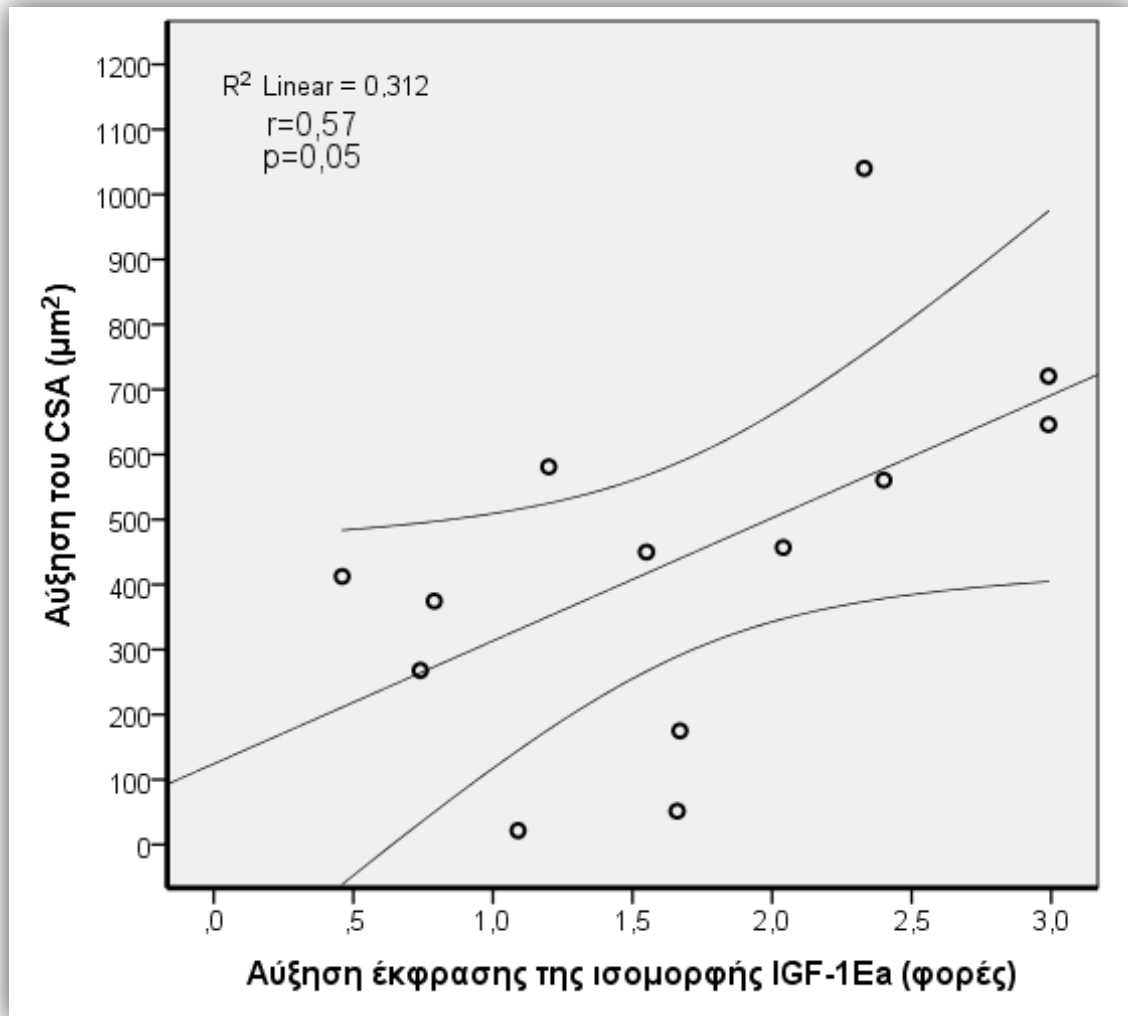
Σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν επίσης μεταξύ καρδιο-αναπνευστικών παραμέτρων και παραμέτρων μυϊκής ισχύος των ασθενών, πριν την έναρξη του προγράμματος αποκατάστασης, με την αύξηση των ισομορφών του IGF-1 μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης. Παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση της αύξησης της έκφρασης της ισομορφής IGF-1Eb (μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης) με τη μυϊκή ισχύ του τετρακέφαλου μηριαίου μυός πριν την ένταξη των ασθενών στο πρόγραμμα αποκατάστασης ($r=0,66$, $p=0,01$) (Σχήμα 25). Η αύξηση της έκφρασης της ισομορφής IGF-1Ec, μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης, συσχετίσθηκε αντιστρόφως με τη $VO_2\text{peak}$ ($r=0,73$, $p=0,004$) και τον AT ($r=0,57$, $p=0,04$), πριν την ένταξη των ασθενών στο πρόγραμμα αποκατάστασης (Σχήμα 26).

Σημαντική ήταν επίσης η συσχέτιση που παρουσίασε η μυϊκή ισχύς των αναπνευστικών μυών των ασθενών με την έκφραση της ισομορφής IGF-1Eb τοπικά στο σκελετικό μυ ($r=0,65$, $p=0,02$; Σχήμα 27).

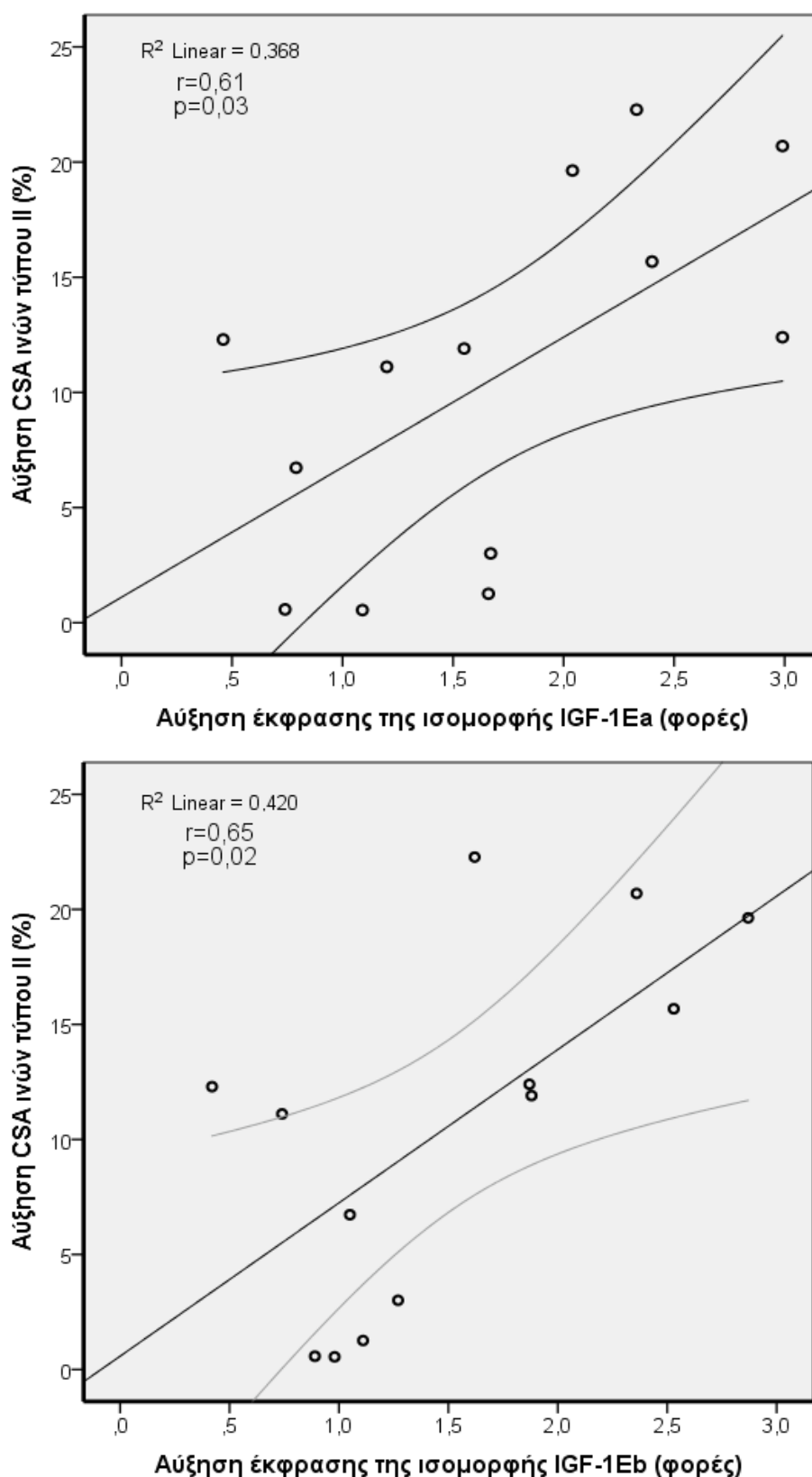
Τέλος, σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα με το εμβαδό διατομής των μυϊκών ινών ($r=0,76$, $p=0,003$; Σχήμα 28), και με τη 1-ME του τετρακέφαλου μηριαίου μυός ($r=0,60$, $p=0,03$; Σχήμα 29).



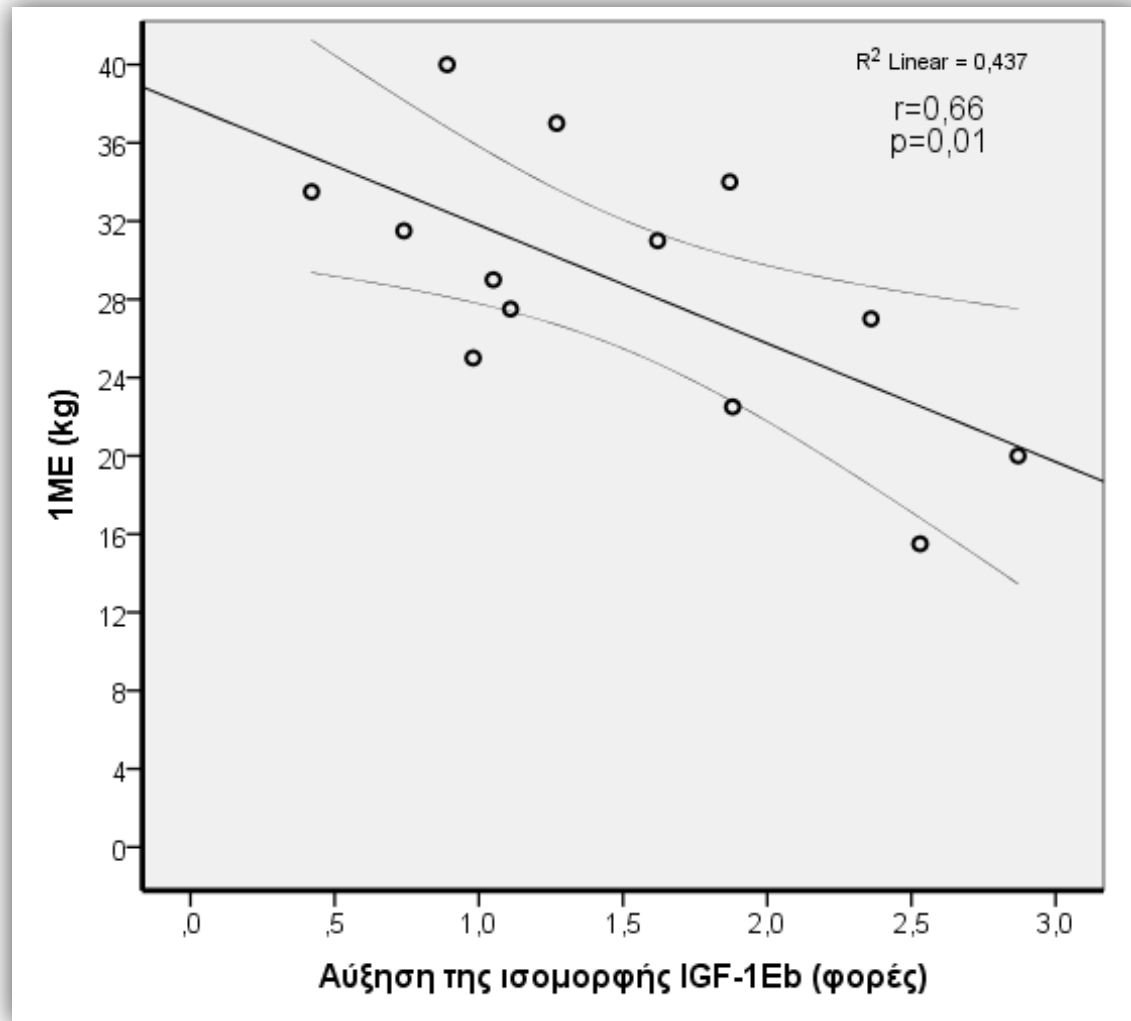
Σχήμα 22. Διάγραμμα συσχέτισης της αύξησης του μέγιστου έργου (WRp) με την αύξηση των τύπου I μυϊκών ινών.



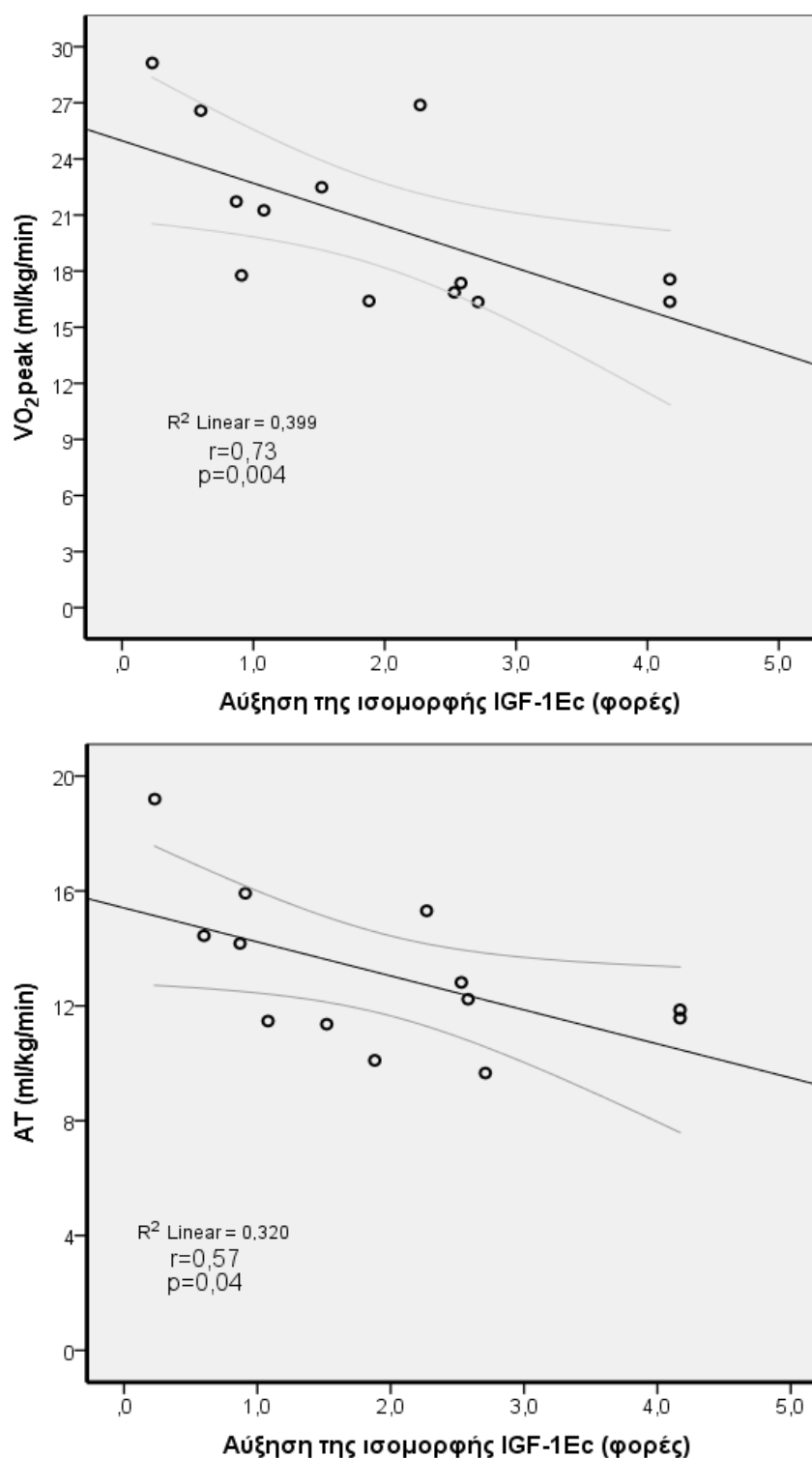
Σχήμα 23. Διάγραμμα συσχέτισης της αύξησης της έκφρασης της ισομορφής IGF-1Ea με την αύξηση του εμβαδού εγκάρσιας διατομής των μυϊκών ινών (CSA). Η γονιδιακή έκφραση μετά το πρόγραμμα άσκησης παρουσιάζεται ως πολλαπλάσια μεταβολή της προασκησιακής τιμής της (fold change).



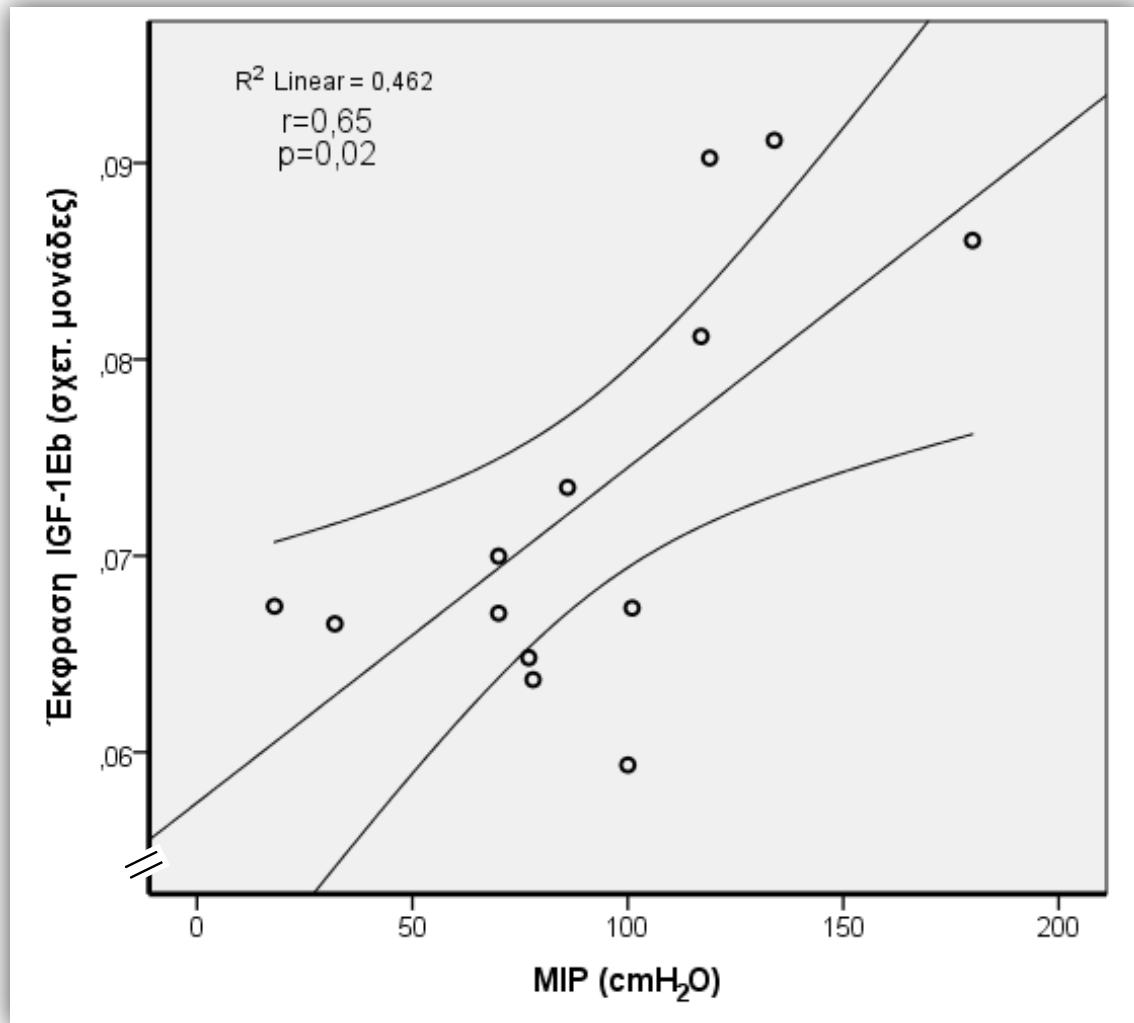
Σχήμα 24. Διαγράμματα συσχέτισης της αύξησης της έκφρασης των ισομορφών IGF-1Ea και IGF-1Eb, με την ποσοστιαία αύξηση του εμβαδού εγκάρσιας διατομής (CSA) των μυϊκών ινών τύπου II.



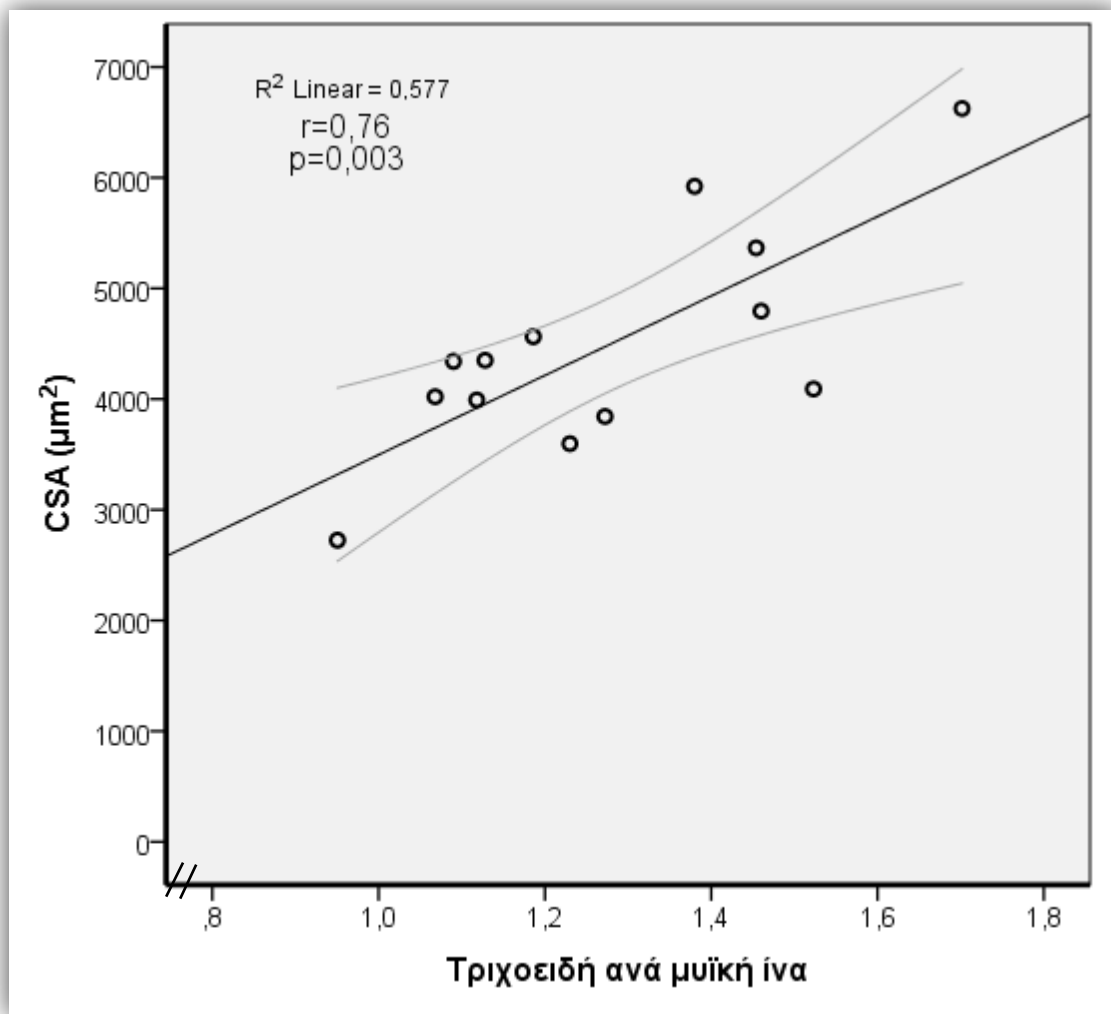
Σχήμα 25. Διάγραμμα συσχέτισης της αύξησης της έκφρασης της ισομορφής IGF-1Eb μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης, με την μυϊκή ισχύ των ασθενών, όπως προσδιορίζεται από τη μια μέγιστη επανάληψη (1ME) τετρακέφαλου μηριαίου μυός, πριν την ένταξη τους στο πρόγραμμα αποκατάστασης.



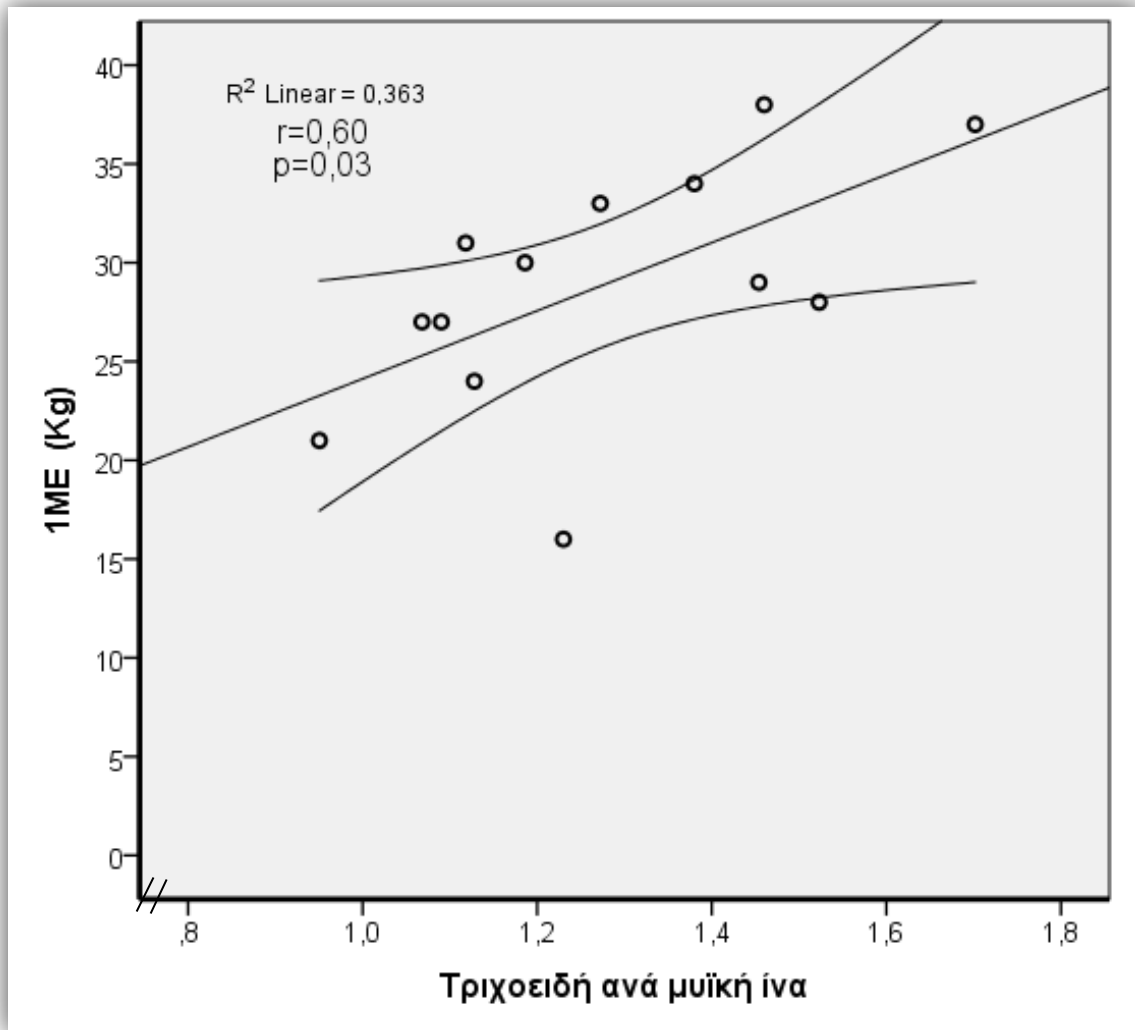
Σχήμα 26. Διαγράμματα συσχέτισης της αύξησης της έκφρασης της ισομορφής IGF-1Ec μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης, με τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου και τη πρόσληψη οξυγόνου στον αναερόβιο ουδό, πριν την ένταξη στο πρόγραμμα αποκατάστασης.



Σχήμα 27. Διάγραμμα συσχέτισης της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης (MIP) με την έκφραση της ισομορφής IGF-1Eb τοπικά στο σκελετικό μυ.



Σχήμα 28. Διάγραμμα συσχέτισης των τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα με το εμβαδό εγκάρσιας διατομής (CSA) των μυϊκών ινών.



Σχήμα 29. Διάγραμμα συσχέτισης των τριχοειδών ανά μυϊκή ίνα με τη μυϊκή ισχύ όπως αυτή εκφράζεται από τη 1 μέγιστη επανάληψη (1ΜΕ) του τετρακέφαλου μηριαίου μυός.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1. Επίδραση ΑΥΑΚ στην περιφερική μυοπάθεια

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν, ότι η εμφύτευσή της ΑΥΑΚ σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΚΑ προκάλεσε αναστροφή της δυσλειτουργίας των αναπνευστικών μυών, ενώ παράλληλα σημειώθηκε προοδευτική βελτίωση στην ικανότητα προς άσκηση των ασθενών αυτών. Η χρήση της κλενβουτερόλης στην υποομάδα σθενών με μη ισχαιμική ΧΚΑ πιθανώς συνεισέφερε στη μεγαλύτερη βελτίωση της λειτουργίας των σκελετικών μυών εν συγκρίσει με την ομάδα ασθενών με ισχαιμικής αιτιολογίας ΧΚΑ. Τα παρόντα ευρήματα υποδεικνύουν πως αντιστρέφεται η μυοπάθεια των αναπνευστικών μυών μετά την εμφύτευση της ΑΥΑΚ. Η παρούσα αποτελεί τη πρώτη μελέτη που εκτιμά τη βελτίωση της λειτουργίας των σκελετικών μυών μετά από εμφύτευση ΑΥΑΚ συνεχούς ροής.

Έχει δειχθεί από προηγούμενες μελέτες πως σύντομα μετά την εμφύτευση ΑΥΑΚ υποστρέφει η διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων και βελτιώνεται σημαντικά το αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών [21]. Η αποφόρτιση της αριστεράς κοιλίας προκαλεί ανάκαμψη του μυοκαρδίου, η οποία σχετίζεται με βελτίωση σε κυτταρικό και ιστολογικό επίπεδο. Επίσης, η αποφόρτιση της αριστεράς κοιλίας επηρεάζει τη μετάβαση του αδρενεργικού σήματος μέσω αύξησης της έκφρασης των β-αδρενεργικών υποδοχέων [130]. Στη μελέτη μας επιβεβαιώσαμε τα ευρήματα των προηγούμενων μελετών σχετικά με τη μορφολογική και λειτουργική βελτίωση του μυοκαρδίου μετά την αποφόρτιση της αριστεράς κοιλίας από την εμφύτευση ΑΥΑΚ σε ασθενείς με μη ισχαιμική ΧΚΑ. Παρά ταύτα, οι ασθενείς της παρούσας μελέτης δεν εκπλήρωσαν τα απαραίτητα κριτήρια για την αφαίρεση της ΑΥΑΚ.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν λίγα δεδομένα για την βελτίωση της αερόβιας ικανότητας μετά την εμφύτευση ΑΥΑΚ και ακόμη λιγότερα σχετικά με το προσδιορισμό της χρονικής στιγμής που αρχίζουν να παρατηρούνται τα ευεργετικά αποτελέσματα. Σε μια σημαντική προοπτική πολυκεντρική μελέτη [131] βρέθηκε πως η καρδιακή λειτουργία βελτιώθηκε σημαντικά σύντομα μετά την επέμβαση και η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου αυξήθηκε

προοδευτικά από τον 1^ο έως τον 4^ο μήνα. Επιπροσθέτως στη μελέτη “Harefield Recovery” [21] η αναστροφή της τελικού σταδίου μη ισχαιμικής ΧΚΑ συνδυάστηκε με βελτίωση της ικανότητας προς άσκηση, κατά τη διάρκεια υποβοήθησης με ΑΥΑΚ. Οι μελετητές συνδύασαν την αποφόρτιση της αριστεράς κοιλίας με τη χορήγηση της κλενβουτερόλης, ένα β-2 αγωνιστή, προκειμένου να προωθήσουν τη περαιτέρω ανάστροφη διαμόρφωση του μυοκαρδίου.

Οι προαναφερθείσες μελέτες χρησιμοποίησαν την ΑΥΑΚ παλμικής ροής. Υπάρχουν, ωστόσο, συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη νέας γενιάς συνεχούς ροής ΑΥΑΚ σχετικά με τη βελτίωση της ικανότητας προς άσκηση των ασθενών [132], [133]. Στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε συνεχούς ροής ΑΥΑΚ και δείξαμε πως υπάρχει σημαντική βελτίωση της αερόβιας ικανότητας κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης και στις δύο ομάδες ασθενών.

Ένα από τα σημαντικά ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι η αναστροφή της δυσλειτουργίας των σκελετικών μυών, όπως αυτό αντικατοπτρίζεται από την αύξηση της ισχύος των εισπνευστικών αναπνευστικών μυών. Σε συστηματικές μυοπάθειες, όπως στην πολυνευρομυοπάθεια του βαρέως πάσχοντος [75] και στη μυοπάθεια της ΧΚΑ [76] προσβάλλονται εξίσου οι περιφερικοί και οι αναπνευστικοί μύες. Οι ασθενείς με ΧΚΑ παρουσιάζουν μια γενικευμένη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών, η οποία αποτελεί τη κυρίαρχη συνιστώσα της ελαττωμένης ικανότητας προς άσκηση και είναι απόρροια ιστολογικών και μεταβολικών διαταραχών του σκελετικού μυός, λόγω διαταραχών του νευροορμονικού άξονα, ελαττωμένης αιμάτωσης, διαταραχών του ενδοθηλίου και της ιστικής μικροκυκλοφορίας. Η αναπνευστική συνιστώσα της ελαττωμένης ικανότητας προς άσκηση προκύπτει από διαταραχή των σκελετικών μυών, όπως αναφέρθηκε, μέσω ελάττωσης της ισχύος και της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών, αλλά και από τη χρόνια υπερφόρτωση έργου του αναπνευστικού, την αύξηση του νεκρού χώρου και του περιοριστικού συνδρόμου που αναπτύσσεται. Η ισχύς των αναπνευστικών μυών αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη πρόγνωσης [80] και συσχετίζεται με την ικανότητα προς άσκηση ασθενών με ΧΚΑ [80], μπορεί δε να βελτιωθεί με προγράμματα άσκησης των αναπνευστικών μυών [112, 113]

και σε ασθενείς με ΑΥΑΚ [122]. Στη παρούσα μελέτη δείξαμε την ευεργετική επίδραση της ΑΥΑΚ στην λειτουργία των αναπνευστικών μυών και στην ισχύ τους.

Η εκτίμηση της επίδρασης της κλενβουτερόλης στη λειτουργία του μυοκαρδίου και των σκελετικών μυών κατά τη διάρκεια υποβοήθησης με ΑΥΑΚ σε μια παλαιότερη μελέτη 7 ασθενών με ΧΚΑ [117] έδειξε πως η χορήγηση της ουσίας αύξησε τη μάζα και τη δύναμη των σκελετικών μυών. Ένας περιορισμός της μελέτης ήταν η απουσία ομάδας ελέγχου. Στη δικιά μας μελέτη και οι δυο ομάδες ασθενών, με ισχαιμική και μη ΧΚΑ, αύξησαν την ισχύ των εισπνευστικών μυών, προοδευτικά, κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την εμφύτευση ΑΥΑΚ. Η βελτίωση αυτή ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα μη ισχαιμικής ΧΚΑ.

Η αποφόρτιση της αριστεράς κοιλίας φαίνεται να είναι ο κύριος παράγοντας που συνεισέφερε στη βελτίωση της ισχύος των αναπνευστικών μυών, υποδεικνύοντας υποστροφή της σκελετικής μυοπάθειας μετά την εμφύτευση ΑΥΑΚ. Σχετικά με τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος παρατηρήθηκε μια προοδευτική βελτίωση του περιοριστικού συνδρόμου που παρατηρήθηκε στις τιμές αναφοράς των ασθενών μετά την ΑΥΑΚ.

Η προσθήκη υψηλής δόσης κλενβουτερόλης στους ασθενείς με μη ισχαιμική ΧΚΑ, σύμφωνα με το πρωτόκολλο “Harefield Recovery” [21] πιθανώς να επηρέασε την ισχύ των αναπνευστικών μυών και την ικανότητα προς άσκηση των ασθενών. Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση της ποσοστιαίας αύξησης της ισχύος των εισπνευστικών μυών με την μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου 6 μήνες μετά την ΑΥΑΚ (Σχήμα 12). Η παρούσα συσχέτιση είναι ενδεικτική του ότι μικρότερη αύξηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση της μέγιστης εισπνευστικής ισχύος, η οποία κυρίως παρατηρήθηκε στην υποομάδα ασθενών με μη ισχαιμική ΧΚΑ. Μια πιθανή εξήγηση είναι η επιπρόσθετη επίδραση της κλενβουτερόλης σε αυτή την υποομάδα ασθενών (εν συγκρίσει με τους ασθενείς με ισχαιμική ΧΚΑ), με την γνωστή της δράση στην ισχύ και μυϊκή μάζα των σκελετικών μυών και τα λιγότερο ευεργετικά της αποτελέσματα στην οξειδωτική ικανότητα των σκελετικών μυών. Είναι γνωστό άλλωστε, από πειραματικά μοντέλα, πως η κλενβουτερόλη προωθεί

αναερόβια μεταβολικά μονοπάτια [134]. Η προσθήκη στη θεραπευτική φαρέτρα προγραμμάτων άσκησης σε ασθενείς που χορηγήθηκε κλενβουτερόλη, θα μπορούσε να επιφέρει βελτίωση της αερόβιας και οξειδωτικής ικανότητας των σκελετικών μυών παράλληλα με την αύξηση της μυϊκής μάζας και ισχύος. Περαιτέρω μελλοντικές μελέτες χρειάζεται να διερευνήσουν αυτή την ελπιδοφόρα προοπτική. Μια επιπρόσθετη ερμηνεία θα μπορούσε να αποτελεί το διαφορετικό πρότυπο απάντησης των δύο ομάδων ασθενών (ισχαιμική και μη ΧΚΑ) στην ΑΥΑΚ.

Ένας περιορισμός της μελέτης μας ήταν πως δεν συμπλήρωσαν όλοι οι ασθενείς το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των 6 μηνών, παρόλα αυτά, αυτό δεν επηρέασε τα αποτελέσματα που είχαμε σχετικά με την ανάδειξη της αναστροφής της περιφερικής μυοπάθειας των αναπνευστικών μυών και της βελτίωσης της αερόβιας ικανότητας. Επίσης στη μελέτη δε χρησιμοποιήσαμε τη μέγιστη εκπνευστική πίεση για την εκτίμηση της ισχύος των αναπνευστικών μυών, καθώς έχει μελετηθεί εκτενώς, πως η μέγιστη εισπνευστική πίεση εκτιμά επαρκώς την ισχύ των αναπνευστικών μυών [76, 132], και μπορεί να αποτελέσει έναν έμμεσο δείκτη της λειτουργίας τους. Σαφή συμπεράσματα για το ρόλο της κλενβουτερόλης στη λειτουργία των αναπνευστικών μυών δε μπορούν να εξαχθούν από τη παρούσα μελέτη λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, αν και υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.

Συμπερασματικά, με τη μελέτη μας δείξαμε πως η συνεχούς ροής ΑΥΑΚ προκαλεί μια προοδευτική βελτίωση της ικανότητας προς άσκηση με παράλληλη αναστροφή της μυοπάθειας των αναπνευστικών μυών, σε διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών. Η χρήση της κλενβουτερόλης στη θεραπευτική στρατηγική των ασθενών με ΑΥΑΚ μη ισχαιμική αιτιολογίας ΧΚΑ, θα μπορούσε να έχει επιπρόσθετα οφέλη στους αναπνευστικούς μύες. Περαιτέρω μεγαλύτερες μελέτες χρειάζεται να επιβεβαιώσουν τα παραπάνω ευρήματα και να εξετάσουν τη προγνωστική τους αξία.

5.2. Επίδραση του προγράμματος αποκατάστασης στη περιφερική μυοπάθεια

Από τη μελέτη μας προκύπτει πως ένα πρόγραμμα αποκατάστασης, διαλειμματικής άσκησης με ή χωρίς μυϊκή ενδυνάμωση, αντιστρέφει τη σκελετική μυοπάθεια ασθενών με ΧΚΑ, αντιστρέφοντας την κατανομή των μυϊκών ινών (αύξηση αερόβιων μυϊκών ινών), υπερτρέφοντας της μυϊκές ίνες και αυξάνοντας την τριχοειδική αγγείωση του σκελετικού μυός. Ειδικότερα, το πρόγραμμα διαλειμματικής άσκησης φαίνεται να υπερτερεί του προγράμματος συνδυασμένης άσκησης, ως προς την βελτίωση των αερόβιων παραμέτρων, καθώς και την αναβολική του δράση στους σκελετικούς μύες των ασθενών. Επιπλέον, από τη μελέτη μας φάνηκε πως η υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση αυξάνει την έκφραση των ισομορφών του αυξητικού παράγοντα IGF-1, και πως η αύξηση αυτή σχετίζεται με την αναβολική επίδραση του προγράμματος αποκατάστασης στην υπερτροφία των μυϊκών ινών των κάτω άκρων σε ασθενείς με ΧΚΑ.

Η υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση (με ή χωρίς τη προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης), προκαλεί αναστροφή της παθολογικής κατανομής των μυϊκών ινών που παρατηρείται στη ΧΚΑ, αυξάνοντας τις αερόβιες μυϊκές ίνες. Σε παλαιότερη μελέτη των Hambrecht και λοιπών συνεργατών [81] δείχθηκε για πρώτη φορά πως ένα πρόγραμμα αποκατάστασης συνεχούς τύπου άσκησης 6 μηνών, αύξησε την αναλογία των αερόβιων μυϊκών ινών σε ασθενείς με ΧΚΑ. Νεότερη μελέτη των Nuhr και συνεργατών [100] έδειξε πως η άσκηση μέσω του ηλεκτρομυϊκού ερεθισμού, προκάλεσε αύξηση της αναλογίας των αλύσεων μυοσίνης τύπου I (που απαντώνται στις τύπου I μυϊκές ίνες) μετά από πρόγραμμα άσκησης 4 εβδομάδων, ενώ πρόσφατη μελέτη των Esposito και συν. έδειξε πως άσκηση, 8 εβδομάδων, των εκτεινόντων μυών του γονάτου, αύξησε τις αερόβιες μυϊκές ίνες ασθενών με ΧΚΑ [101]. Σχετικά με την διαλειμματική άσκηση, μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε πως αυξάνει τις αερόβιες μυϊκές ίνες [135]. Ωστόσο, η μελέτη μας είναι η πρώτη που δείχνει πως ένα πρόγραμμα αποκατάστασης, διαλειμματικής άσκησης, αυξάνει την αναλογία των αερόβιων μυϊκών ινών σε ασθενείς με ΧΚΑ. Παρόλη τη μεγάλη αύξηση των αερόβιων μυϊκών ινών που παρατηρήθηκε μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης, ένας σημαντικός

περιορισμός της μελέτης είναι πως η ομάδα ελέγχου δεν υποβλήθηκε σε βιοψίες σκελετικού μυός.

Οι μυϊκές ίνες χαρακτηρίζονται ως τύπου I ή τύπου II αναλόγως της οξειδωτικής τους ικανότητας και συνεπώς η αύξηση των μυϊκών ινών τύπου I που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας αντικατοπτρίζει βελτίωση της αερόβιας ικανότητας των σκελετικών μυών μετά από το πρόγραμμα αποκατάστασης. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε πρωτίστως να ερμηνευτεί από τη βελτιωμένη οξειδωτική ικανότητα των μιτοχονδρίων που απαντάται μετά από το πρόγραμμα άσκησης [81, 82, 103]. Επίσης, θα μπορούσε να αποδοθεί στη βελτιωμένη λειτουργικότητα των μιτοχονδρίων, που όπως δείχθηκε από μελέτη των Wisloff και συνεργατών [86] μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης διαλειμματικής άσκησης αυξήθηκε ο παράγοντας PGC-1α (“Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha”; Παράγοντας που ρυθμίζει τη μιτοχονδριακή βιογένεση) και ο μέγιστος ρυθμός επαναπρόσληψης Ca^{2+} στο σαρκοπλασματικό δίκτυο (από την Ca^{2+} -ΑΤΡαση)· Αύξηση που σχετίστηκε με την αύξηση της $\text{VO}_{2\text{p}}$, καταδεικνύοντας τον καθοριστικό ρόλο της οξειδοαναγωγικής ικανότητας των μιτοχονδρίων στην αερόβια ικανότητα. Το εύρημά μας πιθανώς θα μπορούσε να αποδοθεί και στη βελτίωση του ενδοθηλίου [85, 86, 93-95] και της μικροκυκλοφορίας [87] του σκελετικού μυός καθώς επίσης και στην αύξηση της τριχοειδικής αιμάτωσής του, όπως προέκυψε από τη μελέτη μας και θα συζητηθεί χωριστά.

Σημαντικό, επίσης, εύρημα της μελέτης είναι η υπερτροφία των μυϊκών ινών του τετρακέφαλου μηριαίου, που παρατηρήθηκε μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης. Είναι γνωστό πως η άσκηση προκαλεί αναβολικές επιδράσεις στους σκελετικούς μυς υγιών [136], αλλά και σε ασθενείς με ΧΚΑ, όπου παρατηρήθηκε πως μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης αυξήθηκε το εμβαδό εγκάρσιας διατομής του τετρακέφαλου μηριαίου μυός [137]. Στη προαναφερθείσα μελέτη, παρατηρήθηκε υπερτροφία του τετρακέφαλου μηριαίου που περιγράφηκε ως αύξηση της εγκάρσιας διατομής του. Στη μελέτη μας εξετάσθηκε η υπερτροφία του μυός ειδικότερα, εξετάζοντας το εμβαδό εγκάρσιας διατομής των μυϊκών ινών. Η παρούσα προσέγγιση έχει το πλεονέκτημα ότι ελέγχονται άμεσα οι μυϊκές ίνες, ενώ η αξία των

ευρημάτων της εξέτασης της εγκάρσιας διατομής ολόκληρου του μυός περιορίζεται σε ένα βαθμό λόγω παρεμβολών και άλλων παραμέτρων (πχ. μεσομύιο οίδημα). Άλλωστε, σε προηγούμενη μελέτη του εργαστηρίου μας δείξαμε πως η προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης σε πρόγραμμα αερόβιας άσκησης αύξησε περαιτέρω την μυϊκή ισχύ των ασθενών με ΧΚΑ, χωρίς ωστόσο να μεταβάλλεται μακροσκοπικά η άλιπος σωματική μάζα [91]. Σύμφωνα όμως με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης θα μπορούσαμε να υποθέσουμε πως η βελτίωση της μυϊκής ισχύος θα μπορούσε να αποδοθεί και στην υπερτροφία των μυϊκών ινών που παρατηρείται μετά από το πρόγραμμα αποκατάστασης.

Η υπερτροφία των μυϊκών ινών που παρατηρήθηκε, είναι ένα σημαντικό εύρημα, διότι υποδηλώνει, πως η άσκηση θα μπορούσε να αντιμετωπίσει την μυϊκή ατροφία και καχεξία που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΚΑ και αποτελεί δυσμενές προγνωστικό σημείο για την εξέλιξη του συνδρόμου και την επιβίωση των ασθενών [26]. Η υπερτροφία των μυϊκών ινών παρατηρήθηκε στην ομάδα συνδυασμένης άσκησης, αλλά και στην ομάδα αερόβιας άσκησης. Είναι γνωστό, πως οι ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης κατεξοχήν υπερτρέφουν τους σκελετικούς μυς σε υγιείς [136] αλλά και σε ασθενείς με ΧΚΑ [138]. Πρόσφατη μελέτη σε υγιείς ενήλικες, έδειξε πως πρόγραμμα με ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης των κάτω άκρων, προκάλεσαν υπερτροφία των μυϊκών ινών και της εγκάρσιας διατομής ολόκληρου του μυός, ενώ δεν παρατηρήθηκε υπερτροφία στην ομάδα που έκανε μόνο αερόβια άσκηση [136]. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες σε ασθενείς με ΧΚΑ που δείχνουν πως παρατηρείται υπερτροφία μυϊκών ινών μετά από πρόγραμμα ήπιας έντασης αερόβιας άσκησης [103]. Αξίζει να σημειωθεί όμως, πως στη μελέτη μας, η ομάδα αερόβιας άσκησης παρουσίασε μεγαλύτερη υπερτροφία των μυϊκών ινών, απ'ότι η ομάδα συνδυασμένης άσκησης (που περιελάμβανε ασκήσεις ενδυνάμωσης των κάτω άκρων).

Η αύξηση της διατομής των μυϊκών ινών που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ΧΚΑ μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης, υποδηλώνει πως η άσκηση ασκεί αναβολική επίδραση στους σκελετικούς μυς, πιθανώς μέσω δράσεων του αναβολικού παράγοντα IGF-1, όπως δείχθηκε και από τη μελέτη μας και θα συζητηθεί στη συνέχεια. Ένας άλλος μηχανισμός που θα

μπορούσε να ερμηνεύσει την αναβολική δράση της άσκησης είναι η ελάττωση της έκφραση της μυοστατίνης, όπως παρατηρήθηκε μετά από πρόγραμμα συνεχούς τύπου άσκησης [139]. Η μυοστατίνη είναι ένας ρυθμιστικός παράγοντας που αναστέλλει την μυογένεση (διαφοροποίηση και αύξηση - υπερτροφία του μυός) και ως εκ τούτου κατέχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της μυϊκής μάζας. Συνεπώς η ελάττωση της έκφρασής της θα μπορούσε να ερμηνεύσει τον παρατηρούμενο αναβολισμό των μυών μετά από πρόγραμμα άσκησης. Επίσης, από πρόσφατες μελέτες φαίνεται πως η παρατηρούμενη υπερτροφία μετά από πρόγραμμα άσκησης στη ΧΚΑ θα μπορούσε να σχετίζεται και με την παρατηρούμενη αναστολή του συστήματος ουμπικουϊτίνης-πρωτεασώματος [137, 140] που εμπλέκεται άμεσα στον καταβολισμό και ατροφία του σκελετικού μυός στη ΧΚΑ. Άλλωστε, στην προαναφερθείσα μελέτη [137], η ελάττωση της έκφρασης του παράγοντα Rnf28 (σε επίπεδο mRNA και πρωτεΐνης) που ενεργοποιεί το σύστημα ουμπικουϊτίνης-πρωτεασώματος, συνοδεύτηκε από αύξηση της μάζας των τετρακέφαλων μηριαίων μυών.

Η αύξηση των τριχοειδών του σκελετικού μυός των ασθενών με ΧΚΑ που παρατηρήθηκε, μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης, είναι σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες [85, 102, 103]. Οι ασθενείς με ΧΚΑ έχουν κατεχοχήν ελαττωμένη τριχοειδική αιμάτωση των σκελετικών μυών [68, 70, 73]. Η αγγειογενετική επίδραση της άσκησης, που επιβεβαιώσαμε με τη μελέτη μας, διαμεσολαβείται από την αύξηση αυξητικών παραγόντων (που επιδρούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα) και κινητοποίηση των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων μετά από πρόγραμμα άσκησης [85, 141-143].

Σημαντικό εύρημα της μελέτης μας και επιβεβαιωτικό πολυάριθμων πρότερων μελετών [81, 82, 84-92] είναι η σημαντική βελτίωση της αερόβιας ικανότητας των ασθενών με ΧΚΑ μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης.

Σε αντίθεση με την υπόθεση που είχαμε κάνει, παρατηρήσαμε πως η ομάδα της συνδυασμένης άσκησης φάνηκε να παρουσιάζει μικρότερη βελτίωση της αερόβιας ικανότητας καθώς επίσης και σημαντικά μικρότερη υπερτροφία των μυϊκών ινών, εν συγκρίσει με την ομάδα διαλειμματικής άσκησης. Σε μελέτες του εργαστηρίου μας δείξαμε πως η προσθήκη άσκησης μυϊκής ενδυνάμωσης σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης διαλειμματικής

άσκησης βελτιώνει περισσότερο τη μυϊκή ισχύ [91] και την αντιδραστικότητα του ενδοθηλίου [93] απ' ό,τι μόνον η διαλειμματική άσκηση, ενώ σε πρόσφατη μετανάλυση αναδείχθηκε η υπεροχή του συνδυασμού της διαλειμματικής άσκησης με την άσκηση μυϊκής ενδυνάμωσης (εν συγκρίσει με τη διαλειμματική άσκηση) στη βελτίωση της αερόβιας ικανότητας ασθενών με ΧΚΑ [109].

Ωστόσο, αν εξετάσουμε τα αποτελέσματα της μελέτης μας πιο προσεκτικά, θα παρατηρήσουμε πως και οι δυο ομάδες ασκήθηκαν για ίδιο συνολικό χρόνο άσκησης· αυτό όμως σημαίνει πως η ομάδα της συνδυασμένης άσκησης, ασκήθηκε για 14 λεπτά σε αερόβια άσκηση υψηλής έντασης, ενώ η ομάδα της διαλειμματικής άσκησης ασκήθηκε για 28 λεπτά σε αερόβια άσκηση υψηλής έντασης. Είναι γνωστό, πως η υψηλής έντασης άσκηση επιφέρει κυρίως τις ευεργετικές προσαρμογές στο καρδιαγγειακό σύστημα και στη περιφέρεια [86, 107], και πως η διαλειμματική άσκηση δίνει τη δυνατότητα σε ασθενείς με ΧΚΑ, που έχουν περιορισμένες καρδιαγγειακές και μεταβολικές εφεδρείες να ασκηθούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε άσκηση υψηλής έντασης. Σε μελέτη υγιών ενηλίκων φάνηκε πως η βελτίωση της αερόβιας ικανότητας σχετίζεται άμεσα με το χρόνο που διενεργείται η άσκηση σε υψηλό επίπεδο κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2) [144]. Φαίνεται λοιπόν πως κυρίως δυο συνιστώσες καθορίζουν τη βελτίωση της αερόβιας ικανότητας μετά από πρόγραμμα άσκησης: η ένταση της άσκησης, και ο χρόνος άσκησης σε υψηλό VO_2 . Στο ίδιο πλαίσιο, μελέτες σε υγιείς έδειξαν το ρόλο του κατάλληλου συνδυασμού υψηλής έντασης άσκησης και διάρκειας άσκησης σε υψηλό VO_2 [145] στη βελτίωση της αερόβιας ικανότητας και πως η πολύ υψηλής έντασης άσκηση δεν υπερείχε της υψηλής έντασης άσκησης διότι δεν έδινε τη δυνατότητα άσκησης σε υψηλές εντάσεις για μεγάλο διάστημα, λόγω εξάντλησης [146]. Πέραν λοιπόν της υψηλής έντασης άσκησης, καθοριστική σημασία κατέχει ο χρόνος άσκησης σε υψηλό VO_2 .

Προς την ίδια κατεύθυνση στρέφονται και οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για την άσκηση ασθενών με ΧΚΑ [25] όπου βασιζόμενη σε αρκετές τυχαioποιημένες μελέτες, προτείνει την υπεροχή της διαλειμματικής άσκησης, αναδεικνύει τα οφέλη της υψηλής

έντασης άσκησης και προτείνεται άσκηση διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών. Σχετικά με τη προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης, διαφαίνονται ενθαρρυντικά τα πρόσθετα οφέλη της παρά των λίγων μέχρι στιγμής τυχαιοποιημένων μελετών. Σύμφωνα με δεδομένα της μελέτης μας φαίνεται πως η υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκηση μπορεί να αντιστρέψει τη περιφερική μυοπάθεια και να βελτιώσει την αερόβια ικανότητα, ενώ η προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης θα μπορούσε να αναδείξει τα οφέλη της, πιθανώς, αν γίνει χωρίς κόστος την ελάττωση του χρόνου της υψηλής έντασης άσκησης.

Αξίζει να σημειωθεί, πως παρατηρήθηκε συσχέτιση της αύξησης του μέγιστου επιτευχθέντος έργου των ασθενών, με την αύξηση των μυϊκών ινών τύπου I μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι η αερόβια ικανότητα σχετίζεται με την αναλογία των μυϊκών ινών τύπου I [66] και ότι η βελτίωση της αερόβιας ικανότητας μετά από ένα πρόγραμμα αποκατάστασης, εξηγείται σε ένα μεγάλο βαθμό από τη βελτίωση της οξειδωτικής ικανότητας των μυϊκών ινών. Όπως προαναφέρθηκε, οι σκελετικές μυϊκές ίνες χαρακτηρίζονται ως τύπου I ή II αναλόγως της οξειδωτικής τους ικανότητας και η αύξηση των ινών τύπου I που παρατηρήθηκε στη μελέτη, υποδηλώνει αύξηση της αερόβιας ικανότητας του σκελετικού μυός. Έχει δειχθεί από παλαιότερες μελέτες, πως η αερόβια ικανότητα σχετίζεται άμεσα με την οξειδωτική ικανότητα των μυϊκών ινών [73] και πως μεταβολές του οξειδωτικού περιεχομένου των ινών σχετίζονται με μεταβολές στην VO_{2p} [73]. Επιπροσθέτως, σε μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας, η βελτίωση της αερόβιας ικανότητας των ασθενών μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης, έχει συσχετισθεί, με μεταβολές στην αερόβια ικανότητα των μυϊκών ινών (αύξηση των θετικών σε κυτόχρωμα c- οξειδάση μιτοχονδρίων) [82], με μεταβολές στη δομή [81], στον όγκο και την πυκνότητα των μιτοχονδρίων [103] και σε νεότερη μελέτη με παράγοντες που σχετίζονται με τη μιτοχονδριακή βιογένεση [86]. Η παρούσα μελέτη είναι σε συμφωνία με τις προαναφερθείσες μελέτες, και αναδεικνύει το ρόλο της άσκησης στη βελτίωση της αερόβιας ικανότητας ασθενών με ΧΚΑ, μέσω βελτίωσης του μεταβολικού προτύπου των σκελετικών μυϊκών ινών τους.

Μεταξύ των καλά χαρακτηρισμένων αυξητικών παραγόντων, ο IGF-1 είναι ο μοναδικός που έχει αναφερθεί συστηματικά ότι προάγει τόσο τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (δηλ., τη μιτωτική δραστηριότητα) όσο και τη μυϊκή διαφοροποίηση (δηλ., την έκφραση ειδικών πρωτεϊνών του σκελετικού μυός) [147]. Επιπλέον, μια από τις ελκυστικότερες απόψεις που έχουν αναπτυχθεί για τον IGF-1 είναι ο ενδεχομένως διαφορικός ρόλος των ισομορφών του στις διαδικασίες της μυϊκής αναγέννησης και των προσαρμογών που ακολουθούν, μετά από μηχανική επιβάρυνση του μυός [148, 149].

Ο Hambrecht και συνεργάτες [56] έδειξαν, πως η έκφραση του IGF-1 στους σκελετικούς μυς ασθενών με ΧΚΑ, είναι ελαττωμένη, παρουσία φυσιολογικών επιπέδων κυκλοφορούντος IGF-1. Η μελέτη μας ανέδειξε, πως μόνο η έκφραση της ισομορφής IGF-1Ea, η οποία γενικά αποτελεί την κύρια ισομορφή που εκφράζεται στο σκελετικό μυ, φαίνεται να είναι ελαττωμένη στους σκελετικούς μυς ασθενών με ΧΚΑ, εν συγκρίσει με υγιείς μάρτυρες. Είναι η πρώτη μελέτη που διερεύνησε την ειδικότερη έκφραση των ισομορφών IGF-1 στο σκελετικό μυ ασθενών με ΧΚΑ, αναδεικνύοντας την ελαττωμένη έκφραση της IGF-1Ea και έτσι, ένα διαφορετικό πρότυπο έκφρασης των ισομορφών του IGF-1 σε αυτούς τους ασθενείς.

Όλα τα διαφορετικά μετάγραφα του γονιδίου του IGF-1 παράγουν το ίδιο ώριμο πεπτίδιο του IGF-1, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη σύνδεση του IGF-1 με τον υποδοχέα του (IGF-1R). Ένας μετα-μεταφραστικός διαχωρισμός των διαφορετικών πρόδρομων πολυπεπτιδίων (ισομορφών) του IGF-1, κατά τον οποίο τα πεπτίδια επέκτασης (πεπτίδια E) αποκόπτονται, αποδίδει το ίδιο ώριμο πεπτίδιο αλλά διαφορετικά πεπτίδια E (δηλ., Ea, Eb, Ec) [150]. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι τα πρόδρομα πεπτίδια του IGF-1 είναι πολυδύναμα, ενεργώντας από κοινού μέσω του (κοινού τους) ώριμου πεπτιδίου και, επομένως, μέσω των μονοπατιών σηματοδότησης του IGF-1R, και διαφορεικά μέσω, ενδεχομένως, αυτόνομων ή συνεργικών με το ώριμο πεπτίδιο του IGF-1, δράσεων των διαφορετικών πεπτιδίων E, όπως έχει προταθεί για τα πεπτίδια Eb [151] και Ec [152, 153]. Ωστόσο, τα ευρήματα της μελέτης μας σχετικά με την έκφραση του IGF-1 θα πρέπει να αξιολογηθούν με κριτική σκέψη προτού γενικευθούν στη ΧΚΑ, διότι η ομάδα

ελέγχου διέφερε από την ομάδα ασθενών με ΧΚΑ ως προς την ηλικία, ενώ υπάρχουν ενδείξεις πως η έκφραση του IGF-1 στο σκελετικό μυ ελαττώνεται με την ηλικία [154].

Σε πειραματικές μελέτες παρατηρήθηκε πως η υπερέκφραση του IGF-1 μεμονωμένα δεν ήταν ικανή να αναστείλει την μυϊκή ατροφία μετά από αποφόρτιση - αχρησία του μυός [155], ενώ ο συνδυασμός χορήγησης GH και IGF-1 με ασκήσεις ενδυνάμωσης των άκρων διατήρησε τη μυϊκή μάζα [156]. Ο Φιλίππου και συνεργάτες έδειξαν, πως η οξεία υψηλής έντασης άσκηση αντίστασης των κάτω άκρων σε υγιείς ενήλικες, αύξησε την έκφραση των ισομορφών του IGF-1, με την ισομορφή IGF-1Ec να αυξάνεται μόλις 6 ώρες μετά την άσκηση και τις ισομορφές IGF-1Ea και -1Eb να ακολουθούν με αύξηση τη 2^η ημέρα και τα επίπεδα όλων των ισομορφών να παραμένουν αυξημένα έως και 16 ημέρες μετά [152]. Ενώ, σε μελέτη των Hambrecht και συνεργατών δείχθηκε για πρώτη φορά, πως ένα πρόγραμμα αποκατάστασης συνεχούς τύπου άσκησης αύξησε την έκφραση του IGF-1 τοπικά στο σκελετικό μυ ασθενών με ΧΚΑ, χωρίς συστηματικές μεταβολές του άξονα GH/IGF-1 [90]. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με την υπόθεση πως η έκφραση του IGF-1 στο σκελετικό μυ ρυθμίζεται ανάλογα με το βαθμό μηχανικής ή μεταβολικής επιβάρυνσης του σκελετικού μυός (άσκηση - αχρησία).

Από τη παρούσα μελέτη φάνηκε πως ένα πρόγραμμα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης αυξάνει την έκφραση των ισομορφών του IGF-1 (IGF-1Ea, IGF-1Eb, IGF-1Ec), χωρίς να επηρεάζει την έκφραση του υποδοχέα του (IGF-1R). Τα ευρήματα της μελέτης επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας μελέτης των Hambrecht και συνεργατών [90]. Η πρωτοτυπία της έγκειται στο ότι, για πρώτη φορά, διερευνάται η έκφραση των διαφορετικών ισομορφών του IGF-1 στη ΧΚΑ. Η επαγωγή της μεταγραφικής δραστηριότητας του σκελετικού μυός έχει δειχθεί και μετά από μια μόνο συνεδρία οξείας άσκησης [152], όπου αναδείχθηκε το διαφορετικό πρότυπο έκφρασης των ισομορφών του IGF-1 τοπικά στο σκελετικό μυ υγιών ενηλίκων. Με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης παρουσιάζεται για πρώτη φορά το πρότυπο έκφρασης των ισομορφών του

IGF-1, μετά από πρόγραμμα υψηλής έντασης διαλειμματικού τύπου άσκησης σε ασθενείς με ΧΚΑ.

Η μυϊκή υπερτροφία, μετά από ασκησιογενές ερέθισμα, μπορεί να προκληθεί είτε μέσω αύξησης αναβολικών παραγόντων, όπως του IGF-1, είτε μέσω καταστολής παραγόντων που επάγουν τον καταβολισμό, όπως η μυοστατίνη και το σύστημα ουμπικουϊτίνης-πρωτεασώματος. Σε πρόσφατες μελέτες έχει δείχθει πως η άσκηση ασθενών με ΧΚΑ, μέσω προγραμμάτων αποκατάστασης, ελαττώνει τα επίπεδα της μυοστατίνης [139] και του παράγοντα Rnf28 [137] που ενεργοποιεί το σύστημα ουμπικουϊτίνης-πρωτεασώματος και πως η ελάττωση του παράγοντα Rnf28 συνοδεύτηκε από αύξηση της μάζας των μυών των κάτω άκρων [137]. Σχετικά με την έκφραση του IGF-1, πρόσφατη μελέτη έδειξε πως δε μεταβάλλονται τα επίπεδά του στη κυκλοφορία μετά από πρόγραμμα άσκησης [157]. Ο Hambrecht και συνεργάτες υποσημείωσαν τη συσχέτιση μεταξύ έκφρασης του IGF-1 στους μυς και του εμβαδού των μυών των κάτω άκρων ασθενών με ΧΚΑ [56], ενώ δεν υπήρξε μελέτη μέχρι στιγμής που να επιβεβαιώνει πως η αύξηση του αναβολικού παράγοντα IGF-1 στο σκελετικό μυ, συνοδεύεται από υπερτροφία των μυϊκών ινών στη ΧΚΑ. Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε για πρώτη φορά άμεση συσχέτιση της αύξησης της έκφρασης των ισομορφών του IGF-1 τοπικά στο σκελετικό μυ με την υπερτροφία των μυϊκών ινών μετά από το πρόγραμμα αποκατάστασης.

Η επαγωγή της έκφρασης του IGF-1 στο σκελετικό μυ μετά από το πρόγραμμα αποκατάστασης διαλειμματικής άσκησης και η συσχέτισή της με την παρατηρούμενη υπερτροφία των μυϊκών ινών, υποδηλώνει ότι αυτό το είδος άσκησης ασκεί αναβολική επίδραση στους σκελετικούς μυς ασθενών με ΧΚΑ, πιθανώς μέσω της δράσης του IGF-1.

Καταλήγοντας, ένα ακόμα εύρημα της μελέτης μας που αξίζει να σημειωθεί, είναι πως στους ασθενείς, με τη πιο σημαντικά επηρεασμένη λειτουργική ικανότητα, αυξήθηκε περισσότερο η έκφραση των ισομορφών του IGF-1Eb και IGF-1Ec. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει πως οι πιο βαριά ασθενείς με ΧΚΑ, θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποτελέσουν την ομάδα που επωφελείται περισσότερο από την αυξητική δράση του IGF-1. Ωστόσο, νέες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών χρειάζονται να εξετάσουν αυτό

το ενδεχόμενο και να υποδείξουν ποιοι ασθενείς επωφελούνται περισσότερο και από ποιο είδος άσκησης. Η εξατομίκευση της άσκησης, βάση των αναγκών και των ιδιαιτέρων συνθηκών της νόσου κάθε ασθενούς με ΧΚΑ, θα μπορούσε να μεγιστοποιήσει τα ευεργετικά οφέλη και είναι ένα πεδίο έρευνας που θα αναδείξει περισσότερο το ρόλο της άσκησης ως βασική παρέμβαση στη θεραπευτική στρατηγική της ΧΚΑ.

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στα ευρήματά μας. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν μόνο άρρενες ασθενείς με ΧΚΑ, και τα αποτελέσματά μας δε μπορούν να γενικευθούν και για γυναίκες ασθενείς, διότι θα μπορούσαν να παρουσιάζουν διαφορετικό πρότυπο έκφρασης των ισομορφών του IGF-1 και διαφορετική απάντηση στο ασκησιογενές ερέθισμα. Άλλο ένα θέμα που θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν, είναι ότι τα παθολογοανατομικά ευρήματα και μεταβολές μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης, αφορούν τον τετρακέφαλο μηριαίο χωρίς να μπορεί να υπάρξει γενίκευση για όλους τους σκελετικούς μυς. Επίσης, το μέγεθος του δείγματος περιορίζει τη δυνατότητα εξαγωγής περισσότερων συμπερασμάτων σχετικά με τη σύγκριση των 2 προγραμμάτων άσκησης, ιδιαιτέρως όσον αφορά τις αερόβιες παραμέτρους και την έκφραση των ισομορφών του IGF-1. Καταλήγοντας, τα αποτελέσματά μας θα ενισχύονταν περισσότερο, αν η ομάδα ελέγχου είχε υποβληθεί σε βιοψίες σκελετικού μυός.

6. ΕΠΙΚΡΙΣΗ

Η παρούσα μελέτη είναι μία τυχαιοποιημένη παράλληλη ελεγχόμενη μελέτη παρέμβασης ασθενών με ΧΚΑ. Η μελέτη εξέτασε την επίδραση δυο προγραμμάτων υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης στη μυοπάθεια ασθενών με ΧΚΑ, καθώς και η δευτερεύουσα μελέτη, την επίδραση της ΑΥΑΚ στη μυοπάθεια των αναπνευστικών μυών σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΚΑ. Τα αποτελέσματα των μελετών μας έδειξαν πως, σε τελικού σταδίου ΧΚΑ, η ΑΥΑΚ αντιστρέφει τη μυοπάθεια, αυξάνοντας την ισχύ των αναπνευστικών μυών και την αερόβιά τους ικανότητα. Η μελέτη επίδρασης του προγράμματος αποκατάστασης διαλειμματικής άσκησης, έδειξε πως η περιφερική μυοπάθεια των ασθενών είναι μερικώς αντιστρέψιμη, αναλογιζόμενοι την αναβολική επίδραση της άσκησης στους περιφερικούς μύες, την αντιστροφή της παθολογικής αναλογίας μυϊκών ινών και την αύξηση της τριχοειδικής αιμάτωσης. Η βελτίωση αυτή που εμφάνισαν οι ασθενείς και η αναβολική δράση της άσκησης φαίνεται να διαμεσολαβείται σε ένα βαθμό μέσω του παράγοντα IGF-1. Το πρόγραμμα συνδυασμένης άσκησης φάνηκε να υστερεί του προγράμματος διαλειμματικής άσκησης στην αναβολική επίδρασή του, πιθανώς λόγω του χαμηλού χρόνου άσκησης, σε άσκηση υψηλού έργου. Νεότερες μελέτες πρέπει να εξετάσουν την επίδραση της συνδυασμένης άσκησης, χωρίς να υστερούν σε χρόνο υψηλής έντασης αερόβιας άσκησης, που σύμφωνα με τις υπάρχουσες ενδείξεις διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις περιφερικές προσαρμογές.

Πλεονεκτήματα της μελέτης μας ήταν, πως για πρώτη φορά, ελέγχτηκε η επίδραση της υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης στη περιφερική μυοπάθεια ασθενών με ΧΚΑ, και πως, για πρώτη φορά, εξετάσθηκε η δράση του ξεχωριστού προτύπου έκφρασης των ισομορφών του IGF-1 στη ΧΚΑ. Σημαντικός περιορισμός της μελέτης ήταν πως η ομάδα ελέγχου δεν υποβλήθηκε σε βιοψίες μυός, καθώς και ο περιορισμένος αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν στο πρόγραμμα, που περιόρισε την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη σύγκριση των επιμέρους προγραμμάτων αποκατάστασης.

6.1. Κλινική σημασία

Η παρούσα μελέτη παρέχει για πρώτη φορά σημαντικές ενδείξεις για την αναβολική επίδραση της διαλειμματικής άσκησης στη περιφερική μυοπάθεια ασθενών με ΧΚΑ. Η αναβολική δράση της άσκησης σχετίζεται με την τοπική έκφραση των ισομορφών του IGF-1 στο σκελετικό μυ. Η ελάττωση των επιπέδων του IGF-1 έχει περιγραφεί ως ο βασικός καταβολικός παράγοντας στη ΧΚΑ και στην εξέλιξη προς τη καρδιακή καχεξία. Είναι συνεπώς καθοριστικής σημασίας στη ΧΚΑ να υπάρχουν θεραπευτικές παρεμβάσεις που προλαμβάνουν την εξέλιξη της περιφερικής μυοπάθειας και την πρόοδο προς τη καρδιακή καχεξία σε ασθενείς με ΧΚΑ.

Οι καθιερωμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις αδυνατούν να αντιμετωπίσουν τη μυοπάθεια των ασθενών με ΧΚΑ. Αν αναλογιστούμε πως η περιφερική μυοπάθεια σχετίζεται άμεσα με τη δύσπνοια και το μυϊκό κάματο -τα περιοριστικά συμπτώματα της ΧΚΑ- που κατεχοχύν και πρωτίστως επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, αναδεικνύεται η ανάγκη εύρεσης νέων θεραπειών που να εστιάζουν στην αναστροφή της μυοπάθειας. Με τη μελέτη μας δείξαμε πως ένα πρόγραμμα αποκατάστασης και ειδικότερα ένα πρόγραμμα υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης μπορεί να αποτελέσει κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση προς αυτή τη κατεύθυνση.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά με τις δύο μελέτες δείξαμε ότι:

- α) η ΑΥΑΚ προκαλεί προοδευτική βελτίωση της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών, υποδηλώνοντας πιθανή αντιστροφή της μυοπάθειας των αναπνευστικών μυών των ασθενών με τελικού σταδίου ΧΚΑ,
- β) η διαλειμματική άσκηση αναστρέφει τη περιφερική μυοπάθεια στη ΧΚΑ, βελτιώνοντας την αερόβια ικανότητα, υπερτρέφοντας τις μυϊκές ίνες, αυξάνοντας την τριχοειδική αιμάτωσή τους και βελτιώνοντας τον παθολογικό φαινότυπο κατανομής τους. Οι ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στο μυϊκό ιστό πιθανώς να συνδέονται με την επαγωγή της έκφρασης των ισομορφών του αυξητικού παράγοντα IGF-1 στους ασκηθέντες μυς. Το πρόγραμμα διαλειμματικής άσκησης φαίνεται να υπερτερεί του προγράμματος συνδυασμένης άσκησης στην αναβολική επίδραση του στους σκελετικούς μύες, πιθανώς λόγω του υψηλότερου χρόνου άσκησης σε άσκηση υψηλής έντασης.

VI. ΣΥΝΟΨΗ

Εισαγωγή: Οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) παρουσιάζουν διαταραχές των σκελετικών μυών, συμπεριλαμβανομένου των αναπνευστικών, που σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση. Η άσκηση ασκεί ευεργετική επίδραση στους σκελετικούς μυς. Υποθέσαμε πως η περιφερική μυοπάθεια ασθενών με ΧΚΑ θα μπορούσε να αναστραφεί με ένα πρόγραμμα διαλειμματικής άσκησης, ενώ, στην τελικού σταδίου ΧΚΑ η εμφύτευση αντλίας υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας (ΑΥΑΚ) θα μπορούσε να έχει επιπρόσθετα οφέλη. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης: 2 προγραμμάτων διαλειμματικής άσκησης στη μυοπάθεια της ΧΚΑ, και της ΑΥΑΚ στη μυοπάθεια ασθενών με τελικού σταδίου ΧΚΑ.

Υλικό και Μέθοδοι:

1. Οκτώ διαδοχικοί ασθενείς με ΧΚΑ (6 άρρενες, 45 ± 15 ετών) συμμετείχαν στο πρώτο σκέλος της μελέτης, μετά από τοποθέτηση ΑΥΑΚ. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) και εκτίμηση της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών στο 1^ο, 3^ο, και 6^ο μήνα, μετά τη τοποθέτηση της ΑΥΑΚ.
2. Το δεύτερο σκέλος της μελέτης αποτέλεσαν 13 άρρενες ασθενείς με ΧΚΑ (ηλικία: 51 ± 13 έτη, BMI: 27 ± 4 kg/m²), οι οποίοι συμμετείχαν, μετά από κατά στρώματα τυχαιοποίηση, σε πρόγραμμα αποκατάστασης, σε κυκλοεργόμετρο (36 συνεδρίες, 3 φορές την εβδομάδα). Έξι ασθενείς ασκήθηκαν σε 4 κύκλους υψηλής έντασης διαλειμματικής άσκησης, εναλλάσσοντας 4 λεπτά στο 80%VO_{2p} με 3 λεπτά στο 50%VO_{2p} (διάρκεια 31 λεπτά) και 7 ασθενείς σε 2 κύκλους διαλειμματικής άσκησης (διάρκεια 17 λεπτά) σε συνδυασμό με ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης (14 λεπτά). Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ΚΑΔΚ και βιοψία του τετρακέφαλου μηριαίου πριν και μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος. Αξιολογήθηκαν οι βασικές παράμετροι της εργοσπιρομετρίας. Η παθολογοανατομική ανάλυση των μυοβιοψιών περιελάμβανε: τύπο μυϊκών ινών, το εμβαδό εγκάρσιας διατομής και την τριχοειδική αγγείωση τους. Η έκφραση των ισομορφών του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1), δηλ.,

IGF-1Ea, IGF-1Eb και IGF-1Ec, καθώς και του υποδοχέα (IGF-1R) μελετήθηκαν με ημιποσοτική-real-time-PCR.

Αποτελέσματα:

1. Η περιορισμένη μυϊκή ισχύς των αναπνευστικών μυών αυξήθηκε σημαντικά κατά τη περίοδο παρακολούθησης μετά την εμφύτευση της LVAD (από 59 ± 19 σε 93 ± 20 , cmH₂O, $p < 0,05$). Επίσης, οι ασθενείς παρουσίασαν αύξηση της αερόβιας ικανότητας τους.
2. Στους ασθενείς, που συμμετείχαν σε τρίμηνο πρόγραμμα αποκατάστασης, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της αερόβιας ικανότητας. Το εμβαδό εγκάρσιας διατομής των μυϊκών ινών αυξήθηκε κατά 10% (από 4479 ± 1020 σε $4922 \pm 1001 \mu\text{m}^2$, $p < 0,001$). Ειδικότερα από 4646 ± 880 σε $5292 \pm 798 \mu\text{m}^2$, στην ομάδα διαλειμματικής άσκησης και από 4265 ± 1198 σε $4525 \pm 1155 \mu\text{m}^2$ στην ομάδα συνδυασμένης άσκησης (εμφανίζοντας σημαντική μεταβολή μεταξύ ομάδων $p < 0,05$). Οι ίνες τύπου I αυξήθηκαν από 42 ± 10 σε $51 \pm 7\%$ ($p < 0,001$) και τα τριχοειδή ανά μυϊκή ίνα κατά 24% (από $1,27 \pm 0,22$ σε $1,57 \pm 0,41$, $p = 0,005$). Η έκφραση των IGF-1Ea, IGF-1Eb και IGF-1Ec αυξήθηκε μετά το πρόγραμμα άσκησης (πολλαπλάσια μεταβολή σε σύγκριση με τα προασκησιακά επίπεδα: $1,7 \pm 0,8$; $p = 0,01$, $1,5 \pm 0,8$; $p = 0,03$ και $2,0 \pm 1,3$; $p = 0,02$, αντιστοίχως) χωρίς μεταβολή της έκφρασης του IGF-1R. Η αύξηση της αναλογίας των ινών τύπου I συσχετίστηκε με την αύξηση του μέγιστου έργου ($r = 0,57$, $p = 0,04$). Η αύξηση της εγκάρσιας διατομής των μυϊκών ινών συσχετίστηκε με την αύξηση της έκφρασης των ισομορφών IGF-1Ea ($r = 0,62$, $p = 0,02$) και IGF-1Eb ($r = 0,65$, $p = 0,02$).

Συμπεράσματα: Η ΑΥΑΚ προκαλεί προοδευτική βελτίωση της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών, υποδηλώνοντας πιθανή αντιστροφή της μυοπάθειας των αναπνευστικών μυών των ασθενών με τελικού σταδίου ΧΚΑ. Η διαλειμματική άσκηση αναστρέφει τη περιφερική μυοπάθεια στη ΧΚΑ, βελτιώνοντας την αερόβια ικανότητα, υπερτρέφοντας τις μυϊκές ίνες, αυξάνοντας την τριχοειδική αιμάτωσή τους και βελτιώνοντας τον παθολογικό φαινότυπο κατανομής τους. Οι ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στο μυϊκό ιστό πιθανώς να συνδέονται με την επαγωγή της έκφρασης των ισομορφών του αυξητικού παράγοντα IGF-1 στους ασκηθέντες μυς.

VII. SUMMARY

Background: Patients with chronic heart failure (CHF) present significant skeletal muscle abnormalities, including respiratory muscles, which are closely related to their prognosis. Exercise induces beneficial effects to skeletal muscles. Aim of this study was to evaluate the effect of two high intensity interval exercise training programs on the skeletal muscle myopathy of CHF patients and the additional effects of left ventricle assist device (LVAD) implantation on skeletal muscle myopathy of end stage heart failure patients.

Materials and Methods:

1. Eight consecutive HF patients (6 males, 45 ± 15 years) were enrolled after LVAD implantation in the first part of the study. Patients were evaluated with the use of cardiopulmonary exercise test (CPET) and respiratory function tests at 1, 3 and 6 months. A control group of 8 patients not treated with an LVAD with similarly advanced systolic HF was also included in the study.
2. The second part of the study consisted of 13 stable CHF patients (males, age: 51 ± 13 yrs, BMI: 27 ± 4 kg/m²) that participated, after stratified randomization, at a rehabilitation program of 36 sessions (3/week), on cycle ergometers. Six patients were assigned to high intensity interval training (HIIT), exercised for 4 cycles alternating 4min of exercise at 80% VO_{2p} with 3min at 50% VO_{2p} (duration: 31min) and 7 patients were assigned to a HIIT (17 min) combined with strength training. All patients performed a cardiopulmonary exercise test before and after the completion of the program and percutaneous needle biopsies of the vastus lateralis muscle. Measurements of skeletal muscle included: fiber type distribution, cross section area (CSA) of muscle fiber, and capillary density. The mRNA expression of IGF-1Ea, IGF-1Eb, IGF-1Ec and IGF-1R was investigated by quantitative real-time PCR.

Results:

1. The reduced inspiratory muscle strength was significantly increased throughout the evaluation period after LVAD implantation in all patients (59 ± 19 vs 93 ± 20 , cmH₂O, $p < 0.05$). Moreover, the LVAD patients showed a significant increase in exercise capacity.
2. Patients attended to both HIIT protocols significantly improved their exercise capacity. CSA of muscle fibers increased by 10% (from 4479 ± 1020 to 4922 ± 1001 μm^2 , $p < 0.001$). HIIT group increased the type II fibers' CSA from 4646 ± 880 to 5292 ± 798 μm^2 , while combined HIIT group increased type II fibers' CSA from 4265 ± 1198 to 4525 ± 1155 μm^2 ($p < 0.05$, between groups). After 3 months of exercise training, a significant 21% increase of type I fibers was observed, from 42 ± 10 to $51 \pm 7\%$ ($p < 0.001$), while type II fibers decreased significantly ($p < 0.001$). Capillary to fiber ratio increased by 24 % (from 1.27 ± 0.22 to 1.57 ± 0.41 , $p = 0.005$). An increased expression of the IGF-1Ea, IGF-1Eb and IGF-1Ec transcripts was found following the exercise training compared with the pre-exercise expression levels [1.7 ± 0.8 ; $p = 0.01$, 1.5 ± 0.8 ; $p = 0.03$ και 2.0 ± 1.3 ; $p = 0.02$, fold changes, respectively]. IGF-1R expression levels showed no changes. The increase in type I fibers proportion correlated with the increase in peak work rate ($r = 0.57$, $p = 0.04$). The increase of muscle fibers' CSA correlated with the increase of IGF-1Ea ($r = 0.62$, $p = 0.02$) and IGF-1Eb ($r = 0.65$, $p = 0.02$).

Conclusions: LVAD support induces a progressive improvement of respiratory muscles indicating a possible reversal of inspiratory skeletal muscle myopathy of end stage CHF patients. Interval exercise training could possibly reverse skeletal muscle myopathy of CHF patients by improving aerobic capacity, by inducing anabolic effects in muscle fibers, by improving capillary supply and by reversing the impaired fiber type distribution of skeletal muscle. The beneficial effects of HIIT in skeletal muscle of CHF patients could be possibly attributed to IGF-1 isoform-specific actions.

VIII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA *et al*: **ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2012, **14**(8):803-869.**
2. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA *et al*: **2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009, **119**(14):1977-2016.**
3. Mosterd A, Hoes AW: **Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007, **93**(9):1137-1146.**
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S *et al*: **Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014, **129**(3):e28-e292.**
5. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ: **Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009, **119**(4):515-523.**
6. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S *et al*: **Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003, **362**(9386):759-766.**

7. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C *et al*: **Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study.** *Circulation* 2002, **106**(17):2194-2199.
8. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure Study I: **The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure.** *The New England journal of medicine* 2005, **352**(15):1539-1549.
9. Silva-Cardoso J, Zharinov OJ, Ponikowski P, Naditch-Brule L, Lewalter T, Brette S, Steg PG, Realise AFI: **Heart failure in patients with atrial fibrillation is associated with a high symptom and hospitalization burden: the RealiseAF survey.** *Clinical cardiology* 2013, **36**(12):766-774.
10. McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, Squire I, Komajda M, Bayes-Genis A, Gotsman I, Whalley G, Earle N, Poppe KK *et al*: **Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula.** *Circulation Heart failure* 2012, **5**(3):309-314.
11. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE *et al*: **Etiology of anemia in patients with advanced heart failure.** *Journal of the American College of Cardiology* 2006, **48**(12):2485-2489.
12. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ: **Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia.** *Circulation* 1997, **96**(2):526-534.
13. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA: **Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis.** *British heart journal* 1994, **72**(2 Suppl):S36-39.

14. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA *et al*: **Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2009, **301**(14):1439-1450.
15. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Kitzman DW, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M: **Cardiopulmonary exercise testing is equally prognostic in young, middle-aged and older individuals diagnosed with heart failure.** *International journal of cardiology* 2011, **151**(3):278-283.
16. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, Fowler MB: **Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure.** *Annals of internal medicine* 1998, **129**(4):286-293.
17. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M: **Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006.** *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2006, **25**(9):1024-1042.
18. Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou D, Dimopoulos SK, Drakos SG, Kapsimalakou SG, Mpatziou CA, Papazachou OG, Dalianis AS, Anastasiou-Nana MI *et al*: **VE/VCO₂ slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure.** *European journal of heart failure* 2006, **8**(4):420-427.
19. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, Schneider S, Schwarz A, Senges J: **Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death.** *Circulation* 2002, **106**(24):3079-3084.

20. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD, Gruppo di Studio Fisiologia dell'Esercizio CdSeRCotlSoC: **Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value.** *American heart journal* 2007, **153**(5):859-867.
21. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH: **Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure.** *The New England journal of medicine* 2006, **355**(18):1873-1884.
22. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatroles AJ, Delgado RM, 3rd, Long JW *et al*: **Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device.** *The New England journal of medicine* 2009, **361**(23):2241-2251.
23. Drakos SG, Terrovitis JV, Anastasiou-Nana MI, Nanas JN: **Reverse remodeling during long-term mechanical unloading of the left ventricle.** *Journal of molecular and cellular cardiology* 2007, **43**(3):231-242.
24. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG *et al*: **Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure.** *The New England journal of medicine* 2001, **345**(20):1435-1443.
25. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, van Buuren F, Takken T, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Doherty P, Dugmore D, Halle M *et al*: **Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III).** *European journal of preventive cardiology* 2012, **19**(6):1333-1356.
26. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ: **Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure.** *Lancet* 1997, **349**(9058):1050-1053.

27. Katz AM, Katz PB: **Diseases of the heart in the works of Hippocrates.** *British heart journal* 1962, **24**:257-264.
28. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S: **Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study.** *Lancet* 2003, **361**(9363):1077-1083.
29. Franciosa JA, Baker BJ, Seth L: **Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure.** *American heart journal* 1985, **110**(4):807-813.
30. Franciosa JA, Park M, Levine TB: **Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure.** *The American journal of cardiology* 1981, **47**(1):33-39.
31. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N, Weber KT: **Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure.** *Circulation* 1983, **68**(2):425-432.
32. Maskin CS, Forman R, Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH: **Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure.** *The American journal of cardiology* 1983, **51**(1):177-182.
33. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB: **Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure.** *Circulation* 1993, **87**(2):470-475.
34. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, Yonge R, Frostick S, Ledingham J, Sleight P, Radda G: **Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow.** *Circulation* 1988, **78**(2):320-326.
35. Jondeau G, Katz SD, Zohman L, Goldberger M, McCarthy M, Bourdarias JP, LeJemtel TH: **Active skeletal muscle mass and cardiopulmonary reserve. Failure to attain peak aerobic capacity during**

- maximal bicycle exercise in patients with severe congestive heart failure.** *Circulation* 1992, **86**(5):1351-1356.
36. Narumi T, Arimoto T, Funayama A, Kadowaki S, Otaki Y, Nishiyama S, Takahashi H, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T *et al*: **The prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure.** *Journal of cardiology* 2013, **62**(5):307-313.
37. Manetos C, Dimopoulos S, Tzanis G, Vakrou S, Tasoulis A, Kapelios C, Agapitou V, Ntalianis A, Terrovitis J, Nanas S: **Skeletal muscle microcirculatory abnormalities are associated with exercise intolerance, ventilatory inefficiency, and impaired autonomic control in heart failure.** *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011, **30**(12):1403-1408.
38. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S: **Oxidative stress and heart failure.** *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2011, **301**(6):H2181-2190.
39. Adams V, Jiang H, Yu J, Mobius-Winkler S, Fiehn E, Linke A, Weigl C, Schuler G, Hambrecht R: **Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance.** *Journal of the American College of Cardiology* 1999, **33**(4):959-965.
40. Τζάνης Γ, Δημόπουλος Σ, Τασούλης Α, Σ. Ν: **Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μυοπάθεια σκελετικού μυός- ο ρόλος της άσκησης.** *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2009, **26**(4):479-495
41. Tzanis G, Dimopoulos S, Agapitou V, Nanas S: **Exercise intolerance in chronic heart failure: the role of cortisol and the catabolic state.** *Current heart failure reports* 2014, **11**(1):70-79.
42. Brink M, Price SR, Chrast J, Bailey JL, Anwar A, Mitch WE, Delafontaine P: **Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates autocrine insulin-like growth factor I.** *Endocrinology* 2001, **142**(4):1489-1496.

43. Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E: **The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure.** *European journal of heart failure* 2011, **13**(11):1161-1171.
44. Anker SD, von Haehling S: **Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview.** *Heart* 2004, **90**(4):464-470.
45. Toth MJ, Ades PA, Tischler MD, Tracy RP, LeWinter MM: **Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure.** *International journal of cardiology* 2006, **109**(2):179-187.
46. Adams V, Nehrhoff B, Spate U, Linke A, Schulze PC, Baur A, Gielen S, Hambrecht R, Schuler G: **Induction of iNOS expression in skeletal muscle by IL-1beta and NFkappaB activation: an in vitro and in vivo study.** *Cardiovascular research* 2002, **54**(1):95-104.
47. Adams V, Mangner N, Gasch A, Krohne C, Gielen S, Hirner S, Thierse HJ, Witt CC, Linke A, Schuler G *et al*: **Induction of MuRF1 is essential for TNF-alpha-induced loss of muscle function in mice.** *Journal of molecular biology* 2008, **384**(1):48-59.
48. Cicoira M, Bolger AP, Doehner W, Rauchhaus M, Davos C, Sharma R, Al-Nasser FO, Coats AJ, Anker SD: **High tumour necrosis factor-alpha levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients.** *Cytokine* 2001, **15**(2):80-86.
49. Itoh K, Osada N, Inoue K, Samejima H, Seki A, Omiya K, Miyake F: **Relationship between exercise intolerance and levels of neurohormonal factors and proinflammatory cytokines in patients with stable chronic heart failure.** *International heart journal* 2005, **46**(6):1049-1059.
50. Anker SD, Clark AL, Kemp M, Salsbury C, Teixeira MM, Hellewell PG, Coats AJ: **Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting.** *Journal of the American College of Cardiology* 1997, **30**(4):997-1001.

51. Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M, Mizuno Y, Nishiyama K, Tsunoda R, Kawano H, Kugiyama K, Ogawa H, Saito Y *et al*: **The plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate are decreased in patients with chronic heart failure in proportion to the severity.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000, **85**(5):1834-1840.
52. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, Anker SD, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Ponikowski P: **Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival.** *Circulation* 2006, **114**(17):1829-1837.
53. Pastor-Perez FJ, Manzano-Fernandez S, Garrido Bravo IP, Nicolas F, Tornel PL, Lax A, de la Morena G, Valdes M, Pascual-Figal DA: **Anabolic status and functional impairment in men with mild chronic heart failure.** *The American journal of cardiology* 2011, **108**(6):862-866.
54. Kontoleon PE, Anastasiou-Nana MI, Papapetrou PD, Alexopoulos G, Ktenas V, Rapti AC, Tsagalou EP, Nanas JN: **Hormonal profile in patients with congestive heart failure.** *International journal of cardiology* 2003, **87**(2-3):179-183.
55. Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Anker SD, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Ponikowski P: **Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure.** *Journal of cardiac failure* 2009, **15**(5):442-450.
56. Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, Linke A, Mobius-Winkler S, Yu J, Kratzsch JJ, Baldauf G, Busse MW, Schubert A *et al*: **Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure.** *Journal of the American College of Cardiology* 2002, **39**(7):1175-1181.
57. Guder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Ertl G, Angermann CE, Stork S: **Low circulating androgens and mortality risk in heart failure.** *Heart* 2010, **96**(7):504-509.

58. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, Marz W, Grammer T, Obermayer-Pietsch B: **Low free testosterone is associated with heart failure mortality in older men referred for coronary angiography.** *European journal of heart failure* 2011, **13**(5):482-488.
59. Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, Strasburger CJ, Osterziel KJ, Doehner W, Ranke MB, Poole-Wilson PA, Giustina A, Dietz R *et al*: **Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone.** *Journal of the American College of Cardiology* 2001, **38**(2):443-452.
60. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA *et al*: **Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure.** *European heart journal* 1999, **20**(9):683-693.
61. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M: **Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress.** *Circulation Heart failure* 2009, **2**(6):608-615.
62. Guder G, Bauersachs J, Frantz S, Weismann D, Allolio B, Ertl G, Angermann CE, Stork S: **Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure.** *Circulation* 2007, **115**(13):1754-1761.
63. Pereg D, Chan J, Russell E, Berlin T, Mosseri M, Seabrook JA, Koren G, Van Uum S: **Cortisol and testosterone in hair as biological markers of systolic heart failure.** *Psychoneuroendocrinology* 2013, **38**(12):2875-2882.
64. Agapitou V, Dimopoulos S, Kapelios C, Karatzanos E, Manetos C, Georgantas A, Ntalianis A, Terrovitis J, Karga H, Nanas S: **Hormonal imbalance in relation to exercise intolerance and ventilatory inefficiency in chronic heart failure.** *The Journal of heart and lung transplantation : the*

official publication of the International Society for Heart Transplantation 2013, **32**(4):431-436.

65. Schulze PC, Linke A, Schoene N, Winkler SM, Adams V, Conradi S, Busse M, Schuler G, Hambrecht R: **Functional and morphological skeletal muscle abnormalities correlate with reduced electromyographic activity in chronic heart failure.** *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2004, **11**(2):155-161.
66. Mancini DM, Coyle E, Coggan A, Beltz J, Ferraro N, Montain S, Wilson JR: **Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure.** *Circulation* 1989, **80**(5):1338-1346.
67. Okita K, Yonezawa K, Nishijima H, Hanada A, Nagai T, Murakami T, Kitabatake A: **Muscle high-energy metabolites and metabolic capacity in patients with heart failure.** *Medicine and science in sports and exercise* 2001, **33**(3):442-448.
68. Schaufelberger M, Eriksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K: **Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure.** *European heart journal* 1997, **18**(6):971-980.
69. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR: **Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure.** *Circulation* 1990, **81**(2):518-527.
70. Duscha BD, Kraus WE, Keteyian SJ, Sullivan MJ, Green HJ, Schachat FH, Phippen AM, Brawner CA, Blank JM, Annex BH: **Capillary density of skeletal muscle: a contributing mechanism for exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations.** *Journal of the American College of Cardiology* 1999, **33**(7):1956-1963.
71. Vescovo G, Serafini F, Facchin L, Tenderini P, Carraro U, Dalla Libera L, Catani C, Ambrosio GB: **Specific changes in skeletal muscle myosin heavy**

- chain composition in cardiac failure: differences compared with disuse atrophy as assessed on microbiopsies by high resolution electrophoresis.** *Heart* 1996, **76**(4):337-343.
72. Lipkin DP, Jones DA, Round JM, Poole-Wilson PA: **Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure.** *International journal of cardiology* 1988, **18**(2):187-195.
73. Drexler H, Riede U, Munzel T, König H, Funke E, Just H: **Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure.** *Circulation* 1992, **85**(5):1751-1759.
74. Massie BM, Simonini A, Sahgal P, Wells L, Dudley GA: **Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure.** *Journal of the American College of Cardiology* 1996, **27**(1):140-145.
75. Tzanis G, Vasileiadis I, Zervakis D, Karatzanos E, Dimopoulos S, Pitsolis T, Tripodaki E, Gerovasili V, Routsis C, Nanas S: **Maximum inspiratory pressure, a surrogate parameter for the assessment of ICU-acquired weakness.** *BMC anesthesiology* 2011, **11**:14.
76. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Alexopoulos G, Samakovli A, Kanakakis J, Tsolakis E, Roussos C: **Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure.** *Circulation* 1999, **100**(5):503-508.
77. Filusch A, Ewert R, Altesellmeier M, Zugck C, Hetzer R, Borst MM, Katus HA, Meyer FJ: **Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure--the role of pulmonary hypertension.** *International journal of cardiology* 2011, **150**(2):182-185.
78. Lindsay DC, Lovegrove CA, Dunn MJ, Bennett JG, Pepper JR, Yacoub MH, Poole-Wilson PA: **Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure.** *European heart journal* 1996, **17**(8):1239-1250.

79. Tikunov B, Levine S, Mancini D: **Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle.** *Circulation* 1997, **95**(4):910-916.
80. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kubler W, Haass M: **Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance.** *Circulation* 2001, **103**(17):2153-2158.
81. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, Niebauer J, Weigl C, Hilbrich L, Adams V, Riede U, Schuler G: **Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure.** *Journal of the American College of Cardiology* 1997, **29**(5):1067-1073.
82. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kubler W, Schuler G: **Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles.** *Journal of the American College of Cardiology* 1995, **25**(6):1239-1249.
83. Mangner N, Linke A, Oberbach A, Kullnick Y, Gielen S, Sandri M, Hoellriegel R, Matsumoto Y, Schuler G, Adams V: **Exercise training prevents TNF-alpha induced loss of force in the diaphragm of mice.** *PloS one* 2013, **8**(1):e52274.
84. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R: **Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure.** *Journal of the American College of Cardiology* 2003, **42**(5):861-868.
85. Erbs S, Hollriegel R, Linke A, Beck EB, Adams V, Gielen S, Mobius-Winkler S, Sandri M, Krankel N, Hambrecht R *et al*: **Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function.** *Circulation Heart failure* 2010, **3**(4):486-494.

86. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, Tjonna AE, Helgerud J, Slordahl SA, Lee SJ *et al*: **Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study.** *Circulation* 2007, **115**(24):3086-3094.
87. Gerovasili V, Drakos S, Kravari M, Malliaras K, Karatzanos E, Dimopoulos S, Tasoulis A, Anastasiou-Nana M, Roussos C, Nanas S: **Physical exercise improves the peripheral microcirculation of patients with chronic heart failure.** *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 2009, **29**(6):385-391.
88. Tasoulis A, Papazachou O, Dimopoulos S, Gerovasili V, Karatzanos E, Kyprianou T, Drakos S, Anastasiou-Nana M, Roussos C, Nanas S: **Effects of interval exercise training on respiratory drive in patients with chronic heart failure.** *Respiratory medicine* 2010, **104**(10):1557-1565.
89. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, Drakos S, Kapsimalakou S, Maroulidis G, Roditis P, Papazachou O, Vogiatzis I, Roussos C *et al*: **Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure.** *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2006, **13**(1):67-73.
90. Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, Linke A, Mobius-Winkler S, Erbs S, Kratzsch J, Schubert A, Adams V, Schuler G: **Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure.** *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2005, **12**(4):401-406.
91. Bouchla A, Karatzanos E, Dimopoulos S, Tasoulis A, Agapitou V, Diakos N, Tseliou E, Terrovitis J, Nanas S: **The addition of strength training to aerobic interval training: effects on muscle strength and body composition**

- in CHF patients. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 2011, **31**(1):47-51.
92. Roditis P, Dimopoulos S, Sakellariou D, Sarafoglou S, Kaldara E, Venetsanakos J, Vogiatzis J, Anastasiou-Nana M, Roussos C, Nanas S: **The effects of exercise training on the kinetics of oxygen uptake in patients with chronic heart failure.** *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2007, **14**(2):304-311.
 93. Anagnostakou V, Chatzimichail K, Dimopoulos S, Karatzanos E, Papazachou O, Tasoulis A, Anastasiou-Nana M, Roussos C, Nanas S: **Effects of interval cycle training with or without strength training on vascular reactivity in heart failure patients.** *Journal of cardiac failure* 2011, **17**(7):585-591.
 94. Adams V, Besler C, Fischer T, Riwanto M, Noack F, Hollriegel R, Oberbach A, Jehmlich N, Volker U, Winzer EB *et al*: **Exercise training in patients with chronic heart failure promotes restoration of high-density lipoprotein functional properties.** *Circulation research* 2013, **113**(12):1345-1355.
 95. Karavidas A, Driva M, Parissis JT, Farmakis D, Mantzaraki V, Varounis C, Paraskevaidis I, Ikonomidis I, Pirgakis V, Anastasiou-Nana M *et al*: **Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction.** *American heart journal* 2013, **166**(4):760-767.
 96. Sandri M, Kozarez I, Adams V, Mangner N, Hollriegel R, Erbs S, Linke A, Mobius-Winkler S, Thiery J, Kratzsch J *et al*: **Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: the Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study.** *European heart journal* 2012, **33**(14):1758-1768.

97. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, Schoene N, Schuler G: **Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000, **283**(23):3095-3101.
98. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExTra MC: **Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH).** *Bmj* 2004, **328**(7433):189.
99. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A: **10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial.** *Journal of the American College of Cardiology* 2012, **60**(16):1521-1528.
100. Nuhr MJ, Pette D, Berger R, Quittan M, Crevenna R, Huelsman M, Wiesinger GF, Moser P, Fialka-Moser V, Pacher R: **Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure.** *European heart journal* 2004, **25**(2):136-143.
101. Esposito F, Reese V, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS: **Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure: the role of skeletal muscle convective and diffusive oxygen transport.** *Journal of the American College of Cardiology* 2011, **58**(13):1353-1362.
102. Williams AD, Carey MF, Selig S, Hayes A, Krum H, Patterson J, Toia D, Hare DL: **Circuit resistance training in chronic heart failure improves skeletal muscle mitochondrial ATP production rate--a randomized controlled trial.** *Journal of cardiac failure* 2007, **13**(2):79-85.
103. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A: **Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure.** *Journal of the American College of Cardiology* 1995, **26**(4):975-982.
104. Gielen S, Adams V, Linke A, Erbs S, Mobius-Winkler S, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R: **Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative**

- capacity in the skeletal muscle.** *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2005, **12**(4):393-400.
105. Linke A, Adams V, Schulze PC, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Mobius-Winkler S, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R: **Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle.** *Circulation* 2005, **111**(14):1763-1770.
106. Cunha TF, Bacurau AV, Moreira JB, Paixao NA, Campos JC, Ferreira JC, Leal ML, Negrao CE, Moriscot AS, Wisloff U *et al*: **Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure.** *PloS one* 2012, **7**(8):e41701.
107. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Beneke R, Lehmann M, Roskamm H: **Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures.** *Medicine and science in sports and exercise* 1997, **29**(3):306-312.
108. Rognmo O, Moholdt T, Bakken H, Hole T, Molstad P, Myhr NE, Grimsmo J, Wisloff U: **Cardiovascular risk of high- versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients.** *Circulation* 2012, **126**(12):1436-1440.
109. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F: **Intermittent versus continuous exercise training in chronic heart failure: a meta-analysis.** *International journal of cardiology* 2013, **166**(2):352-358.
110. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM: **Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions.** *The American journal of cardiology* 2013, **111**(10):1466-1469.
111. Banerjee P, Caulfield B, Crowe L, Clark AL: **Prolonged electrical muscle stimulation exercise improves strength, peak VO₂, and exercise capacity in**

- patients with stable chronic heart failure.** *Journal of cardiac failure* 2009, **15**(4):319-326.
112. Mello PR, Guerra GM, Borile S, Rondon MU, Alves MJ, Negrao CE, Dal Lago P, Mostarda C, Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM: **Inspiratory muscle training reduces sympathetic nervous activity and improves inspiratory muscle weakness and quality of life in patients with chronic heart failure: a clinical trial.** *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 2012, **32**(5):255-261.
113. Marco E, Ramirez-Sarmiento AL, Coloma A, Sartor M, Comin-Colet J, Vila J, Enjuanes C, Bruguera J, Escalada F, Gea J *et al*: **High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized trial.** *European journal of heart failure* 2013, **15**(8):892-901.
114. Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A, Panagiotakos DB, Kallistratos MS, Doulaptsis C, Kouloubinis A, Voudris V, Pavlides G, Cokkinos DV *et al*: **Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study.** *International journal of cardiology* 2013, **167**(5):1967-1972.
115. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, Vieceili PR, Stein R, Ribeiro JP: **Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness.** *American heart journal* 2009, **158**(5):768 e761-767.
116. Russell SD, Rogers JG, Milano CA, Dyke DB, Pagani FD, Aranda JM, Klodell CT, Jr., Boyle AJ, John R, Chen L *et al*: **Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device.** *Circulation* 2009, **120**(23):2352-2357.

117. George I, Xydas S, Mancini DM, Lamanca J, DiTullio M, Marboe CC, Shane E, Schulman AR, Colley PM, Petrilli CM *et al*: **Effect of clenbuterol on cardiac and skeletal muscle function during left ventricular assist device support.** *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2006, **25**(9):1084-1090.
118. Leibner ES, Cysyk J, Eleuteri K, El-Banayosy A, Boehmer JP, Pae WE: **Changes in the functional status measures of heart failure patients with mechanical assist devices.** *ASAIO journal* 2013, **59**(2):117-122.
119. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, Edwards BS, Park S, John R, Conte JV *et al*: **Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients.** *Journal of the American College of Cardiology* 2010, **55**(17):1826-1834.
120. Compostella L, Russo N, Setzu T, Compostella C, Bellotto F: **Exercise performance of chronic heart failure patients in the early period of support by an axial-flow left ventricular assist device as destination therapy.** *Artificial organs* 2014, **38**(5):366-373.
121. Hayes K, Leet AS, Bradley SJ, Holland AE: **Effects of exercise training on exercise capacity and quality of life in patients with a left ventricular assist device: a preliminary randomized controlled trial.** *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2012, **31**(7):729-734.
122. Laoutaris ID, Dritsas A, Adamopoulos S, Manginas A, Gouziouta A, Kallistratos MS, Koulopoulou M, Voudris V, Cokkinos DV, Sfirakis P: **Benefits of physical training on exercise capacity, inspiratory muscle function, and quality of life in patients with ventricular assist devices long-term postimplantation.** *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2011, **18**(1):33-40.

123. Nanas SN, Terrovitis JV, Charitos C, Papazachou O, Margari Z, Tsagalou EP, Kassiotis C, Tsolakis E, Toumanidis S, Nanas JN: **Ventilatory response to exercise and kinetics of oxygen recovery are similar in cardiac transplant recipients and patients with mild chronic heart failure.** *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2004, **23**(10):1154-1159.
124. Bergstrom J: **Muscle electrolytes in man** *Scan J Clin Lab Med* 1962, **14**:511-513.
125. Evans WJ, Phinney SD, Young VR: **Suction applied to a muscle biopsy maximizes sample size.** *Medicine and science in sports and exercise* 1982, **14**(1):101-102.
126. Arya M, Shergill IS, Williamson M, Gommersall L, Arya N, Patel HR: **Basic principles of real-time quantitative PCR.** *Expert review of molecular diagnostics* 2005, **5**(2):209-219.
127. Mahoney DJ, Carey K, Fu MH, Snow R, Cameron-Smith D, Parise G, Tarnopolsky MA: **Real-time RT-PCR analysis of housekeeping genes in human skeletal muscle following acute exercise.** *Physiological genomics* 2004, **18**(2):226-231.
128. Bickel CS, Slade JM, Haddad F, Adams GR, Dudley GA: **Acute molecular responses of skeletal muscle to resistance exercise in able-bodied and spinal cord-injured subjects.** *J Appl Physiol (1985)* 2003, **94**(6):2255-2262.
129. Hameed M, Orrell RW, Cobbold M, Goldspink G, Harridge SD: **Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise.** *The Journal of physiology* 2003, **547**(Pt 1):247-254.
130. Ogletree-Hughes ML, Stull LB, Sweet WE, Smedira NG, McCarthy PM, Moravec CS: **Mechanical unloading restores beta-adrenergic responsiveness and reverses receptor downregulation in the failing human heart.** *Circulation* 2001, **104**(8):881-886.

131. Maybaum S, Mancini D, Xydas S, Starling RC, Aaronson K, Pagani FD, Miller LW, Margulies K, McRee S, Frazier OH *et al*: **Cardiac improvement during mechanical circulatory support: a prospective multicenter study of the LVAD Working Group.** *Circulation* 2007, **115**(19):2497-2505.
132. Garcia S, Kandar F, Boyle A, Colvin-Adams M, Liao K, Joyce L, John R: **Effects of pulsatile- and continuous-flow left ventricular assist devices on left ventricular unloading.** *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2008, **27**(3):261-267.
133. Pruijsten RV, Lok SI, Kirkels HH, Kloppe C, Lahpor JR, de Jonge N: **Functional and haemodynamic recovery after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices in comparison with pulsatile left ventricular assist devices in patients with end-stage heart failure.** *European journal of heart failure* 2012, **14**(3):319-325.
134. Lynch GS, Hayes A, Campbell SP, Williams DA: **Effects of beta 2-agonist administration and exercise on contractile activation of skeletal muscle fibers.** *J Appl Physiol (1985)* 1996, **81**(4):1610-1618.
135. Luginbuhl AJ, Dudley GA, Staron RS: **Fiber type changes in rat skeletal muscle after intense interval training.** *Histochemistry* 1984, **81**(1):55-58.
136. Farup J, Kjolhede T, Sorensen H, Dalgas U, Moller AB, Vestergaard PF, Ringgaard S, Bojsen-Moller J, Vissing K: **Muscle morphological and strength adaptations to endurance vs. resistance training.** *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association* 2012, **26**(2):398-407.
137. Hollriegel R, Beck EB, Linke A, Adams V, Mobius-Winkler S, Mangner N, Sandri M, Gielen S, Gutberlet M, Hambrecht R *et al*: **Anabolic effects of exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb): impact on ubiquitin-protein ligases expression and skeletal muscle size.** *International journal of cardiology* 2013, **167**(3):975-980.

138. Tyni-Lenne R, Jansson E, Sylven C: **Female-related skeletal muscle phenotype in patients with moderate chronic heart failure before and after dynamic exercise training.** *Cardiovascular research* 1999, **42**(1):99-103.
139. Lenk K, Erbs S, Hollriegel R, Beck E, Linke A, Gielen S, Winkler SM, Sandri M, Hambrecht R, Schuler G *et al*: **Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure.** *European journal of preventive cardiology* 2012, **19**(3):404-411.
140. Gielen S, Sandri M, Kozarez I, Kratzsch J, Teupser D, Thiery J, Erbs S, Mangner N, Lenk K, Hambrecht R *et al*: **Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging catabolism study.** *Circulation* 2012, **125**(22):2716-2727.
141. Eleuteri E, Mezzani A, Di Stefano A, Vallese D, Gnemmi I, Delle Donne L, Taddeo A, Della Bella S, Giannuzzi P: **Aerobic training and angiogenesis activation in patients with stable chronic heart failure: a preliminary report.** *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals* 2013, **18**(5):418-424.
142. Gustafsson T, Bodin K, Sylven C, Gordon A, Tyni-Lenne R, Jansson E: **Increased expression of VEGF following exercise training in patients with heart failure.** *European journal of clinical investigation* 2001, **31**(4):362-366.
143. Sarto P, Balducci E, Balconi G, Fiordaliso F, Merlo L, Tuzzato G, Pappagallo GL, Frigato N, Zanocco A, Forestieri C *et al*: **Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure.** *Journal of cardiac failure* 2007, **13**(9):701-708.
144. Billat VL, Slawinski J, Bocquet V, Demarle A, Lafitte L, Chassaing P, Koralsztejn JP: **Intermittent runs at the velocity associated with maximal oxygen uptake enables subjects to remain at maximal oxygen uptake for a longer time than intense but submaximal runs.** *European journal of applied physiology* 2000, **81**(3):188-196.

145. Wakefield BR, Glaister M: **Influence of work-interval intensity and duration on time spent at a high percentage of VO₂max during intermittent supramaximal exercise.** *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association* 2009, **23**(9):2548-2554.
146. Dupont G, Blondel N, Lensele G, Berthoin S: **Critical velocity and time spent at a high level of VO₂ for short intermittent runs at supramaximal velocities.** *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee* 2002, **27**(2):103-115.
147. Florini JR, Samuel DS, Ewton DZ, Kirk C, Sklar RM: **Stimulation of myogenic differentiation by a neuregulin, glial growth factor 2. Are neuregulins the long-sought muscle trophic factors secreted by nerves?** *The Journal of biological chemistry* 1996, **271**(22):12699-12702.
148. Hill M, Goldspink G: **Expression and splicing of the insulin-like growth factor gene in rodent muscle is associated with muscle satellite (stem) cell activation following local tissue damage.** *The Journal of physiology* 2003, **549**(Pt 2):409-418.
149. Goldspink G: **Gene expression in skeletal muscle.** *Biochemical Society transactions* 2002, **30**(2):285-290.
150. Gilmour RS: **The implications of insulin-like growth factor mRNA heterogeneity.** *The Journal of endocrinology* 1994, **140**(1):1-3.
151. Kuo YH, Chen TT: **Novel activities of pro-IGF-I E peptides: regulation of morphological differentiation and anchorage-independent growth in human neuroblastoma cells.** *Experimental cell research* 2002, **280**(1):75-89.
152. Philippou A, Papageorgiou E, Bogdanis G, Halapas A, Sourla A, Maridaki M, Pissimissis N, Koutsilieris M: **Expression of IGF-1 isoforms after exercise-induced muscle damage in humans: characterization of the MGF E peptide actions in vitro.** *In vivo* 2009, **23**(4):567-575.
153. Mills P, Dominique JC, Lafreniere JF, Bouchentouf M, Tremblay JP: **A synthetic mechano growth factor E Peptide enhances myogenic precursor cell transplantation success.** *American journal of transplantation : official*

journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2007, **7**(10):2247-2259.

154. Leger B, Derave W, De Bock K, Hespel P, Russell AP: **Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation.** *Rejuvenation research* 2008, **11**(1):163-175B.
155. Criswell DS, Booth FW, DeMayo F, Schwartz RJ, Gordon SE, Fiorotto ML: **Overexpression of IGF-I in skeletal muscle of transgenic mice does not prevent unloading-induced atrophy.** *The American journal of physiology* 1998, **275**(3 Pt 1):E373-379.
156. Allen DL, Linderman JK, Roy RR, Bigbee AJ, Grindeland RE, Mukku V, Edgerton VR: **Apoptosis: a mechanism contributing to remodeling of skeletal muscle in response to hindlimb unweighting.** *The American journal of physiology* 1997, **273**(2 Pt 1):C579-587.
157. Feiereisen P, Vaillant M, Gilson G, Delagardelle C: **Effects of different training modalities on circulating anabolic/catabolic markers in chronic heart failure.** *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 2013, **33**(5):303-308.