



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Λία Ευαγγελία Μουλοπούλου

«Συγκριτική μελέτη νεότερων τεχνικών μαγνητικής τομογραφίας με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου και αγγειογραφία στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς με κλινική υποψία μυοκαρδιακής ισχαιμίας»

ΦΩΤΙΟΣ ΛΑΣΠΑΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα 2020

Ημερομηνία αιτήσεως υποψηφίου:

17/6/2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

16/7/2015

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Χατζηϊωάννου Αχιλλέας (επιβλέπων)
2. Μουλοπούλου Λία Ευαγγελία
3. Δανιάς Πέτρος

Ημερομηνία ορισμού του θέματος:

7/12/2015

Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής:

3/6/2020

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών:

Καθηγητής Πέτρος Π. Σηφάκης

Μέλη Επαμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Χατζηϊωάννου Αχιλλέας
2. Μουλοπούλου Λία – Ευαγγελία
3. Δανιάς Πέτρος
4. Τούτουζας Κωνσταντίνος του Παύλου
5. Κουτουλίδης Βασίλειος – Βενσάν – Κωνσταντίνος
6. Σουβατζόγλου Μιχαήλ
7. Κροκίδης Μιλτιάδης

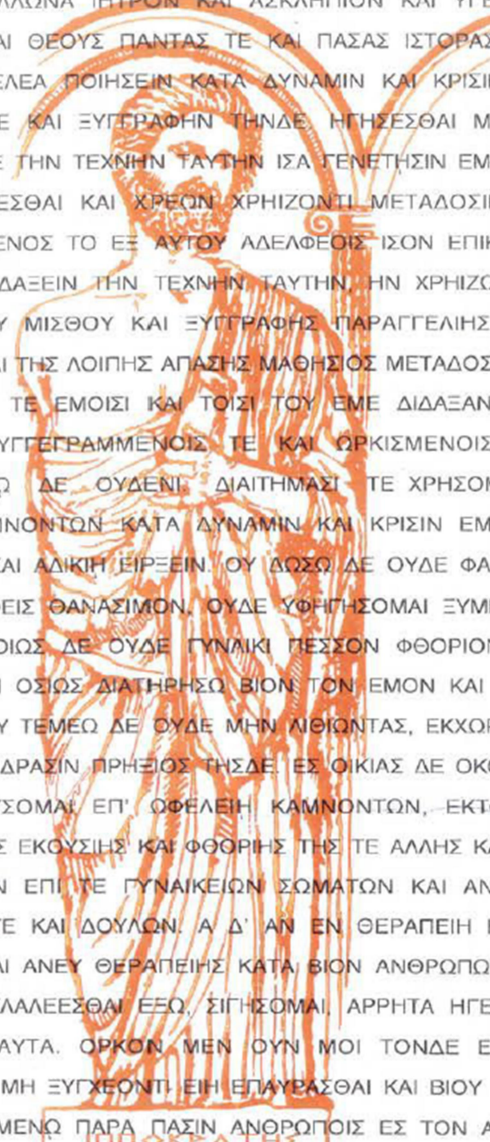
Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής:

Άριστα

Αφιερώνεται

Στην οικογένειά μου

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΛΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΛΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΕΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΘΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΛΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος – Ευχαριστίες.....	8
Σύντομο βιογραφικό σημείωμα.....	10

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή.....	14
2. Λειτουργικές απεικονιστικές εξετάσεις της καρδιάς	
Α) Αρχές φυσιολογίας λειτουργικών εξετάσεων της καρδιάς.....	17
Β) Πυρηνική Καρδιολογία	
1) Σπινθηρογράφημα Μυοκαρδίου.....	21
2) Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων.....	27
Γ) Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς.....	29
Δ) Δυναμικό Υπερηχοτομογράφημα Καρδιάς.....	43
3. Ανατομικές απεικονιστικές εξετάσεις της καρδιάς	
Α) Επεμβατική Εκλεκτική Στεφανιογραφία.....	46
Β) Αξονική Στεφανιογραφία.....	49
Γ) Μαγνητική Στεφανιογραφία.....	55

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1) Σκοπός της μελέτης.....	59
2) Υλικό και μέθοδος.....	60

3) Αποτελέσματα	66
4) Συζήτηση	73
5) Συμπέρασμα.....	78
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	79
SUMMARY	83
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	86

Πρόλογος – Ευχαριστίες

Αυτή η διδακτορική διατριβή επιχειρεί την εξοικείωση με τις νεότερες απεικονιστικές τεχνικές μαγνητικού συντονισμού που χρησιμοποιούνται στη στεφανιαία νόσο και την ισχαιμία του μυοκαρδίου και οι οποίες στον ελληνικό χώρο βρίσκονται σε πρώιμα στάδια. Δεν αποσκοπεί στο να επιτείνει μία αντιπαράθεση μεταξύ των ιατρικών ειδικοτήτων που ασχολούνται με τις διάφορες τεχνικές, αλλά να συνδράμει στη συνεργασία τους για την αντιμετώπιση των προκλήσεων στην απεικόνιση του πολύπλοκου και πολυδιάστατου θέματος της ισχαιμικής νόσου της καρδιάς.

Η ενασχόλησή μου με τη μαγνητική καρδιάς ήταν επιστημονικά ενδιαφέρουσα και ωφέλιμη. Μέσα από την εκπόνηση της διατριβής, έμαθα σημαντικά πράγματα για τις εφαρμογές και την ερμηνεία του μαγνητικού συντονισμού στην καρδιακή απεικόνιση, με δάσκαλο και καθοδηγητή τον έμπειρο στην μαγνητική καρδιάς καρδιολόγο κο Πέτρο Δανιά, Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής Tufts του Πανεπιστημίου της Βοστώνης στις Η.Π.Α. και για το λόγο αυτό τον ευχαριστώ ιδιαίτερω. Η συμβολή του στη σύλληψη, οργάνωση και διεκπέραιωση της παρούσας διατριβής ήταν καθοριστική και ανεκτίμητη. Τον ευχαριστώ θερμά για την ακούραστη υπομονή του, τις πολύτιμες υποδείξεις και επισημάνσεις του καθώς και την άριστη συνεργασία που έχουμε τόσο σε επιστημονικό όσο και σε επίπεδο ανθρώπινων σχέσεων.

Επίσης, ευχαριστώ τον Καθηγητή Ακτινολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ κο Αχιλλέα Χατζηϊωάννου και την Καθηγήτρια Ακτινολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ κα Λία Ευαγγελία Μουλοπούλου για την ευκαιρία που μου έδωσαν να εκπονήσω αυτή τη διδακτορική διατριβή καθώς και για τις χρήσιμες και πολύτιμες συμβουλές τους και την υποστήριξη σε όλη την διάρκεια της διαδρομής αυτή.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω, για τη βοήθεια και τις υποδείξεις τους, τους συναδέλφους ιατρούς της ειδικότητας Πυρηνικής Ιατρικής, κο Βασίλειο Πρασόπουλο και κο Θεόδωρο Πιπίκο.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους διευθυντές μου κο Ιωάννη Ανδρέου και κο Αρκάδιο Ρουσάκη στο Τμήμα Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου του Νοσοκομείου «Υγεία», στο οποίο είμαι επιμελητής, για την διαρκή ενθάρρυνση και την αμέριστη υποστήριξη τους τόσο κατά την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής όσο και κατά την πολύχρονη συνεργασία μου μαζί τους.

Φώτιος Λάσπας

Ιατρός Αντινοδιαγνώστης

Σύντομο βιογραφικό σημείωμα

Γεννήθηκα στην Πρέβεζα το 1975.

Αποφοίτησα από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών το 2002 με βαθμό Λίαν Καλώς (7.7/10). Καθ'όλη τη διάρκεια της φοίτησης μου υπήρξα υπότροφος, μέσω γραπτού διαγωνισμού, του Κληροδοτήματος Αντωνίου Παπαδάκη.

Εκπλήρωσα την Υπηρεσία Υπαίθρου το χρονικό διάστημα μεταξύ Ιουλίου του 2002 και Ιουλίου του 2003 στο νομό Πρεβέζης και από τον Νοέμβριο του 2004 μέχρι τον Μάιο του 2006 εργάστηκα ως ανειδίκευτος Ιατρός στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής και στο Τμήμα PET/CT του Νοσοκομείου «Υγεία».

Έλαβα το Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στην «Επεμβατική Ακτινολογία» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών το 2007 με βαθμό Άριστα (9.25/10). Ως μεταπτυχιακός φοιτητής, υπήρξα υπότροφος, μέσω γραπτού διαγωνισμού, του Κληροδοτήματος Αντωνίου Παπαδάκη.

Την Ειδικότητα της Ακτινοδιαγνωστικής την άσκησα στο ΓΝΑ «Η Ελπίς» (Κλασική Ακτινοδιαγνωστική και Υπερηχοτομογραφία). Στα πλαίσια της κυκλικής εκπαίδευσης κατά την ειδικότητα ασκήθηκα στον Αξονικό Τομογράφο στο ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία» και το Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, στην Μαγνητική Τομογραφία στο ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς» και στον Ψηφιακό Αγγειογράφο στο ΓΝ Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων».

Τον τίτλο της ειδικότητας τον απέκτησα το 2011 και από τότε είμαι Επιμελητής στο Τμήμα Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου του Νοσοκομείου «Υγεία». Από το 2018 εργάζομαι επίσης στην εταιρεία απεικονιστικών διαγνωστικών υπηρεσιών μέσω διαδικτύου «NETRadiology».

Σε όλη μου την πορεία παρέμεινα επιστημονικά ενεργός και συμμετείχα σε πλήθος ανακοινώσεων σε ιατρικά συνέδρια καθώς και δημοσιεύσεων σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά.

Ειδικότερα, συμμετείχα είτε ως προεδρείο, είτε ως προσκεκλημένος ομιλητής είτε ως μέλος σε οργανωτική/επιστημονική επιτροπή σε πολλά ελληνικά συνέδρια και ημερίδες (συνολικός αριθμός 32).

Έχω συμμετάσχει σε ελληνικά συνέδρια με 66 αναρτημένες και προφορικές ανακοινώσεις και σε διεθνή συνέδρια με 58 αναρτημένες και προφορικές ανακοινώσεις.

Έχουν δημοσιευθεί 15 εργασίες μου σε ελληνικά και 20 εργασίες μου σε διεθνή περιοδικά.

Από τα δεδομένα της Διδακτορικής Διατριβής δημοσιεύθηκε άρθρο στο περιοδικό **Diagnostics [Diagnostics. 2020; 29;10(4)]** με Impact Factor 2.489 που περιλαμβάνεται στη γνωστή επιστημονική βάση δεδομένων PubMed. Ο τίτλος του άρθρου είναι **«Cardiac Magnetic Resonance Versus Single-Photon Emission Computed Tomography for Detecting Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: Comparison with Coronary Angiography»** με την ακόλουθη σειρά συγγραφέων: **Laspas F**, Pipikos T, Karatzis E, Georgakopoulos N, Prassopoulos V, Andreou J, Mouloupoulos LA, Chatziioannou A, Danias PG.

Τέλος έχω συμμετάσχει με τη συγγραφή κεφαλαίων σε ελληνικά και διεθνή ιατρικά συγγράματα:

1. Βιβλίο «Pancreatic Cystic Neoplasms.», Κεφάλαιο: «Imaging of Pancreatic Cystic Neoplasms». Εκδόσεις Springer 2014, Editors George H. Sakorafas, Vasileios Smyrniotis, Michael G. Sarr.
2. Βιβλίο «Imaging Oncology.», Κεφάλαια: «CT and MRI Findings in Adrenal Cancer.»-σελ. 469-472, «CT and MRI Findings in Renal Cancer.»-σελ. 497-501, «CT and MRI Findings in Urothelial Cancer.»-σελ. 525-528, « CT

- and MRI Findings in Testicular Cancer.»-σελ. 541-544, Εκδόσεις Springer 2014, Editors Athanasios D. Gouliamos, John A. Andreou, Paris A. Kosmidis.
3. Βιβλίο «Συμπαγείς όγκοι νέων ενηλίκων. Διλήμματα της σύγχρονης Ογκολογίας.», Κεφάλαιο: «Νεότερες απεικονιστικές μέθοδοι στους συμπαγείς όγκους νέων ενηλίκων.»-σελ. 165-170, Εκδόσεις Ογκολογική Κλινική ΓΝΑ, Αθήνα 2012.
 4. Βιβλίο «Εξελίξεις στην Παθολογία. Νεότερες απόψεις στη διάγνωση και θεραπεία.», Κεφάλαια: «CT και MRI εντερόκλυση.»-σελ. 55-64, «CT κολονογραφία.»-σελ. 65-73, «Αξονική αγγειογραφία»-σελ. 481-499, Εκδόσεις Υγεία Α.Ε., Αθήνα 2011.
 5. Βιβλίο «Κλινικά Φροντιστήρια – Σύγχρονη απεικόνιση:πότε και γιατί;», Κεφάλαιο: «Σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές στις παθήσεις της κοιλιάς.»-σελ. 115-132, Εκδόσεις Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα 2010 (τόμος 22, τεύχος 3).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) με τις επιπλοκές της παραμένει η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στο δυτικό κόσμο, ενώ αύξηση της συχνότητας των καρδιακών συμβαμάτων αναμένεται παγκοσμίως στο προσεχές μέλλον¹. Η ανάδειξη της ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε άτομα με συμπτώματα στεφανιαίας νόσου είναι σημαντική για τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών² και αποτελεί σημαντική πρόκληση της σύγχρονης καρδιολογικής απεικόνισης. Διάφορες τεχνικές και απεικονιστικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και την πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου και για την εκτίμηση της ανάγκης για επαναγγείωση.

Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι ο βαθμός στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας δεν είναι ο κύριος παράγοντας για τη λειτουργική σημασία της πλάκας^{3,4,5}. Ο μηχανισμός που οδηγεί στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο δεν εξαρτάται μόνο από το βαθμό στένωσης που προκαλεί η αθηρωματική πλάκα, αλλά σχετίζεται με την αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων, όπως είναι τα χαρακτηριστικά της πλάκας, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η αιμοδυναμική της στεφανιαίας κυκλοφορίας και αιμοστατικοί, μεταβολικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες^{6,7,8}. Επιπλέον η στεφανιαία μικροκυκλοφορία παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ισχαιμικής καρδιακής νόσου^{9,10}. Συνεπώς, η μη επεμβατική μελέτη της αιμάτωσης του μυοκαρδίου συμβάλλει στη διαγνωστική προσέγγιση της ισχαιμικής νόσου και έχει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των ασθενών.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις για την μελέτη ύπαρξης αθηρωματικής νόσου στις στεφανιαίες αρτηρίες και της καρδιακής ισχαιμίας μπορεί να διακριθούν: (α) σε λειτουργικές, που εκτιμούν τις αιμοδυναμικές συνέπειες της αποφρακτικής νόσου των στεφανιαίων αρτηριών και (β) σε ανατομικές, που απεικονίζουν τις στεφανιαίες αρτηρίες¹¹. Οι λειτουργικές δοκιμασίες στηρίζονται στη γνώση ότι άτομα με σημαντική στεφανιαία νόσο είναι δυνατόν κατά την ηρεμία να μην αναφέρουν συμπτώματα, ενώ κατά την κόπωση να

εμφανίζουν θωρακικό άλγος (στηθάγχη). Οι λειτουργικές δοκιμασίες συνδυάζουν την κόπωση (stress – δυναμική σε κυλιόμενο τάπητα ή φαρμακευτική αγγειοδιαστολή) με την απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου ή της κινητικότητας των τοιχωμάτων της καρδιάς, που αποτελούν παραμέτρους καλής καρδιακής λειτουργίας και μεταβάλλονται όταν υπάρχει σημαντική στεφανιαία νόσος. Με τον τρόπο αυτό ελέγχουμε έμμεσα την βατότητα των στεφανιαίων αγγείων, δηλαδή την ύπαρξη αθηρωματικών πλακών που προκαλούν σημαντικές αιμοδυναμικά στενώσεις. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι εξετάσεις Πυρηνικής Καρδιολογίας, δηλαδή η Υπολογιστική Τομογραφία Εκπομπής Απλών Φωτονίων (σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) και η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography-PET), η Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς (Cardiac Magnetic Resonance, CMR) και το Δυναμικό Υπερηχοτομογράφημα Καρδιάς (stress echo). Οι ανατομικές μελέτες στοχεύουν στην άμεση απεικόνιση του στεφανιαίου δέντρου και την ανάδειξη των στενώσεων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η επεμβατική Εκλεκτική Στεφανιογραφία (Κλασσική Στεφανιογραφία, Selective Coronary Angiography SCA), η Αξονική Στεφανιογραφία (Computed Tomography Coronary Angiography, CTCA) και η Μαγνητική Στεφανιογραφία.

Η CMR αποτελεί μία σύγχρονη, μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδο που συνεχώς κερδίζει έδαφος στην απεικόνιση της καρδιάς. Μετά από δεκαετίες τεχνολογικών εξελίξεων, η CMR έχει σήμερα μια πληθώρα εφαρμογών στη διάγνωση, την αξιολόγηση και την παρακολούθηση ασθενών με στεφανιαία νόσο καθώς έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της μεθόδου στη μελέτη της ανατομίας, της λειτουργικότητας και του χαρακτηρισμού του ιστού του μυοκαρδίου (συνεισφέροντας ιδιαίτερα στην ανάδειξη της φλεγμονής και της νέκρωσης του μυοκαρδιακού ιστού)^{12,13}. Μάλιστα, η CMR θεωρείται μέθοδος εκλογής για την ανάδειξη της μυοκαρδιακής ουλής και τη βιωσιμότητα του μυοκαρδίου, ώστε να καθοριστεί η έκταση του μυοκαρδίου σε κίνδυνο που τελικά διασώζεται με επιτυχία μετά από επαναιμάτωση^{13,14}. Πρόσφατα, οι

εφαρμογές της εξέτασης στη στεφανιαία νόσο διευρύνθηκαν, αναδεικνύοντας τη σε ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την αξιολόγηση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης και την εκτίμηση αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών¹⁵. Ειδικότερα οι σύγχρονες τεχνικές αιμάτωσης (perfusion) μετά από φαρμακευτική αγγειοδιαστολή (stress) αναδεικνύουν ισχαιμία σε ασθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο με μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια¹⁶.

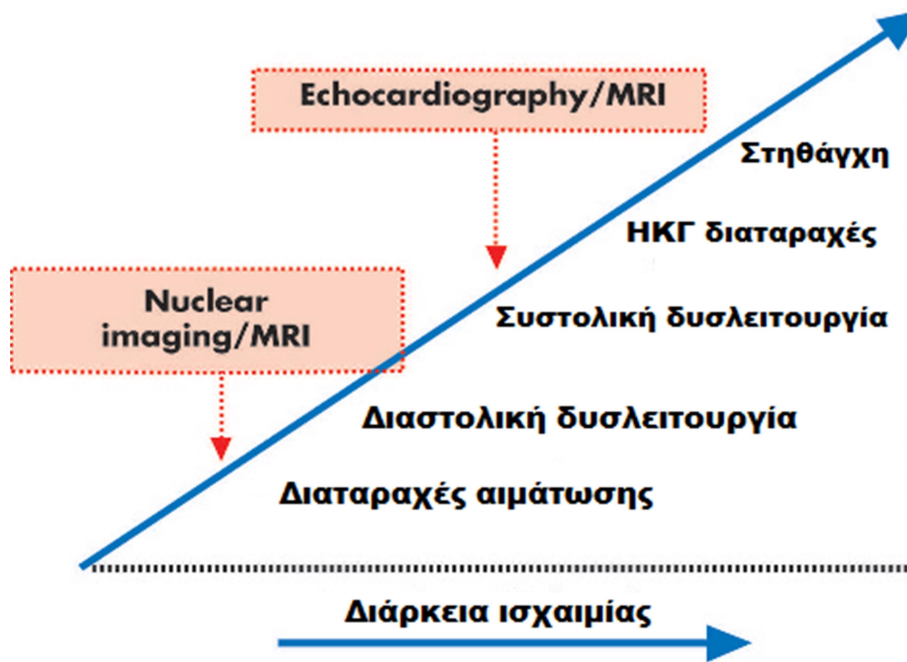
2. Λειτουργικές απεικονιστικές εξετάσεις της καρδιάς

A) Αρχές φυσιολογίας λειτουργικών εξετάσεων της καρδιάς

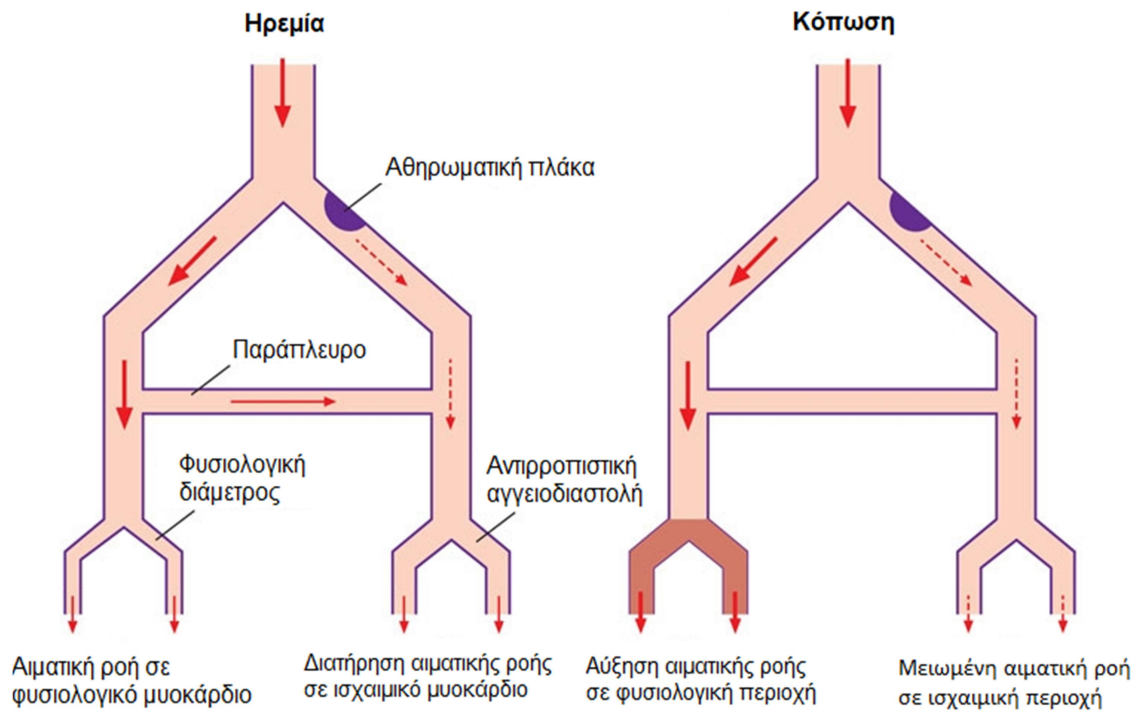
Οι λειτουργικές απεικονιστικές εξετάσεις της καρδιάς στηρίζονται στη μελέτη των αποτελεσμάτων της μειωμένης αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Η σημαντική αιμοδυναμικά στένωση στεφανιαίας αρτηρίας οδηγεί σε μειωμένη αιματική ροή και υποάρδευση του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα να μην καλύπτονται οι ανάγκες του καρδιακού μυός σε οξυγόνο και να αρχίζει μία αλληλουχία γεγονότων (καταρράκτης ισχαιμίας – the ischaemic cascade) ανάλογα με τη διάρκεια της ισχαιμίας¹¹. Αρχικά εμφανίζονται οι διαταραχές αιμάτωσης (perfusion abnormalities) ακολουθούμενες από τη διαστολική (diastolic) και κατόπιν από τη συστολική δυσλειτουργία (systolic dysfunction) και μόνο προς το τέλος των διεργασιών συμβαίνουν διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και στηθάγχη (εικόνα 1). Κατά συνέπεια οι εξετάσεις που στηρίζονται στην ανάδειξη των διαταραχών αιμάτωσης είναι περισσότερο ευαίσθητες από τις εξετάσεις που αναγνωρίζουν διαταραχές κινητικότητας του κοιλιακού τοιχώματος¹⁷.

Σε ασθενείς με στένωση στεφανιαίων αρτηριών, αυτορρυθμιζόμενοι μηχανισμοί εφεδρείας (αγγειοδιαστολή περιφερικών αρτηριολίων) αντισταθμίζουν τη μείωση της αιματικής ροής και ο καρδιακός μυς περιφερικότερα της στένωσης αρδεύεται επαρκώς κατά την ηρεμία¹⁸. Ωστόσο, σε συνθήκες αυξημένης ζήτησης με σημαντικά αιμοδυναμικά στένωση στεφανιαίων αρτηριών, οι εφεδρείες δεν επαρκούν, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η αιμάτωση του καρδιακού μυός περιφερικότερα της στένωσης και να εμφανίζεται ισχαιμία¹⁹. Ειδικότερα αναφέρεται ότι στην ηρεμία μία αθηρωματική πλάκα σε επικαρδιακή στεφανιαία αρτηρία προκαλεί μείωση της ροής μόνο όταν η στένωση του αυλού ξεπεράσει το 85%, ενώ κατά την κόπωση – αγγειοδιαστολή αυτό το όριο πέφτει στο 50%²⁰. Συνεπώς, σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο η ανάδειξη της ισχαιμίας απαιτεί ένα ερέθισμα για να προκαλέσει διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παροχής και

ζήτησης του οξυγόνου. Η άσκηση είναι ο πιο απλός και φυσικός τρόπος για να προκαλέσει αύξηση των αναγκών του καρδιακού μυός σε οξυγόνο και να οδηγήσει σε διαταραχές αιμάτωσης και ισχαιμία. Επίσης, αγγειοδιασταλτικά φάρμακα (διπυριδαμόλη, αδενοσίνη και ρεγαδενοσόνη) προκαλούν αγγειοδιαστολή στα στεφανιαία αγγεία αυξάνοντας την αιματική ροή σημαντικά σε φυσιολογικές αρτηρίες, αλλά όχι εξίσου σε αρτηρίες με σημαντική στένωση, με αποτέλεσμα διαταραχή στη ροή αντίστοιχα με την περιοχή κατανομής του στενωμένου αγγείου²¹ (εικόνα 2).



Εικόνα 1: Ισχαιμικός καταρράκτης αναδεικνύει την αλληλουχία των παθοφυσιολογικών γεγονότων κατά την ισχαιμία του μυοκαρδίου.



Εικόνα 2: Σε φυσιολογική στεφανιαία αρτηρία κατά την κόπωση αυξάνει η αιματική ροή στην περιοχή κατανομής λόγω αγγειοδιαστολής. Σε περίπτωση στένωσης στεφανιαίας αρτηρίας παρατηρείται αντιρροπιστική αγγειοδιαστολή περιφερικότερα κατά την ηρεμία και έτσι σε συνθήκες κόπωσης δεν μπορεί να επιτευχθεί περαιτέρω αύξηση της αιματικής ροής.

B) Πυρηνική Καρδιολογία

1) Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου

Η μελέτης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με σπινθηρογράφημα (SPECT) παραμένει μία αξιόπιστη, καλά βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη και ευρέως χρησιμοποιούμενη αναίμακτη απεικονιστική τεχνική. Η μέθοδος χρησιμοποιείται τις τελευταίες τρεις δεκαετίες και η αντοχή της στο χρόνο την έχει καθιερώσει ως μία από τις πιο σημαντικές τεχνικές στην αναίμακτη καρδιολογία.

Τα περισσότερο συχνά χρησιμοποιούμενα ραδιοφάρμακα στην πυρηνική ιατρική για την απεικόνιση της καρδιάς με SPECT είναι το ραδιενεργό θάλλιο (^{201}Tl) και οι ουσίες επισημασμένες με τεχνητίο (^{99}Tc). Οι ουσίες επισημασμένες με τεχνητίο (Tc 99m sestamibi, Tc99m tetrofosmin) προτιμώνται, λόγω των ευνοϊκών απεικονιστικών χαρακτηριστικών τους. Συγκεκριμένα, έχουν υψηλότερη ενέργεια, γεγονός που οδηγεί σε λιγότερα τεχνητά παράσιτα (artifacts) εξασθένησης λόγω απορρόφησης της ενέργειας των φωτονίων από τους παρεμβαλλόμενους ιστούς, ενώ έχουν και βραχύτερο χρόνο ζωής^{11,22}. Επίσης, οι ουσίες επισημασμένες με Tc99m δίνουν τη δυνατότητα καλύτερης εφαρμογής της μελέτης με ηλεκτροκαρδιογραφικό συντονισμό (gated SPECT)²³, η οποία βελτιώνει την απεικόνιση και επιπρόσθετα επιτρέπει την εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας με υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης και της κινητικότητας των τοιχωμάτων αυτής.

Η διαδικασία της εξέτασης περιλαμβάνει τη λήψη δύο σειρών εικόνων μετά την ενδοφλέβια έγχυση του ραδιοφαρμάκου: κατά την κόπωση (stress) και κατά την ηρεμία (rest). Η κόπωση μπορεί να επιτευχθεί είτε με άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα (δυναμική) είτε με φαρμακευτική αγγειοδιαστολή σε ασθενείς που δεν μπορούν να ασκηθούν. Οι δύο μέθοδοι κοπώσεως δεν εμφανίζουν διαφορές όσον αφορά την ευαισθησία της μελέτης^{24,25}. Η φυσική

κόπωση οστώσω συντελεί σε σχετικώς πιο ποιοτική εικόνα, δίνει την ηλεκτροκαρδιογραφική πληροφορία, ενώ αποφεύγονται κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη φαρμακευτική κόπωση που εμφανίζονται σε μικρό ποσοστό ασθενών (ζάλη, εφίδρωση, ναυτία). Σημειώνεται πάντως ότι αυτές συνήθως είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες, ενώ υπάρχουν αντίδοτα (π.χ. αμινοφυλλίνη).

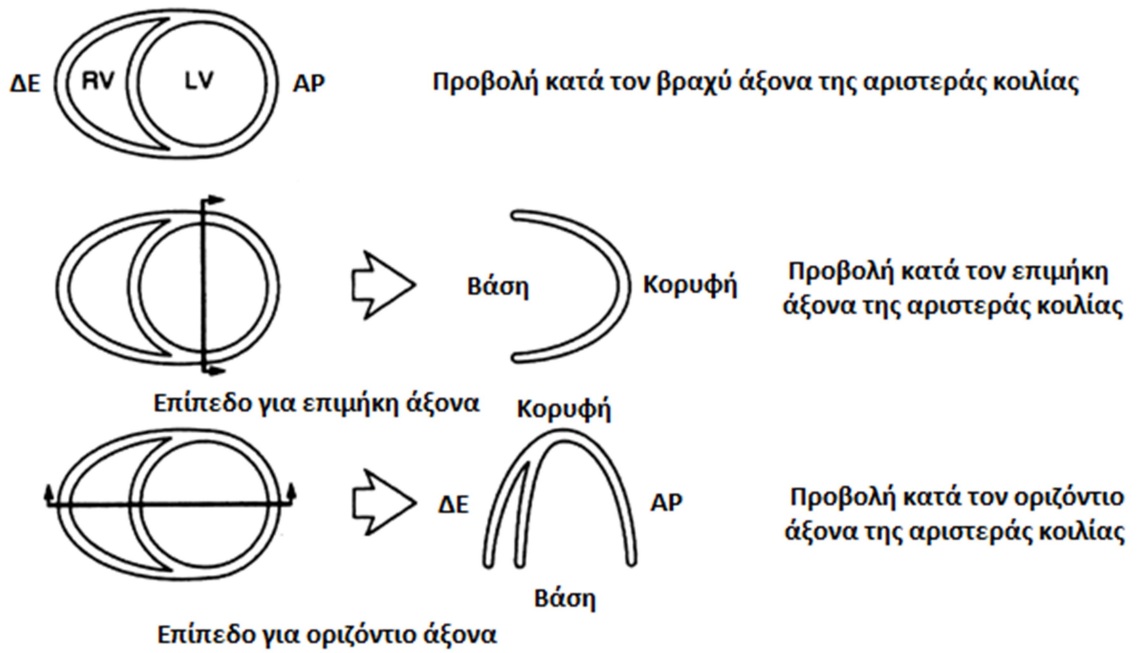
Πραγματοποιείται τομογραφική τρισδιάστατη απεικόνιση της καρδιάς στη γ-κάμερα για την εκτίμηση της καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου στο μυοκάρδιο. Στη συνέχεια τα δεδομένα εκτιμώνται στο σταθμό επεξεργασίας, όπου πραγματοποιείται ανάλυση των δεδομένων. Η μελέτη του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας γίνεται σε τρεις άξονες τόσο σε κόπωση όσο και σε ηρεμία (εικόνες 3 και 4). Γενικά, η ύπαρξη ελλείμματος στην καθήλωση του ραδιοφαρμάκου στις λήψεις κόπωσης (stress) αποδίδεται σε ισχαιμία αν το έλλειμμα εξαλειφθεί στις λήψεις ηρεμίας (rest) ή σε νέκρωση του μυοκαρδίου, αν παραμένει σταθερό στις λήψεις αυτές. Ειδικότερα, ικανοποιητική απολύτως αιμάτωση στη φάση της κοπώσεως με φυσιολογικές διαστάσεις κοιλότητας και φυσιολογική λειτουργικότητα στη gated μελέτη καθιστούν την εξέταση αρνητική για ισχαιμία. Ελλείμματα στη φάση της κόπωσης με ομαλοποίηση στη φάση ηρεμίας είναι συμβατά με ισχαιμία του συγκεκριμένου τοιχώματος. Ελλείμματα αιματώσεως σταθερά μεταξύ των δύο φάσεων της μελέτης είναι συμβατά με μόνιμη βλάβη. Τέτοια εικόνα (σταθερά ελλείμματα αιμάτωσης) βέβαια μπορεί να δώσουν και τεχνητά παράσιτα (artifacts) εξασθένησης και σκεδασμού των φωτονίων (κυρίως στο πρόσθιο τοίχωμα στις γυναίκες και στο κατώτερο τοίχωμα στους άνδρες, λόγω παρεμβολής μεγάλων μαζών μαλακών ιστών, μαστών και κοιλίας αντίστοιχα), αλλά η χρήση ηλεκτροκαρδιογραφικού συντονισμού (gated μελέτη) που προαναφέρθηκε οδηγεί σε αναγνώριση και εξάλειψη των artifacts^{26,27}. Επίσης, διάφορες τεχνικές έχουν αναπτυχθεί για την απομείωση της φωτονιακής εξασθένησης²⁸. Η συνηθέστερη περιλαμβάνει την πραγματοποίηση χαμηλής δόσης αξονικής τομογραφίας (low dose CT) σε συνδυασμό με το σπινθηρογράφημα (υβριδική τεχνική, SPECT/CT) που

επιτρέπει, με ειδικό λογισμικό (software), τη διόρθωση της εξασθένησης και σκεδασμού (attenuation/scatter correction), υπολογίζοντας την πυκνότητα των παρεμβαλλόμενων ιστών στο έδαφος της χαμηλής δόσης αξονικής τομογραφίας. Με την τεχνική αυτή λαμβάνονται εικόνες που αποδίδουν την αιμάτωση του μυοκαρδίου με μεγαλύτερη ακρίβεια, αυξάνοντας τη διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης^{29,30}.

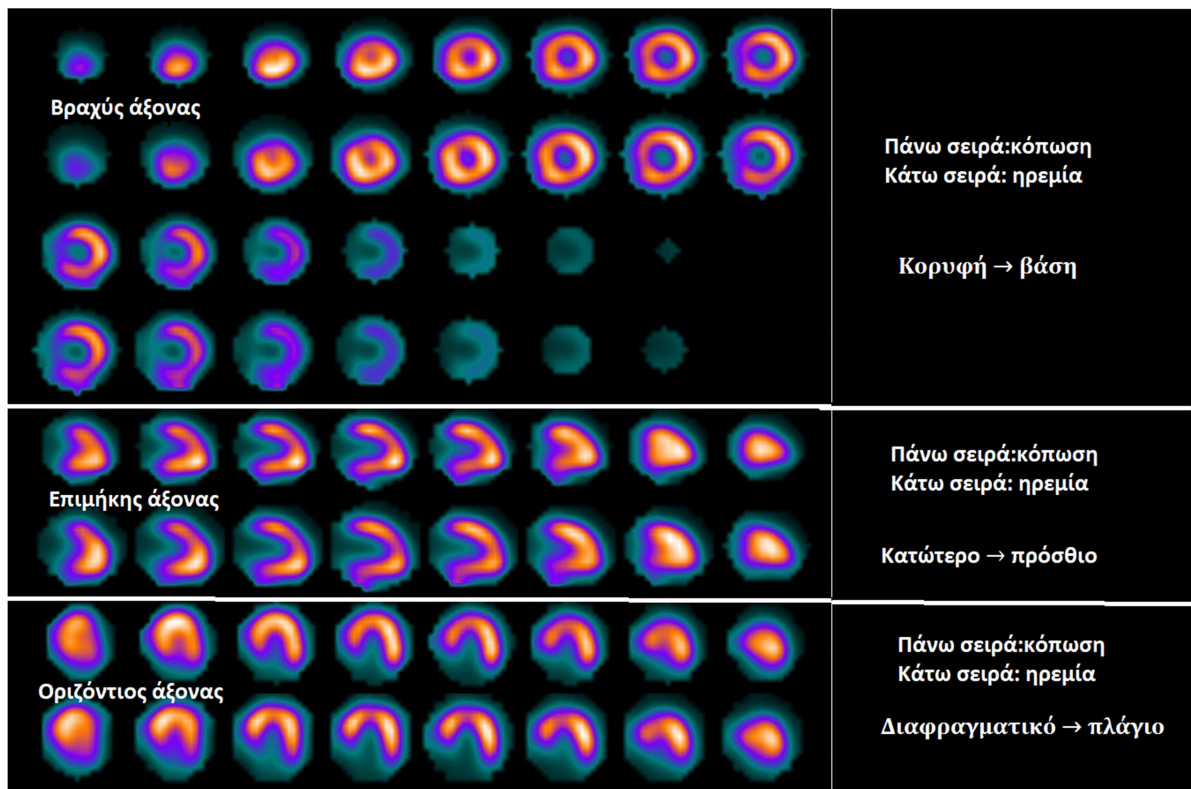
Σημειώνεται ότι το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου σε περίπτωση ισότιμου επηρεασμού της αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία – ισορροπημένη ισχαιμία (νόσος τριών αγγείων ή στελέχους αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας), μπορεί να εμφανίζει ομότιμη εικόνα και να μην αναγνωρίζονται ελλείμματα (ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα)³¹. Στην περίπτωση αυτή, οι μεταβολές της κινητικότητας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας μεταξύ κόπωσης και ηρεμίας στη gated μελέτη μπορεί να οδηγήσουν προς την αναγνώριση αυτής της καταστάσεως³².

Πέρα από τους θεωρητικούς κινδύνους της μεθόδου της κοπώσεως, το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου δεν εμφανίζει επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, μειονέκτημα της εξέτασης αποτελεί η έκθεση του εξεταζόμενου σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Μετά την εξέταση δίδονται οδηγίες ακτινοπροστασίας για 24 ή 48 ώρες (ανάλογα με το ραδιοφάρμακο), για την ελαχιστοποίηση της επιβάρυνσης του περιβάλλοντος του εξεταζόμενου και ιδίως ευπαθών ομάδων του πληθυσμού όπως τα παιδιά και οι εγκυμονούσες. Επίσης δίδονται οδηγίες ενυδάτωσης για ταχύτερη αποβολή του ραδιοφαρμάκου. Η ακτινολογική επιβάρυνση των εξεταζόμενων σε πλήρες πρωτόκολλο κόπωσης ηρεμίας κυμαίνεται από 9,3-15 mSv³³. Η δόση αυτή ακτινοβόλησης είναι φυσικά πολύ μικρότερη (6-7 mSv) όταν πραγματοποιείται μόνο η φάση της κοπώσεως (σε φυσιολογική αιμάτωση και λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας κατά τη μελέτη της κόπωσης)³⁴.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου ποικίλλουν πολύ στη βιβλιογραφία. Το μεγάλο εύρος οφείλεται τόσο στο ποσοστό στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας που χρησιμοποιείται ως αναφορά για αιμοδυναμικά σημαντική στεφανιαία νόσο όσο και στην τεχνική της εξέτασης. Μελέτες που χρησιμοποιούν σπινθηρογράφημα χωρίς διόρθωση της απορρόφησης της ενέργειας των φωτονίων (attenuation correction) και χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικό συντονισμό (gated) ή εφαρμόζουν παλιές τεχνικές επεξεργασίας δεν εμφανίζουν τα ίδιο καλά αποτελέσματα. Όταν οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιούνται, η απόδοση της μεθόδου είναι υψηλή, με ειδικότητα 88% και ευαισθησία 76%³⁵.



Εικόνα 3: Σχεδιάγραμμα επεξήγησης αξόνων καρδιακής απεικόνισης



Εικόνα 4: Φυσιολογικό σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με φυσιολογική καθήλωση του ραδιοφαρμάκου σε όλο το τοίχωμα της αριστερής κοιλίας τόσο στην κόπωση όσο και στην ηρεμία.

2) Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων

Η μελέτη της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) έχει σημαντικά αναπτυχθεί την τελευταία δεκαετία και βρίσκει κλινική εφαρμογή για την μελέτη της ΣΝ σε πολλές χώρες κυρίως του δυτικού κόσμου. Η PET χρησιμοποιεί ραδιοϊσότοπα που εκπέμπουν ποζιτρόνια και, όπως σε όλες τις λειτουργικές μελέτες, λαμβάνονται εικόνες τόσο κατά την κόπωση (stress) όσο και κατά την ηρεμία (rest). Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο για την αιμάτωση του μυοκαρδίου είναι το ρουβίδιο (^{82}Rb), ενώ για τη μελέτη του μεταβολισμού του μυοκαρδιακού ιστού χρησιμοποιείται 18-φθοριο-δεσοξυ-γλυκόζη (^{18}FDG)³⁶. Λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής του ρουβιδίου, η PET απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου γίνεται συνήθως μόνο με φαρμακευτική αγγειοδιαστολή³⁷.

Η PET εμφανίζει ουσιώδη πλεονεκτήματα σε σχέση με το SPECT, καθώς έχει υψηλότερη χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα και επιτυγχάνει ακριβέστερη διόρθωση της εξασθένησης της ακτινοβολίας³⁸. Συνεπώς, η PET έχει υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση με το SPECT για την ανάδειξη διαταραχής της αιμάτωσης του μυοκαρδίου λόγω σημαντικής στένωσης στην στεφανιαία κυκλοφορία. Αυτό έχει αναδειχθεί σε αρκετές μελέτες με αναφερόμενη ευασησία και ειδικότητα για την ^{82}Rb -PET 90% και 88% αντίστοιχα^{39,40,41}. Επιπρόσθετα η PET επιβαρύνει τον ασθενή με μικρότερη δόση ακτινοβολίας σε σχέση με το SPECT⁴². Ωστόσο μειονεκτήματα της PET σε σχέση με το SPECT αφορούν το υψηλό κόστος και την περιορισμένη διαθεσιμότητα (στην χώρα μας δεν πραγματοποιείται ακόμα).

Η ανάδειξη μεταβολικής δραστηριότητας ^{18}FDG PET στο μυοκαρδιακό ιστό μιας περιοχής που υποαιματώνεται σηματοδοτεί την ύπαρξη βιώσιμου μυοκαρδίου, η ανίχνευση του οποίου διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στο σχεδιασμό της αντιμετώπισης του ασθενούς και την απόφαση για πιθανή επαναγγείωση⁴³. Η ^{18}FDG PET μαζί με την μαγνητική τομογραφία αποτελούν τις πλέον αξιόπιστες απεικονιστικές μεθόδους για την ανάδειξη βιώσιμου

μυοκαρδίου. Στο βιώσιμο μυοκάρδιο της ισχαιμικής περιοχής που μπορεί να επανέλθει λειτουργικά η αιμάτωση με χρήση ^{82}Rb είναι μειωμένη, ενώ διατηρείται μεταβολική δραστηριότητα με χρήση ^{18}FDG . Αντίθετα στο νεκρωμένο – ινωτικό μυοκάρδιο (μη αναστρέψιμη βλάβη) δεν ανιχνεύεται αιμάτωση ούτε μεταβολισμός.

Η απεικόνιση με PET παρέχει επίσης τη δυνατότητα ποσοτικοποίησης της μυοκαρδιακής ροής (Myocardial Blood flow-MBF) και της στεφανιαίας εφεδρείας (Coronary Flow Reserve-CFR)⁴⁴. Ο υπολογισμός της MBF βελτιώνει την διαγνωστική ακρίβεια της PET στη μελέτη της αιμάτωσης του μυοκαρδίου και την ανάδειξη σημαντικών στενώσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες και ειδικότερα αναδεικνύει την ισορροπημένη ισχαιμία σε ασθενείς με νόσο πολλών αγγείων^{45,46}. Η απεικόνιση με PET σε συνδυασμό με την εκτίμηση της στεφανιαίας εφεδρείας έχει όμως και σημαντική προγνωστική αξία^{45,46}.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προκαλέσει η δυνατότητα συνδυασμού δύο εξελιγμένων απεικονιστικών τεχνικών (PET/CT και PET/MRI) για την πληρέστερη συγκέντρωση δεδομένων από τη φυσιολογία και την ανατομία. Σημαντικό πρόβλημα της συνδυαστικής αυτής απεικόνισης είναι η έλλειψη συγχρονισμού - σύντηξης στην καταχώρηση των δεδομένων από τις δύο μεθόδους λόγω της καρδιακής και των αναπνευστικών κινήσεων, ωστόσο η εξέλιξη των λογισμικών προγραμμάτων βελτιώνει συνεχώς την υβριδική απεικόνιση⁴⁷. Άλλα προβλήματα είναι η αύξηση της δόσης ακτινοβολίας του ασθενούς όταν συνδυάζεται PET και CT καθώς και το αξιοσημείωτα υψηλό κόστος. Αξίζει ωστόσο να αναφερθούμε στο συνδυασμό PET/MRI ο οποίος προσφέρει πληθώρα πληροφοριών για την ανατομία του καρδιαγγειακού σχηματισμού, την καρδιακή λειτουργία, την αιμάτωση και βιωσιμότητα του μυοκαρδίου, χωρίς να αυξάνεται η δόση της ακτινοβολίας. Η ανάπτυξη του PET/MRI προσφέρει την πλέον ελκυστική προοπτική των απεικονιστικών μεθόδων της αναίμακτης καρδιολογίας και η εξέλιξη της στο μέλλον θα λύσει πολλούς από τους σημερινούς προβληματισμούς.

Γ) Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς

Η απεικόνιση της καρδιάς με μαγνητικό συντονισμό τις δύο τελευταίες δεκαετίες, λόγω της εξέλιξης των μαγνητικών τομογράφων και των λογισμικών προγραμμάτων, έχει σημαντικά βελτιωθεί. Έτσι η χρήση της Μαγνητικής Τομογραφίας Καρδιάς (CMR) έχει αυξηθεί σε μεγάλο βαθμό και θεωρείται πλέον ένα αποτελεσματικό εργαλείο πρώτης γραμμής στην απεικονιστική του καρδιαγγειακού σχηματισμού. Ειδικότερα, η CMR επιτρέπει την ακριβή απεικόνιση της δομής της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων, τη λεπτομερή ανάδειξη της ιστικής σύστασης του μυοκαρδίου και ιδιαίτερα των περιοχών ίνωσης ή νέκρωσης, καθώς και τη δυναμική μελέτη της καρδιακής λειτουργίας και αιμάτωσης, με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια και επαναληψιμότητα και επιπλέον χωρίς τη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας⁴⁸. Ως αποτέλεσμα, η CMR έχει σήμερα μια ευρεία εφαρμογή στη διάγνωση, την αξιολόγηση και παρακολούθηση της θεραπείας πληθώρας καρδιακών παθήσεων. Μερικές από τις κυριότερες πρόσφατες εξελίξεις στο χώρο του μαγνητικού συντονισμού της καρδιάς αφορούν στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου με τις σύγχρονες τεχνικές αιμάτωσης (perfusion) μετά από φαρμακευτική αγγειοδιαστολή (stress) να αναδεικνύουν ισχαιμία σε ασθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο με μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια⁴⁹.

Η CMR συνδυάζοντας τις δυνατότητες της εκτίμησης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας (κινητικότητα/πάχυνση τοιχώματος – wall motion/thickness και κλάσμα εξώθησης – ejection fraction), της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου (τεχνική όψιμης σκιαγραφικής ενίσχυσης του μυοκαρδίου – late gadolinium enhancement – LGE) και της αιμάτωσης του μυοκαρδίου (perfusion) αποτελεί μία ιδιαίτερα ελκυστική μέθοδο στη διερεύνηση και διάγνωση ισχαιμικής καρδιακής νόσου.

Ορισμένοι ασθενείς φέρουν συσκευές με σιδηρομαγνητικά υλικά που μπορούν να δεχθούν έλξη ή θέρμανση από το μαγνητικό πεδίο και συνήθως αποτελούν αντένδειξη για CMR. Παρόλα αυτά, οι περισσότερες προσθετικές

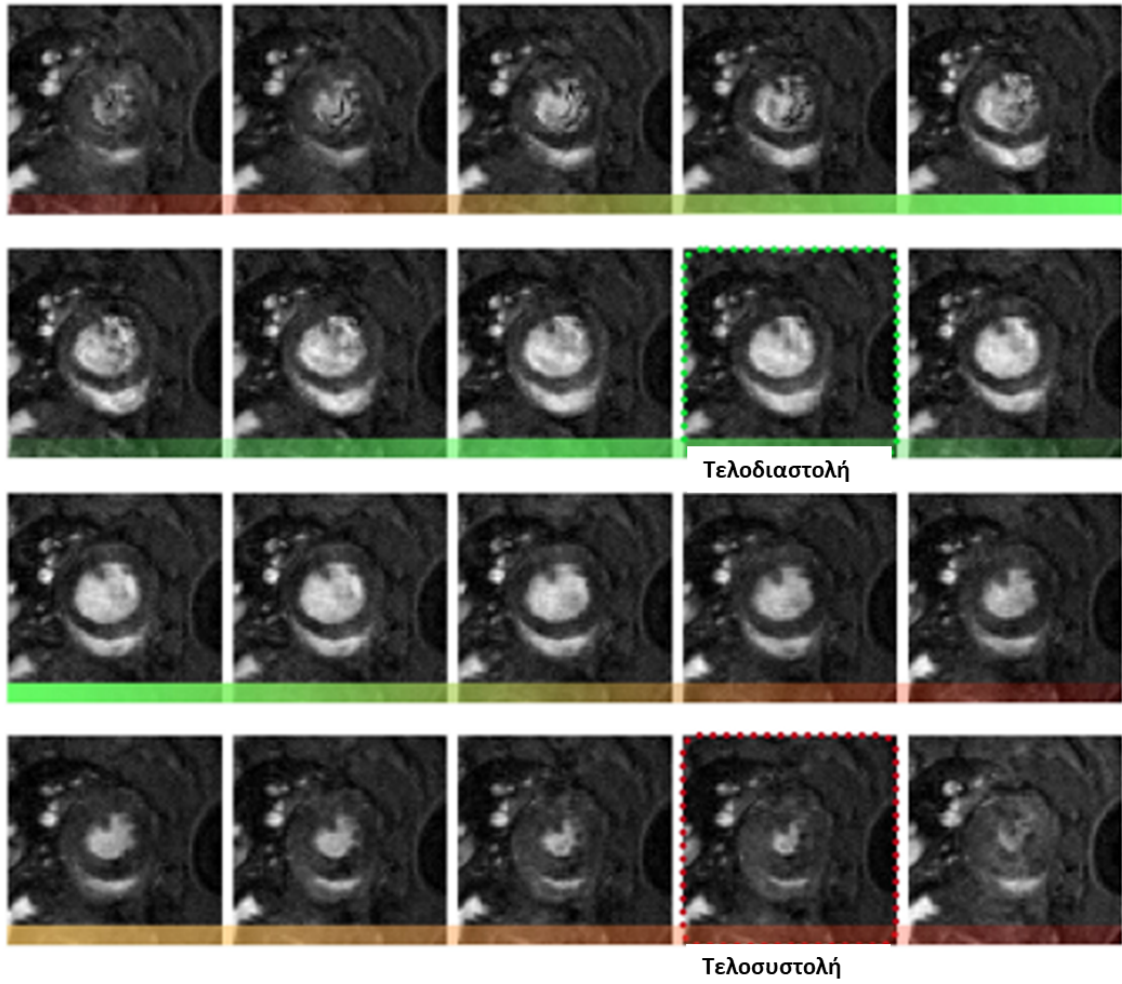
καρδιακές βαλβίδες, οι στεφανιαίες και αγγειακές προθέσεις και τα ορθοπεδικά εμφυτεύματα θεωρούνται ασφαλή για χρήση σε μαγνητικό πεδίο⁵⁰. Σχετική αντένδειξη αποτελεί η κλειστοφοβία ορισμένων ασθενών. Τέλος, η χρήση γαδολινίου (gadolinium – gd), ως παράγοντα αντίθεσης, θεωρείται ασφαλής και σπάνια παρουσιάζει σημαντικές παρενέργειες⁵¹. Η χρήση του γαδολινίου έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης, σε μικρό ποσοστό, μόνο σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (glomerular filtration rate – GFR<30 ml/min)⁵².

Εκτίμηση λειτουργικότητας αριστερής κοιλίας.

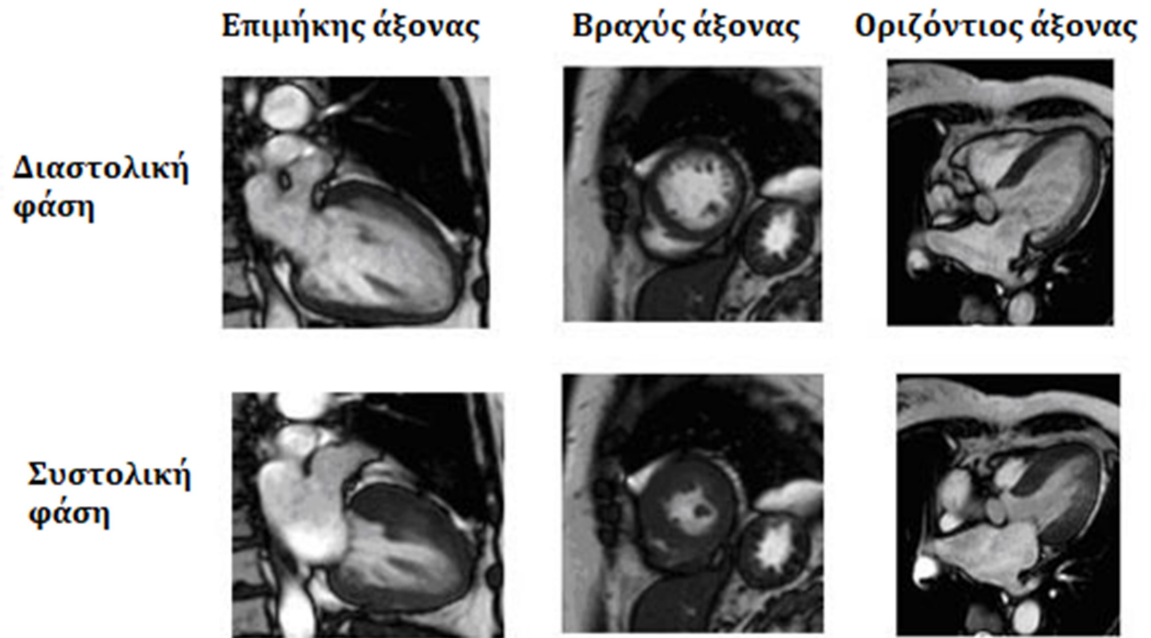
Γίνεται με συνεχείς κινηματικές (cine) ακολουθίες (εικόνες 5 και 6) που επιτυγχάνουν την ακριβή απεικόνιση του ενδοκαρδίου και του επικαρδίου, επιτρέποντας τον προσδιορισμό και αναδεικνύοντας διαταραχές της κινητικότητας και της πάχυνσης του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (wall motion/thickness). Οι διαταραχές αυτές, ειδικά όταν είναι περιοχικές και αφορούν κατανομή στεφανιαίας αρτηρίας, θεωρούνται ενδεικτικές στεφανιαίας νόσου. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς έχει θεωρητικά και πρακτικά πλεονεκτήματα στην ανάδειξη των εν λόγω διαταραχών σε σύγκριση με το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου και το υπερηχοτομογράφημα καρδιάς, αφού παρουσιάζει καλύτερη χρονική και χωρική διακριτική ικανότητα σε σύγκριση με τις εξετάσεις πυρηνικής ιατρικής χωρίς τον περιορισμό εύρεσης κατάλληλου παραθύρου σάρωσης του υπερηχοτομογραφήματος^{53,54}. Επιπρόσθετα οι επιπλοκές ενός καρδιακού εμφράκτου, όπως ο σχηματισμός ανευρύσματος και η παρουσία θρόμβου στην καρδιακή κοιλότητα, αναγνωρίζονται εύκολα με την μαγνητική τομογραφία⁵⁵.

Η μελέτη του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ηρεμία και σε κόπωση (φαρμακευτική αγγειοδιαστολή) και, όπως και στο Δυναμικό Υπερηχοτομογράφημα Καρδιάς (βλέπε παρακάτω), η επιδείνωση ή η εμφάνιση νέων διαταραχών της κινητικότητας ή της συστολικής πάχυνσης του μυοκαρδιακού τοιχώματος κατά την κόπωση

υποδηλώνει ισχαιμική νόσο. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της τεχνικής αυξάνει με την εφαρμογή της δοκιμασίας κόπωσης, ωστόσο η χρήση της είναι περιορισμένη, καθώς η μαγνητική τομογραφία καρδιάς παραμένει μία χρονοβόρα εξέταση, ενώ επιπρόσθετα το Δυναμικό Υπερηχοτομογράφημα Καρδιάς έχει παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια και είναι χαμηλότερου κόστους, εύκολη και ευρέως διαθέσιμη εξέταση¹¹.



Εικόνα 5: Παγωμένες εικόνες κινηματικής (cine) ακολουθίας με 20 καρέ από την ίδια τομή, κατά τον βραχύ άξονα, περίπου στη μεσότητα της αριστερής κοιλίας, αναδεικνύουν φυσιολογική μεταβολή του πάχους και της σύσπασης του μυοκαρδίου.



Εικόνα 6: Παγωμένες εικόνες κινηματικής (cine) ακολουθίας, κατά την διαστολική και συστολική φάση, σε όλους τους άξονες, αναδεικνύουν φυσιολογικά ομότιμη πάχυνση και σύσπαση του μυοκαρδίου κατά τη συστολική φάση.

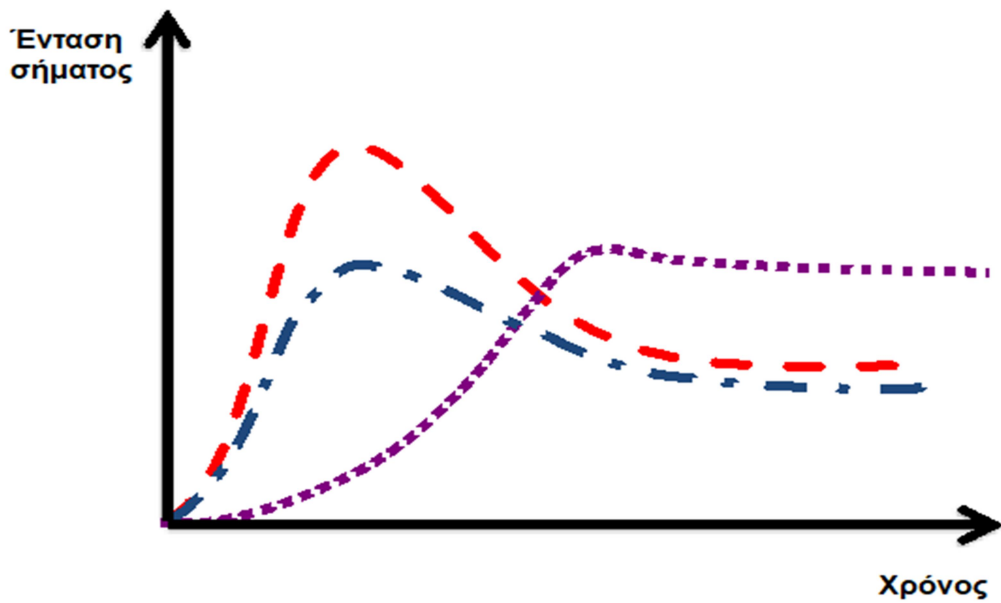
Τεχνική όψιμης σκιαγραφικής ενίσχυσης.

Η τεχνική όψιμης σκιαγραφικής ενίσχυσης του μυοκαρδίου (late gadolinium enhancement – LGE) πραγματοποιείται με λήψη χρονικά καθυστερημένων ακολουθιών (10-20 λεπτά) μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας (γαδολινίου) και στηρίζεται στην διαφορετική κινητική συμπεριφορά (πρόσληψη – wash in και έκπλυση – wash out) του σκιαγραφικού μέσου στο φυσιολογικό μυοκάρδιο, από τον ιστό που ισχαιμεί, τον νεκρωμένο ιστό και την ίνωση (εικόνες 7, 8 και 9). Στην νεκρωμένη και την ινωτική περιοχή αυξάνει ο εξωκυττάριος χώρος, λόγω διάσπασης της κυτταρικής μεμβράνης στο οξύ έμφραγμα ή λόγω της ίνωσης στο χρόνια έμφραγμα⁵⁶. Η παραμαγνητική σκιαγραφική ουσία χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να συγκεντρωθεί και να απομακρυνθεί από το νεκρωμένο και ινωτικό μυοκάρδιο και συνεπώς απεικονίζεται στις εικόνες LGE με υψηλής έντασης σήμα («το λαμπερό είναι νεκρό» – «bright is dead»)⁵⁷. Όμως βιωσιμότητα (δηλαδή βιώσιμο μυοκάρδιο στην ισχαιμική περιοχή που μπορεί να επανέλθει λειτουργικά) και νεκρωμένο –ινωτικό μυοκάρδιο (μη αναστρέψιμη βλάβη) είναι οι δύο όψεις του ίδιου νομίσματος και με την άμεση απεικόνιση του μυοκαρδίου που έχει υποστεί νέκρωση – ίνωση (υψηλό σήμα στις εικόνες LGE) μπορεί να προβλεφθεί το βιώσιμο μυοκάρδιο (διαταραχές κινητικότητας χωρίς υψηλό σήμα στις εικόνες LGE)^{58,59}.

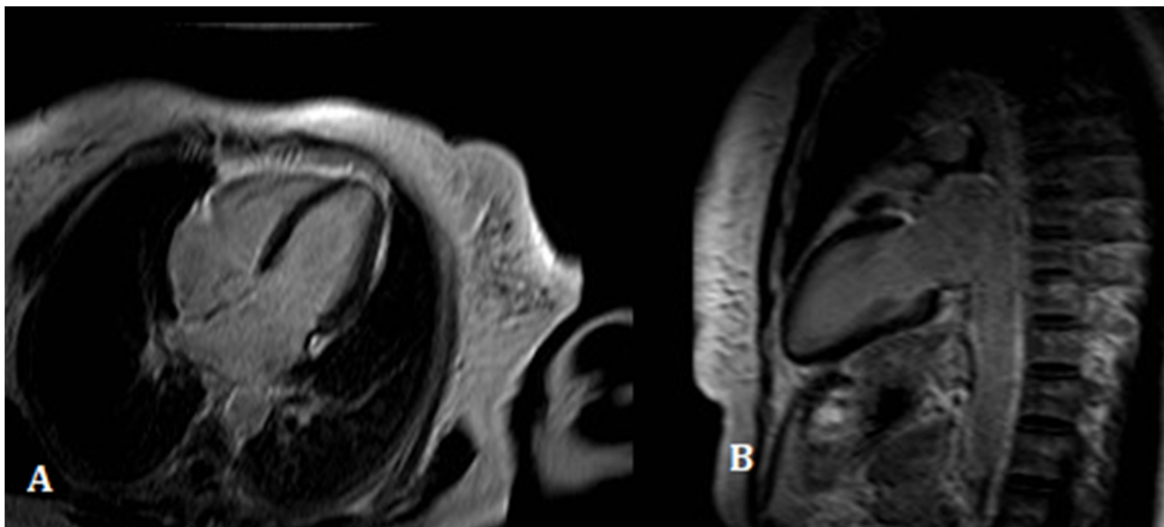
Η τεχνική LGE είναι βιβλιογραφικά καλά τεκμηριωμένη και θεωρείται μέθοδος εκλογής στην εκτίμηση της διατοιχωματικής έκτασης του μυοκαρδίου που έχει υποστεί μη αναστρέψιμη βλάβη μετά από έμφραγμα. Έχει αποδειχθεί σε πολλές έγκυρες εργασίες η διαβαθμισμένη σχέση μεταξύ της διατοιχωματικής έκτασης της μη αναστρέψιμης βλάβης και της πιθανότητας ανάκτησης της συστολικής λειτουργικότητας της ισχαιμικής περιοχής μετά από επαναιμάτωση. Συνεπώς η τεχνική όψιμης σκιαγραφικής ενίσχυσης, εκτιμώντας με ακρίβεια τη διατοιχωματική ενίσχυση, παίζει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση του ασθενούς, καθορίζοντας τη στρατηγική επαναιμάτωσης^{60,61}. Ειδικότερα, όταν η πρόσληψη της παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας

αφορά λιγότερο από 50% του πάχους του μυοκαρδίου, η πιθανότητα ανάκαμψης της λειτουργικότητας μετά την επαναιμάτωση είναι αυξημένη, ενώ όταν καταλαμβάνει >75% του πάχους του μυοκαρδίου η πιθανότητα ανάκαμψης είναι πρακτικά ελάχιστη. Μελέτες σύγκρισης με SPECT και PET μυοκαρδίου ανέδειξαν τα σημαντικά πλεονεκτήματα της Μαγνητικής Τομογραφίας Καρδιάς στην μελέτη βιωσιμότητας του μυοκαρδίου, κυρίως λόγω της υψηλότερης χωρικής διακριτικής ικανότητάς της έναντι των πυρηνικών μεθόδων^{62,63}.

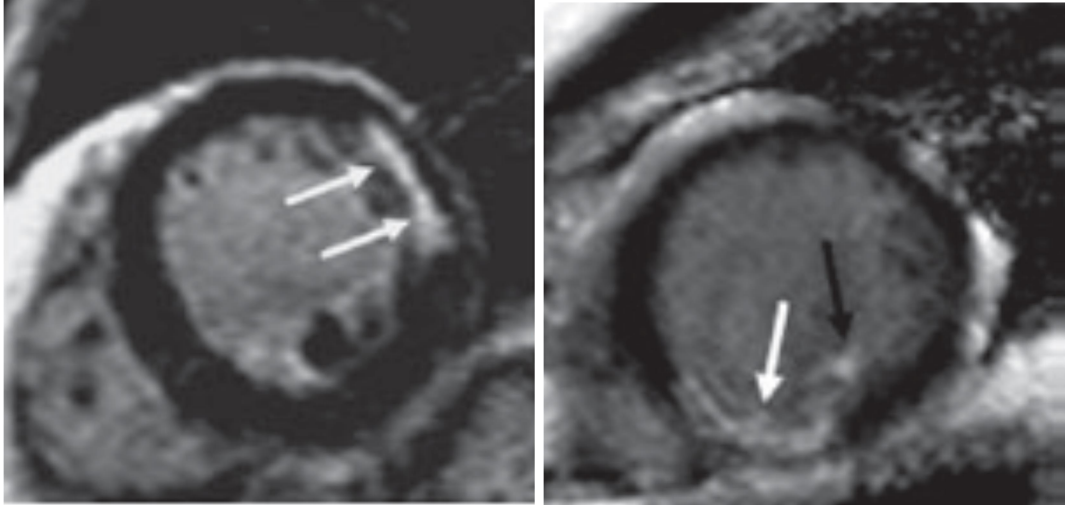
Επιπρόσθετα, αναφέρεται ότι η τεχνική LGE αναδεικνύει με μεγάλη ακρίβεια την ύπαρξη θρόμβου στην αριστερή κοιλία ως επιπλοκή εμφράγματος και έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από τις κινηματικές ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας και το διαθωρακικό υπερηχοτομογράφημα⁵⁵, επιτρέποντας την απεικόνιση μικρότερων θρόμβων.



Εικόνα 7: Καμπύλες κινητικής του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου στο φυσιολογικό μυοκάρδιο (κόκκινη), στο ισχαιμικό μυοκάρδιο (μπλε) και στο νεκρωμένο ιστό – ουλή (μώβ). Σε σύγκριση με το φυσιολογικό, το ισχαιμικό μυοκάρδιο παρουσιάζει μικρότερη συγκέντρωση του σκιαγραφικού μέσου κατά την πρώτη δίοδο, ενώ η ο νεκρωμένος ιστός – ουλή παρουσιάζει καθυστερημένη αύξηση της συγκέντρωσης του σκιαγραφικού μέσου.



Εικόνα 8: Εικόνες όψιμης ενίσχυσης κατά τον βραχύ (A) και επιμήκη άξονα (B) με φυσιολογικό σήμα του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (χωρίς να αναδεικνύονται περιοχές επίτασης του σήματος που να υποδηλώνουν νέκρωση – ίνωση του μυοκαρδίου).



Εικόνα 9: Εικόνες όψιμης ενίσχυσης κατά τον βραχύ άξονα στη μεσότητα της αριστερής κοιλίας αναδεικνύουν σκιαγραφική επίταση σε υπενδοκάρδιο έμφραγμα στο πλάγιο τοίχωμα (εικόνα δεξιά) και διατοιχωματικό έμφραγμα στο κατώτερο τοίχωμα (εικόνα αριστερά).

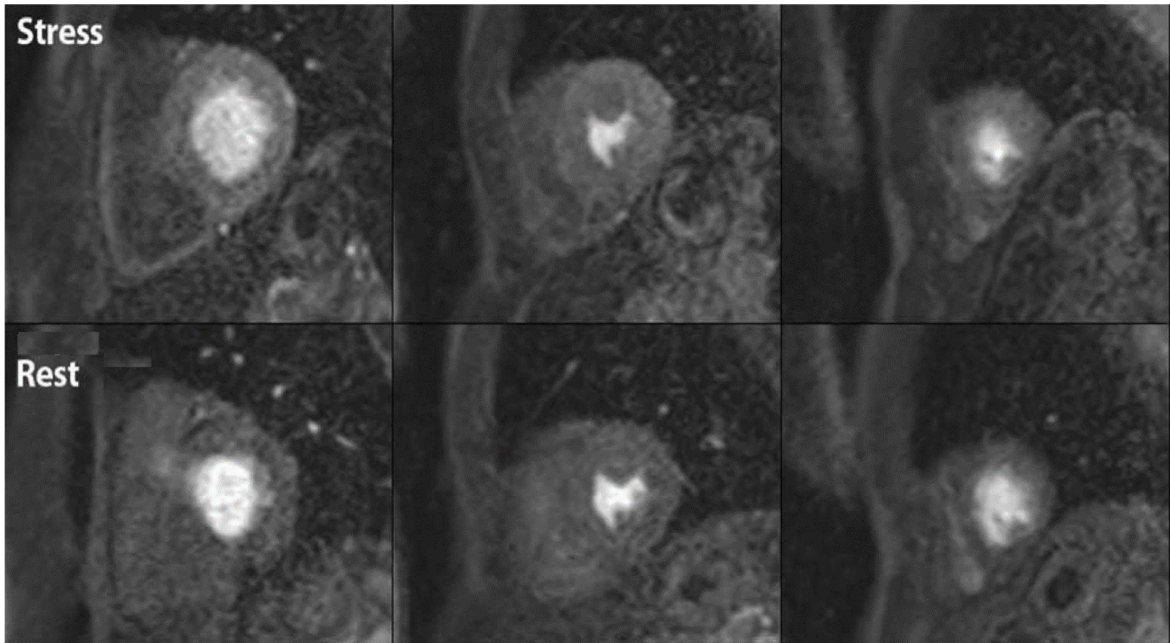
Τεχνική αιμάτωσης.

Η τεχνική αιμάτωσης του μυοκαρδίου με μαγνητικό συντονισμό (CMR perfusion) έχει εξελιχθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία και αποτελεί πλέον ένα χρήσιμο κλινικό εργαλείο και όχι ερευνητική μελέτη. Η εν λόγω τεχνική εκμεταλλεύεται τις τροποποιήσεις στον χρόνο χαλάρωσης T1 που προκαλούνται στο μυοκάρδιο, με τη χρήση του σκιαγραφικού μέσου (γαδολινίου). Ειδικότερα, αναδεικνύει στενώσεις αιμοδυναμικά σημαντικές μελετώντας την πρώτη δίοδο του γαδολινίου στο μυοκάρδιο κατά την κόπωση (stress) και σε ηρεμία (rest), με τρόπο παρόμοια με αυτόν του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου, οπότε οι ισχαιμικές περιοχές εμφανίζουν χαμηλή ή μειωμένη ένταση σήματος κατά την πρώτη δίοδο (first pass)⁶⁴, όπως φαίνεται και στην εικόνα 3. Σημειώνεται η διαφορά ότι το SPECT δεν μελετά την πρώτη δίοδο, αλλά στηρίζεται στην συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στην καρδιά σε σύντομη χρονική περίοδο⁶⁵. Για τεχνικούς λόγους, η κόπωση στην μαγνητική τομογραφία πραγματοποιείται με φαρμακευτική αγγειοδιαστολή.

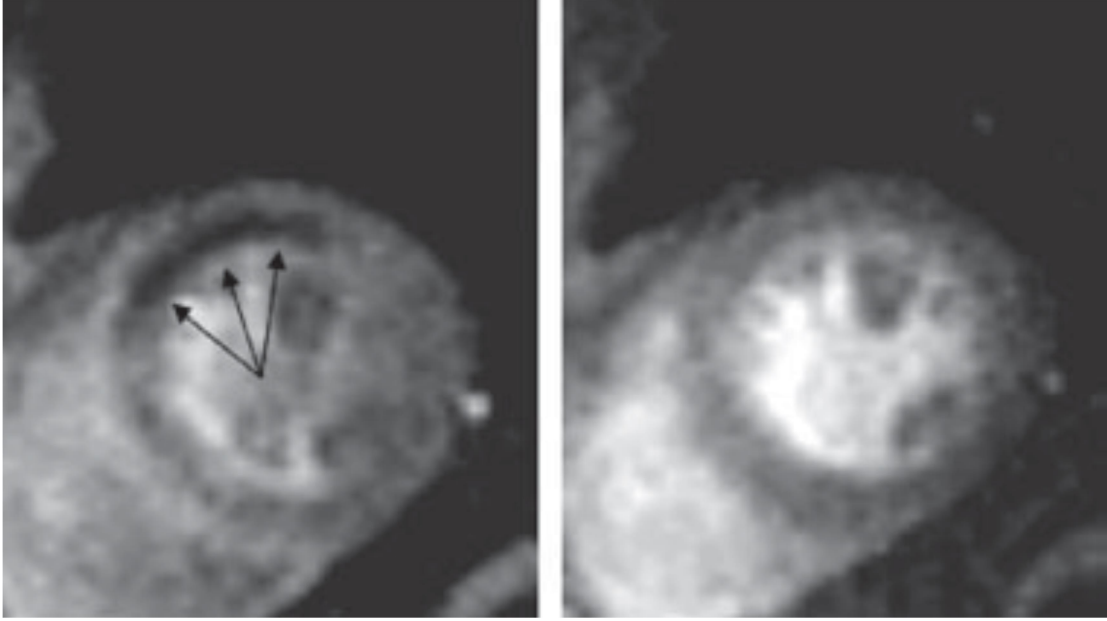
Ειδικότερα, για την ερμηνεία του CMR perfusion λαμβάνεται υπόψη ότι το μυοκάρδιο που υποαρδεύεται αναγνωρίζεται ως υπόπυκνη περιοχή σε σύγκριση με το φυσιολογικό μυοκάρδιο. Ένα αναστρέψιμο έλλειμμα της αιμάτωσης του μυοκαρδίου προκλητό κατά την κόπωση, με απουσία όψιμης ενίσχυσης, είναι συμβατό με ισχαιμία, ενώ ένα έλλειμμα αιμάτωσης μη αναστρέψιμο που αντιστοιχεί σε περιοχή όψιμης ενίσχυσης θεωρείται μυοκαρδιακή νέκρωση ή ουλή⁶⁶ (εικόνες 10 και 11).

Η τεχνική αιμάτωσης (perfusion) του μυοκαρδίου με μαγνητικό συντονισμό έχει άριστη ευαισθησία (80-90%) και καλή ειδικότητα (70-80%) για την ανάδειξη μυοκαρδιακής ισχαιμίας και η διαγνωστική της ακρίβεια είναι τουλάχιστον ίση με αυτή της πυρηνικής απεικόνισης^{20,65}. Η υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα της μαγνητικής τομογραφίας^{67,68} επιτρέπει τη διάκριση των διαταραχών της αιμάτωσης που αφορούν μόνο την υπενδοκάρδια

στιβάδα από τις διατοιχωματικές διαταραχές, γεγονός που είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς η εμφάνιση υπενδοκαρδίου ελλείμματος υποδηλώνει μειωμένη ροή αίματος σε πρώιμο στάδιο¹¹. Συγκριτικές μελέτες έδειξαν ότι η CMR αναδεικνύει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις αλλοιώσεις αιμάτωσης στην υπενδοκάρδια στιβάδα σε σχέση με το SPECT^{66,69}.



Εικόνα 10: Εικόνες τεχνικής αιμάτωσης κατά τον βραχύ άξονα στη βάση, τη μεσότητα και την κορυφή της αριστερής κοιλίας, με φυσιολογική επίταση του σήματος του μυοκαρδίου τόσο στην κόπωση όσο και την ηρεμία, χωρίς περιοχές μειωμένης σκιαγράφησης.



Εικόνα 11: Εικόνες τεχνικής αιμάτωσης κατά τον βραχύ άξονα στη μεσότητα της αριστερής κοιλίας αναδεικνύουν έλλειμμα σκιαγραφικής επίτασης στο πρόσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας κατά την κόπωση (βέλη στην εικόνα αριστερά) που αναστρέφεται στις εικόνες ηρεμίας (εικόνα δεξιά) λόγω σημαντικής στένωσης στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο.

Δ) Δυναμικό Υπερηχοτομογράφημα Καρδιάς

Το Δυναμικό Υπερηχογράφημα Καρδιάς (stress echo) είναι μια χαμηλού κόστους, ευρέως διαθέσιμη και αξιόπιστη μέθοδος για την αξιολόγηση της στεφανιαίας νόσου⁷⁰. Όπως όλες οι λειτουργικές μελέτες, βασίζεται στην πρόκληση μυοκαρδιακής ισχαιμίας, διαταράσσοντας την ισορροπία ανάμεσα στην προσφορά και στις απαιτήσεις σε οξυγόνο είτε με δυναμική κόπωση είτε με φαρμακευτική αγγειοδιαστολή σε ασθενείς που δεν μπορούν να ασκηθούν. Η υπερηχοτομογραφική εκτίμηση πρέπει να γίνει αμέσως μετά τον τερματισμό της δοκιμασίας (εντός 1-2 λεπτών). Αν καθυστερήσει η λήψη των εικόνων, μπορεί το αποτέλεσμα να είναι ψευδώς αρνητικό. Η μέθοδος στηρίζεται στην αρχή ότι η διαταραχή της κινητικότητας του καρδιακού τοιχώματος (ακριβέστερα της συστολικής πάχυνσης) θα γίνει εμφανής, όταν σημαντική στένωση σε στεφανιαία αρτηρία εμποδίσει την αύξηση της αιματικής ροής που απαιτείται κατά την κόπωση⁷¹. Η δοκιμασία θεωρείται θετική για ύπαρξη μυοκαρδιακής ισχαιμίας, όταν εμφανισθεί στην κόπωση νέα ή επιδεινωθεί προϋπάρχουσα στην ηρεμία διαταραχή κινητικότητας, ενώ διαταραχές της κινητικότητας κατά την ηρεμία που δεν αλλάζουν στην κόπωση υποδηλώνουν εμφρακτική περιοχή μυοκαρδίου⁷².

Την τελευταία δεκαετία η χρήση παραγόντων αντίθεσης των υπερήχων (μικροφουσαλίδες) έχει αυξήσει τη διαγνωστική ακρίβεια του stress echo για την ανάδειξη στεφανιαίας νόσου και μυοκαρδιακής ισχαιμίας¹¹. Η χορήγηση των μικροφουσαλιδων επιτρέπει την καλύτερη ανάδειξη του εσωτερικού των καρδιακών κοιλοτήτων (καλύτερη οριοθέτηση της παρυφής του ενδοκαρδίου) βελτιώνοντας την απεικόνιση, ενώ επιπρόσθετα επιτρέπει τον έλεγχο της αιμάτωσης του μυοκαρδίου^{11,73}. Όπως και στις άλλες λειτουργικές απεικονιστικές εξετάσεις, έλλειμμα στην αιμάτωση κατά την ηρεμία (rest) θεωρείται εμφρακτική περιοχή μυοκαρδίου, ενώ η εμφάνιση ελλείμματος κατά την κόπωση (stress) υποδηλώνει ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του stress echo για την ανάδειξη σημαντικής στεφανιαίας νόσου είναι 85% και 77% αντίστοιχα⁷⁴. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι υψηλότερη σε ασθενείς με νόσο πολλών αγγείων, ενώ η διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης μειώνεται σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας^{11,71}. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η έλλειψη ακτινοβολήσης του ασθενούς, ενώ μειονέκτημα θεωρείται η αδυναμία εύρεσης κατάλληλου παραθύρου σάρωσης, που συμβαίνει σε ποσοστό 10-15% των εξετάσεων, συχνότερα σε παχύσαρκους ασθενείς⁷⁴ και έχει ως αποτέλεσμα να μην λαμβάνεται η βέλτιστη δυνατή εικόνα (ειδικότερα κατά την κόπωση που αυξάνει η καρδιακή συχνότητα). Τέλος, περιορισμός της εξέτασης αποτελεί το γεγονός ότι τα αποτελέσματα συχνά δεν είναι αναπαραγώγιμα και εξαρτώνται από τον χειριστή του μηχανήματος (operator dependent)⁷⁵.

3. Ανατομικές απεικονιστικές εξετάσεις της καρδιάς

Αν και οι λειτουργικές δοκιμασίες της καρδιάς προσφέρουν μια ασφαλή αξιολόγηση των ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο ή υποψία μυοκαρδιακής ισχαιμίας, σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών απαιτείται ανατομική μελέτη των στεφανιαίων αρτηριών. Ειδικότερα, σε ασθενείς με παθολογικές λειτουργικές δοκιμασίες εξακολουθεί να απαιτείται ανάδειξη του στεφανιαίου δέντρου για την οριστική διάγνωση της αθηρωμάτωσης και την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων⁷⁶. Παρόλο που ο βαθμός στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας δεν είναι ο κύριος παράγοντας για τη λειτουργική σημασία της πλάκας και η συμφωνία μεταξύ ανατομικής στένωσης (βαθμός στένωσης) και λειτουργικά αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης (διαταραχή αιμάτωσης) είναι σχετικά φτωχή^{3,77}, οι ανατομικές απεικονιστικές εξετάσεις της καρδιάς κατέχουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των ασθενών.

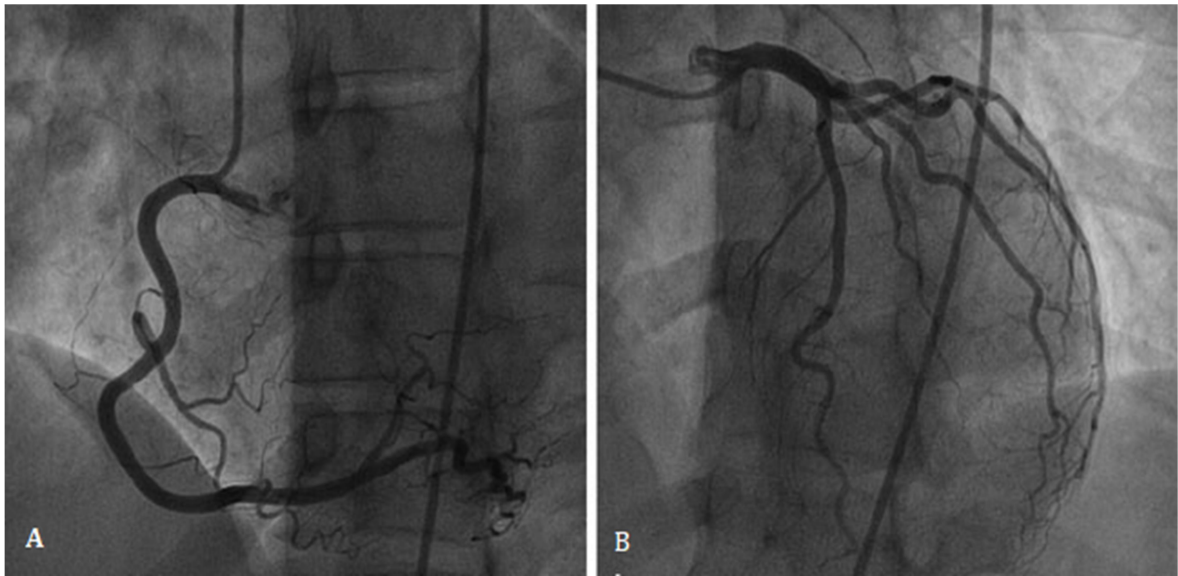
A) Επεμβατική Εκλεκτική Στεφανιογραφία

Σε μία εποχή ανάπτυξης της μη επεμβατικής απεικόνισης της καρδιάς, η Επεμβατική Εκλεκτική Στεφανιογραφία (SCA) – Κλασσική Στεφανιογραφία εξακολουθεί να θεωρείται σημαντική μέθοδος για την εκτίμηση των στεφανιαίων αρτηριών, δίνοντας πληροφορίες για την παρουσία και τη σοβαρότητα της έκτασης των αθηρωματικών αλλοιώσεων^{78,79}. Η χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα της μεθόδου είναι εξαιρετικά υψηλές επιτρέποντας με ακρίβεια τον προσδιορισμό του βαθμού στένωσης των στεφανιαίων αγγείων^{79,80}. Ωστόσο, καθώς η SCA είναι μία δυσδιάστατη αυλογραφία (απεικόνιση του αυλού του αγγείου – εικόνα 12) δεν μπορεί να αναδείξει το τοίχωμα του αγγείου. Συνεπώς, αθηρωματικές αλλοιώσεις που δεν προκαλούν ουσιωδώς στένωση του αυλού δεν αναδεικνύονται, ενώ μικρές εστιακές αλλοιώσεις ή διάχυτες αθηρωματικές πλάκες χωρίς φυσιολογικό τμήμα μπορεί να υποεκτιμηθούν⁷⁹. Επιπρόσθετα, έκκεντρες πλάκες ή αλλοιώσεις σε διχασμό αγγείου απαιτούν κατάλληλες προβολές για να αναδειχθούν^{79,81}.

Πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι, εάν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ανιχνευθεί η παρουσία μίας ή περισσότερων σημαντικών στενώσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες, είναι δυνατή η άμεση επεμβατική πράξη για την αποκατάσταση των στενώσεων. Ωστόσο, η εκτίμηση ενδιάμεσων στενώσεων αποτελεί πρόκληση για τον επεμβατικό καρδιολόγο ώστε να αποφασίσει την πραγματοποίηση αγγειοπλαστικής ή την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent). Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να συνδυαστεί με εφαρμογή της Κλασματικής Εφεδρείας Ροής (Fractional Flow Reserve – FFR) της στένωσης (αυξάνοντας το χρόνο της εξέτασης) ώστε να ληφθούν επιπρόσθετα στοιχεία για την αιμοδυναμική σημαντικότητα αυτής^{82,83}.

Η SCA είναι μια επεμβατική πράξη και όπως σε κάθε επεμβατική πράξη μπορεί να συμβούν επιπλοκές. Οι επιπλοκές κυμαίνονται από μικρά προβλήματα με βραχυπρόθεσμα επακόλουθα μέχρι απειλητικές για τη ζωή

καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν μη αναστρέψιμες βλάβες, εάν δεν υπάρχει επείγουσα φροντίδα⁸⁴. Ευτυχώς, οι σχετικοί κίνδυνοι έχουν μειωθεί σημαντικά, λόγω του προηγμένου σχεδιασμού του εξοπλισμού, της συσσώρευσης της εμπειρίας και της καλύτερης εκπαίδευσης των επεμβατιστών καρδιολόγων. Στις μέρες μας, σημαντικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της SCA συμβαίνουν σε λιγότερο από 2%, με θνησιμότητα μικρότερη του 0,08% και συνεπώς θεωρείται μια ασφαλής εξέταση⁸⁴.



Εικόνα 12: Εικόνες Επεμβατικής Εκλεκτικής Στεφανιογραφίας αναδεικνύουν φυσιολογική απεικόνιση του αυλού της δεξιάς (A) και της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (B).

B) Αξονική Στεφανιογραφία

Οι επιπλοκές που μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της Κλασσικής Στεφανιογραφίας (ο κίνδυνος είναι μικρός αλλά υπαρκτός), η αδυναμία ανάδειξης του τοιχώματος του αγγείου και το γεγονός ότι ένα σημαντικό ποσοστό (μεγαλύτερο του 40%) των ασθενών που υποβάλλονται σε Κλασσική Στεφανιογραφία δεν παρουσιάζει σημαντικές στενώσεις και δεν ακολουθείται καμία επεμβατική πράξη (διαγνωστική κλασσική στεφανιογραφία) δημιούργησαν την ανάγκη και το κίνητρο για την μη επεμβατική ανατομική απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών. Οι σημαντικές εξελίξεις στην ιατρική τεχνολογία με αιχμή τους αξονικούς τομογράφους έχουν καταστήσει την «αναίμακτη» απεικόνιση της καρδιάς εφικτή και αποτελεσματική. Ειδικότερα, η Αξονική Στεφανιογραφία (ΑΣ) αποτελεί σήμερα ένα αξιόπιστο εργαλείο για την εκτίμηση της στεφανιαίας νόσου και χρησιμοποιείται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η διαγνωστική ακρίβεια της ΑΣ με τους σύγχρονους, τελευταίας γενιάς αξονικούς τομογράφους είναι πολύ υψηλή. Ειδικότερα, η ευαισθησία της μεθόδου για την ανάδειξη σημαντικών στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών είναι 95%, ενώ η αρνητική της προγνωστική αξία 99-100%⁸⁵. Συνεπώς, η μέθοδος κατέχει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση ασθενών με υποψία στεφανιαίας νόσου. Ειδικότερα, η πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία την καθιστά πολύτιμο εργαλείο για τον αποκλεισμό στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με άτυπα ενοχλήματα ή αμφίβολες δοκιμασίες κόπωσης (εικόνα 12).

Η απεικόνιση των στεφανιαίων ενδοπροθέσεων (stents) με την ΑΣ είναι δύσκολη λόγω των τεχνητών παρασίτων που προκαλούνται από το υλικό της ενδοπρόθεσης. Η δυνατότητα εκτίμησης της βατότητας της ενδοπρόθεσης εξαρτάται από τον τύπο και τη διάμετρο. Ακόμη και με τους πιο σύγχρονους αξονικούς τομογράφους, περίπου 8% των ενδοπροθέσεων δεν μπορούν να αξιολογηθούν. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι η ΑΣ είναι κατάλληλη για την

αξιολόγηση ενδοπροθέσεων με διάμετρο $\geq 3\text{mm}$ (εικόνα 13) με αρνητική προγνωστική αξία που φτάνει το 98%⁸⁶.

Τα αορτοστεφανιαία μοσχεύματα είναι δομές με χαμηλή κινητικότητα και ικανού εύρους (κυρίως τα φλεβικά) και για τους λόγους αυτούς μπορούν να απεικονισθούν ευκρινώς με την ΑΣ (εικόνα 14). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η αξονική στεφανιογραφία έχει πολύ υψηλή ακρίβεια στην ανάδειξη σημαντικής στένωσης ή απόφραξης των αορτοστεφανιαίων μοσχευμάτων και ιδιαίτερα στον αποκλεισμό σημαντικής αθηρωματικής νόσου στο τοίχωμα των μοσχευμάτων^{87,88}. Ωστόσο, η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου περιορίζεται στο τμήμα του αυτόχθονου αγγείου περιφερικότερα της αναστόμωσης, λόγω του μικρού εύρους και ιδιαίτερα σε περίπτωση που υπάρχουν αποτιτανωμένες αθηρωματικές πλάκες⁸⁷.

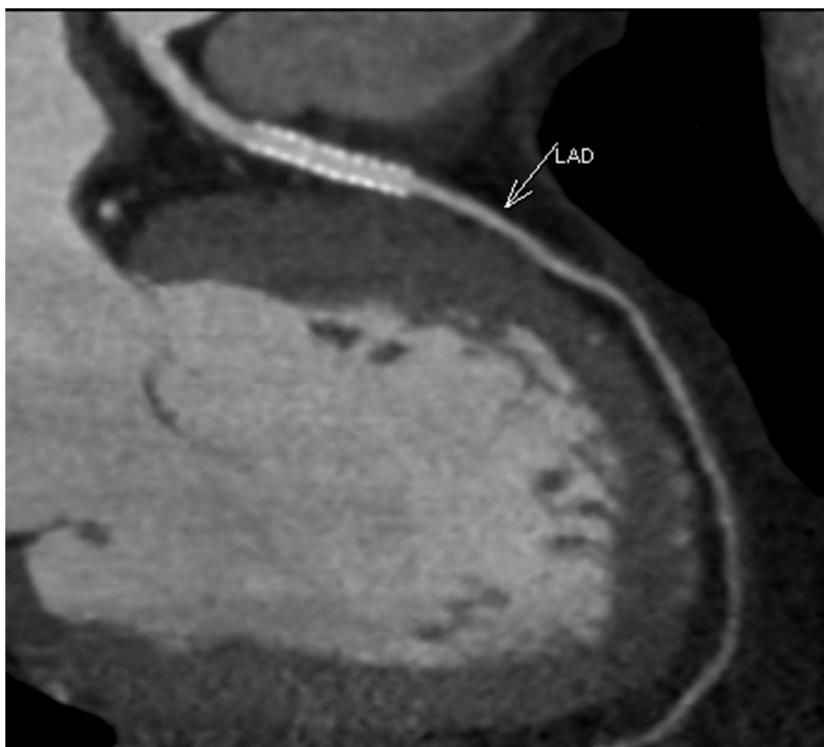
Η ΑΣ (σε αντίθεση με την Κλασσική Στεφανιογραφία) δίνει πληροφορίες όχι μόνο για τον αυλό των στεφανιαίων αγγείων, αλλά και για το τοίχωμα αυτών, αναδεικνύοντας μη αποφρακτικές πλάκες με θετική αναδιαμόρφωση (positive remodelling). Επίσης, είναι εφικτός, με την Αξονική Στεφανιογραφία, ο αδρός χαρακτηρισμός των αθηρωματικών πλακών ως αποτιτανωμένες και μη ή ως μεικτές, ενώ υπάρχουν απεικονιστικά χαρακτηριστικά που θεωρούνται ενδεικτικά ευάλωτης πλάκας. Η έκταση της αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων αγγείων και η παρουσία χαμηλής πυκνότητας πλακών συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα στεφανιαίων συνδρόμων⁸⁹. Ωστόσο, η διακριτική ικανότητα της Αξονικής Στεφανιογραφίας δεν είναι ακόμα αρκετή για την ανίχνευση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών της ευάλωτης πλάκας, όπως το λεπτό ινώδες κάλυμμα, ο πυρήνας λίπους ή η φλεγμονή και οι προσπάθειες διαφοροποίησης των χαμηλής πυκνότητας πλακών σε λιπώδεις και ινώδεις ήταν αναποτελεσματικές, καθώς παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα και αλληλοεπικάλυψη τιμών.

Είναι ευρέως γνωστό ότι η διαγνωστική ακρίβεια της ΑΣ μειώνεται από τις έντονα αποτιτανωμένες αθηρωματικές πλάκες. Ειδικότερα, η έντονη

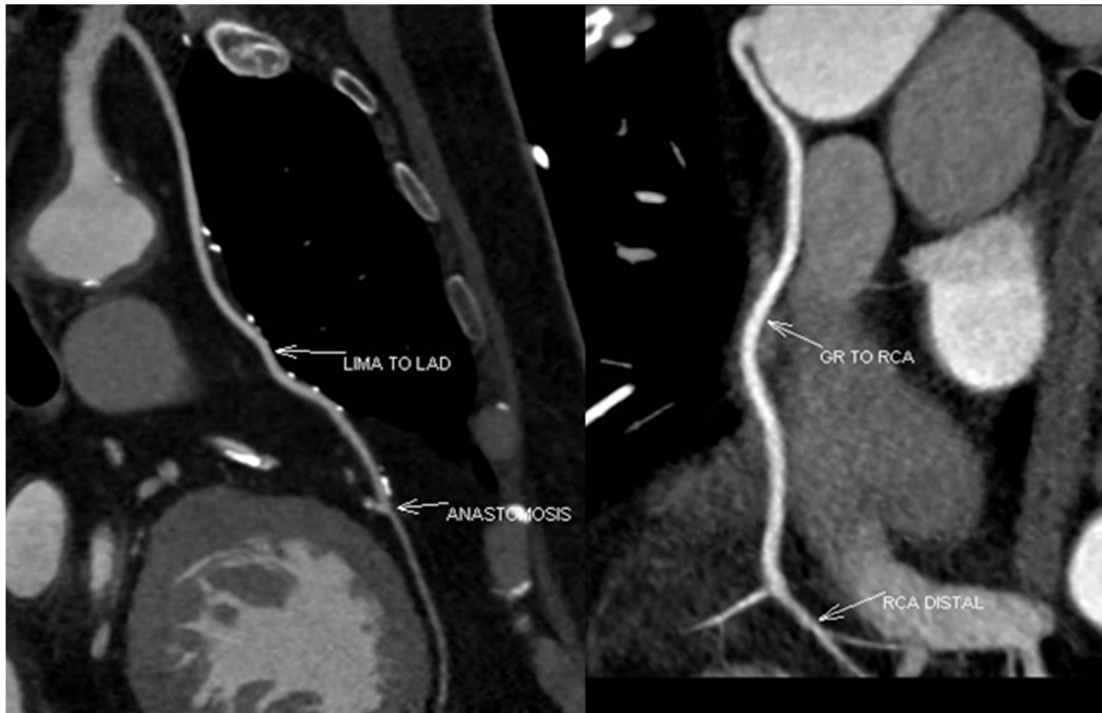
ασβέστωση προκαλεί τεχνητά παράσιτα (blooming artifacts), τα οποία εμποδίζουν την ακριβή απεικόνιση του αυλού του αγγείου και οδηγούν σε υπερεκτίμηση του βαθμού στένωσης⁹⁰. Νέες τεχνικές επεξεργασίας της εικόνας που αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια έχουν βελτιώσει την απεικόνιση των έντονα αποπιτανωμένων αθηρωματικών αλλοιώσεων, ωστόσο η ειδικότητα της ΑΣ παραμένει μέτρια στην αξιολόγηση αυτών των αλλοιώσεων. Άλλος περιορισμός της ΑΣ είναι η αρρυθμία κατά τη διάρκεια της εξέτασης, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο μη διαγνωστικής απεικόνισης τμημάτων των στεφανιαίων αρτηριών. Ωστόσο, με τους σύγχρονους αξονικούς τομογράφους τελευταίας γενιάς και την αύξηση της χρονικής διακριτικής ικανότητας η ΑΣ μπορεί να πραγματοποιηθεί με επιτυχία σε ασθενείς με υψηλό ή/και ανώμαλο καρδιακό ρυθμό (ακόμη και με κολπική μαρμαρυγή)⁹⁰. Τέλος, η ακτινική επιβάρυνση του ασθενούς από την ιονίζουσα ακτινοβολία που χρησιμοποιεί η ΑΣ θεωρείται μειονέκτημα της εξέτασης. Ωστόσο, με τη χρήση των σύγχρονων αξονικών τομογράφων και την εφαρμογή νέων πρωτοκόλλων και τεχνικών επεξεργασίας της εικόνας, η δόση της ακτινοβολίας του ασθενούς με την ΑΣ έχει μειωθεί δραστικά σε επίπεδα της τάξεως των 2 mSv^{91,92}. Η δόση αυτή είναι σαφώς μικρότερη από αυτή μιας διαγνωστικής κλασσικής στεφανιογραφίας και ενός σπινθηρογραφήματος καρδιάς.



Εικόνα 12: Φυσιολογική απεικόνιση στεφανιαίων αρτηριών με Αξονική Στεφανιογραφία. Πάνω: Καμπύλες πολυτομικές προβολές (curved MPR). Κάτω αριστερά: Προβολή μέγιστης έντασης (MIP). Κάτω δεξιά: Εικόνα τεχνικής απόδοσης μερικού όγκου (VRT).



Εικόνα 13: Πολύ καλή απεικόνιση ενδοπρόθεσης στον πρόσθια κατιόντα κλάδο με Αξονική Στεφανιογραφία (καμπύλη πολυτομική προβολή – curved MPR). Αναγνωρίζεται ευκρινώς φυσιολογική σκιαγράφιση του αυλού της ενδοπρόθεσης (βαπή).



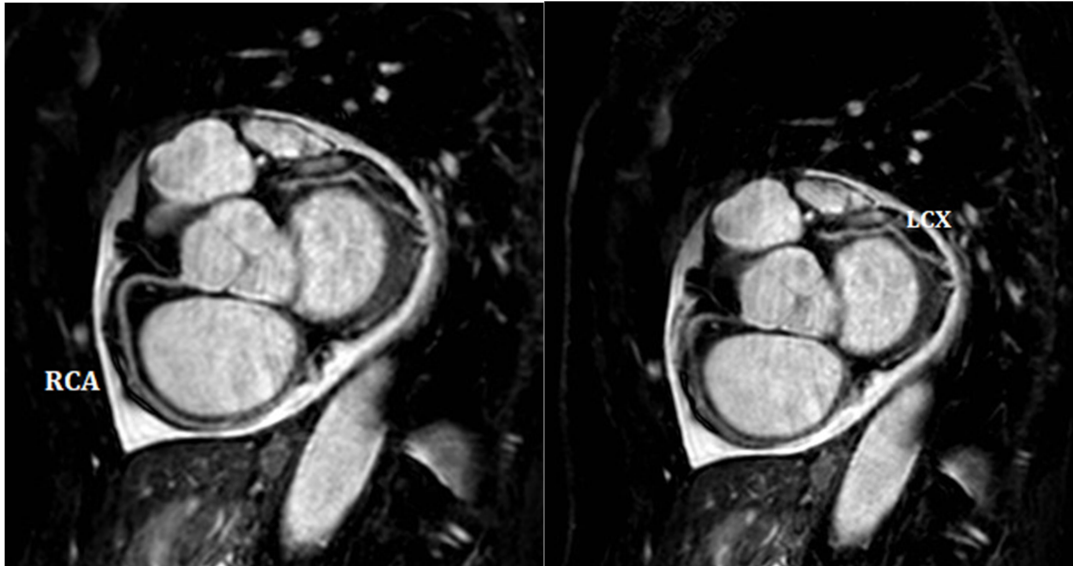
Εικόνα 14: Καμπύλες πολυτομικές προβολές (curved MPR) Αξονικής Στεφανιογραφίας σε ασθενή με αορτοστεφανιαία παράκαμψη αναδεικνύουν ευκρινώς τα μόσχεύματα, τις αναστομώσεις και το περιφερικό τμήμα των αυτόχθονων αγγείων. Αριστερά: βατό μόσχευμα της αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας φέρεται στο περιφερικό τμήμα του πρόσθιου κατιόντα κλάδου. Δεξιά: βατό φλεβικό μόσχευμα εκφύεται από την ανιούσα μοίρα της θωρακικής αορτής και αναστομώνεται με το περιφερικό τμήμα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας.

Γ) Μαγνητική Στεφανιογραφία

Αν και η Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς θεωρείται μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας, της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου και του χαρακτηρισμού των ιστών, ο ρόλος της στην εκτίμηση στεφανιαίων αρτηριών παραμένει υπό διερεύνηση. Θεωρητικά, η Μαγνητική Στεφανιογραφία αποτελεί ιδεώδη μέθοδο για την απεικόνιση του στεφανιαίου δέντρου, αφού μπορεί να αναδείξει τις στεφανιαίες αρτηρίες με μη επεμβατικό τρόπο, χωρίς τη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας⁹³. Ωστόσο, το μικρό μέγεθος και συχνά η ελικοειδής πορεία των στεφανιαίων αρτηριών, η σύνθετη κίνηση των εν λόγω αγγείων κατά τη διάρκεια των καρδιακών και αναπνευστικών κύκλων καθώς και η ανάγκη κάλυψης ολόκληρου του στεφανιαίου δένδρου με υψηλή χωρική ανάλυση αποτελούν περιορισμούς της μεθόδου⁹³. Ορισμένες από αυτές τις δυσκολίες επιλύθηκαν, με τεχνικές προόδους των μαγνητικών τομογράφων και των πρωτοκόλλων (εφαρμογή τεχνικών αναπνευστικού και καρδιακού συγχρονισμού) που έχουν βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα της εικόνας και τη συνολική διαγνωστική απόδοση της Μαγνητικής Στεφανιογραφίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (εικόνα 15), ωστόσο εξακολουθούν να υπάρχουν προκλήσεις. Ακόμη και με τις νεότερες τεχνικές και τους συγχρόνους μαγνητικούς τομογράφους, σε περίπου 9% των ασθενών η Μαγνητική Στεφανιογραφία δεν ήταν επιτυχής, ενώ επιπρόσθετα στους λοιπούς ασθενείς (91%) περίπου στο 7% των τμημάτων η απεικόνιση δεν ήταν διαγνωστική⁹⁴.

Προς το παρόν, η Μαγνητική Στεφανιογραφία είναι αξιόπιστη για την μελέτη της έκφυσης και της πορείας των στεφανιαίων αρτηριών (συγγενείς ανωμαλίες), ενώ για τον εκτίμηση αθηρωματικών αλλοιώσεων στο εγγύς και μέσο τμήμα των στεφανιαίων αρτηριών χρησιμοποιείται σε επιλεγμένους ασθενείς και ο ρόλος της στην διαχείριση των ασθενών με στεφανιαία νόσο είναι σχετικά περιορισμένος⁹⁵. Μελλοντικές εξελίξεις που αφορούν τη χρήση μαγνητικών τομογράφων περισσότερο ισχυρών μαγνητικών πεδίων και βελτιωμένων τεχνικών αντίθεσης αναμένεται να αυξήσουν τη διαγνωστική

ακρίβεια της εξέτασης και συνεπώς το ρόλο της στην κλινική πράξη για την αξιολόγηση των αθηρωματικών αλλοιώσεων⁹⁶.



Εικόνα 15: Εικόνες Μαγνητικής Στεφανιογραφίας αναδεικνύουν με ευκρίνεια το μεγαλύτερο μέρος της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (RCA) και της αριστερής περισπωμένης αρτηρίας (LCX). Παρεμπιπτόντως, παρατηρείται μικρή περικαρδιακή συλλογή.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1) Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας των νεότερων τεχνικών μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς (CMR) σε ασθενείς με γνωστή ή υποψία στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και η σύγκριση με τα αποτελέσματα από το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (SPECT) και την αγγειογραφία στεφανιαίων αρτηριών.

Με βάση προηγούμενες μελέτες, η CMR παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανάδειξη ΣΝ σε ασθενείς με συμπτώματα ύποπτα καρδιακής ισχαιμίας και τα αποτελέσματα είναι παρόμοια ή καλύτερα του SPECT (χρησιμοποιώντας ως μέθοδο εκλογής για σύγκριση την αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών).

Η έρευνα αυτή προσδοκούμε να επιβεβαιώσει την ακριβή εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με την CMR και την υπεροχή της σε σχέση με το SPECT. Επιπρόσθετα, θα μελετήσει τη διαγνωστική ακρίβεια της CMR για την ανάδειξη της αναστρέψιμης ισχαιμίας σε ασθενείς με γνωστή ή υποψία ΣΝ, πεδίο για το οποίο η διεθνής βιβλιογραφία είναι περιορισμένη.

Πιστεύουμε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης θα μας προσανατολίσουν στην αναβάθμιση του ρόλου της CMR στον Ελληνικό χώρο στην εκτίμηση και τη διαχείριση των ασθενών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.

2) Υλικό και μέθοδος

A) Δείγμα μελέτης

Το υλικό της προοπτικής αυτής μελέτης προήλθε από διαδοχικούς ασθενείς, με γνωστή ή υποψία ΣΝ, που προσήλθαν για εκτίμηση μυοκαρδιακής ισχαιμίας και υποβλήθηκαν σε SPECT. Το δείγμα αποτέλεσαν 30 ασθενείς που πραγματοποίησαν διαγνωστική εξέταση με κυλιόμενο τάπητα SPECT (δηλαδή επιτεύχθηκε >85% της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του εξεταζομένου) και δεν είχαν αντενδείξεις για CMR. Όλοι οι συμμετέχοντες, μετά το SPECT, υποβλήθηκαν σε CMR και σε Αξονική Στεφανιογραφία (CTCA) ή σε Εκλεκτική Στεφανιογραφία (SCA), εάν ο καρδιολόγος του ασθενούς, με βάση τα κλινικά ευρήματα και τα ευρήματα του SPECT, αποφάσιζε την επεμβατική προσέγγιση του ασθενούς. Δεδομένης της άριστης αρνητικής προγνωστικής αξίας της CTCA, σε ασθενείς με αρνητική CTCA δεν γινόταν περαιτέρω διερεύνηση, με βάση την σταθερή κλινική πρακτική και τις κατευθυντήριες συστάσεις^{97,98}. Το μέγιστο μεσοδιάστημα μεταξύ όλων των εξετάσεων ήταν 2 εβδομάδες. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η κολπική μαρμαρυγή, οι αντενδείξεις στην CMR (π.χ. παρουσία βηματοδότη) και οι αντενδείξεις στη χορήγηση γαδολινίου (π.χ. GFR<30 ml/min) ή της αδενοσίνης (σοβαρό άσθμα, σοβαρές διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας). Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη συγκεκριμένη έρευνα. Οι εξετάσεις SPECT και CMR και οι αγγειογραφίες στεφανιαίων αρτηριών (CTCA και SCA) αξιολογήθηκαν από εκπαιδευμένους και πιστοποιημένους πυρηνικούς ιατρούς, ακτινοδιαγνώστες και καρδιολόγους, με εμπειρία τουλάχιστον 10 ετών στη χρήση των αντίστοιχων μεθόδων.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη αναδεικνύονται στον πίνακα 1.

Χαρακτηριστικά Ασθενών	N (%)
Δείγμα	30
Άνδρες	24 (80%)
Μέση ηλικία (εύρος ηλικίας) (έτη)	65.3 (46-75)
Μέσος δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	28.4
Ιστορικό τοποθέτησης ενδοπρόσθεσης σε στεφανιαία αρτηρία	5 (17%)
Ιστορικό επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης	2 (7%)
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	14 (47%)
Κάπνισμα	5 (17%)
Υπέρταση	17 (57%)
Υπερχοληστεριναιμία	16 (53%)
Σακχαρώδης διαβήτης	5 (17%)

Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία πληθυσμού μελέτης

B) Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου

Οι εξετάσεις SPECT πραγματοποιήθηκαν με πρωτόκολλο μιας ημέρας, με χορήγηση ραδιοφαρμάκου ^{99m}Tc -tetrofosmin, σε κόπωση και ηρεμία, σε υβριδικό μηχάνημα SPECT/CT (BrightView XCT, Philips Medical Systems, the Netherlands). Σε όλες τις εξετάσεις πραγματοποιήθηκε εργομετρική κόπωση σε κυλιόμενο τάπητα, χρησιμοποιώντας το καθιερωμένο πρωτόκολλο Bruce και σε όλους τους ασθενείς επιτεύχθηκε το επιθυμητό επίπεδο κόπωσης – καρδιακής συχνότητας (δηλαδή >85% της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του εξεταζομένου). Στο μέγιστο της κόπωσης, 8 mCi (296 MBq) ^{99m}Tc -tetrofosmin χορηγούνταν ενδοφλέβια. Εικόνες (stress SPECT) λαμβάνονταν 5-10 λεπτά μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου κόπωσης. Δυόμιση ώρες μετά την λήψη των εικόνων κόπωσης, 20 mCi (740 MBq) ^{99m}Tc -tetrofosmin χορηγούνταν ενδοφλεβίως και 45 λεπτά μετά πραγματοποιούνταν νέα απεικόνιση σε ηρεμία (rest SPECT). Η λήψη των εικόνων, τόσο στην κόπωση όσο και την ηρεμία, γινόταν με τον ασθενή σε ύπτια θέση, με τη χρήση ηλεκτροκαρδιακού συγχρονισμού (ECG – gating). Τεχνική διόρθωσης της φωτονιακής εξασθένησης (attenuation correction) εφαρμόστηκε σε όλες τις εξετάσεις SPECT, με ενσωματωμένο σύστημα υπολογιστικής τομογραφίας χαμηλής δόσης, δημιουργώντας χάρτες εξασθένησης, με σκοπό να μειωθούν τα τεχνητά παράσιτα (artifacts) από την απορρόφηση της φωτονιακής ακτινοβολίας, να βελτιωθεί η ομοιογένεια και η ποιότητα της εικόνας και να αυξηθεί η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου⁹⁹. Όλα τα δεδομένα μεταφέρονταν σε ειδικό σταθμό επεξεργασίας για ανάλυση.

Οι εικόνες stress και rest SPECT αναλύθηκαν ποιοτικά (οπτικά) χρησιμοποιώντας το μοντέλο διαίρεσης των 17 τμημάτων AHA/ACC¹⁰⁰. Κάθε τμήμα βαθμολογήθηκε με βάση μια πενταβάθμια κλίμακα: 0 = φυσιολογικό, 1 = ήπια μείωση της καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου, 2 = μέτρια μείωση της καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου, 3 = σημαντική μείωση της καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου και 4 = απουσία καθήλωσης. Επίσης, πραγματοποιήθηκε υπολογισμός του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου της αριστερής

κοιλίας και εκτιμήθηκαν οι διαταραχές της κινητικότητας του κοιλιακού τοιχώματος. Όλα τα δεδομένα που προσέφερε η εξέταση SPECT λαμβάνονταν υπόψη για τη διάγνωση.

Γ) Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς

Οι εξετάσεις CMR πραγματοποιήθηκαν σε μαγνητικό τομογράφο ισχύος 1,5T (Achieva, Philips Medical Systems, The Netherlands). Το πρωτόκολλο της CMR περιελάμβανε ανατομικές εικόνες, κινηματικές (cine) εικόνες της κοιλιακής λειτουργίας, μελέτη αιμάτωσης σε κόπωση (φαρμακευτική) και ηρεμία και τεχνική όψιμης σκιαγραφικής ενίσχυσης του μυοκαρδίου (LGE). Για την φαρμακευτική κόπωση, γινόταν έγχυση αδενοσίνης σε περιφερική φλέβα με ρυθμό έγχυσης 0,14 mg/Kg/min για 4 λεπτά, υπό συνεχή παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων κορεσμού του οξυγόνου στο αίμα. Οι ακολουθίες αιμάτωσης κατά την κόπωση (stress CMR) πραγματοποιούνταν κατά την ενδοφλέβια ταχεία χορηγία 0.075 mmol/kg γαδολινίου (Dotarem, Guerbet, France) από ξεχωριστή περιφερική ενδοφλέβια γραμμή στο άλλο χέρι. Τρεις εικόνες T1 προσανατολισμού τεχνικής εξισοροπημένης υπερταχείας ηχούς πεδίου με ανάκτηση κορεσμού κατά τον βραχύ άξονα (βάση, μεσότητα και κορυφή) λαμβάνονταν σε κάθε καρδιακό παλμό. Οι ακολουθίες αιμάτωσης κατά την ηρεμία (rest CMR) λαμβάνονταν τουλάχιστον 10 λεπτά μετά τη λήψη των εικόνων κόπωσης, στις ίδιες θέσεις και με την ίδια δόση γαδολινίου. Κινηματικές (cine) εικόνες της κοιλιακής λειτουργίας λαμβάνονταν μεταξύ stress και rest CMR. Μετά την μελέτη ηρεμίας ακολουθούσε τελική έγχυση 0.05 mmol/kg γαδολινίου, ώστε η συνολική χορηγηθείσα ποσότητα να είναι 0.2 mmol/kg. Τέλος, γινόταν απεικόνιση LGE, με εικόνες T1 προσανατολισμού τεχνικής βαθμιδωτής ηχούς με ανάκτηση αναστροφής κατά τον βραχύ άξονα και σε προσανατολισμό τεσσάρων κοιλοτήτων. Όλη η απεικόνιση της CMR γινόταν κατά την τελοεκπνευστική φάση της αναπνοής.

Οι εικόνες stress και rest CMR αναλύθηκαν ποιοτικά (οπτικά). Δεκαέξι από τα 17 τμήματα του μοντέλου διαίρεσης AHA/ACC (εξαιρώντας την καρδιακή κορυφή, τμήμα 17) βαθμολογήθηκε με βάση μια πενταβάθμια κλίμακα: 0 = φυσιολογικό, 1 = πιθανό έλλειμμα σκιαγράφησης, 2 = ήπιο έλλειμμα σκιαγράφησης, 3 = μέτριο έλλειμμα σκιαγράφησης και 4 = σημαντικό έλλειμμα σκιαγράφησης. Γενικά, η παρουσία μυοκαρδιακού ελλείμματος σκιαγράφησης, περιοχής αυξημένης έντασης σήματος με υπενδοκάρδια κατανομή (ισχαιμικό πρότυπο) στις εικόνες τεχνικής LGE και κάθε ένδειξη διαταραχής της κινητικότητας (υποκινησία, ακινησία ή δυσκινησία) του κοιλιακού τοιχώματος θεωρούνταν ένδειξη ΣΝ. Αναστρέψιμο έλλειμμα σκιαγράφησης (εμφανές μόνο στο stress CMR) που δεν αντιστοιχούσε σε περιοχή υψηλής έντασης σήματος σε εικόνες τεχνικής LGE θεωρούνταν ενδεικτικό μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Δ) Αγγειογραφία στεφανιαίων αρτηριών

Όλες οι αγγειογραφίες στεφανιαίων αρτηριών πραγματοποιήθηκαν μετά το SPECT και τη CMR. Οι εξετάσεις ΑΣ πραγματοποιήθηκαν σε πολυτομικό αξονικό τομογράφο 128 τομών διπλής λυχνίας (Somatom Definition, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) και επιτεύχθηκε διαγνωστική απεικόνιση σε όλες τις περιπτώσεις. Όλες οι SCA πραγματοποιήθηκαν από έμπειρο επεμβατιστή καρδιολόγο σε πολλαπλές προβολές, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες. Και για τις δύο ανατομικές μεθόδους (CTCA και SCA), αιμοδυναμικά σημαντική στένωση ορίστηκε ως ο περιορισμός του εύρους του αυλού $\geq 70\%$ στεφανιαίας αρτηρίας με διάμετρο ≥ 2 χιλ. ή $\geq 50\%$ για το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.

Ε) Σύγκριση των μεθόδων

Για την σύγκριση της CMR και του SPECT υπολογίστηκαν το συνολικό σκορ ελλείμματος μετά από κόπωση (summed stress score – SSS), το συνολικό σκορ ελλείμματος ηρεμίας (summed rest score – SRS) και η διαφορά

αυτών (summed difference score – SDS). Το SSS και το SRS προήλθαν από το άθροισμα του σκορ των τμημάτων που αναλύθηκαν κατά τη δοκιμασία κόπωσης και ηρεμίας αντίστοιχα. Το SSS είναι ένας δείκτης που αναδεικνύει την έκταση και τη σοβαρότητα ελλειμμάτων αιμάτωσης και συνδέεται με το συνολικό φορτίο ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας (ισχαιμικό και νεκρωτικό μυοκάρδιο). Το SDS αναδεικνύει το βαθμό αναστρεψιμότητας των ελλειμμάτων αιμάτωσης και αντανακλά την έκταση της προκλητής μετά από κόπωση ισχαιμίας. Όταν το SSS ήταν ≥ 4 και το SDS ≥ 2 θεωρούνταν παθολογικά.

ΣΤ) Στατιστική ανάλυση

Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0. Υπολογίστηκε η ευαισθησία (Sensitivity – Se), η ειδικότητα (Specificity – Sp), η αρνητική (Negative Predictive Value – NPV) και θετική προγνωστική αξία (Positive Predictive Value – PPV) που έχουν το SPECT και η CMR σε σύγκριση με την στεφανιογραφία. Οι δείκτες αυτοί συγκρίθηκαν μεταξύ των μεθόδων με τη χρήση του McNemar test. Για την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας του συνολικού σκορ ελλείμματος μετά από κόπωση (summed stress score – SSS) και συνολικού σκορ ελλείμματος ηρεμίας (summed rest score – SRS) χρησιμοποιήθηκε ROC καμπύλη (καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη – Receiver Operating Characteristic curve) από τις οποία υπολογίστηκε η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (area under curve – AUC) με το 95% διαστήμα εμπιστοσύνης της (95% ΔΕ – 95% CI). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05.

3) Αποτελέσματα

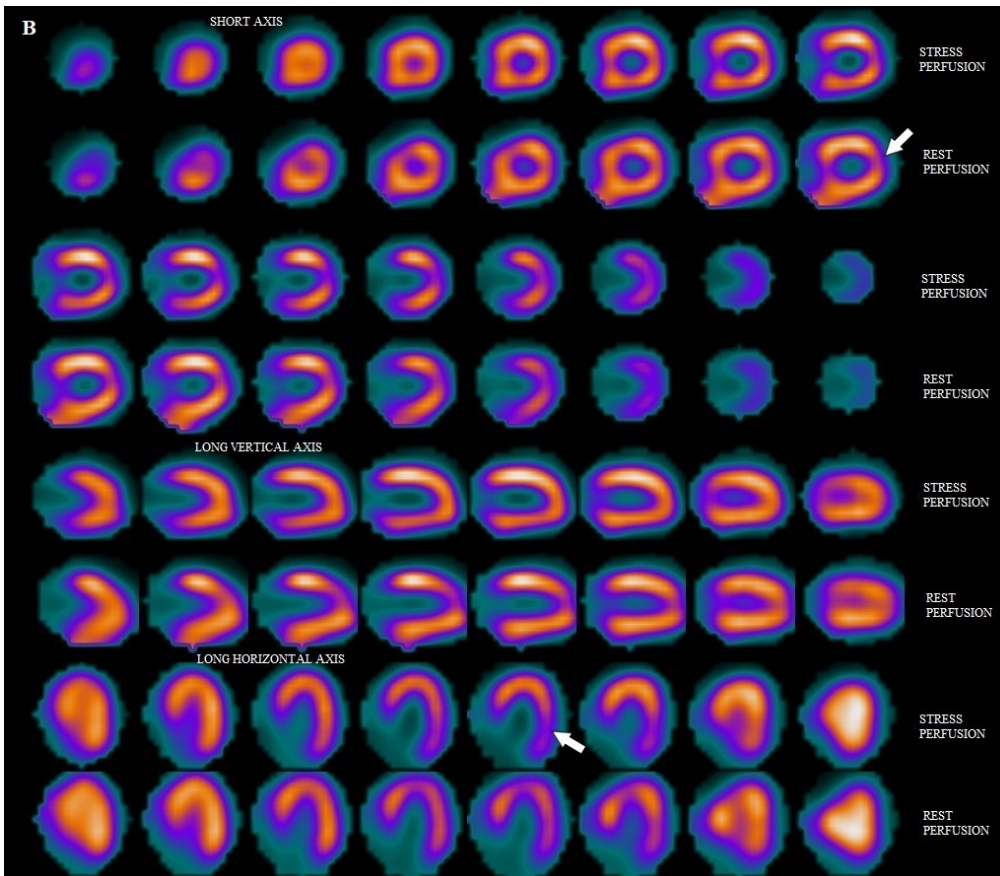
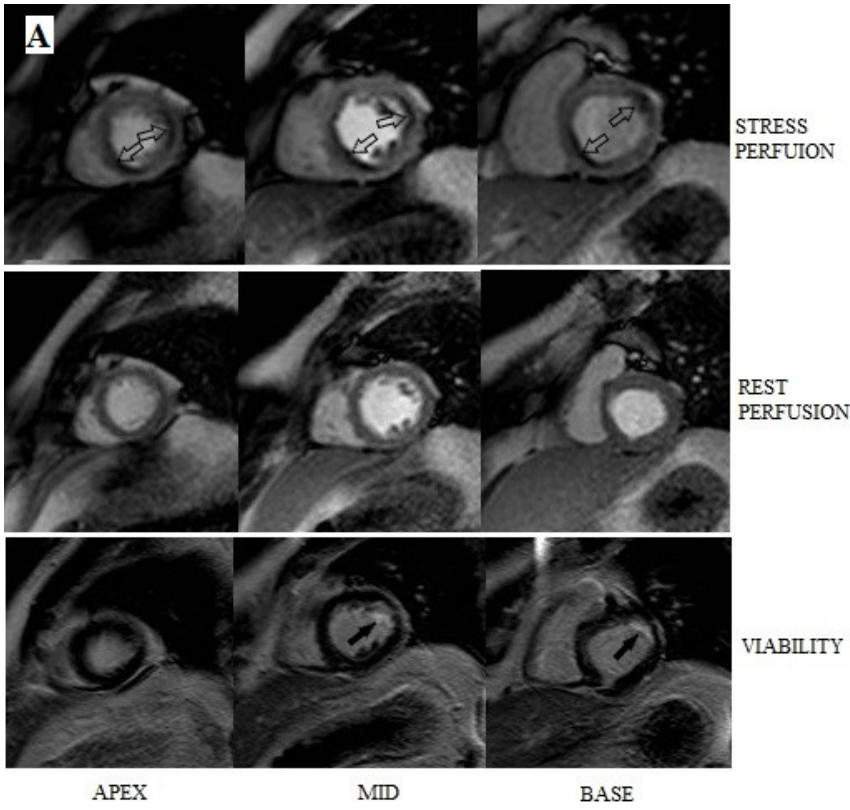
Τριάντα ασθενείς (24 άνδρες και 6 γυναίκες, με εύρος ηλικίας μεταξύ 46 και 75 ετών και μέση ηλικία 65,3 έτη) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και υποβλήθηκαν σε SPECT, CMR και αγγειογραφία στεφανιαίων αρτηριών (CTCA ή SCA). Διαγνωστικές εικόνες επιτεύχθηκαν σε όλους τους ασθενείς για κάθε εξέταση. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αναδεικνύεται στην εικόνα 16.

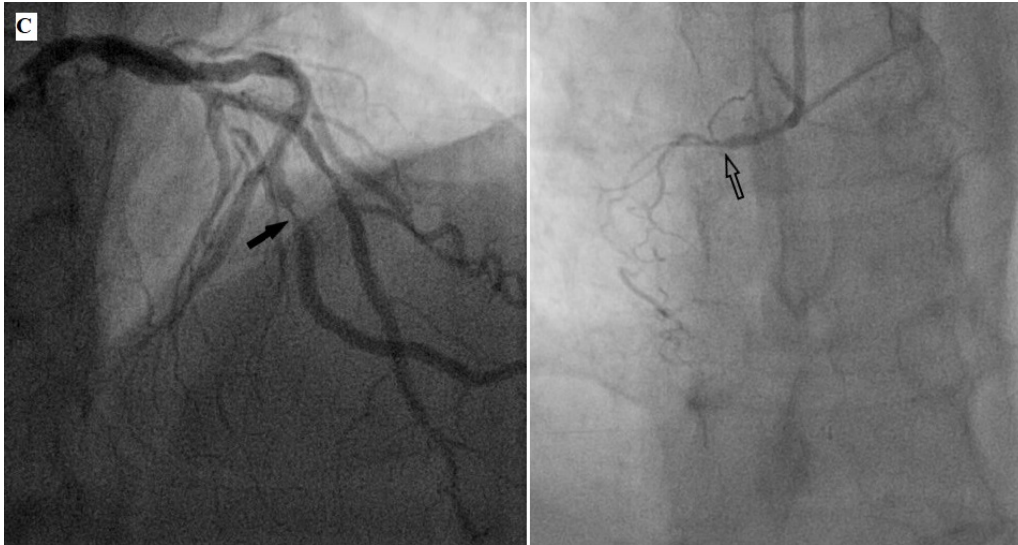
SCA πραγματοποιήθηκε σε 19 ασθενείς στους οποίους υπήρχε υψηλή κλινική υποψία για σημαντική ΣΝ. CTCA πραγματοποιήθηκε σε 11 ασθενείς με χαμηλή προς ενδιάμεση κλινική πιθανότητα ΣΝ. Από τους 19 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SCA, σημαντική στένωση ($\geq 70\%$) τουλάχιστον σε μία στεφανιαία αρτηρία αναδείχθηκε σε 9 άτομα (47,4%). Σε κανέναν από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CTCA δεν βρέθηκε σημαντική στένωση. Ο συνολικός επιπολασμός της σημαντικής ΣΝ στο δείγμα ήταν 30%.

Για την CMR, η ευαισθησία και η ειδικότητα για την ανάδειξη ασθενών με ισχαιμική καρδιοπάθεια ήταν 88,9% (95% ΔΕ 51,8 – 99,7) και 76,2% (95% ΔΕ 52,8 – 91,8) αντίστοιχα. Για το SPECT η αντίστοιχη ευαισθησία ήταν 77,8% (95% ΔΕ 40 – 97,2) και η αντίστοιχη ειδικότητα 52,4% (95% ΔΕ 29,8 – 74,3). Η αρνητική και η θετική προγνωστική αξία ήταν 92,3% και 58,3% αντίστοιχα για την CMR και 83,3% και 38,9% αντίστοιχα για το SPECT. Τα αποτελέσματα φαίνονται συνοπτικά στον πίνακα 2. Με βάση τις προαναφερθείσες τιμές, μεταξύ CMR και SPECT (όπως φαίνεται από το ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης) δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0,05$ για όλες τις συγκρίσεις).

Ωστόσο, η ROC ανάλυση που δημιουργήθηκε από το SSS έδειξε ότι η απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης με CMR (AUC 0.78, 95% CI 0.59 – 0.97) ήταν καλύτερη από αυτή με το SPECT (AUC 0.59, 95% CI 0.39 – 0.79) στην πρόβλεψη σημαντικής στένωσης στην αγγειογραφία των στεφανιαίων

αρτηριών ($p < 0.01$) (εικόνα 17). Επιπρόσθετα, η ROC ανάλυση που δημιουργήθηκε από το SDS, ήταν υπέρ της CMR (AUC 0.82, 95% CI 0.65–0.99) έναντι του SPECT (AUC 0.67, 95% CI 0.48–0.86) και έδειχνε σημαντική προβλεπτική ικανότητα για θετική αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών μόνο για την CMR ($p < 0.01$) (εικόνα 18).

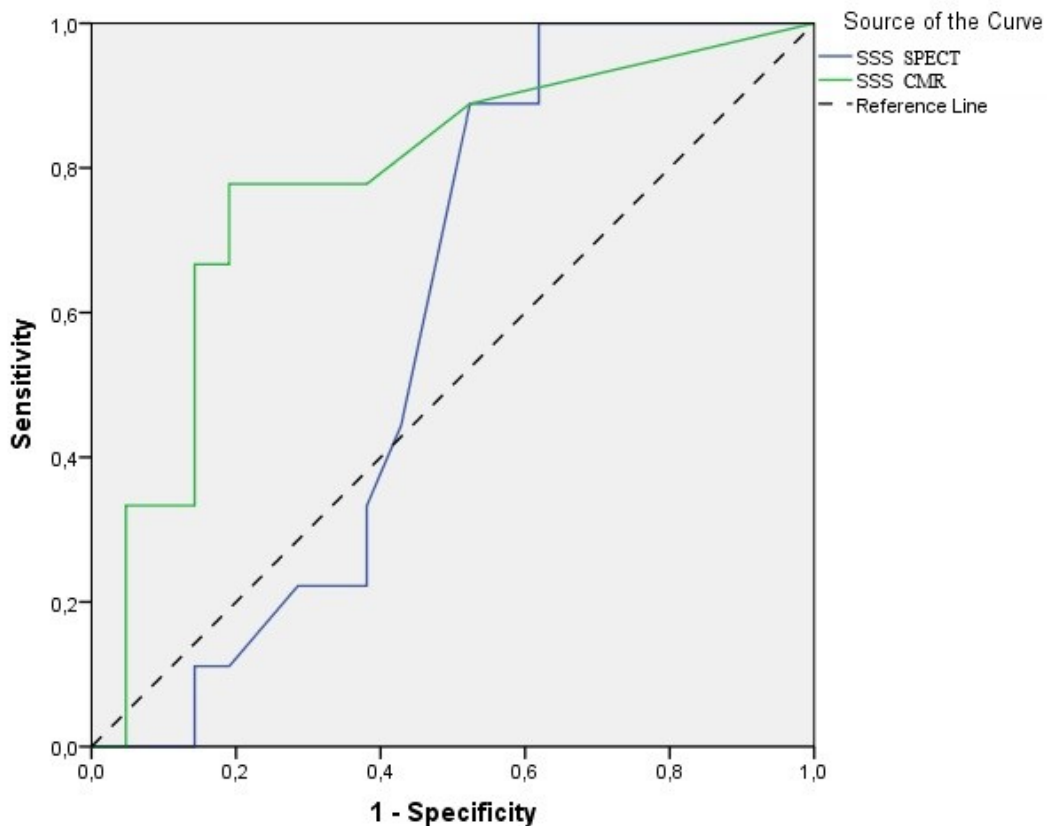




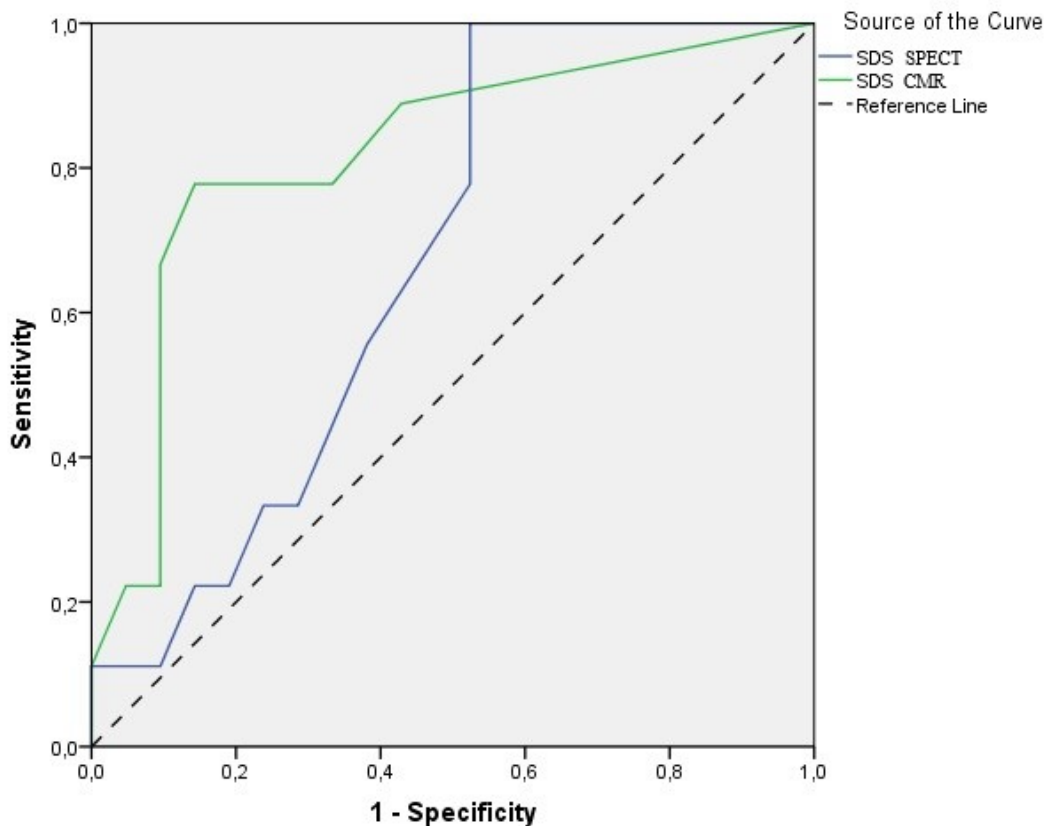
Εικόνα 16: Αντιπροσωπευτικές εικόνες από άνδρα ασθενή 72 ετών με στηθαγχικό άλγος. (A) Stress-rest CMR εικόνες αναδεικνύουν αναστρέψιμο έλλειμμα (εμφανές μόνο στις εικόνες μετά τη φαρμακευτική κόπωση) που υποδηλώνει ισχαιμία στο πλάγιο – προσθιοπλάγιο και κατώτερο διαφραγματικό τοίχωμα της αριστερής κοιλίας στη βάση, τη μεσότητα και την κορυφή (ανοικτά βέλη) και υπενδοκάρδια περιοχή υψηλής έντασης σήματος σε εικόνες τεχνικής LGE στο προσθιοπλάγιο τοίχωμα στις τομές της βάσης και της μεσότητας της κοιλίας (μαύρα βέλη). (B) Εικόνες SPECT αναδεικνύουν μερικώς αναστρέψιμο έλλειμμα (λευκά βέλη) στο πλάγιο και προσθιοπλάγιο κοιλιακό τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, αλλά δεν αναδεικνύουν ευκρινώς την ισχαιμία στο κατώτερο διαφραγματικό τοίχωμα. (C) SCA αναδεικνύει σημαντική στένωση (>70%) του αυλού στον αμβλύ επιχείλιο κλάδο (αριστερά μαύρο βέλος) και απόφραξη της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (δεξιά λευκό βέλος), επιβεβαιώνοντας την CMR.

Μέθοδος	Se (%)	Sp (%)	NPV (%)	PPV (%)
CMR	88.9	76.2	92.3	58,3
SPECT	77.8	52.4	83.3	38,9

Πίνακας 2: Αποτελέσματα ανά ασθενή (σύγκριση των δύο μεθόδων με μέθοδο αναφοράς τη στεφανιογραφία)



Εικόνα 17: Καμπύλες ROC που δημιουργήθηκαν από το SSS για την CMR και το SPECT για την ανάδειξη σημαντικής στένωσης ($\geq 70\%$) στην αγγειογραφία. Η AUC ήταν 0.78 και 0,59 για την CMR και το SPECT αντίστοιχα. Μόνο η CMR είχε την ικανότητα να προβλέψει θετικά ευρήματα στην αγγειογραφία ($p < 0.01$).



Εικόνα 18: Καμπύλες ROC που δημιουργήθηκαν από το SSS (δηλαδή της ικανότητας να αναδεικνύει αναστρέψιμη μυοκαρδιακή ισχαιμία) για την CMR και το SPECT με βάση την ανάδειξη σημαντικής στένωσης ($\geq 70\%$) στην αγγειογραφία. Η AUC ήταν 0.82 για την CMR και 0,67 και το SPECT. Μόνο η CMR είχε την ικανότητα να προβλέψει θετικά ευρήματα στην αγγειογραφία ($p < 0.01$).

4) Συζήτηση

Στην παρούσα προοπτική μελέτη συγκρίναμε την CMR και το SPECT για την ανάδειξη στεφανιαίας νόσου και μυοκαρδιακής ισχαιμίας χρησιμοποιώντας την αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών ως μέθοδο αναφοράς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η CMR είχε καλύτερα αποτελέσματα από το SPECT στην πρόβλεψη τόσο στεφανιαίας νόσου όσο και προκλητής κατά την κόπωση ισχαιμίας στις αναλύσεις ROC, αν και οι δύο τεχνικές είχαν συγκρίσιμες υψηλές τιμές ειδικότητας και ευαισθησίας.

Αρκετές ερευνητικές εργασίες, περιλαμβανομένων μελετών από ένα κέντρο^{101,102,103} και πολυκεντρικών^{104,105} μελετών, έχουν επιβεβαιώσει την υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της CMR για την ανάδειξη ΣΝ. Καθώς η CMR εξελισσόταν, πραγματοποιούταν σύγκριση με το SPECT είτε με αυθεντικές εργασίες^{49,105} είτε με μετα-αναλύσεις^{16,106}. Τα περισσότερα δημοσιευμένα δεδομένα συγκρίνουν τις δύο τεχνικές, εκτιμώντας την ικανότητα της CMR και του SPECT στην ανάδειξη ΣΝ όπως καθορίζεται από το SSS.

Δύο πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες έχουν συγκρίνει την CMR και το SPECT στην ανάδειξη ΣΝ, η “Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease” MR-IMPACT¹⁰⁴ and MR-IMPACT II¹⁰⁵. Η πρώτη εργασία κυρίως ήταν επικεντρωμένη στον καθορισμό της βέλτιστης δόσης σκιαγραφικού μέσου στην CMR, ενώ η δεύτερη εργασία ήταν επικεντρωμένη στην σύγκριση των δύο μεθόδων για την ανάδειξη ΣΝ, χρησιμοποιώντας οποιοδήποτε έλλειμμα σκιαγράφησης στις εικόνες κόπωσης σαν ένδειξη ΣΝ. Στην IMPACT II συμμετείχαν 533 ασθενείς από 33 κέντρα της Ευρώπης και της Αμερικής και ηλεκτροκαρδιογραφικός συντονισμός δεν πραγματοποιήθηκε σε όλες τις εξετάσεις SPECT. Η ειδικότητα της αιμάτωσης κατά την πρώτη δίοδο (first pass) στην CMR για την ανάδειξη σημαντικής ΣΝ με βάση την αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών ήταν υψηλότερη του SPECT (75% έναντι 59% αντίστοιχα). Ωστόσο, η ειδικότητα της CMR ήταν χαμηλότερη του SPECT (59% έναντι 72% αντίστοιχα), πιθανόν γιατί

συμμετείχαν στην έρευνα κέντρα με διαφορετική εμπειρία στην απεικόνιση της καρδιάς. Η δική μας μελέτη έχει παρόμοια ευαισθησία και καλύτερη ειδικότητα για την CMR σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της IMPACT II.

Ο Greenwood και οι συνεργάτες του έχουν δημοσιεύσει την μεγαλύτερη μέχρι τώρα προοπτική μελέτη (με 752 ασθενείς) που συγκρίνει την CMR και το SPECT για την διάγνωση ΣΝ αποδεδειγμένης αγγειογραφικά [Clinical Evaluation of MAgnetic Resonance imaging in Coronary heart disease (CE-MARC)]⁴⁹. Η διαφορά στην ευαισθησία και την αρνητική προγνωστική αξία μεταξύ της CMR και του SPECT ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ της CMR ($p < 0.0001$ και για τα δύο μεγέθη), αλλά η ειδικότητα και η θετική προγνωστική αξία δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.916$ και $p = 0.061$ αντίστοιχα). Η εν λόγω μελέτη καθιέρωσε την υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της CMR στην ΣΝ και πρότεινε την ανωτερότητά της σε σχέση με το SPECT. Ενώ η μελέτη CE-MARC απέκλειε τους ασθενείς με ιστορικό επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (ένας από τους περιορισμούς της έρευνας που επισημαίνεται στους περιορισμούς της δημοσίευσης), αυτοί οι ασθενείς συμπεριλαμβάνονταν στη δική μας μελέτη για μια περισσότερο ρεαλιστική προσέγγιση της κλινικής πραγματικότητας. Ωστόσο, στη μελέτη CE-MARC σε όλους τους ασθενείς ήταν προγραμματισμένο να πραγματοποιηθούν όλες οι εξετάσεις (CMR, SPECT, SCA), ενώ στη δική μας μελέτη το SPECT ήταν η πρώτη εξέταση, γεγονός που αύξησε τον επιπολασμό των θετικών αποτελεσμάτων, με αποτέλεσμα την πιθανή επιλογή περισσότερων ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Αυτές οι διαφορές στο σχεδιασμό της μελέτης, σε συνδυασμό με το μικρό δείγμα ατόμων στη δική μας μελέτη, πιθανόν εξηγούν την υψηλότερη ειδικότητα του SPECT στην μελέτη CE-MARC, 82,6% έναντι 52,4% στην δική μας μελέτη (παρά το γεγονός ότι στην δική μας έρευνα εφαρμόστηκε ηλεκτροκαρδιογραφικός συντονισμός και τεχνική διόρθωσης της φωτονιακής εξασθένησης στις εξετάσεις SPECT σε όλες τις περιπτώσεις). Τα αποτελέσματα για την CMR στη μελέτη μας ήταν σύμφωνα με αυτά της μελέτης CE-MARC (ευαισθησία 88,9% έναντι 86,5% και ειδικότητα 76,2% έναντι

83,4%). Τέλος, στη μελέτη CE-MARC οι ROC καμπύλες υπολογίστηκαν μόνο από τις εικόνες κόπωσης (υπολογισμός του SSS) και στην δική μας μελέτη, η αντίστοιχη ανάλυση είχε παρόμοια αποτελέσματα (AUC 0,82 έναντι 0,89).

Δύο μετα-αναλύσεις έχουν επιβεβαιώσει την υψηλή ακρίβεια της CMR στη διάγνωση σημαντικής ΣΝ, χρησιμοποιώντας την ποσοτική ανάλυση της στεφανιογραφίας ως μέθοδο αναφοράς^{16,106}. Στην πρώτη μετα-ανάλυση, ο de Jong και οι συνεργάτες του συνδύασαν τα δεδομένα από 4293 ασθενείς σε 41 διαφορετικές μελέτες και ανέδειξαν συνολικά ανά ασθενή ευαισθησία 91% και ειδικότητα 80% για την CMR και αντίστοιχα ευαισθησία 83% και ειδικότητα 77% για το SPECT¹⁶. Η CMR είχε καλύτερη ευαισθησία από το SPECT ($p=0,03$), αλλά η ειδικότητα ήταν παρόμοια. Στη δεύτερη μετα-ανάλυση, από 166 δημοσιευμένες εργασίες μεταξύ 1990 και 2010, εκτιμήθηκε η διαγνωστική ακρίβεια των μη επεμβατικών απεικονιστικών μεθόδων αιμάτωσης του μυοκαρδίου για την ανάδειξη σημαντικής ΣΝ¹⁰⁶. Η ανάλυση ανά ασθενή για κάθε απεικονιστική μέθοδο ανέδειξε συνολικά ευαισθησία 89% και 88% για την CMR και το SPECT αντίστοιχα και ειδικότητα 76% και 61% για την CMR και το SPECT αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα από αυτή την μετα-ανάλυση έδειξαν παρόμοια ευαισθησία για τις δύο μεθόδους και σημαντική διαφορά στην ειδικότητα (καλύτερη για την CMR).

Τα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία είναι περιορισμένα όσον αφορά την ικανότητα της CMR να αναδείξει προκλητή με την κόπωση μυοκαρδιακή ισχαιμία. Η αναγνώριση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας αποτελεί σημαντικό κλινικό εύρημα, καθώς η παρουσία της σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα και καθορίζει την διαχείριση των ασθενών^{2,107,108}. Μία υποκατηγορία της μελέτης CE-MARC⁴⁹ που περιελάμβανε 106 ασθενείς αξιολόγησε το ισχαιμικό φορτίο με την CMR και το SPECT συγκρίνοντας το SDS και για τις δύο μεθόδους με την στεφανιογραφία. Στην εργασία αυτή, η CMR ανέδειξε σημαντικά περισσότερους ασθενείς με ισχαιμία σε σχέση με το SPECT. Σε μια άλλη εργασία που μελετά το ίδιο ερώτημα (ανάδειξη ισχαιμικού φορτίου στο μυοκάρδιο) από τον ίδιο κύριο

ερευνητή συμμετείχαν 46 ασθενείς και πραγματοποιήθηκε CMR με τρισδιάστατες ακολουθίες¹⁰⁹. Στη εν λόγω μελέτη, 33 ασθενείς είχαν επιβεβαίωση ισχαιμίας αγγειογραφικά και η ειδικότητα και η ευαισθησία ήταν παρόμοιες για την CMR και το SPECT. Τα δικά μας αποτελέσματα συμφωνούν με αυτά της υποκατηγορίας της μελέτης CE-MARC, καθώς υποστηρίζουν ότι η CMR ανιχνεύει σημαντικά περισσότερους ασθενείς με προκλητή στην κόπωση ισχαιμία από το SPECT.

Τα τελευταία χρόνια, η εφαρμογή της Κλασματικής Εφεδρείας Ροής (Fractional Flow Reserve – FFR) κατά την SCA αποτελεί την προτιμώμενη μέθοδο αναφοράς στις μελέτες για την εκτίμηση των μη επεμβατικών απεικονιστικών μεθόδων της αιμάτωσης (perfusion) του μυοκαρδίου. Ειδικότερα αναφέρεται ότι τα αποτελέσματα μια μεγάλης μελέτης του 2010 (Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation – FAME) ανέδειξαν μεγάλη διαφορά μεταξύ της αγγειογραφικής στένωσης και των μετρήσεων του FFR¹¹⁰. Τριάντα επτά μελέτες με συνολικά 2048 ασθενείς περιλήφθηκαν σε μία μετα-ανάλυση που συνέκρινε την διαγνωστική ακρίβεια των μεθόδων μυοκαρδιακής αιμάτωσης για την ανάδειξη σημαντικής ΣΝ χρησιμοποιώντας ως μέθοδο αναφοράς το FFR¹¹¹. Για την CMR, η συνολική εκτίμηση της διαγνωστικής ακρίβειας (ειδικότητας και ευαισθησίας) ήταν σημαντικά υψηλότερη για την CMR από το SPECT. Στη δική μας μελέτη δεν πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις FFR και συνεπώς δύο λειτουργικές μέθοδοι (CMR και SPECT) συγκρίθηκαν με μία ανατομική μέθοδο (αγγειογραφία στεφανιαίων αρτηριών, ΑΣ ή SCA). Αν και αυτό θα μπορούσε να θεωρηθεί ως περιορισμός της μελέτης, πιστεύουμε ότι θα ήταν ανήθικο να υποβληθούν σε μία τέτοια επεμβατική πράξη ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα ΣΝ (στους οποίους η Αξονική Στεφανιογραφία επιλέχθηκε για την ανατομική εκτίμηση των στεφανιαίων αρτηριών) ή ασθενείς με ήπια ευρήματα στην Κλασσική Στεφανιογραφία.

Σημειώνεται ότι στην μελέτη μας υπήρχε διαφοροποίηση στο πρωτόκολλο κόπωσης μεταξύ της CMR (φαρμακευτική αγγειοδιαστολή) και του

SPECT (εργομετρική άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα). Ωστόσο, η ακρίβεια του SPECT με φαρμακευτική κόπωση είναι παρόμοια με αυτή του SPECT με εργομετρική κόπωση²⁴ και η διαφορά μεταξύ των τεχνικών κόπωσης δεν αναμένεται να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματα.

Η CMR έχει επίσης σημαντική προγνωστική αξία σε ασθενείς με ΣΝ, όπως αναφέρεται σε δημοσιευμένες μελέτες^{112,113,114}. Ειδικότερα, όπως και οι άλλες λειτουργικές μελέτες (SPECT και stress echo), μπορεί να αναδείξει τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για καρδιακά συμβάματα που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από επιθετικές θεραπείες, ενώ επιπρόσθετα μία αρνητική εξέταση σχετίζεται με πολύ χαμηλό κίνδυνο έμφρακτου του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

5) Συμπέρασμα

Η μελέτη μας συνέκρινε τα αποτελέσματα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μαγνητική καρδιάς (CMR) και σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (SPECT) με τα αντίστοιχα της αγγειογραφίας στεφανιαίων αρτηριών και έδειξε ότι η μαγνητική καρδιάς έχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια στην ανάδειξη στεφανιαίας νόσου και μυοκαρδιακής ισχαιμίας, συγκρίσιμη με την διαγνωστική ακρίβεια του σπινθηρογραφήματος του μυοκαρδίου. Καθώς η μαγνητική καρδιάς προσφέρει μια συνολική μη επεμβατική και χωρίς ακτινική επιβάρυνση για τον ασθενή εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, της αιμάτωσης του μυοκαρδίου, της κινητικότητας του κοιλιακού τοιχώματος και της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου, θα μπορούσε να αποτελεί την προτιμώμενη μέθοδο για την αξιολόγηση των ασθενών με γνωστή ή υποψία στεφανιαίας νόσου και να καθορίζει τις κλινικές αποφάσεις σε αυτούς τους ασθενείς.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) με τις επιπλοκές της παραμένει η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στο δυτικό κόσμο, ενώ αύξηση της συχνότητας των καρδιακών συμβαμάτων αναμένεται παγκοσμίως στο προσεχές μέλλον. Η εκτίμηση των ασθενών με ύπαρξη γνωστής ή υποψία στεφανιαίας νόσου στηρίζεται παραδοσιακά σε δύο πυλώνες: την ανατομική μελέτη, που αφορά την εκτίμηση της στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών και τη λειτουργική μελέτη, που αξιολογεί τις αιμοδυναμικές συνέπειες της σημαντικής στένωσης στο μυοκάρδιο (αιμάτωση, κινητικότητα τοιχώματος). Από τις εξετάσεις που πραγματοποιούνται στη χώρα μας, στην πρώτη κατηγορία (ανατομικές) ανήκουν η Επεμβατική Εκλεκτική Στεφανιογραφία (Κλασσική Στεφανιογραφία, SCA) και η Αξονική Στεφανιογραφία (CTCA). Στη δεύτερη κατηγορία (λειτουργικές) ανήκουν η Υπολογιστική Τομογραφία Εκπομπής Απλών Φωτονίων με ηλεκτροκαρδιογραφικό συντονισμό (σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, gated-SPECT), η Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς (CMR) και το Δυναμικό Υπερηχοτομογράφημα Καρδιάς (stress echo). Είναι γνωστό ότι η παρουσία και η έκταση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας καθορίζουν τον κίνδυνο του ασθενούς για μελλοντικά καρδιακά συμβάματα και παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας.

Οι λειτουργικές μέθοδοι που βασίζονται στην αιμάτωση του μυοκαρδίου είναι περισσότερο ευαίσθητες αλλά λιγότερο ειδικές από την λειτουργική απεικόνιση που βασίζεται στην κινητικότητα του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Προς το παρόν, το SPECT είναι η περισσότερο διαδεδομένη εξέταση για την εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Την τελευταία δεκαετία, η CMR έχει εξελιχθεί σε μία εναλλακτική τεχνική για την μελέτη της αιμάτωσης

του μυοκαρδίου σε συνθήκες κόπωσης (με φαρμακευτική αγγειοδιαστολή) και ηρεμίας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση της διαγνωστικής ακρίβειας της CMR και του SPECT, για την ανάδειξη σημαντικής αθηροσκληρυντικής νόσου των στεφανιαίων αρτηριών και μυοκαρδιακής ισχαιμίας, χρησιμοποιώντας την αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών ως μέθοδο αναφοράς, στους ίδιους ασθενείς με ύπαρξη γνωστής ή υποψία στεφανιαίας νόσου.

Τριάντα ασθενείς (24 άνδρες και 6 γυναίκες με εύρος ηλικίας μεταξύ 46 και 75 ετών και μέση ηλικία 65,3 έτη) με ύπαρξη γνωστής ή υποψία στεφανιαίας νόσου, που παραπέμφθηκαν σε SPECT για την εκτίμηση μυοκαρδιακής ισχαιμίας, υπεβλήθησαν σε CMR και αγγειογραφία στεφανιαίων αρτηριών (CTCR ή SCA). Τα δεδομένα από τις δύο λειτουργικές μεθόδους αξιολογήθηκαν με βάση τα ευρήματα της αγγειογραφίας.

Για την CMR, η ευαισθησία και η ειδικότητα για την ανάδειξη ασθενών με ισχαιμική καρδιοπάθεια ήταν 88,9% (95% ΔΕ 51,8 – 99,7) και 76,2% (95% ΔΕ 52,8 – 91,8) αντίστοιχα. Για το SPECT η αντίστοιχη ευαισθησία ήταν 77,8% (95% ΔΕ 40 – 97,2) και η αντίστοιχη ειδικότητα 52,4% (95% ΔΕ 29,8 – 74,3). Η αρνητική και η θετική προγνωστική αξία ήταν 92,3% και 58,3% αντίστοιχα για την CMR και 83,3% και 38,9% αντίστοιχα για το SPECT. Με βάση τις προαναφερθείσες τιμές μεταξύ CMR και SPECT (όπως φαίνεται από το ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης) δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0,05$ για όλες τις συγκρίσεις). Ωστόσο, η ROC ανάλυση που δημιουργήθηκε από το SSS ανέδειξε ότι η απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης με CMR (AUC 0.78, 95% CI 0.59 – 0.97) ήταν καλύτερη από αυτή με το SPECT (AUC 0.59, 95% CI 0.39 – 0.79) όσον αφορά την πρόβλεψη σημαντικής στένωσης στην αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών ($p < 0.01$). Επιπρόσθετα, η ROC ανάλυση που δημιουργήθηκε από το SDS, ήταν υπέρ της CMR (AUC 0.82, 95% CI 0.65–0.99) έναντι του SPECT (AUC 0.67, 95%

CI 0.48–0.86) και έδειχνε σημαντική προβλεπτική ικανότητα για θετική αγγειογραφία των στεφανιαίων αρτηριών μόνο για την CMR ($p < 0.01$).

Αρκετές ερευνητικές εργασίες, περιλαμβάνοντας μελέτες από ένα κέντρο και πολυκεντρικές μελέτες, έχουν επιβεβαιώσει την υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της CMR για την ανάδειξη ΣΝ. Ωστόσο, τα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία είναι περιορισμένα όσον αφορά την ικανότητα της CMR να αναδείξει προκλητή με την κόπωση μυοκαρδιακή ισχαιμία. Η μελέτη μας έδειξε ότι η CMR είχε καλύτερα αποτελέσματα από το SPECT στην πρόβλεψη τόσο στεφανιαίας νόσου όσο και προκλητής κατά την κόπωση ισχαιμίας στις αναλύσεις ROC, αν και οι δύο τεχνικές είχαν συγκρίσιμες υψηλές τιμές ειδικότητας και ευαισθησίας.

Τα τελευταία χρόνια, η εφαρμογή της Κλασματικής Εφεδρείας Ροής (Fractional Flow Reserve – FFR) κατά την SCA αποτελεί την προτιμώμενη μέθοδο αναφορά στις μελέτες για την εκτίμηση των μη επεμβατικών απεικονιστικών μεθόδων της αιμάτωσης (perfusion) του μυοκαρδίου. Στη δική μας μελέτη δεν πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις FFR και συνεπώς δύο λειτουργικές μέθοδοι (CMR και SPECT) συγκρίθηκαν με μία ανατομική μέθοδο (αγγειογραφία στεφανιαίων αρτηριών, ΑΣ ή SCA). Αν και αυτό θα μπορούσε να θεωρηθεί ως περιορισμός της μελέτης, πιστεύουμε ότι θα ήταν ανήθικο να υποβληθούν σε μία τέτοια επεμβατική πράξη ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα ΣΝ (στους οποίους η Αξονική Στεφανιογραφία επιλέχθηκε για την ανατομική εκτίμηση των στεφανιαίων αρτηριών) ή ασθενείς με ήπια ευρήματα στην Κλασσική Στεφανιογραφία. Επιπρόσθετα, σημειώνεται ότι στην μελέτη μας υπήρχε διαφοροποίηση στο πρωτόκολλο κόπωσης μεταξύ της CMR (φαρμακευτική αγγειοδιαστολή) και του SPECT (εργομετρική άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα). Ωστόσο, η ακρίβεια του SPECT με φαρμακευτική κόπωση είναι παρόμοια με αυτή του SPECT με εργομετρική κόπωση και η διαφορά μεταξύ των τεχνικών κόπωσης δεν αναμένεται να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, η CMR έχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια για την ανάδειξη της ΣΝ και της προκλητής κατά την κόπωση ισχαιμίας και φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα από το SPECT. Καθώς η μαγνητική καρδιάς προσφέρει μια συνολική μη επεμβατική και χωρίς ακτινική επιβάρυνση για τον ασθενή εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, της αιμάτωσης του μυοκαρδίου, της κινητικότητας του κοιλιακού τοιχώματος και της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου, θα μπορούσε να αποτελεί την προτιμώμενη μέθοδο για την διαχείριση των ασθενών με ύπαρξη γνωστής ή υποψία στεφανιαίας νόσου.

SUMMARY

Coronary artery disease (CAD) is a major public health concern and a leading cause of death in the western world. The appropriate evaluation of patients with known or suspected CAD has traditionally rested on two pillars: morphologic assessment for coronary artery stenosis and functional evaluation for determining the downstream hemodynamic significance of lesions. Various imaging methods are used to assess the presence and extent of CAD and myocardial ischemia. Anatomical imaging techniques, such as computed tomography coronary angiography (CTCA) or invasive selective coronary angiography (SCA), allow the direct assessment of coronary artery integrity; however, the evaluation of myocardial ischemia involves more than determining coronary anatomy. Functional imaging techniques, such as stress single-photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET), stress echocardiography and stress cardiac magnetic resonance (CMR), assess the hemodynamic consequences of CAD by detecting stress or vasodilator-related changes in myocardial perfusion and/or wall motion abnormalities. The presence and extent of myocardial ischemia determine a patient's risk for subsequent cardiovascular events and death, and assist in the selection of optimal therapy.

Functional imaging based on myocardial perfusion is more sensitive but less specific than functional imaging based on ventricular wall motion. Presently, stress SPECT myocardial perfusion imaging (MPI) is the most widely used clinical tool to assess myocardial perfusion. In the last decade, CMR has evolved as an alternative technique to assess myocardial perfusion at stress (maximal vasodilation) and rest.

The aim of this study was to compare the diagnostic accuracy of stress SPECT and CMR MPI for the assessment of CAD and myocardial ischemia in the same patients with known or suspected CAD, using coronary angiography as the reference standard.

Thirty patients (24 men and six women, age range 46–75 years; mean age 65.3 years) with known or suspected CAD who were referred for exercise SPECT MPI for the evaluation of myocardial ischemia underwent stress CMR MPI and computed CTCA or SCA. The data from the two stress modalities were compared against the data from angiography.

For CMR MPI, the sensitivity and specificity for identifying patients with obstructive heart disease were 88.9% and 76.2%, respectively. For SPECT MPI the corresponding sensitivity and specificity were 77.8% and 52.4%, respectively. The negative predictive value for detecting significant CAD was 92.3% for CMR and 83.3% for SPECT. There was no statistically significant difference regarding the aforementioned values between CMR and SPECT MPI ($p > 0.05$ for all comparisons). However, on ROC analysis generated using SSS, the MPI by CMR (AUC 0.78, 95% CI 0.59–0.97) outperformed that by SPECT (AUC 0.59, 95% CI 0.39–0.79) in predicting the presence of severe stenosis on coronary angiography ($p < 0.01$). Moreover, the ROC analysis calculated from stress and rest perfusion images using SDS was in favor of CMR (AUC 0.82, 95% CI 0.65–0.99) versus SPECT (AUC 0.67, 95% CI 0.48–0.86) and showed a significant predictive ability for positive coronary angiography only for CMR ($p < 0.01$).

A number of investigations, including single-center and multi-center studies, have validated the high accuracy of stress CMR MPI to detect CAD. The data in the literature are scarce regarding the ability of stress CMR to identify stress-induced myocardial ischemia. We found that MPI by stress CMR outperformed SPECT in predicting both the presence of CAD and

ischemia on ROC analyses, although both techniques had comparable high values for sensitivity and specificity.

In recent years, fractional flow reserve (FFR) has become the preferred reference standard for studies assessing stress myocardial perfusion. Our study did not include FFR measurements. Although this could be considered as a limitation, it would be unethical to perform FFR in patients with either a low likelihood of CAD, for whom CTCA was chosen to define coronary artery anatomy, or those with no or minimal CAD on conventional angiography. Additionally, in our study the stress protocols differed between SPECT (exercise) and CMR (vasodilation). However, the accuracy of adenosine stress SPECT is similar to that of exercise stress SPECT and the difference between stress techniques is not expected to have affected the findings.

In conclusion, CMR has high diagnostic accuracy for the detection of CAD and stress-induced ischemia and appears to outperform SPECT. As CMR offers a comprehensive noninvasive and radiation-free assessment of left ventricular function, myocardial perfusion, wall motion and myocardial viability in a single imaging test, it may thus be the preferred noninvasive imaging modality to assess patients with known or suspected CAD.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics--2015 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation* 2015;131,29–322.
2. Iwasaki K. Myocardial ischemia is a key factor in the management of stable coronary artery disease. *World J Cardiol.* 2014;6(4),130-139
3. Clarke J-RD, Duarte Lau F, Zarich SW. Determining the Significance of Coronary Plaque Lesions: Physiological Stenosis Severity and Plaque Characteristics. *J Clin Med.* 2020;9(3):665.
4. Ahmadi A, Stone GW, Leipsic J, et al. Association of coronary stenosis and plaque morphology with fractional flow reserve and outcomes. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):350-357.
5. Lee JM, Choi KH, Koo BK, et al. Prognostic Implications of Plaque Characteristics and Stenosis Severity in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2413-2424.
6. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part I: Evolving concepts. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(6):937-54.
7. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014; 114(12):1852-66.
8. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: Assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis.* 2014; 25(8):713-24.
9. Rahman H, Ryan M, Lumley M, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Is Associated With Myocardial Ischemia and Abnormal Coronary Perfusion During Exercise. *Circulation.* 2019;140(22):1805-1816.

10. Schindler TH, Dilsizian V. Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(1):140-155.
11. Schuijf JD, Shaw LJ, Wijns W, et al. Cardiac imaging in coronary artery disease: Differing modalities. *Heart*. 2005;91(8):1110-1117.
12. Pohost GM. The History of Cardiovascular Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(5):672-678.
13. Rajiah P, Desay M, Kwon D, Flamm S. MR Imaging of Myocardial. *Radiographics*. 2013;33(5):1383-1412.
14. Kim RJ, Albert TSE, Wible JH, et al. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction : An international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation*. 2008; 117(5):629-37.
15. De Mello RAF, Nacif MS, Dos Santos AASMD, Cury RC, Rochitte CE, Marchiori E. Diagnostic performance of combined cardiac MRI for detection of coronary artery disease. *Eur J Radiol*. 2012;81(8):1782-1789.
16. de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, Moelker A, Hunink MG. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012;22(9):1881-1895.
17. Neglia D, Rovai D, Caselli C, et al. Detection of Significant Coronary Artery Disease by Noninvasive Anatomical and Functional Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(3):e002179.
18. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Canty JM. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 57(5):409-22.

19. Zamir M, Vercnocke AJ, Edwards PK, Anderson JL, Jorgensen SM, Ritman EL. Myocardial Perfusion: Characteristics of Distal Intramyocardial Arteriolar Trees. *Ann Biomed Eng.* 2015; 43(11):2771-9.
20. Coelho-Filho OR, Rickers C, Kwong RY, Jerosch-Herold M. MR myocardial perfusion imaging. *Radiology.* 2013;266(3):701-15.
21. Daly C, Kwong RY. Cardiac MRI for myocardial ischemia. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2013;9(3):123-31.
22. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(12):1929-1940.
23. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol.* 2016;23(3):606-639.
24. Ohba T, Takano H, Kunimi T, Fujita N, Kodani E, Mizuno K. Direct comparison between pharmacological stress with adenosine triphosphate disodium and exercise stress myocardial perfusion imagings. *J Cardiol.* 2008 52(1):30-8.
25. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(2):248-57.
26. Thompson RC, Heller GV, Johnson LL, et al. Value of attenuation correction on ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging related to body mass index. *J Nucl Cardiol.* 2005;12(2):195-202.
27. Sharir T. What is the value of motion and thickening in gated myocardial perfusion SPECT? *J Nucl Cardiol.* 2018 ;25(3):754-757.

28. Hendel RC, Corbett JR, Cullom SJ, DePuey EG, Garcia E V., Bateman TM. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: A joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Cardiol*. 2002; 9(1):135-43.
29. Fricke E, Fricke H, Weise R, et al. Attenuation correction of myocardial SPECT perfusion images with low-dose CT: evaluation of the method by comparison with perfusion PET. *J Nucl Med*. 2005;46(5):736-744.
30. Raza H, Jadoon LK, Mushtaq S, et al. Comparison of non-attenuation corrected and attenuation corrected myocardial perfusion SPECT. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2016;47(3):783-792.
31. Yokota S, Mouden M, Ottervanger JP. High-risk coronary artery disease, but normal myocardial perfusion: A matter of concern? *J Nucl Cardiol*. 2016;23(3):542-545.
32. Paul AK, Nabi HA. Gated myocardial perfusion SPECT: Basic principles, technical aspects, and clinical applications. *J Nucl Med Technol*. 2004; 32(4):179-87; quiz 188-9.
33. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation*. 2007; ;116:1290-1305.
34. Iskandrian AE. Stress-Only Myocardial Perfusion Imaging. A New Paradigm. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):231-233.
35. Parker MW, Iskandar A, Limone B, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: A bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):700-707.
36. Manabe O, Kikuchi T, Scholte AJHA, et al. Radiopharmaceutical tracers for cardiac imaging. *J Nucl Cardiol*. 2018; ;25:1204–36.

37. Calnon DA. Will 18F flurpiridaz replace 82rubidium as the most commonly used perfusion tracer for PET myocardial perfusion imaging? *J Nucl Cardiol.* 2019; 26(6):2031-2033.
38. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(1):201-12.
39. Mangla A, Oliveros E, Williams KA, Kalra DK. Cardiac Imaging in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol.* 2017; 42(10):316-366.
40. Parker MW, Iskandar A, Limone B, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: A bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(6):700-7.
41. Mc Ardle BA, Dowsley TF, Dekemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1828-37.
42. Hlatky MA, Shilane D, Hachamovitch R, Dicarli MF. Economic outcomes in the study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease registry: The SPARC study. *J Am Coll Cardiol.* 2014 ;63(10):1002-8.
43. Kazakauskaitė E, Žaliaduonytė-Pekšienė D, Rumbinaitė E, Keršulis J, Kulakienė I, Jurkevičius R. Positron emission tomography in the diagnosis and management of coronary artery disease. *Med.* 2018;54(3). pii: E47.

44. Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, et al. Clinical Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET: Joint Position Paper of the SNMMI Cardiovascular Council and the ASNC. *J Nucl Cardiol*. 2018 ;25(1):269-297.
45. Nakazato R, Heo R, Leipsic J, Min JK. CFR and FFR assessment with PET and CTA: Strengths and limitations. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16(5):484.
46. Al Badarin F, Aljizeeri A, Almasoudi F, Al-Mallah MH. Assessment of myocardial blood flow and coronary flow reserve with positron emission tomography in ischemic heart disease: current state and future directions. *Heart Fail Rev*. 2017; 22(4):441-453.
47. Nensa F, Bamberg F, Rischpler C, et al. Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Radiol*. 2018; 28(10):4086-4101.
48. West AM, Kramer CM. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging. *J Invasive Cardiol*. 2009 ;21(7):339-45.
49. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379(9814):453-460.
50. Ghadimi M, Sapra A. *Magnetic Resonance Imaging (MRI), Contraindications.*; 2020;20(9).
51. Granata V, Cascella M, Fusco R, et al. Immediate adverse reactions to gadolinium-based MR contrast media: A retrospective analysis on 10,608 examinations. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3918292.
52. Kribben A, Witzke O, Hillen U, Barkhausen J, Daul AE, Erbel R. Nephrogenic Systemic Fibrosis. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(18):1621-8.

53. Pujadas S, Reddy GP, Weber O, Lee JJ, Higgins CB. MR imaging assessment of cardiac function. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(6):789-799.
54. Walsh TF, Hundley WG. Assessment of Ventricular Function with Cardiovascular Magnetic Resonance. *Cardiol Clin*. 2007;25(1):15-33.
55. Flavian A, Carta F, Thuny F, et al. Cardiac MRI in the diagnosis of complications of myocardial infarction. *Diagn Interv Imaging*. 2012;93(7-8):578-85.
56. Boonyasiranant T, Flamm SD. Delayed-enhancement cardiac MRI in the evaluation of cardiomyopathies. *Imaging Med*. 2010; 2(3), 289–302.
57. Kellman P, Arai AE. Cardiac imaging techniques for physicians: Late enhancement. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(3):529-542.
58. Jimenez Juan L, Crean AM, Wintersperger BJ. Late gadolinium enhancement imaging in assessment of myocardial viability: Techniques and clinical applications. *Radiol Clin North Am*. 2015 ;53(2):397-411.
59. Souto ALM, Souto RM, Teixeira ICR, Nacif MS. Myocardial viability on cardiac magnetic resonance. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(5):458-469.
60. Arai AE. The cardiac magnetic resonance (CMR) approach to assessing myocardial viability. *J Nucl Cardiol*. 2011;18(6):1095-1102.
61. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, Demaria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32(3):272-283.
62. Kühl HP, Beek AM, Van Der Weerd AP, et al. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(8):1341-8.
63. Allman KC. Noninvasive assessment myocardial viability: current status and future directions. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:618-637; quiz 638-639.

64. Gerber BL, Raman S V., Nayak K, et al. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: History, theory, and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 ;10:18.
65. Myerson SG, Francis J, Neubauer S. *Cardiovascular Magnetic Resonance*. Oxford Medical Publications. 2010. Ch. 6 Ischemic heart disease 155-174.
66. Shehata ML, Basha TA, Hayeri MR, Hartung D, Teytelboym OM, Vogel-Claussen J. MR myocardial perfusion imaging: Insights on techniques, analysis, interpretation, and findings. *Radiographics*. 2014 ;34(6):1636-57.
67. Manka R, Vitanis V, Boesiger P, Flammer AJ, Plein S, Kozerke S. Clinical feasibility of accelerated, high spatial resolution myocardial perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 ;3(7):710-7.
68. Motwani M, Maredia N, Fairbairn TA, et al. High-resolution versus standard-resolution cardiovascular MR myocardial perfusion imaging for the detection of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 5(3):306-13.
69. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: An imaging study. *Lancet*. 2003 361(9355):374-9.
70. Armstrong WF, Zoghbi WA. Stress echocardiography: Current methodology and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2005 ;45(11):1739-47.
71. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33(1):1-41..

72. Franke A. Stress echocardiography. *3D Echocardiogr Second Ed.* 2013:33-40.
73. Mangla A, Oliveros E, Allan K, Sr W, Kalra DK. Cardiac Imaging in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol.* 2017;42:316-366.
74. Senior R, Monaghan M, Becher H, Mayet J, Nihoyannopoulos P, British Society of Echocardiography. Stress echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease: a critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography. *Heart.* 2005;91(4):427-436.
75. Jukl L, Vondrák J, Kubrycht M, et al. The prognostic value of exercise stress echocardiography – Validation of a newly implemented method in our center. *Cor Vasa.* 2018;60(6): 615-621.
76. Groothuis JGJ, Beek AM, Meijerink MR, Brinckman SL, Hofman MBM, van Rossum AC. Towards a noninvasive anatomical and functional diagnostic work-up of patients with suspected coronary artery disease. *Netherlands Hear J.* 2010 ;18(5):270-3.
77. Wijpkema JS, Dorgelo J, Willems TP, et al. Discordance between anatomical and functional coronary stenosis severity. *Neth Heart J.* 2007;15(1):5-11.
78. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol.* 1999 ;33(6):1756-824.
79. Kočka V. The coronary angiography - An old-timer in great shape. *Cor Vasa.* 2015;57(6):419-424.

80. Cremer P, Hachamovitch R, Tamarappoo B. Clinical decision making with myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Semin Nucl Med.* 2015;44(4):320-329.
81. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Limitations of Angiography in the Assessment of Plaque Distribution in Coronary Artery Disease: A Systematic Study of Target Lesion Eccentricityb in 1446 Lesions. *Circulation.* 1996 ;93(5):924-31.
82. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van Der Voort P, et al. Fractional flow reserve: A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995;92(11):3183-93.
83. Johnson NP, Gould KL, Di Carli MF, Taqueti VR. Invasive FFR and Noninvasive CFR in the Evaluation of Ischemia: What Is the Future? *J Am Coll Cardiol.* 2016 ;67(23):2772-2788.
84. Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review. *Glob J Health Sci.* 2012;4(1):65-93.
85. Moss AJ, Williams MC, Newby DE, Nicol ED. The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the First-Line Test for Coronary Artery Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2017;10(5):15.
86. Mahnken AH. CT Imaging of Coronary Stents: Past, Present, and Future. *ISRN Cardiol.* 2012;2012:139823.
87. Eisenberg C, Hulten E, Bittencourt MS, Blankstein R. Use of CT angiography among patients with prior coronary artery bypass grafting surgery. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(1):102-105.
88. Barbero U, Iannaccone M, Barbero C, D'Ascenzo F. A thoughtful use of CT angiography among patients with prior coronary artery bypass grafts: More lights than shadows? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(10):125-127.
89. Saremi F, Achenbach S. Coronary plaque characterization using CT. *Am J Roentgenol.* 2015;204(3):249-260.

90. Sun Z, Choo GH, Ng KH. Coronary CT angiography: Current status and continuing challenges. *Br J Radiol*. 2012;85(1013):495-510.
91. Deseive S, Chen MY, Korosoglou G, et al. Prospective randomized trial on radiation dose estimates of CT angiography applying iterative image reconstruction the PROTECTION v study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(8):888-896.
92. Einstein AJ. Radiation dose reduction in coronary CT angiography time to buckle down. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(8):897-899.
93. Chiribiri A, Botnar RM, Nagel E. Magnetic resonance coronary angiography: Where are we today? *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(2):328.
94. Yang Q, Li K, Liu X, et al. 3.0T whole-heart coronary magnetic resonance angiography performed with 32-channel cardiac coils a single-center experience. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):573-579.
95. Chiribiri A, Botnar RM, Nagel E. Magnetic resonance coronary angiography: Where are we today? *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(2):328.
96. Yang Q, Li K, Liu X, et al. 3.0T whole-heart coronary magnetic resonance angiography performed with 32-channel cardiac coils a single-center experience. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 ;5(5):573-9.
97. Alfakih K, Greenwood JP, Plein S. The 2016 update to NICE CG95 guideline for the investigation of new onset stable chest pain: More innovation, but at a cost? *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2017 ;17(3):209-211.
98. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 ;34(38):2949-3003.
99. Dvorak R a., Brown RKJ, Corbett JR. Interpretation of SPECT/CT Myocardial Perfusion Images: Common Artifacts and Quality Control Techniques. *Radiographics*. 2011;31(7):2041-2057.

100. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *J Nucl Cardiol.* 2002;9(2):240-245.
101. Ishida N, Sakuma H, Motoyasu M, et al. Noninfarcted myocardium: Correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. *Radiology.* 2003 229(1):209-16.
102. Pilz G, Eierle S, Heer T, et al. Negative predictive value of normal adenosine-stress cardiac MRI in the assessment of coronary artery disease and correlation with semiquantitative perfusion analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32(3):615-621.
103. Ebersberger U, Makowski MR, Schoepf UJ, et al. Magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0 Tesla for the identification of myocardial ischaemia: comparison with coronary catheter angiography and fractional flow reserve measurements. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(12):1174-1180.
104. Schwitter J, Wacker CM, Van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: Comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J.* 2008;29(4):480-9.
105. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, et al. MR-IMPACT II: Magnetic resonance imaging for myocardial perfusion assessment in coronary artery disease trial: Perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: A comparative . *Eur Heart J.* 2013;34(10):775-781.

106. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: A meta-anal. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(19):1719-1728.
107. Buckert D, Dewes P, Walcher T, Rottbauer W, Bernhardt P. Intermediate-term prognostic value of reversible perfusion deficit diagnosed by adenosine CMR: A prospective follow-up study in a consecutive patient population. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):56-63.
108. Steel K, Broderick R, Gandla V, et al. Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation*. 2009;120(14):1390-1400.
109. Jogiya R, Morton G, De Silva K, et al. Ischemic burden by 3-dimensional myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance: Comparison with myocardial perfusion scintigraphy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):647-654.
110. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery Stenoses in the FAME Study. Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 ;55(25):2816-21.
111. Takx RAP, Blomberg BA, Aidi HE, et al. Diagnostic Accuracy of Stress Myocardial Perfusion Imaging Compared to Invasive Coronary Angiography With Fractional Flow Reserve Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):e002666.

112. Vincenti G, Masci PG, Monney P, et al. Stress Perfusion CMR in Patients With Known and Suspected CAD: Prognostic Value and Optimal Ischemic Threshold for Revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(5):526-537.
113. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Stress cardiac MRI provides excellent prognostic risk stratification in coronary artery disease: a systematic review of the literature. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(S1):1-2.
114. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):826-38.