



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Β' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ - Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
& Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών**

**ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ  
ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΟΣ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΤΑΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΛΥΡΑ  
ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΣΟΦΙΑ ΧΑΤΖΗΩΑΝΝΟΥ, Επιβλέπων,  
Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής  
Υπεύθυνη Μονάδας Πυρηνικής Ιατρικής,  
Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»  
& Τμήματος PET/CT, Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών  
Ακαδημίας Αθηνών, ΙΙΒΕΑΑ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΡΙΣΗΣ  
Καθηγητής Καρδιολογίας  
Β' Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΕΛΕΚΗΣ  
Καθηγητής Ακτινολογίας  
Υπεύθυνος Β' Εργαστηρίου Ακτινολογίας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα» (Νόμος 5343/32, αρθ.202§2 και Νόμος 1268/82, αρθ.50§8)

## ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΣΟΦΙΑ Ν. ΧΑΤΖΗΩΑΝΝΟΥ, Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής  
Υπεύθυνη Μονάδας Πυρηνικής Ιατρικής,  
Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»  
& Τμήματος PET/CT, Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών  
Ακαδημίας Αθηνών, ΙΙΒΕΑΑ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΡΙΣΗΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας  
Β' Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΕΛΕΚΗΣ, Καθηγητής Ακτινολογίας  
Υπεύθυνος Β' Εργαστηρίου Ακτινολογίας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΡΙΖΟΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής  
Β' Ψυχιατρική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ ΦΙΛΙΠΠΑΤΟΣ, Καθηγητής Καρδιολογίας  
Β' Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ, Καθηγητής Ψυχιατρικής  
Α' Ψυχιατρική Κλινική, Π.Ν.Α «Αιγινήτειον»

ΙΓΝΑΤΙΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας  
Β' Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

*Την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου  
στην κα Μ. Καλλέργη  
και στους καθηγητές μου,  
την κα Σ. Χατζηιωάννου,  
τον κ. Ι. Παρίση  
και τον κ. Ε. Ρίζο,  
για την καθοδήγησή τους και την υπομονή τους  
και για την ανεκτίμητη βοήθεια και στήριξη.*

*Για τον Αγγελή*



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Α΄: ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.....	10
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΣΥΝΔΡΟΜΗ: α. Η κατάθλιψη, ως συχνή συννοσηρότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	11
β. Γιατί εμφανίζεται κατάθλιψη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και πως η κατάθλιψη επιδεινώνει την καρδιακή ανεπάρκεια;.....	19
γ. Η κατάθλιψη, ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στην καρδιακή ανεπάρκεια - Ο ρόλος των αντικαταθλιπτικών.....	25
ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ: Επιδημιολογία, παθογένεση και επίπτωση της αγχώδους διαταραχής στην κλινική εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.....	32
ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ: Επιδημιολογία, παθογένεση και επίπτωση της νοητικής έκπτωσης στην κλινική εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.....	36

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Β΄: ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ - ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ .....	43
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ - ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.....	64
ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	65
ΜΕΘΟΔΟΣ.....	73
α. Πληθυσμός.....	74
β. <sup>18</sup> F-FDG PET/CT εγκεφάλου .....	88
γ. Στατιστική ανάλυση.....	96
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	98
α. Ερωτηματολόγια κατάθλιψης.....	99
β. «Ολικός» μεταβολισμός εγκεφάλου.....	101
γ. «Περιοχικός» μεταβολισμός εγκεφάλου .....	110
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	122
α. «Ολικός» μεταβολισμός εγκεφάλου.....	123
β. «Περιοχικός» μεταβολισμός εγκεφάλου.....	129
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	137
ABSTRACT.....	139
BIBLIOΓΡΑΦΙΑ.....	141

# ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια πολυσυστηματική νόσος και πολλαπλοί παθογενετικοί μηχανισμοί είναι πιθανό να συμβάλλουν στην εμφάνιση ενός «καρδιο-εγκεφαλικού» συνδρόμου. Η νευροαπεικόνιση είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την ανάδειξη της επίδρασης της καρδιακής ανεπάρκειας στην εγκεφαλική λειτουργία. Η ποζιτρονική τομογραφία εγκεφάλου με χρήση φθοριωμένης ραδιενεργού γλυκόζης ( $^{18}\text{F}$ -FDG) και ειδικό πρωτόκολλο ανάλυσης των δεδομένων μπορεί να αναδείξει περιοχική και συνολική υποαιμάτωση του εγκεφάλου, μέσω της εμφάνισης εγκεφαλικού υπομεταβολισμού. Η εμφάνιση εγκεφαλικού υπομεταβολισμού στην καρδιακή ανεπάρκεια, φαίνεται να συντηρεί ένα φαύλο κύκλο καρδιακής - εγκεφαλικής δυσλειτουργίας, με αρνητική επίπτωση στην κλινική εξέλιξη των ασθενών. Συνεπώς, ο εγκέφαλος στην καρδιακή ανεπάρκεια θα μπορούσε να είναι ένα άλλο «marker» σοβαρότητας της νόσου και θεραπευτικό «target».

Η εμφάνιση κατάθλιψης και νοητικής έκπτωσης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνή και εμπλέκονται πολλαπλοί παθογενετικοί μηχανισμοί. Πολύπλοκα νευρωνικά δίκτυα, όπως αυτά που σχετίζονται με τη διάθεση και τις νοητικές λειτουργίες, όπως η



μνήμη, φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευπαθή στην υποαιμάτωση του εγκεφάλου. Η εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών στην καρδιακή ανεπάρκεια έχει σαφώς αποδειχθεί ως σημαντικός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στην κλινική εξέλιξη των ασθενών, τόσο όσον αφορά τον αριθμό των νοσηλειών όσο και την θνησιμότητα. Πρόσφατα όμως αποτελέσματα από τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες δεν ανέδειξαν την αναμενόμενη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπό αντικαταθλιπτική αγωγή. Η αναποτελεσματικότητα της αντικαταθλιπτικής αγωγής θέτει την υποψία διαφορετικής καταθλιπτικής συνδρομής στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την τυπική πρωτοπαθής ή «πραγματική» καταθλιπτική συνδρομή. Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η εμφάνιση καταθλιπτικής συνδρομής μπορεί να είναι δευτερογενής ή «επιφαινόμενο» της συμπτωματολογίας της νόσου και συνεπώς η αντιμετώπισή της θα πρέπει να βασίζεται στην εντατικοποίηση της θεραπείας για την καρδιακή ανεπάρκεια.

Η νευροαπεικόνιση με  $^{18}\text{F}$ -FDG ποζιτρονική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση της καταθλιπτικής συνδρομής στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και επομένως στην καλύτερη θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Α΄

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

-

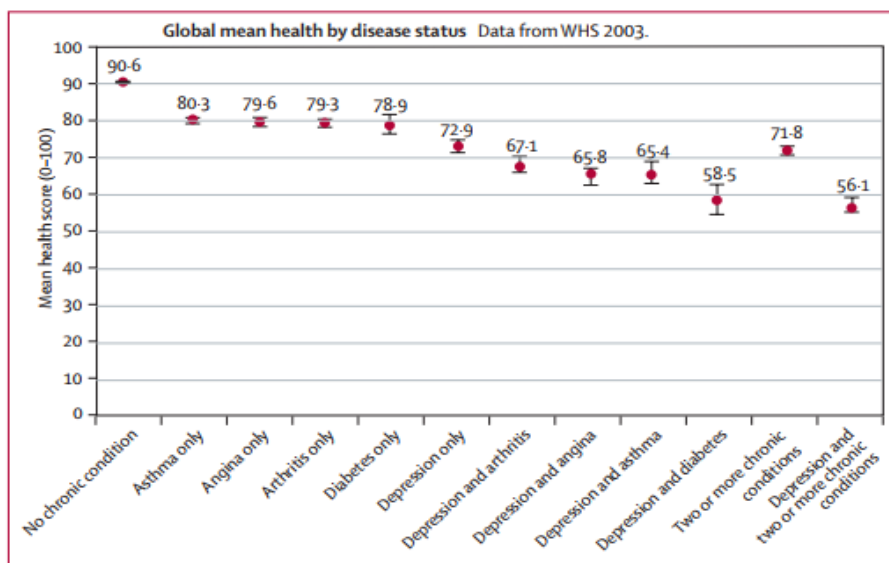
ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

# ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΣΥΝΔΡΟΜΗ

## A. Η ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ, ΩΣ ΣΥΧΝΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

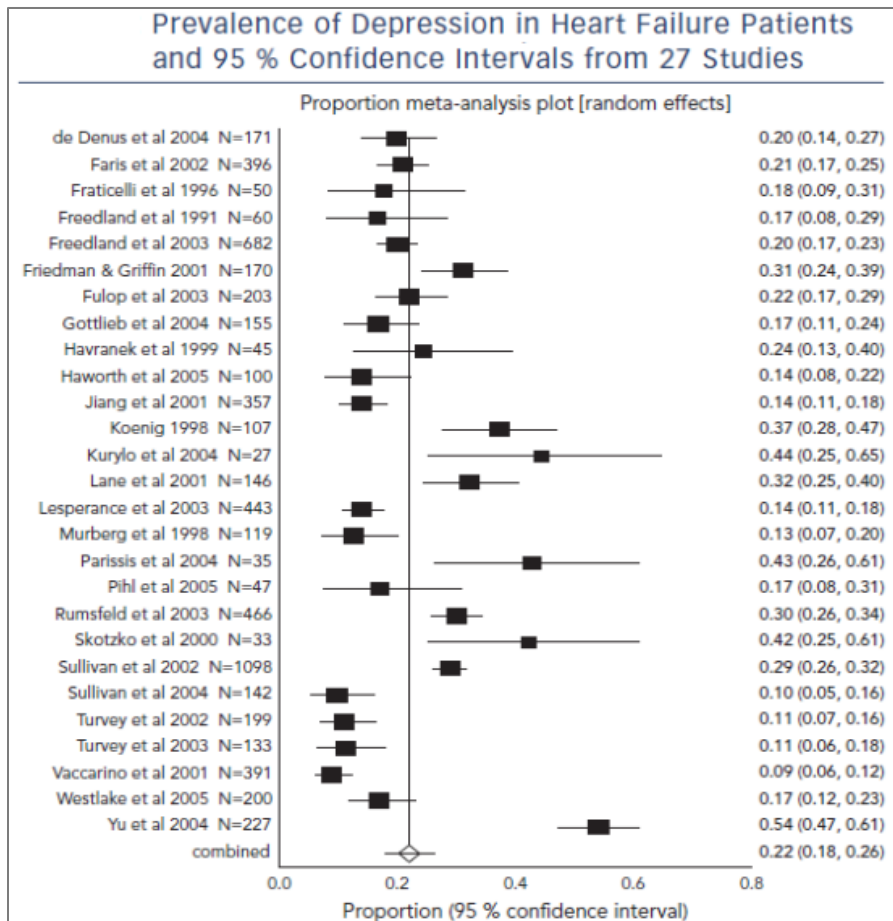
Η κατάθλιψη αποτελεί συχνή συννοσηρότητα στις χρόνιες παθήσεις, όπως διαβήτης, καρδιοπάθειες, νεοπλασίες, ρευματοπάθειες και άλλες χρόνιες αρθρίτιδες. Επιδημιολογικά δεδομένα από τη μεγαλύτερη πολυκεντρική μελέτη, η οποία δημοσιεύτηκε προ 12ετίας στο Lancet<sup>1</sup>, επιβεβαίωσαν ότι το ποσοστό συνύπαρξης κατάθλιψης (διαγνωσμένης σύμφωνα με τα ICD-10 κριτήρια<sup>2</sup>) και χρόνιας νόσου κυμαίνεται κατά μέσο όρο από 9% έως 23% των ασθενών. Μετά από προσαρμογή των δεδομένων για διαφορετικούς κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες και για παράγοντες που σχετίζονται με την κύρια νόσο, οι ασθενείς με μία ή περισσότερες χρόνιες παθήσεις και συνύπαρξη καταθλιπτικής συνδρομής είχαν το χειρότερο «composite health status score». Η πιο μεγάλη απώλεια σχετικά με το υπολογισθέν «health score» αφορούσε τη συνύπαρξη κατάθλιψης σε διαβητικούς ασθενείς (εικόνα 1). Επίσης, σε δημοσίευση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, World Health Organization)<sup>3</sup>, προβλέπεται ότι έως το 2030, η κατάθλιψη θα αποτελεί την πρώτη

αιτία αναπηρίας σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη νόσο, όπως προσμετράται σε χρόνια «υγείας» που χάνονται κατά τη διάρκεια της ζωής μας (DALYs, Disability-Adjusted Life Years). Έως σήμερα, η κατάθλιψη υπολογίζεται ότι είναι υπεύθυνη για περίπου 12% χαμμένης «υγιούς» ζωής, παγκοσμίως.



**Εικόνα 1:** WHO World Health Survey (WHS): Δεδομένα από 245.404 συμμετέχοντες σε 60 χώρες (1).

Σύμφωνα με πολλές παλαιότερες και πιο πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>4-7</sup>, η κατάθλιψη συνυπάρχει σε μεγαλύτερο ποσοστό στους ασθενείς αυτούς, συγκριτικά με τις άλλες χρόνιες παθήσεις. Στις περισσότερες μελέτες το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 13% έως 42%, φθάνοντας ακόμη και το 77.5% των ασθενών<sup>4</sup>.



**Εικόνα 2:** Επιπολασμός κατάθλιψης στην καρδιακή ανεπάρκεια (5).

Το ποσοστό της κατάθλιψης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως ο τύπος των ασθενών (νοσηλευόμενοι ή εξωτερικοί), η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας, η μέθοδος διάγνωσης της κατάθλιψης, η ηλικία αλλά και το κοινωνικο-οικονομικό περιβάλλον του ασθενούς. Η σχέση της κατάθλιψης με την νοσηλεία των ασθενών αυτών δεν έχει επαληθευτεί από όλες τις μελέτες αλλά φαίνεται ότι προκύπτει

εμμέσως από τη σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας στους νοσηλευόμενους σε σχέση με τους εξωτερικούς ασθενείς. Το ποσοστό κατάθλιψης σε σταθεροποιημένους νοσηλευόμενους και σε εξωτερικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται συγκρίσιμο<sup>8</sup>.

Η μέθοδος αντιθέτως διερεύνησης της κατάθλιψης είναι πολύ σημαντικός παράγοντας για την ανάδειξή της. Φαίνεται ότι τα ερωτηματολόγια κατάθλιψης αναδεικνύουν μεγαλύτερα ποσοστά κατάθλιψης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με αυτά μετά από συνέντευξη των ασθενών σε κλινικό ψυχίατρο<sup>8</sup> (εικόνα 3).

Σε μία άλλη σχετική μελέτη<sup>6</sup>, μόνο το 55% των ασθενών με υψηλό σκορ κατάθλιψης στο ειδικό ερωτηματολόγιο είχε κλινικά σημαντική κατάθλιψη (μείζων καταθλιπτική συνδρομή) ενώ το 16% των ασθενών με σκορ εντός φυσιολογικών ορίων, διαγνώσθηκαν με κατάθλιψη μετά από ψυχιατρική εκτίμηση. Παρά ταύτα είναι καθιερωμένη και ισχυρή η συσχέτιση μεταξύ των ειδικών ερωτηματολογίων για την κατάθλιψη και την κλινική εξέταση.

Depression Prevalence Rates Among Patient Classifications Using		
	Liberal Cutoffs	Conservative Cutoffs
Patient Classification	Prevalence Rate (SD)	Prevalence Rate (SD)
Inpatient	0.38 (0.13)	0.16 (0.09)
Outpatient	0.38 (0.11)	0.14 (0.02)
Combined	0.32 (0.06)	0.14 (0.06)

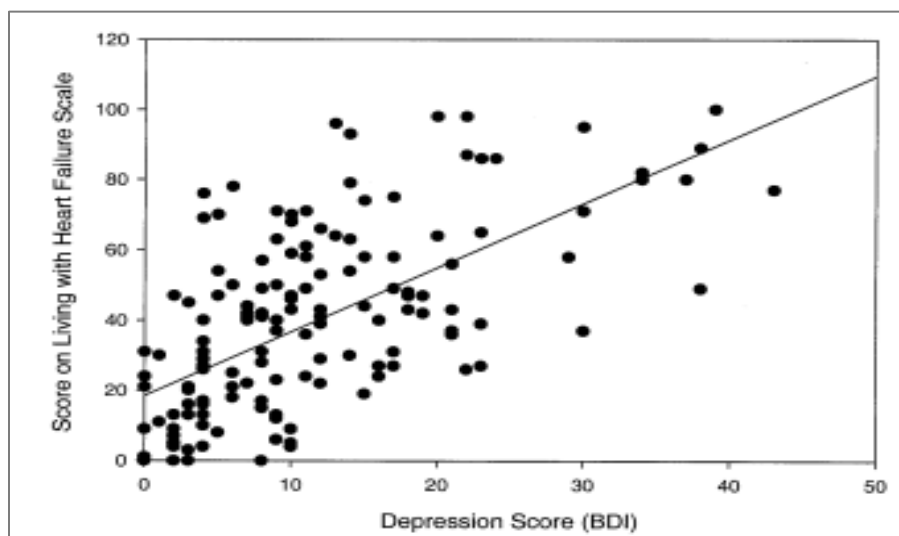
**Εικόνα 3:** Το ποσοστό συνύπαρξης καταθλιπτικής συνδρομής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εξαρτάται από τη μέθοδο διάγνωσης (8).

Ο πιο σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση της κατάθλιψης στην καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται η σοβαρότητα της καρδιακής νόσου. Σχετική μελέτη<sup>4</sup> ανέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λειτουργικής ταξινόμησης κατά NYHA και τη συχνότητα της καταθλιπτικής συνδρομής. Οι ασθενείς με περιορισμένη λειτουργική ικανότητα παρουσιάζουν περισσότερο συχνά κατάθλιψη (εικόνα 4).

Depression Prevalence Reported by NYHA in Patients With HF		
NYHA Functional Class	n	Depression Rate
I	222	0.11
II	774	0.20
III	638	0.38
IV	155	0.42

**Εικόνα 4:** Το ποσοστό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και καταθλιπτική συνδρομή εξαρτάται από τη λειτουργική τάξη κατά NYHA (4).

Κατά ανάλογο τρόπο, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού κατάθλιψης και των σκορ των ειδικών ερωτηματολογίων για την καρδιακή ανεπάρκεια, τα οποία αξιολογούν τόσο την λειτουργική κατάσταση όσο και την ποιότητα ζωής του συγκεκριμένου ασθενούς στο σύνολό της (εικόνα 5).

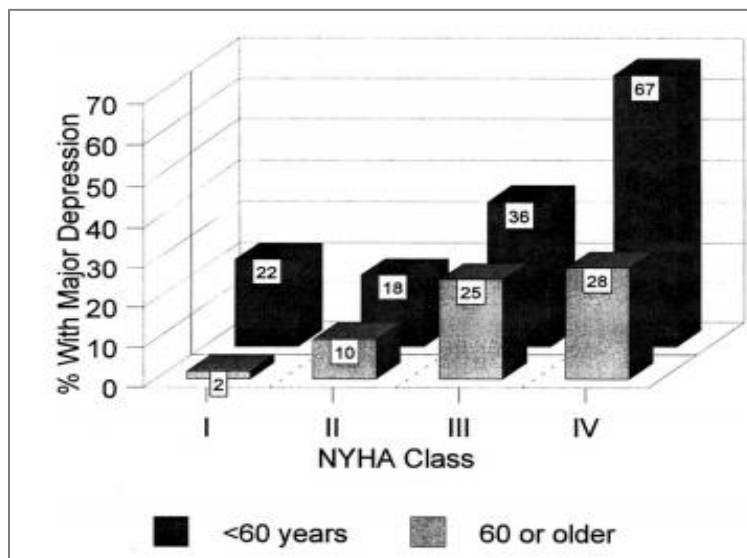


**Εικόνα 5:** Το ποσοστό καταθλιπτικής συνδρομής σχετίζεται με την ποιότητα ζωής των ασθενών, σύμφωνα με τα ειδικά ερωτηματολόγια για την καρδιακή ανεπάρκεια (4).

Η ηλικία<sup>6</sup> και το κοινωνικο-οικονομικό περιβάλλον<sup>9</sup> του ασθενούς είναι άλλοι σημαντικοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση κατάθλιψης στην καρδιακή ανεπάρκεια. Οι μικρότεροι σε ηλικία ασθενείς, κυρίως με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση καταθλιπτικής διαταραχής, καθώς η νόσος



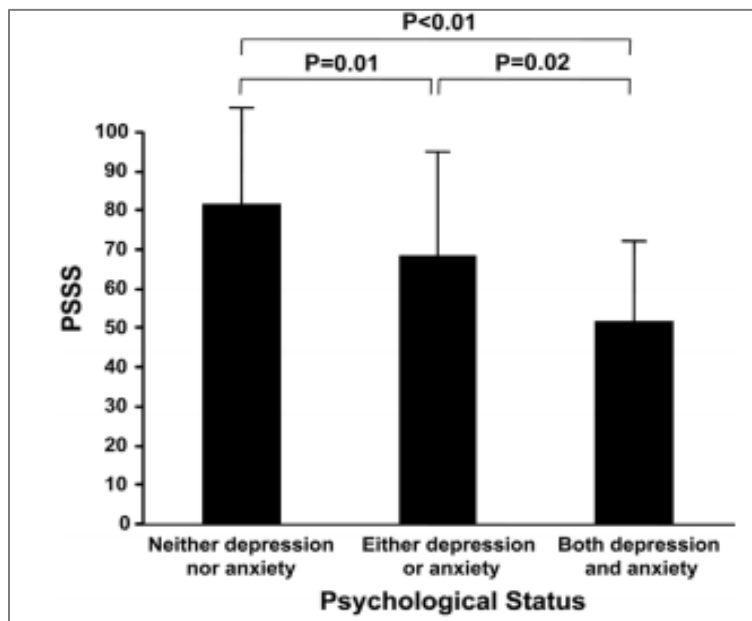
μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την επαγγελματική και την προσωπική τους ζωή (εικόνα 6).



**Εικόνα 6:** Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κάτω των 60 ετών εμφανίζουν περισσότερο συχνά κατάθλιψη, ανεξάρτητα από τη λειτουργική τάξη κατά NYHA IV (6).

Οι ασθενείς με ισχυρή υποστήριξη στο οικογενειακό και ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον παρουσιάζουν λιγότερο συχνά σημαντική κατάθλιψη σε σχέση με όσους έχουν ελλιπή κοινωνικο-οικονομική υποστήριξη. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία χρόνια νόσος με πολύπλοκη θεραπεία και η αντιμετώπιση των συνεπειών της στην καθημερινή ζωή όπως επίσης και η συμμόρφωση στην θεραπευτική

αγωγή είναι πολύ δύσκολη χωρίς κατάλληλη βοήθεια από οικεία άτομα ή από κατάλληλες κρατικές υποδομές στήριξης (εικόνα 7).



**Εικόνα 7:** Συσχέτιση μεταξύ ψυχιατρικών διαταραχών και κοινωνικής στήριξης, όπως αυτή αξιολογείται μετά από ποσοτικοποίηση με PSSS (Perceived Social Support Survey) (9).

## Β. ΓΙΑΤΙ ΕΜΦΑΝΙΖΕΤΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΠΩΣ Η ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΕΠΙΔΕΙΝΩΝΕΙ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ;

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την εμφάνιση της κατάθλιψης στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολλαπλοί και στην πλειονότητά τους εμπλέκονται ταυτόχρονα και στην επιδείνωση της καρδιακής νόσου, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο που απαιτεί στοχευμένη θεραπεία για να διακοπεί. Με άλλα λόγια κατάθλιψη και καρδιακή ανεπάρκεια μοιράζονται πολλαπλούς παθογενετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι θα μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν σε ψυχολογικούς και κοινωνικο-οικονομικούς από τη μία και σε αιμοδυναμικούς και βιολογικούς από την άλλη.

Όσον αφορά την πρώτη κατηγορία, είναι προφανές ότι η κατάθλιψη στον ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι μια δικαιολογημένη αντίδραση στις αναπόφευκτες επιπτώσεις που έχει η νόσος στην καθημερινότητα του ασθενούς, στην προσωπική και στην επαγγελματική του ζωή. Οι επιπτώσεις αυτές είναι συνήθως σοβαρότερες, όσο σοβαρότερη είναι η νόσος, όσο νεαρότερη είναι η ηλικία του ασθενούς και όσο λιγότερη είναι η στήριξή του από το κοινωνικο-οικονομικό του περιβάλλον<sup>9,10</sup>.

Από την άλλη, ο καταθλιπτικός ασθενής μπορεί πιο εύκολα να υιοθετήσει μια συμπεριφορά αντίθετη από αυτή που θα χαρακτήριζε μια σωστή αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Ο καταθλιπτικός ασθενής μπορεί πιο εύκολα να αμελήσει την σωστή λήψη της περίπλοκης φαρμακευτικής αγωγής για την ρύθμιση της καρδιακής νόσου και αθετώντας τις συστάσεις του θεράποντος, μπορεί πιο εύκολα να υιοθετήσει κακές διατροφικές συμπεριφορές και να συνεχίσει να καπνίζει και να καταναλώνει αλκοόλ<sup>9-11</sup>. Επίσης, συνήθως δεν προσπαθεί να διατηρήσει μια σταθερή σωματική δραστηριότητα, της οποίας η ευεργετική δράση στην καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και στην κατάθλιψη είναι σημαντική<sup>12</sup>.

Όσον αφορά τη δεύτερη κατηγορία, οι αιμοδυναμικοί-βιολογικοί παθογενετικοί μηχανισμοί είναι πιθανό να συμβάλλουν στην εμφάνιση της κατάθλιψης και ενός «καρδιο-εγκεφαλικού» συνδρόμου γενικότερα<sup>13</sup>. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια πολυσυστηματική νόσος. Καρδιακή ανεπάρκεια με έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, σημαίνει εξ' ορισμού μειωμένη παροχή, που μπορεί να αφορά και το εγκεφαλικό παρέγχυμα<sup>14</sup>. Η χρόνια υποαιμάτωση επιφέρει μείωση του μεταβολισμού των νευρώνων και της δραστηριότητάς τους με λειτουργικές επιπτώσεις στα πολύπλοκα ευπαθή νευρωνικά δίκτυα,

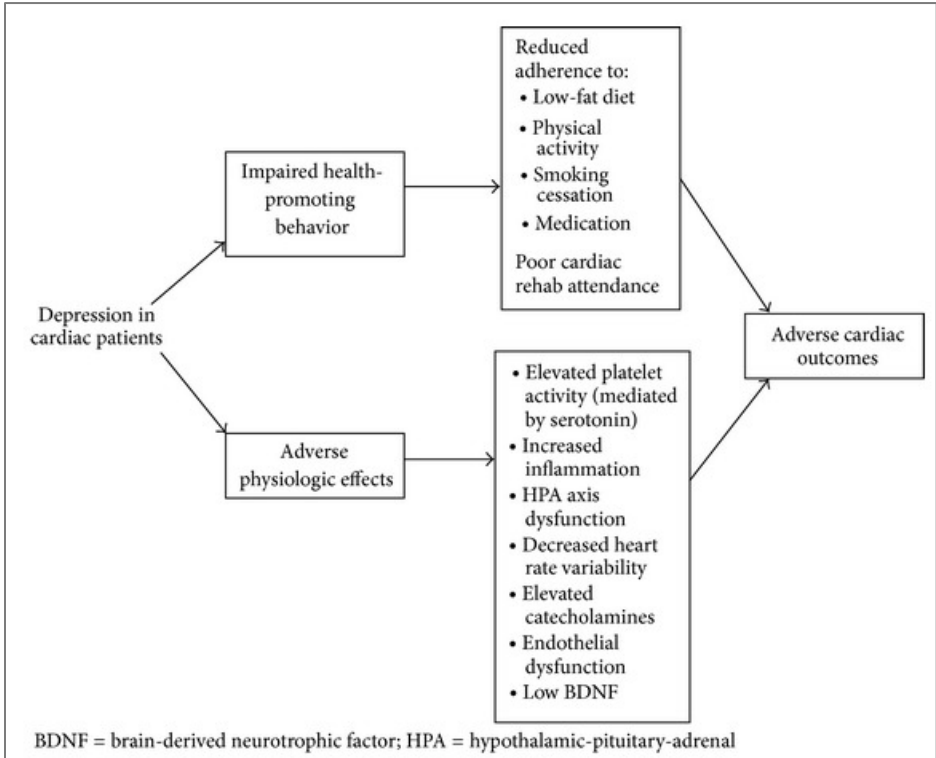
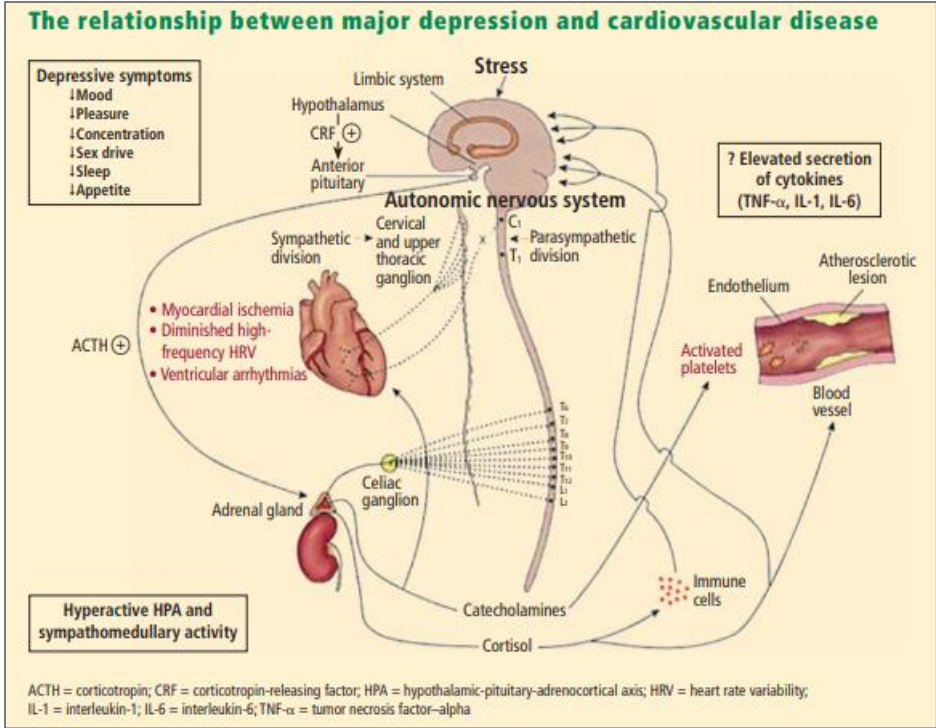
που σχετίζονται με τη διάθεση ή με νοητικές λειτουργίες, όπως η μνήμη.

Στην καρδιακή ανεπάρκεια επίσης, αρχικά ως αντισταθμιστικός μηχανισμός διατήρησης της αιμάτωσης ζωτικών οργάνων, όπως ο εγκέφαλος αλλά κατόπιν ως επιβλαβής μηχανισμός, τόσο για την εγκεφαλική αιμάτωση και μεταβολισμό αλλά και για την αναδιαμόρφωση και λειτουργία του ίδιου του μυοκαρδίου, είναι η ενεργοποίηση, αυτοσυντήρηση και αλληλεπίδραση πολλών φαύλων κύκλων, με νευροορμονική και προφλεγμονώδη δράση<sup>10</sup>. Η χρόνια κατάσταση στρες - μειωμένης παροχής που χαρακτηρίζει την καρδιακή ανεπάρκεια, προυποθέτει την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος,<sup>15-22</sup> του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης<sup>23,24</sup> και των νατριουρητικών πεπτιδίων<sup>25,26</sup> στην περιφέρεια, ενώ στο ΚΝΣ, του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης (Hypothalamo-Pituitary-Adrenal, HPA)<sup>27,28</sup> και του απαγωγού συμπαθητικού<sup>29,30</sup>. Συνεπώς, διάφοροι βιοχημικοί παράγοντες (νατριουρητικά πεπτίδια, ATII-αλδοστερόνη, νορεπινεφρίνη, κορτισόλη, πρωτεΐνες οξείας φάσεως και κυτταροκίνες, όπως C-RP, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, GDF15) βρίσκονται σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με αυτά του γενικού πληθυσμού.

Ο παθογενετικός ρόλος των βιοχημικών αυτών παραγόντων στην εμφάνιση δευτερογενούς κατάθλιψης έχει αναδειχθεί από διάφορες μελέτες<sup>31-41</sup>. Ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία με ιντερλευκίνες ή ιντερφερόνη αναπτύσσουν συμπτώματα «depression-like»<sup>31,32</sup>. Φαίνεται ότι οι κυτταροκίνες, μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Blood-brain barrier, BBB), είτε άμεσα (ύπαρξη πρωτεϊνών μεταφορέων, παραγωγή “in situ” από τα νευρογλοιακά κύτταρα στα πλαίσια της γενικευμένης φλεγμονής, πιθανή διαταραχή της διαπερατότητας του BBB των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια), είτε έμμεσα (σύνθεση προσταγλανδινών μετά την αναγνώρισή τους από ενδοθηλιακούς υποδοχείς). Οι κυτταροκίνες επηρεάζουν την δραστηριότητα όχι μόνο του παρακοιλιακού πυρήνα θαλάμου (PVN), συμβάλλοντας στην ενεργοποίηση του HPA και του αυτόνομου συμπαθητικού αλλά και διαφόρων άλλων εγκεφαλικών περιοχών, συμβάλλοντας στην εμφάνιση της κατάθλιψης. Διαταράσσουν επίσης τον μεταβολισμό των μονοαμινών (νορεπινεφρίνης, ντοπαμίνης, σεροτονίνης), των νευροδιαβιβαστών με γνωστή αντικαταθλιπτική δράση. Η αύξηση των κυτταροκινών προκαλεί κυρίως ενεργοποίηση της ινδολαμινοδιοξυγενάσης, με μείωση των επιπέδων σεροτονίνης<sup>33-37</sup>.

Η χρόνια υπερκορτιζολαιμία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση δευτερογενούς κατάθλιψης<sup>38-40</sup>. Ασθενείς σε χρόνια αγωγή με κορτικοειδή παρουσίασαν μείωση του όγκου της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου, περιοχές του λιμβικού συστήματος με κύρια συμμετοχή στην εμφάνιση της κατάθλιψης<sup>41</sup>. Το χρόνια στρες έχει αποδειχθεί ότι τροποποιεί την παραγωγή και τη δραστηριότητα των ενζύμων με αντιοξειδωτική δράση, όπως της υπεροξειδικής δισμουτάσης, της καταλάσης και της NADPH οξειδάσης.

Από την άλλη υψηλά επίπεδα κορτικοϊδών, κατεχολαμινών και κυτταροκινών χαρακτηρίζουν όχι μόνο την καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και την καταθλιπτική συνδρομή<sup>36</sup>. Διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει την υπερδραστηριότητα του άξονα HPA, με συνοδό υπερκορτιζολαιμία σε καταθλιπτικούς ασθενείς<sup>39,40</sup>. Υψηλά επίπεδα κυτταροκινών θεωρούνται επίσης μέρος της απάντησης στο χρόνια στρες<sup>36</sup>. Οι κοινές βιοχημικές διαταραχές στην κατάθλιψη και στην καρδιακή ανεπάρκεια υποδηλώνουν ότι η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας σε ευάλωτους ασθενείς ή να επιταχύνει την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, λόγω της υπερδραστηριότητας του άξονα HPA και του συμπαθητικού<sup>10</sup> (Εικόνα 8).



**Εικόνα 8:** Αλληλεπίδραση κατάθλιψης ↔ καρδιακής ανεπάρκειας (11)



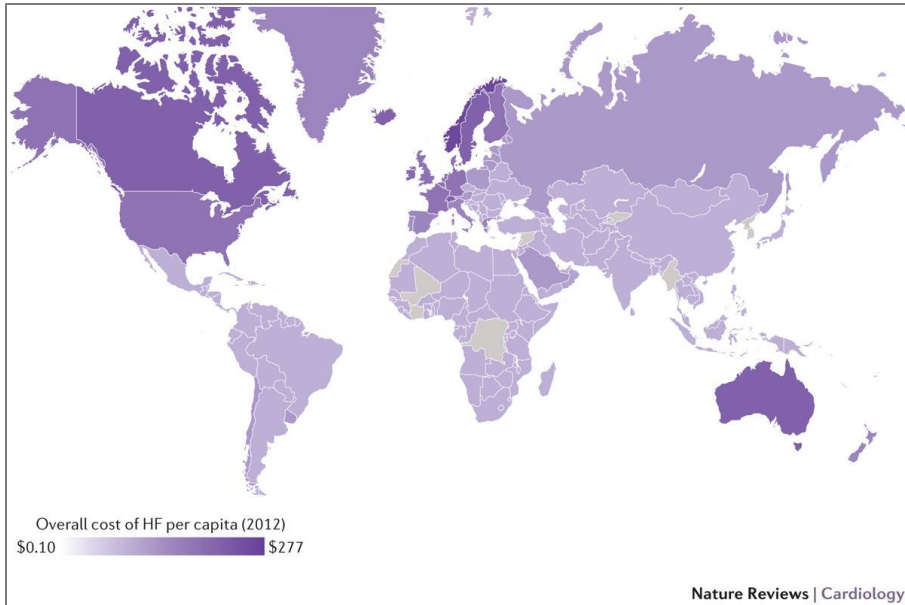
## Γ. Η ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ, ΩΣ ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ – Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια χρόνια ασθένεια, με επιδημικό χαρακτήρα. Διαγνωσμένη με βάση τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρίας (ESC, European Society of Cardiology)<sup>14</sup>, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στην Ευρώπη υπολογίζεται στις μέρες μας σε 380 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος<sup>42,43</sup>. Παρά την μείωση της επίπτωσης της νόσου συγκριτικά με την προηγούμενη δεκαετία (περίπου κατά 100 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος), λόγω καλύτερης πρόληψης, κυρίως όσον αφορά την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ο απόλυτος αριθμός των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι σε αύξηση<sup>42,43</sup>. Η αύξηση του πληθυσμού και ταυτόχρονα της ηλικίας του πληθυσμού είναι η αιτία αυτής της αύξησης, με κατά μέσο όρο το 2% του ενήλικου πληθυσμού να πάσχει από καρδιακή ανεπάρκεια. Και ενώ το ποσοστό αυτό κυμαίνεται κάτω από 1% για τα άτομα κάτω των 40 ετών, γίνεται μεγαλύτερο από 15% στους υπερήλικες άνω των 80 ετών. Η συχνότητα της νόσου στους υπερήλικες ασθενείς, κρίνει όλο και πιο απαραίτητη την ταυτόχρονη ειδική γηριατρική αντιμετώπιση,

λόγω της συχνής συννοσηρότητας, της συχνής πολυφαρμακίας και δυσανεξίας και της συχνής συνύπαρξης άνοιας και του συνδρόμου ευθραυστότητας (frailty) στους ηλικιωμένους<sup>14</sup>.

Παρά την βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης, η καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει μία νόσος με υψηλή θνησιμότητα, αντίστοιχη με αυτή του καρκίνου (48% στην επόμενη 5ετία)<sup>44</sup>. Ο αριθμός των νοσηλειών στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει επίσης υψηλός, αντιπροσωπεύοντας το 2% του συνολικού αριθμού των νοσηλειών. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι στην πρώτη θέση στις αιτίες νοσηλείας σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας των 65 ετών.

Σύμφωνα με τις προβλέψεις για την επόμενη 15ετία<sup>43-45</sup>, λόγω της αύξησης κυρίως της ηλικίας του πληθυσμού στο δυτικό κόσμο, ο αριθμός των νοσηλειών των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα αυξηθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50%. Συνεπώς, το ετήσιο κόστος περίθαλψης της καρδιακής ανεπάρκειας στις ΗΠΑ, αναμένεται τουλάχιστον να διπλασιαστεί από 20.9 σε 53.1 δισεκατομμύρια δολάρια, έως το έτος 2035. Είναι πολύ σημαντικό ότι το μεγαλύτερο μέρος αυτού του κόστους, περίπου 42 δισεκατομμύρια δολάρια, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό 80%, θα οφείλεται στην αύξηση του αριθμού των νοσηλειών (εικόνα 9).



**Εικόνα 9:** Κατανομή του κόστους ανά κεφαλή για καρδιακή ανεπάρκεια στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες. Στην Ελλάδα για το έτος 2012 το κόστος περίθαλψης ήταν της τάξης 0.5 δισεκατομμυρίων δολαρίων (43).

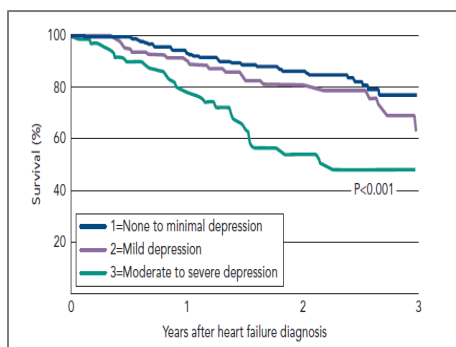
Όπως είναι γνωστό περισσότερες από τις μισές νοσηλείες στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται σε αίτια που δεν σχετίζονται με την καρδιακή νόσο. Επίσης είναι γνωστό ότι ο κάθε ασθενής έχει πολλαπλό αριθμό νοσηλειών, κυρίως όσο μεγαλύτερη είναι η χρονική περίοδος από τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Κατά μέσο όρο ο κάθε ασθενής έχει περίπου 1.5 νοσηλείες ανά έτος είτε αυτές σχετίζονται με καρδιογενή αίτια είτε όχι, με μεγαλύτερο κίνδυνο μιας νέας νοσηλείας για τον ασθενή που έχει ξανανοσηλευτεί μέσα στο έτος<sup>45-49</sup>.

Πολλές παλαιότερες και πρόσφατες μελέτες<sup>8, 50-64</sup> έχουν επιβεβαιώσει τον σημαντικό ρόλο της κατάθλιψης στην νοσηρότητα και την θνησιμότητα της καρδιακής ανεπάρκειας. Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα (B, σελ.19), οι μηχανισμοί με τους οποίους η κατάθλιψη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολλαπλοί και σχετίζονται τόσο με την απελευθέρωση βιοδεικτών φλεγμονής και την ενεργοποίηση νευρο-ενδοκρινών κυκλωμάτων όσο και με την υιοθέτηση συμπεριφοράς από τον ίδιο τον ασθενή αντίθετη από αυτή για τη σωστή αντιμετώπιση της νόσου<sup>10,36</sup>.

Η μεγαλύτερη επίδραση στην κλινική εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας φαίνεται να σχετίζεται με την επιβάρυνση της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των νοσηλειών και της θνησιμότητας (εικόνα 10). Επίσης, καθώς οι καταθλιπτικοί ασθενείς τείνουν να υποεκτιμούν την λειτουργική τους ικανότητα, μπορεί εύκολα να παρασύρουν τον κλινικό σε μια ανακριβή αξιολόγηση του λειτουργικού σταδίου τους κατά NYHA, η οποία δεν θα σχετίζεται με την επιβάρυνση ή την απορρύθμιση της νόσου. Η κατάθλιψη επίσης μπορεί να εμφανισθεί άτυπα στους ασθενείς αυτούς, με συμπτωματολογία που σχετίζεται

λιγότερο με την κακή διάθεση και περισσότερο με την σωματική αδυναμία<sup>51,56</sup>.

Depressive Symptom Level	Functional Decline or Death		
	RR	95% CI	p Value for Trend
<b>Model 1—adjusted for demographic factors†</b>			
Normal	1.00	—	} 0.0001
Mild	1.17	0.80–1.73	
Moderate	1.61	1.12–2.33	
Severe	2.19	1.46–3.27	
<b>Model 2—adjusted for demographic factors, medical history and baseline functional status‡</b>			
Normal	1.00	—	} 0.002
Mild	1.15	0.79–1.68	
Moderate	1.41	0.97–2.06	
Severe	2.00	1.31–3.04	
<b>Model 3—adjusted for all aforementioned and clinical characteristics§</b>			
Normal	1.00	—	} 0.004
Mild	1.10	0.75–1.62	
Moderate	1.39	0.95–2.04	
Severe	1.82	1.19–2.78	



**Εικόνα 10:** Ο ρόλος της κατάθλιψης στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και την θνησιμότητα (8)

Για τους παραπάνω λόγους, ο αριθμός των νοσηλειών και συνεπώς το κόστος για την περίθαλψη των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και συννοσηρότητα κατάθλιψης είναι μεγαλύτερο. Σε μία σχετική μελέτη<sup>65</sup>, το κόστος περίθαλψης για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κατάθλιψη, προέκυψε τουλάχιστον κατά 25% μεγαλύτερο, σε σχέση με τους μη καταθλιπτικούς. Παρά το γεγονός ότι είναι γνωστή η αρνητική επίδραση της κατάθλιψης στην κλινική εξέλιξη των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια αυτή παραμένει υποδιαγνωσμένη και συνεπώς υποθεραπευμένη<sup>66,67</sup>. Ο κλινικός καρδιολόγος περισσότερο ή λιγότερο συνειδητά, υποεκτιμά συνήθως την συνύπαρξη της κατάθλιψης και τις επιπτώσεις της στην καρδιακή νόσο των ασθενών του. Από την άλλη, αποτελέσματα από αναδρομικές μελέτες έθεσαν την υποψία ότι η θεραπεία της κατάθλιψης, βασισμένη στην φαρμακευτική αγωγή με εκλεκτικούς ανταγωνιστές της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI), παρά το ότι είναι ασφαλής σε σχέση με αυτή βασισμένη στα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ίσως δεν είναι το ίδιο αποτελεσματική σε καταθλιπτικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>68,69</sup>.

Τα αποτελέσματα δύο προοπτικών μελετών της SADHART-CHF(Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure)<sup>70</sup>

και κυρίως της MOOD-HF<sup>71</sup>, επιβεβαίωσαν την αμφίβολη θεραπευτική δράση των αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κατάθλιψη, καθώς τα SSRIs δεν έδρασαν καλύτερα από «placebo», όσον αφορά την νοσηρότητα και την θνησιμότητα των ασθενών αυτών. Βελτίωση στην κλινική εξέλιξη των ασθενών αυτών με τη χρήση των αντικαταθλιπτικών αναδείχθηκε μόνο σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια. Συνεπώς, τα αποτελέσματα έθεσαν την υποψία για την επικράτηση διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών στην εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Διαφορετικοί τύποι κατάθλιψης, περισσότερο ή λιγότερο άμεσα εξαρτώμενοι από την καρδιακή νόσο θα μπορούσαν να εξηγήσουν την διαφορετική θεραπευτική δράση των αντικαταθλιπτικών, στην βελτίωση της διάθεσης και της κλινικής εξέλιξης των ασθενών με ήπια και σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

# ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

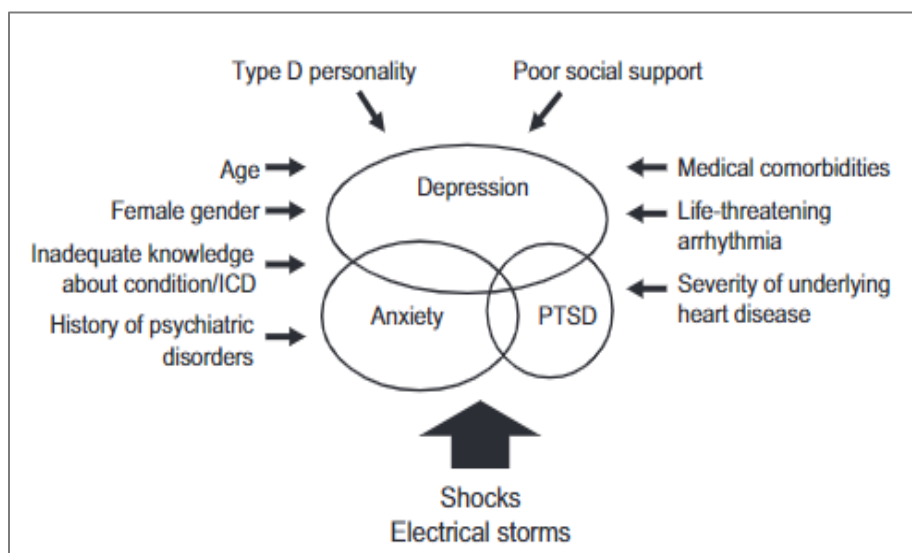
## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΑΓΧΩΔΟΥΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η αρνητική ψυχολογική κατάσταση είναι, όπως προαναφέρθηκε συχνή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Μολονότι η καταθλιπτική συνδρομή έχει επικεντρώσει το μεγαλύτερο μέρος της προσοχής των κλινικών και των ερευνητών, λόγω της συχνότητάς της και της επίπτωσής της στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και στην αύξηση του αριθμού των νοσηλειών και των μείζονων καρδιακών συμβαμάτων, το άγχος έχει αναδειχθεί προσφάτως σαν μία άλλη συχνή και σημαντική ψυχιατρική διαταραχή στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>9,57,64</sup>.

Υπολογίζεται ότι 20-40% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζει υψηλά επίπεδα άγχους, με τους μισούς περίπου να πληρούν τα κριτήρια αγχώδους διαταραχής. Η πιο συχνή μορφή είναι η γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (GAD, Generalized anxiety disorder) ενώ λιγότερο συχνά η αγχώδης διαταραχή εμφανίζεται ως σύνδρομο μετατραυματικού στρες (PTSD, Post-traumatic stress disorder) και



αφορά κυρίως ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, που πρόκειται να υποβληθούν ή έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με συσκευή κοιλιακής υποβοήθησης (ICD, Implantable cardioverter defibrillator)<sup>72-74</sup> (εικόνα 11).



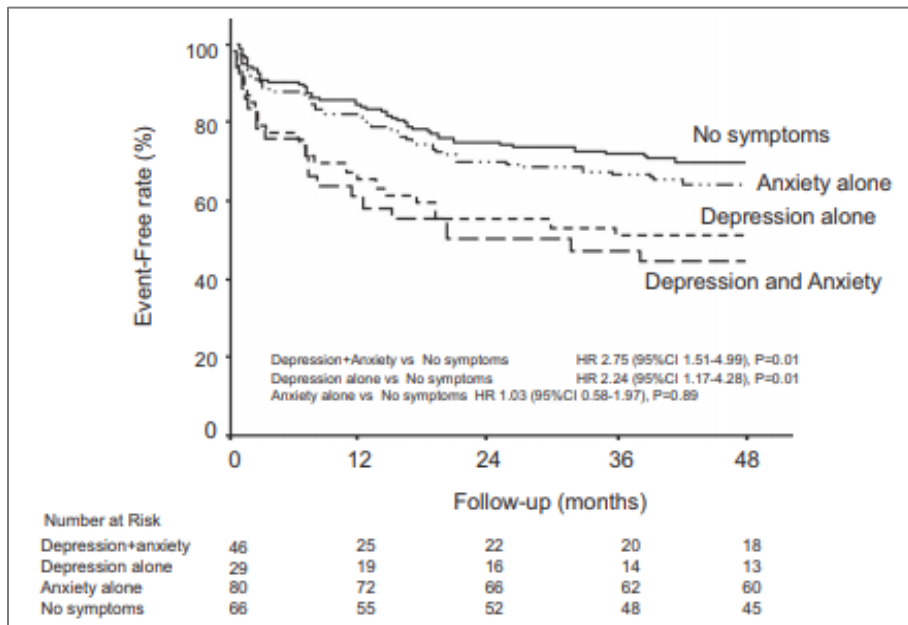
**Εικόνα 11:** Αλληλεπίδραση των διαφόρων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση ψυχολογικού «distress» σε ασθενείς με ICD. Type D (distress) personality: Η προσωπικότητα τύπου Δ (δύσφορη) χαρακτηρίζεται από αρνητική συναισθηματικότητα, αυξημένη δραστηριότητα των ορμονών του στρες και του ανοσοποιητικού συστήματος. Αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση ψυχιατρικής συνδρομής και σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών που πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο (74).

Η εμφάνιση της αγχώδους διαταραχής στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνή καθώς όπως και η καταθλιπτική συνδρομή, μπορεί να προκληθεί ως «συναισθηματική» αντίδραση στη σοβαρή νόσο από τη μία και από την άλλη ως «βιολογική» αντίδραση στα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών και παραγόντων φλεγμονής. Το άγχος, όπως και η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, του απαγωγού συμπαθητικού και του ανοσοποιητικού<sup>75-77</sup>.

Η επίπτωση του άγχους στη δυσμενή κλινική εξέλιξη των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι λιγότερο σαφής και αντιφατική<sup>54</sup> σε σχέση με αυτή της κατάθλιψης. Μολονότι δεν έχει αναδειχθεί, όπως η κατάθλιψη, ως σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στην αύξηση του αριθμού των νοσηλείων και των μείζονων καρδιακών και μη συμβαμάτων, ο ασθενής με σημαντικό άγχος και αγχώδη διαταραχή είναι εξ' ορισμού πιο επιρρεπής σε μη συμμόρφωση στις σωστές διατροφικές συνήθειες, στη σωστή σωματική άσκηση και στη σωστή λήψη της φαρμακευτικής αγωγής<sup>78,79</sup>. Επίσης θεωρείται πιο επιρρεπής στην εμφάνιση απρόσφωρων εκφορτίσεων του εμφυτεύσιμου απινιδωτή και θανατηφόρων αρρυθμιών<sup>72-74</sup>.

Οι πιο πρόσφατες προοπτικές μελέτες φαίνεται να καταλήγουν στο ότι μολονότι η αγχώδης διαταραχή δεν είναι από μόνη της τόσο

σημαντικός παράγοντας στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, η συνύπαρξή της με την κατάθλιψη προκαλεί ακόμη μεγαλύτερη επιδείνωση της κλινικής εξέλιξης των ασθενών αυτών, με αύξηση του αριθμού των νοσηλείων και της θνησιμότητας<sup>54, 59</sup> (εικόνα 12).



**Εικόνα 12:** Καμπύλες Kaplan-Meier για το σύνθετο κλινικό αποτέλεσμα θανάτου από οποιαδήποτε αιτία και νοσηλείας, λόγω απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας ή ανθεκτικής αρρυθμίας (60).

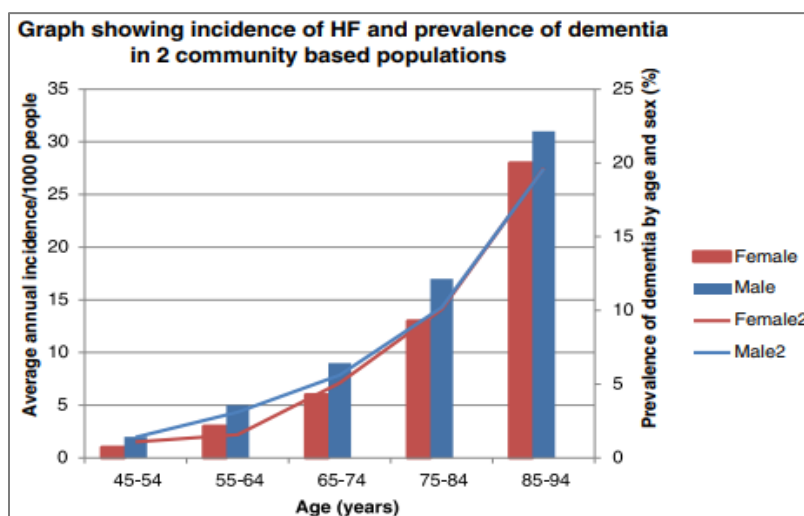
# ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΗΤΙΚΗΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

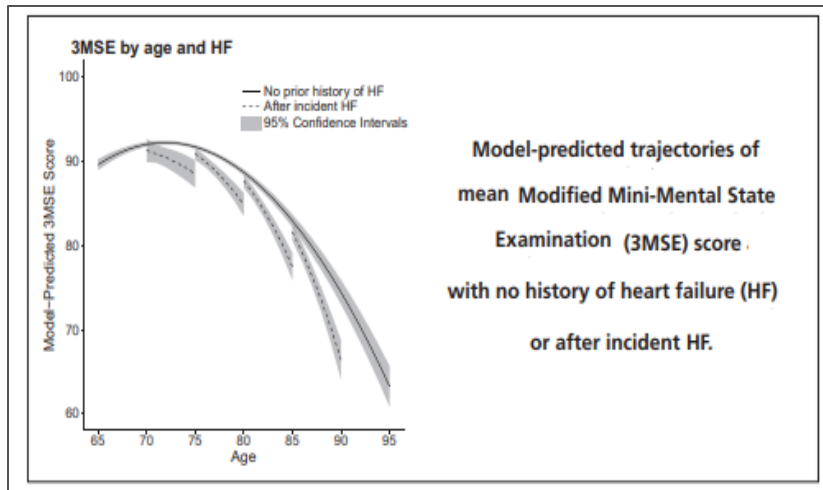
Ο όρος «καρδιογενής άνοια» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1977, με σκοπό να περιγράψει την πιθανή συσχέτιση μεταξύ καρδιακής και εγκεφαλικής δυσλειτουργίας<sup>80</sup>. Η καρδιακή ανεπάρκεια, αφορά κυρίως ασθενείς μεγαλύτερους των 55 ετών, υπερβαίνοντας το ποσοστό του 10% στα άτομα >70 ετών<sup>14</sup>. Παρά το γεγονός ότι στην γηριατρική ηλικία, μπορεί να συνυπάρξει καρδιακή ανεπάρκεια και νοητική έκπτωση<sup>81</sup>, αναδρομικές και προοπτικές μελέτες<sup>81-86</sup> ανέδειξαν την ανεξάρτητη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της καρδιακής δυσλειτουργίας και της δυσλειτουργίας διαφόρων γνωσιακών ικανοτήτων (Εικόνα 13).

Ήπια νοητική έκπτωση περιγράφεται σε ποσοστό από 53 έως 68%, σε ασθενείς της τρίτης ηλικίας με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>85,86</sup>. Ο όρος ήπια νοητική έκπτωση (MDI, mild cognitive impairment) χρησιμοποιείται για να περιγράψει ήπια αλλά διακριτά ελλείματα, σε μία ή περισσότερες γνωστικές λειτουργίες, συχνότερα αυτή της μνήμης<sup>87</sup>.

Σε πρόσφατη μελέτη<sup>88</sup> βασιζόμενη σε 4864 άτομα, ηλικίας  $\geq 65$  ετών, χωρίς ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά την ένταξή τους στον πληθυσμό της μελέτης CHS (Cardiovascular Health Study), 496 ανέπτυξαν καρδιακή ανεπάρκεια. Η νοητική έκπτωση, όπως καταγράφεται από τη μείωση του σκορ του ερωτηματολογίου 3MS (modified Mini-Mental State Examination)<sup>89</sup>, ήταν, προσαρμοσμένη για την ηλικία, ταχύτερη, μετά την διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας (Εικόνα 14).



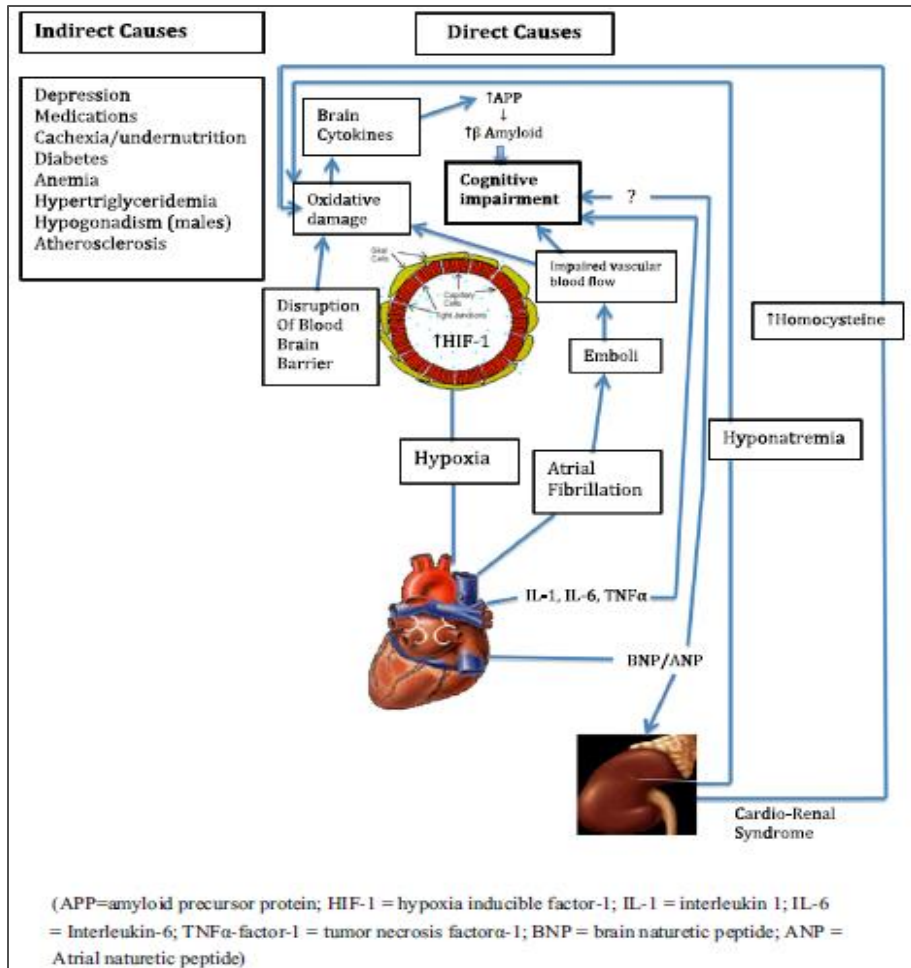
**Εικόνα 13:** Επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας στο «Framingham cohort» και επιπολασμός νοητικής έκπτωσης με βάση την ηλικία και το φύλο (86).



**Εικόνα 14:** Η έκπτωση της νοητικής λειτουργίας είναι ταχύτερη σε σχέση με την ηλικία σε άτομα που εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια (88).

Η νοητική έκπτωση σχετίζεται γενικότερα με την καρδιαγγειακή νόσο, στην οποία η χρόνια υποαιμάτωση και ο μικροεμβολισμός θεωρούνται οι δύο σημαντικοί κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί για την εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων<sup>90-94</sup>. Η λεγόμενη «αγγειακή» ή «πολυ-εμφρακτική» άνοια (MID, multi-infarct dementia) εμφανίζεται μετά από πολλαπλά εγκεφαλικά έμφρακτα και/ή μετά από εκτεταμένη αθηρωματική νόσο σε αγγεία που αφορούν το εγκεφαλικό παρέγχυμα<sup>95</sup>. Νοητική έκπτωση εμφανίζεται επίσης σε ασθενείς μετά από CABG (Coronary artery Bypass Grafting)<sup>96</sup>, στους επιβιώσαντες από καρδιοαναπνευστική ανακοπή<sup>97</sup> και σε ασθενείς με χρόνια υπόταση<sup>98</sup>.

Η υποξία φαίνεται να έχει βασικό παθογενετικό ρόλο στην εμφάνιση νοητικής έκπτωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια, προκαλώντας οξειδωτικό «stress», διαταραχή της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ενεργοποίηση των μικρογλοίων και αστροκυττάρων, εγκατάσταση νευρο-φλεγμονής και δυσλειτουργία νευρωνικών κυκλωμάτων, όπως αυτά που σχετίζονται με τη διάθεση ή με τις νοητικές λειτουργίες. Η αύξηση των κατεχολαμινών, της κορτιζολαιμίας και των κυτταροκινών στην περιφέρεια ενισχύουν τον επιβλαβή ρόλο της υποξίας στην διεκπαιρέωση των νοητικών διαδικασιών στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η συχνή συνύπαρξη πολυνοσηρότητας, ιδιαίτερα στους πιο ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να συμπεριλαμβάνει εκτεταμένη αθηρωμάτωση, σακχαρώδη διαβήτη ή κατάθλιψη αυξάνει τα επίπεδα υποξίας, κυτταροκινών και νευρο-ορμονών στην περιφέρεια και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας και ενισχύοντας την εμφάνιση δυσλειτουργιών, σε σύνθετα νευρωνικά κυκλώματα, όπως αυτά της διάθεσης και της νόησης<sup>90-94</sup> (εικόνα 15).



**Εικόνα 15:** Πιθανοί παθογενετικοί παράγοντες στην εμφάνιση νοητικής έκπτωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια (92).

Αντιστρόφως, η εντατικοποίηση της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας, με τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής<sup>99</sup> ή με την εφαρμογή καρδιακού επανασυγχρονισμού<sup>100</sup> φαίνεται να βελτιώνει την σοβαρότητα των γνωσιακών ελλειμμάτων.



Ανάλυση των δεδομένων από τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια του πληθυσμού CHS<sup>101</sup> αλλά και άλλη προοπτική μελέτη<sup>102</sup>, ανέδειξαν ότι η εμφάνιση νοητικής έκπτωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια έχει αρνητική επίπτωση στην κλινική εξέλιξη της νόσου<sup>101</sup>, αυξάνοντας την πιθανότητα νοσηλείας και θνησιμότητας (Εικόνα 16). Η χειρότερη συμμόρφωση του ασθενή με νοητική έκπτωση στην τήρηση της πολύπλοκης και πολυδιάστατης θεραπευτικής αγωγής της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και η αλληλεπίδραση της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας στην καρδιακή δυσλειτουργία, στα πλαίσια της εγκαθίδρυσης ενός «εγκεφαλο-καρδιακού συνδρόμου»<sup>13</sup>, είναι υπεύθυνοι για την χειρότερη εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.

Documentation of Cognitive Impairment and Risk of Mortality or Readmission				
	Unadjusted		Adjusted*	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Cognitive impairment documented	1.42 (0.86-2.37)	.17	1.27 (0.72-2.25)	.41
Cognitive impairment not documented	1.60 (1.14-2.25)	<.01	1.53 (1.06-2.20)	.02

CI = confidence interval; HR = hazard ratio.  
 Outcomes at 6 mo. Reference group: no cognitive impairment.  
 \*Adjusted for independently significant factors (age, race, kidney disease, and aldosterone receptor antagonist).

**Εικόνα 16:** Η εμφάνιση νοητικής έκπτωσης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στην εξέλιξη της νόσου (102).

Συμπερασματικά, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η εκτίμηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια δεν πρέπει να περιλαμβάνει μόνο τις συννοσηρότητες, με παθολογικές οντότητες όπως διαβήτης, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια-υπνική άπνοια, νεφρική ανεπάρκεια, νόσοι του συνδετικού ιστού, αιματολογικές και άλλες νεοπλασίες. Οι νευροψυχιατρικές συννοσηρότητες (κατάθλιψη, αγχώδης διαταραχή, έκπτωση της νοητικής λειτουργίας) και οι κοινωνικοί παράγοντες (το σύνδρομο «αδυναμίας» στους ηλικιωμένους ασθενείς, το ελλιπές επαγγελματικό-οικογενειακό και κοινωνικό πλαίσιο) θα πρέπει να ενσωματωθούν στην εκτίμηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, γιατί αλληλοεπιδρούν με πολλαπλούς μηχανισμούς (βιολογικούς και μη) με την νόσο και μπορούν να επιδεινώσουν σημαντικά την κλινική της εξέλιξη. Δυστυχώς, όπως έλεγε και ο σατιρικός Άγγλος συγγραφέας A. Huxley, *“facts do not cease to exist because they are ignored”*.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Β΄

ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

-

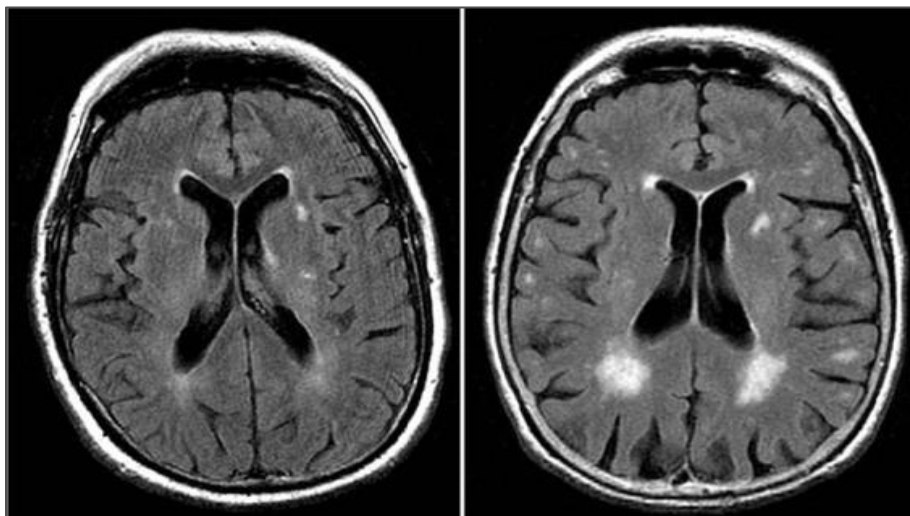
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

-

ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

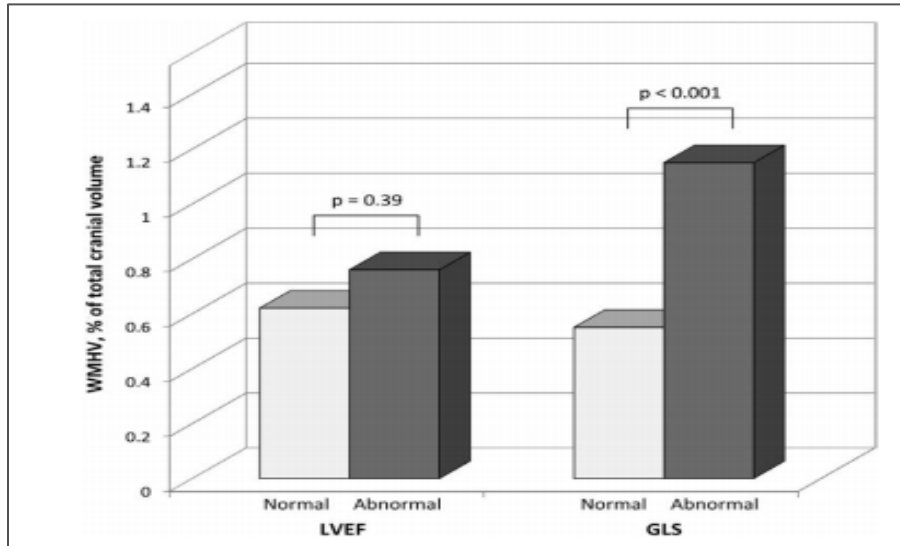
## ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ - ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Πολλαπλές μελέτες με μαγνητικό συντονισμό έχουν αναδείξει τη μεγαλύτερη συχνότητα αλλοιώσεων στη λευκή ουσία (WMH, White Matter Hyperintensities), ιδίως σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>103-106</sup>. Η παρουσία WMH αλλοιώσεων, συχνότερα της περικουλιακής λευκής ουσίας (Εικόνα 17), σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, άνοιας και θνησιμότητας<sup>107</sup>.



**Εικόνα 17:** T2 ακολουθία μαγνητικού συντονισμού με ήπιες και σημαντικές WMH αλλοιώσεις της περικουλιακής λευκής ουσίας σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια (107).

Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι WMH αλλοιώσεις είναι το αποτέλεσμα της μειωμένης καρδιακής παροχής<sup>103,104</sup> και κατά συνέπεια της μειωμένης εγκεφαλικής ροής<sup>105,106</sup> (Εικόνα 18).



**Εικόνα 18:** Συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού των αλλοιώσεων WMHV (white matter hyperintensity volume) στο συνολικό όγκο του εγκεφάλου και LVEF (left ventricular ejection fraction) ή GLS (left ventricular global longitudinal strain) (103).

Οι μετρήσεις της εγκεφαλικής αιματικής ροής με διακρανιακό Doppler υπερηχογράφημα βασίζονται κυρίως στην μέτρηση της μέσης ταχύτητας ροής (CBF-V, mean cerebral blood flow velocity) της μεσαίας εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA, middle cerebral artery). Η μεσαία εγκεφαλική αρτηρία, η οποία εξασφαλίζει την αιμάτωση του

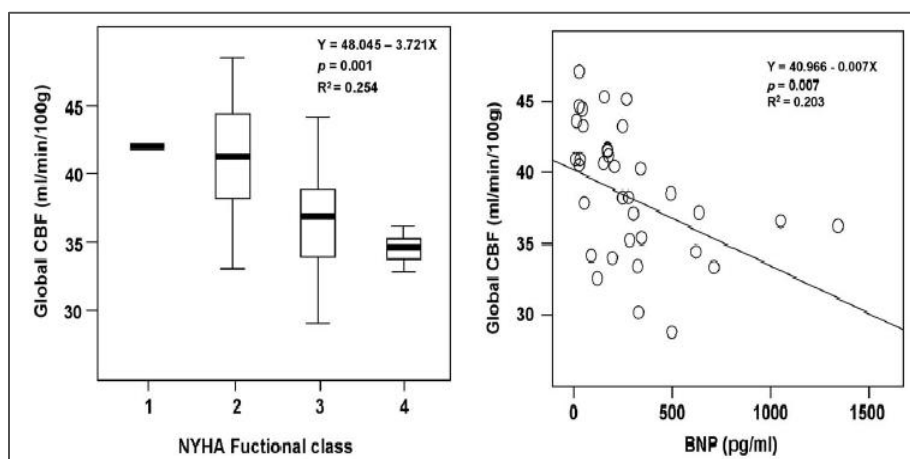
μετωπιαίου, κροταφικού και βρεγματικού λοβού, παρουσιάζει μεγαλύτερες ταχύτητες ροής και καλύτερη συσχέτιση με τις αλλαγές της εγκεφαλικής ροής. Οι μελέτες έδειξαν μείωση της αιματικής ροής της MCA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης WMH αλλοιώσεων και ατροφίας στη μαγνητική τομογραφία (MRI) και με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης νοητικής έκπτωσης<sup>105,106</sup> (Εικόνα 19).

TCDU VARIABLES	HF	CARDIAC CONTROLS	HEALTHY CONTROLS	P <sup>1</sup> VALUE	P <sup>2</sup> VALUE
Mean MCA CBF-V, cm/s	47.3 (10.7)	49.8 (11.2)	56.1 (10.9)	P <sup>1</sup> =.011 <sup>b</sup>	P <sup>2</sup> =.034 <sup>b</sup>
Systolic MCA CBF-V, cm/s	80.6 (17.9)	82.7 (19.2)	86.1 (15.5)	P <sup>1</sup> =.463	P <sup>2</sup> =.611
MCA pulsatility index, cm/s	0.93 (0.19)	0.95 (0.16)	0.79 (0.13)	P <sup>1</sup> =.003 <sup>b,c</sup>	P <sup>2</sup> =.046 <sup>b</sup>

DEPENDENT VARIABLES	MEAN CBF-V		SYSTOLIC CBF-V		PULSATILITY INDEX	
	β	SE	β	SE	β	SE
Total WMH	-0.002	0.018	-0.004	0.110	-0.071	0.912
MTA	0.002	0.007	-0.001	0.004	-0.224	0.371
MMSE	-0.001	0.008	0.002	0.004	0.412	0.381

**Εικόνα 19:** Μειωμένη μέση ταχύτητας αιματικής ροής στη μεσαία εγκεφαλική αρτηρία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όπως προκύπτει από το διακρανικό Doppler υπερηχογράφημα (TCDU, transcranial Doppler ultrasonography) και συσχέτισή της με εμφάνιση WMH (white matter hyperintensities), MTA (medial temporal lobe atrophy) και νοητικής έκπτωσης. Η αξιολόγηση των νοητικών λειτουργιών βασίστηκε στο ερωτηματολόγιο MMSE (mini-mental state exam) (105).

Η μειωμένη εγκεφαλική ροή στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει επίσης αναδειχθεί και ποσοτικοποιηθεί και με ραδιοισοτοπική μέθοδο<sup>108</sup>, κυρίως κατά την προηγούμενη δεκαετία, βασιζόμενη στη δυναμική καταγραφή των δεδομένων αμέσως μετά την ενδοφλέβια χορήγηση <sup>99m</sup>Tc-HMPAO (metastable technetium-99 hexamethylpropyleneamine oxime) (Εικόνα 20).

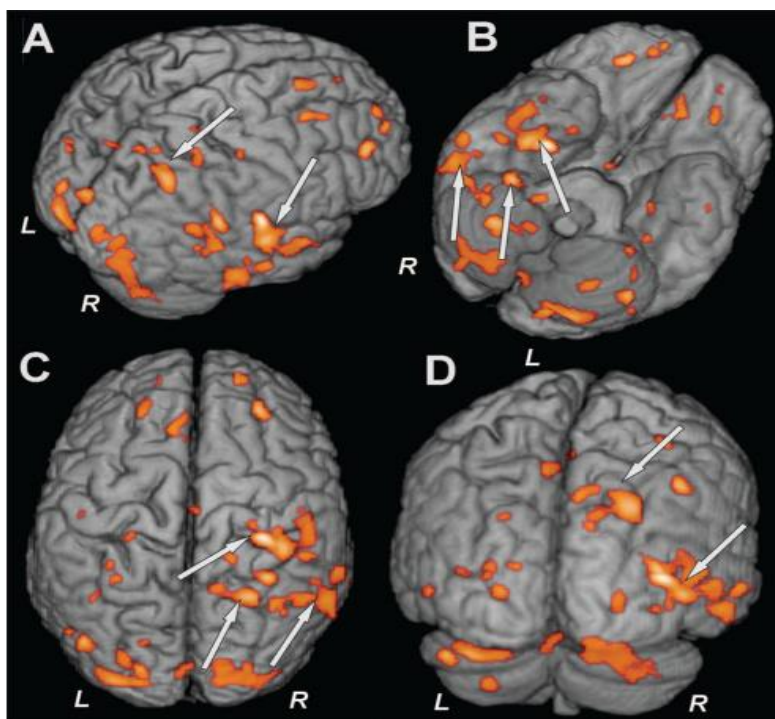


**Εικόνα 20:** Η εγκεφαλική αιματική ροή, όπως προκύπτει από μετρήσεις με ραδιοϊσοτοπική αγγειογραφία, είναι αντιστρόφως ανάλογη με την λειτουργική τάξη κατά NYHA και με τα επίπεδα B-natriuretic peptide (108).

Στις μέρες μας, εκτός από τη δυνατότητα του διακρανικού doppler, η μαγνητική τομογραφία προσφέρει τη δυνατότητα ποσοτικοποίησης της εγκεφαλικής αιματικής ροής στο σύνολό της με δύο μεθόδους: «Dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusion MRI» και «arterial spin labeling perfusion MRI»<sup>109</sup>. Όλες οι μελέτες<sup>110-118</sup>, ανεξαρτήτως

της νευροαπεικονιστικής μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για ποσοτική και οπτική ανάλυση, ανέδειξαν επηρεασμό της αιματικής εγκεφαλικής ροής τόσο στο σύνολό της, όσο και σε περιοχές που εμπλέκονται στην εμφάνιση των νευροψυχιατρικών διαταραχών.

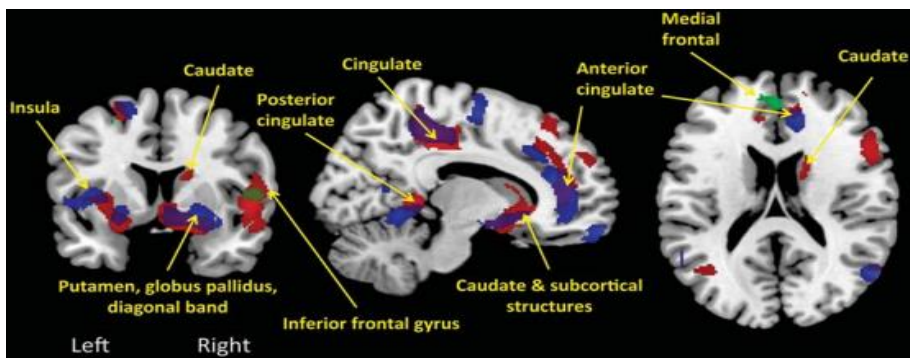
Πρόσφατη μελέτη<sup>115</sup>, χρησιμοποιώντας την MRI με την μέθοδο «arterial spin labeling perfusion», ανέδειξε πολλαπλές περιοχές με επηρεασμένη αιματική ροή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μεταξύ των οποίων η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος λοβός (Εικόνα 21).



**Εικόνα 21:** 3-D MR του εγκεφαλικού φλοιού: περιοχές μειωμένης αιμάτωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με μάρτυρες (112).

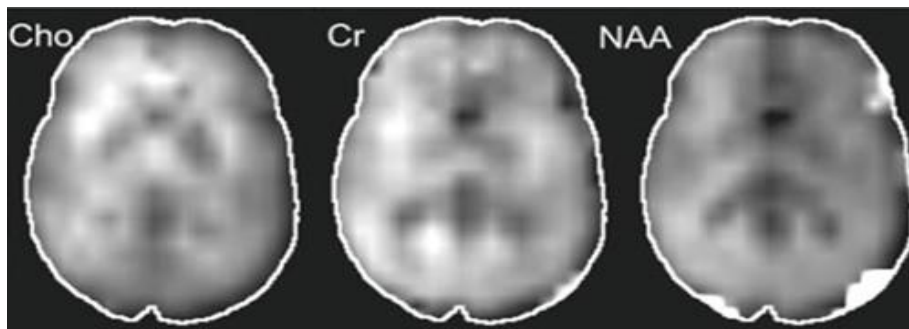
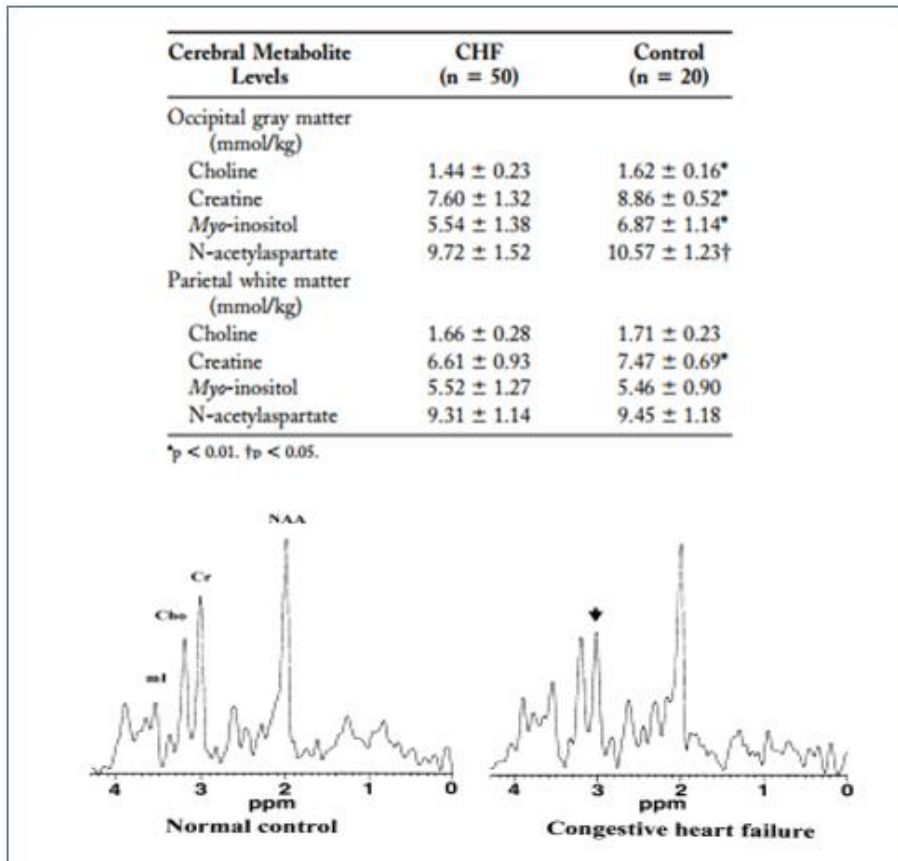


Περιοχές με στατιστικά σημαντικά ελαττωμένο πάχος της γκρίζας φαιάς ουσίας ή ακόμη και με σαφή ατροφία στον έλεγχο με μαγνητική τομογραφία έχουν επίσης αναδειχθεί, καθώς η χρόνια υποαιμάτωση και η υπολειτουργία των νευρωνικών δικτύων, οδηγεί στην απώλεια νευρικού ιστού<sup>112</sup> (Εικόνα 22).



**Εικόνα 22:** Τομές MR του εγκεφάλου: Περιοχές με ελαττωμένο πάχος της γκρίζας φαιάς ουσίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με μάρτυρες (113).

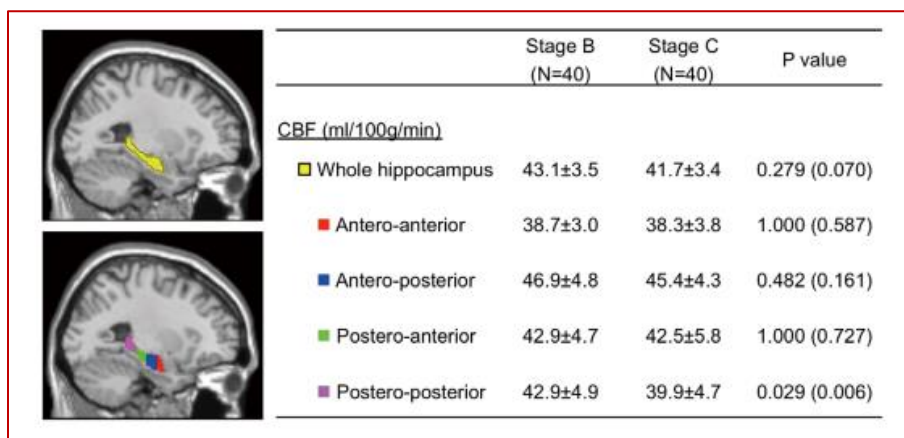
Με τη μέθοδο της MR φασματοσκοπίας, επίσης, η υπολειτουργία περιοχών της γκρίζας φαιάς ουσίας, αναδεικνύεται μέσω της μελέτης του μεταβολισμού των νευρωνικών δικτύων (Εικόνα 23).



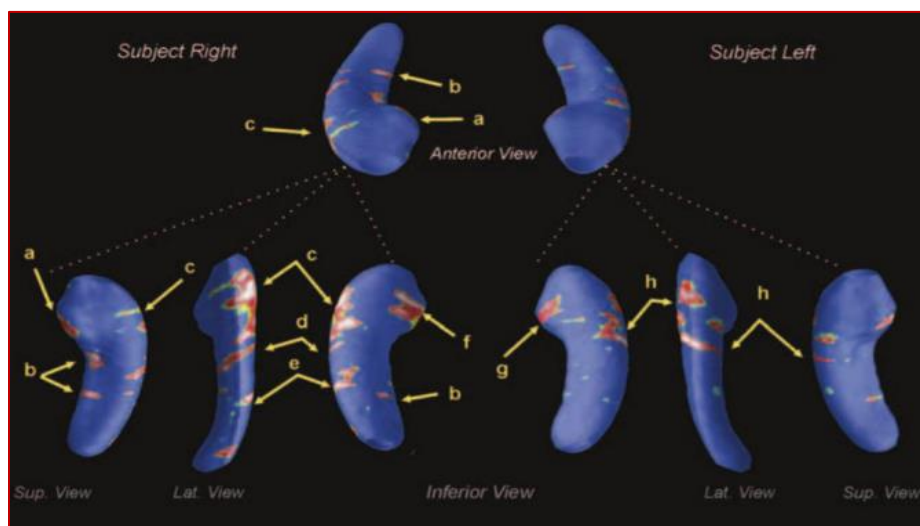
**Εικόνα 23:** MR φασματοσκοπία εγκεφάλου: Υπολειτουργία της γκρίζας φαιάς ουσίας σε περιοχές του μετωπιαίου και κροταφικού λοβού (116).

Πρόσφατες MRI μελέτες<sup>117-118</sup> σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κατάφεραν να αναδείξουν σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές δομές,

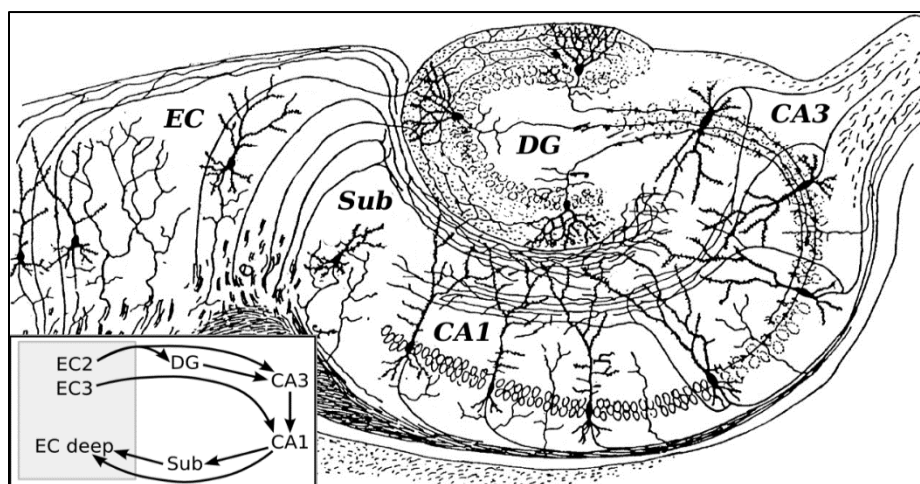
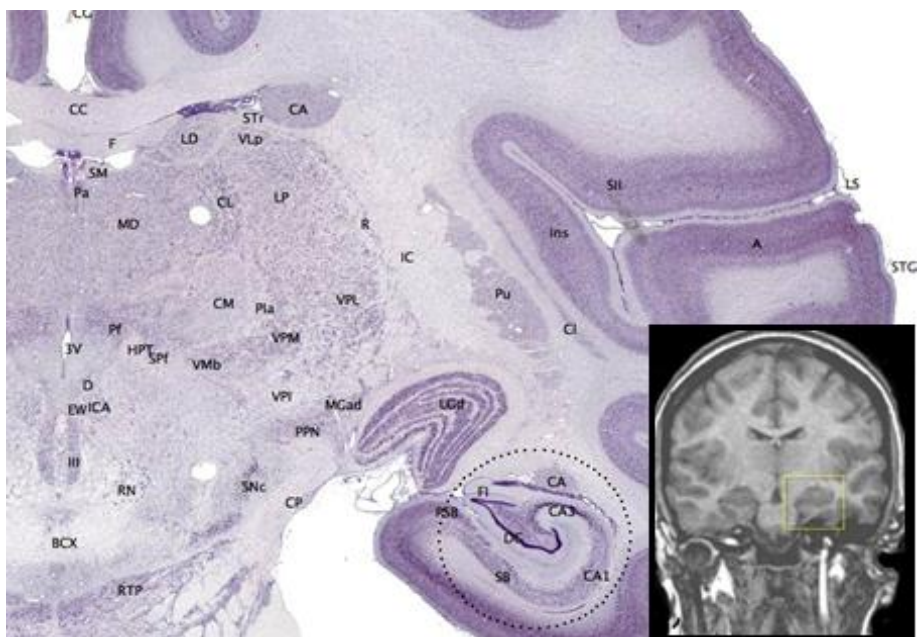
όπως ο υπόκαμπος, επιμέρους περιοχές, με μειωμένη αιματική παροχή και ατροφία (Εικόνα 24 -26).



**Εικόνα 24:** Μειωμένη αιματική ροή στο οπίσθιο τμήμα του υπόκαμπου σε ασυμπτωματικούς (stage B) σε σχέση με συμπτωματικούς (stage C) ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (118).



**Εικόνα 25:** 3-D MR του υπόκαμπου: περιοχές ατροφίας στο δεξιό και αριστερό υπόκαμπο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (119).

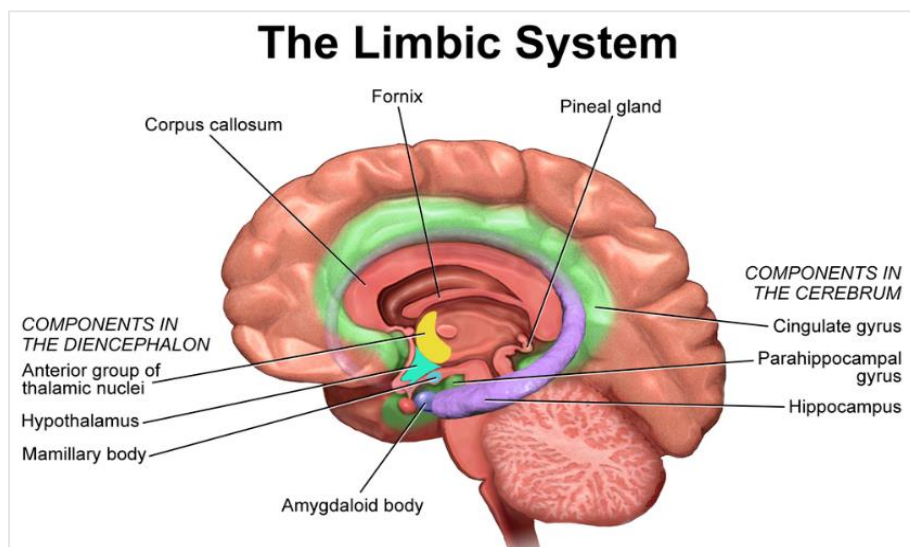


**Εικόνα 26:** Βασικά νευρωνικά δίκτυα του ιππόκαμπου: DG (dentate gyrus) Sub (subiculum), EC (entorhinal cortex). Η απώλεια πυραμιδικών κυττάρων και η ατροφία αφορά κυρίως την περιοχή CA1 (119).

Ο *ιππόκαμπος*, ο οποίος ανήκει στις εγκεφαλικές δομές του λιμβικού συστήματος, είναι γνωστός για το ότι σχετίζεται με την ενοποίηση της επεισοδιακής μνήμης που είναι οι αναμνήσεις από περιστατικά για τα οποία έχουμε προσωπική εμπειρία και τα συναφή συναισθήματα που προκύπτουν από αυτά τα βιώματα. Περιέχει υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών υποδοχέων που τον καθιστούν ευάλωτο σε μακροπρόθεσμο στρες και χρόνια κατάθλιψη. Η υπολειτουργία, όχι μόνο του *ιππόκαμπου* αλλά και άλλων δομών του λιμβικού συστήματος (*παραϊπποκάμπιος έλικα, προσαγωγός έλικα, πρόσθιοι θαλαμικοί πυρήνες, αμυγδαλή*), συμπεριλαμβανομένων των *προμετωπιαίων λοβών*, με τους οποίους διατηρείται σημαντική αμφίδρομη επικοινωνία, έχει αναδειχθεί από πολλαπλές παλαιότερες και πρόσφατες μελέτες νευροβιολογίας και νευροαπεικόνισης<sup>120-135</sup>, ως άμεσα ή έμμεσα υπεύθυνη για την εμφάνιση *καταθλιπτικής συνδρομής και διαταραχών μνήμης*.

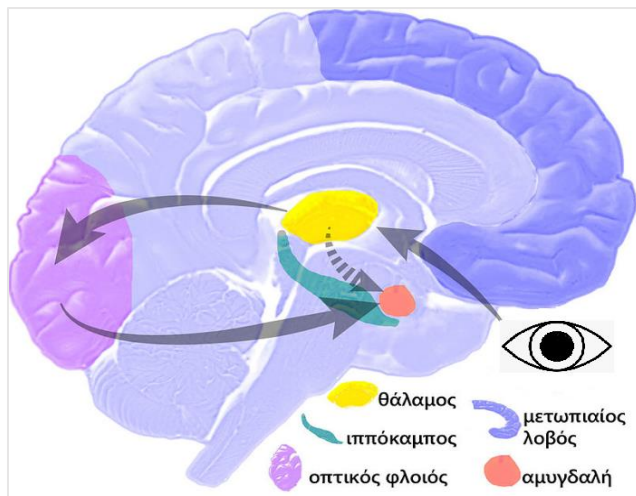
Η ανθρώπινη *αμυγδαλή* είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή των πρωτεύοντων θηλαστικών. Ο *ιππόκαμπος* και η *αμυγδαλή* ήταν τα δύο σημαντικά μέρη του πρωτόγονου «οσφρητικού εγκεφάλου/ρινεγκεφάλου», ο οποίος, εξελισσόμενος, δημιούργησε το *φλοιό* και στη συνέχεια το *νεοφλοιό*. Μέχρι σήμερα αυτές οι μεταιχμιακές δομές

επιτελούν μεγάλο μέρος της μαθησιακής, μνημονικής και συναισθηματικής δραστηριότητας του εγκεφάλου (Εικόνες 27).

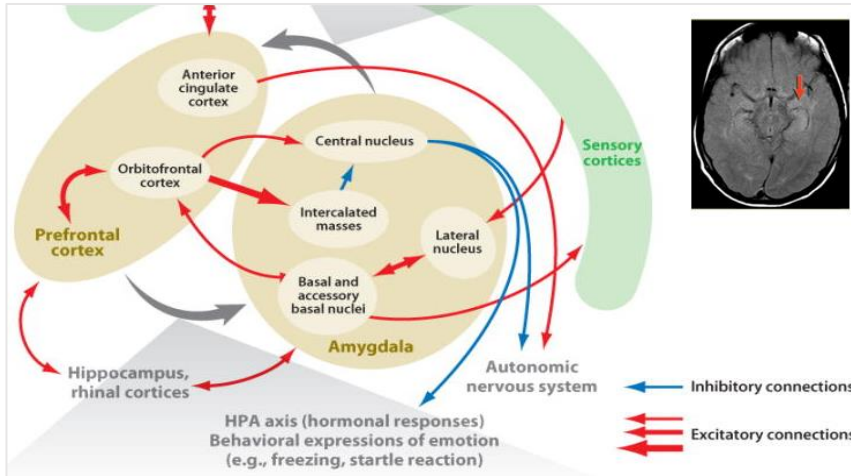


**Εικόνα 27:** Το λιμβικό σύστημα εμπεριέχει τις πιο παλιές εγκεφαλικές δομές, οι οποίες βρίσκονται εν τω βάθει στην έσω και κάτω επιφάνεια των τελεγκεφαλικών ημισφαιρίων.

Η συγκινησιακή πειρατεία (amygdala hijack) είναι όρος που επινοήθηκε από τον D. Goldman, ερμηνεύοντας γιατί το «EQ: emotional quotient» είναι πιο σημαντικό από το «IQ: intelligence quotient». Η *αμυγδαλή* έχει τον κύριο ρόλο στα νευρωνικά κυκλώματα, που σχετίζονται με τις ανεξέλεγκτες συναισθηματικές αντιδράσεις. Ως μέρος του «πρωτόγονου» εγκεφάλου, παίρνει αποφάσεις για αντίδραση σε διλήμματα όπως «μάχη ή φυγή», ελέγχοντας το σύστημα υποθαλάμου-υπόφυσης (Εικόνα 28 & 29).



**Εικόνα 28:** Το οπτικό σήμα μεταφέρεται από τον αμφιβληστροειδή χιτώνα στο θάλαμο και εν συνεχεία στον οπτικό φλοιό, για να αξιολογηθεί, ως προς το νόημά του. Εάν υπάρχει συναισθηματικό περιεχόμενο το σήμα επιστρέφει στην αμυγδαλή για να ενεργοποιηθούν τα συγκινησιακά κέντρα. Μικρό μέρος όμως του αρχικού σήματος πηγαίνει κατευθείαν από τον θάλαμο στην αμυγδαλή, με σκοπό να προκαλέσει μια ταχεία αν και λιγότερο εύστοχη αντίδραση. Η αμυγδαλή συνεπώς συλλαμβάνει άμεσα κάποια δεδομένα βάσει των οποίων είναι σε θέση ήδη να αντιδρά τάχιστα, πριν τα δεδομένα αυτά ακόμα καταγραφούν στο νεοφλοιό, όπου συνδυάζονται και σχηματίζουν σαφή αντικείμενα. Αν τα δεδομένα έχουν συναισθηματική χροιά, οδεύονται δευτερογενώς από τον εγκεφαλικό φλοιό προς την αμυγδαλή έτσι ώστε είτε να κατευναστεί μια αστήρικτη ανησυχία είτε να ενισχυθεί η αρχική αντίδραση.

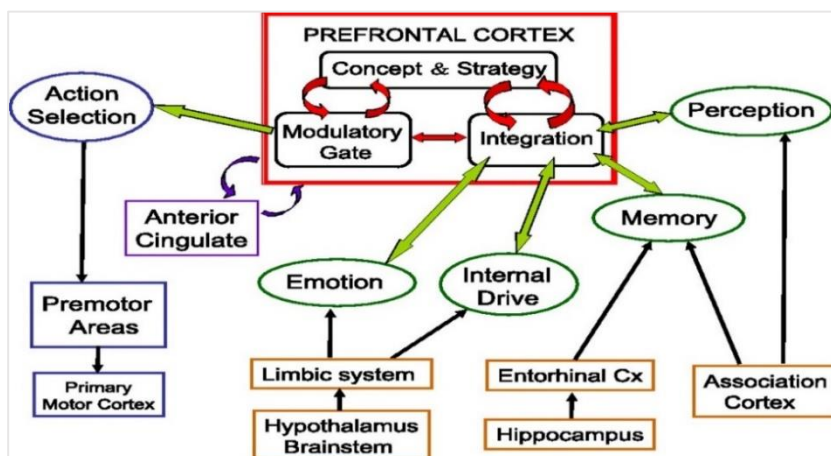


**Εικόνα 29:** Η αμυγδαλή (MRI πάνω δεξιά) είναι ευαίσθητη σε ερεθίσματα που έχουν συναισθηματική χροιά και παρουσιάζει σημαντική αμφίδρομη επικοινωνία με τον υπόκαμπο και τον προμετωπιαίο λοβό (131).

Οι προμετωπιαίοι λοβοί είναι συνδεσμικές - συνειρμικές περιοχές, οι πλουσιότερες σε νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνης, ιδιαίτερα ανεπτυγμένες στο ανθρώπινο είδος και κυρίως στον ενήλικα. Ο προμετωπιαίος φλοιός διαδραματίζει έναν προεξάρχοντα ρόλο όσον αφορά στις γνωστικές συναισθηματικές και ανώτερες νοητικές λειτουργίες του ανθρώπου, όπως η ολοκλήρωση πληροφοριακών δεδομένων από τον περιβάλλοντα χώρο-χρόνο, ο έλεγχος και η εκδήλωση της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Από αυτό εξάγεται, εν κατακλείδι, το συμπέρασμα ότι μέσα από την έρευνα, τη μελέτη και την κατανόηση της λειτουργίας και εν συνόλω της λειτουργικότητας του προμετωπιαίου λοβού του εγκεφάλου, μπορούμε αφενός να

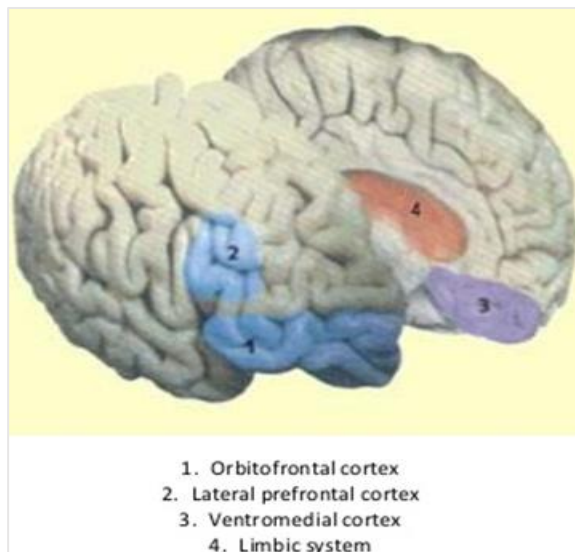


παρέμβουμε με πολύ καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα στην εκδήλωση παθολογικών καταστάσεων, αλλά και αφετέρου να κατανοήσουμε και να ερμηνεύσουμε, σε βάση πλέον οργανική και σε επίπεδο κυτταρο- και χημειο- αρχιτεκτονικής των νευρωνικών κυκλωμάτων και διασυνδέσεων, τη συμπεριφορά, το χαρακτήρα και ενίοτε την προσωπικότητα του ανθρώπου. Ο προμετωπιαίος λοβός του εγκεφάλου αποτελεί το βιολογικό υπόστρωμα που διαφοροποιεί, κατεξοχήν, τον άνθρωπο ως ξεχωριστή και μοναδική οντότητα δημιουργίας. Είναι αυτός που, κατά βάση, κάνει «Άνθρωπο τον άνθρωπο». Κατ' αυτόν τον τρόπο ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, συναισθήματα και συγκινησιακές καταστάσεις, που εμφανίζονται κατεξοχήν και αποκλειστικά στον άνθρωπο, έχουν ως νευροανατομική βάση, κυρίως, το φλοιό του μετωπιαίου λοβού (Εικόνα 30).

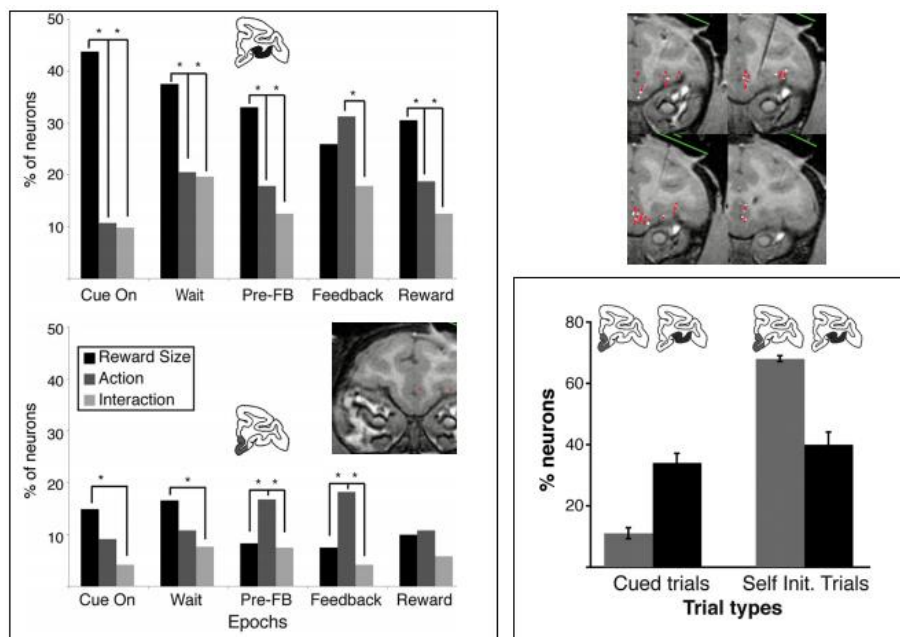


**Εικόνα 30:** Νευρωνικά δίκτυα λιμβικού συστήματος και προμετωπιαίου λοβού.

Το «κίνητρο» (motivation) είναι ο λόγος που πραγματοποιούμε μια πράξη και βασίζεται στην επεξεργασία ενδογενών και εξωγενών παραγόντων. Το κίνητρο γεννιέται φυσιολογικά (normal motivation) στο προμετωπιαίο λοβό και συγκεκριμένα στην περιοχή του κοιλιακού προμετωπιαίου λοβού, «*ventral prefrontal cortex, VPC*». Η συγκεκριμένη περιοχή είναι ετερογενής και μπορεί να διακριθεί με βάση την νευροαρχιτεκτονική και τη συνδεσιμότητα των νευρωνικών δικτύων, σε: «*ventromedial prefrontal cortex, VMPFC*» και «*orbitofrontal cortex, OFC*». Η πρώτη παρουσιάζει μεγαλύτερη συνδεσιμότητα με τις δομές του αυτόνομου συστήματος και εμπλέκεται περισσότερο στην επεξεργασία εξωγενών παραγόντων, για τη δημιουργία «κινήτρου» ενώ η δεύτερη παρουσιάζει μεγαλύτερη συνδεσιμότητα με τις αισθητήριες περιοχές και την επεξεργασία ενδογενών ερεθισμάτων<sup>132</sup>. Και οι δύο περιοχές του κοιλιακού προμετωπιαίου λοβού, εμπλέκονται σε διαδικασίες «ανταμοιβής-τιμωρίας» (reward–punishment) και στις διαταραχές διάθεσης, κυρίως σε επεισόδια μείζονας καταθλιπτικής συνδρομής<sup>131-135</sup> (Εικόνα 31 & 32).



**Εικόνα 31:** Περιοχές προμετωπιαίου λοβού.



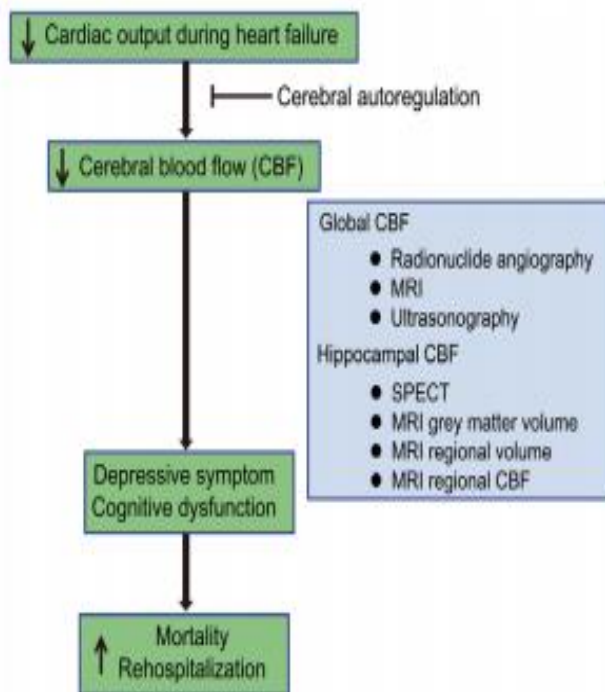
**Εικόνα 32:** VPC (Ventral Prefrontal Cortex): VMPC (ventromedial prefrontal cortex) and OFC (orbito-frontal) cortex, παρουσιάζουν διαφορετικό % ενεργοποίησης των νευρώνων τους, ανάλογα με το ερέθισμα (132).

Εκτός από την λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI), πολλαπλές μελέτες εγκεφαλικού μεταβολισμού με ποζιτρονική τομογραφία<sup>136-143</sup>, συνέβαλαν στην ανάδειξη της επηρεασμένης μεταβολικής δραστηριότητας περιοχών του λιμβικού συστήματος σε ασθενείς με διαταραχές μνήμης και διάθεσης. Διαφορετικές περιοχές επηρεασμένης μεταβολικής δραστηριότητας του προμετωπιαίου λοβού, της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου αναδείχθηκαν κυρίως στην μείζονα καταθλιπτική συνδρομή σε σχέση με τη διπολική διαταραχή<sup>138-140</sup>. Μελέτες με ποζιτρονική τομογραφία ανέδειξαν επίσης αποκατάσταση του μεταβολισμού στο λιμβικό σύστημα και στο προμετωπιαίο λοβό μετά από χορήγηση αντικαταθλιπτικής αγωγής και υποχώρηση του επεισοδίου μείζονας κατάθλιψης<sup>144, 145</sup>.

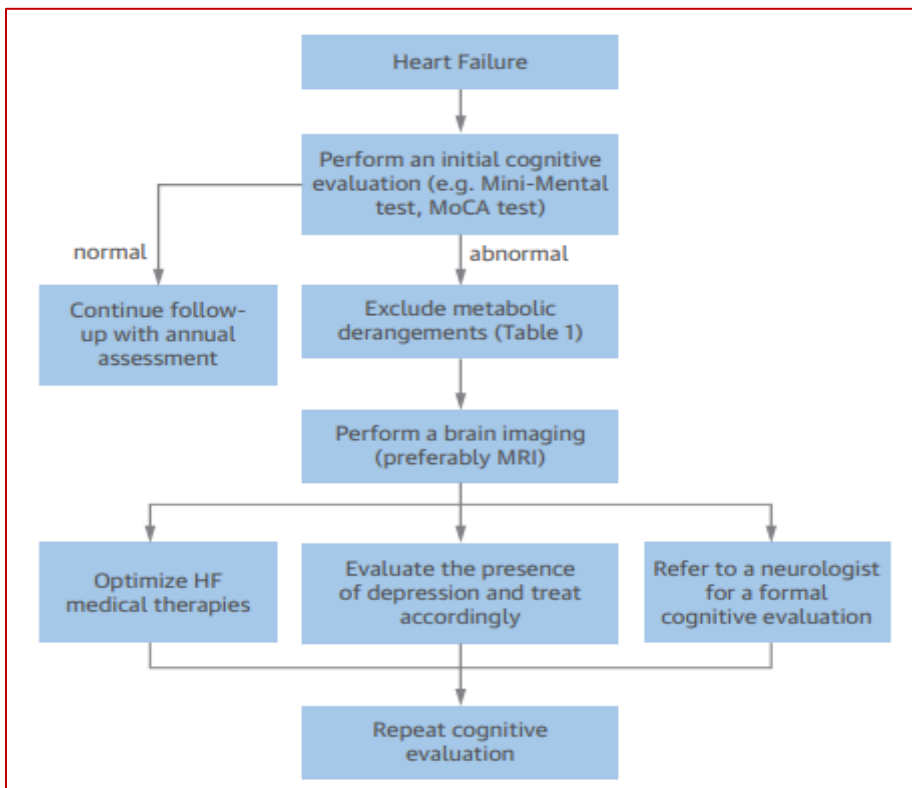
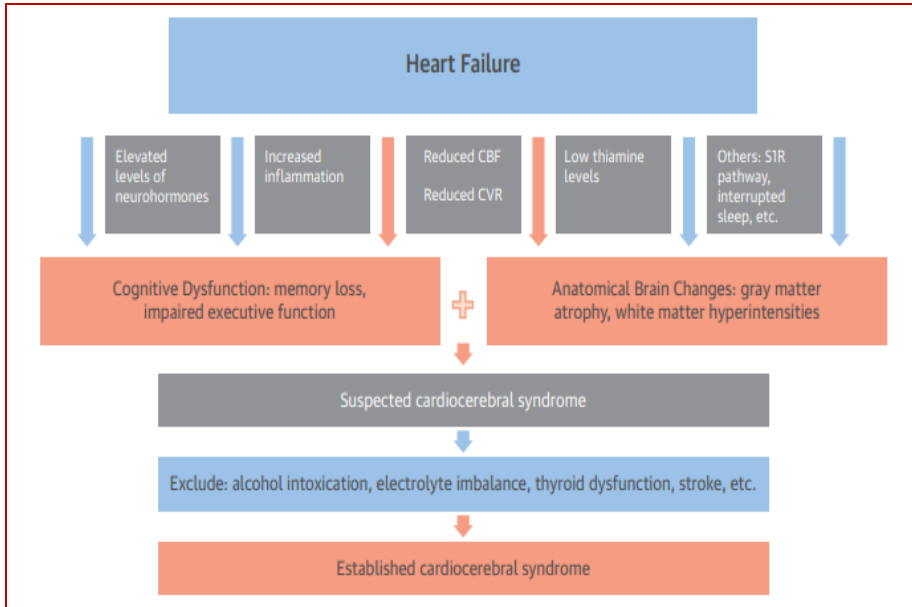
Η εμφάνιση λειτουργικών και ανατομικών διαταραχών σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως αυτές του λιμβικού συστήματος, σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια έχει πρόσφατα συσχετισθεί με την πρόγνωση και την κλινική εξέλιξη των ασθενών αυτών<sup>146-148</sup>. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, οι οποίες βασίζονται σε MRI μεθόδους ποσοτικής ανάλυσης της εγκεφαλικής αιματικής ροής και ποιοτικής ανάλυσης του εγκεφαλικού φλοιού, η παρουσία δυσλειτουργικών εγκεφαλικών περιοχών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου<sup>146</sup>

ενώ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κατάθλιψη, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της κατάθλιψης κατά την διάρκεια της κλινικής εξέλιξης των ασθενών αυτών<sup>147-8</sup>.

Η νευροαπεικόνιση στην καρδιακή ανεπάρκεια έχει ενισχύσει την τελευταία δεκαετία την αναγνώριση του «καρδιο-εγκεφαλικού» συνδρόμου (Cardio-cerebral syndrome), ως συχνή επιπλοκή της νόσου. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της καρδιακής και εγκεφαλικής λειτουργίας γίνεται με πολλαπλούς μηχανισμούς<sup>149-151</sup>, οι οποίοι ευθύνονται για την εγκατάσταση του συνδρόμου και την εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων και διαταραχών διάθεσης. Η χρόνια υποαιμάτωση, η οποία ξεπερνά τα όρια αντιστάθμισης του μηχανισμού αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής ροής είναι κύριος παθογενετικός μηχανισμός στην εμφάνιση και εγκατάσταση του «καρδιο-εγκεφαλικού» συνδρόμου. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια πολυσυστηματική νόσος, η οποία κατά συνέπεια μπορεί να προκαλέσει τη δυσλειτουργία πολλών οργάνων, μεταξύ των οποίων, ο εγκέφαλος. Η εμφάνιση του «καρδιο-εγκεφαλικού» συνδρόμου, θεωρείται αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στην εξέλιξη της καρδιακής νόσου, καθώς η σχέση μεταξύ καρδιάς-εγκεφάλου είναι αμφίδρομη (Εικόνα 33 & 34).



**Εικόνα 33:** Κύριος παθογενετικός παράγοντας στην εμφάνιση του «καρδιο-εγκεφαλικού» συνδρόμου είναι η χρόνια υποαιμάτωση του εγκεφάλου, ενός ιστού με αυξημένες ανάγκες οξυγόνωσης. Σύνθετες εγκεφαλικές λειτουργίες βασίζονται σε πολύπλοκα νευρωνικά δίκτυα, ιδιαίτερα ευπαθή στην υποαιμάτωση, η οποία μπορεί να «διασπάσει» τη λειτουργία του νευρωνικού δικτύου σε κάποιο ή περισσότερα σημεία του. Η νευροαπεικόνιση προσέφερε τη δυνατότητα ανάδειξης λειτουργικών και ανατομικών ελλειμμάτων σε εγκεφαλικές περιοχές, που σχετίζονται με την εμφάνιση κατάθλιψης και άνοιας. Το «καρδιο-εγκεφαλικό» σύνδρομο με την εκδήλωση κατάθλιψης και άνοιας, οδηγεί σε ένα φαύλο κύκλο, ο οποίος φαίνεται να επιδεινώνει την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας και αυξάνει τη θνησιμότητα και τον αριθμό των νοσηλειών (149).



**Εικόνα 34:** Παθογενετικοί μηχανισμοί και προτεινόμενη διάγνωση και αντιμετώπιση του «καρδιο-εγκεφαλικού» συνδρόμου (151).

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ  
ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ:  
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

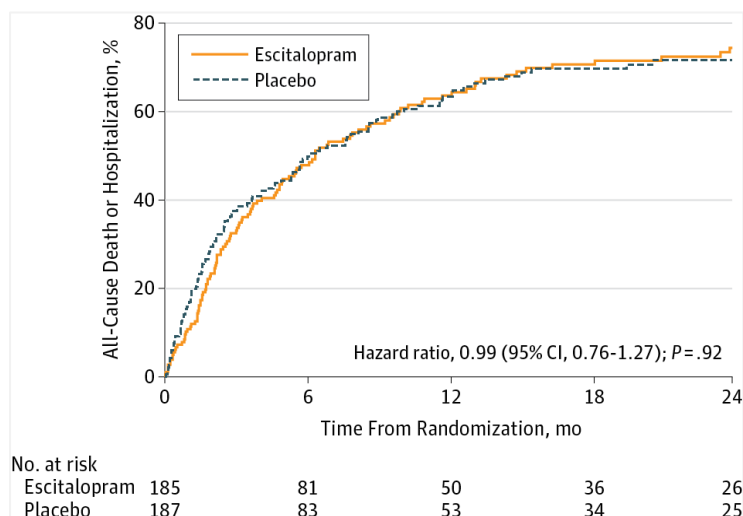
Η καταθλιπτική συνδρομή, ανακεφαλαιώνοντας όσα προαναφέρθηκαν, είναι συχνή συννοσηρότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια, συγκριτικά με άλλες χρόνιες παθήσεις<sup>1</sup>. Ταυτόχρονα, η εμφάνιση καταθλιπτικής συνδρομής κατά την κλινική εξέλιξη της καρδιακής νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για επιδείνωση της ποιότητας ζωής και της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς, όπως επίσης και για αύξηση του αριθμού των νοσηλειών και της θνησιμότητας<sup>4-8</sup>. Αγχώδης διαταραχή και γνωσιακά ελλείμματα (κυρίως όσον αφορά την ικανότητα πρόσφατης μνήμης και συγκέντρωσης) είναι επίσης συχνές νευρο-ψυχιατρικές συννοσηρότητες στην καρδιακή ανεπάρκεια και συνήθως συνυπάρχουν με την κατάθλιψη<sup>50-62</sup>.

Στην Ελλάδα οι πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια εκτιμάται ότι ανέρχονται σε 200.000, ενώ περισσότερα από 500 νοσοκομειακά κρεβάτια είναι μονίμως κατειλημμένα από αυτούς τους ασθενείς. Υπολογίζεται, μάλιστα, ότι οι νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας απορροφούν το 2% των συνολικών δαπανών για την υγεία, με το ετήσιο κόστος περίθαλψης της καρδιακής ανεπάρκειας,

να αναμένεται να διπλασιαστεί την επόμενη δεκαπενταετία<sup>9</sup>. Παρά την συχνότητα και την σημαντική κλινική και οικονομική (κυρίως λόγω της αύξησης του αριθμού των νοσηλειών)<sup>65</sup> επίπτωση των νευροψυχιατρικών διαταραχών στην καρδιακή ανεπάρκεια, αυτές δυστυχώς παραμένουν υποδιαγνωσμένες και συνεπώς υποθεραπευμένες<sup>66</sup>. Η υποψία συνύπαρξης καταθλιπτικής συνδρομής συνήθως υποεκτιμάται κατά την κλινική εξέταση των ασθενών αυτών από τον θεράποντα καρδιολόγο. Από την άλλη, η συμπτωματολογία της καταθλιπτικής συνδρομής στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι άτυπη (με εμφάνιση σωματικών παρά ψυχολογικών συμπτωμάτων)<sup>64</sup>, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει από τη μία στην υποεκτίμηση της συνύπαρξης κατάθλιψης και από τη άλλη στην υπερεκτίμηση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας και στη αναβάθμιση της λειτουργικού σταδίου του ασθενούς σε σοβαρότερη τάξη κατά NYHA<sup>63</sup>.

Ακόμα και όταν η κλινική υποψία συνύπαρξης διαταραχών διάθεσης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ισχυρή, η κατάλληλη αντικαταθλιπτική αγωγή για αυτούς τους ασθενείς δεν είναι γνωστή, καθώς υπάρχει ακόμη αμφισβήτηση<sup>66</sup>. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, γνωστοί ως SSRIs (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors), σε σχέση με τα τρικυκλικά

αντικαταθλιπτικά (TCAs), μπορεί να συμπεριληφθούν με ασφάλεια στην φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>69</sup>. Παραταύτα, τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της πρόσφατης τυχαιοποιημένης προοπτικής πολυκεντρικής μελέτης «MOOD-HF»<sup>71</sup>, ο σκοπός της οποίας ήταν να λύσει το ζήτημα της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης της κατάθλιψης στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, δεν ήταν τα αναμενόμενα. Η λήψη SSRIs σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κατάθλιψη, δεν παρουσίασε την αναμενόμενη βελτίωση της κλινικής έκβασης και συγκεκριμένα τη μείωση του αριθμού των συμβαμάτων σε σχέση με όσους έλαβαν απλά «placebo» (Εικόνα 35).



**Εικόνα 35:** Αποτελέσματα «MOOD-HF trial» (71).

Το αποτέλεσμα της «MOOD-HF» δεν δικαιολογεί την χορήγηση SSRIs σε ασθενείς με καταθλιπτική συνδρομή και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αντιθέτως ενισχύει την άποψη ότι η βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανώς εξαρτάται από τη βελτίωση της καρδιακής νόσου και τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής για την καρδιακή νόσο.

Όπως προαναφέρθηκε, η κατάθλιψη στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και επηρεασμένη συστολική λειτουργία είναι πολυπαραγοντική<sup>13-41</sup>. Ψυχολογικοί παράγοντες, λόγω των επιπτώσεων της νόσου στην προσωπική και επαγγελματική ζωή αλλά και διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, λόγω της ενεργοποίησης του νευρο - ενδοκρινούς και του ανοσοποιητικού - προφλεγμονώδους συστήματος, θεωρούνται υπεύθυνοι για την δυσλειτουργία των εγκεφαλικών δομών που επηρεάζουν τη διάθεση και εμπλέκονται στην εγκατάσταση καταθλιπτικής συνδρομής στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Επιπλέον, ένας πολύ σημαντικός παράγοντας που πιθανώς εμπλέκεται στην δυσλειτουργία διαφόρων εγκεφαλικών δομών και στην εγκατάσταση του «καρδιο-εγκεφαλικού» συνδρόμου<sup>149-151</sup>, είναι η χρόνια υποαιμάτωση, η οποία χαρακτηρίζει εξ' ορισμού τη χρόνια

καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένη συστολική λειτουργία. Με την επιδείνωση της νόσου τα όρια αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής ροής δεν επαρκούν για να διατηρήσουν την απαιτούμενη αιμάτωση και οξυγόνωση των πολύπλοκων νευρικών δομών και δικτύων, με αποτέλεσμα την υπολειτουργία τους και την εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών. Μελέτες έχουν αναδείξει ότι ακόμη και σε ήπια καρδιακή ανεπάρκεια, ο μηχανισμός αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής είναι ήδη αρκετά επηρεασμένος<sup>152</sup>.

Η νευροαπεικόνιση αποτελεί σημαντικό εργαλείο στην ανάδειξη του «καρδιο-εγκεφαλικού» συνδρόμου, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Με τη χρήση διακρανικού Doppler αλλά κυρίως με τις διάφορες μεθόδους που προσφέρει η μαγνητική τομογραφία, διάφορες μελέτες έχουν πρόσφατα αναδείξει την υποαιμάτωση του εγκεφάλου ή/και τη λειτουργικο-ανατομική διαταραχή διαφόρων εγκεφαλικών δομών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και νευροψυχιατρικές διαταραχές<sup>103-119</sup>.

Καθώς, υποαιμάτωση σημαίνει υπομεταβολισμός και αντίστροφα, η διερεύνηση της εγκεφαλικής υποαιμάτωσης μπορεί να γίνει και με τη χρήση *ποζιτρονικής τομογραφίας εγκεφάλου*, με

φθοριωμένη ραδιενεργό γλυκόζη ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT). Το αποτέλεσμα της  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT μεθόδου, εκφράζεται τόσο στην ογκολογία όσο και σε οποιαδήποτε άλλη εφαρμογή, με την σημαντική ημιποσοτική παράμετρο *SUV* (*Standardized Uptake Value*)<sup>153, 154</sup>. Όσο μεγαλύτερη είναι τιμή της παραμέτρου σε μία περιοχή ενδιαφέροντος (Region of Interest, ROI) τόσο μεγαλύτερη είναι η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου και ο μεταβολισμός της γλυκόζης στη συγκεκριμένη περιοχή (Εικόνα 36).

$$SUV = \frac{C_{img}}{C_{inj}} \quad SUV_{BW} = \frac{C_{PET}(T)}{\text{Dose/Weight}}$$

**Εικόνα 36:** Η παράμετρος SUV (*Standardized Uptake Value*) ή αλλιώς DUR (*Dose Uptake Ratio*) είναι μία τιμή, η οποία προκύπτει από το πηλίκο μεταξύ της «συγκέντρωσης» του ραδιοφαρμάκου (ρ/φ) σε μια περιοχή ενδιαφέροντος της εικόνας ( $C_{img}$ ) και της «συγκέντρωσης» του ρ/φ στο σώμα ( $C_{inj}$ ). Θα πρέπει να διευκρινισθεί ότι στο συγκεκριμένο πηλίκο λαμβάνονται υπόψη μόνο οι αριθμητικές τιμές και όχι οι μονάδες έκφρασης των τιμών. Ο αριθμητής του κλάσματος που αφορά την πρόσληψη του ρ/φ σε μία συγκεκριμένη περιοχή ενδιαφέροντος (Region of Interest, ROI) τη

δεδομένη χρονική στιγμή της απεικόνισης (T), είναι σε KBq/ml (Kilo Becquerel/ml). Ο παρονομαστής του κλάσματος που αφορά την υποθετική ισοκατανομή του ρ/φ στο σώμα, δίνεται από το πηλίκο της δόσης του ρ/φ που χορηγήθηκε τη χρονική στιγμή  $T_0$  σε MBq (Mega Becquerel), με το βάρος του σώματος σε Kgr (Kilograms).

Απ' όσο γνωρίζουμε, δεν έχει πραγματοποιηθεί ακόμη, με εξαίρεση μία πρόσφατη μελέτη<sup>155</sup>, εφαρμογή των δυνατοτήτων της μεθόδου  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, για την μελέτη του εγκεφαλικού μεταβολισμού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς νευροψυχιατρικές διαταραχές. Η πρόσφατη μελέτη<sup>155</sup> με χρήση ποζιτρονικής τομογραφίας εγκεφάλου ανέδειξε χαμηλότερη τιμή του μέσου όρου της παραμέτρου SUV για όλο τον εγκέφαλο ( $SUV_{mean}$ ) σε ασθενείς με σοβαρότερη καρδιακή ανεπάρκεια και συνεπώς χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης (Left Ventricular ejection fraction, LVEF $\leq$ 25%) σε σχέση με ασθενείς με λιγότερο σοβαρή νόσο και υψηλότερο κλάσμα εξώθησης.

Συνεπώς, ο σκοπός της μελέτης μας ήταν καταρχήν να διερευνήσει, για πρώτη φορά απ' όσο γνωρίζουμε, τον εγκεφαλικό μεταβολισμό με τη χρήση  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, τόσο στο σύνολό του όσο και στις περιοχές που εμπλέκονται στην κατάθλιψη, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με μάρτυρες.

Κατά δεύτερο αλλά εξίσου σημαντικό λόγο, η μελέτη είχε ως σκοπό να συσχετίσει, μετά από επεξεργασία και ανάλυση των PET εικόνων, τους μεταβολικούς δείκτες του εγκεφάλου, με:

α) την σοβαρότητα της καρδιακής νόσου, όπως προκύπτει από κλινικούς και βιοχημικούς παραμέτρους και από προσαρμοσμένα ερωτηματολόγια, που αφορούν την λειτουργική κατάσταση και την ποιότητα ζωής του ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια.

β) την σοβαρότητα της πιθανής συνυπάρχουσας νευρο-ψυχιατρικής διαταραχής,, όπως προκύπτει από ψυχομετρικά ερωτηματολόγια.

γ) την κλινική έκβαση των ασθενών αυτών, όπως προκύπτει από τη θνησιμότητα και τον αριθμό των νοσηλειών από όλα τα αίτια (καρδιογενή και μη) κατά τη χρονική περίοδο παρακολούθησής τους.



# ΜΕΘΟΔΟΣ

# ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

## A. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μετά από έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής και Δεοντολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών με α/α: 70121243Μ. Όλοι οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη αφού ενημερώθηκαν εγγράφως και υπέγραψαν την συγκατάθεσή τους.

Η μελέτη αφορούσε σταθεροποιημένους, νοσηλευόμενους ασθενείς, με συμπτωματική, συστολική, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, με κλάσμα εξώθησης <40%. Το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς αφορούσε κυρίως πληροφορίες σχετικά με τον τύπο της καρδιακής ανεπάρκειας (διατακτική ή ισχαιμική), την λειτουργική τάξη κατά NYHA (New York Heart Association) και το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση της νόσου. Άλλες πληροφορίες αφορούσαν την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής στο ΗΚΓ και την εμφύτευση μόνιμου απινιδωτή-βηματοδότη (ICD, Implantable Cardioverter-Defibrillator). Στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς περιλαμβάνονταν πληροφορίες για συνύπαρξη άλλων χρόνιων παθήσεων, όπως διαβήτη, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, παχυσαρκία, νόσοι του συνδετικού ιστού, κακοήθειες. Οι ασθενείς ερωτούνταν επίσης αν έχουν γνωστό ιστορικό, πρόσφατο ή κατά το παρελθόν, κάποιας ψυχιατρικής διαταραχής, όπως επεισόδιο μείζονα κατάθλιψης, διπολική διαταραχή ή αγχώδη διαταραχή. Θα πρέπει να διευκρινισθεί, ότι ασθενείς με γνωστό εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλης φύσεως

εγκεφαλική βλάβη ή χειρουργική επέμβαση, αποκλείονταν από τη μελέτη. Η καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς αφορούσε τόσο τις κατηγορίες των φαρμάκων για την καρδιακή νόσο αλλά και των τυχόν ψυχιατρικών φαρμάκων.

Τέλος τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς περιλάμβαναν το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση σε χρόνια, την επαγγελματική και την οικογενειακή κατάσταση.

Την ημέρα εξόδου των ασθενών από το νοσοκομείο ή την προηγούμενη, πραγματοποιήθηκαν τα εξής:

**A)** Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε «triplex» καρωτίδων για τον αποκλεισμό αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης των έσω καρωτίδων, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (ποσοστό στένωσης <50% και μέγιστη συστολική ταχύτητα <125cm/sec)<sup>156</sup>. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν επίσης σε «triplex» καρδιάς για τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης (ογκομετρική μέθοδο-2D κατά Simpson<sup>157</sup>) και των τελοσυστολικών διαμέτρων της αριστερής κοιλίας (από την αριστερή παραστερνική τομή κατά τον επιμήκη άξονα), όπως επίσης και για τον υπολογισμό της διαμέτρου του αριστερού κόλπου. Και οι δύο εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν με υπερηχογράφο iE33 (Philips, USA).

**B)** Πραγματοποιήθηκε λήψη αίματος, για βασικό βιοχημικό έλεγχο (συμπεριλαμβανομένων C-Reactive protein, ως δείκτη φλεγμονής και TSH, ως δείκτη θυρεοειδικής λειτουργίας) αλλά και λήψη πλάσματος για τον προσδιορισμό των κοινών βιοδεικτών καρδιακής ανεπάρκειας (νατριουρητικό πεπτίδιο NT-proBNP και υψηλής ευαισθησίας

καρδιακή τροπονίνη-T). Η μέτρηση των βιοδεικτών καρδιακής ανεπάρκειας έγινε με ανοσοχημική ανάλυση (ELISA) σε πλάσμα των ασθενών, χρησιμοποιώντας τα αντιδραστήρια (kits) Elecsys proBNP II και cTnT-hs, αντίστοιχα (Roche, CA). Ως γνωστόν, τα *νατριουρητικά πεπτίδια BNP (brain natriuretic peptide or ventricular natriuretic peptide)* παράγονται από το μυοκάρδιο των κόλπων και των κοιλιών.

Το BNP πολυπεπτίδιο των 36 αμινοξέων εκκρίνεται υπό τη μορφή προ-ορμόνης και αφορά το αμινοτελικό άκρο του πολυπεπτιδίου των 76 αμινοξέων NT-proBNP. Το BNP μετά την απελευθέρωσή του αντιδρά κυρίως με τον υποδοχέα NPRA (atrial natriuretic factor receptor) ανάλογα με το ANP, αλλά είναι περίπου 10 φορές ασθενέστερος αγωνιστής. Ο βιολογικός χρόνος ημιζωής του όμως, είναι τουλάχιστον δύο φορές μεγαλύτερος (~20min) από το ANP και της προ-ορμόνης NT-proBNP ακόμη μεγαλύτερος (~120min), καθιστώντας τα πολυπεπτίδια BNP καλύτερους βιοδείκτες καρδιακής ανεπάρκειας. Το αυξημένο προφόρτιο οδηγεί στην απελευθέρωση των BNP πεπτιδίων από το μυοκάρδιο, τα οποία προάγουν τη διατήρηση της ομοιόστασης μέσω της αγγειοδιαστολής και της νατριούρησης. Ο ρόλος των BNP πολυπεπτιδίων στο «screening» και το «monitoring» των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και ο ρόλος τους, ως ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας είναι καλά τεκμηριωμένος<sup>158-162</sup>. Τα επίπεδα των BNP πολυπεπτιδίων είναι αυξημένα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κυρίως σε μη αντιρροπούμενη κατάσταση. Την τρέχουσα κατάσταση της καρδιακής ανεπάρκειας του ασθενούς αντιπροσωπεύουν καλύτερα τα επίπεδα των πεπτιδίων BNP παρά των NT-proBNP, λόγω του μικρότερου χρόνου ημιζωής τους. Στους ασθενείς μας έγινε μέτρηση μόνο των NT-proBNP πεπτιδίων, καθώς μόνο το συγκεκριμένο «kit» ανάλυσης

πλάσματος ήταν διαθέσιμο στο βιοχημικό εργαστήριο του νοσοκομείου μας. Καθώς όμως ο πληθυσμός μας αφορούσε σταθεροποιημένους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η μέτρηση του NT-proBNP πεπτιδίου, ως βιοδείκτη σοβαρότητας της καρδιακής νόσου, εξυπηρετούσε τους στόχους της μελέτης μας. Θα πρέπει να αναφερθεί, ότι ο πληθυσμός της μελέτης μας συμπεριλαμβάνει μόνο τρεις παχύσαρκους ασθενείς (body mass index >30). Είναι γνωστό, αν και ο παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι ακόμη απόλυτα γνωστός, πως η παχυσαρκία μπορεί να μετριάσει τα επίπεδα των BNP πεπτιδίων στην καρδιακή ανεπάρκεια<sup>163</sup>.

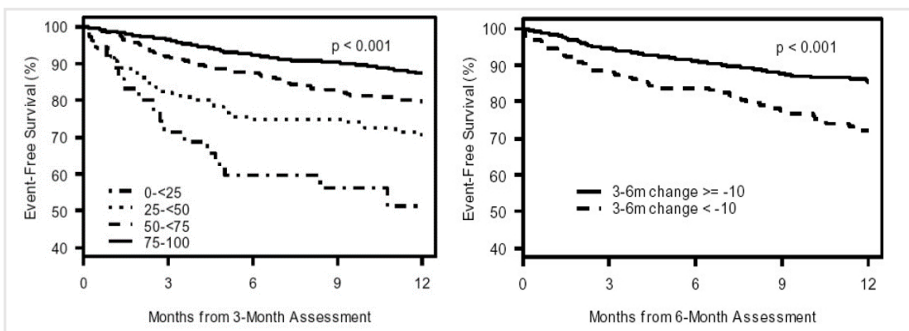
Η *υψηλής ευαισθησίας καρδιακή τροπονίνη-T*<sup>164-166</sup> αποτελεί όχι μόνο διαγνωστικό και βραχυπρόθεσμο προγνωστικό «marker» σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αλλά έχει σημαντική μακροπρόθεσμη προγνωστική αξία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Μολονότι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην απελευθέρωση της μυοκαρδιακής τροπονίνης δεν είναι απολύτως γνωστοί, φαίνεται ότι η αύξηση του προφορτίου της αριστερής κοιλίας είναι από μόνη της υπεύθυνη για να προκαλέσει βλάβη των μυοκαρδιακών ινών λόγω «stretching» ακόμη και ανεξαρτήτως ισχαιμίας (μολονότι, η συνύπαρξη ισχαιμίας του ενδοκαρδίου είναι πιθανή). Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και επίπεδα cTnT σταθερά  $\geq 0.02$  ng/ml παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου και καρδιακών συμβαμάτων<sup>165</sup>.

Τέλος να αναφέρουμε ότι και η CRP (C-Reactive Protein) έχει υψηλά επίπεδα στην καρδιακή ανεπάρκεια και είναι επίσης δείκτης σοβαρότητας της νόσου και αρνητικός προγνωστικός παράγοντας<sup>167</sup>.

Γ) Στους ασθενείς, δόθηκαν τρία ευρείας χρήσης ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς, προσαρμοσμένα στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Το ερωτηματολόγιο *KCCQ* (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*)<sup>168</sup> περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν την φυσική κατάσταση και την λειτουργική ικανότητα του ασθενούς, την συμπτωματολογία, το βαθμό αυτοεξυπηρέτησης και επίγνωσης της νόσου, την ικανότητα κοινωνικοποίησης και την ποιότητα ζωής. Το συνολικό σκορ του τεστ βασίζεται στο άθροισμα των σκορ των περισσότερων επιμέρους κατηγοριών, συγκεκριμένα της φυσικής κατάστασης, της συμπτωματολογίας (συχνότητα και σοβαρότητα), του βαθμού κοινωνικοποίησης και της ποιότητας ζωής, το οποίο μετατρέπεται σε ποσοστιαία κλίμακα 0-100. Όσο το σκορ είναι υψηλότερα στην 0-100 κλίμακα, τόσο καλύτερη είναι η διατήρηση της κατάστασης της υγείας του ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια.

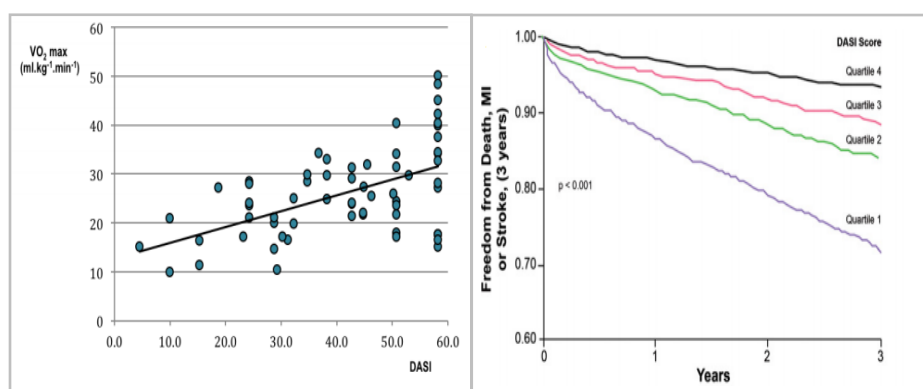
Το ερωτηματολόγιο σχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου, όπως με το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA και βιοχημικούς βιοδείκτες της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>169, 170</sup>.



**Εικόνα 37:** Προγνωστική αξία του ερωτηματολογίου *KCCQ*, με βάση το συνολικό σκορ σε κατηγορίες (δεξιά) και της μεγαλύτερης ή μικρότερης κατά 10 μονάδων μείωσης του (αριστερά)<sup>168</sup>.

Το ερωτηματολόγιο *MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)*<sup>171-175</sup>, είναι ένα άλλο ερωτηματολόγιο το οποίο χρησιμοποιήθηκε για να ενισχύσει την ακρίβεια της αυτοαξιολόγησης της φυσικής κατάστασης και της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Περιλαμβάνει 21 ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής, οι οποίες βαθμολογούνται από 0-5, με συνολικό σκορ από 0-105. Από τις 21 ερωτήσεις, οι 8 (συνολικό σκορ 0-40), αφορούν την λειτουργική κατάσταση του ασθενούς ενώ 5 (συνολικό σκορ 0-25), έχουν ψυχομετρικό χαρακτήρα.

Το ερωτηματολόγιο *DASI (Duke Activity Status Index)*<sup>176,177</sup> βασίζεται συγκεκριμένα στην αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς και όχι γενικά της φυσικής του κατάστασης ενώ δεν περιλαμβάνει ερωτήσεις με ψυχομετρικό χαρακτήρα. Οι 12 ερωτήσεις αφορούν όλο και πιο απαιτητικές σωματικές δραστηριότητες, με το σκορ να κυμαίνεται από 0-58.2. Το συνολικό σκορ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδεικτική εκτίμηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου [ $VO_{2peak} = (0.43 \times DASI) + 9.6$ ] και της ικανότητας άσκησης σε μεταβολικά ισοδύναμα δραστηριότητας «METS».



**Εικόνα 38:** Συσχέτιση με « $VO_{2max}$ » και προγνωστική αξία του σκορ *DASI*<sup>177</sup>.

**Δ)** Στους ασθενείς, δόθηκαν επίσης δύο ερωτηματολόγια αυτοεκτίμησης για τη διερεύνηση συνυπάρχουσας καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.

Το ερωτηματολόγιο *BDI-II*<sup>178</sup> αποτελεί μια επανέκδοση του ευρέως διαδεδομένου και καθιερωμένου ερωτηματολογίου για την κατάθλιψη *BDI (Beck Depression Inventory)*<sup>179</sup>. Περιλαμβάνει 21 ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής με σκορ από 0-3 (συνολικό σκορ 0-63), οι οποίες διερευνούν ψυχικά και σωματικά συμπτώματα της κατάθλιψης. Το ερωτηματολόγιο έχει καθιερωθεί στην αξιολόγηση της κατάθλιψης σε πολλά χρόνια νοσήματα, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια<sup>180</sup>. Για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της κατάθλιψης, «standard cut-offs» είναι: 0–13: ελάχιστη ή μη κατάθλιψη, 14–19: ήπια κατάθλιψη, 20–28: μέτρια κατάθλιψη, 29–63: σοβαρή κατάθλιψη. Σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα<sup>67, 180</sup>, ένα σκορ >10 αντί του καθιερωμένου ορίου >13, θεωρείται ότι είναι αρκετό για την ανάδειξη κατάθλιψης στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Το ερωτηματολόγιο *Zung SDS (Zung Self-Rating Depression Scale)*<sup>181</sup> είναι επίσης ένα ευρέως διαδεδομένο και καθιερωμένο ερωτηματολόγιο για τη διερεύνηση της κατάθλιψης. Οι αντίστοιχες κατηγορίες, όσον αφορά τα επίπεδα κατάθλιψης είναι: 20-44: ελάχιστη ή μη κατάθλιψη, 45-59: ήπια κατάθλιψη, 60-69: μέτρια κατάθλιψη, >70: σοβαρή κατάθλιψη.

**Ε)** Το ερωτηματολόγιο *STAI (State-Trait Anxiety Inventory)*<sup>182</sup> χορηγήθηκε στους ασθενείς για την διερεύνηση αγχώδους διαταραχής. Περιλαμβάνει 20 ερωτήσεις αυτοεκτίμησης που αφορούν το επίπεδο άγχους σχετικά με την αντιμετώπιση μιας κατάστασης (state anxiety) και 20 ερωτήσεις, που αφορούν το



επίπεδο άγχους, ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait anxiety).

Τέλος, θα πρέπει να διευκρινισθεί ότι όλα τα ερωτηματολόγια αυτοεκτίμησης, ελέγχθηκαν για τυχόν παραλείψεις. Παρά τον συνολικό αριθμό των πέντε ερωτηματολογίων, το ποσοστό των παραλείψεων ήταν ιδιαίτερα μικρό (<5% των ερωτήσεων). Οι κενές απαντήσεις συμπληρώθηκαν, μετά από συγκεκριμένη διευκρινιστική ερώτηση στους ασθενείς από τον ερευνητή.

**ΣΤ)** Η διερεύνηση νοητικής έκπτωσης βασίσθηκε στο διαδραστικό τεστ *MMSE (Mini-mental state exam)*<sup>183</sup>. Το MMSE είναι μία σύντομη εξέταση της νοητικής κατάστασης, η οποία μολονότι δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ανάδειξη ήπιας γνωστικής διαταραχής (mild cognitive impairment), επιλέχθηκε, καθώς δεν απαιτείται ειδική εκπαίδευση στον ερευνητή για την εφαρμογή της στους ασθενείς. Το τεστ αφορά διάφορα επίπεδα της γνωστικής λειτουργίας, όπως προσανατολισμός, εγχάραξη, προσοχή, ικανότητα υπολογισμών, ανάκληση, γλώσσα. Το συνολικό σκορ είναι 30, με το γενικώς αποδεκτό για τον πληθυσμό επίπεδο «cut-off» για την ανάδειξη νοητικής έκπτωσης <24. Μελέτες έχουν αναδείξει ότι το συγκεκριμένο «cut-off» θα πρέπει να διαφοροποιηθεί ανάλογα με την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο του πληθυσμού υπό εξέταση. Σε πληθυσμό υψηλότερου μορφωτικού επιπέδου, για παράδειγμα, το «cut-off» <27 θεωρείται καταλληλότερο για την ανάδειξη νοητικής έκπτωσης<sup>184</sup>.

Κατά την άμεση χρονική περίοδο (9 έως 22 ημέρες αργότερα) μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο, 30 από τους 38 ασθενείς, οι οποίοι είχαν αρχικά συμπεριληφθεί στην μελέτη υποβλήθηκαν σε ποζιτρονική τομογραφία εγκεφάλου με φθοριωμένη ραδιενεργό γλυκόζη ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT), στο Ίδρυμα ΙατροΒιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ). Οι υπόλοιποι 8 ασθενείς, 4 γυναίκες και 4 άνδρες, αρνήθηκαν να συνεχίσουν. Ένας επιπλέον ασθενής αποκλείστηκε από τη μελέτη, αφού πραγματοποίησε την εξέταση της ποζιτρονικής τομογραφίας, λόγω ανάδειξης μη γνωστού (προφανώς ασυμπτωματικού) παλαιού εγκεφαλικού έμφρακτου, στον αριστερό κροταφικό λοβό.

Τους επόμενους τουλάχιστον 6 μήνες μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο ( $9.7\pm 1.8$  μήνες), ένα ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής και ένα ερωτηματολόγιο για την κατάθλιψη, το KCCQ και το BDI συγκεκριμένα, δόθηκε εκ νέου στους 29 ασθενείς της μελέτης. Αυτό έγινε κατά τη διάρκεια του προγραμματισμένου τους ελέγχου στα εξωτερικά ιατρεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας του νοσοκομείου μας, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν».

Τέλος, η καταγραφή της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια έγινε για χρονικό διάστημα περίπου 3 ετών ( $3.1\pm 0.9$  έτη). Τα δεδομένα βασίστηκαν σε πρόσφατη ενημέρωση του φακέλου του ασθενούς ή σε διαφορετική περίπτωση, σε άμεση τηλεφωνική επικοινωνία με τον ασθενή ή το οικογενειακό του περιβάλλον.

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς και τα σκορ των ερωτηματολογίων του πληθυσμού της μελέτης μας, αναγράφονται στους παρακάτω **πίνακες 1&2**.

**Πίνακας 1:** Δημογραφικά στοιχεία, ατομικό ιστορικό και σκορ ερωτηματολογίων των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ).

	Mean (SD) <sup>1</sup>
	N (%) <sup>2</sup>
<u>Δημογραφικά /ατομικό ιστορικό</u>	
Ηλικία (έτη)	55.5 (12.0)
Φύλο (Άνδρες: Γυναίκες)	25 (86.2): 4 (13.8)
Βάρος (kg)	89.9 (27.3)
BMI <sup>3</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	27.9 (6.6)
Έτη εκπαίδευσης	11.2 (3.0)
Συζευγμένος (Ναι: Όχι)	18 (62.0): 11 (38.0)
Εργαζόμενος (Ναι: Όχι)	13 (44.8): 16 (55.2)
Καπνιστής (Ναι: Όχι)	7 (24.1): 22 (75.9)
Συννοσηρότητες (Ναι: Όχι) <sup>4</sup>	17 (58.6): 12 (41.4)
Αντικαταθλιπτικά (Ναι: Όχι)	11 (38.0): 18 (62.0)
<u>Ερωτηματολόγια<sup>5</sup></u>	
DASI	16.9 (6.2)
KCCQ	45.3 (14.2)
KCCQ-2	42.5 (15.4)
MLHFQ	50.0 (18.0)
BDI	17.0 (8.7)
BDI-2	15.9 (7.8)

Zung SDS	51.1 (11.4)
STAI	98.5 (21.2)
MMSE	27.8 (1.0)

---

<sup>1</sup>Mean (SD): Μέσος όρος και τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές.

<sup>2</sup>N (%): Απόλυτος αριθμός και ποσοστό για τις κατηγορικές μεταβλητές.

<sup>3</sup>BMI: Body mass index

<sup>4</sup>Αναλυτικά, οι συννοσηρότητες είναι: σακχαρώδης διαβήτης (9), συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος (1), καρκίνος παχέος εντέρου (1), μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (1), χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (1), παχυσαρκία (3), παλαιό ιστορικό μείζονας καταθλιπτικής συνδρομής (1) και κρίσεων πανικού-αγοραφοβίας (1).

<sup>5</sup>BDI (Beck Depression Inventory), DASl (Duke Activity Status Index), KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), MMSE (Mini Mental State Exam), STAI (Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory), Zung SDS (Zung Self-Rating Depression Scale).

**Πίνακας 2:** Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ).

	Mean(SD) <sup>1</sup>
	N (%) <sup>2</sup>
<u>Κλινικά/ υπερηχογραφικά δεδομένα</u>	
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	88.7 (6.7)
Έτη διάγνωσης της νόσου	3.3 (2.8)
Τύπος ΚΑ (Διατατική: Ισχαιμική)	18 (42.1): 11 (37.9)
ICD <sup>3</sup> (Yes: No)	55.1 (16)
NYHA <sup>4</sup> (II: III: IV)	8 (27.5): 19 (65.5): 2 (7.0)
LVEF <sup>5</sup> (%)	26.0 (5.8)
LVESD <sup>5</sup> (mm)	49.3 (9.2)
LVEDD <sup>5</sup> (mm)	63.8 (7.5)
LAD <sup>5</sup> (mm)	47.2 (6.7)
<u>Εργαστηριακά δεδομένα<sup>6</sup></u>	
Creatinine (mgr/dl)	1.06 (0.18)
GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	87.5 (21.0)
CRP (mgr/dl)	1.1 (1.7)
TSH (μU/ml)	3.7 (2.1)
Glucose (mgr/dl)	97.7 (17.8)
Hemoglobin (gr/dl)	13.3 (1.4)
Hematocrit (%)	39.4 (4.2)
NT-pro-BNP (pgr/ml)	2636.2 (1828.8)
cTnT-hs (pgr/ml)	16.2 (20.1)

<sup>1</sup>Mean (SD): Μέσος όρος και τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές.

<sup>2</sup>N (%): Απόλυτος αριθμός και ποσοστό για τις κατηγορικές μεταβλητές.

<sup>3</sup>ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator)

<sup>4</sup>Λειτουργική τάξη κατά NYHA (New York Heart association)

<sup>5</sup> LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction), LAD (Left Atrial Diameter), LVEDD (Left Ventricular End Diastolic Diameter), LVESD (Left Ventricular End Systolic Diameter).

<sup>6</sup>CRP (C-reactive protein), cTnT-hs (high-sensitivity cardiac troponin T), GFR (Glomerular filtration rate), NT-pro-BNP (NT-pro-B type-natriuretic peptide), TSH (Thyroid stimulating hormone).

## B. ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Η επιλογή των μαρτύρων έγινε από τον πληθυσμό μιας άλλης μελέτης, η οποία αφορούσε τη διερεύνηση νευροσαρκοείδωσης, με βάση την  $^{18}\text{F}$ -FDG ποζιτρονική τομογραφία εγκεφάλου. Όλοι οι ασθενείς της συγκεκριμένης μελέτης είχαν φυσιολογική νευρολογική κλινική εξέταση και φυσιολογική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Οι εν λόγω ασθενείς υποβλήθηκαν σε ποζιτρονική τομογραφία εγκεφάλου, με το ίδιο πρωτόκολλο απεικόνισης, στο οποίο υποβλήθηκαν και οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια της μελέτης μας. Οι ασθενείς με σαρκοείδωση, στα πλαίσια της άλλης μελέτης, υποβλήθηκαν επίσης και σε ολόσωμη ποζιτρονική τομογραφία.

Συγκεκριμένα, επιλέχθηκε ένας πληθυσμός 30 «matched controls». Ο συγκεκριμένος πληθυσμός περιλάμβανε 24 άνδρες και 6 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας  $50.9 \pm 14.1$  έτη, βάρους  $79.1 \pm 20.2$  kg και δείκτη μάζας σώματος  $26.9 \pm 5.9$ .

Κανένας από τους μάρτυρες δεν είχε καρδιακή ανεπάρκεια ως συννοσηρότητα ενώ 5 μάρτυρες ήταν σε θεραπευτική αγωγή για διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη και προδιαβήτη.

Όλοι οι μάρτυρες είχαν φυσιολογική εξέταση εγκεφάλου με  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ενώ 17 από τους 30 (56.6%) είχαν παθολογική ολόσωμη ποζιτρονική τομογραφία, λόγω ενεργού νόσου στο μεσοθωράκιο ή/και το πνευμονικό παρέγχυμα.

# $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

## A. ΛΗΨΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η ποζιτρονική τομογραφία εγκεφάλου με χρήση φθοριωμένης ραδιενεργού γλυκόζης ( $^{18}\text{F}$ -FDG) πραγματοποιήθηκε με το υβριδικό σύστημα Biograph 6.0 (Siemens) του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΕΑΑ). Η εξέταση πραγματοποιήθηκε χωρίς κόστος, με δωρεά του ιδρύματος.

Οι ασθενείς και οι μάρτυρες διατήρησαν αποχή από κατανάλωση φαγητού, τουλάχιστον από 6ώρου. Στους εξεταζόμενους έγινε έλεγχος γλυκαιμίας με μετρητή τριχοειδικού αίματος, έτσι ώστε να είναι κάτω από τα επιτρεπτά επίπεδα των 140mg/dl ενώ στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ειδικά για τις ανάγκες της μελέτης, έγινε και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Κατόπιν τοποθετήθηκε περιφερικός φλεβοκαθετήρας. Περίπου 10min αργότερα, έτσι ώστε να έχει παρέρθει το τυχόν αποτέλεσμα του επώδυνου ερεθίσματος της φλεβοκέντησης, ο ασθενής χορηγήθηκε με περίπου 370MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG, προσαρμοσμένο στο βάρος του. Ο ασθενής παρέμεινε να χαλαρώσει σε αναπαυτική πολυθρόνα, με χαμηλό φωτισμό δωματίου, για περίπου 30-35 λεπτά.



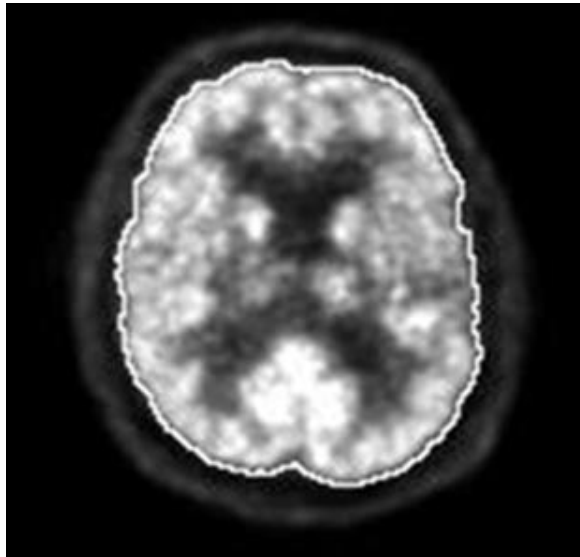
Τα PET δεδομένα βασίστηκαν σε μία λήψη διάρκειας 10 λεπτών. Μία διαγνωστική εξέταση CT εγκεφάλου, πραγματοποιήθηκε με σκοπό όχι μόνο με σκοπό την επιδιόρθωση εξασθένησης (attenuation correction) της ακτινοβολίας αλλά και τη βελτιστοποίηση της ανατομικής πληροφορίας. Η όσο το δυνατόν καλύτερη ανατομική πληροφορία των δομών του εγκεφάλου είναι απαραίτητη στην μελέτη μας για την πιο ακριβής τοποθέτηση των περιοχών ενδιαφέροντος και την αξιολόγηση του περιοχικού (regional) μεταβολισμού.

## B. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ “Whole-brain”

Η ανάλυση των δεδομένων για την αξιολόγηση του «ολικού» (*whole-brain*) εγκεφαλικού μεταβολισμού των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια βασίστηκε στα παρακάτω βήματα:

1. Από τη CT λήψη δεδομένων, έγινε αυτόματη κατάτμηση όλου του εγκεφάλου σε περίπου 100 (ο ακριβής αριθμός διαφέρει ελαφρώς από ασθενή σε ασθενή) εγκάρσιες CT τομές.
2. Χρησιμοποιώντας την τεχνική «maximum entropy adaptive thresholding»<sup>185</sup>, το περίγραμμα του εγκεφάλου σε κάθε CT εγκάρσια τομή, αντιγράφηκε αυτόματα και με ακρίβεια στην αντίστοιχη εγκάρσια <sup>18</sup>F-FDG PET τομή (Εικόνα 39).
3. Από τον μέσο όρο των «pixel» τιμών της κάθε εγκάρσιας PET τομής του εγκεφάλου, υπολογίστηκε με αυτόματο μαθηματικό αλγόριθμο<sup>186</sup> από τα δεδομένα DICOM, η τιμή *SUV<sub>mean</sub>* (mean Standardized Uptake Value), ως ενδεικτική του μεταβολισμού της κάθε PET εγκεφαλικής τομής.

4. Από τον μέσο όρο των περίπου 100 τιμών  $SUV_{mean}$ , ο υπολογισμός της τιμής του «ολικού» ή “whole-brain” μεταβολισμού προκύπτει άμεσα. Την τιμή αυτή, ενδεικτική του εγκεφαλικού μεταβολισμού στο σύνολό του, ονομάσαμε, χάριν συντομίας,  **$B-SUV_{mean}$**  (Brain- $SUV_{mean}$ ).



**Εικόνα 39:** Περίγραμμα (λευκή γραμμή) εγκεφάλου σε εγκάρσια PET τομή, σύμφωνα με τη μέθοδο «maximum entropy adaptive thresholding»<sup>185</sup>.

## Γ. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ “*Regional-brain*”

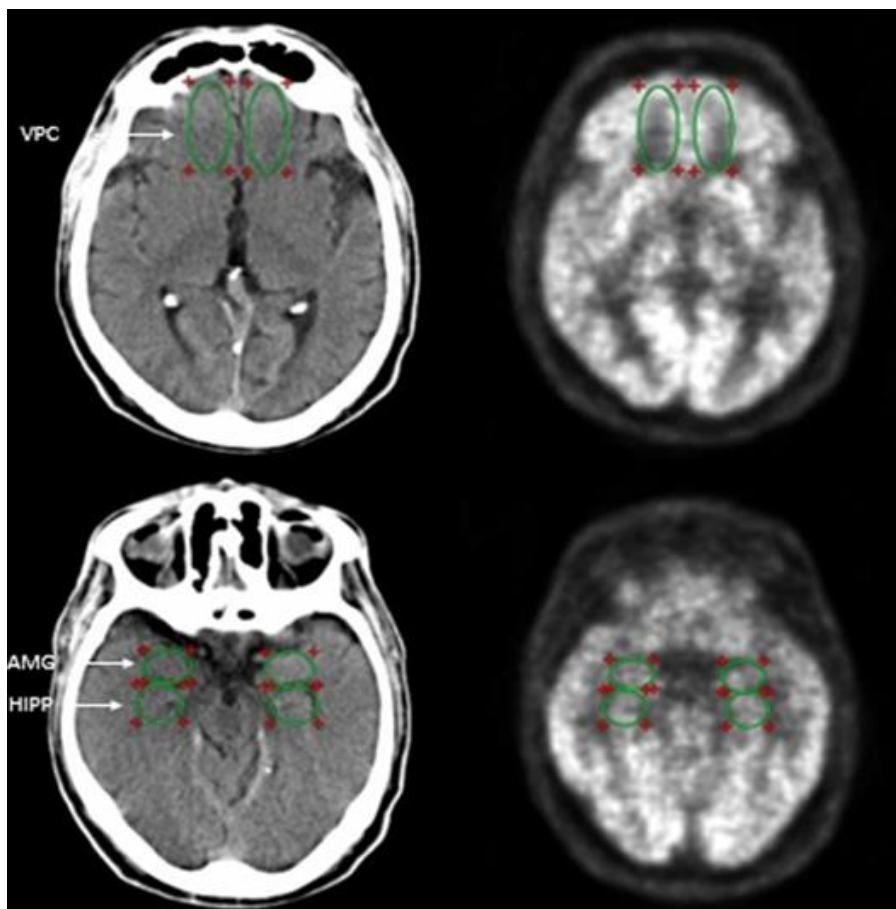
Πριν από την απαρίθμηση των αντίστοιχων βημάτων για την ανάλυση του περιοχικού ή τοπικού μεταβολισμού, θα πρέπει να διευκρινισθούν οι εγκεφαλικές δομές, οι οποίες επιλέχθηκαν, προς αξιολόγηση στην μελέτη μας. Όπως προαναφέραμε στο γενικό μέρος Β', ο ιππόκαμπος (*HIPP, Hippocampus*), η αμυγδαλή (*AMG, Amygdala*) και ο κοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός (*VPC, ventral prefrontal cortex*), είναι περιοχές που κατ' εξοχήν εμπλέκονται στην παθογένεση της κατάθλιψης<sup>122-125</sup>.

Η νευροαπεικόνιση και ειδικά η ποζιτρονική τομογραφία, έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μελέτες<sup>136-140</sup>, για την ανάδειξη του υπομεταβολισμού και της αποκατάστασής του στις προαναφερθείσες περιοχές, μετά την πάροδο ενός μείζονος καταθλιπτικού συνδρόμου. Συνεπώς, καθώς ο σκοπός της μελέτης μας ήταν η μελέτη του εγκεφαλικού μεταβολισμού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συννοσηρότητα καταθλιπτικής συνδρομής, η ημιποσοτικοποίηση του εγκεφαλικού μεταβολισμού των συγκεκριμένων δομών ήταν προαπαιτούμενη.

Η ανάλυση των δεδομένων για την αξιολόγηση του «περιοχικού», σχετιζόμενου με την κατάθλιψη εγκεφαλικού μεταβολισμού (*depression-related regional-brain metabolism*) των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια βασίστηκε στα παρακάτω βήματα:

1. Οι περιοχές ενδιαφέροντος (*ROIs, Regions Of Interest*) σχεδιάστηκαν πάνω στις εγκάρσιες CT τομές, σε κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο. Συγκεκριμένα, επιλέχθηκαν 3 εγκάρσιες τομές για τον σχεδιασμό των ROIs, που αφορούσαν την δομή της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου. Για το ROI στην περιοχή του προμετωπιαίου λοβού (VPC), επιλέχθηκαν 5 εγκάρσιες τομές, με το ελλειψοειδούς σχήματος ROI να τοποθετείται έτσι ώστε να περιλαμβάνει μέρος του «*ventromedial*» και μέρος του «*medial orbitofrontal cortex*», του κοιλιακού προμετωπιαίου λοβού (VPC). Συνεπώς συνολικά τοποθετήθηκαν 6 ROIS για την αμυγδαλή, 6 ROIS για τον ιππόκαμπο και 10 ROIS για την VPC.
2. Οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs), τοποθετήθηκαν αυτόματα στην αντίστοιχη PET εγκάρσια τομή (Εικόνα 40).

3. Από τις τιμές «pixel» του συστήματος DICOM, υπολογίσθηκε αυτόματα η τιμή  $SUV_{mean}$  για κάθε ROI στο δεξιό ή στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο και από τον μέσο όρο τους, η τιμή  $SUV_{mean}$  για κάθε συγκεκριμένη δομή. Συγκεκριμένα, υπολογίσθηκε η τιμή  **$AMG-SUV_{mean}$** ,  **$HIPP-SUV_{mean}$**  και  **$VPC-SUV_{mean}$**  για την αμυγδαλή, τον ιππόκαμπο και τον προμετωπιαίο λοβό, αντίστοιχα.
4. Υπολογίσθηκε επίσης ο μέσος όρος της τιμής  $SUV_{mean}$  όλων των δομών, με τον ενδεικτικό συμβολισμό  **$R-SUV_{mean}$**  (*Regional  $SUV_{mean}$* ). Για κάθε ασθενή επίσης, υπολογίσθηκε το πηλίκο της τιμής  **$R-SUV_{mean}$**  με την τιμή  $SUV_{mean}$  όλου του εγκεφάλου ( $B-SUV_{mean}$ ), η οποία συμβολίσθηκε ως  **$std-R-SUV_{mean}$**  (*Standardized Regional  $SUV_{mean}$* ).



**Εικόνα 40:** Περιοχές ενδιαφέροντος για τον προμετωπιαίο λοβό (VPC), την αμυγδαλή (AMG) και τον υπόκαμπο (HIP) στις εγκάρσιες CT τομές και αντίστοιχη εναπόθεσή τους στις τομές PET, για τον υπολογισμό των  $SUV_{mean}$ .

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι διάφορες παράμετροι εκτιμήθηκαν στην στατιστική ανάλυση, ως μέσος όρος και σταθερά απόκλισης ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ) ή ως διάμεσος και διατεταρτημοριακό εύρος (IQR, Interquartile range) ή ως ποσοστά (%). Η σύγκριση μεταξύ δύο ομάδων συνεχών μεταβλητών έγινε με «Student's t-test» και η συσχέτιση εκφράστηκε με συντελεστή κατά Pearson ( $r$ ), ενώ η σύγκριση μεταξύ ποσοστών για τις κατηγορικές μεταβλητές, έγινε με «Fisher's exact test».

Ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιήθηκε με εξαρτώμενη μεταβλητή το σκορ του ερωτηματολογίου κατάθλιψης BDI. Προσαρμοσμένοι συντελεστές παλινδρόμησης ( $\beta$ ) με τυπικά σφάλματα (SE, Standard Errors) υπολογίσθηκαν από τα αποτελέσματα της απλής γραμμικής παλινδρόμησης. Ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε με σκοπό να διερευνηθούν οι παράμετροι που σχετίζονται με την εμφάνιση ενός συμβάντος (νοσηλεία ή θάνατος) από οποιαδήποτε αιτία. Προσαρμοσμένοι λόγοι πιθανοτήτων (OR, odds ratio) με διαστήματα εμπιστοσύνης (CI, confidence Intervals) 95%, υπολογίσθηκαν από τα αποτελέσματα της απλής λογιστικής



ανάλυσης. Ο έλεγχος των Hosmer-Lemeshow χρησιμοποιήθηκε ως στατιστικό τεστ προσαρμογής για τα διαγνωστικά μοντέλα.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε εκτίμηση καμπύλης επιβίωσης τύπου Kaplan – Meier, για την περίοδο παρακολούθησης των ασθενών. Ο «ολικός» εγκεφαλικός μεταβολισμός, με βάση την τιμή  $B-SUV_{mean}$ , δοκιμάστηκε για την ικανότητά του να προβλέψει τους θανάτους από όλα τα αίτια, χρησιμοποιώντας ανάλυση των καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (*ROC, receiver operating characteristics*). Με βάση την ανάλυση ROC έγινε επιλογή του διαχωριστικού ορίου της τιμής  $B-SUV_{mean}$ , για την βέλτιστη ευαισθησία και ειδικότητα πρόβλεψης των θανάτων από όλα τα αίτια.

Το όριο του στατιστικά σημαντικού αποτελέσματος τέθηκε στην τιμή  $p < 0.05$ . Η ανάλυση διεξάχθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS (version 22.0)

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

## ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Τα σκορ των ερωτηματολογίων κατάθλιψης παρουσίασαν ισχυρή στατιστική συσχέτιση ( $r=0.8$ ,  $p<0.001$ ), γεγονός που αναδεικνύει την αξιοπιστία και των δύο ερωτηματολογίων στην ανάδειξη της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Επίσης, το γεγονός ότι χρησιμοποιήσαμε και τα δύο ερωτηματολόγια σε κάθε ασθενή, καθώς και το γεγονός ότι επαναλάβαμε σε δεύτερο χρόνο, τουλάχιστον το ένα από τα δύο ερωτηματολόγια, ενισχύει την αξιοπιστία του διαχωρισμού, κατάθλιψη ή όχι, στον κάθε ασθενή. Να σημειωθεί όμως ότι, σε τρεις ασθενείς με οριακό σκορ, η κατηγοριοποίησή τους έγινε με βάση το σκορ BDI.

Να διευκρινίσουμε επίσης ότι, όπως προαναφέραμε στο προηγούμενο κεφάλαιο, ένα σκορ  $>10$  αντί του καθιερωμένου  $>13$  για το BDI και  $>40$  αντί του καθιερωμένου  $>44$  για το Zung-SDS, θεωρείται ότι είναι αρκετό για την ανάδειξη κατάθλιψης στην καρδιακή ανεπάρκεια<sup>67, 180</sup>. Στην μελέτη μας παραταύτα, χρησιμοποιήσαμε το καθιερωμένο κατώφλι  $>13$  του ερωτηματολογίου BDI. Ο σκοπός μας ήταν να αυξήσουμε όσο το δυνατόν την ειδικότητα του τεστ για την διάγνωση της κατάθλιψης στον πληθυσμό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω της συσχέτισής της, στη μελέτη μας, με τον μεταβολισμό των εγκεφαλικών δομών που εμπλέκονται στην παθογένεσή της.

Το 62% (18/29) των ασθενών μας ήταν καταθλιπτικοί, με BDI σκορ  $> 13$ . Το 56% (10/18) των καταθλιπτικών αυτών ασθενών μας παρουσίαζε σοβαρή κατάθλιψη (BDI σκορ  $\geq 19$ ).

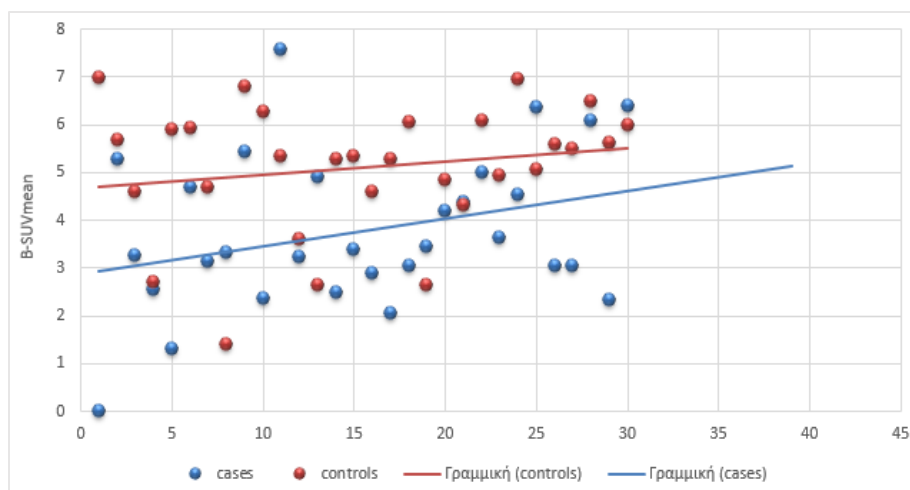
Το BDI σκορ ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις συννοσηρότητες ( $p=0.010$ ), με τη λειτουργική τάξη ΝΥΗΑ ΙΙΙ-ΙV ( $p=0.023$ ), με υψηλά επίπεδα NT-pro BNP ( $r=0.37$ ,  $p=0.044$ ) και με χαμηλά σκορ των ερωτηματολογίων ποιότητας ζωής στην καρδιακή ανεπάρκεια ( $r=-0.40$ ,  $p=0.030$ , για το ερωτηματολόγιο KCCQ). Τα παραπάνω είναι σύμφωνα με τα ήδη γνωστά βιβλιογραφικά δεδομένα<sup>5,13</sup> και επιβεβαιώνουν το πως η σοβαρότητα της καρδιακής νόσου, επηρεάζει την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της καταθλιπτικής συνδρομής.

Οι μεταβολές στο BDI σκορ μεταξύ της πρώτης και της, μετά εξαμήνου, δεύτερης καταγραφής ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p=0.008$ ), με μείωση του μέσου όρου του BDI σκορ, από  $17.0\pm 8.7$  σε  $15.9\pm 7.8$  (πίνακας 1). Παραταύτα οι μεταβολές του BDI σκορ δεν παρουσίασαν συσχέτιση με καμία από τις παραμέτρους που έχουν αξιολογηθεί στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια της μελέτη μας.

## «ΟΛΙΚΟΣ» ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ (Whole-brain)

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Σύμφωνα με το σκοπό της μελέτης μας, έγινε σύγκριση καταρχήν του «ολικού» εγκεφαλικού μεταβολισμού (όπως αυτός εκφράζεται από την τιμή  $B-SUV_{mean}$ ) μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και των μαρτύρων. Ο μέσος όρος της τιμής  $B-SUV_{mean}$  των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος από αυτόν των μαρτύρων (**3.90 vs 5.10,  $p=0.001$** ), όπως φαίνεται και στο παρακάτω γράφημα.



**Εικόνα 41:** Συσχέτιση του «ολικού» εγκεφαλικού μεταβολισμού ( $B-SUV_{mean}$ ) μεταξύ των 29 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και των 30 μαρτύρων.

Στη συνέχεια διερευνήθηκε, η συσχέτιση της τιμής  $B-SUV_{mean}$  με τα διάφορα δημογραφικά και κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Στατιστικά σημαντική συσχέτιση σημειώθηκε με την **ηλικία** ( $r=-0.39$ ,  $p=0.031$ ), το **σακχαρώδη διαβήτη ως συννοσηρότητα** ( $p=0.001$ ) και τα **επίπεδα κρεατινίνης** ( $r=-0.49$ ,  $p=0.005$ ).

Όσον αφορά τους κλινικούς παραμέτρους της καρδιακής ανεπάρκειας, στατιστικά σημαντική συσχέτιση σημειώθηκε με την λειτουργική τάξη κατά **NYHA** ( $p=0.027$ ) και με το **κλάσμα εξώθησης** ( $p=0.018$ ) στην υποομάδα των 21 ασθενών με λειτουργική τάξη NYHA III-IV.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις άλλες υπερηχογραφικές ή βιοχημικές παραμέτρους, ενδεικτικές σοβαρότητας της καρδιακής νόσου, όπως επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα εξειδικευμένα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής της καρδιακής ανεπάρκειας.

Όσον αφορά τις νευροψυχιατρικές διαταραχές, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το ερωτηματολόγιο για την **κατάθλιψη BDI** ( $r=-0.49$ ,  $p=0.005$ ) και με το σκορ νοητικής έκπτωσης **MMSE** ( $p=0.044$ ). Συγκεκριμένα σημειώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το τεστ MMSE, χρησιμοποιώντας ως κατώφλι το σκορ <28, αντί του καθιερωμένου για την ήπια νοητική έκπτωση <27.

Στον παρακάτω πίνακα 3 αναγράφεται η συσχέτιση της τιμής  $B-SUV_{mean}$ , με τις διάφορες παραμέτρους του πληθυσμού με καρδιακή ανεπάρκεια.

**Πίνακας 3:** Συσχέτιση μεταξύ των τιμών  $B-SUV_{mean}$  του πληθυσμού με καρδιακή ανεπάρκεια και των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών και των σκορ των ερωτηματολογίων.

	<i>r</i>	<i>P</i> -values
	Mean (SD)	
Ηλικία (έτη)	-0.39	0.031
Φύλο		
άνδρες	3.74 (1.49)	0.145
γυναίκες	4.93 (1.22)	
BMI (Kgr/m <sup>2</sup> )	0.19	0.327
Εκπαίδευση (έτη)	0.36	0.054
Εργαζόμενος		
όχι	3.70 (1.62)	0.408
ναι	3.88 (1.26)	
Σακχαρώδης διαβήτης		
όχι	4.34 (1.54)	0.001
ναι	2.93 (0.81)	
ICD		
όχι	4.08 (1.47)	0.471
ναι	3.76 (1.55)	
Αντικαταθλιπτικά		
όχι		
ναι		
Μέση Αρτ.Πίεση (mmHg)	0.11	0.392
Κρεατινίνη (mgr/dl)	-0.49	0.005
CRP (mgr/dl)	-0.18	0.329
Αιματικρίτης (%)	0.10	0.570

NT-pro-BNP (pgr/ml)	-0.31	0.112
cTnT-hs (pgr/ml)	-0.09	0.626
Έτη διάγνωσης της νόσου	-0.34	0.070
Τύπος HF		
διατακική	4.17 (1.58)	0.097
ισχαιμική	3.45 (1.29)	
NYHA		
II	4.99 (1.70)	0.027
III-IV	3.48 (1.24)	
LVEF (%)	0.22	0.160
NYHA III-IV		
LVEF ≤25%	3.05 (0.93)	0.018
LVEF >25%	4.41 (1.33)	
LVEDD (mm)	-0.13	0.113
DASI	0.22	0.203
KCCQ	0.16	0.204
MLHFQ	-0.21	0.164
BDI	-0.36	0.049
Zung SDS	-0.34	0.064
STAI	-0.18	0.224
MMSE		
< 28	3.37 (0.98)	0.044
≥ 28	4.28 (1.65)	

Συντελεστής Pearson ( $r$ ) για τη συσχέτιση συνεχών μεταβλητών και

Student's t-tests για τη συσχέτιση των μέσων όρων μεταξύ ομάδων.

Οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ( $p < 0.05$ ) είναι τονισμένες σε γκρι απόχρωση.

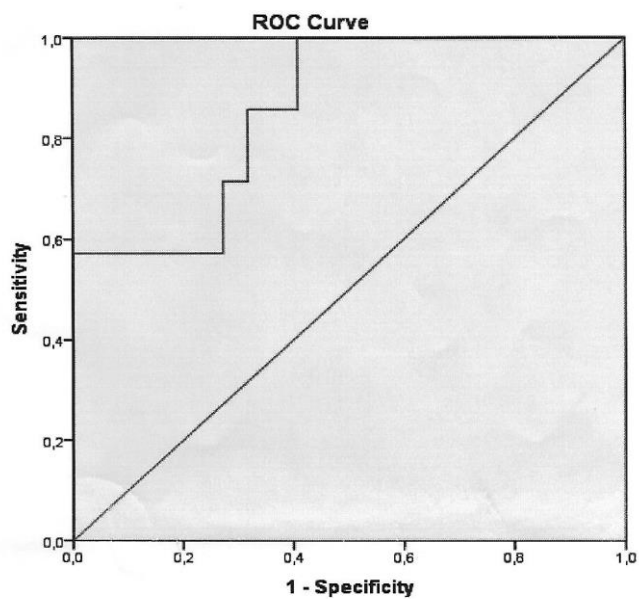
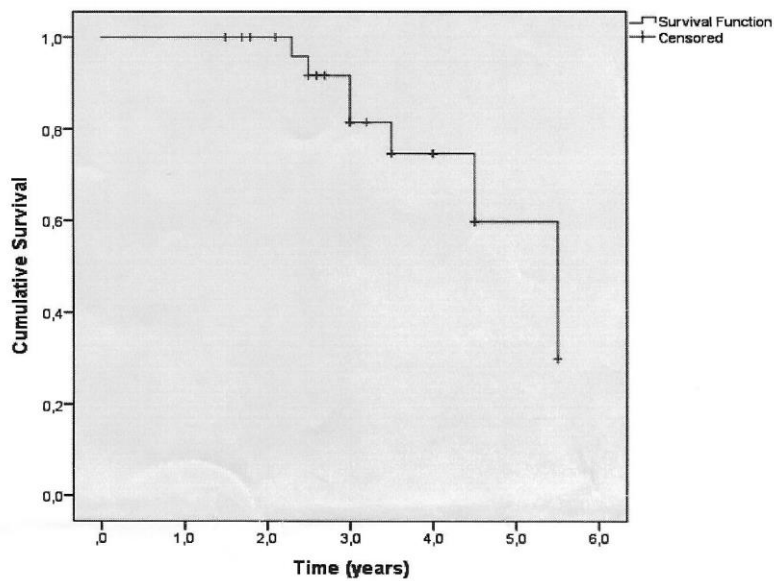


Κατά τη χρονική περίοδο παρακολούθησης των ασθενών, με μέσο όρο τα 3.1 έτη ( $SD=0.9$ ) και διάμεσο τα 3 έτη (IQR: 2.5-4), 18 ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία νοσηλεία, με τρεις νοσηλείες ως διάμεσο τιμή αριθμού νοσηλειών (IQR:1-4) και 7 (24.1%) θανάτους. Οι 5 ασθενείς που απεβίωσαν αποδόθηκαν σε επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ενώ οι υπόλοιποι δύο καταγράφηκαν ως αιφνίδιοι (SCD, Sudden Cardiac Deaths). Στην Εικόνα 42α αναγράφεται η καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier, με σωρευτικό ποσοστό επιβίωσης για τον πρώτο χρόνο 100%, για τα επόμενα τρία χρόνια 78% ( $SE=9.0$ ) και για τα πέντε χρόνια 56% ( $SE=15.0$ ).

Η εμφάνιση συμβάντων από όλα τα αίτια, όπως αναγράφεται στον παρακάτω πίνακα 4, παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα ερωτηματολόγια για την ποιότητα ζωής και το λειτουργικό στάδιο, όπως επίσης και με το ερωτηματολόγιο για την κατάθλιψη (BDI). Η ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτώμενη μεταβλητή την εμφάνιση νοσηλείας ή/και θανάτου ανέδειξε ότι μόνο το σκορ του ερωτηματολογίου *BDI* ( $OR=1.22$ , 95% *CI*: 1.01-1.48,  $p=0.035$ ) και *DASI* ( $OR=0.59$ , 95% *CI*: 0.34-0.94,  $p=0.028$ ) ήταν ανεξάρτητα συνδεόμενα με την πιθανότητα εμφάνισης συμβάματος. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε επίσης μεταξύ του αριθμού

των νοσηλειών/ θανάτων και των επιπέδων κρεατινίνης ( $r=0.56$ ,  $p=0.003$ ) και του βιοδείκτη *NT-pro-BNP* ( $r=0.45$ ,  $p=0.015$ ).

Η τιμή *B-SUV<sub>mean</sub>* δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα συμβάματα από όλες τις αιτίες, συμπεριλαμβανομένων νοσηλειών και θανάτων ( $p=0.063$ ). Αυτό είναι σε σχετική απόκλιση με ευρήματα από πρόσφατες μελέτες, όπου η εγκατεστημένη χρόνια εγκεφαλική υποαιμάτωση σχετίζεται με χειρότερη κλινική εξέλιξη της νόσου. Εντούτοις, θα πρέπει να αναφερθεί ότι στην ομάδα των 19 ασθενών με κλάσμα εξώθησης  $\leq 25\%$ , η τιμή *B-SUV<sub>mean</sub>* ήταν στατιστικά σημαντική μικρότερη ( **$p=0.021$** ) στους ασθενείς με συμβάματα (συμπεριλαμβανομένων όλων των θανάτων λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας) σε σχέση με αυτούς χωρίς συμβάματα. Συμπεριλαμβάνοντας μόνο τους θανάτους από επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, η ανάλυση ROC ανέδειξε ότι η βέλτιστη τιμή «cut-off» του *B-SUV<sub>mean</sub>* για την πρόβλεψή τους, είναι 3.25, με ευαισθησία 85.7% και ειδικότητα 68.2%. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC, Area Under the Curve) ήταν 0.86 (95% CI:0.7-1.0), η οποία διαφέρει στατιστικά σημαντικά από 0.5 ( $p=0.005$ ) (Εικόνα 42β).



**Εικόνα 42:** (α) Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier και (β) καμπύλη ROC για την πρόβλεψη θανάτου λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, από την τιμή  $B-SUV_{mean}$ .

**Πίνακας 4:** Σύσχετιση μεταξύ νοσηλειών-θανάτων και χαρακτηριστικών των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

	All-cause events		<i>P-value</i>
	No	Yes	
	Mean (SD)	N (%)	
Age (years)	53.6 (15.5)	56.7 (10)	0.519
Gender			
males	7 (28.0)	18 (72.0)	0.105
females	3 (75.0)	1 (25.0)	
BMI (Kgr/m <sup>2</sup> )	27.3 (4.9)	28.3 (7.6)	0.718
Education (years)	11.4 (2.8)	11.2 (3.3)	0.878
Married			
no	5 (27.8)	13 (72.2)	0.432
yes	5 (45.5)	6 (54.5)	
Comorbidity			
no	6 (50.0)	6 (50.0)	0.236
yes	4 (23.5)	13 (76.5)	
ICD			
no	6 (46.2)	7 (53.8)	0.270
yes	4 (25.0)	12 (75.0)	
B-SUV <sub>mean</sub>	4.5 (1.6)	3.5 (1.3)	0.063
LVEF <sub>≤</sub> 25%	5.0 (1.8)	3.0 (0.8)	0.021
Mean BP (mmHg)	87.1 (5.8)	88.3 (7.3)	0.283
Creatinine (mgr/dl)	0.97 (0.13)	1.05 (0.14)	0.104
Hematocrit (%)	39.5 (5.1)	39.3 (3.9)	0.425
NT-pro-BNP (pgr/ml)	1836.1 (1077.0)	3078.4 (1989.0)	0.072

cTnT-hs (pgr/ml)	18.8 (21.0)	14.8 (20.0)	0.308
Years of diagnosis (years)	2.6 (2.2)	3.7 (3.1)	0.126
NYHA II	5 (62.5)	3 (37.5)	0.083
III-IV	5 (23.8)	16 (76.2)	
LVEF (%)	27 (6.7)	25.5 (5.5)	0.280
LVEDD (mm)	60.5 (10.7)	65.5 (4.6)	0.090
DASI	22.8 (4.4)	13.9 (4.8)	<0.001
KCCQ	56.8 (9.9)	39.3 (12.4)	0.001
MLHFQ	41.7 (15.5)	54.3 (18.0)	0.029
BDI	13.5 (8.2)	18.8 (5.6)	0.020
Zung SDS	47.2 (9.5)	54.1 (11.7)	0.050
STAI	94.2 (11.5)	100.8 (24.9)	0.138
MMSE	27.8 (0.84)	27.6 (1.1)	0.332

Η συσχέτιση των μέσων όρων έγινε με Student's t-tests ενώ η συσχέτιση μεταξύ ποσοστών έγινε με Fisher's exact tests. Οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις είναι τονισμένες σε γκρι.

## «ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΣ» ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ (Regional-brain)

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Οι διαφορές μεταξύ «regional-brain» εγκεφαλικού μεταβολισμού στις εγκεφαλικές δομές που εμπλέκονται στην κατάθλιψη είναι μεγαλύτερες από αυτές που καταγράφηκαν στον «whole-brain» μεταβολισμό. Οι τιμές  $std-SUV_{mean}$  ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά μικρότερες στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους μάρτυρες, επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη περιοχικού εγκεφαλικού υπομεταβολισμού στην καρδιακή ανεπάρκεια (πίνακας 5). Αυτό είναι σε συμφωνία με τον βασικό νόμο της φυσικής, την «αρχή της εντροπίας», όπου διαφορετικού τύπου συνδυαστικές αλλαγές στα «μικροσυστήματα» είναι προϋπόθεση για την αλλαγή ενός «μακροσυστήματος». Να σημειωθεί επίσης ότι δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μεταβολισμού στο δεξιό και το αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο, τόσο μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια όσο και μεταξύ του πληθυσμού των μαρτύρων. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι και οι τρεις δομές συμπεριφέρθηκαν ανάλογα, ως προς τον μεταβολισμό τους σε κάθε ασθενή.

**Πίνακας 5:** Συσχέτιση εγκεφαλικού μεταβολισμού μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μαρτύρων.

Μεταβολικός δείκτης	Ασθενείς	Μάρτυρες	
	Mean (SD)	Mean (SD)	<i>P</i> -value
<i>B-SUV<sub>mean</sub></i>	3.90 (1.49)	5.10 (1.35)	0.001
AMG-SUV <sub>mean</sub>	4.21 (2.04)	8.83 (3.05)	<0.001
HIPP-SUV <sub>mean</sub>	4.39 (2.20)	9.46 (3.35)	<0.001
VPC-SUV <sub>mean</sub>	5.11 (2.60)	11.61 (4.48)	<0.001
<i>R-SUV<sub>mean</sub></i>	4.57 (2.31)	9.96 (3.58)	<0.001
std-AMG-SUV <sub>mean</sub>	1.16 (0.62)	1.86 (1.25)	0.004
std-HIPP-SUV <sub>mean</sub>	1.20 (0.66)	1.97 (1.25)	<0.001
std-VPC-SUV <sub>mean</sub>	1.48 (0.57)	2.40 (1.44)	<0.001
<i>std-R-SUV<sub>mean</sub></i>	1.28 (0.60)	2.07 (1.32)	<0.001

Η συσχέτιση μεταξύ των μέσων όρων των δύο ομάδων έγινε με Student's *t*-test. Οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις είναι τονισμένες σε γκρι.

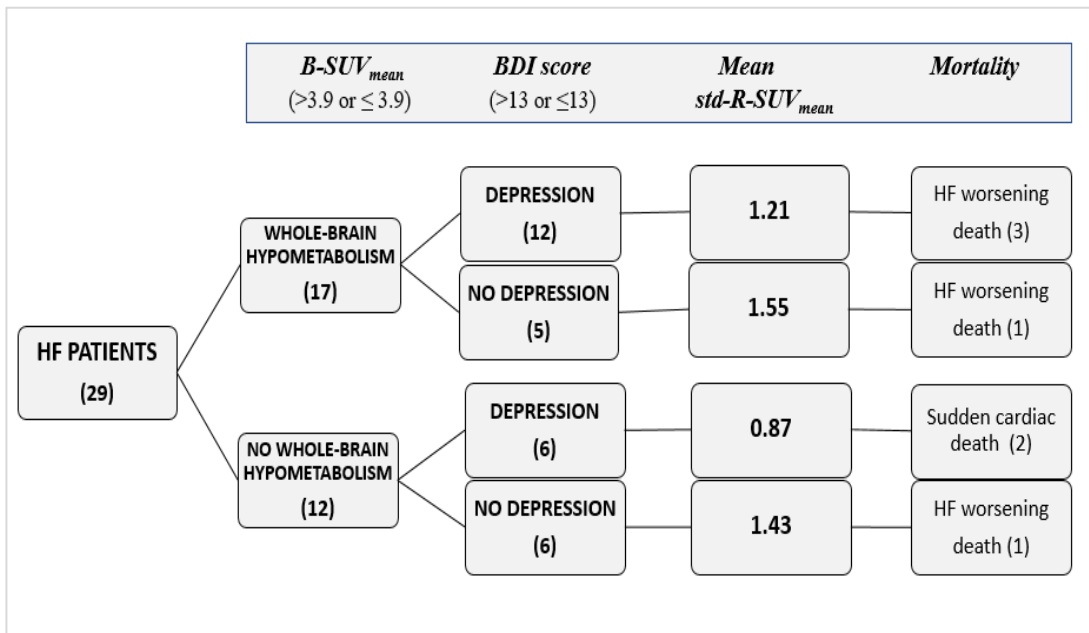
Ο «περιοχικός» εγκεφαλικός μεταβολισμός, όπως εκφράζεται με τις απόλυτες τιμές  $SUV_{mean}$ , παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον «ολικό» εγκεφαλικό μεταβολισμό ( $r=0.53$ ,  $p=0.002$  μεταξύ  $R-SUV_{mean}$  και  $B-SUV_{mean}$ ) και με την κατάθλιψη ( $r=0.46$ ,  $p=0.011$  μεταξύ  $R-SUV_{mean}$  και  $BDI$ ). Η συσχέτιση με την κατάθλιψη ουσιαστικά επιβεβαιώνει την συμμετοχή των συγκεκριμένων επιλεγμένων περιοχών (αμυγδαλής, ιπποκάμπου, προμετωπιαίου λοβού) στην παθογένεση και την εμφάνιση της καταθλιπτικής συνδρομής.

Με σκοπό την περαιτέρω ανάλυση του περιοχικού μεταβολισμού στις δομές που εμπλέκονται στην κατάθλιψη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε 4 κατηγορίες, με βάση το μέσο όρο του  $B-SUV_{mean}$  και το «cut-off» του ερωτηματολογίου BDI, για την κατάθλιψη (Εικόνα 42):

- α) ασθενείς με επηρεασμένο (whole-brain) εγκεφαλικό μεταβολισμό και με κατάθλιψη ( $B-SUV_{mean} \leq 3.9$  &  $BDI > 13$ )
- β) ασθενείς με επηρεασμένο (whole-brain) εγκεφαλικό μεταβολισμό, χωρίς κατάθλιψη ( $B-SUV_{mean} \leq 3.9$  &  $BDI \leq 13$ )



- γ) ασθενείς χωρίς (whole-brain) εγκεφαλικό υπομεταβολισμό, με κατάθλιψη ( $B-SUV_{mean} > 3.9$  &  $BDI > 13$ )
- δ) ασθενείς χωρίς (whole-brain) εγκεφαλικό υπομεταβολισμό και χωρίς κατάθλιψη ( $B-SUV_{mean} > 3.9$  &  $BDI \leq 13$ )



**Εικόνα 43:** Κατηγοριοποίηση του πληθυσμού της μελέτης ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι «ολικού» εγκεφαλικού υπομεταβολισμού και κατάθλιψης. Σε κάθε μία από τις τέσσερις κατηγορίες αναφέρεται ο μέσος όρος των τιμών  $std-SUV_{mean}$  και η θνησιμότητα.

Είναι πολύ ενδιαφέρον ότι στην ομάδα των ασθενών με επηρεασμένο εγκεφαλικό υπομεταβολισμό ( $B-SUV_{mean} \leq 3.9$ ), ο περιοχικός μεταβολισμός είναι ακόμη πιο πολύ επηρεασμένος, όπως προκύπτει από τη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών  $std-SUV_{mean}$  και  $B-SUV_{mean}$  ( $r=0.57$ ,  $p=0.016$ , για  $std-R-SUV_{mean}$ ). Αυτό είναι αναμενόμενο, όπως προαναφέραμε, καθώς υπακούει στο βασικό νόμο της φυσικής, την αρχή της εντροπίας.

Αντιθέτως, στην ομάδα των ασθενών με φυσιολογικές τιμές ολικού εγκεφαλικού μεταβολισμού ( $B-SUV_{mean} > 3.9$ ), οι τιμές της μεταβολικής παραμέτρου  $std-R-SUV_{mean}$ , δεν παρουσίασαν συσχέτιση με την τιμή  $B-SUV_{mean}$  ( $p=0.302$ , για  $std-R-SUV_{mean}$ ) αλλά με την κατάθλιψη ( $p=0.002$ , για  $std-R-SUV_{mean}$ ).

Αυτό σημαίνει ότι στην μεν πρώτη κατηγορία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ο περιοχικός υπομεταβολισμός θα πρέπει κυρίως να αξιολογηθεί στα πλαίσια του εγκατεστημένου γενικού υπομεταβολισμού ενώ στην άλλη κατηγορία των ασθενών, η παρουσία περιοχικού υπομεταβολισμού υποδηλώνει κυρίως την εγκατάσταση καταθλιπτικής συνδρομής.

Στους παρακάτω πίνακες αναγράφονται οι τιμές του περιοχικού μεταβολισμού στις δύο κατηγορίες των ασθενών.

**Πίνακας 6:** Συσχέτιση του «περιοχικού» εγκεφαλικού μεταβολισμού μεταξύ ασθενών με και χωρίς κατάθλιψη και «ολικό» εγκεφαλικό υπομεταβολισμό.

Μεταβολικός δείκτης	Με Κατάθλιψη	Χωρίς Κατάθλιψη	
<i>Με «Whole-brain»</i>			
<i>υπομεταβολισμό</i>	Mean (SD)	Mean (SD)	<i>P- value*</i>
<i>R-SUV<sub>mean</sub></i>	3.16 (1.81)	4.17 (1.13)	0.107
<i>AMG-SUV<sub>mean</sub></i>	2.99 (1.66)	3.76 (0.88)	0.119
<i>HIPP-SUV<sub>mean</sub></i>	3.03 (1.73)	4.15 (1.26)	0.084
<i>VPC-SUV<sub>mean</sub></i>	3.47 (2.09)	4.59 (1.34)	0.103
<i>std-R-SUV<sub>mean</sub></i>	1.21 (0.87)	1.55 (0.58)	0.255
<i>std-AMG-SUV<sub>mean</sub></i>	1.13 (0.73)	1.40 (0.53)	0.219
<i>std-HIPP-SUV<sub>mean</sub></i>	1.15 (0.75)	1.54 (0.63)	0.160
<i>std-VPC-SUV<sub>mean</sub></i>	1.36 (1.10)	1.69 (0.62)	0.234

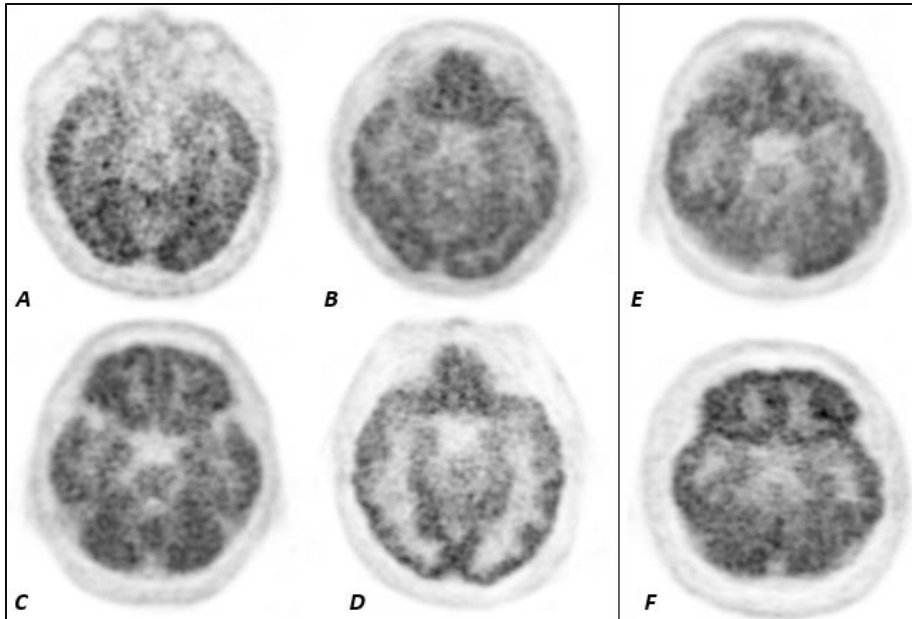
Η συσχέτιση μεταξύ των μέσων όρων των δύο ομάδων έγινε με Student's t-test.

**Πίνακας 7:** Συσχέτιση του «περιοχικού» εγκεφαλικού μεταβολισμού μεταξύ ασθενών με και χωρίς κατάθλιψη, χωρίς «ολικό» εγκεφαλικό υπομεταβολισμό.

Μεταβολικός δείκτης	Με Κατάθλιψη	Χωρίς Κατάθλιψη	
<i>Χωρίς «Whole-brain»</i>			
<i>υπομεταβολισμό</i>	Mean (SD)	Mean (SD)	<i>P-</i> <i>value*</i>
<i>R-SUV<sub>mean</sub></i>	4.50 (1.17)	7.80 (1.33)	<0.001
<i>AMG-SUV<sub>mean</sub></i>	4.09 (0.94)	7.15 (1.33)	<0.001
<i>HIPP-SUV<sub>mean</sub></i>	4.20 (1.27)	7.52 (1.13)	<0.001
<i>VPC-SUV<sub>mean</sub></i>	5.21 (1.34)	8.73 (1.61)	0.001
<i>std-R-SUV<sub>mean</sub></i>	0.87 (0.27)	1.43 (0.26)	0.002
<i>std-AMG-SUV<sub>mean</sub></i>	0.80 (0.20)	1.31 (0.24)	0.001
<i>std-HIPP-SUV<sub>mean</sub></i>	0.82 (0.26)	1.39 (0.27)	0.002
<i>std-VPC-SUV<sub>mean</sub></i>	1.00 (0.30)	1.60 (0.28)	0.003

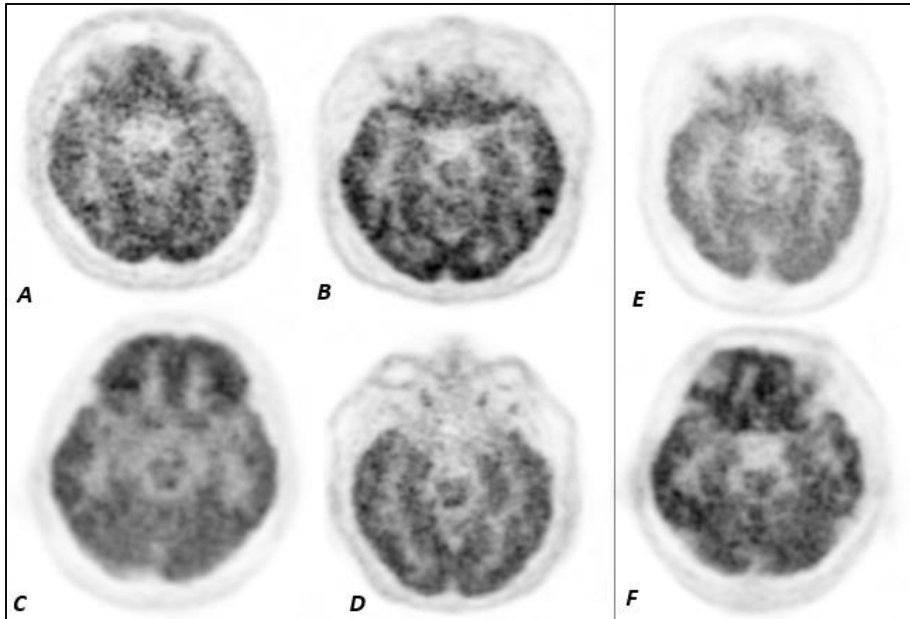
Η συσχέτιση μεταξύ των μέσων όρων των δύο ομάδων έγινε με Student's t-test. Οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις είναι τονισμένες σε γκρι.

Στις παρακάτω εικόνες αναφέρονται παραδείγματα τιμών *std-R-SUV<sub>mean</sub>* σε ασθενείς με και χωρίς κατάθλιψη, με και χωρίς επηρεασμένο ολικό εγκεφαλικό υπομεταβολισμό.



	<i>B - SUV<sub>mean</sub></i>	<i>R - SUV<sub>mean</sub></i>	<i>std-R - SUV<sub>mean</sub></i>
<b>A</b>	3.02	1.06	0.35
<b>B</b>	2.54	2.46	0.96
<b>C</b>	3.37	3.87	1.14
<b>D</b>	3.30	7.32	2.21
<b>E</b>	2.88	3.19	1.10
<b>F</b>	2.34	5.96	2.54

**Εικόνα 44:** Εύρος τιμών  $std-SUV_{mean}$  σε καταθλιπτικούς (A-D) και μη καταθλιπτικούς (E-F) ασθενείς, με επηρεασμένο «ολικό» εγκεφαλικό υπομεταβολισμό.



	$B - SUV_{mean}$	$R - SUV_{mean}$	$std-R - SUV_{mean}$
<b>A</b>	6.35	2.58	0.40
<b>B</b>	5.28	4.12	0.78
<b>C</b>	4.51	4.20	0.93
<b>D</b>	4.91	6.01	1.22
<b>E</b>	6.40	6.89	1.07
<b>F</b>	5.42	9.51	1.75

**Εικόνα 45:** Εύρος τιμών  $std-SUV_{mean}$  σε καταθλιπτικούς (A-D) και μη καταθλιπτικούς (E-F) ασθενείς, με φυσιολογικά επίπεδα «ολικού» εγκεφαλικού υπομεταβολισμού.

Όπως συμπεραίνεται από τα παραπάνω παραδείγματα στις εικόνες 43 & 44, στην ομάδα των ασθενών με φυσιολογικό «ολικό» υπομεταβολισμό, ο μεταβολικός δείκτης  $std-R-SUV_{mean}$  με κατώφλι το όριο  $\leq 0.93$  (ή  $std-AMG-SUV_{mean} \leq 0.85$ ,  $std-HIPP-SUV_{mean} \leq 0.85$ ,  $std-VPC-SUV_{mean} \leq 1.10$ ), παρουσίασε μεγάλη ακρίβεια στον διαχωρισμό των καταθλιπτικών από τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς. Όλοι οι καταθλιπτικοί ασθενείς πλην ενός, είχαν  $std-R-SUV_{mean} \leq 0.93$ . Αντιθέτως, όλοι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς ολικό εγκεφαλικό υπομεταβολισμό και χωρίς κατάθλιψη, είχαν μεταβολικό δείκτη περιοχικού εγκεφαλικού μεταβολισμού  $std-R-SUV_{mean} > 0.93$ .

Στην ομάδα των ασθενών με επηρεασμένο ολικό εγκεφαλικό υπομεταβολισμό ( $B-SUV_{mean} \leq 0.93$ ), η πλειοψηφία των καταθλιπτικών ασθενών (9/12, 75%) και όλοι οι ασθενείς χωρίς κατάθλιψη, είχαν  $std-R-SUV_{mean} > 0.93$ , αποκλείοντας την χρήση του μεταβολικού αυτού δείκτη στην ανάδειξη της κατάθλιψης στην συγκεκριμένη ομάδα. Συγκεκριμένα, από τους 9/12 (75%) ασθενείς με κατάθλιψη, η πλειοψηφία των 6/12 (50%) ασθενών είχε συγκεκριμένα  $std-R-SUV_{mean} \geq 0.96$  και  $< 1.0$ , ενώ το υπόλοιπο 3/12 (25%) είχε  $std-R-SUV_{mean} > 1.0$ . Αυτό σημαίνει ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς με επηρεασμένο ολικό εγκεφαλικό υπομεταβολισμό, παρουσιάζουν συχνότερα έναν μικρό σχετικό περιοχικό μεταβολισμό σε σχέση με

τους μη καταθλιπτικούς. Παραταύτα, η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Ο περιοχικός μεταβολισμός είναι το ίδιο συγκρίσιμα επηρεασμένος στους καταθλιπτικούς και στους μη καταθλιπτικούς ασθενείς, στα πλαίσια του γενικού υπομεταβολισμού.

Εκείνο όμως, που είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι οι υπόλοιποι 3/12 (25%) ασθενείς με κατάθλιψη είχαν σημαντικό περιοχικό υπομεταβολισμό, με τιμή ***std-R-SUV<sub>mean</sub> ≤ 0.93***. Το συγκεκριμένο μεταβολικό προφίλ είναι ανάλογο με αυτό που προαναφέρθηκε και αφορά τους καταθλιπτικούς ασθενείς χωρίς επηρεασμένο ολικό εγκεφαλικό υπομεταβολισμό. Η ανάδειξη σημαντικού αντί ήπιου περιοχικού εγκεφαλικού υπομεταβολισμού, σε μια μειονότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και κατάθλιψη και επηρεασμένο εγκεφαλικό ολικό μεταβολισμό, θέτει ισχυρή υποψία για διαφορετική παθογένεση της κατάθλιψης στους ασθενείς αυτούς, ανάλογη με αυτή που εμφανίζουν οι καταθλιπτικοί ασθενείς με φυσιολογικό ολικό εγκεφαλικό υπομεταβολισμό.

Στον παρακάτω πίνακα 8 αναφέρεται η κατανομή των τιμών *std-R-SUV<sub>mean</sub>* στις τέσσερις υποομάδες του πληθυσμού της μελέτης μας .



**Πίνακας 8:** Κατανομή των τιμών του περιοχικού μεταβολισμού, σχετιζόμενου με την κατάθλιψη, όπως εκφράζεται από τον δείκτη *std-R-SUV<sub>mean</sub>*, στις τέσσερις κατηγορίες των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (με βάση το σκορ BDI και την τιμή *B-SUV<sub>mean</sub>* ).

<i>std-R-SUV<sub>mean</sub></i>	<i>B-SUV<sub>mean</sub> &gt;3.9</i>		<i>B-SUV<sub>mean</sub> ≤3.9</i>	
	BDI >13	BDI ≤13	BDI >13	BDI ≤13
≤ 0.63	2	-	3	-
>0.63 - ≤ 0.93	3	-	-	-
>0.93 - ≤ 1.00	-	-	6	-
>1.00	1	6	3	5
<i>Σύνολο ασθενών (29)</i>	(6)	(6)	(12)	(5)

Τέλος, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον περιοχικό εγκεφαλικό μεταβολισμό, όσον αφορά το BDI σκορ ( $p=0.102$ ) και την λήψη αντικαταθλιπτικής αγωγής ( $p=0.107$ ), μεταξύ των καταθλιπτικών ασθενών με ή χωρίς ολικό εγκεφαλικό υπομεταβολισμό.

# ΣΥΖΗΤΗΣΗ

## «ΟΛΙΚΟΣ» ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ (Whole-brain)

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Η μελέτη μας, βασισμένη στην ποζιτρονική τομογραφία εγκεφάλου με φθοριωμένη ραδιενεργό γλυκόζη (<sup>18</sup>F-FDG PET/CT), ανέδειξε **«ολικό» εγκεφαλικό (whole-brain) υπομεταβολισμό σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια**. Οι 29 ασθενείς της μελέτης μας, κυρίως μέσης ηλικίας και με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV), είχαν χαμηλότερα επίπεδα ολικού εγκεφαλικού μεταβολισμού συγκριτικά με αυτά αντίστοιχου πληθυσμού 30 μαρτύρων (ασθενείς με σαρκοείδωση). Να διευκρινισθεί ότι παρά το γεγονός ότι πιθανή υποκλινική εγκεφαλοαγγειακή νόσος στα πλαίσια μιας χρόνιας αυτοάνοσης-φλεγμονώδους νόσου, όπως η σαρκοείδωση, δεν μπορεί να αποκλεισθεί, η παρουσία της δεν θα επηρέαζε την ακρίβεια του αποτελέσματός μας. Αντιθέτως, θα σήμανε ότι ο στατιστικά σημαντικός υπομεταβολισμός στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους μάρτυρες είναι ακόμη περισσότερο σημαντικός σε σχέση με ότι αναδεικνύεται στη μελέτη μας. Αυτός ήταν και ο λόγος που επιλέχθηκε ο συγκεκριμένος πληθυσμός των ασθενών με σαρκοείδωση, ως μάρτυρες, καθώς τυχόν επιρροή, θα μείωνε την

ευαισθησία και θα αύξανε την ειδικότητα του ευρήματος του εγκεφαλικού υπομεταβολισμού στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Το εύρημά μας είναι σε συμφωνία με την υπόθεση του «καρδιο-εγκεφαλικού» συνδρόμου<sup>151</sup>, όπου η μειωμένη εγκεφαλική αιματική παροχή, θεωρείται ένας από τους κύριους παράγοντες αλληλοεπίδρασης μεταξύ καρδιακής και εγκεφαλικής λειτουργίας στην σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Η λειτουργική τάξη κατά **NYHA III-IV** και το **κλάσμα εξώθησης <25% στους ασθενείς με λειτουργική τάξη NYHA III-IV**, είναι οι μόνοι κλινικοί παράμετροι σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, οι οποίοι σχετίζονται με την εγκατάσταση εγκεφαλικού υπομεταβολισμού. Αν και η κατάταξη κατά NYHA είναι υποκειμενική και υπόκειται σε λάθη, είναι κατανοητό ότι το λειτουργικό στάδιο, το οποίο εκφράζει το πως έχει επηρεαστεί η δραστηριότητα του συγκεκριμένου ασθενούς από τη νόσο, μπορεί να είναι ισχυρότερος παράγοντας σε σχέση με το κλάσμα εξώθησης, για την εγκατάσταση ολικού εγκεφαλικού υπομεταβολισμού.

Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι δεν αναδείχθηκε η αναμενόμενη στατιστικά σημαντική διαφορά του εγκεφαλικού μεταβολισμού, μεταξύ των ασθενών με ισχαιμική και διατατική καρδιακή ανεπάρκεια ( $p=0.097$ ). Αυτό σημαίνει ότι διαφορές του αθηρωματικού φορτίου

στα εγκεφαλικά αγγεία, παρότι δεν μπορούν να αποκλεισθούν με τον υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων, δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, τουλάχιστον στον μικρό πληθυσμό της μελέτης μας.

Η στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ  $B-SUV_{mean}$  και επιπέδων κρεατινίνης, αναδεικνύει την εξάρτηση του «whole-brain» μεταβολισμού, είτε από τη σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας και την εμφάνιση «καρδιο-νεφρικού» συνδρόμου είτε από την παρουσία **χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και διαβήτη**, ως συννοσηρότητες. Στο συγκεκριμένο σημείο, θα πρέπει να διευκρινισθεί ότι η παρουσία στον πληθυσμό της μελέτης 9 ασθενών (9/29, 31%) με συννοσηρότητα διαβήτη και συνεπώς με ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη, θα μπορούσε να έχει επηρεάσει την αξιοπιστία του αποτελέσμάτος μας. Η ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη μπορεί να ελαττώσει την πρόσληψη της γλυκόζης από το εγκεφαλικό παρέγχυμα και συνεπώς και την πρόσληψη του ραδιοϊχνηθέτη  $^{18}\text{F-FDG}$ <sup>187, 188</sup>. Παραταύτα, αυτό το ενδεχόμενο δεν φαίνεται να επηρέασε το αποτέλεσμά μας. Ο μέσος όρος της τιμής  $B-SUV_{mean}$  ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος μεταξύ των 9 διαβητικών με καρδιακή ανεπάρκεια και των 5 διαβητικών με σαρκοείδωση ( $2.9 \pm 1.2$  vs  $4.5 \pm 1.4$ ,  $p=0.01$ ). Επίσης ο μέσος όρος της τιμής  $B-SUV_{mean}$  παρέμεινε

στατιστικά σημαντικά μικρότερος μεταξύ των 20 υπολοίπων μη διαβητικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και των 25 μη διαβητικών μαρτύρων ( $4.3\pm 1.2$  vs  $5.2\pm 1.8$ ,  $p=0.01$ ).

Η **ηλικία**, μετά την νεφρική ανεπάρκεια και το σακχαρώδη διαβήτη, αποτελεί την τρίτη παράμετρο, η οποία σχετίζεται με τον εγκεφαλικό μεταβολισμό και δεν σχετίζεται με κλινικά δεδομένα της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά με άλλα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Ο υπομεταβολισμός και η ατροφία του εγκεφαλικού φλοιού λόγω ηλικίας, είναι ήδη γνωστά και καλά τεκμηριωμένα δεδομένα, τόσο με την νευροαπεικόνιση γενικότερα όσο και με την ποζιτρονική τομογραφία ειδικότερα, η οποία μπορεί να βοηθήσει στην πρόωμη διάγνωση ήπιας νοητικής έκπτωσης<sup>189</sup>. Ανεξάρτητα από την εγκατάσταση εγκεφαλικού υπομεταβολισμού λόγω ηλικίας, αυτός φαίνεται να επιδεινώνεται από την επίδραση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Πράγματι, η καρδιακή ανεπάρκεια ανέδειξε στον πληθυσμό της μελέτης μας μια συσχέτιση του εγκεφαλικού μεταβολισμού με την χρόνια νεφρική νόσο, το διαβήτη και την ηλικία, η οποία δεν είναι αντιθέτως εμφανής στον πληθυσμό των μαρτύρων ( $p=0.375$ , με την ηλικία &  $p=0.144$ , με το διαβήτη).

Η συσχέτιση του ολικού εγκεφαλικού μεταβολισμού, όπως εκφράζεται από την παράμετρο  $B-SUV_{mean}$ , αφορά το τεστ νοητικής έκπτωσης **MMSE**. Μολονότι το συγκεκριμένο τεστ δεν είναι αρκετά ευαίσθητο στην ανάδειξη ήπιας νοητικής έκπτωσης σε πληθυσμό μέσης ηλικίας και μέσης εκπαίδευσης, η συσχέτιση του  $B-SUV_{mean}$  με το MMSE, με κατώφλι υψηλής ευαισθησίας <28 αντί του καθιερωμένου <27, θέτει την υποψία κάποιου βαθμού έκπτωσης της νοητικής λειτουργίας. Όπως προκύπτει από την αξιολόγηση των τεστ, οι ελλειπείς απαντήσεις σχετίζονταν με διαταραχή βραχυπρόθεσμης μνήμης και ελλειμματική προσοχή.

Η συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερης τιμής  $B-SUV_{mean}$  και μεγαλύτερου σκορ **BDI**, υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με εγκατεστημένο «whole-brain» υπομεταβολισμό, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης. Αυτό συνηγορεί στην εμφάνιση καταθλιπτικής συνδρομής, ως «επιφαινόμενο» της καρδιακής ανεπάρκειας, στα πλαίσια της γενικευμένης εγκεφαλικής «υπολειτουργίας».

Τέλος, η στατιστική σημαντική συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερων τιμών  $B-SUV_{mean}$  και νοσηλειών/θανάτων από όλα τα

αίτια, στην υποομάδα των ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης ( $p=0.021$ ), όπως επίσης και η στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ  $B-SUV_{mean}=3.25$  και θανάτων από επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, υποδηλώνει ότι υπάρχει μια αλληλοεξάρτηση μεταξύ σοβαρότητας της καρδιακής νόσου, «ολικού» εγκεφαλικού μεταβολισμού, νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Παραταύτα, λόγω του μικρού πληθυσμού της μελέτης μας, που είναι ο μεγαλύτερος περιορισμός της μελέτης μας, η προγνωστική αξία της τιμής  $B-SUV_{mean}$ , θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.



## «ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΣ» ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ (Regional-brain)

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Τα αποτελέσματα της μελέτης MOOD-HF<sup>71</sup> και συγκεκριμένα η αναποτελεσματικότητα της αγωγής με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), να ελαττώσει την κατάθλιψη, την νοσηρότητα και την θνησιμότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, οδήγησε στην υπόθεση διαφορετικών τύπων παθογένεσης της καταθλιπτικής συννοσηρότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να εξαρτάται κυρίως από την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα, η **«αληθινή ή πρωτογενής» (real or primary) κατάθλιψη** θα πρέπει να διακριθεί από την **«επιφαινομενική ή δευτερογενή» (epiphenomenal or secondary) κατάθλιψη**.

Πράγματι, εκτός από την ενεργοποίηση ψυχολογικών μηχανισμών, λόγω των επιπτώσεων της νόσου στην προσωπική, οικογενειακή, κοινωνική και επαγγελματική ζωή, οι οποίοι ευθύνονται για την

εγκατάσταση της κατάθλιψης και άλλοι παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση κατάθλιψης στην καρδιακή ανεπάρκεια. Όπως προαναφέρθηκε αναλυτικά στο γενικό μέρος, η ενεργοποίηση παραγόντων με νευρο-ενδοκρινική και προ-φλεγμονώδη δράση και αιμοδυναμικοί παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται με την χρόνια υποαιμάτωση, μπορεί επίσης να οδηγήσουν στην εγκατάσταση καταθλιπτικής συννοσηρότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Πολύπλοκα νευρωνικά κυκλώματα, όπως αυτά της αμυγδαλής, του υπόκαμπου και του προμετωπιαίου λοβού, που εμπλέκονται στην παθογένεση της κατάθλιψης, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στις γενικευμένες, συστημικές επιπτώσεις της καρδιακής δυσλειτουργίας<sup>121-125, 136-140</sup>. Δεν θα πρέπει επίσης να παραληφθεί ότι κάποια συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να παρερμηνευτούν τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους κλινικούς, οδηγώντας σε υψηλά σκορ στα ειδικά ερωτηματολόγια και σε λανθασμένη εκτίμηση καταθλιπτικής συννοσηρότητας.

Το διαφορετικό μεταβολικό προφίλ του «περιοχικού» εγκεφαλικού μεταβολισμού ενταγμένο στα πλαίσια του «ολικού» εγκεφαλικού μεταβολισμού, όπως εκφράζεται από τον μεταβολικό PET δείκτη  $std-SUV_{mean}$  της μελέτης μας, φαίνεται ότι έδωσε την πρώτη απόδειξη της διαφορετικής παθογένεσης της καταθλιπτικής

συνδρομής στην καρδιακή ανεπάρκεια. Να θυμίσουμε ότι η παράμετρος  $std-SUV_{mean}$  προσφέρει την δυνατότητα αξιολόγησης του «περιοχικού» εγκεφαλικού μεταβολισμού ανεξάρτητα από την γενικευμένη κατάσταση του εγκεφαλικού μεταβολισμού και την εγκατάσταση ή όχι υπομεταβολισμού.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, η υπόθεση για την παθογένεση της καρδιακής ανεπάρκειας περιγράφεται στο παρακάτω συμπέρασμα: α) οι ασθενείς με σημαντικό «περιοχικό-σχετιζόμενο με την κατάθλιψη» εγκεφαλικό υπομεταβολισμό ( $std-R-SUV_{mean} \leq 0.93$ ), είναι πιο πιθανό να εμφανίζουν «αληθινή ή πρωτογενή κατάθλιψη» β) οι ασθενείς με ήπιο ή χωρίς «περιοχικό-σχετιζόμενο με την κατάθλιψη» εγκεφαλικό υπομεταβολισμό ( $std-R-SUV_{mean} > 0.93$ ), είναι πιο πιθανό να εμφανίζουν «επιφανομενική ή δευτερογενή» κατάθλιψη.

Αναλυτικότερα, μπορούν να εξαχθούν και άλλα συμπεράσματα, καθώς σύμφωνα με την υπόθεσή μας, το εύρημα φυσιολογικού «ολικού» εγκεφαλικού μεταβολισμού ( $B-SUV_{mean} > 3.90$ ) σε καταθλιπτικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, συνηγορεί από μόνο του και θέτει μεγαλύτερη υποψία «αληθινής» καταθλιπτικής συνδρομής. Πράγματι, ο «περιοχικός» εγκεφαλικός μεταβολισμός

ήταν σημαντικός ( $std-R-SUV_{mean} \leq 0.93$ ) σε σχεδόν όλους τους ασθενείς αυτούς (πίνακας 8) και πιθανώς «πρωτογενώς» επηρεασμένος.

Από την άλλη, το εύρημα «ολικού» εγκεφαλικού μεταβολισμού ( $B-SUV_{mean} \leq 3.90$ ) σε καταθλιπτικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, θέτει κυρίως υποψία «επιφαινομενικής» κατάθλιψης. Πράγματι, στην πλειονότητα αυτών των ασθενών, όπως και στους μη καταθλιπτικούς, ο «περιοχικός» υπομεταβολισμός δεν ήταν σημαντικός ( $std-R-SUV_{mean} > 0.93$ ). Ο ήπιος ή μη «περιοχικός» υπομεταβολισμός στους ασθενείς με γενικευμένο εγκεφαλικό υπομεταβολισμό, ανεξάρτητα από την εμφάνιση ή όχι καταθλιπτικής συννοσηρότητας, είναι το πιθανότερο «επιφαινόμενο» μιας χρόνιας εγκεφαλικής υποαιμάτωσης, στα πλαίσια σοβαρής καρδιακής νόσου.

Εντούτοις, το μεταβολικό προφίλ των καταθλιπτικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και επηρεασμένο «ολικό» εγκεφαλικό υπομεταβολισμό, συμπεριλαμβάνει λίγους ασθενείς (πίνακας 8) με σημαντικό αντί ήπιο «περιοχικό» εγκεφαλικό υπομεταβολισμό ( $std-R-SUV_{mean} \leq 0.93$ ), θέτοντας υποψία για διαφορετική παθογένεση της κατάθλιψης και όχι ως «επιφαινόμενο» της καρδιακής νόσου. Σε αυτές τις λιγότερο συχνές περιπτώσεις καταθλιπτικών ασθενών με «ολικό» εγκεφαλικό υπομεταβολισμό, η περίπτωση «αληθινής» κατάθλιψης είναι πιο πιθανή, καθώς φαίνεται να συμμετέχουν

περισσότεροι μηχανισμοί για την εγκατάσταση σημαντικού «περιοχικού» υπομεταβολισμού.

Αναλόγως, η περίπτωση της κατάθλιψης ως «επιφαινόμενο» της καρδιακής ανεπάρκειας, αν και όχι συχνή, δεν μπορεί να αποκλεισθεί από τους καταθλιπτικούς ασθενείς χωρίς επηρεασμένο «ολικό» εγκεφαλικό μεταβολισμό. Στον πληθυσμό της μελέτης μας, ένας από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασε ήπιο αντί σημαντικό «περιοχικό» μεταβολισμό, θέτοντας την υποψία «επιφαινομενικής» κατάθλιψης ή «ψευδοκατάθλιψης». Όπως προαναφέραμε, οι ασθενείς παρερμηνεύοντας την συμπτωματολογία τους, μπορεί να παρουσιάσουν υψηλό σκορ κατάθλιψης στα ειδικά ερωτηματολόγια.

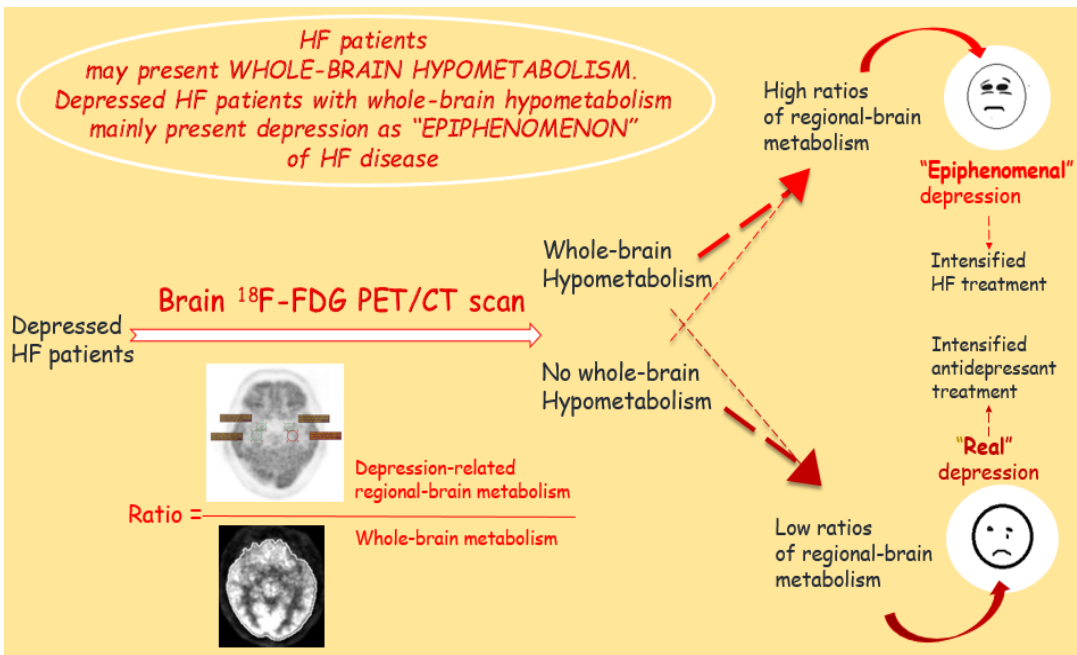
Θα πρέπει να διευκρινίσουμε ότι, η αξιολόγηση της κατάθλιψης με τα ειδικά ερωτηματολόγια, όπως το BDI, ενώ αποτελεί σημαντικό εργαλείο στην ανάδειξη της κατάθλιψης, δεν είναι ικανό να διαχωρίσει την «αληθινή» από την «επιφαινομενική» κατάθλιψη. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.102$ ) του σκορ κατάθλιψης μεταξύ των ασθενών με εγκατεστημένο «ολικό» ή όχι εγκεφαλικό υπομεταβολισμό. Συνεπώς το συγκεκριμένο τεστ φαίνεται να είναι πιο χρήσιμο στην αξιολόγηση της σοβαρότητας και στην παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και κατάθλιψη.

Οι κύριοι περιορισμοί της μελέτης μας είναι α) ο μικρός πληθυσμός της μελέτης μας, που είναι ο σημαντικότερος και β) η χρήση του ερωτηματολογίου, αντί κλινικής αξιολόγησης, για την διάγνωση της κατάθλιψης. Ο τύπος αξιολόγησης μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα, με τα ερωτηματολόγια να παρουσιάζουν κατά γενική παραδοχή, μεγαλύτερη ευαισθησία από ειδικότητα στην διάγνωση της κατάθλιψης<sup>5</sup>.

Παρά τους προαναφερόμενους περιορισμούς της μελέτης μας, με ίσως μοναδικό σημαντικό περιορισμό, αυτόν του μικρού πληθυσμού, τα αποτελέσματά μας ανέδειξαν διαφορετικά μεταβολικά προφίλ «περιοχικού-σχετιζόμενου με την κατάθλιψη» εγκεφαλικού μεταβολισμού, τα οποία συνηγορούν υπέρ διαφορετικού τύπου παθογένεσης της καταθλιπτικής συνδρομής και τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε διαφορετική προσέγγιση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των καταθλιπτικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η «αληθινή» σοβαρή κατάθλιψη μπορεί να ενεργοποιήσει αρρυθμιολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή των ασθενών. Αυτή μπορεί να είναι η περίπτωση των δύο ασθενών της μελέτης μας με σοβαρή κατάθλιψη ( $BDI \geq 19$ ), οι οποίοι είχαν αιφνίδιο θάνατο (εικόνα 43).

Συνεπώς, η βελτιστοποίηση της αντικαταθλιπτικής αγωγής, είναι το πιθανότερο πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με «αληθινή» κατάθλιψη, σε σχέση με αυτούς που παρουσιάζουν την κατάθλιψη, ως «επιφαινόμενο» της καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό το συμπέρασμα έρχεται σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα αποτελέσματα της μελέτης MOOD-HF αλλά και της υπομελέτης της<sup>71</sup>. Οι ασθενείς της MOOD-HF στην πλειονότητά τους με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και συνεπώς με πιθανή εγκατάσταση «ολικού» εγκεφαλικού μεταβολισμού σύμφωνα με τη μελέτη μας, εμφανίζουν την κατάθλιψη κυρίως ως «επιφαινόμενο» της καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό δικαιολογεί την αναποτελεσματικότητα της αντικαταθλιπτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς οποιαδήποτε βελτίωση της καταθλιπτικής συννοσηρότητας προέρχεται το πιθανότερο από την βελτίωση της αντιμετώπισης της κύριας νόσου. Αντιθέτως, στην υπομελέτη της MOOD-HF, η οποία περιλάμβανε ασθενείς μόνο με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια, η αντικαταθλιπτική αγωγή ήταν αποτελεσματική. Σε αυτές τις περιπτώσεις ασθενών με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια, η εμφάνιση κατάθλιψης είναι πιθανότερο να είναι «αληθινή» και ανεξάρτητη από την σοβαρότητα της καρδιακής νόσου και την εγκατάσταση γενικευμένου εγκεφαλικού υπομεταβολισμού.

Η παρακάτω εικόνα συνοψίζει το ρόλο της ποζιτρονικής τομογραφίας εγκεφάλου στη διάγνωση και θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, με επηρεασμένη συστολική λειτουργία. σε καταθλιπτικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.



**Εικόνα 46:** Διαφορετικό  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT προφίλ εγκεφαλικού μεταβολισμού σε καταθλιπτικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συσχέτισή του με τους δύο διαφορετικούς τύπους παθογένεσης της καταθλιπτικής συνδρομής, «αληθινή» (real) ή «επιφαινομενική» (epiphenomenal)



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας είχε ως κύριο σκοπό να βοηθήσει στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της καταθλιπτικής συνδρομής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Για το σκοπό αυτό συσχέτισε κλινικά δεδομένα και δεδομένα εγκεφαλικού μεταβολισμού, με την υπόθεση του γνωστού από την βιβλιογραφία μοντέλου «αληθινής/επιφανομενικής» καταθλιπτικής συννοσηρότητας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, με επηρεασμένη συστολική λειτουργία. Με την βοήθεια της νευροαπεικόνισης, ο  $^{18}\text{F}$ -FDG PET μεταβολικός δείκτης ***std-SUV<sub>mean</sub>*** ανέδειξε δύο διαφορετικά μεταβολικά προφίλ «περιοχικού-σχετιζόμενου με την κατάθλιψη» εγκεφαλικού μεταβολισμού, προσφέροντας την δυνατότητα διάκρισης μεταξύ των δύο διαφορετικών τύπων κατάθλιψης στην καρδιακή ανεπάρκεια και καλύτερης επιλογής της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης. Το εύρημα χρήζει μιας νέας με μεγαλύτερο πληθυσμό προοπτικής μελέτης, για την επιβεβαίωση του ρόλου της ποζιτρονικής τομογραφίας εγκεφάλου στην ανάδειξη και την θεραπευτική αντιμετώπιση της καταθλιπτικής συνδρομής στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Κατά δεύτερο λόγο, το εύρημα του «ολικού» εγκεφαλικού υπομεταβολισμού, σύμφωνα με τον  $^{18}\text{F}$ -FDG PET μεταβολικό δείκτη ***B-SUV<sub>mean</sub>***, επιβεβαιώνει για πρώτη φορά με τη χρήση ποζιτρονικής τομογραφίας, την επίδραση της σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας στον μεταβολισμό του εγκεφάλου. Το εύρημα είναι σε συμφωνία με γνωστά δεδομένα, που προέρχονται κυρίως από τη νευροαπεικόνιση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και αφορούν την εγκατάσταση ενός «καρδιο-εγκεφαλικού» συνδρόμου, στα πλαίσια χρόνιας εγκεφαλικής υποαιμάτωσης. Όπως προαναφέρθηκε, μία νέα, με μεγαλύτερο πληθυσμό προοπτική μελέτη, μπορεί συγχρόνως να διερευνήσει το ρόλο του μεταβολικού δείκτη ***B-SUV<sub>mean</sub>***, ως «marker» σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως επίσης και την προγνωστική του αξία.

# ABSTRACT

**Aims:** Depression is an important issue in heart failure (HF). The study investigated *whole-brain* and *regional-brain* glucose metabolism in HF patients and its association with depression comorbidity.

**Methods and results:** Twenty-nine hospitalized patients with symptomatic systolic HF disease (LVEF<40%), NYHA class II-IV and mean age of  $55.5\pm 12.0$  years, had psychometric questionnaires before discharge and an  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT brain scan after discharge. Semi-automated image analysis was performed on all cases and 30 matched controls. The metabolic parameter  $SUV_{mean}$  was calculated for the *whole-brain* and three brain regions, implicated in depression pathogenesis. A *standardized*  $SUV_{mean}$  was also estimated by dividing *regional-brain*  $SUV_{mean}$  with the *whole-brain*  $SUV_{mean}$ .

Cases had lower average *whole-brain*  $SUV_{mean}$  ( $3.90\pm 1.49$  vs  $5.10\pm 1.35$ ,  $p=0.001$ ) and average *regional-brain*  $SUV_{mean}$  ( $4.57\pm 2.31$  vs  $9.96\pm 3.58$ ,  $p<0.001$ ) compared to controls.

*Whole-brain*  $SUV_{mean}$  had a statistically significant correlation to patient age, NYHA class, diabetes comorbidity, creatinine levels,

depression, and cognitive impairment. *Regional-brain SUV<sub>mean</sub>* was correlated to whole-brain SUV<sub>mean</sub> and depression. The *standardized SUV<sub>mean</sub>*, in particular, was found to be a robust index that could differentiate HF patients with “epiphenomenal” (>0.93) or “real” (≤0.93) depression.

**Conclusion:** HF patients with more severe disease showed whole-brain and regional-brain hypometabolism in <sup>18</sup>F-FDG PET/CT.

Depressed HF patients (Beck Depression Inventory score >13) exhibited different metabolic patterns that could be used to differentiate between “epiphenomenal” and “real” depression. Namely, presence of whole-brain hypometabolism suggested “epiphenomenal” depression while absence suggested “real” depression. Presence of significant relative, regional hypometabolism enhanced the likelihood of “real” depression diagnosis.

# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370: 851-858.
2. World Health Organization (WHO). The ICD-10 classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical and diagnostic guidelines. [www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf](http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf)
3. World Health Organization (WHO). Depression: a global crisis. [www.who.int/mental\\_health/management/depression/wfmh\\_paper\\_depression\\_wmhd\\_2012.pdf](http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf)
4. Gottlieb S, Khatta M, Friedman E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *JACC* 2004; 43:1542-1549.
5. Rutledge T, Reis V, Linke S, Greenberg B, Mills P. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and association with clinical outcomes. *JACC* 2006; 48: 1527-1537.

6. Freedland K, Rich M, Skala J, Carney R, Davila-Roman V, Jaffe A. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psych Med* 2003; 65: 119-128.
7. Lichtman J, Bigger T, Blumenthal, Frasure-Smith N, Kaufmann P, Lesperance F, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral and treatment: a science advisory from the AHA prevention committee of the council on cardiovascular nursing, council on clinical cardiology, council on epidemiology and prevention, and interdisciplinary council on quality of care and outcomes research: Endorsed by the APA. *Circulation* 2008; 118: 1768-1775.
8. Vaccarino V, Kasl S, Abramson J. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *JACC* 2001; 38: 199-205.
9. Tsuchihashi-Makaya M, Kato N, Chishaki A, Takeshita A, Tsutsui H. Anxiety and poor social support are independently associated with adverse outcomes in patients with mild heart failure. *Circ J* 2009; 73: 280-287.
10. Joynt K, Whellan D, O'Connor C. Why is depression bad for the failing heart? A review of the mechanistic relationship between

depression and heart failure. *J Card Fail* 2004; 10 (3).

Doi:10.1016/j.cardfail.2003.09.008

11. Silver MA. Depression and Heart failure: An overview of what we know and don't know. *Clev Clinic J Med* 2010; 77: S7-S11.
12. Rong-Hui Tu, Zhi-Yu Zeng, Guo-Qiang Zhong, Wei-Feng Wu, Yun-Juan Lu, Zhan-Dong Bo et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart Fail J* 2014; 16: 749-757.
13. Doehner W, Ural D, Haeusler KG, Čelutkienė J, Bestetti R, Cavusoglu Y, et al. Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 199-215.
14. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.

15. Mann DL. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 81-101.
16. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90: 464-470.
17. Adamopoulos P, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 653-663.
18. Anand IS, Latini R, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1428-1434.
19. Kardys I, Knetsch AM, Bleumink GS, Hofman A, Stricker BH, Witterman JC. C-reactive protein and risk of heart failure. The Rotterdam Study. *Am Heart J* 2006; 152: 514-20.
20. Spieker LE, Noll G, Ruscjitzka FT, Luscher TF. Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1493-505.



21. Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 81-8.
22. Kumar S, Maulik S. Role of cytokines in heart failure. *J Pharmacol Rep* 2017;2:1.
23. Lang C, Struthers A. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in Heart Failure. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 125-134.
24. Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, Wang W, Gao L. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H1557-66.
25. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-63.
26. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for

the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 295-300.

27. Rigas A, Farmakis D, Papingiotis G, Bakosis G, Parissis J. Hypothalamic dysfunction in heart failure: pathogenetic mechanisms and therapeutic implications. *Heart Failure Rev* 2018; 23: 55-61.
28. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahava C, Nishiyama K, Yamamoti T, Fujii M, et al. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 608-615.
29. Badreddin A, Fady Y, Attia H, Hafez M, Khairallah A, Johar D, et al. What role does the stress response have in congestive heart failure? *J Cell Phys* 2018; 233: 2863-2870.
30. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butter J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1747-62.
31. Loftis JM, Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord* 2004; 82: 175-90.

32. Suarez EC, Krishnan RR, Lewis JG. The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosom Med* 2003; 65: 362-368.
33. Raison C, Capuron L, Miller A. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24-31.
34. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* 2013; 246: 199-229.
35. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56.
36. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894-902.
37. Parissis JT, Adamopoulos S, Rigas A, Kostakis G, Karatzas D, Venetsanou K, et al. Comparison of circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with chronic heart failure with versus without symptoms of depression. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1326 - 1328.

38. Parissis J, Fountoulaki K, Paraskevaidis I, Kremastinos D. Depression in chronic heart failure: novel pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Opin Investg Drugs* 2005; 14: 567-577.
39. Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety-evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2008; 583: 350-357.
40. Nestler EJ, Carlezon WA Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Boil Psychiatry* 2006; 59: 1151-1159.
41. Brown s, Woolston J, Frol B. Amygdala volume in patients receiving chronic corticosteroid therapy. *Biological psychiatry* 2008; 63: 705-709.
42. Roger V. Epidemiology of Heart failure. *Circ Res* 2013; 113: 646-659.
43. Ziaeian B, Fonarow G. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 368-378.
44. Farmakis D, Stafylas P, Giamouzis G, Maniadakis N, Parissis J. The medical and socioeconomic burden of heart failure: a comparative delineation with cancer. *Int J Cardiol* 2016; 203:279-281.

45. Dunlay S, Redfield M, Weston S, Therneau T, Hall Long K, Shah N, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *JACC* 2009; 54:1695-1702.
46. Setoguchi S, Warner Stevenson L. Hospitalizations in patients with heart failure: Who and Why. *JACC* 2009; 54: 1703-1705.
47. Collins S, Pang P, Fonarow G, Yancy C, Bonow R, Gheorgiade M. Is hospital admission for heart failure really necessary? The role of the ED and Observation Unit in preventing hospitalization and rehospitalization. *JACC* 2013; 61: 121-126.
48. Gupta A, Fonarow G. The hospital readmissions reduction program-learning from failure of a healthcare policy. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1169-1174.
49. Chun S, Tu J, Wijeyesundera H, Austin P, Wang X, Levy D, et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 414-421.
50. Podock S, Wang D, Pfeffer M, Yusuf S, McMurray J, Swedberg K, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
51. Junger J, Schellberg D, Muller-Tasch T, Raupp G, Zugck C, Haunstetter A, et al. Depression increasingly predicts mortality

in the course of congestive heart failure. *Eur Heart Fail J* 2005;  
7: 261-267.

52. Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gauden L, Cuffe M, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1849-1856.

53. Shen BJ, Eisenberg SA, Maeda U, Farrell KA, Schwarz ER, Penedo FJ, et al. Depression and anxiety predict decline in physical health functioning in patients with heart failure. *Ann Behav Med* 2011; 41: 373-82.

54. Nakamura S, Kato K, Yoshida A, Fukuma N, Okumura Y, Ito H, et al. Prognostic value of depression, anxiety, and anger in hospitalizes cardiovascular disease patients for predicting adverse cardiac outcomes. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1432- 1436.

55. Adams J, Kuchibhatla M, Christopher E, Alexander J, Clary G, Cuffe M, et al. Association of depression and survival in patients with chronic heart failure over 12 years. *Psychosomatics* 2012; 53: 339-346.

56. Johnson TJ, Basu S, Pisani BA, Avery EF, Mendez JC, Calvin JE, et al. Depression predicts repeated heart failure hospitalizations. *J Cardiol Fail* 2012; 18: 246-252.

57. Sokorelli I, de Vries JJ, Pauws SC, Steyerberg EW. Depression and anxiety as predictors of mortality among heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 49-63.
58. Gathright EC, Goldstein CM, Josephson RA, Hughes JW. Depression increases the risk of mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *J Psychosom Res* 2017; 94: 82-89.
59. Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, Kobayashi S, Suzuki S, Nishimura K, et al. Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure. *J Cardiol* 2014; 64:456-462.
60. Johansson P, Lesman-Leegte I, Lundgren J, Hillege HL, Hoes A, Sanderman R, et al. Time-course of depressive symptoms in patients with heart failure. *J Psychosom Res* 2013; 74: 238-243.
61. Rumsfeld JS, Havranek E, Masoudi FA, Peterson ED, Jones P, Tooley JF, et al. Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *JACC* 2003; 42: 1811-1817.
62. Sherwood A, Blumenthal J, Hinderliter A, Koch G, Adams K, Dupree CS, et al. Worsening depressive symptoms are

associated with adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *JACC* 2011; 57: 418-423.

63. Skotzko CE, Krichten C, Zietowski G, Alves L, Freudenberg R, Robinson S, et al. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. *J Cardiol Fail* 2000; 6: 300-305.
64. Uchmanowicz I, Gobbens R. The relationship between frailty, anxiety and depression and health-related quality of life in elderly patients with heart failure. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1595-1600.
65. Sullivan M, Simon G, Spertus J, Russo J. Depression-related costs in heart failure care. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1860-1866.
66. Jacob S, Sebastian J. Depression and congestive heart failure: are antidepressants underutilized? *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 399-400.
67. O'Connor C, Jiang W, Kuchibhatla M, Mehta R, Clary G, Cuffe M, et al. Antidepressant use, depression and survival in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2232-2237.



68. Chung M, Dekker R, Lennie T, Moser D. Antidepressants do not improve event-free survival in patients with heart failure when depressive symptoms remain. *Heart & Lung* 2013; 42: 85-91.
69. Shapiro PA. Treatment of depression in patients with congestive heart failure. *Heart Fail Rev* 2009; 14: 7-12.
70. SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 692-699.
71. MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression. The MOOD-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 2683-2693
72. Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, Campbell KA, Huffman JC. Anxiety disorders and cardiovascular disease. *Curr Psychiatry rep* 2016; 18: 101. Doi: 10.1007/s11920-016-0739-5.
73. Rottmann N, Skov O, Anderesen CM, theuns DAMJ, Pederden SS. Psychological distress in patients with an implantable cardioverter defibrillator and their partners. *J Psychosom Res* 2018; 113: 16-21.

74. Shiga T, Suzuki T, Nishimura K. Psychological distress in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *J Arrhythmia* 2013; 29: 319-313.
75. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanidis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study. *Atherosclerosis* 2006; 185: 320-6.
76. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 1002-1012.
77. Narita K, Murata T, Hamada T, Takahashi T, Omori M, Suganuma N, et al. Interactions among higher trait anxiety, sympathetic activity, and endothelial function in elderly. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 418-27.
78. Kuhl EA, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. Relation of anxiety and adherence to risk-reducing recommendations following myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1629-1634.
79. Bonnet F, Irving K, terra JL, Novy P, Berthezene F, Moulin P. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle

in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2005; 178: 339-44.

80. Cardiogenic dementia. Editorial *Lancet* 1977; 1: 27-28. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)91660-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)91660-9).
81. Murad K, Goff D, Morgan T, Burke G, Bartz T, Kizer J, et al. Burden of comorbidities and functional and cognitive impairment in elderly patients at the initial diagnosis of heart failure and their impact on total mortality. The cardiovascular study. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 542-550.
82. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart Failure and the risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1003-8.
83. TIME-CHF Investigators. Cognitive impairment in heart failure: results from the Trial of intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF) randomized trial. *Eur Heart Fail J* 2013; 15: 699-707.
84. Almeida O, Garrido G, Beer C, Lautenschlager N, Arnolda L, Flicker L. Cognitive and brain changes associated with ischaemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1769-1776.

85. Davis K, Allen J. Identifying cognitive impairment in heart failure: A review of screening measures. *Heart & Lung* 2013; 42: 92-97.
86. Cannon J, McMurray J, Quinn T. Hearts and minds: association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimer's Research & Therapy* 2015; 7:22. Doi: 10.1186/s13195-015-0106-5.
87. Vassilaki M, Aakre JA, Cha RH, Kremers WK, St Sauver JL, Mielke MM, et al. Multimorbidity and risk of mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 1783-1790.
88. Hammond CA, Blades NJ, Chaudhry SI, Dodson JA, Longstreth WT, Heckbert SR, et al. Long-term cognitive decline after newly diagnosed Heart Failure. Longitudinal analysis in the CHS (cardiovascular health study). *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004476. Doi: 10.1161/circheartfailure.117004476.
89. Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry*. 1987;48:314–318.
90. Vogels R, Scheltens P, Schroeder-Tanka J, Weinstein H. Cognitive impairment in heart failure. A systematic review of the literature. *Eur Heart Fail J* 2007; 9: 440-449.

91. Leto L, Feola M. Cognitive impairment in heart failure patients.  
J Ger Cardiol 2014; 11: 316-328.
92. Ampadu J, Morley J. Heart failure and cognitive impairment.  
Inter J Cardiol 2015; 178: 12-23.
93. Alagiakrishnan K, Mah D, Ahmed A, Ezekowitz J. Cognitive decline in heart failure. Heart Fail Rev 2016; 21: 661-673.
94. Kure CE, Rosenfeldt FL, Scholey AB, Pipingas A, Kaye DM, Bergin PJ, et al. Relationships among cognitive function and cerebral blood flow, oxidative stress, and inflammation in older heart failure patients. J Card Fail 2016; 22: Doi: 10.1016/j.cardfail.2016.03.006.
95. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Deramecourt V, Lebert F, et al. Alzheimer disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer disease. J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2009; 80: 133-9.
96. Bruggemans EF. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms and preventive strategies. Neth Heart J 2013; 21: 70-73.
97. Buanes E, Gramstad a, Kjellsdotter Sovig K, Hufthammer K, Flaatten H, Husby T, et al. Cognitive function and health-related

- quality of life four years after cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 89: 13-18.
98. Zuccala G, Onder G, Pedone c, carosella L, Pahor M, Bernabei R, et al. Hypotension and cognitive impairment: Selective association in patients with heart failure. *Neurology* 2001; 57: 1986-92.
99. Zuccala G, Onder G, Marzetti E, Lo Monaco M, Cesari M, Cocchi A, et al. For the GIFA study Group. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 226-233.
100. Dunker D, Friedel K, Konig T, Schreyer H, Lusebrink u, Dunker M, et al. Cardiac resynchronization therapy improves psycho-cognitive performance in patients with heart failure. *Europace* 2015; 17: 1415-1421.
101. Murad K, Goff DC Jr, Morgan TM, Burke GL, Bartz TM, Kizer JR, et al. Burden of comorbidities and functional and cognitive impairment in elderly patients at the initial diagnosis of heart failure and their impact on total mortality: The Cardiovascular Health Study. *JACC Heart Fail.* 2015; 3: 542-550. Doi: 10.1016/j.jchf.2015.03.004.

102. Dodson JA, Truong TT, Towle V, Kerins G, Chaudhry S. Cognitive impairment in older adults with heart failure: Prevalence, documentation, and impact on outcomes. *Am J Med* 2013; 126: 120-126.
103. Russo C, Jin Z, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Yoshita M, et al. Subclinical left ventricular dysfunction and silent cerebrovascular disease: the cardiovascular abnormalities and brain lesions (CABL) study. *Circulation* 2013; 128: 1105-1111.
104. Jefferson AL, Tate DF, Poppas A, Brickman AM, Paul RH, Gunstad J, et al. Lower cardiac output is associated with greater white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1044-48.
105. Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, Garcia SL, Narkhede A, Griffith EY, et al. Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail* 2013; 19: E29-E34.
106. Vogels R, Oosterman J, Laman D, Gouw A, Schroeder-Tanka J, Scheltens R, et al. Transcranial Doppler blood flow assessment in patients with mild heart failure: correlates with neuroimaging and cognitive performance. *Congest Heart Fail* 2008; 14: 61-5.

107. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systemic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3666. Doi: 10.1136/bmj.c3666.
108. Choi BR, Kim JS, Yang YJ, Park KM, Lee CW, Kim YH, et al. Factors associated with decreased cerebral blood flow in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1365-1369.
109. Muir ER, Watts LT, Tiwari YV, Bresnen A, Duong TQ. Quantitative cerebral blood flow measurements using MRI. *Methods Mol Biol* 2014; 1135: 205-211.
110. Vogels RLC, van der Flier WM, van Harten B, Gouw AA, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1003-1009.
111. Woo MA, Kumar R, Macey PM, Fonarow GC, Harper RM. Brain injury in autonomic, emotional, and cognitive regulatory areas in patients with heart failure. *J Card Fail* 2009; 15: 214-223.



112. Roy B, Woo MA, Wang DJJ, Fonarow GC, Harper RM, Kumar R. Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1294-1302.
113. Almeida OR, Garrido GJ, Beer C, Lautenschlager NT, Arnolda L, Flicker L. Cognitive and brain changes associated with ischaemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1769-1776.
114. Kumar R, Woo MA, Birrer BV, Macey PM, Fonarow GC, Hamilton MA, Harper RM. Mammillary bodies and fornix fibers are injured in heart failure. *Neurobiol Dis* 2009; 33: 236-242.
115. Pan A, Kumar R, Macey PM, Fonarow GC, Harper RM, Woo MA. Visual assessment of brain magnetic resonance imaging detects injury to cognitive regulatory sites in patients with heart failure. *J Card Fail* 2013; 19: 94-100.
116. Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Fail Rev* 2015; 20: 561-571.
117. Lee CW, Lee JH, Kim JJ, Park SW, Hong MK, Kim ST, et al. Cerebral metabolic abnormalities in congestive heart failure detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1196-1202.

118. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Furukawa K, Arai H, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Hippocampal blood flow abnormality associated with depressive symptoms and cognitive impairment in patients with chronic heart failure. *Circulation J* 2016; 80: 1773-1780.
119. Woo MA, Ogren JA, Abouzeid CM, Macey PM, Sairafian KG, Saharan PS, Thompson PM, Fonarow GC, Hamilton MA, Harper RM, Kumar R. Regional hippocampal damage in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015; 17:494-500.
120. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry* 2000; 48: 813-29.
121. Skotzko CE, Krichten C, Zietowski G, et al. Belzung C, Willner P, Philippot P. Depression: from psychopathology to pathophysiology. *Current Opinion in Neurobiology* 2015; 30: 24–30.
122. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213:93-118.

123. Pandya M, Altinay M, Malone D, Anand A. Where in the Brain is Depression? *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14: 634-642.
124. Sacher J, Neumann J, Fünfstück T, Soliman A, Villringer A, Schroeter ML. Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *J Aff Disorders* 2012; 140: 142–148.
125. Milak MS, Parsey RV, Keilp J, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ. Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depression disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:397-408.
126. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Friston KJ, Frackowiak RS. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1992; 55: 768-73.
127. Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jager M, Kummler P, et al. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunction in major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 316-25.
128. Grubb NR, Fox KA, Smith K, Best J, Blane A, Ebmeier KP, Glabus MF, O'Carroll RE. Memory impairment in out-of-hospital cardiac arrest survivors is associated with global reduction in

brain volume, not focal hippocampal injury. *Stroke* 2000; 31: 1509-1514.

129. Arnone D. Functional MRI findings, pharmacological treatment in major depression and clinical response. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2019; 91: 28-37.
130. Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 21-31.
131. Salzman CD, Fusi S. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci.* 2010; 33:173-202.
132. Bouret S, Richmond BJ. Ventromedial and orbital prefrontal neurons differentially encode internally and externally driven motivational values in monkeys. *J Neurosci* 2010; 23: 30: 8591-8601.
133. Murray E, Wise S, Drevets W. Localization of dysfunction in major depressive disorder: Prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e43-e54.
134. Young C, Chen T, Nusslock R, Keller J, Schatzberg A, menon V. Anhedonia and general distress show dissociable

ventromedial prefrontal cortex connectivity in major depressive disorder. *Translational Psychiatry* 2016; 6: e810.

135. Rolls ET. The orbitofrontal cortex and emotion in health and disease, including depression. *Neuropsychologia* 2019; 128: 14-43.
136. Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 11-20.
137. Baxter L. PET studies of cerebral function in major depression and obsessive-compulsive disorder: the emerging prefrontal cortex consensus. *Annals Clin Psych* 1991; 3: 103-109.
138. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, et al. Regional cerebral glucose metabolism in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 237-52.
139. Detka J, Kurek A, Kucharczyk M, Glombik K, Basta-Kaim A, Kubera M, et al. Brain glucose metabolism in an animal model of depression. *Neuroscience* 2015; 295: 198-208.
140. Su L, Cai Y, Xu Y, Dutt A, Shi S, Bramon E. Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-

analysis of positron emission tomography studies. BMC Psychiatry 2014, 14:321

141. Lee HS, Choo H, Lee DY, Kim JW, Seo EH, Kim SG, et al. Frontal Dysfunction Underlies Depression in Mild Cognitive Impairment: A FDG-PET Study. Psychiatry Investig 2010; 7:208-214.
142. Mosconi L, Andrews R, Matthews DC. Comparing Brain Amyloid Deposition, Glucose Metabolism, and Atrophy in Mild Cognitive Impairment with and without a Family History of Dementia. Journal of Alzheimer's Disease 2013; 35:509-524
143. Guze BH, Baxter LR, Schwartz JM, Szuba MP, Mazziotta JC, Phelps ME. Changes in glucose metabolism in dementia of the Alzheimer type compared with depression: A preliminary report. Psychiatry research: Neuroimaging 1991; 40: 195-202.
144. Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zündorf G, Triemer A, Lüdecke S, Winiecki P, Koch R, Füchtner F, Herholz K. Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. Acta Psychiatr Scand 2004; 110: 184-94.
145. Kennedy SH, Evans KR, Krüger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, et al. Changes in Regional Brain Glucose Metabolism Measured with Positron Emission Tomography After Paroxetine

Treatment of Major Depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 899– 905.

146. Kim MS, Kim JS, Yun SC, Lee CW, Song JK, Park SW, Kim JJ. Association of cerebral blood flow with the development of cardiac death or urgent heart transplantation in patients with systolic heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 354-362.
147. Almeida OP, Garrido GH, Etherton-Beer C, Lautenschlager NT, Arnold L, Alfonso H, Flicker L. Brain and mood changes over 2 years in healthy controls and adults with heart failure and ischaemic heart disease. *Eur J Heart fail* 2013; 15: 850-858.
148. Alosco M, Spitznagel M, Raz N, Cohen R, Raz N, Sweet L, Josephson R, Hughes J, Rosneck J, Gunstad J. Reduced cerebral perfusion predicts greater depressive symptoms and cognitive dysfunction at a one year follow-up in patients with heart failure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29: 428-436.
149. Watanabe T. Is the brain the alternative therapeutic target for heart failure? *Circulation J* 2016; 80: 1702-03.
150. Havakuk O, King KS, Grazette L, Yoon AJ, Fong M, Bregman N, Elkayam U, Kloner RA. Heart failure-induced brain injury. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1609-16.

151. Doehner W, Ural D, Haeusler KG, Čelutkienė J, Bestetti R, Cavusoglu Y, Pena-Duque MA, Glavas D, Iavoviello M, Laufs U, Marmol Alvear R, Mbakwem A, Piepoli MF, Rosen SD, Tsivgoulis G, Vitale C, Yilmaz MB, Anker SD, Filippatos G, Seferovic P, Coats A, Ruschitzka F. Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 199-215.
152. Erkelens CD, van der Wal HH, de Jong BM, Elting JW, Renken R, Gerritsen M, van Laar PJ, van Deursen VM, van der Meer P, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Luijckx GJ. Dynamics of cerebral blood flow in patients with mild non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 261-8.
153. Thie J. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004; 45:1431-1434.
154. Huang SC. "Anatomy of SUV". *Nuclear medicine and Biology* 2000; 27: 643-646.
155. Lu X, Li X, Hacker M, Zhang X. Brain glucose metabolism was decreased in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular dysfunction: insights from functional and



metabolic of 18F-FDG PET/CT imaging. *J Nucl Med* 2017; 58 (Suppl 1): Abstract.

156. Jonas DE, Feltner C, Amick H, Sheridan S, et al. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014; 161:336–346.
157. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28:1–39-e14.
158. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure". *NEJM* 2002; 347: 161–7.
159. Bhalla V, Willis S, Maisel AS. "B-type natriuretic peptide: the level and the drug--partners in the diagnosis of congestive heart failure". *Congestive Heart Failure* 2004; 10: 3–27.
160. Luther S, McCullough PA, Havranek EP, Rumsfeld JS, Jones PG, Heidenreich PA, et al. The relationship between B-

type natriuretic peptide and health status in patients with heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: 414-21.

161. Hogenhuis J, Jaarsma T, Voors A, Hillege H, Lesman I, van Veldhuisen D. Correlates of B-type natriuretic peptide and 6-min walk in heart failure patients. *International Journal of Cardiology* 2006; 108: 63-67.
162. Karavidas A, Lazaros G, Matsakas E, Farmakis D, Parissis J, Paraskevoidis I, et al. Clinical value of B-type natriuretic peptide for the assessment of left ventricular filling pressures in patients with systolic heart failure and inconclusive tissue Doppler indexes. *Heart and Vessels* 2008; 23: 181–186.
163. Madamanchia C, Alhosainib H, Sumidaa A, Runge M. Obesity and Natriuretic Peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and Diagnostic Implications for Heart Failure. *Int J Cardiol.* 2014; 176: 611–617.
164. Ru-Yi Xu, Xiao-Fa Zhu, Ye Yang, Ping Ye. High-sensitive cardiac troponin T. *Journal of Geriatric Cardiology* 2013; 10: 102–109.
165. Evans J, Dobbin S, Pettit S, Di Angelantonio E, Willeit P. High-Sensitivity Cardiac Troponin and New-Onset Heart Failure. A Systematic Review and Meta-Analysis of 67,063 Patients with

- 4,165 Incident Heart Failure Events. *JACC: Heart Failure* 2018; 6: DOI: 10.1016/j.jchf.2017.11.003.
166. Sato Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Cardiac troponin and heart failure in the era of high-sensitivity assays. *Journal of Cardiology* 2012; 60: 160-167.
167. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R, Jay N. Cohn, for the Val-HeFT Investigators. C-Reactive Protein in Heart Failure Prognostic Value and the Effect of Valsartan. *Circulation*. 2005; 112:1428–1434.
168. Green C, Porter C, Bresnahan D, Spertus J. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *JACC* 2000; 35: 1245-1255.
169. Luther SA, McCullough PA, Havranek EP, Rumsfeld JS, Jones PG, Heidenreich PA, Peterson ED, Rathore SS, Krumholz HM, Weintraub WS, Spertus JA, Masoudi FA; The relationship between B-type natriuretic peptide and health status in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2005; 11:414-21.
170. Parissis JT, Nikolaou M, Farmakis D, Paraskevidis IA, Bistola V, Venetsanou K, Katsaras D, Filippatos G, Kremastinos

DT. Self-assessment of health status is associated with inflammatory activation and predicts long-term outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11:163-9.

171. Rector TS, Francis GS, Cohn JN. Patient's self-assessment of their congestive heart failure. Part 1: Patient perceived dysfunction and its poor correlation with exercise tests. *Heart Failure.* 1987; October/November: 192-196.

172. Rector TS, Francis GS, Cohn JN. Patient's self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Failure.* 1987; October/November: 198-209.

173. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnissos D, Middleton N, Sourtzi P, Lemonidou C, Barberis VI, Avraamides P, Christodoulou A, Ioannides M, Papathanassoglou E. Evaluation of the psychometric properties of the Greek version of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2013; 33:229-33.

174. Garin O, Herdman M, Vilagut G, Ferrer M, Ribera A, Rajmil L, Valderas JM, Guillemin F, Revicki D, Alonso J. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a

systematic, standardized comparison of available measures.

Heart Fail Rev. 2014 May; 19:359-67.

175. Derek Y, Novak E, Platts A, Nassif ME, MD, LaRue SJ, Vader JM. Comparison of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in Predicting Heart Failure Outcomes. JACC 2016; 67: 13 (Suppl).
176. Hlatky M, Boineau R, Higginbotham M, Lee K, Mark D, Califf R, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). Am J Cardiol 1989; 64: 651- 654.
177. Wilson Tang WH, Topol EJ, Fan Y, Wu Y, Cho L, Stevenson C, Stephen GE, Hazen SL. Prognostic Value of Estimated Functional Capacity Incremental to Cardiac Biomarkers in Stable Cardiac Patients. J Am Heart Assoc. 2014; 3:e000960.
178. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. Journal of Personality Assessment 1996; 67: 588–97.

179. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 1988; 8: 77-100.
180. Lahlou-Laforet K, Ledru F, Niarra R, Consoli; PANIC investigators. Validity of Beck Depression Inventory for the assessment of depressive mood in chronic heart failure patients. *J Affect Disord* 2015; 184: 256-260.
181. Zung, WW "A self-rating depression scale". *Archives of General Psychiatry* 1965; 12: 63–70.
182. Anagnostopoulou T, Kioseoglou G. The modified Greek anxiety scale of Spielberg: a study on a larger sample of healthy population. *Psychometric tools in Greece. Athens 2002: Greek Letters* (text in Greek).
183. Folstein M, Folstein S. "Mini Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189-198.
184. O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, Ivnik RJ, Graff-Radford NR, Petersen RC, Lucas JA. Detecting Dementia with the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Highly Educated Individuals. *Arch Neurol*. 2008; 65: 963–967.

185. Zhang Y. Optimal multi-level Thresholding based on Maximum Tsallis Entropy via an Artificial Bee Colony Approach. *Entropy* 2011 13: 841–859.
186. Masa-Ah P, Soongsathitanon. A novel SUV calculation of PET DICOM files using MATLAB. New aspects of applied informatics, biomedical electronics & informatics and communications, P.N.E. Mastorakis, Eds., Ed: WSEAS Press, 2010; 413-416.
187. Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernet A, Hallett W, Reed L, Marsden P, Amiel S. The Role of Insulin in Human Brain Glucose Metabolism: An <sup>18</sup>Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography Study. *Diabetes* 2002; 51: 3384-3390.
188. Hirvonen J, Virtanen k, Nummenmaa L, Hannukainen J, Honka MJ, Bucci M, Nesterov S, Parkkola R, Rinne J, Iozzo P, Nuutila P. Effects of insulin on Brain glucose metabolism in impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2011; 60: 443-447.
189. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. <sup>18</sup>-FDG-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with MCI. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.