

**Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε. ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ**

**ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ
Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Γ.Ν.Α «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Α. ΣΙΔΕΡΗΣ**

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ**

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Δ. ΚΑΡΑΜΙΧΑΛΑΚΗΣ
Καρδιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2021

Ημερομηνία έναρξης διδακτορικής διατριβής:

Οκτώβριος 2016

Ημερομηνία υποστήριξης της διδακτορικής διατριβής:

Ιούλιος 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γεράσιμος Φιλιππάτος (Επιβλέπων), Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιωάννης Παρίσης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιγνάτιος Οικονομίδης, Καθηγητής Καρδιολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γεράσιμος Φιλιππάτος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιωάννης Παρασκευαΐδης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιωάννης Παρίσης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Κωνσταντίνος Τσιούφης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Χαράλαμπος Βλαχόπουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιγνάτιος Οικονομίδης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Κωνσταντίνος Γκατζούλης, Καθηγητής Καρδιολογίας

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Γεράσιμος Σιάσος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

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

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ (μετάφραση)

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα

Αφιερώνεται στους δασκάλους μου και στην οικογένεια μου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδοθηλιακή λειτουργία κατέχει κύριο ρόλο στις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων, ενώ η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συνδέεται με την αθηρογένεση και δυσμενείς επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η μείωση της αρτηριακής ενδοτικότητας οδηγεί σε αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, αύξηση της πίεσης παλμού και του μεταφόρτιου, προκαλώντας δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία η οποία έχει διαπιστωθεί ότι συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα.

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού μέσω της αμφικοιλιακής βηματοδότησης είναι μία καθιερωμένη θεραπεία για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως και ηλεκτρικό δυσσυγχρονισμό, με διαπιστωμένα οφέλη στη θνητότητα και νοσηρότητα, αλλά και στη ποιότητα ζωής. Παρ' ότι βρίσκεται στη τρίτη δεκαετία εφαρμογής, η επίδραση της στις αγγειακές ελαστικές ιδιότητες και στην ενδοθηλιακή λειτουργία δεν έχει διερευνηθεί πλήρως. Ως εκ τούτου, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η μελέτη της λειτουργίας του αγγειακού δικτύου ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν αμφικοιλιακή βηματοδότηση.

Στην παρούσα μελέτη ερευνήθηκε η επίδραση της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, συνδυάζοντας αναίμακτους δείκτες αξιολόγησης της αγγειακής λειτουργίας μαζί με την κοιλιακή-αρτηριακή σύζευξη. Επίσης, δευτερευόντως, μελετήθηκαν αυτοί οι δείκτες αγγειακής λειτουργίας ως πιθανοί προγνωστικοί δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού. Το ενδιαφέρον για τέτοιους δείκτες είναι υψηλό, γιατί πάρα το γεγονός ότι πρόκειται για μία δαπανηρή θεραπεία με δυνητικές επιπλοκές, πολλοί ασθενείς που λαμβάνουν αμφικοιλιακή βηματοδότηση δεν εμφανίζουν το αναμενόμενο όφελος και μάλιστα μερικοί από αυτούς εμφανίζουν ακόμα και κλινική επιδείνωση. Συγκεκριμένα το ποσοστό ασθενών που δεν εμφανίζει ανταπόκριση στη συγκεκριμένη θεραπεία βάσει δημοσιευμένων στοιχείων πλησιάζει το 30% και επιδιώκεται περαιτέρω διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας σε μηχανικό και ηλεκτρικό επίπεδο, της αγγειακής λειτουργίας καθώς η αριστερή κοιλία, η αορτική βαλβίδα, η αορτή και τα περιφερικά αγγεία είναι μέρη ενός κυκλώματος με ισχυρή αλληλεπίδραση. Η μελέτη αυτή ανέδειξε τη σημασία της αγγειακής συνιστώσας στην κοιλιακή-αρτηριακή σύζευξη και παρουσίασε πως η βελτίωση των αρτηριακών ελαστικών ιδιοτήτων ευοδώνει την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Βιογραφικό σημείωμα

Νικόλαος Δημητρίου Καραμιχαλάκης

Καρδιολόγος

ΣΤ΄ καρδιολογική κλινική, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ

Εκπαίδευση & Ακαδημαϊκοί Τίτλοι

- Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, 2001-2008
- Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Υποψήφιος διδάκτωρ με θέμα διατριβής «Επίδραση της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού στη λειτουργία του αγγειακού δικτύου», 2016 έως σήμερα
- Πανεπιστήμιο Ζυρίχης. Μεταπτυχιακό πρόγραμμα μαθημάτων στην Καρδιακή Ανεπάρκεια (3rd Postgraduate Course in Heart Failure) που διοργανώνεται από Heart Failure Association, European Heart Academy, European Society of Cardiology και University Hospital Zurich. 2018-2019

Επαγγελματικές Πιστοποιήσεις:

- Ιατρική Άδεια Άσκησης Επαγγέλματος (Ελλάδα, 2008)
- Τίτλος Ειδικότητας Καρδιολογίας (Ελλάδα, 2018)
- Εκπαίδευση στην εμφύτευση καρδιακών συσκευών (βηματοδότες, απινιδιστές-καρδιομετατροπείς, αμφικολιακοί βηματοδότες) (Ελλάδα 2018)

Μέλος Εταιριών

- ESC Professional Member
- EHRA Ivory Member
- HFA Regular member

Επαγγελματική προϋπηρεσία

- Δεκέμβριος 2009 – Φεβρουάριος 2012: Ειδικευόμενος Παθολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Λήμνου
- Μάιος 2012 – Σεπτέμβριος 2013: Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου

- Σεπτέμβριος 2013 – Αύγουστος 2014: Υπηρεσία Υπαίθρου στο Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου στη Καρδιολογική κλινική
- Σεπτέμβριος 2014- Σεπτεμβριος 2017: Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
- Σεπτέμβριος 2017- Ιούλιος 2018: Έμμισθος ειδικευόμενος Καρδιολογίας σε παράταση και εν συνεχεία ειδικός καρδιολόγος στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο με ενασχόληση στις εμφυτεύσεις καρδιακών συσκευών (βηματοδότες, καρδιομετατροπείς- απινιδιστές) και το ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο.
- Ιούλιος 2018 έως Δεκέμβρης 2019: Επικουρικός Καρδιολόγος στο Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου «Ανδρέας Παπανδρέου».
- Ιανουάριος 2020 έως σήμερα: Επιμελητής Β΄ στην Στ΄ Καρδιολογική κλινική, Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ.

Κλινικό & Ερευνητικό Ενδιαφέρον

- Κλινικό ενδιαφέρον: εμφυτεύσιμες καρδιακές συσκευές, αρρυθμίες, επεμβατική καρδιολογία, καρδιακή ανεπάρκεια
- Ερευνητικό ενδιαφέρον: εμφυτεύσιμες καρδιακές συσκευές, αρρυθμίες, επεμβατική καρδιολογία, καρδιακή ανεπάρκεια
- Ερευνητής στις μελέτες ENGAGE AF, FOURIER, CRYSTAL AF

Διακρίσεις & Βραβεία

- Φεβρουάριος 2018: Υποτροφία από τον EHRA με τη μορφή συμμετοχής στο EHRA observational program στο Hospital Clinic στη Βαρκελώνη στο αρρυθμιολογικό εργαστήριο.
- Ιανουάριος 2020: Βραβείο 3ης καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στο συνέδριο της Εταιρείας Μελέτης της Καρδιακής Ανεπάρκειας για την εργασία με τίτλο «Η κοιλιακή-αρτηριακή σύζευξη προβλέπει την ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού».

Πρόσφατες Δημοσιεύσεις

- Association of ventricular-arterial interaction with the response to cardiac resynchronization therapy

Nikolaos Karamichalakis, Ignatios Ikonomidis, John Parissis, Panagiotis Simitsis, Gerasimos Filippatos

Eur J Heart Fail. 2021 Apr 9. doi: 10.1002/ejhf.2186.

·The association of hematological indices with the response to cardiac resynchronization therapy: a single-center study.

Bazoukis G, Saplaouras A, Letsas KP, Yeung C, Xydonas S, **Karamichalakis N**, Thomopoulos C, Manolatos D, Papathanakos G, Vlachos K, Tse G, Korantzopoulos P, Efremidis M, Sideris A, Naka KK.

Hippokratia. 2019 Jul-Sep;23(3):118-125.PMID: 32581497

· Predictors of Adverse Outcomes in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Observational Studies.

Bazoukis G, Letsas KP, Thomopoulos C, Tse G, Korantzopoulos P, Naka KK, Kalfakakou V, Vlachos K, Bazoukis X, Papadatos SS, Michelongona P, Saplaouras A, Georgopoulos S, **Karamichalakis N**, Asvestas D, Liu T, Efremidis M, Sideris A, Tsioufis C, Baranchuk A, Stavrakis S.

Cardiol Rev. 2019 Jul/Aug;27(4):189-197. doi: 10.1097/CRD.000000000000220.

· Safety, long-term outcomes and predictors of recurrence following a single catheter ablation procedure for atrial fibrillation. Efremidis M, Letsas KP, Georgopoulos S, **Karamichalakis N**, Vlachos K, Lioni L, Bazoukis G, Saplaouras A, Sakellaropoulou A, Kolokathis AM, Rokiza A, Anagnostou A, Valkanas K, Sideris A.

Acta Cardiol. 2018 Oct 10:1-6. doi: 10.1080/00015385.2018.1494114.

· Targeted ablation of specific electrogram patterns in low-voltage areas after pulmonary vein antral isolation in persistent atrial fibrillation: Termination to an organized rhythm reduces atrial fibrillation recurrence. Efremidis M, Vlachos K, Letsas KP, Bazoukis G, Martin R, Frontera A, Asvestas D, Saplaouras A, Kitamura T, Georgopoulos S, Valkanas K, **Karamichalakis N**, Takigawa M, Sideris A, Derval N, Sacher F, Jais P.J Cardiovasc Electrophysiol. 2018 Oct 4. doi: 10.1111/jce.13763.

· Implantable devices to monitor patients with heart failure.

Karamichalakis N, Parissis J, Bakosis G, Bistola V, Ikonomidis I, Sideris A, Filippatos G.

Heart Fail Rev. 2018 Nov;23(6):849-857. doi: 10.1007/s10741-018-9742-8. Review.

· Intermuscular implantation technique for subcutaneous cardioverter-defibrillators. Letsas KP, Xydonas S, **Karamichalakis N**, Efremidis M, Manolatos D, Bazoukis G, Asvestas D, Vlachos K, Georgopoulos S, Saplaouras A, Winter J, Sideris A.

Herz. 2018 Feb 21. doi: 10.1007/s00059-018-4688-0.

· Impact of baseline renal function on all-cause mortality in patients who underwent cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. Bazoukis G, Letsas KP, Korantzopoulos P, Thomopoulos C, Vlachos K, Georgopoulos S, **Karamichalakis N**, Saplaouras A, Efremidis M, Sideris A.

J Arrhythm. 2017, Oct;33(5):417-423. doi: 10.1016/j.joa.2017.04.005. Epub 2017 May 1. Review

· Low-voltage areas detected by high-density electroanatomical mapping predict recurrence after ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Vlachos K, Efremidis M, Letsas KP, Bazoukis G, Martin R, Kalafateli M, Lioni L, Georgopoulos S, Saplaouras A, Efremidis T, Liu T, Valkanas K, **Karamichalakis N**, Asvestas D, Sideris A.

J Cardiovasc Electrophysiol. 2017 Dec;28(12):1393- 1402. doi: 10.1111/jce.13321.

· Adenosine-guided radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized control trials. Letsas KP, Georgopoulos S, Efremidis M, Liu T, Bazoukis G, Vlachos K, **Karamichalakis N**, Lioni L, Sideris A, Ehrlich JR.

J Arrhythm. 2017 Aug;33(4):247-255. doi: 10.1016/j.joa.2017.02.002. Epub 2017 Mar 28. Review.

· Safety and efficacy of DOACs vs acenocoumarol in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. Vlachos K, Efremidis M, Bazoukis G, Letsas KP, Saplaouras A, Georgopoulos S, Karamichalakis N, Rokiza A, Sakellaropoulou A, Kolokathis AM, Efremidis T, Asvestas D, Sideris A.

Clin Cardiol. 2017 Oct;40(10):847-852. doi: 10.1002/clc.22734.

· Right ventricular outflow tract high-density endocardial unipolar voltage mapping in patients with Brugada syndrome: evidence for electroanatomical abnormalities. Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Georgopoulos S, **Karamichalakis N**, Asvestas D, Valkanas K, Korantzopoulos P, Liu T, Sideris A.

Europace. 2018 Jun 1;20(F11):f57-f63. doi: 10.1093/europace/eux079.

· Catheter ablation of anteroseptal accessory pathways from the aortic cusps: A case series and a review of the literature. Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Georgopoulos S, **Karamichalakis N**, Saplaouras A, Xydonas S, Valkanas K, Sideris A.

J Arrhythm. 2016 Dec;32(6):443-448. Epub 2016 Apr 19. Review.

· Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management. Letsas KP, Georgopoulos S, Vlachos K, **Karamichalakis N**, Liatakis I, Korantzopoulos P, Liu T, Efremidis M, Sideris A.

J Atr Fibrillation. 2016 Aug 31;9(2):1413. doi: 10.4022/jafib.1413. eCollection 2016 Aug-Sep. Review.

· Efficacy and safety of novel anticoagulants in the elderly. **Karamichalakis N**, Georgopoulos S, Vlachos K, Liatakis I, Efremidis M, Sideris A, Letsas KP.

J Geriatr Cardiol. 2016 Aug;13(8):718- 723. Review.

· Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. **Karamichalakis N**, Letsas KP, Vlachos K, Georgopoulos S, Bakalakos A, Efremidis M, Sideris A.

Vasc Health Risk Manag. 2015 Oct 27;11:555-62. doi: 10.2147/VHRM.S83664. eCollection 2015. Review.

· Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives. Vlachos K, Letsas KP, Korantzopoulos P, Liu T, Georgopoulos S, Bakalakos A, **Karamichalakis N**, Xydonas S, Efremidis M, Sideris A.

World J Cardiol. 2016 Mar 26;8(3):267-76. doi: 10.4330/wjc.v8.i3.267. Review.

Εργασίες- ομιλίες συνεδρίων

A coronary cameral fistula in a patient post CABG. Imaging and classification (αναρτημένη ανακοίνωση)

N. Καραμιχαλάκης, Σ. Γεωργόπουλος, Κ. Λαμπρόπουλος Αιμοδυναμικό Εργαστήριο, Β' Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ευαγγελισμός 38^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Percutaneous Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Defect Occlusion Under Intracardiac Echocardiography Guidance. (ελεύθερη ανακοίνωση)

C. Kavnouras¹, E. Vavouranakis², S. Vaina², K. Lampropoulos¹, **N. Karamichalakis¹**, G. Bazoukis¹, D. Tousoulis²

¹ Department of Cardiology, Evaggelismos, General Hospital of Athens, Greece

² A' Cardiology Department, University of Athens

38^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Θρομβοπενία μετά από χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. (αναρτημένη ανακοίνωση)

Κ. Λαμπρόπουλος, Α. Σακελλαροπούλου, Γ. Μπαζούκης, Α. Μ. Κολοκάθης, **N. Καραμιχαλάκης**, Σ. Γεωργόπουλος, Α. Σαπλαούρας, Π. Μιληλής, Μ. Αργυρίου, Π. Δεδεηλίας, Χ. Χαρίτος Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός" 39^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Cardiac Resynchronization Therapy improves Endothelial Dysfunction in patients with Chronic Heart Failure (αναρτημένη ανακοίνωση)

N. Καραμιχαλάκης¹, Ι. Παρίσης², Ι. Οικονομίδης², Σ. Ξυδώνας¹, Κ. Λέτσας¹, Δ. Μανωλάτος¹

, Γ. Μπαζούκης¹, Μ. Εφραιμίδης¹, Αντ. Σιδέρης¹, Γ. Φιλιππάτος² ¹Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός"
²Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α Αττικών
39ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

His bundle pacing as a solution for Cardiac Resynchronization Therapy: Initial encounter
(αναρτημένη ανακοίνωση)

Ν. Καραμιχαλάκης, Κ. Λέτσας, Σ. Ξυδώνας, Δ. Μανωλάτος,
Δ. Ασβεστάς, Α. Σακελλαροπούλου, Μ. Εφραιμίδης, Αντ. Σιδέρης
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός"
39ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Σοβαρή αναστρέψιμη θρομβοπενία μετά από χορήγηση τιροφιμπάνης. (ελεύθερη ανακοίνωση)

Α. Σακελλαροπούλου, Αθ. Σαπλαούρας, Ε. Κωνσταντινίδου, Γ. Μπαζούκης, Π. Μιληλής, **Ν. Καραμιχαλάκης**, Δ. Ασβεστάς, Α. Μιχαήλ Κολοκάθης, Αικ. Αναγνώστου, Δ. Μανωλάτος, Κ. Λαμπρόπουλος, Λ. Παππάς, Ι. Λακουμέντας, Αντ. Σιδέρης
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός"
39ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Optical coherence tomography visualization of stent deformation after sirolimus-eluting stent implantation: a case report (αναρτημένη ανακοίνωση)

Ν. Καραμιχαλάκης, Στ. Γεωργόπουλος, Α. Σακελλαροπούλου, Α. Κολοκάθης, Κ. Λαμπρόπουλος
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Ευαγγελισμός"
39ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Υψηλή έκφυση της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας από την ανιούσα αορτή. (αναρτημένη ανακοίνωση)

Ν. Παπαγιαννης, Δ. Σταυριανάκης, Β. Τοπτσή, Κ. Καστίλης, Τ. Γιακουμάκης, Α. Νούλη, Μ. Παπαοικονόμου, **Ν. Καραμιχαλάκης**, Ν. Μόσχος¹ ¹Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου, ²Αιμοδυναμικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου
40ό Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Improvement in endothelial function and arterial elastic properties facilitates response to cardiac resynchronization therapy (αναρτημένη ανακοίνωση)

N D Karamichalakis (Athens,GR), I Ikonmidis (Athens,GR), J Parissis (Athens,GR), P Simitsis (Athens,GR), S Xydonas (Athens,GR), K Letsas (Athens,GR), D Manolatos (Athens,GR), M Efremidis (Athens,GR), A Sideris (Athens,GR), G Filippatos (Athens,GR)
ESC congress, Paris 2019

Hospitalizations for acutely decompensated heart failure over one year: a single center result. (αναρτημένη ανακοίνωση)

N. Καραμιχαλάκης, Κ. Δήμητρα, Χ. Φλεβάρη, Α. Νούλη, Ν. Παπαγιάννης, Τ. Γιακουμάκης, Κ. Κατσιλής, Μ. Παπαοικονόμου, Ν. Μόσχος Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου
40ό Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Ventricular-arterial interaction predicts response to cardiac resynchronization therapy: a link with improvement of endothelial function and arterial elastic properties (ελεύθερη ανακοίνωση)

N Karamichalakis (Athens,GR), I Ikonmidis (Athens,GR), J Parissis (Athens,GR), P Simitsis (Athens,GR), S Xydonas (Athens,GR), K Letsas (Athens,GR), D Manolatos (Athens,GR), K Vlachos (Athens,GR), S Georgopoulos (Athens,GR), M Efremidis (Athens,GR), A Sideris (Athens,GR), G Filippatos (Athens,GR)
EuroEcho, Vienna 2019

Ο ρόλος της κοιλιακής αρτηριακής σύζευξης στις καρδιαγγειακές παθήσεις- θεραπευτικές παρεμβάσεις (ομιλία)

Νικόλαος Καραμιχαλάκης
Πανελλήνιο συνέδριο Ομάδων εργασίας, Θεσσαλονίκη 2019

Η Κοιλιακή αρτηριακή σύζευξη προβλέπει την ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού

Νικόλαος Καραμιχαλάκης
3^ο βραβείο προφορικής ανακοίνωσης
21^ο Πανελλήνιο συνέδριο Καρδιακής ανεπάρκειας, 2020

- CoChairman EHRA congress 2020. Placing the LV lead, finding the sweetspot

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Αγγειακό ενδοθήλιο – Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	
1.1 Ο ρόλος του ενδοθηλίου στην αγγειακή λειτουργία.....	15
1.2 Ο ρόλος του ενδοθηλίου στη παθοφυσιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	18
1.3 Ο ρόλος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.....	19
1.4 Μέθοδοι εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας.....	21
2. Αγγειακό δίκτυο	
2.1 Δομή και λειτουργία του αγγειακού δικτύου.....	23
2.2 Ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού δικτύου.....	24
2.3 Ανάλυση κυματομορφής αορτικής πίεσεως.....	26
2.4 Κλινική σημασία της αορτικής σκληρίας.....	28
2.5 Μέθοδοι εκτίμησης των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών.....	28
3. Κοιλιακή-αρτηριακή σύζευξη	
3.1 Παθοφυσιολογία της κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης.....	31
3.2 Μέθοδοι εκτίμησης της κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης.....	34
3.3 Εφαρμογές της κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης.....	41
3.4 Καρδιακή ανεπάρκεια και κοιλιακή-αρτηριακή σύζευξη.....	42
4. Καρδιακή ανεπάρκεια	
4.1 Ορισμός, ταξινόμηση, αιτιολογία.....	46
4.2 Θεραπευτικές επιλογές.....	48
4.3 Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.....	50
4.4 Καρδιακή ανεπάρκεια και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.....	53

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Εισαγωγή.....	57
2.Σχεδιασμός/μέθοδοι μελέτης.....	59
3.Αποτελέσματα.....	63
4.Συζήτηση.....	79
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ.....	81
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	95

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Αγγειακό ενδοθήλιο – Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

1.1 Ο ρόλος του ενδοθηλίου στην αγγειακή λειτουργία

Το ενδοθήλιο αποτελείται από μια μονήρη στιβάδα πλακωδών κυττάρων, που επενδύει την εσωτερική επιφάνεια του τοιχώματος των αρτηριών, φλεβών και τριχοειδών, του λεμφικού συστήματος, των καρδιακών τοιχωμάτων και των καρδιακών βαλβίδων. Εκ θέσεως, σχηματίζει φραγμό μεταξύ του κυκλοφορούντος αίματος και του αρτηριακού τοιχώματος, κωλύοντας την είσοδο των έμμορφων συστατικών του αίματος και τη δημιουργία θρόμβων. Περιεγράφηκε ως ενδοθήλιο για πρώτη φορά το 1865 από τον Σουηδό ανατόμο Wilhelm His και ως και τα τέλη της δεκαετίας του 1970, θεωρούνταν μία απλή ημιπερατή μεμβράνη με λειτουργία φραγμού.(1-3)

Σήμερα πλέον γνωρίζουμε ότι το ενδοθήλιο είναι αυτοτελές μεταβολικό όργανο με αυτοκρινείς, παρακρινικές και ενδοκρινικές δράσεις με πολλαπλές λειτουργίες. Το ενδοθήλιο ρυθμίζει τον τόνο των αγγείων και την αιματική ροή. Σε φυσιολογικές καταστάσεις επικρατεί η αγγειοδιασταλτική δράση εκλυόμενη από τους αντίστοιχους παράγοντες, ενώ αντιθέτως προκαλείται αγγειοσύσπαση όταν επικρατούν οι αντίστοιχοι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες.(1, 2, 4) Παρουσιάζει εκλεκτική διαπερατότητα, και ελέγχει την είσοδο μορίων από την κυκλοφορία του αίματος, με τη δράση μορίων του υπενδοθηλιακού χώρου όπως οι ιντεγκρίνες, η λαμινίνη, η φιμπρονεκτίνη και γλυκοζαμινογλυκάνες. Επίσης, ελέγχει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος και την πηκτικότητα του αίματος, καθώς μέσω έκλυσης μονοξειδίου του αζώτου (NO) και προστακυκλίνης μειώνει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, δεσμεύει τη θρομβίνη σε μόρια θρομβομοδουλίνης, ενεργοποιεί την πρωτεΐνης C μειώνοντας τους παράγοντες V και VII και ρυθμίζει την ινωδόλυση μέσω παραγωγής ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (t-PA) και του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI).(4-6) Συμμετέχει σε φλεγμονώδεις και ανοσολογικούς μηχανισμούς με ειδικά μόρια, τις σελεκτίνες που ελκύουν λευκοκυττάρια και με τη δράση κυτοκινών γίνεται προσκολλώνται στο ενδοθήλιο. Άλλα μόρια που συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία είναι η ιντεγκρίνη, τα μόρια προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, ICAM-2) και η ιντερλευκίνη 8 (IL-8).(7, 8) Τέλος το ενδοθήλιο παίζει ρόλο στη ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας προκαλώντας μέσω του εκλυόμενου NO γρήγορη διάσπαση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και επομένως μείωση της διάνοιξης των διαύλων ασβεστίου στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Προκαλείται έτσι αρνητική ινότροπη δράση και αύξηση της ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας.(2, 9, 10)

Οι παραπάνω πολλαπλές και εξίσου σημαντικές δράσεις επιτυγχάνονται μέσω παραγωγής από το ενδοθήλιο τοπικά ενεργών μεσολαβητών όπως του μονοξειδίου του αζώτου (NO), της προστακυκλίνης, της αγγειοτενσίνης II, της ενδοθηλίνης και του υπερπολωτικού παράγοντα του ενδοθηλίου.(1, 3, 6, 7, 9, 11)

Οι ουσίες παραγόμενες από το ενδοθήλιο και η αντίστοιχη δράση τους, παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Παραγόμενες ουσίες από το ενδοθήλιο και δράση αυτών
Αγγειοδιασταλτικές ουσίες
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Μονοξείδιο του αζώτου (NO) ▪ Προστακυκλίνη (PGI₂) ▪ Βραδυκίνη ▪ Ακετυλοχολίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη, ουσία P
Αγγειοσυσπαστικές ουσίες
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ενδοθηλίνη ▪ Αγγειοτενσίνη I και II ▪ Θρομβοξάνη A₂, προστακυκλίνη H₂, θρομβίνη, νικοτίνη
Θρομβολυτικές ουσίες
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA) ▪ Θρομβομοδουλίνη
Θρομβογόνες ουσίες
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI)
Μόρια προσκόλλησης στο ενδοθήλιο
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Διακυτταρικό προσκολλητικό μόριο (ICAM) ▪ Προσκολλητικό μόριο λευκοκυττάρων (ELAM) ▪ Αγγειοκυτταρικό προσκολλητικό μόριο (VCAM) ▪ P και E σελεκτίνη ▪ Σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας (αντιγόνο MHC II)
Αναστολείς της αθηροσκλήρωσης
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Μονοξείδιο του αζώτου (NO) ▪ Θεική ηπαράνη ▪ Προστακυκλίνη ▪ Βραδυκίνη
Αυξητικοί παράγοντες
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ιστικός αυξητικός παράγοντας (TGF-β) ▪ Αυξητικός αιμοπεταλιακός παράγοντας ▪ Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών ▪ Αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης ▪ Ενδοθηλίνη, αγγειοτενσίνη ▪ Ιντερλευκίνη (IL)

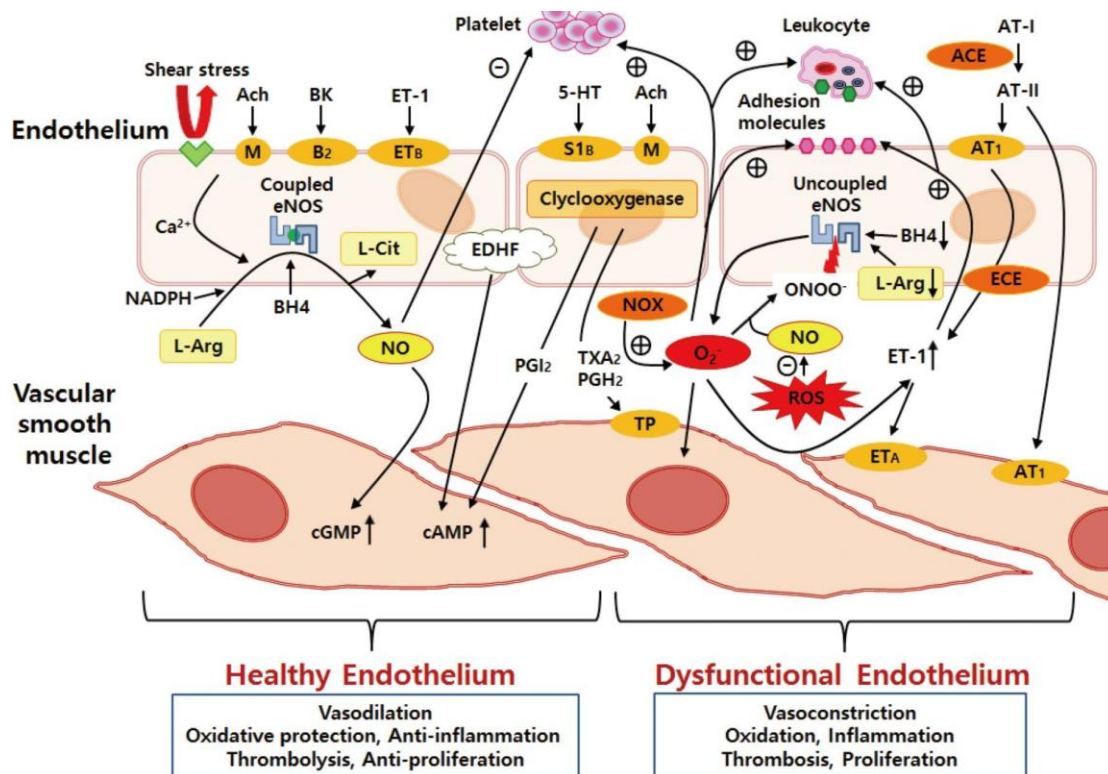
Από αυτές τις ουσίες-διαμεσολαβητές, πρωταγωνιστικό ρόλο έχει το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Παράγεται από την L-αργινίνη, με τη βοήθεια του ενζύμου ενδοθηλιακή συνθετάση του NO και συμπαραγόντων όπως της τετραϋδροβιοπτερίνης και προκαλεί αγγειοδιαστολή επαγόμενη από κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) ενεργοποιώντας τη γουανυλική κυκλάση. Επίσης δρα προστατευτικά έναντι της αγγειοσυσπασσης επαγόμενης από αγγειοσυσπαστικές ουσίες, όπως η αγγειοτενσίνη II και ενδοθηλίνη 1 (ET-1). (4, 12, 13) Το NO παρουσιάζει επιπλέον αντιαθηρογενετικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές/ινωδολυτικές ιδιότητες, καθώς αναστέλλει την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, την ενεργοποίηση και έκφραση και προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών κυτοκινών. (4, 5, 12)

Η διατμητική τάση αποτελεί τον σπουδαιότερο εκλυτικό παράγοντα για την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο και εμφανίζει ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή ανάλογη προς την ποσότητα του παραγόμενου NO. Έτσι επιτυγχάνεται η επιθυμητή σταθερή αγγειοδιαστολή καθώς ο αγγειακός τόνος και αντιστάσεις στην ηρεμία ρυθμίζονται από την εκλυόμενη ποσότητα NO.(3, 9, 12)

Ο βασικός τόνος στα μεγάλα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία βρίσκεται υπό την επήρεια αγγειοδραστικών ουσιών του πλάσματος (π.χ. επινεφρίνη, βαζοπρεσίνη) εκλυόμενων από τα έμμορφα στοιχεία του αίματος, όπως τα αιμοπετάλια (π.χ. σεροτονίνη, διφωσφορική αδενοσίνη), ή από νευρικές απολήξεις των αγγείων (π.χ. επινεφρίνη, αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο). Το ενδοθήλιο μπορεί και μεταφέρει τα παραγόμενα σήματα από το αίμα και υπό την αίσθηση των μηχανικών ασκούμενων δυνάμεων, να παράγει τις απαιτούμενες αγγειοδραστικές ουσίες, αποτελώντας καθοριστικό παράγοντα στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου.(1, 3, 11)

Εκτός όμως από την αγγειοδιαστολή, τα ενδοθήλια μπορεί να προκαλεί αγγειοσύσπαση μέσω της παραγωγής ενδοθηλίνης και άλλων αγγειοσυσπαστικών ουσιών, οι οποίες έχουν κυρίως τοπική δράση αλλά συνδράμουν και στην αρτηριακή αναδιαμόρφωση. Στην ενδοθηλιακή επιφάνεια πραγματοποιείται η μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II που εμφανίζει αγγειοσυσπαστική και προθρομβωτική δράση. Η αγγειοτενσίνη δρα ανταγωνιστικά με το NO, καθώς προάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων και μορίων προσκόλλησης την έκφραση προφλεγμονωδών και προαθηρωματικών κυτταροκινών, οδηγώντας σε αρτηριοσκλήρυνση και αθηρωμάτωση.(1, 6, 12, 13)

Η ενεργοποίηση ενδοθηλιακών μοριακών μηχανισμών, οι οποίοι αυξάνουν την έκφραση κυτταροκινών, χυμοκινών και μορίων προσκόλλησης λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, οδηγούν σε επαγωγή φλεγμονωδών διεργασιών στο αγγειακό τοίχωμα. Η μεταβολή του ενδοθηλιακού φαινοτύπου από την ισορροπημένη και ήρεμη λειτουργία σε ενεργοποιημένη κατάσταση, λόγω εισβολής ξενιστή στον οργανισμό είτε λόγω της βλαπτικής επίδρασης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, ονομάζεται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή ή δραστηριότητα του NO και ανισορροπία στην αλληλεπίδραση των προερχόμενων από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων. Ουσίες όπως η ακετυλοχολίνη (ACh), η σεροτονίνη και η ισταμίνη, οι οποίες σε ακέραιο ενδοθήλιο έχουν αγγειοδιασταλτική δράση, σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δρουν απευθείας πάνω στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και προκαλούν αγγειοσύσπαση.(1, 6, 12)



Εικόνα 1: Επιδράσεις των ενδοθηλιακών παραγόντων στη λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων και των κυκλοφορούντων ουσιών του αίματος. ACE: μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης. Ach: ακετυλοχολίνη, AT-I: αγγειοτενσίνη I; AT-II: αγγειοτενσίνη II, AT1: υποδοχέας αγγειοτενσίνης I, BH4: tetrahydrobiopterin τετραδροβιοπτερίνη, BK: βραδυκινίνη; cAMP: κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, cGMP: κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη, ECE: μετατρεπτικό ένζυμο ενδοθηλίνης, eNOS: ενδοθηλιακή συνθετάση μονοξειδίου του αζώτου, EDHF, ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγων, ETA and ETB: υποδοχέας ενδοθηλίνης A και B, ET-1: ενδοθηλίνη 1, L-Arg: L-αργινίνη, L-Cit: L-κιτρουλίνη, M: μουσακρινικός υποδοχέας, O²⁻: ανιόν του σουπεροξειδίου; ONOO⁻: υπεροξυνιτρώδες, NADPH, νικοτιναμίδο-αδενινοφωσφορικό-δινουκλεοτίδιο, NO: μονοξείδιο του αζώτου, NOX: οξειδάση του νικοτιναμίδο-αδενινοφωσφορικο-δινουκλεοτιδίου PGH₂: προσταγλανδίνη H₂, PGI₂: προσταγλανδίνη I₂, ROS: ενεργές ρίζες οξυγόνου, S1B: υποδοχέας σεροτονίνης, TP: υποδοχέας θρομβοξάνης (προστανοειδής υποδοχέας), TXA₂: θρομβοξάνη, 5-HT: σεροτονίνη, ⊖: αναστολή, ⊕: stimulation (Από Park and Park Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches DOI:10.3346/jkms.2015.30.9.1213)(14)

1.2 Ο ρόλος του ενδοθηλίου στη παθοφυσιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων

Η βλαπτική ύπαρξη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου οδηγεί σε απώλεια της φυσιολογικής ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής, προάγει φλεγμονώδεις διεργασίες και την έκφραση προθρομβωτικών μηχανισμών, που ευθύνονται για την αθηρομάτωση. Η ενδοθηλιακή συνθετάση του NO είναι σημαντικός παράγοντας για την λειτουργία του ενδοθηλίου, καθώς υπό συγκεκριμένες συνθήκες μπορεί να

ενεργοποιήσει διεργασίες σχετιζόμενες με οξειδωτικό stress. Οι ελεύθερες ρίζες ωθούν την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου, το οποίο διαχέεται ταχέως στα κύτταρα και επιδρώντας στην πρωτεϊνική κυστεΐνη, αλλοιώνοντας τη λειτουργία των πρωτεϊνών. Όταν η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου υπερβεί τις αντιοξειδωτικές ικανότητες των κυτταρικών ενζυμικών και μη μηχανισμών, ενεργοποιούνται ζημιογόνοι ενδοθηλιακοί μηχανισμοί και εγκαθίσταται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αγγειακή νόσος.(2, 3, 11) Τα μιτοχόνδρια αποτελούν σημαντική πηγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, καθώς η μιτοχονδριακή δισμουτάση του υπεροξειδίου δρα ισορροπητικά κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Όταν προκύπτει υποξία ή μεταβολικές διαταραχές όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, με υπεργλυκαιμία και αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, η ισορροπία αυτή διαταράσσεται. Άλλες ουσίες σχετιζόμενες με οξειδωτικό stress στο ενδοθήλιο είναι η NAD(P)H οξειδάση και η οξειδάση της ξανθίνης, των οποίων η παρουσία είναι έντονη στα αγγεία ασθενών με στεφανιαία νόσο.(7, 8, 11, 13)

Στη στεφανιαία νόσο, λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) εισέρχονται και προσκολλούνται στο αρτηριακό τοίχωμα, όπου και οξειδώνονται. Η οξειδωμένη LDL (oxLDL) σηματοδοτεί την προσέλωση ενεργοποιημένων μονοκύτταρων, τα οποία ακολούθως εναποτίθενται στο ενδοθήλιο, εισέρχονται στον υπενδοθηλιακό χώρο, μετατρέπονται σε μακροφάγα και αφού προσλάβουν την oxLDL, μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Τα αφρώδη κύτταρα εκκρίνουν εκ νέου oxLDL, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, καθώς και παράγοντες που ενεργοποιούν και προσελκύουν νέα μακροφάγα στην περιοχή της βλάβης, δημιουργώντας έτσι έναν καταρράκτη επιδείνωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Τα συσσωρευμένα μακροφάγα εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες που διεγείρουν παραγωγή εξωκυττάριου συνδετικού ιστού και την αύξηση των λείων μυοκυττάρων του αγγειακού τοιχώματος. Με αυτό το τρόπο προάγεται η αθηρογένεση και η αρτηριοσκλήρυνση, που οδηγεί σε στένωση του αυλού του αγγείου και περιορισμό της αιματικής ροής. Στις αθηρωματικές στεφανιαίες αρτηρίες η ενδοθηλιοεξαρθώμενη αγγειοδιαστολή μπορεί να προκαλέσει παράδοση αγγειοσύσπαση και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επηρεάζει δυσμενώς την αρχιτεκτονική της αθηρωματικής πλάκας και προάγοντας την διάβρωση και ρήξη ευάλωτης πλάκας.(7, 8)

Σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται χαρακτηριστική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μάλιστα αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη καθώς έχει συσχετιστεί με αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας.(15) Το θέμα αυτό θα συζητηθεί εκτενώς στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

1.3 Ο ρόλος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα

Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας είναι ένας πολυδύναμος χιτώνας αποτελούμενος από πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες που επενδύει την ενδοαυλική επιφάνεια του ενδοθηλίου. Εμφανίζει δυναμική σύσταση, καθώς τα συστατικά που συνδέονται με τη μεμβράνη και τα διαλυτά συστατικά του γλυκοκάλυκα αλληλοεπιδρούν με τέτοιο τρόπο ώστε να επικρατεί σταθερότητα σε όλο το μήκος της στιβάδας του και

ισορροπία ανάμεσα στη βιοσύνθεση και την αποδόμηση των συστατικών του.(16-18)

Η στιβάδα του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα αποτελείται από πολλαπλές αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών, με πλευρικές θειικές ομάδες, δημιουργώντας αρνητικό φορτίο στην επιφάνεια της ενδοθηλιακής στιβάδας. Ελέγχεται έτσι η είσοδος μορίων βάσει του ηλεκτρικού τους φορτίου και ο υψηλής μοριακής πυκνότητας γλυκοκάλυκας ρυθμίζει την αγγειακής διαπερατότητας και την ισορροπία των ρευστών. Το αρνητικό αυτό φορτίο μπορεί να απωθεί ερυθροκύτταρα από το ενδοθήλιο μειώνοντας τις μεταξύ τους προστριβές και επίσης γλυκοκάλυκας δρα ως ασπίδα που προστατεύει έναντι της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων στο εσωτερικό των αγγείων.(16, 17)

Επιπλέον, η πρόσδεση στον γλυκοκάλυκα μορίων που κυκλοφορούν στο αίμα εμφανίζει μεταβολές που επηρεάζουν το μικροαγγειακό περιβάλλον. Η πρόσδεση ενζύμων και των υποδοχέων τους με τη στιβάδα του γλυκοκάλυκα διεγείρει τοπική αύξηση στη συγκέντρωση εκείνων των συστατικών. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η σηματοδότηση του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (fibroblast growth factor, FGF), μετά τη σύνδεση του υποδοχέα του με τον γλυκοκάλυκα. Η πρόσδεση στον γλυκοκάλυκα ουσιών του πλάσματος μπορεί να οδηγήσει σε μία τοπική κλίση συγκέντρωσης, όπως εμφανίζεται στη μεταγραφή γονιδίων που ρυθμίζουν τους αυξητικούς παράγοντες και τις αναπτυξιακές διαδικασίες. Επιπλέον η σύνδεση ενζύμων και των αγωνιστών ή αναστολέων τους στον γλυκοκάλυκα, ενισχύει τη λειτουργικότητα του προσθέτει επιπλέον αγγειοπροστατευτικό ρόλο στη στιβάδα του. Αντιπηκτικοί παράγοντες που συνδέονται με τον γλυκοκάλυκα, είναι η αντιθρομβίνη III, ο συμπαράγοντας II της ηπαρίνης, η θρομβομοντουλίνη και ο αναστολέας του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα (TFPI), συμβάλλοντας στη θρομβοανθεκτική φύση του υγιούς ενδοθηλίου.(19-21)

Τέλος, σε ερευνητικό επίπεδο έχει διαπιστωθεί ότι ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο ως ρυθμιστής και μετατροπέας των μηχανικών ενδοαγγειακών δυνάμεων. Ο γλυκοκάλυκας φαίνεται ότι μπορεί και μετατρέπει τις βιοχημικές και μηχανικές δυνάμεις σε βιοχημικά σήματα βάσει αιμοδυναμικών αλλαγών που είναι υπεύθυνες για τις μεταβολές στη διαμόρφωση της δομής του, που οδηγούν σε αλλαγές των κυτταρικών αποκρίσεων. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η αύξηση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO και η επαγόμενη αύξηση της παραγωγής NO. Υπεύθυνες για αυτή τη λειτουργία φαίνεται να είναι οι κεντρικές πρωτεΐνες του γλυκοκάλυκα οι οποίες μεταφέρουν σήματα της διατμητικής τάσεως σε ειδικές διεργασίες κυτταρικής σηματοδότησης, όπως η παραγωγή NO και η κυτταροσκελετική αναδιοργάνωση.(16, 17, 19-21)

Γίνεται αντιληπτό ότι οι λειτουργίες του γλυκοκάλυκα εξαρτώνται από την ακεραιότητα της δομής του και πιθανή διαταραχή αυτής του μπορεί να κυμαίνεται από μια περιορισμένη έκταση έως εκτεταμένη αλλοίωση της στιβάδας του. Σε φλεγμονώδεις διεργασίες όπως η σήψη, η βλάβη επαναιμάτωσης όπως προκαλείται από τη μη επαναφορά της ροής (no reflow phenomenon) αλλά και στην στεφανιαία νόσο και τον σακχαρώδη διαβήτη, φλεγμονώδεις μεσολαβητές προκαλούν

αλλοιώσεις στη δομή του γλυκοκάλυκα και προκαλούν λύση της στιβάδας του μέσω δράσης πρωτεασών και άλλων ζημιογόνων ενζύμων από φαγοκυττάρια και ενδοθηλιακά κυττάρια.(20, 21)

Η απώλεια της λειτουργικότητας του γλυκοκάλυκα, έχει διαπιστωθεί σε πειραματικές μελέτες ότι συσχετίζεται με μείωση του αποκλεισμού των ανιόντων δεξτράνης, αυξημένη πρωτεϊνική διαπερατότητα και αυξημένη σπειραματική κάθαρση αλβουμίνης καθώς και δημιουργία περιαγγειακού οιδήματος (22-25)

1.4 Μέθοδοι εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας

Η εκτίμηση της λειτουργίας του ενδοθηλίου μπορεί να διενεργηθεί αναίμακτα ή επεμβατικά, με άμεσο τρόπο μέσω προσδιορισμού της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής στη στεφανιαία και περιφερική κυκλοφορία, είτε έμμεσα μέσω μέτρησης ουσιών από το αίμα και τα ούρα, που καταδεικνύουν την ενδοθηλιακή λειτουργία.

Επεμβατικά, η εκτίμηση πραγματοποιείται με καρδιακό καθετηριασμό και έγχυση στο στεφανιαίο δίκτυο αγγειοδιασταλτικών ουσιών όπως L-NG-μονομεθυλαργινίνη, ακετυλοχολίνη, ουσία P και σεροτονίνη. Ακολουθώς, υπολογίζεται η ποσοστιαία μεταβολή της διαμέτρου του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας, αγγειογραφικά ή με τη χρήση υπερήχων. Ο έλεγχος της αγγειοδιασταλτικής απόκρισης μετά την έγχυση ακετυλοχολίνης θεωρείται ο πλέον ευαίσθητος δείκτης για την ανάδειξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε έδαφος πρώιμης αθηρωμάτωσης και μάλιστα είναι πιο ευαίσθητος και από το ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα που έχει τη δυνατότητα ανάδειξης πάχυνσης του έσω χιτώνα.(3, 18, 26)

Η έγχυση των αγγειοδραστικών ουσιών που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να εφαρμοστεί και στις περιφερικές αρτηρίες, όπως η βραχιόνια, ώστε να αποφευχθεί η διαδικακασία του καθετηριασμού και οι ανεπιθύμητες επιπλοκές από τα στεφανιαία αγγεία. Η πληθυσμογραφία μελετά την απόκριση του αγγειακού δικτύου μέσω αλλαγών στην περιοχική ροή του αίματος με έγχυση διαφόρων ουσιών στην βραχιόνια αρτηρία. Το άνω άκρο ανυψώνεται λίγο πάνω από αυτό του δεξιού κόλπου και υδραργυρικός μετρητής διατάσεως τοποθετείται στο πιο ευρύ τμήμα του βραχίονα. Περιχειρίδα τοποθετείται στο άνω τμήμα του βραχίονα και η πίεση της αυξάνεται προσδευτικά μέχρι τα 40mmHg που οδηγεί σε αποκλεισμό της φλεβικής επιστροφής από το άκρο. Δεύτερη περιχειρίδα τίθεται σε υπερσυστολικές πιέσεις περίξ του καρπού και αποκλείει την κυκλοφορία της άκρας χείρας. Ο μετρητής του βραχίονα συνδεδεμένος με πληθυσμογράφο μετράει την ποσοστιαία μεταβολή του όγκου και μέσω αυτής τη ροή αίματος στη βραχιόνια αρτηρία.(11, 18)

Σήμερα, η πιο διαδομένη μέθοδος εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή μετά από αύξηση της ροής λόγω αντιδραστικής υπεραϊμίας (Flow Mediated Dilatation, FMD), που γίνεται υπερηχογραφικά στη βραχιόνια αρτηρία μετά από ισχαιμική περίδεση του αντιβραχίου για λίγα λεπτά. Αφού αρχικά απεικονιστεί υπερηχογραφικά η βραχιόνια αρτηρία, προκαλείται στη ισχαιμία της άκρας χείρας με τη βοήθεια

περιχειρίδας σφυγμομανόμετρου που εφαρμόζεται στο αντιβράχιο σε πίεση 200 mmHg για 5 λεπτά. Αφού λυθεί το σφυγμομανόμετρο, παρατηρείται αύξηση της αιματικής ροής στη βραχιόνιο αρτηρία, της διατμητικής τάσης και αντιδραστική υπεραϊμία και λαμβάνονται υπερηχογραφικά λήψεις της βραχιονίου αρτηρίας. Η ποσοστιαία μεταβολή της διαμέτρου του βραχιονίου αρτηρίας αποτελεί την τιμή του FMD (εικόνα 4). Το FMD ελέγχει αξιόπιστα την ενδοθηλιακή λειτουργία και έχει συσχετιστεί με την του ενδοθηλιακή λειτουργία του στεφανιαίου δικτύου και παρουσιάζει μεταβολές επί στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και επί ύπαρξης παραγόντων κινδύνου. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η απλότητα, η επαναληψιμότητα, καθώς μπορεί με ευκολία να επαναληφθεί στα ίδια άτομα με σκοπό τη συστηματική παρακολούθηση επί θεραπευτικού πρωτοκόλλου και διενέργεια της χωρίς να απαιτείται ειδικός εξοπλισμός. Όταν εκτελείται από έμπειρους χειριστές, η μεταβλητότητα των μετρήσεων μεταξύ διαφορετικών χειριστών, αλλά και μεταξύ των μελετών, δεν ξεπερνά τα $0\pm 0,15$ mm. Μειονέκτημα της εξέτασης είναι η δυσκολία καθορισμού ενός ορίου που θα διαχωρίζει τη φυσιολογική από την παθολογική ενδοθηλιακή λειτουργία. Επίσης, άτομα με βραχιόνιες αρτηρίες μικρής διαμέτρου μπορεί να παρουσιάζουν φυσιολογική αγγειοδιαστολή ακόμα και επί παρουσίας ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενώ αντιθέτως άτομα με βραχιόνιες αρτηρίες μεγάλης διαμέτρου μπορεί να παρουσιάζουν διαταραγμένη αγγειοδιαστολή παρά την διαφαινόμενη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου υπερηχογραφικά. Αυτό συμβαίνει γιατί υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας σε ηρεμία και της προκαλούμενης εκ ροής αγγειοδιαστολής που δυσκολεύει μερικές φορές την εξαγωγή συμπερασμάτων. Επίσης δεν έχουν οριστεί συνθήκες αναφοράς για την διενέργεια της εξέτασης. Παράγοντες που μπορούν να μεταβάλουν τα αποτελέσματα της εξέτασης είναι ο χρόνος διατήρησης της ισχαιμίας, οι συγκεντρώσεις των χορηγούμενων ουσιών, αλλά και η διαφορετική αναλογία του βραχίονα με το υπόλοιπο σώμα. (27, 28)

Η ροομετρία με laser doppler (Laser Doppler Flowmetry, LDF) είναι άλλη μία αναίμακτη τεχνική που επιτρέπει την παρακολούθηση της αιματικής ροής στη δερματική μικροκυκλοφορία, εκτιμώντας εμμέσα την ενδοθηλιακή λειτουργία του αγγειακού δικτύου. Μια άλλη αναίμακτη μέθοδος είναι ο υπολογισμός των διακυμάνσεων του εύρους του σφυγμικού κύματος (PulseWave Amplitude – PWA) με πληθυσμογραφία δαχτύλου στο άνω άκρο. (18)

Η εκτίμηση της λειτουργίας του ενδοθηλίου μπορεί να γίνει με τη λήψη δεικτών από το αίμα ή τα ούρα. Τέτοιοι δείκτες είναι η ET-1, η oxLDL, ο παράγοντας von-Willebrand (vWF), η ασυμμετρική διμεθυλαργινίνη (ADMA), η E-σελεκτίνη, μόρια συγκόλλησης το ICAM-1, το VCAM-1, η θρομβοδουλίνη, ο tPA και PAI-1, η χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων-1 (MCP-1), η ομοκυστεΐνη και η cGMP ως δείκτης παραγωγής NO από το ενδοθήλιο και δείκτης λειτουργικότητας αυτού. Το NO που αποτελεί το σημαντικότερο μόριο του ενδοθηλίου δε μπορεί να μετρηθεί στο αίμα ή στα ούρα καθώς παρουσιάζει εξαιρετικά βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής, αλλά μπορούν να ληφθούν δείγματα από προϊόντα του μεταβολισμού του, όπως τα νιτρώδη και νιτρικά άλατα. Για τα νιτρώδη και νιτρικά και τα νιτρώδη απαιτείται

διακοπή των φαρμάκων-δοτών NO από 24ώρου, αλλά για τις υπόλοιπες ουσίες δεν χρειάζεται ειδική δίαιτα και προετοιμασία.(1, 29)

Σχετικά με τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, πρόσφατα έχει αναπτυχθεί η δυνατότητα μέτρησης του πάχους της στιβάδας του με την απεικόνιση της μικροκυκλοφορίας σε επιφανειακά τριχοειδικά αγγειακά δίκτυα με την τεχνική SDF (Sideview Darkfield imaging, Microscan Video Microscope System). Η μέθοδος βασίζεται στην παρατήρηση ότι ο γλυκοκάλυκας εμποδίζει την επαφή των ερυθροκυττάρων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα στα τριχοειδή και επομένως ο ελεύθερος χώρος ανάμεσα τους απεικονίζει το πάχος του γλυκοκάλυκα.(16, 18, 30)

2. Αγγειακό δίκτυο

2.1 Δομή και λειτουργία του αγγειακού δικτύου

Η κυκλοφορία του αίματος από την έξοδό του από την δεξιά κοιλία μέσω της πνευμονικής αρτηρίας έως την επανείσοδο του στην καρδιά μέσω των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο ονομάζεται πνευμονική ή μικρή κυκλοφορία. Η συστηματική ή μεγάλη κυκλοφορία ξεκινά από την έξοδο του αίματος από την αριστερά κοιλία και την αορτή έως την επανείσοδο του στον δεξιό κόλπο μέσω της άνω και κάτω κοίλης φλέβας. Η συστηματική κυκλοφορία αποτελείται από τις αρτηρίες, τα αρτηρίδια, τα τριχοειδή, τα φλεβίδια και τις φλέβες.

Το αρτηριακό δίκτυο χωρίζεται λειτουργικά και δομικά σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει τις μεγάλες ελαστικές αρτηρίες όπως την αορτή, τις καρωτίδες και τις λαγόνιες αρτηρίες. Αυτές οι αρτηρίες χαρακτηρίζονται από ένα παχύ και σαφώς ανεπτυγμένο μέσο χιτώνα, πλούσιο σε ελαστικές ίνες που βρίσκονται συσσωρευμένες σε φύλλα διατεταγμένα σε ομόκεντρες στρώσεις σε όλο το πάχος του χιτώνα. Αυτή η διάταξη δίνει στην αορτή ελαστικές ιδιότητες που της επιτρέπουν να διατείνεται για να φιλοξενήσει τον όγκο αίματος από την καρδιά μέχρι να το εξωθήσει προς την περιφέρεια, εξασφαλίζοντας την ομοιόσταση της περιφερικής κυκλοφορίας κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.

Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τις μυϊκές αρτηρίες, όπως τις μηριαίες, ιγνυακές, τις οπίσθιες και πρόσθιες κνημιαίες, τις βραχιονίους και τις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες. Σε αντίθεση με τις μεγάλες ελαστικές αρτηρίες, στις μυϊκές οι ελαστικές ίνες περιορίζονται σε δύο περιμετρικούς δακτυλίους, τον έσω και τον έξω χιτώνα. Στις αρτηρίες αυτές, ο μέσος χιτώνας είναι σχετικά παχύς και αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες που τους επιτρέπουν να συστέλλονται ή να διαστέλλονται, διατηρώντας το αγγειακό τόνο και ρυθμίζοντας την αιματική ροή.(31-33)

Το αρτηριακό δίκτυο επιτελεί δύο λειτουργίες. Αφού υποδεχθεί το αίμα από την εξώθηση της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της συστολής, εν συνεχεία το προωθεί προς την περιφέρεια κατά τη διάρκεια της διαστολής, ανάλογα με τις απαιτήσεις των ιστών. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, αποθηκεύει

ενέργεια μέσω του παλμού, ώστε να εξασφαλίζει συνεχή αιματική ροή αίματος στην περιφέρεια. Η πρώτη αποτελεί λειτουργία του σωληνωτού (conduit) συστήματος και η δεύτερη του αποθηκευτικού (cushion) συστήματος.(32, 34, 35) Οι μεγάλες ελαστικές αρτηρίες έχουν διπλό ρόλο. Ο πρώτος ρόλος είναι η αγωγή του αίματος από την καρδιά στα αρτηριόλια και ο δεύτερος είναι η άμβλυση της φασικής ροής του αίματος, σε συνεχή αγωγή του αίματος. Κατά την φάση εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ο όγκος αίματος που υποδέχεται η αορτή διατείνει το τοίχωμα της, το οποίο κατά τη διαστολή επανέρχεται προοδευτικά στην αρχική του θέση.(35, 36)

Η διατήρηση μίας συνεχούς αποδεκτής πίεσης στις μεγάλες αρτηρίες επιτυγχάνεται καθώς μέρος του όγκου παλμού αποθηκεύεται στην αορτή κατά τη διάρκεια της εξώθησης και προωθείται προς την περιφέρεια κατά συνεχή τρόπο και όχι κατά ώσεις, όπως εξωθείται από την αριστερή κοιλία. Έτσι περιορίζονται οι διακυμάνσεις της συστολικής πίεσης όπως η πίεση όγκου που ασκείται στα αγγεία αντιστάσεως.(32, 33) Ο μηχανισμός αυτός εξασφαλίζει ότι η μέση πίεση καθ' όλο το μήκος του αρτηριακού δικτύου, μέχρι το επίπεδο των αρτηριολίων, είναι σχεδόν αμετάβλητη από την ανιούσα αορτή έως τις περιφερικές αρτηρίες και ότι η μέση πίεση κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου είναι κατά προσέγγιση μόλις 5 mmHg μικρότερη από τη μέση πίεση κατά τη διάρκεια της συστολής, τη διάρκεια δηλαδή που το αίμα εξωθείται από την αριστερή κοιλία προς την αορτή. Η ομαλή λειτουργία του καρδιακού κύκλου απαιτεί το κατάλληλο αρτηριακό δίκτυο με διατηρημένες αρτηριακές ελαστικές ιδιότητες.(33, 35, 37)

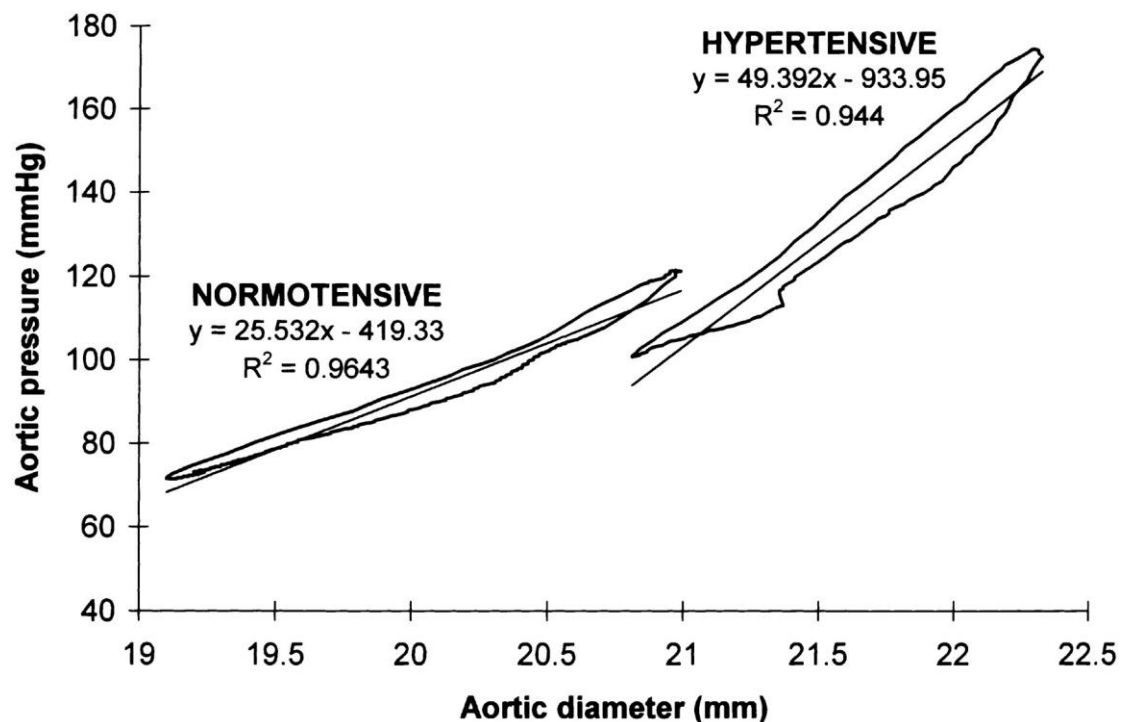
2.2 Ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού δικτύου

Η ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών εξαρτώνται από την αρτηριακή υπέρταση αλλά και τις ενδογενείς ελαστικές ιδιότητες τους. Αυτές επηρεάζονται από τα γεωμετρικά τους χαρακτηριστικά τη σύνθεση και την αγγείωση των τοιχωμάτων τους.(33, 38, 39)

Τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν το πάχος του τοιχώματος και τη διάμετρος του ενώ η σύνθεση του τοιχώματος αφορά ως επί το πλείστον το μέσο χιτώνα που παρουσιάζει διαφορές στη σύσταση του, στις ελαστικού και μυϊκού τύπου αρτηρίες. Η αναλογία ελαστίνης και κολλαγόνου του μέσου χιτώνα επηρεάζει την ελαστικότητα του τοιχώματος, ενώ ο λείος μυϊκός ιστός δε χαρακτηρίζεται ως αληθές ελαστικό στοιχείο παρόλο που επηρεάζει την τάση που ασκείται στο τοίχωμα. Η αναλογία ελαστίνης/κολλαγόνου, μεταβάλλεται κατά μήκος του αγγειακού δικτύου, από την ανιούσα αορτή προς τα περιφερικά αγγεία και τα αρτηριόλια. Η μεταβολή στη σύσταση του χιτώνα γίνεται με επικράτηση του στοιχείου του κολλαγόνου, με συμπέρασμα η ανιούσα αορτή είναι πολύ πιο διατατή, σε σχέση με την κατιούσα θωρακική και την κοιλιακή αορτή και ακόμα περισσότερο σε σχέση με τις περιφερικές αρτηρίες, καθώς η αρχική αναλογία υπέρ της ελαστίνης περιφερικά γείρει τελικά υπέρ του κολλαγόνου.(33, 38) Οι ενεργητικές μεταβολές της ελαστικότητας είναι υπό τον έλεγχο των ενδογενών ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών και καταστάσεις που επιδρούν πρωτογενώς στο

αρτηριακό τοίχωμα οδηγούν σε ενεργητικές μεταβολές της διατασιμότητας. Η μεταβολή στη πίεση που αντιστοιχεί σε μεταβολή στη διαμέτρο της αρτηρίας, όταν συνδυάζεται με μεταβολή στην ενδογενή ελαστικότητα της αρτηρίας, προκαλεί περαιτέρω μετατόπιση της καμπύλης πίεσης-διαμέτρου.(38, 40)

Η αρτηριακή πίεση είναι υπεύθυνη για την ενδοτοιχωματική τάση των αρτηριών και οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης καθορίζουν τις παθητικές μεταβολές των ελαστικών ιδιοτήτων. Μεταβολή της αρτηριακής πίεσης που αντιστοιχεί σε μεταβολή της διαμέτρου και δε συνδυάζεται με μεταβολή των ελαστικών ιδιοτήτων, προκαλεί αλλαγή της διαμέτρου πάνω στην ίδια καμπύλη πίεσης. Η μεταβαλλόμενη αναλογία κολλαγόνου/ελαστίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει παθητική μεταβολή στην ελαστικότητα. Σε χαμηλή πίεση διάτασης, η ενδοτοιχωματική τάση ασκείται στις ελαστικές ίνες ενώ όσο αυξάνεται η πίεση και αυξάνεται η διάμετρος της αορτής, η μεγαλύτερη τάση από την πίεση μεταφέρεται στην άπω και λιγότερο εκτατή ίνα κολλαγόνου, προσδίδοντας περισσότερη ακαμψία στο αορτικό τοίχωμα.(36, 38, 39) Αυτό αποτυπώνεται σε μη γραμμική σχέση της αορτικής πίεσης στην καμπύλη όγκου, καθώς σε υψηλές τιμές πιέσεων, πολύ μικρή αύξηση της διαμέτρου αντιστοιχεί σε πολύ μεγάλη αύξηση της πίεσης. Κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, η συνεχής καταγραφή των τιμών της αορτικής πίεσης (P) και της αορτικής διαμέτρου (D) αποτυπώνει το βρόγχο υστέρησης της αορτικής πίεσης-διαμέτρου. Επί αύξησης της πίεσης (παθητική μεταβολή), ο βρόγχος υστέρησης θα μετακινηθεί προς τα δεξιά και κάτω, κατά μήκος της ίδιας νοερής καμπύλης ελαστικότητας, η οποία, καθώς αυξάνεται η πίεση και η διάμετρος, αποκτά μεγαλύτερη κλίση, λόγω επικράτησης των μακρύτερων και λιγότερο ελαστικών ινών κολλαγόνου.(εικόνα)(35)



Εικόνα 1: Βρόγχος αορτικής πίεσης-αορτικής διαμέτρου σε νορμοτασικό και σε υπερτασικό ασθενή. Ο βρόγχος του υπερτασικού παρουσιάζει μεγαλύτερη κλίση ενδεικτικές ελλατωμένων ελαστικών αρτηριακών ιδιοτήτων σε σχέση με το δείγμα ελέγχου. (από C. Stefanadis Aortic Function in Arterial Hypertension Determined by Pressure-Diameter Relation Effects of Diltiazem, Circulation, 1997)(35)

2.3 Ανάλυση κυματομορφής αορτικής πίεσεως

Σύμφωνα με ένα ιδεατό, απλοποιημένο πρότυπο του αρτηριακού συστήματος, ένα προωθούμενο κύμα πίεσεως (P1) μεταφέρεται στην αορτή μετά τη συστολή της αριστερής κοιλίας (εικόνα 2). Το κύμα προωθείται εντός του αυλού του αγγείου και καθώς μεταδίδεται αντιμετωπίζει μεταβολές στη φυσική αντίσταση που προκαλούνται από το αρτηριακό σύστημα.(35, 41) Οι μεταβολές της σύνθετης αντίστασης προκαλούνται από διακλαδώσεις της αορτής (όπως οι βρογχικές ή οισοφαγικές αρτηρίες που διακλαδίζονται από τη θωρακική αορτή ή οι κοιλιακές ή ανώτερες μεσεντέριες αρτηρίες της κοιλιακής αορτής) ή λόγω της μεταβολής της αναλογίας ελαστικής κολλαγόνου προς τη περιφέρεια. Το προωθούμενο κύμα πίεσεως, κατά την καρδιακή συστολή, μεταδίδεται από τον κεντρικό αρτηριακό άξονα ως ένα ξεχωριστό κύμα πίεσης. Όταν το κύμα πίεσης αντιμετωπίζει αντίσταση, αναλύεται σε δύο συνιστώσες. Η πρώτη συνιστώσα του κύματος αντιστοιχεί σε μεταδιδόμενο κύμα πίεσης ίδιας κατεύθυνσης με το προωθούμενο, ενώ η δεύτερη συνιστώσα που είναι ποσοτικά μικρότερη αντιστοιχεί στο ανακλώμενο κύμα πίεσης με αντίθετη κατεύθυνση προς τη ροή του αίματος. Το δεύτερο κατευθυνόμενο κύμα φθάνει στη ρίζα της αορτής στην όψιμη συστολή ή στην πρώιμη διαστολή της αριστερής κοιλίας και προκαλεί μια δευτερογενή διαστολική πίεση στη ρίζα της αορτής που δρα ευεργετικά υπέρ της πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων, δημιουργώντας ομοιόσταση της στεφανιαίας ροής και ονομάζεται ενίσχυση πίεσης. (38, 41)(εικόνα 2)

Σε διατηρημένες ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών, το πρόσω μεταδιδόμενο κύμα είναι υπεύθυνο για την αιχμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης (SBP). Επειδή η ταχύτητα του κύματος μειώνεται σε μαλακό έδαφος, δημιουργείται ένα αναλογικά βραδέως ανακλώμενο κύμα που τείνει να επιστρέψει από την περιφέρεια κατά τη πρώιμη διαστολή, προκαλώντας αύξηση της διαστολικής πίεσης και διατηρώντας την ομοιόσταση της στεφανιαίας κυκλοφορίας.(41) Το αορτικό κύμα πίεσης παλμού (PP) είναι ένα σύνθετο κύμα που αντικατοπτρίζει την μεταβολή της πίεσης κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (ξεκινώντας από τη διαστολή, στη συνέχεια στη συστολή της αριστερής κοιλίας και ξανά στη διαστολή). Η ανάλυση της κυματομορφής του αορτικού κύματος δείχνει ότι μετά τη διάνοιξη της αορτικής βαλβίδας, η ροή αίματος στην εγγύς αορτή αυξάνεται εκθετικά μετά από τη συστολή, αρχίζει το προωθούμενο κύμα P1 και μεταδίδεται στη περιφέρεια.(εικόνα 2) Στο χρόνο Tr, το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στη ρίζα της αορτής και δημιουργεί τη πρώτη εντομή της αορτικής κυματομορφής. Το ανακλώμενο κύμα προστίθεται στο πρόσω κύμα P1 ενισχύοντας τη πίεση παλμού

(PP) και αυτό αποτυπώνεται με την υψηλότερη κορυφή της κυματομορφής μετά από τη πρώτη εντομή. Στο τέλος της συστολής, η αιματική ροή στη ρίζα της αορτής αρχίζει να μειώνεται, το κύμα αρχίζει να μειώνεται ραγδαία μέχρι το PP να συναντήσει τη δεύτερη εντομή που αντιστοιχεί στο το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας, μετά την οποία η πίεση φθάνει γρήγορα στα επίπεδο της διαστολής.

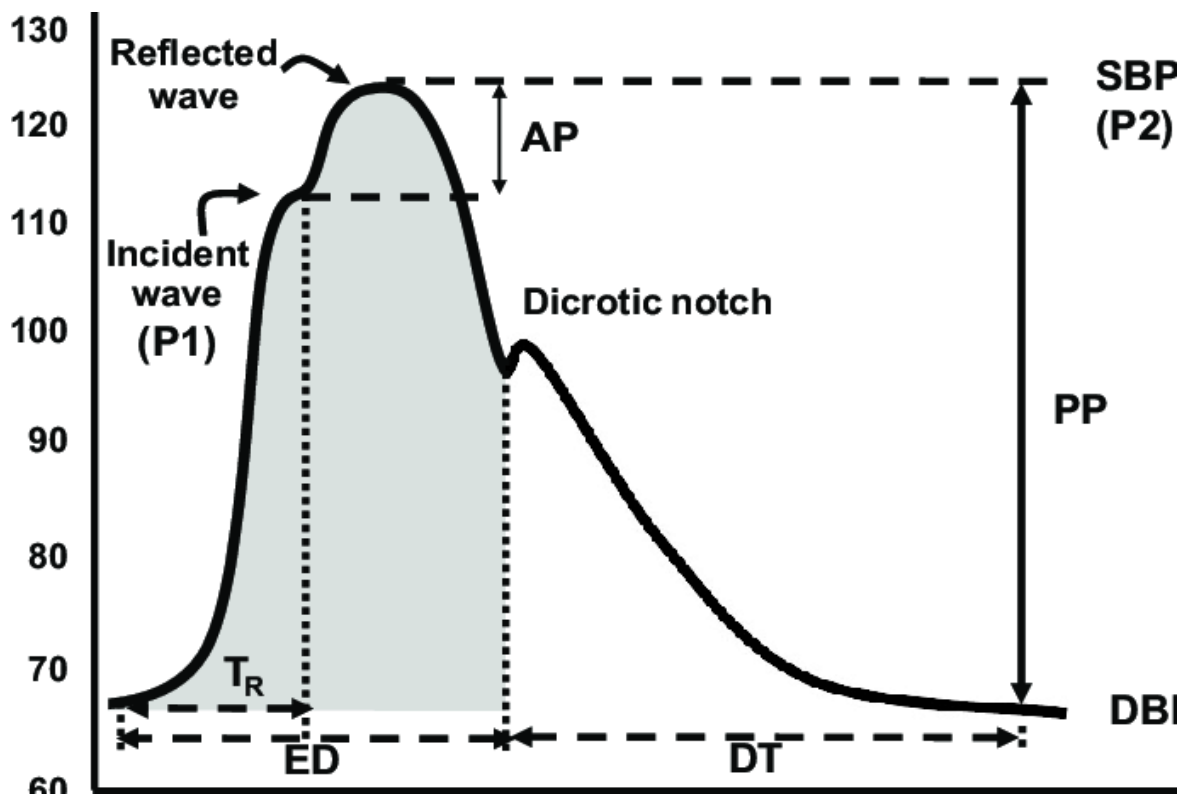
Η ενίσχυση της πίεσης είναι μεγάλης σημασίας στοιχείο στην φυσιολογία της αορτής φυσιολογία και επειδή συσχετίζεται με τη φυσική κατάσταση του αρτηριακού συστήματος, ένας δείκτης αυτής της παραμέτρου χρησιμοποιείται ευρέως στην ανάλυση του σφυγμικού κύματος. Αυτό το μαθηματικής προέλευσης παράγωγο ονομάζεται Δείκτης Ενίσχυσης (AI) και είναι ένας καθιερωμένος δείκτης μέτρησης της αορτικής σκληρίας. Υπολογίζεται ως η αύξηση της πίεσης από την πρώτη εντομή της αορτικής έως τη κορυφή του ανακλώμενου κύματος εκφρασμένο ως ποσοστό του επί του PP (εικόνα).

Ο δείκτης ενίσχυσης (AI) καθορίζεται από τρεις παράγοντες:

- I. Τον καρδιακό κύκλο/ρυθμό.
- II. Τη ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV).
- III. Το πλάτος του ανακλώμενου κύματος.

Επίσης επηρεάζεται αλλά σε μικρότερο βαθμό από το επίπεδο της διαστολικής αρτηριακή πίεσης και οι θέσεις προέλευσης του ανακλώμενου κύματος.

Η ανάλυση του παλμικού κύματος αναδεικνύει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την κεντρική συστολική πίεση, την παλμική πίεση και τον κεντρικό (AI) (AI στην αορτή) αλλά δεν θεωρείται άμεσος δείκτης αρτηριακής σκληρίας και για να επιτευχθεί αυτό, πρέπει να συνδυαστεί με το PWV.(42-44)



Εικόνα 2: Παράδειγμα κεντρικής κυματομορφής. Η συστολική (SBP) και διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP) αντιστοιχούν στο υψηλότερο και χαμηλότερο σημείο της κυματομορφής πίεσης. Η πίεση ενίσχυσης (AP) είναι η πίεση που προστίθεται στο πρόσω κύμα από το ανακλώμενο κύμα (P1-P2), ενώ ο δείκτης ενίσχυσης είναι η αναλογία AP προς κεντρικής πίεση παλμού (PP SBP DBP). Η δίκροτη εντομή αντιπροσωπεύει τη σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας και χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του χρόνου εξώθησης (ED). Ο χρόνος προς το ανακλώμενο κύμα υπολογίζεται στο σημείο αύξησης του αρχικού κύματος έως την αρχή του ανακλώμενου κύματος (Travel time, Tr) και αντιπροσωπεύει το χρόνο που χρειάζεται το πρόσω κύμα από την αορτή έως το σημείο της ανάκλασης και πίσω. DT χρονικό διάστημα διαστολής. (Από Donley D, Fournier S, Reger B, Devallance E, Bonner D, Olfert IM, Chantler P. Aerobic Exercise Training Reduces Arterial Stiffness in Metabolic Syndrome. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2014 04/17;116.) (41)

2.4 Κλινική σημασία της αρτηριακής σκληρίας

Η ελάττωση της ελαστικότητας του κεντρικού αρτηριακού δικτύου, όπως της αορτής, έχει σημαντικό ρόλο στα καρδιαγγειακά νοσήματα και σχετίζεται με τη πρόοδο της ηλικίας τη συστολική αρτηριακή υπέρταση, τη στεφανιαία νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά συμβάτα, καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή. (45-48) Η εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας αποκτά έτσι ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς η εμφάνιση της αποτελεί προοίμιο καρδιαγγειακών νοσημάτων. (36)

2.5 Μέθοδοι εκτίμησης των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών

Μέθοδοι εκτίμησης των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών κατηγοριοποιούνται αδρά σε αυτές που εφαρμόζονται για την αξιολόγηση της κεντρικής αρτηριακής (αορτικής) σκληρίας, ενώ άλλες, εφαρμόζονται σε περιφερικά αγγεία πιο προσιτά στη μέτρηση και παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ελαστικότητα τους.

2.5.1 Περιοχική μέτρηση αρτηριακής σκληρίας - Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV)

Η περιοχική μέτρηση της σκληρίας εφαρμόζεται στην μελέτη της αορτή, γιατί αυτή είναι το αγγείο που επιτυγχάνει τη ρύθμιση της αρτηριακής λειτουργίας μεταξύ συστολής και διαστολής και η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος της αορτής έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων για πολλά καρδιαγγειακά νοσήματα. (49-52)

Η μέτρηση της PWV είναι ένας αναίμακτος, απλός και επαναλήψιμος τρόπος καθορισμού της αρτηριακής σκληρίας. Όταν μετράται η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (cfPWV) έχει μεγαλύτερη κλινική και παθοφυσιολογική σημασία καθώς αντιστοιχεί στον εγγύτερο αρτηριακό σχηματισμό προς την αριστερή κοιλία και έχει εφαρμοστεί σε αρκετές μελέτες καταδεικνύοντας την

προγνωστική αξία της αορτικής σκληρίας για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.(53)

2.5.2 Δείκτης ενίσχυσης ανακλωμένων κυμάτων

Τα πρόσω κυμάτα από τη συστολή της αριστερής κοιλίας και τα ανακλωμένα κυμάτα που προέρχονται από σημεία διακλάδωσης του αρτηριακού δικτύου και από σημεία με διαφορετική ενδοτικότητα σχηματίζουν τη κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης.(41, 53)

Επί μαλακού εδάφους στις ελαστικές αρτηρίες, η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος διατηρείται χαμηλή, τα ανακλώμενα κύματα επιστρέφουν στη ρίζα της αορτής καθυστερημένα κατά τη διαστολή. Αντιθέτως, σε ανελαστικές αρτηρίες η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος διατηρείται υψηλή και τα ανακλώμενα κύματα επιστρέφουν στις κεντρικές αρτηρίες νωρίς, ενισχύοντας τη συστολική πίεση. Η αρτηριακή κυματομορφή πρέπει να υπολογίζεται σε κεντρικό επίπεδο, στην ανιούσα αορτή, καθώς εκεί είναι αντιπροσωπευτική η πίεση στο φορτίο που αντιμετωπίζει η αριστερή κοιλία κατά τη συστολή.

Η κεντρική αορτική πίεση και ο δείκτης ενίσχυσης των ανακλώμενων κυμάτων της κεντρικής αορτικής πίεσης χρησιμοποιούνται ως έμμεσοι δείκτες της αρτηριακής σκληρίας και πρέπει να αξιολογούνται μαζί με την αορτική ταχύτητα του σφυγμικού κύματος ώστε να ελέγχεται η συμμετοχή της αορτικής σκληρίας στα ανακλώμενα κύματα.(38, 39, 53)

2.5.3 Κεντρική συστολική πίεση και πίεση σφυγμού

Η πίεση σφυγμού (pulse pressure, PP) εξαρτάται από την σκληρία των ελαστικών κεντρικών αρτηριών και τη καρδιακή παροχή. Από την ανάλυση του σφυγμικού κύματος της αορτής, υπολογίζεται ο δείκτης ενίσχυσης των ανακλωμένων κυμάτων σε κεντρικό επίπεδο και μέσω αυτού η κεντρική συστολική πίεση και η κεντρική πίεση σφυγμού.(54-56)

Στις περιφερικές/λιγότερο ελαστικές αρτηρίες τα σημεία ανάκλασης των κυμάτων εμφανίζονται εγγύτερα και τα ανακλώμενα κύματα ταξιδεύουν γρηγορότερα με αποτέλεσμα να συμβάλλουν με τα πρόσω κύματα στη φάση της συστολής και να προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης από την αύξηση που προκαλείται στις κεντρικότερες αρτηρίες. Παρατηρείται λοιπόν το φαινόμενο ενίσχυσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης, σύμφωνα με το οποίο στις περιφερικές αρτηρίες το εύρος του σφυγμικού κύματος είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τις κεντρικές και η χρήση της συστολικής πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία (καθώς και της πίεσης σφυγμού) μπορεί να υπερεκτιμήσει τη κεντρική συστολική πίεση και τη πίεση σφυγμού.(57)

2.5.4 Τοπική μέτρηση αρτηριακής σκληρίας

Η τοπική αρτηριακή σκληρία εκτιμάται με συσκευές υπερήχων και προτιμάται για την εκτίμηση μεγάλων αρτηριών που δεν περιβάλλονται από πυκνό ιστό ή οστό. Τέτοιες αρτηρίες είναι η βραχιόνιος, η μηριαία και η καρωτίδα. Ιδιαίτερα η τελευταία παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η αθηρωματική καρωτιδική νόσος παρουσιάζεται συχνά και σε άτομα νεαρής ηλικίας. Απαιτείται εμπειρία από τον εξεταστή, εμφανίζει μεταβλητότητα από εξεταστή σε εξεταστή και είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα εξέταση σε σχέση με τις παραπάνω.

Η ελαστικότητα της αρτηρίας μπορεί να μετρηθεί χρησιμοποιώντας μαθηματικούς αλγορίθμους και υπερηχογραφικά λαμβάνονται διάφορες εικόνες του εξεταζόμενου αγγείου ανά καρδιακό κύκλο και η μεταβολή του όγκου υπολογίζεται με την παρακολούθηση της τοιχωματικής κίνησης του αγγείου με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού. Για την εξέταση απαιτείται λήψη αρτηριακής πίεσης περιφερικά που δεν αντιπροσωπεύει τη κεντρική πίεση και διαβάσει την αξιοπιστία της εξέτασης.(53, 58)

2.5.5 Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας

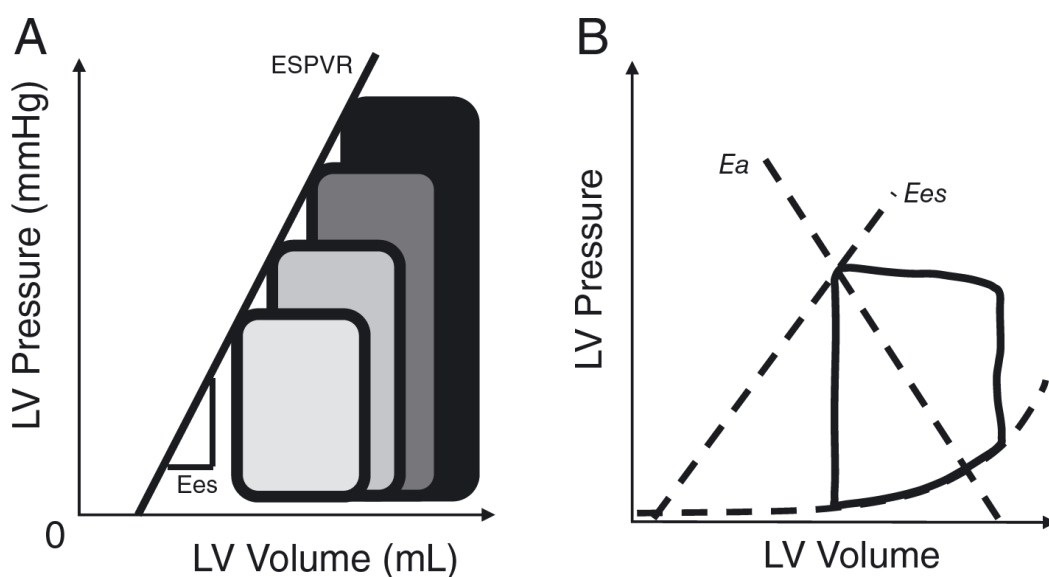
Πρόκειται για δαπανηρή και χρονοβόρα εξέταση. Όμως ο μαγνητικός συντονισμός μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τις ελαστικές ιδιότητες της αορτής και περιλαμβάνει ποσοτικοποίηση της διάτασης της αορτής και της σχέσης της με την ενδοτικότητα.(58)

3. Κοιλιακή-αρτηριακή σύζευξη

3.1 Παθοφυσιολογία της κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης

Ο σημαντικός ρόλος της κοιλιακής αρτηριακής σύζευξης (ventricular arterial coupling, VAC) στη φυσιολογία της καρδιακής και αορτικής μηχανικής, καθώς και στην παθοφυσιολογία των καρδιακών νοσημάτων έχει αναγνωρισθεί από καιρό.

Η κοιλιακή αρτηριακή σύζευξη μεταβάλλεται διαρκώς ώστε να ταιριάζει με τις κοιλιακές συστολικές και αρτηριακές εξισώσεις, μια ιδέα που εντοπίζει την προέλευσή της στην ανάλυση καρδιακής λειτουργίας όγκου πίεσης (PV) όπως εκτιμάται με καρδιακό καθετηριασμό.(59) Με τη σύνδεση όλων των σημείων τελοσυστολής μίας οικογένειας καμπύλεων πίεσης όγκου σε διάφορες συνθήκες φόρτισης ανακτούμε την επικαλούμενη τελοσυστολική συσχέτιση πίεσης-όγκου (end-systolic pressure–volume relation, ESPVR). Βρέθηκε ότι η σχέση αυτή είναι κατά προσέγγιση γραμμική εντός του φυσιολογικού εύρους των ευαίσθητων σε ινοτροπικές μεταβολές και μη ευαίσθητες στο μεταφορτίο, ενώ η αντίστοιχη κλίση της γραμμής έχει οριστεί ως τελική συστολική ελαστικότητα (Ees). Η διασταύρωση μεταξύ του ESPVR (άνω αριστερή γωνία της καμπύλης πίεσης όγκου) και μιας γραμμής που προέρχεται από τον τελικό διαστολικό όγκο στον οριζόντιο άξονα προσδιορίζει μια δεύτερη γραμμή. Η αντίστοιχη κλίση αντιπροσωπεύει την αναλογία τελικής συστολικής πίεσης προς όγκο παλμού (SV), που ονομάζεται δραστική αρτηριακή ελαστικότητα (Ea) (Εικόνα 1).(59) Έχει αποδειχθεί, βάσει μηχανικο-ενεργειακών εδάφρων, ότι η παραγωγή όγκου παλμού είναι μέγιστη όταν ο λόγος E_a / E_{es} ισούται με 1, ενώ η μέγιστη καρδιακή απόδοση επιτυγχάνεται όταν ο λόγος E_a / E_{es} ισούται με 0,5.(60, 61)

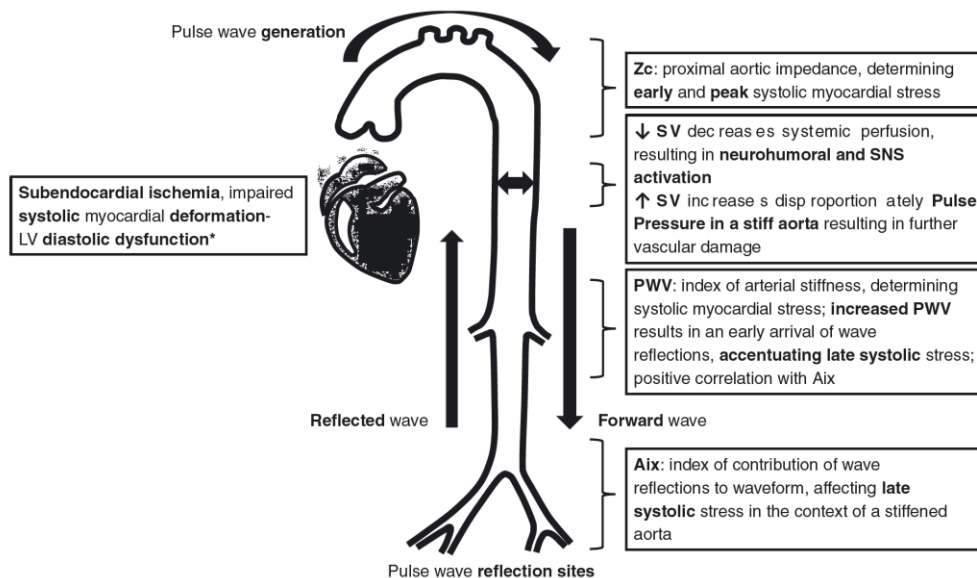


Εικόνα 1: Α Τελοσυστολική ελαστικότητα (Ees) της αριστερής κοιλίας (LV) όπως εκτιμάται με την οικογένεια βρόγχων πίεσης όγκου και ευθείας σημείων

τελοσυστολής. Με τη σύνδεση όλων των σημείων τελοσυστολής μίας οικογένειας καμπύλεων πίεσης όγκου σε διάφορες συνθήκες φόρτισης ανακτούμε την επικαλούμενη τελοσυστολική συσχέτιση πίεσης-όγκου (ESPVR). Η διασταύρωση μεταξύ του ESPVR (άνω αριστερή γωνία της καμπύλης πίεσης όγκου) και μιας γραμμής που προέρχεται από τον τελικό διαστολικό όγκο στον οριζόντιο άξονα προσδιορίζει μια δεύτερη γραμμή. Η αντίστοιχη κλίση αντιπροσωπεύει την αναλογία τελικής συστολικής πίεσης προς όγκο παλμού (SV), που ονομάζεται δραστική αρτηριακή ελαστικότητα (Ea) (από Ikonomidis I, et al. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *European journal of heart failure*. 2019)(61)

Κοιλιακή - αρτηριακή σκληρότητα ενισχύει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) που προκαλείται από άσκηση ή διανοητικό στρες και αυτό μπορεί επιδεινώνει περαιτέρω τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) και αυξάνει το κόστος της καρδιακής ενέργειας για την παραγωγή επαρκούς καρδιακής παροχής.(62) Αυτό μπορεί επιδεινώνει την επίδραση του συστηματικού φορτίου στη διαστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας και αύξηση της καρδιακής μεταβολικής ζήτησης, καθώς και παθολογικές διαστολικές πιέσεις πλήρωσης προκαλώντας συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, περαιτέρω εξαντλώντας μακροπρόθεσμα τη μυοκαρδιακή εφεδρεία.(63)

Η αριστερή κοιλία, η αορτική βαλβίδα, η αορτή και οι περιφερειακές αρτηρίες θα πρέπει να θεωρούνται ως αλληλεξαρτώμενα όργανα που τοποθετούνται σε μια σειρά ενός κλειστού κυκλώματος . Οι αρχές της συμπληρωματικότητας (όλα τα μέρη του κυκλώματος συμβάλλουν πρόσθετα στη μεταφόρτιση) και στην ανταγωνιστικότητα (ένα μέρος του κυκλώματος δεν μπορεί να χαμηλωθεί χωρίς να ανυψωθεί ένα άλλο) αντανακλά την αλληλεξάρτηση και τους κοινούς φυσιολογικούς μηχανισμούς που συντονίζουν τη λειτουργία τους.(64) Κατά τη διάρκεια της συστολής, ένα σφυγμικό κύμα διαδίδεται κατά μήκος της αορτής στην περιφέρεια διατείνοντας το αρτηριακό τοίχωμα. Επίσης, τα τριχοειδή αγγεία διατείνονται για να φιλοξενήσουν το αυξημένο όγκο παλμού της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της άσκησης. Επιπλέον, η μείωση του όγκου παλμού οδηγεί επίσης σε νευρορμονική και συμπαθητική ενεργοποίηση συμβάλλοντας στην αγγειακή δυσλειτουργία.(64) (εικόνα 2)



Εικόνα 2: Αγγειακοί μηχανισμοί που οδηγούν σε επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Aix, augmentation index; PWV, pulse wave velocity; SNS, sympathetic nervous system; SV, stroke volume. (από Ikonomidis I, et al. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *European journal of heart failure*. 2019)(61)

Το αρτηριακό φορτίο εξαρτάται από τις ιδιότητες των μικρών και μεγάλων αρτηριών. Οι δείκτες των ιδιοτήτων των μεγάλων αγγείων περιλαμβάνουν αορτική χαρακτηριστική αντίσταση (Zc), διατασιμότητα αορτής, δείκτη βήτα σκληρίας και σκληρία μεγάλων αρτηριών (υπολογίζεται από αορτική PWV). Τέλος, άλλοι δείκτες «συνδυάζουν» την επίδραση μικρών και μεγάλων αρτηριών, όπως κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση και πίεσης παλμού, δείκτες ανακλώμενου κύματος κύματος (π.χ. δείκτης ενίσχυσης), PWV βραχιόνα-αστραγάλου και συνολική αρτηριακή ενδοτικότητα.(32, 36)

Η καρωτιδική-μηριαία PWV (cfPWV), η οποία είναι η ταχύτητα του παλμού καθώς ταξιδεύει από την καρδιά στην καρωτίδα και τη μηριαία αρτηρία, παραμένει η συνηθέστερα μη επεμβατική μέθοδος και θεωρείται ως «χρυσό πρότυπο». Το cfPWV μετρείται συνήθως χρησιμοποιώντας ανιχνευτές τονομετρίας επιφανείας στη δεξιά κοινή καρωτίδα και δεξιά μηριαία αρτηρία. Ο χρόνος διέλευσης είναι ο χρόνος του ταξιδιού του κύματος πάνω από αυτές τις τοποθεσίες. Η απόσταση (D) που καλύπτεται από τα κύματα συνήθως εξομοιώνεται με την απόσταση του δέρματος μεταξύ αυτών των δύο θέσεων εγγραφής. Το PWV υπολογίζεται ως $PWV = D / Dt$ (m/s) .(65) Το PWV του βραχιόνιου-αστραγάλου αξιοποιεί την ιδέα ότι οι μετρήσεις σε μεγαλύτερο αρτηριακό μήκος μπορεί να παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι είναι αναίμακτα, με χαμηλό κόστος και με οριοθετημένες τιμές αναφοράς, ενώ τα μειονεκτήματα που

παρουσιάζει είναι ότι εξαρτάται από την αρτηριακή πίεση και αντιπροσωπεύει μέρος του αρτηριακού δικτύου.

3.2 Μέθοδοι εκτίμησης της κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης

Αν και η κοιλιακή αρτηριακή σύζευξη (VAC) αξιολογείται συχνότερα στο επίπεδο πίεσης όγκου με καρδιακό καθετηριασμό, αυτή η προσέγγιση έχει σημαντικούς περιορισμούς, κυρίως είναι αιματηρή μέθοδος και δύσκολα επαναλήψιμη.(32)

Επί του παρόντος, η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη ηχοκαρδιογραφική μέθοδος για τον προσδιορισμό της E_a / E_{es} (κανονική τιμή $1,0 \pm 0,36$) είναι η μέθοδος μίας συστολής (single beat) που αναπτύχθηκε από τους Chen και συν.(66)

Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, το E_{es} μπορεί να υπολογιστεί μη επεμβατικά με τον τύπο:

$$E_{es} = (DBP - [End(est) \times SBP \times 0.9]) / End(est) \times SV$$

(φυσιολογική τιμή: 2.3 ± 1.0 mmHg/mL)

όπου το DBP και το SBP είναι διαστολικές και συστολικές αρτηριακές πιέσεις, το $End(est)$ είναι η εκτιμώμενη τελοσυστολική κοιλιακή ελαστικότητα κατά την έναρξη της εξώθησης και το SV είναι ο όγκος παλμού εκτιμώμενος με Doppler. Το $End(est)$ περιγράφεται από τον ακόλουθο τύπο:

$$End(est) = 0.0275 - 0.165 \times EF + 0.3656 \times (DBP/SBP \times 0.9) + 0.515 \times End(avg)$$

όπου EF είναι το εκτιμώμενο κλάσμα εξώθησης και το $End(avg)$ προέρχεται από έναν πολύπλοκο τύπο:

$$End(avg) = 0.35695 - 7.2266 \times tNd + 74.249 \times tNd^2 - 307.39$$

$$\times tNd^3 + 684.54 \times tNd^4 - 856.92 \times tNd^5$$

$$+ 571.95 \times tNd^6 - 159.1 \times tNd^7$$

όπου tNd είναι ο λόγος της προ-συστολικής περιόδου προς τη συνολική συστολική περίοδο.

Παρατηρείται ότι αυτή η πολυπαραγοντική φόρμουλα εφαρμόζει το λόγο της προ-συστολικής περιόδου προς τη συνολική συστολική περίοδο ανυψωμένο σε πολλαπλές δυνάμεις (έως εις την εβδόμη) σε τέτοιο βαθμό που μικρές μεταβολές ή λάθη στις μετρήσεις των χρονικών διαστημάτων θα οδηγήσουν σε σχετικά μεγάλες αλλαγές στην εκτιμώμενη τιμή E_{es} .

Η δραστική αρτηριακή ελαστικότητα (E_a) μπορεί να υπολογιστεί από τον παρακάτω τύπο:

$$Ea = (SBP \times 0.9) / SV \text{ (φυσιολογική τιμή : } 2.2 \pm 0.8 \text{ mmHg/mL). (66)}$$

Πάντως ο απλοποιημένος τύπος που συχνά εφαρμόζεται για να υπολογιστεί η VAC είναι ο ακόλουθος:

$$Ea = ESP / SV, Ees = ESP / ESV$$

όπου το ESP είναι τελική συστολική πίεση, ο SV είναι ο όγκος παλμού και ο ESV είναι ο τελικός συστολικός όγκος. Έτσι, $Ea / Ees = (ESP / SV) / (ESP / ESV)$ και στη συνέχεια εξαλείφοντας το ESP:

$$Ea / Ees = ESV / SV, \text{ που ισούται με } 1 / (EF-1).$$

Γίνεται εύκολα προφανές ότι το πλεονέκτημα της αναλογίας Ea / Ees ως μεθόδου παροχής πρόσθετων στοιχείων σχετικά με την φυσιολογική κατάσταση του κοιλιακού-αρτηριακού συστήματος αμβλύνεται, καθώς γίνεται παράγωγο του κλάσματος εξώθησης. Έτσι, ο πλήρης τύπος από τους Chen et al. θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της Ees και στη συνέχεια να χωριστεί σε Ea προκειμένου να αποκτηθεί ένας λόγος Ea / Ees που να αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τις επεμβατικές μετρήσεις Ea / Ees .

Τρισδιάστατες μετρήσεις ηχοκαρδιογραφίας ή μετρήσεις από μαγνητική τομογραφία για τον όγκο της αριστερής κοιλίας είναι πιο αξιόπιστες από τις μετρήσεις δύο διαστάσεων και θα πρέπει να προτιμώνται για τον υπολογισμό της VAC. (67) Επίσης σε αρκετά καρδιακά νοσήματα, όπως η υπέρταση φλεγμονώδη νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, τα μέρη Ea και Ees της VAC μπορεί να είναι ανάλογα αλλοιωμένα, παρέχοντας έναν λόγο Ea/Ees που να πλησιάζει το 1, εκ τούτου ο βαθμός φυσιολογικών διαταραχών θα πρέπει να εκτιμάται από τις επιμέρους τιμές των στοιχείων του λόγου. (61)

Αναγνωρίζεται από τη βιβλιογραφία ότι η επεμβατική εκτίμηση της VAC είναι πιο ακριβής από τις μη επεμβατικές μεθόδους εκτίμησης οι οποίες όμως είναι εφαρμόσιμες για πολλαπλές μετρήσεις και μπορούν να εφαρμοστούν για την αξιολόγηση της θεραπείας στη καθημερινή κλινική πράξη.

Συγκεκριμένα τα πλεονεκτήματα της μη επεμβατικής εκτίμησης VAC είναι ότι είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο και εκτενή δημοσιευμένα δεδομένα, είναι σχετικά απλό στην εφαρμογή του και μας επιτρέπει να διακρίνουμε τους καθοριστικούς παράγοντες του όγκου παλμού και του κλάσματος εξωθήσεως. Επίσης, χαρακτηρίζει μηχανικούς δείκτες που σχετίζονται με την ενεργητική (μόνο όταν $EF < \sim 40\%$), όπως εξωτερική μηχανική ενέργεια, δυναμική ενέργεια και ενεργειακή απόδοση.

Στα μειονεκτήματα του όσον αφορά το Ea περιλαμβάνει:

- Δεν είναι απόλυτος δείκτης αρτηριακού φορτίου γιατί εξαρτάται από τη καρδιακή συχνότητα.
- Είναι κυρίως εξαρτώμενος από την αντίσταση και είναι μη ευαίσθητος σε αλλαγές στο παλλόμενο αρτηριακό φορτίο.
- Δεν είναι μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας ή της συνολικής αρτηριακής ενδοτικότητας.
- Δεν διακρίνει τη χρονικό μοτίβο της φόρτισης (ακολουθία φόρτισης) που είναι σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της διαστολικής δυσλειτουργίας, δυσλειτουργικής LV, αναδιαμόρφωσης και κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας

Στα μειονεκτήματα του όσον αφορά το Ees περιλαμβάνει:

- Τη μη γραμμικότητα της ESPVR
- Εμφανίζει ανεξαρτησία από το μεταφόρτιο και σε μερικό βαθμό από το προφόρτιο.
- Δεν αξιολογεί μυοκαρδιακές ιδιότητες, παρά μόνο ιδιότητες κοιλοτήτων.

Στα μειονεκτήματα του όσον αφορά το λόγο Ea/Ees περιλαμβάνει:

- Δεν χαρακτηρίζει και παραμελεί την αλληλουχία της φόρτισης της αριστερής κοιλίας.
- Σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως μπορεί να εμφανίζει φυσιολογικές τιμές καθώς και τα μέρη του λόγου (Ea και Ees) είναι αυξημένα.
- Ο απλοποιημένος τύπος Ea/Ees (ESV/SV αναλογία) σχετίζεται μαθηματικά με EF ($1/EF - 1$) και ως εκ τούτου μπορεί να μη προσθέσει σημαντικές πληροφορίες στο ήδη εκτιμώμενο κλάσμα εξωθήσεως.

Δείκτες μυοκαρδιακής απόδοσης

Νέες τεχνικές ηχοκαρδιογραφίας επέτρεψαν την αξιολόγηση της παραμόρφωσης του μυοκαρδίου στη συστολή και τη διαστολή με τη χρήση απεικόνισης ιστικού Doppler, με δισδιάστατη και πρόσφατα τρισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία παρακολούθησης στίγματος (speckle tracking).(68) Μελέτες έχουν δείξει μειωμένη παραμόρφωση του μυοκαρδίου (π.χ. GLS <20%) παρουσία κανονικού κλάσματος εξώθησης σε ασθενείς με υπέρταση, διαβήτη, CAD, βαλβιδική καρδιακή νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια.(69, 70) Οι δείκτες παραμόρφωσης του μυοκαρδίου σχετίζονται με ίνωση του μυοκαρδίου, σκληρία, νατριουρητικά πεπτίδια, ικανότητα άσκησης, συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, και έχουν προγνωστική αξία στην βαλβιδική καρδιακή νόσο και σε καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.(71-74) Έτσι, αυτοί οι δείκτες μυοκαρδιακής

παραμόρφωσης μπορεί να είναι αντιπροσωπευτικοί δείκτες μειωμένης μυοκαρδιακής λειτουργίας.

Νεότεροι δείκτες κοιλιακής αρτηριακής σύζευξης

Το αρτηριακό φορτίο πρέπει πάντα να ερμηνεύεται λαμβάνοντας υπόψη τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ αρτηριών και της αριστερής κοιλίας ως αντλία και επίσης μεταξύ μυοκαρδιακών στοιχείων και στιγμιαία γεωμετρία AK και το χρονικό διάστημα που επιβάλλεται από τη συστηματική κυκλοφορία.(62, 75) Το τοιχωματικό στρες αντιπροσωπεύει το μηχανικό φορτίο που ποικίλλει στο χρόνο από τα συστατικά της συστολής στο μυοκάρδιο (μεταφόρτιση μυοκαρδίου) και σχετίζεται με την ποσότητα δύναμης και εργασίας που κάνει ο μυς κατά τη διάρκεια μιας συστολής.

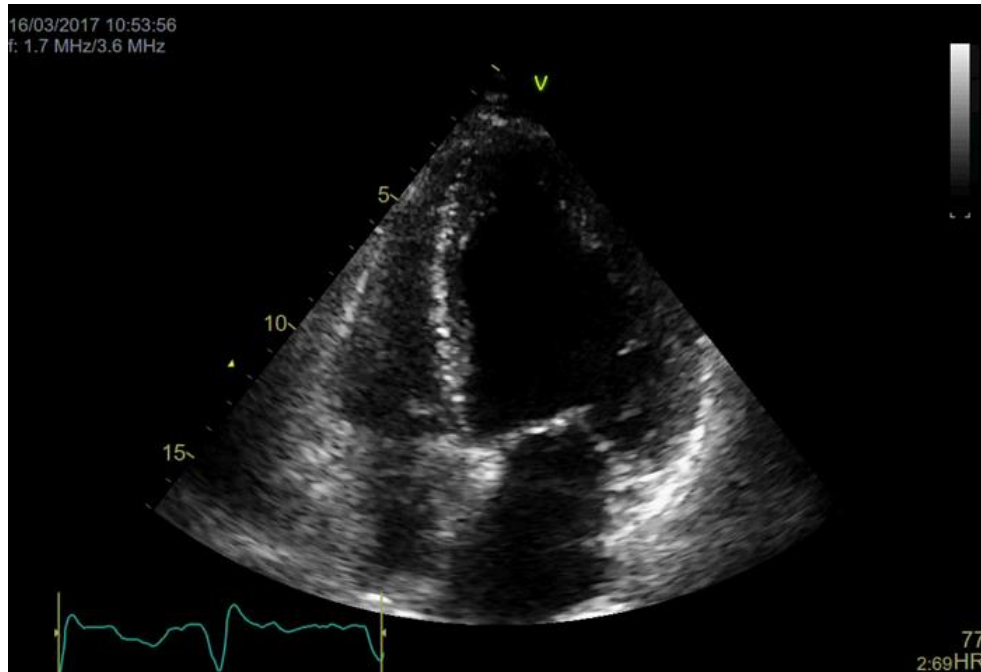
Στις αξυμμετρικές κοιλίες, η μέση τάση μυϊκών ινών LV μπορεί να προσεγγιστεί εύκολα από τον τύπο που αναπτύχθηκε από τους Arts και συν.:(76)

$$\text{Fiber } \sigma = \frac{P}{\frac{1}{3} \ln \left(1 + \frac{V_w}{V_l} \right)}$$

Όταν αναφερόμαστε σε περιστροφική συμμετρία και ομοιογένεια της μηχανικής φόρτισης στο τοίχωμα, η αδιάστατη αναλογία του μυϊκού στρες [Sigma (σ) fiber] προς τη πίεση της AK (P) φαίνεται να εξαρτάται κυρίως από την αδιάστατη αναλογία όγκου κοιλότητας (V_l) προς όγκο τοιχώματος (V_w) (ln σημαίνει φυσικό λογάριθμο) και είναι αρκετά ανεξάρτητο από άλλες γεωμετρικές παραμέτρους.

Νεότερο λογισμικό ηχοκαρδιογραφίας κατασκευάζει βρόχους επιμήκους ρυθμούς παραμόρφωσης μυοκαρδιακού έργου της αριστερής κοιλίας, βάσει ηχοκαρδιογραφίας speckle tracking, αποδίδοντας βρόχο πίεσης-όγκου, αποκαλούμενο ως δείκτης μυοκαρδιακού έργου. Το λογισμικό μπορεί να υπολογίζει το εποικοδομητικό και το χαμένο μυοκαρδιακό έργο.(77)

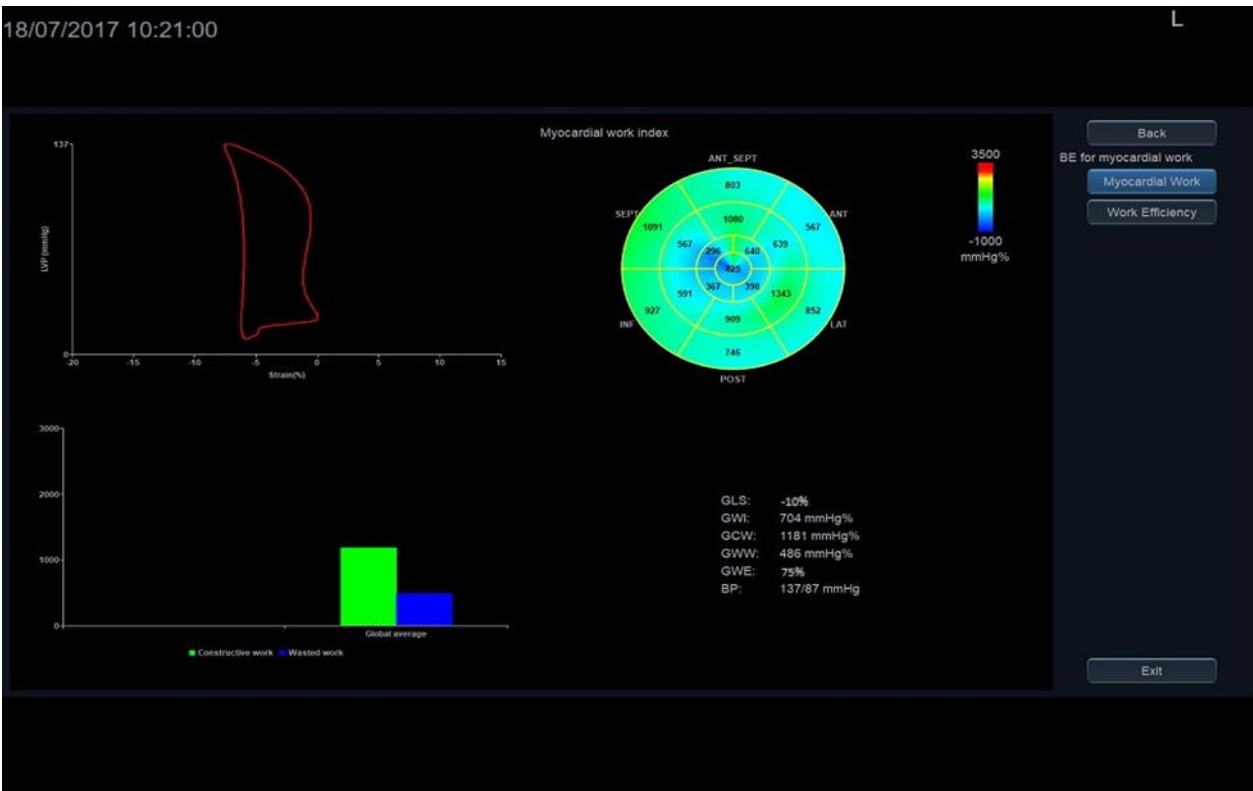
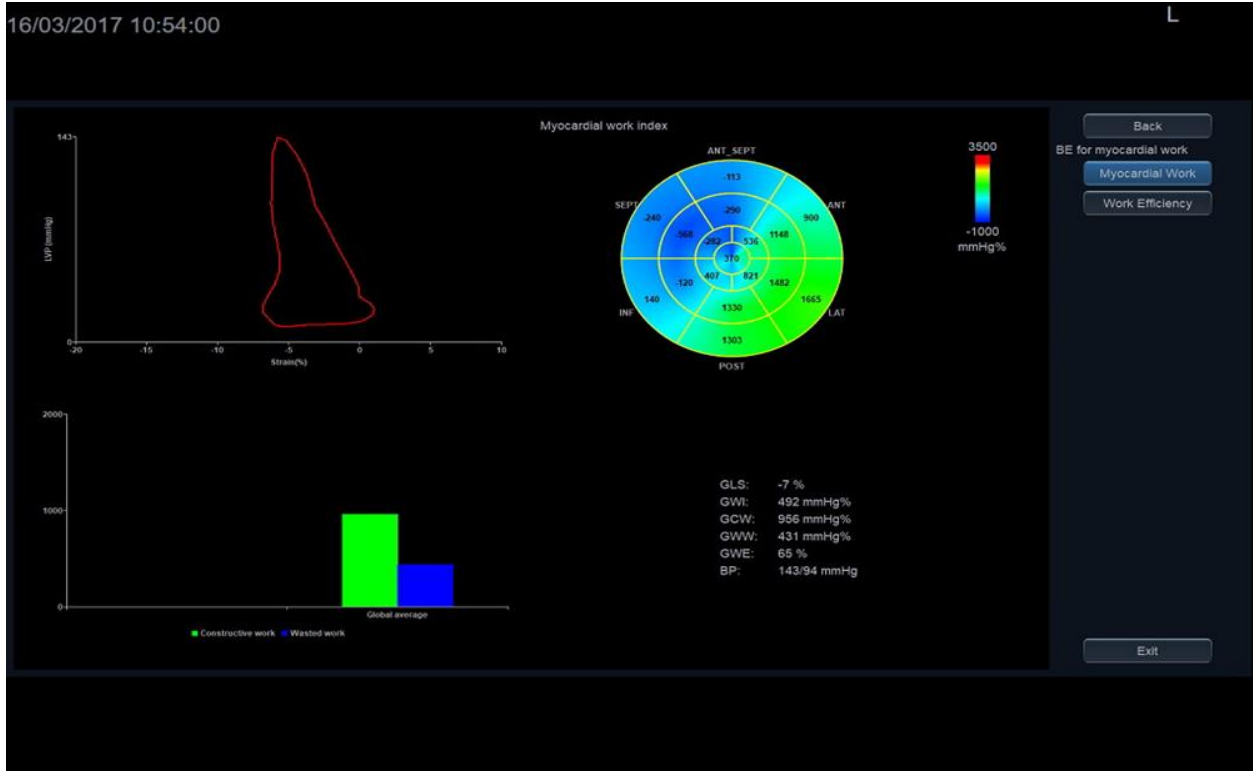
Τέλος, η αναλογία του cfPWV προς το LV GLS φαίνεται να είναι ένας νέος υποσχόμενος δείκτης για την εκτίμηση της VAC σε υπερτασικούς ασθενείς.(37)



Εικόνα 3. Υπολογισμός της κοιλιακής αρτηριακής σύζευξης, μέσω υπολογισμού των όγκων της αριστερής κοιλίας χρησιμοποιώντας δισδιάσταση υπερηχοκαρδιογραφία. (από αρχείο Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής)



Εικόνα 4. Εκτίμηση δυσσυγχρονισμού αριστερής κοιλίας εφαρμόζοντας ιστικό doppler και υπολογισμός ρυθμού επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (από αρχείο Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής)



Εικόνα 5. Υπολογισμός του μυοκαρδιακού έργου με εφαρμογή του ρυθμού επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, σε ασθενή με καρδιακή

ανεπάρκεια, πριν και 3 μήνες αφού έλαβε θεραπεία καρδιακού επανασυσχετισμού (από αρχείο Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής)

3.3 Εφαρμογές της κοιλιακής αρτηριακής σύζευξης

Η συσχέτιση μεταξύ των δεικτών μυοκαρδιακής και αρτηριακής λειτουργίας έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει και να ποσοτικοποιήσει την VAC σε αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, και φλεγμονώδεις νόσους, καθώς και σε στένωση αορτής, διακαθετηριακή αντιμετώπιση της ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας με mitral clip κλπ.(37, 78, 79)

Όσον αφορά την υπέρταση σε μελέτη με 320 υπερτασικούς ασθενείς, αυξημένο PWV φάνηκε να συσχετίζεται με παθολογικό επιμήκη ρυθμό παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, μειωμένη ξεστρόφιση (untwisting) και ταχύτητα ξεστρόφισης της αριστερής κοιλίας εφαρμόζοντας speckle tracking ηχοκαρδιογραφία.(80) Σε αυτή τη μελέτη οι επηρεασμένοι δείκτες παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκαν με μειωμένη ικανότητα προς άσκηση όπως και αυξημένο PWV συσχετίστηκε με μειωμένη εφεδρεία στεφανιαίας ροής.(80)

Οι διάφορες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έχουν διαφορετικές επιδράσεις στην αιμοδυναμική. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (AMEA), οι αναστολείς του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II (AYAI), οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και ορισμένοι αγγειοδιασταλτικοί β-αναστολείς είναι πιο αποτελεσματικοί από την άποψη αυτή, σε σύγκριση με τα διουρητικά και με ορισμένους μη αγγειοδιασταλτικούς β-αναστολείς.(81, 82) Οι AMEA αντιπροσωπεύουν την πρώτη κατηγορία φαρμάκων για Οι β-αναστολείς καταδείχθηκαν όσον αφορά τις επιδράσεις στην κεντρική BP, την αρτηριακή σκληρία και τις ανακλώμενα κύματα. Επίσης, οι ARBs και οι διυδροπυριδίνες αποδείχθηκαν ικανές να μειώσουν το PWV και να βελτιώσουν την κεντρική αορτική αιμοδυναμική.(81, 82) Αντίστροφα, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι τα διουρητικά έχουν ουδέτερη επίδραση στην αρτηριακή σκληρία και την κεντρική αιμοδυναμική.(61)

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο η αρτηριακή σκληρία αναλόγως συσχετίστηκε με τους δείκτες παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, ενώ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, αυξημένο PWV και κεντρική αορτική πίεση, συσχετίστηκαν με επηρεασμένο επιμήκη ρυθμό παραμόρφωσης και untwisting της αριστερής κοιλίας, πριν και 6 μήνες μετά την αντιδιαβητική θεραπεία.(83, 84)

Άσκηση

Καρδιαγγειακές επιδράσεις ενός έτους προχωρημένης και έντονης προπόνησης σε άτομα με προηγούμενη καθιστική ζωή άνω των 65 ετών έχουν μελετηθεί ως προς την επίδραση τους στη VAC.

Ένα έτος άσκησης είχε ελάχιστη επίδραση στην καρδιακή λειτουργία. Ωστόσο, μείωσε την αρτηριακή σκληρία και βελτίωσε το $V_o(2)_{max}$ κατά 19% ($22,8 \pm 3,4$ έναντι $27,2 \pm 4,3$ mL / kg / mL, $P < 0,001$). Η μάζα της ΑΚ αυξήθηκε (10%, $64,5 \pm 7,9$ έναντι $71,2 \pm 12,3$ g / m (2), $P = 0,037$) χωρίς μεταβολή στην αναλογία μάζας-όγκου.(85)

3.4 Καρδιακή ανεπάρκεια και κοιλιακή αρτηριακή σύζευξη

Στα πλαίσια της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) καθώς η καρδιακή λειτουργία αρχικά φθίνει και η ελαστικότητα της ΑΚ (Ees) μειώνεται, παρατηρείται υποαιμάτωση του συστηματικού ιστού. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα κατά συνέπεια υπερ-ενεργοποιούνται, σε μια προσπάθεια να αυξήσουν τον ενδοαγγειακό όγκο και το αρτηριακό φορτίο ώστε να αντισταθμίσουν τη μειωμένη συστηματική αιμάτωση. Έτσι, η αρτηριακή ελαστικότητα (Ea) αυξάνεται. Η αυξημένη Ea μαζί με την άμεση καρδιοτοξικότητα των συμπαθητικής υπερβολική ενεργοποίησης και με τις αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου του μυοκαρδίου λόγω της υπερ-δυναμικής κυκλοφορίας δημιουργούν έναν φαύλο κύκλο που προδιαθέτει σε περαιτέρω επιδείνωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και εξέλιξη του συνδρόμου ΚΑ.(86)

Μειωμένες τιμές ρυθμού επιμήκους παραμόρφωσης της ΑΚ (left ventricle global longitudinal strain, LVGLS) ή ακόμα και μια μικρή αύξηση του GLS μετά από ηχοκαρδιογραφία φόρτισης έχουν αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας σε ασθενείς με HFrEF.(87) Επί πλέον, δείκτες αρτηριακής σκληρίας (παλμική πίεση, PWV, κεντρική συστολική ΑΠ) έχουν επίσης βρεθεί ότι είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες έκβασης στο σύνδρομο HFrEF.(88)

Από τις θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με HFrEF, έχουν μελετηθεί φαρμακευτικά και μη μέσα ως προς την επίδραση τους στη VAC. Σε μια προοπτική κλινική δοκιμή, 38 ασθενείς με HFrEF υποβλήθηκαν σε επιθετική τιτλοποίηση των αγγειοδραστικών φαρμάκων καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) (αναστολείς ΜΕΑ, καρβεδιλόλη, νιτρώδη, αναστολείς αλδοστερόνης) με εκτίμηση κεντρικών κυματομορφών αορτής.(89) Η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία αξιολογήθηκε με τη δοκιμή βάδισης 6 λεπτών, η οποία αυξήθηκε σε 25 ασθενείς και μειώθηκε ή παρέμεινε αμετάβλητη στους 13. Ασθενείς με κλινική βελτίωση μετά τη θεραπεία εμφάνισαν μεγαλύτερη παλμική απόκλιση κύματος αορτικής πίεσης (κεντρική παλμική πίεση, ανακλώμενο κύμα πίεσης και πίεση δεξαμενής) από ασθενείς χωρίς βελτίωση. Μετά τη θεραπεία, η παλμικότητα της αορτικής πίεσης μειώθηκε μόνο σε ασθενείς με λειτουργική βελτίωση. Αυτές οι διαφορές στο αρτηριακό φορτίο κατά την έναρξη και τη θεραπεία δεν ήταν προφανείς από τις συμβατικές εκτιμήσεις της πίεσης της περιχειρίδας των βραχιόνων αρτηριών. Έτσι, η κεντρική ανάλυση

κυματομορφής αορτής φάνηκε ότι μπορεί να επιτρέψει μια εξατομικευμένη θεραπευτική αγωγή για ασθενείς με HF_{rEF}.(89)

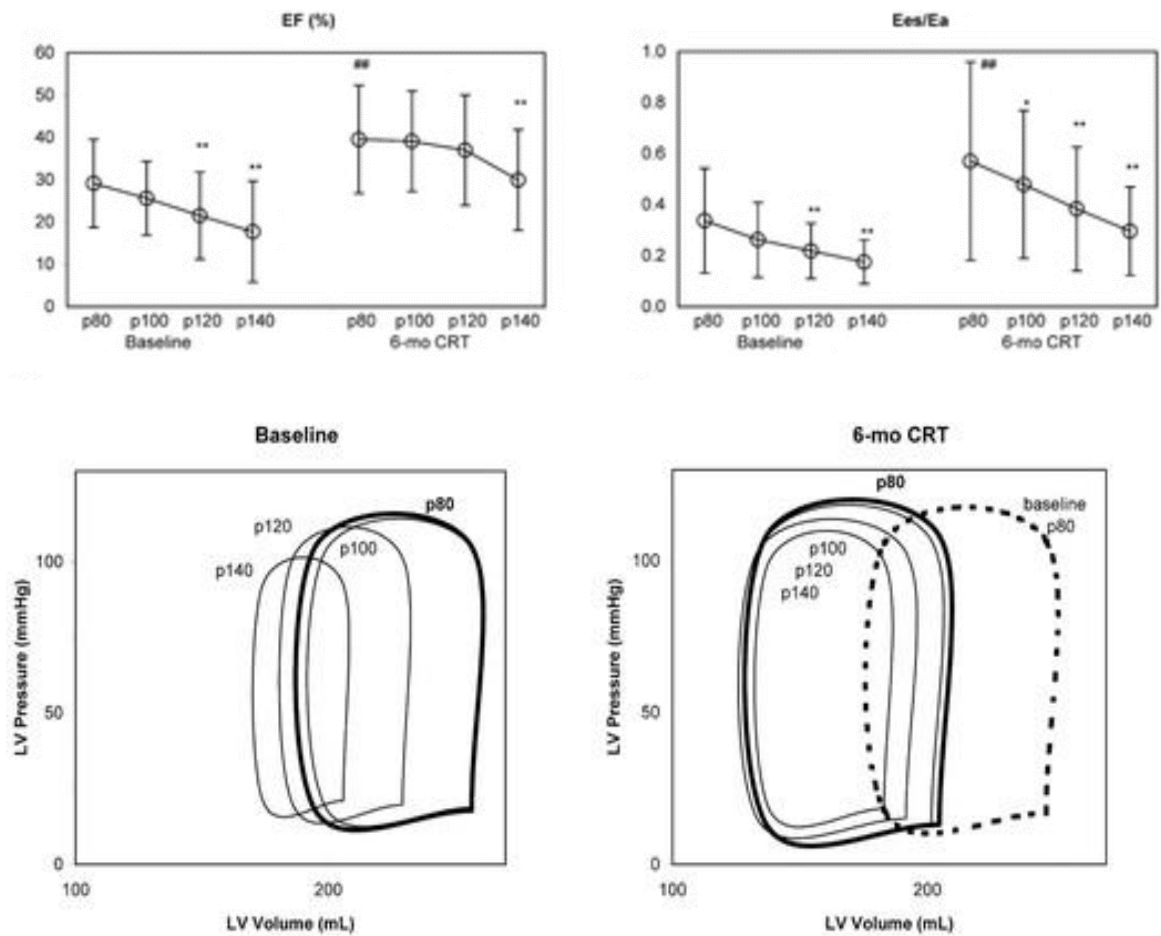
Σε μια μελέτη που περιελάμβανε 877 ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ηλικία ≥ 65 ετών, τάξη NYHA \geq II, κλάσμα εξώθησης ΑΚ $\leq 45\%$), που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με β-αναστολείς, υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφία Doppler πριν και μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Η VAC από την Ea / Ees, βελτιώθηκε μετά τη θεραπεία.(90) Η ελάττωση μειώθηκε από $2,73 \pm 1,16$ σε $2,40 \pm 1,01$, με αποτέλεσμα τη σχεδόν βελτιστοποίηση του λόγου VAC [από $1,70 \pm 1,05$ (1,46) σε $1,50 \pm 0,94$ (1,29)]. Μια παρόμοια απόκριση VAC ήταν εμφανής σε ασθενείς με ισχαιμικό και μη ισχαιμικό HF και σχετίζεται με χαμηλότερο βαθμό λειτουργικής τάξης HF (NYHA) μετά τη χορήγηση β-αναστολέα. Ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της μεταβολής του VAC ήταν η αύξηση του κλάσματος εξώθησης της ΑΚ. Έτσι, το ευεργετικό αποτέλεσμα των β-αναστολέων σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΚΑ μπορεί να έχει επιτευχθεί, τουλάχιστον εν μέρει, με βελτιστοποίηση της VAC, που σχετίζεται με τη βελτίωση της συστολικής λειτουργίας της ΑΚ.(90)

Η επλερερόνη βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και την αγγειακή ελαστικότητα σε ασθενείς με HF_{rEF}, ενώ έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ικανότητα άσκησης, στην ποιότητα ζωής και στην πρόγνωση ασθενών με HF_{rEF}. Επιπλέον, αυτός ο παράγοντας ασκεί αντι-ινωτική δράση, αναστέλλοντας την καρδιακή αναδιαμόρφωση και μειώνοντας τη δυσκαμψία της ΑΚ.(91)

Η ιβαμπραδίνη (αναστολέας των if διαύλων) ελαττώνει τον καρδιακό (φλεβοκομβικό) ρυθμό και βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία και τη πρόγνωση σε ασθενείς με HF_{rEF}. Η ιβαμπραδίνη έδειξε ότι μεταβάλλει τις αιμοδυναμικές ιδιότητες στην αορτή αυξάνοντας το εύρος της διατημητικής τάσης.(92) Αυτή η αλλαγή συνοδεύτηκε από επαγωγή ενδοθηλιακής συνθάσης μονοξειδίου του αζώτου και καταστολή του μορίου προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων- 1. Έτσι, η ιβαμπραδίνη δημιουργεί τοπικές μηχανικές καταστάσεις που προκαλούν προστατευτικές αντιφλεγμονώδεις αποκρίσεις στο αρτηριακό τοίχωμα.

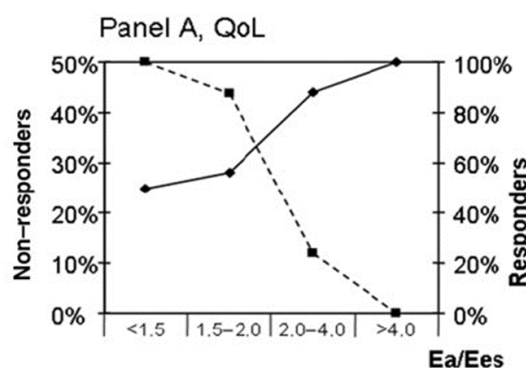
Όσον αφορά τις θεραπείες με εμφυτεύσιμες καρδιακές συσκευές, ο Steendijk και συν. περιγράφουν τη βελτίωση της VAC και της μηχανικής απόδοσης που προκαλείται από τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού σε σχέση με τις παρατηρούμενες βελτιώσεις στην κλινική και τη λειτουργική κατάσταση.(93) (εικόνα 6)

Μια άλλη μελέτη επισημαίνει την αξία των βρόγχων μυοκαρδιακού strain -ΑΠ (που αντικατοπτρίζει την κατάσταση VAC) για να υπολογίσει τον δείκτη μυοκαρδιακού έργου, μη επεμβατικά, και έτσι να προβλέψει τη μακροπρόθεσμη κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.(94) (εικόνα 7)

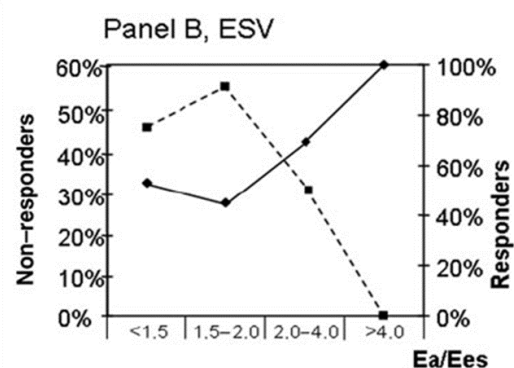


Εικόνα 6. Κοιλιακή αρτηριακή σύζευξη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πριν και 6 μήνες αφού έλαβαν θεραπεία καρδιακού επανασυχρονισμού. (από Steendijk και συν)(93)

Overall Patient Population



--- Non-responders	50%	44%	12%	0%
— Responders	50%	56%	88%	100%



--- Non-responders	47%	56%	31%	0%
— Responders	53%	44%	69%	100%

Εικόνα 7. Μακροπρόθεσμη κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού βάσει του δείκτη Ea/Ees μη επεμβατικά. (από Zanon και συν)(94)

Η καρδιακή ανεπάρκεια με συντηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) είναι συχνή κατάσταση στους ηλικιωμένους και σχετίζεται με υψηλό φορτίο συνυπάρχουσας συννοσηρότητας (ειδικά αρτηριακή υπέρταση και διαβήτη). (95) Η αρτηριακή σκλήρυνση συμβάλλει στην παθοφυσιολογία του HFpEF μέσω αρτηριακής-κοιλιακής αναντιστοιχίας, ιδιαίτερα κατά την άσκηση, με διαστολική δυσλειτουργία που προκαλείται από αυξημένη μεταφόρτιση και υπενδοκάρδιο ισχαιμία. (96-98)

Επιπλέον, σε οξεία υπερτασική ΚΑ, η μη φυσιολογική VAC μπορεί να οδηγήσει σε οξεία πνευμονική συμφόρηση. Σε HFpEF, η αλλοίωση του VAC σχετίζεται με φλεγμονώδη και μηχανική υπερφόρτωση που προκαλείται από αρτηριακή υπέρταση και άλλες συννοσηρότητες. Έτσι, το μη φυσιολογικό VAC μπορεί να θεωρηθεί πρωταρχικός μηχανισμός για την κλινική επιδείνωση της ΚΑ.

Ως οι δείκτες ελαστότητας της αριστερής κοιλίας και της αρτηριακής συνιστώσας μεταβάλλονται αντίστοιχα, η κλασική αναλογία Ea / Ees δεν είναι ευαίσθητη και μπορεί να εμφανίζει φυσιολογικές τιμές σε μη φυσιολογικές καταστάσεις κοιλιακής αρτηριακής σύζευξης σε ασθενείς με HFpEF. Προτείνεται έτσι, κάθε συστατικό της αναλογίας να εξεταστεί χωριστά ή νέοι δείκτες αξιολόγησης της VAC θα πρέπει να εφαρμοστούν. Έχει αποδειχθεί εξάλλου ότι το HFpEF χαρακτηρίζεται από αυξημένη αρτηριακή σκληρία και ανακλάσεις κυμάτων, που αυξάνουν το όψιμο συστολικό παλμικό φορτίο της αριστερής κοιλίας. (99)

4. Καρδιακή ανεπάρκεια

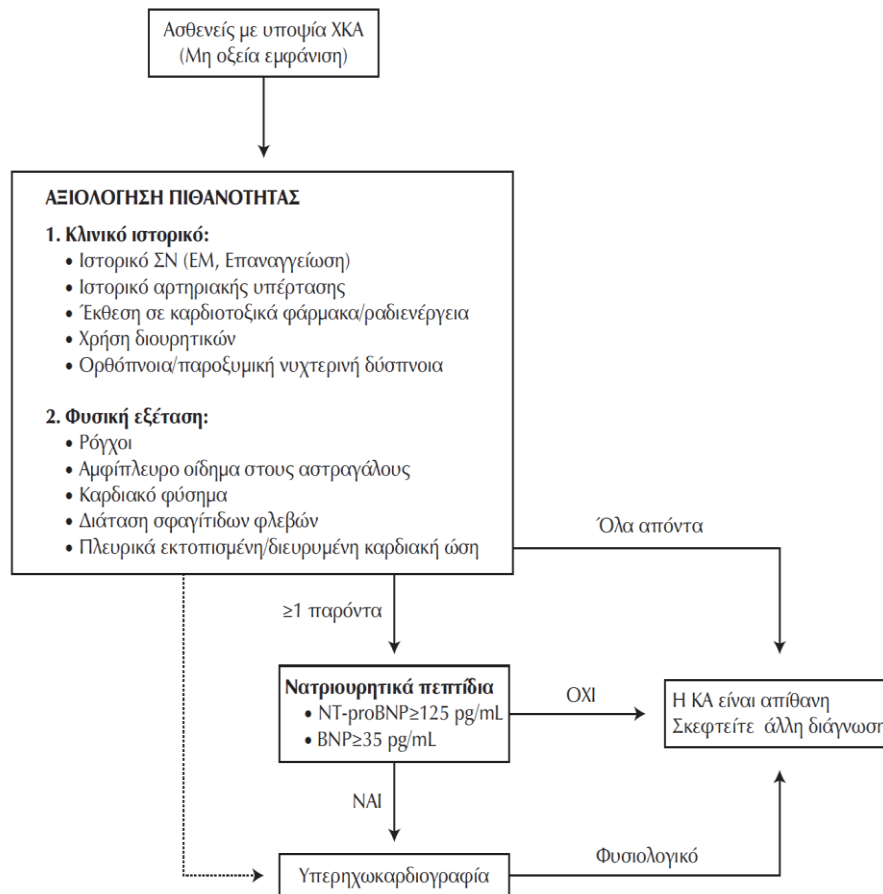
4.1 Ορισμός, ταξινόμηση, αιτιολογία

Το σύμπλοκο σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ), σύμφωνα με τον ορισμό του, χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα συμπτώματα –με κύριο σύμπτωμα τη δύσπνοια, είτε στην προσπάθεια, είτε στην κόπωση– που μπορεί να συνοδεύονται και από σημεία αυξημένης συμφόρησης, τα οποία οφείλονται σε δομικές ή λειτουργικές διαταραχές του καρδιακού μυός με αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής παροχής ή/και την αύξηση των ενδοκοιλοτικών πιέσεων. Τα χαρακτηριστικότερα σημεία καρδιακής ανεπάρκειας είναι η διάταση των σφαγίτιδων φλεβών, ο 3ός καρδιακός τόνος ενώ λιγότερο ειδικό σημείο είναι τα οιδήματα κάτω άκρων. Τα παθολογικά σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να εμφανίζονται εν ηρεμία είτε σε κόπωση. (100)

Η διάγνωση της ΚΑ βασίζεται αφενός στην κλινική πιθανότητα να έχει ο ασθενής το σύνδρομο ΚΑ και αφετέρου στα ευρήματα από την εργαστηριακό έλεγχο και δη την ηχωκαρδιογραφία, ενώ χρήσιμη για τη διάγνωση είναι η μέτρηση και των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP και NTpro BNP) .

Η κλινική πιθανότητα ύπαρξης ΚΑ σχετίζεται με στοιχεία από το ατομικό αναμνηστικό και ως επί το πλείστον με ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή δευτερευόντως με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασεως καθώς η υπέρταση προσβάλλει μεγάλο ποσοστό του γενικού πληθυσμού. Η αξιολόγηση της ύπαρξης ΚΑ συνεχίζεται με στοιχεία από τη φυσική εξέταση όπως την ύπαρξη υγρών ρόγγων από την ακρόαση των πνευμόνων ή την παρουσία οιδήματος των κάτω άκρων, τρίτου τόνου κατά την ακρόαση καρδιάς ή διάταση των σφαγίτιδων φλεβών. Σε κάθε περίπτωση διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα το οποίο μπορεί να αποκαλύψει στεφανιαία νόσο ή ταχυαρρυθμία όπως κολπική μαρμαρυγή. (100)

Σε περίπτωση που διαπιστωθεί κάποιος από τους κλινικούς παράγοντες υποψίας καρδιακής ανεπάρκειας, η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ηχωκαρδιογραφία. Η εφαρμογή των νατριουρητικών πεπτιδίων αφορά κυρίως στον αποκλεισμό της πιθανότητας χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (εάν οι τιμές τους είναι φυσιολογικές, ήτοι BNP<35 pg/mL, NTproBNP<125 pg/mL) (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Αλγόριθμος διάγνωσης της Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας. ΧΚΑ=Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΚΑ=Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΣΝ=Στεφανιαία Νόσος, ΕΜ=Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, BNP=Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP=N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (από E. Tsougos, New Data in Heart Failure, Iatriki 2017, 106(1–6):43–52) (101)

Ταξινόμηση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Σύμφωνα με τη τελευταία ταξινόμηση οι ασθενείς με ΚΑ χωρίζονται:

- Σε αυτούς με επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως έως 40% (HF_rEF)
- Σε αυτούς που έχουν μετρίως επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως 40–49% (HF_mrEF) και
- σε αυτούς που έχουν πάνω από 50% κλάσμα και τους οποίους χαρακτηρίζουμε ως ασθενείς με ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. (HF_rEF)

Στις δύο τελευταίες κατηγορίες (στους ασθενείς με μετρίως επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως και σε εκείνους με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως) για να τεθεί η διάγνωση της ΚΑ απαιτείται, εκτός των συμπτωμάτων και των σημείων, αφενός έλεγχος με αυξημένες τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων και επίσης δομικές καρδιακές διαταραχές όπως υπερτροφία της ΑΚ ή διάταση του αριστερού κόλπου

είτε αφορά στη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με εκτίμηση του λόγου E/E' .(100)

Χαρακτηριστικός πληθυσμός της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ΧΚΑ) με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως ($KE < 40\%$) είναι οι ασθενείς με συνήθως αυξημένες εσωτερικές διαστάσεις της ΑΚ και μειωμένη συστολική λειτουργία αυτής, ενώ αυτό που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με διατηρημένο ή μετρίως επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως είναι συγκεντρική υπερτροφία, διάταση του αριστερού κόλπου και αυξημένο λόγο E/E' που υποδηλοί αυξημένες ενδοκοιλοτικές πιέσεις. Ο φαινότυπος αυτών των ασθενών είναι συνήθως ηλικιωμένες γυναίκες, πάσχουσες από αρτηριακή υπέρταση ή κολπική μαρμαρυγή και πλήθος συννοσηροτήτων όπως σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή χρόνια νεφρική νόσο.(102)

4.2 Θεραπευτικές επιλογές

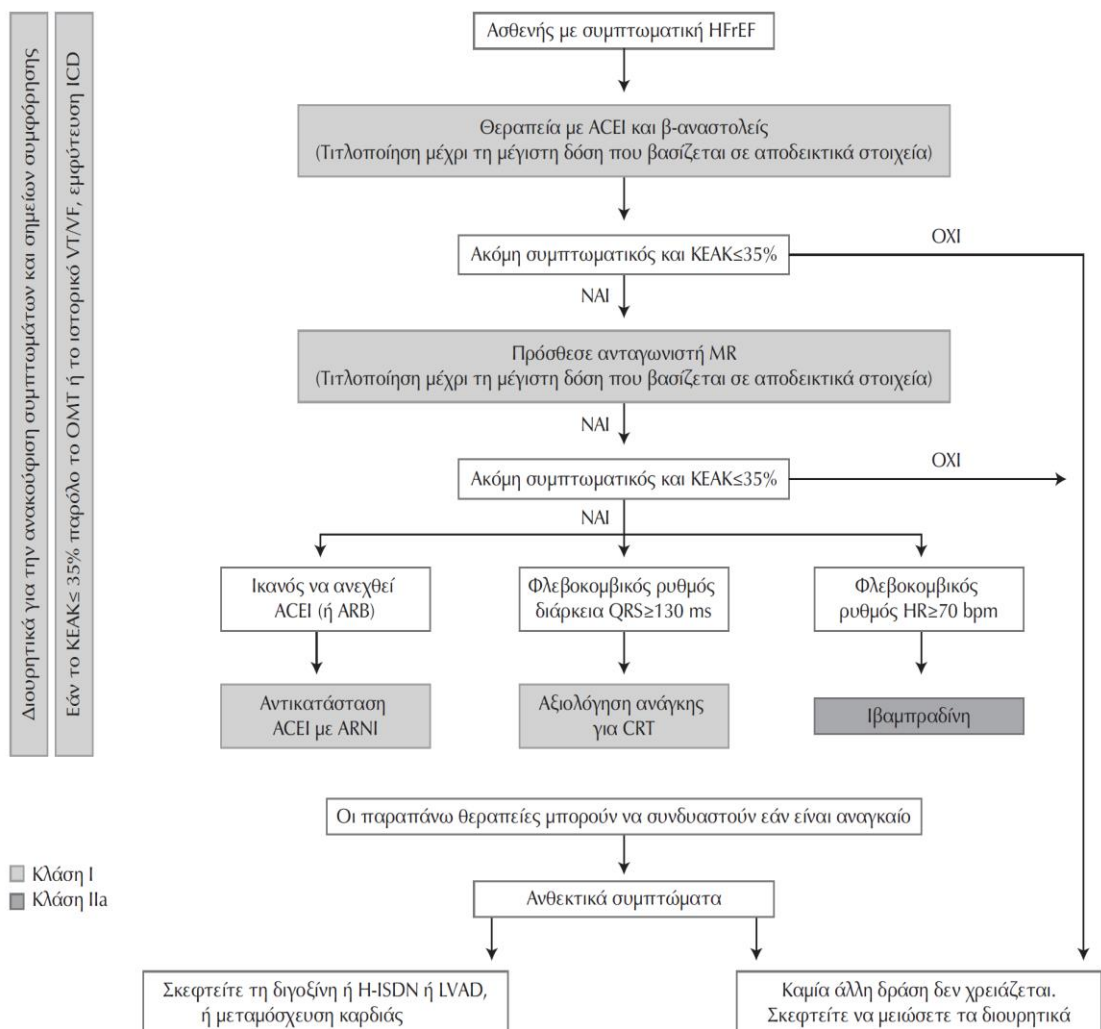
Ο θεραπευτικός αλγόριθμος αφορά σχεδόν αποκλειστικά ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως ($KE < 40\%$), δεδομένου ότι για τους ασθενείς με μετρίως επηρεασμένο και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως δεν υπάρχουν στοιχεία αρκετά ώστε να υποστηρίξουν μία θεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγούνται διουρητικά προς ανακούφιση των συμπτωμάτων και αντιμετώπισης των συννοσηροτήτων.(100) Αρκετές θεραπευτικές επιλογές έχουν προταθεί τόσο φαρμακευτικές αλλά και επεμβατικές χωρίς κάποια από αυτές να επιδειξει βελτίωση στη θνητότητα και θνησιμότητα των ασθενών με μετρίως επηρεασμένο ή διατηρημένο ΚΕΑΚ.

Στους ασθενείς με μειωμένο ΚΕΑΚ, προτείνεται με ένδειξη “I” η θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου και β-αναστολέα και αν εξακολουθούν να υπάρχουν συμπτώματα προστίθεται η χορήγηση ανταγωνιστή των αλατοκορτικοειδών (αλδοστερόνης). Με τον τρόπο αυτόν επιτυγχάνεται η τριπλή αναστολή τόσο του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού συστήματος που υπερλειτουργούν σε ασθενείς με ΚΑ. Εάν παρά την αγωγή με τους παραπάνω τρεις παράγοντες, ο ασθενής εξακολουθεί να είναι συμπτωματικός τότε προτείνεται μία εκ των τριών επιλογών (εικόνα 2).

- Μπορεί να γίνει αντικατάσταση του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου με τον φαρμακευτικό παράγοντα, τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη που είναι διπλός αναστολέας τόσο της νεπριλυσίνης όσο και των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.
- Μπορεί να χορηγηθεί ιβαβραδίνη με ένδειξη “IIα”, μόνο εφόσον υφίσταται φλεβοκομβικός ρυθμός και η συχνότητα είναι πάνω από 70 παλμούς/λεπτό
- Στην περίπτωση που υπάρχει διεύρυνση του QRS πάνω από 130 msec συνιστάται η τοποθέτηση αμφικολιακού βηματοδότη.

Σε κάθε περίπτωση, εάν ο ασθενής τελεί υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για παραπάνω από 3 μήνες, και συνεχίζει να εμφανίζει κλάσμα εξώθησεως ΑΚ (ΚΕΑΚ) $\leq 35\%$, ή εμφανίσει κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή, οφείλεται να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμφύτευσης μόνιμου καρδιομετατροπέα-απινιδιστή. (εικόνα 2)

Ο διπλός αναστολέας σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει τη δυνατότητα της αναστολής τόσο της αγγειοτασίνης μέσω της βαλσαρτάνης (που είναι η αναστολέας των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης) όσο και της νεπριλυσίνης. Η νεπριλυσίνη ως βιομόριο διασπά αρκετά βιολογικά πεπτίδια μεταξύ των οποίων και τα νατριουρητικά πεπτίδια και συνεπώς η αναστολή της αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητά τους με αποτέλεσμα την αυξημένη ευεργετική δράση τους.(103)



Εικόνα 2. Θεραπευτικός αλγόριθμος Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας. HFrEF=Heart Failure with reduced Ejection Fraction, ACEI=Angiotensin-converting enzyme inhibitors, LVEF=Left Ventricular Ejection Fraction, MR=Mineralocorticoid Receptor, ARB=Angiotensin Receptor Blockers,

bpm=beats per minute, CRT=Cardiac Resynchronization Therapy, H-ISDN=hydralazine–isosorbidedinitrate. (από E. Tsougos, New Data in Heart Failure, Iatriki 2017, 106(1–6):43–52) (101)

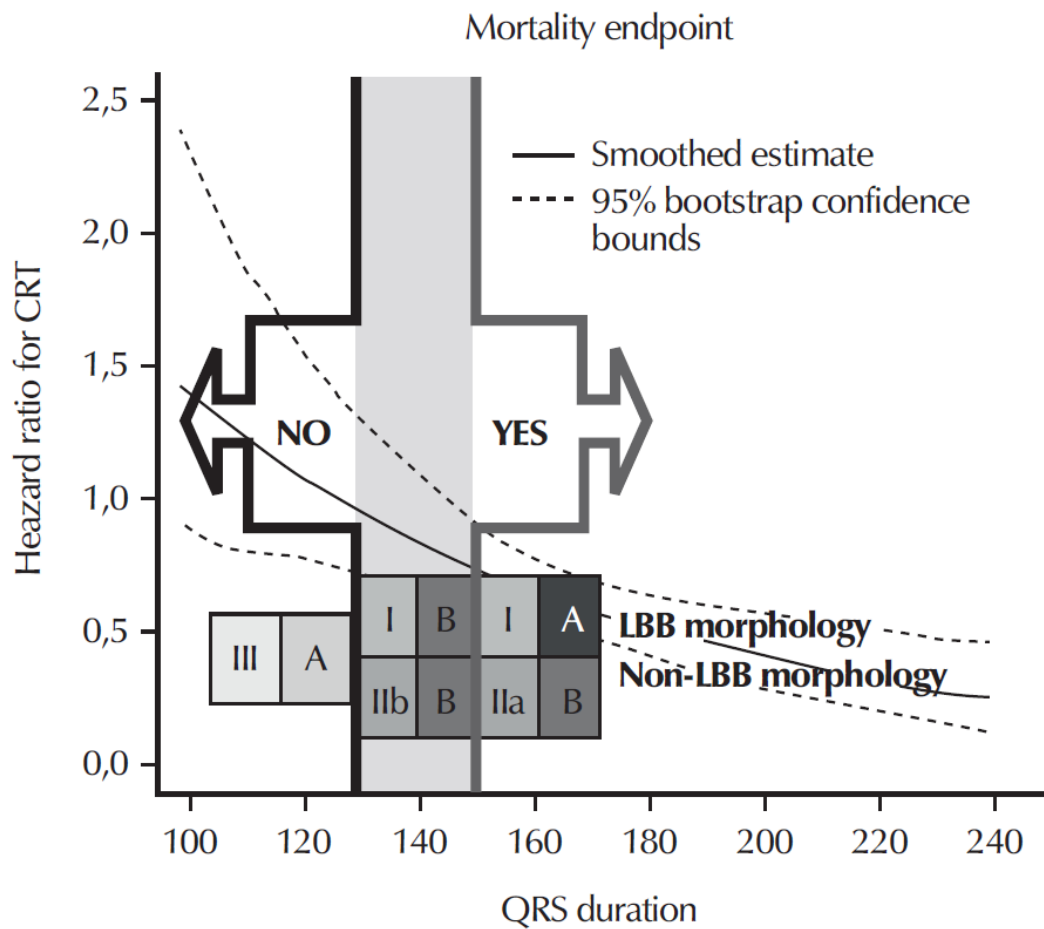
Θεραπίες που πρέπει και που δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΧΚΑ

Στις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες υπάρχει ξεχωριστή ενότητα όπου επισημαίνεται με emphaticό τρόπο ποιες θεραπείες πρέπει και ποιες δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΧΚΑ. Έτσι είναι σαφές ότι δεν πρέπει να χορηγείται βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη στους ασθενείς με ΧΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως, καθώς επίσης αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου, αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης και αναστολέων των αλατοκορτικοειδών, λόγω του κινδύνου ανάπτυξης νεφρικής δυσλειτουργίας και υπερκαλιαιμίας. Επίσης ο αναστολέας υποδοχέων αγγειοτενσίνης και νιπρελυσίνης δε συνδυάζεται με AMEA και για την έναρξη απαιτείται διακοπή της χορήγησης AMEA για 36 ώρες. (100)

4.3 Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού

Σχετικά με τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (cardiac resynchronization therapy, CRT), η εμφύτευση αμφικολιακού βηματοδότη έχει ένδειξη όταν το QRS είναι πάνω από 130 msec και ιδιαιτέρως εάν αυτό συνοδεύεται από μορφολογία αποκλεισμού του αριστερού σκέλους, ενώ ένδειξη “I” αποτελεί και η ύπαρξη QRS μεγαλύτερου από 150 msec, έστω και αν αυτό δεν έχει τη μορφολογία του αποκλεισμού του αριστερού σκέλους του δεματίου του HIS (πίνακας 1, εικόνα 3).(100, 104)

Συμπτωματικοί ασθενείς με ΚΑ υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, σε φλεβοκομβικό ρυθμό με αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB), διάρκεια QRS \geq 130 ms και κλάσμα εξωθήσεως (ΚΕ) \leq 35%.
Συμπτωματικοί ασθενείς με ΚΑ υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, σε φλεβοκομβικό ρυθμό χωρίς LBBB, με διάρκεια QRS \geq 150 ms και ΚΕ \leq 35%
Ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο ΚΕ που έχουν ένδειξη κοιλιακής βηματοδότησης λόγω υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό
Συμπτωματικοί ασθενείς με ΚΑ, ΚΕ \leq 35%, διάρκεια QRS \geq 130 ms, σε κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό που είτε θα επανέλθουν σε φλεβοκομβικό ρυθμό ή θα επιτυγχάνουν υψηλά ποσοστά αμφικολιακής βηματοδότησης.
Πίνακας 1. Ενδείξεις χορήγησης θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού



Εικόνα 3. Ενδείξεις πιθανότητας εμφύτευσης αμφικολιακού βηματοδότη. CRT=Cardiac Resynchronization Therapy, LBB=Left branch block (από Ponikowski και συν) (100)

Όπως προαναφέρθηκε, η εμφύτευση απινιδιστή έχει ένδειξη στους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως που βρίσκονται στη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία για τρεις τουλάχιστον μήνες, αλλά δεν συστήνεται στην πρώιμη περίοδο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (τις πρώτες 40 ημέρες). Αξίζει να σημειωθεί ότι στους ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο αμέσως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (για την πρώιμη αυτή περίοδο των 40 ημερών) έχει προταθεί ο φορητός απινιδωτής ο οποίος έχει τη μορφή «γυλέκου» και προστατεύει τον ασθενή μέχρι να τοποθετηθεί μόνιμη συσκευή. Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, προυπάρχουσα συστολική δυσλειτουργία, πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο και εμφάνιση κοιλιακής εκτοπίας υπάρχει η δυνατότητα για πρόωρη εκτίμηση εμφύτευσης μόνιμου καρδιομετατροπέα-απινιδιστή αφού προηγηθεί προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (ventricular tachycardia stimulation). (104)

Κατά την εξελικτική πορεία της αναδιαμόρφωσης της ΑΚ, υγιή καρδιακά κύτταρα υφίστανται νέκρωση μέσω απόπτωσης και παρατηρείται αντικατάσταση αυτών από ινώδη ιστό. Η παρουσία ινώδους ιστού επιφέρει καθυστέρηση της αγωγής του ερεθίσματος και αποσυγχρονισμό της φυσιολογικής καρδιακής συστολής. Ως ηλεκτρικός δυσσυγχρονισμός ορίζεται η διαταραχή της καρδιακής ηλεκτρικής δραστηριότητας, ως αποτέλεσμα μεταβολής της φυσιολογικής αλληλουχίας εκπόλωσης του μυοκαρδίου, που οδηγεί και σε περαιτέρω μηχανικό αποσυντονισμό. Πράγματι, κοιλιακός αποσυγχρονισμός εμφανίζεται σε ποσοστό που κυμαίνεται ευρέως από 40–50% στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.(105)

Ο δυσσυγχρονισμός μπορεί να αφορά σε διαταραχή στη μετάδοση της αγωγής μεταξύ κόλπων και κοιλιών (κολποκοιλιακός), μεταξύ των δύο κοιλιών (διακοιλιακός), αλλά και στην ίδια κοιλία (ενδοκοιλιακός). Ειδικότερα, ο κολποκοιλιακός δυσσυγχρονισμός αφορά στη διαταραχή της φυσιολογικής κολποκοιλιακής αγωγής, ο διακοιλιακός στη διαταραχή της μεταξύ των δύο κοιλιών φυσιολογικής μετάδοσης της αγωγής και ο ενδοκοιλιακός στη διαταραχή της ομαλής μετάδοσης του ερεθίσματος μεταξύ των διαφόρων τοιχωμάτων της κοιλίας (συνήθως της ΑΚ) χωριστά. Πράγματι, η μελέτη του ενδοκοιλιακού (106)δυσσυγχρονισμού σε ασθενείς με ΚΑ έδειξε ότι το ερέθισμα παύει πλέον να μεταδίδεται ομοιόμορφα και φυσιολογικά σε όλο το πάχος του τοιχώματος από το υπενδοκάρδιο προς το επικάρδιο, αλλά εκτρέπεται σε μια ακανόνιστη πορεία με ποικίλη κατεύθυνση και ταχύτητα.(107)

Έχει αποδειχθεί ότι ο κοιλιακός δυσσυγχρονισμός εμφανίζει τρεις συνιστώσες, τη δομική τη μηχανική και την ηλεκτρική. Η ηλεκτρική συνιστώσα σχετίζεται με την κοιλιακή καθυστέρηση της αγωγής που συμβαίνει στην καρδιακή ανεπάρκεια και που εκδηλώνεται με την εμφάνιση του κλασικού αποκλεισμού του αριστερού σκέλους (LBBB). Εκτός όμως από τη κλασική αυτή μορφή, όμως, ενδεικτικά στοιχεία κοιλιακού ηλεκτρικού δυσσυγχρονισμού θεωρούνται κάθε αποκλεισμός σκέλους, η κοιλιακή καθυστέρηση της αγωγής με διεύρυνση του QRS >120 ms, καθώς και η καθυστέρηση της κολποκοιλιακής αγωγής που υπερβαίνει τα 200 ms. Η μηχανική συνιστώσα δυσσυγχρονισμού αντικατοπτρίζει περιοδικές διαταραχές της κινητικότητας με αυξημένο έργο και καταπόνηση ενώ τέλος ο δομικός δυσσυγχρονισμός αποδίδεται στην παθολογική διακοπή του καρδιακού κολλαγόνου, παρουσιάζοντας κώλυμα στην ηλεκτρική αγωγή και αφετέρου η μηχανική λειτουργία της κοιλίας.(107, 108)

Προς την κατεύθυνση αυτή κινείται η καθιερωμένη πλέον μορφή θεραπείας του καρδιακού επανασυγχρονισμού, ο οποίος στοχεύει στη βελτίωση του κοιλιακού, του κολποκοιλιακού και του ενδοκοιλιακού συγχρονισμού.

Τα κλινικά αποτελέσματα της θεραπείας με CRT εκτιμώνται βάση της μεταβολής των δεικτών συστολικής λειτουργικότητας της ΑΚ καθώς και των εκβάσεων καταληκτικών σημείων του συνδρόμου ΚΑ. Η παραπάνω αξιολόγηση βασίζεται στην

ηχοκαρδιογραφική μελέτη με δείκτες όπως τη μεταβολή της κινητικότητας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή του τοιχώματος της ΑΚ, τη μεταβολή του διαστολικού χρόνου πλήρωσης, τη μεταβολή του μεγέθους της ανεπάρκειας της μιτροειδούς ή και τη μεταβολή της σχέσης dp/dt . Παράλληλα, εξετάζεται η μεταβολή του εύρους του QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας.(109)

Οι ευεργετικές δράσεις της CRT αφορούν τη βελτίωση της καρδιακής παροχής και των διαφόρων δεικτών της καρδιακής λειτουργίας και έχουν τεκμηριωθεί με δεδομένα από πληθώρα μελετών. Χιλιάδες ασθενείς με CRT έχουν ενταχθεί σε τυχαιοποιημένες μονές ή διπλές-τυφλές ελεγχόμενες μελέτες είτε σε μια σειρά άλλων μη ελεγχόμενων μελετών. Σπουδαιότερες από αυτές είναι οι MIRACLE, MUSTIC, MIRACLE-ICD, COMPANION, VENTAKCHF/CONTAK-CD, PATH-CHF και CARE-HF.(104-106, 108)

4.4 Καρδιακή ανεπάρκεια και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) έχει αποδεδειγμένα συσχετιστεί με διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας.(15, 110) Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με ασθενείς με σύνδρομο ΚΑ εμφανίζεται τόσο στα μεγάλα αγγεία (αγωγής), όσο και στα μικρά αγγεία (αντίστασης), ενώ η ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μπορεί να εμφανίζει ετερογένεια στο αγγειακό δίκτυο ασθενών με ΚΑ.(111, 112)

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΚΑ είναι πολυπαραγοντική διαδικασία και μπορεί να οφείλεται σε:

- Χρόνια μειωμένη αιματική ροή που προκαλεί μείωση της διατμητικής τάσης και μειωμένη έκφραση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS).
- Αύξηση των επίπεδων των κυτοκινών (όπως ο TNFα) που μειώνουν την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO (eNOS).
- Αύξηση της ενεργοποίησης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης που αυξάνει τον καταβολισμό της βραδυκινίνης και τα επίπεδα των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) τα οποία αδρανοποιούν τον ενδοθηλιακό παράγοντα χάλασης (EDRF) και το NO.
- Αύξηση των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων όπως της ενδοθηλίνης-1 και
- Αυξημένη απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων.(113)

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η επαγόμενη από αυτήν μειωμένη διαστολική αδυναμία των αγγείων σε φυσιολογικά ερεθίσματα, όπως η αύξηση της αιματικής ροής, διαδραματίζει παθοφυσιολογικό ρόλο στην εξέλιξη και πρόγνωση του συνδρόμου της ΚΑ. Κλινικοεργαστηριακά στοιχεία έχουν συνδέσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου της ΚΑ, προκαλώντας διαταραχή της αιμάτωσης στο μυοκάρδιο και παθολογική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, όπως και λειτουργική διαταραχή με μείωση της αντοχής στην άσκηση λόγω διαταραχής της λειτουργίας της eNOS και συνακόλουθης μείωσης του παραγόμενου NO.

Επίσης η μειωμένη παραγωγή του NO, λόγω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, προκαλεί αύξηση του μεταφορτίου σε ασθενείς με ΚΑ επιβαρύνοντας περαιτέρω το έργο της αριστερής κοιλίας, δημιουργώντας έτσι φαύλο κύκλο κλινικής επιδείνωσης.(111, 114)

Η παραλλαγή του τρόπου λειτουργίας και επαγωγής της συνθετάσης του NO διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο σε ασθενείς με ΚΑ και ενδοθηλιακή λειτουργία. Υπάρχουν δύο μορφές συνθετάσης του NO. Η πρώτη χαρακτηρίζεται ως ενδοθηλιακή συνθετάση του NO (eNOS) και εξαρτάται από το Ca^{2+} . Η δεύτερη μορφή συνθετάσης του NO (iNOS) δεν εξαρτάται από την παρουσία Ca^{2+} και τελεί υπό την επήρεια ανοσολογικών ερεθισμάτων. Το NO μπορεί να έχει προστατευτική δράση στο μυοκάρδιο από επιβλαβή ερεθίσματα, όταν όμως μεγάλες ποσότητες NO παράγονται από την iNOS μπορεί αντιθέτως να έχει κυτταροτοξική δράση και βλαπτικό αποτέλεσμα στη μυοκαρδιακή συστολική λειτουργία.(115) Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ), τα κυκλοφορούντα επίπεδα κυτοκινών αυξάνονται και δημιουργούν μείωση στα παραγόμενα επίπεδα NO από την eNOS όπως και αύξηση της βασικής παραγωγής NO που εξαρτάται από τη δράση της iNOS.(15)

Συνολικά, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμμετέχει τόσο στην παθοφυσιολογία, όσο και στην εξέλιξη και πρόγνωση του συνδρόμου της ΚΑ. Το NO είναι ένα μόριο που έχει κυρίως αντι-αρτηριοσκληρωτικές ιδιότητες και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει μελετηθεί και αναδειχθεί ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.(113, 116) Σε ασθενείς με ΧΚΑ έχει φανερωθεί ότι ο βαθμός της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σχετίζεται με υποβάθμιση των ελαστικών ιδιοτήτων των αγγείων και αύξηση της αρτηριακής σκληρίας.(117) Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει επίσης συσχετιστεί με χρονότροπη ανεπάρκεια κατά την καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με ΧΚΑ λειτουργικής τάξης II έως III κατά NYHA.(118) Διαπιστώνεται έτσι η χρονότροπη ανεπάρκεια αποτελεί έναν ουσιαστικό δείκτη δυσμενούς πρόγνωσης των ασθενών με ΧΚΑ.

Σε ερευνητικό επίπεδο, υπάρχουν σημαντικά δεδομένα που καταδεικνύουν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης δυσμενούς πρόγνωσης των πασχόντων από καρδιακή ανεπάρκεια. Αρχικά, σε μελέτη που περιέλαβε 289 ασθενείς με ήπια δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας βρέθηκε ότι οι ασθενείς με επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία είχαν χειρότερη έκβαση, όπως φάνηκε από το μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας, την ανάγκη επανεισαγωγής στο νοσοκομείο και επείγουσας μεταμόσχευσης καρδιάς.(119)

Μία δεύτερη μελέτη με 259 ασθενείς με ΚΑ ισχαιμικής και μη ισχαιμικής αιτιολογίας, η μείωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και του εκπνεόμενου NO συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρων συμβαμάτων ή ανάγκης επείγουσας μεταμόσχευσης καρδιάς.(15) Αυτά τα στοιχεία επιβεβαιώνονται και από τρίτη μελέτη όπου έδειξε ότι η ενδοθηλιοεξαρτώμενη

αγγειοδιαστολή στους ασθενείς από ΧΚΑ αποδείχθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιακής θνησιμότητας και ανάγκης εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω επιδείνωσης του λειτουργικού τους σταδίου κατά NYHA.(120)
Η συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου ΚΑ και της φλεγμονώδους διεργασίας αποτελεί το γενεσιουργό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς και η παρουσία της επηρεάζει δυσμενώς τη πρόγνωση τους.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ

Εισαγωγή

Ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) εμφανίζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επηρεασμένες αρτηριακές ελαστικές ιδιότητες. Επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μπορεί να επηρεάσει τους ασθενείς με ΧΚΑ σε θέματα λειτουργικής τάξης και πρόγνωσης ως προς την καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), καθώς έχει συσχετιστεί με πρόοδο της νόσου, αύξηση των νοσηλειών για ΚΑ, θνητότητα και θνησιμότητα. (15, 86). Μάλιστα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει αποδειχθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας εμφάνισης καρδιακού θανάτου ή επιπλέον νοσηλείας (121-123).

Σε ασθενείς με ΧΚΑ η λειτουργία των μεγάλων και μέσων αγγείων της συστηματικής κυκλοφορίας καθώς και η μικροκυκλοφορία είναι επηρεασμένη. (113, 120) Τα αγγεία σε αυτούς τους ασθενείς εμφανίζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη αγγειοδιαστολή λόγω μειωμένης ροής και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα Νιτρικού Οξέος (NO). (121)

Δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας και αρτηριακής σκληρίας, που χρησιμοποιούνται στη κλινική πράξη είναι η ροοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (Flow-mediated dilatation, FMD), θεωρείται η πιο αξιόπιστη και η πιο χρησιμοποιημένη και μελετημένη έως τώρα, η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος από την καρωτίδα στη μηριαία αρτηρία (carotid to femoral pulse wave velocity, cfPWV) και η στιβάδα του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα με μέτρηση της οριοθετημένης περιοχής διάχυσης (Perfused Boundary Region, PBR) της υπογλώσσιας αρτηριακής μικροκυκλοφορίας (15, 18). Νεότερος μη επεμβατικός τρόπος εκτίμησης ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι η αντιδραστική υπεραϊμία - περιφερική αρτηριακή τονομετρία (reactive hyperaemia, peripheral arterial tonometry, RH-PAT)(18). Οι μέθοδοι αυτοί προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τις μηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού δέντρου, αλλά παράλληλα εκτιμούν και την λειτουργία του ενδοθηλίου. (124)

Αρτηριακή σκλήρυνση και μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) συνεισφέρουν στη παθοφυσιολογία ΚΑ, προκαλώντας αναντιστοιχία κοιλιακής αρτηριακής σύζευξης, καθώς αριστερή κοιλία και αρτηριακό δέντρο είναι μέρη εντός ντόμινο στημένου σε ένα ανεπαρκές μυοκάρδιο με υπερ-δραστηριότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. (86). Εγκεκριμένες μη-επεμβατικές μέθοδοι μέσω ηχοκαρδιογραφίας έχουν θεσπιστεί για την εκτίμηση της κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης και αλληλεπίδρασης όπως ο λόγος της αρτηριακής ελαστότητας (Ea) προς την τελοσυστολική ελαστότητα της αριστερής κοιλίας (Ees) (Ea/Ees) και ο λόγος cfPWV προς το καθολικό ρυθμό επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (global

longitudinal strain of the left ventricle, GLS) (cfPWV/GLS) (61, 86). Καθιερωμένες θεραπείες για ΧΚΑ όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ), β-αποκλειστές και ανταγωνιστές των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών έχουν επιδείξει βελτίωση στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αρτηριακή σκλήρυνση, στοιχεία φυσιολογίας της ΑΚ, όπως διαστάσεις κοιλίας και συστολική λειτουργία, ευοδώνοντας θετική μεταβολή στην κοιλιακή αρτηριακή σύζευξη. (61, 90, 91).

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (Cardiac resynchronization therapy, CRT) βρίσκεται ήδη στη τρίτη δεκαετία εφαρμογής της και είναι μία καθιερωμένη θεραπεία για ασθενείς με ΧΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως της ΑΚ (ΚΕΑΚ) και ηλεκτρικό δυσσυγχρονισμό. Αυτές τις δεκαετίες εφαρμογής η CRT έχει επιδείξει βελτίωση στη ποιότητα ζωής, ανακούφιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με ΧΚΑ, βελτίωση στην ικανότητα προς άσκηση και μείωση της θνητότητας (105, 106). Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με CRT, εμφανίζουν σημαντική βελτίωση στο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) και αύξηση της καρδιακής παροχής, με παράλληλη μείωση του τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου, που οδηγούν σε αύξηση της τελοσυστολικής ελαστικότητας (E_{ES}). (108) Η αύξηση της E_{ES} οδηγεί σε ένα σημαντικά βελτιωμένο λόγο κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης (Ventriculo-Arterial Coupling ratio V-A C = E_A / E_{ES}). (93) Όσο το κλάσμα πλησιάζει τη μονάδα, η συνεργασία μεταξύ αριστερής κοιλίας (ΑΚ) και αγγειακού δικτύου βελτιστοποιείται, καθώς μεταφέρεται επαρκής όγκος παλμού με τη χαμηλότερη δυνατή ενεργειακή κατανάλωση. (61)

Η ταυτοποίηση ασθενών που ανταποκρίνονται στη CRT (CRT responders) είναι μία πρόκληση και δυστυχώς η επιλογή ασθενών που θα λάβουν αυτήν τη θεραπεία, σύμφωνα με τα τρέχοντα κριτήρια, που είναι το ΚΕΑΚ και η διάρκεια του διαστήματος QRS, οδηγεί σε ένα οδυνηρό ποσοστό της τάξης του 30-40% που δεν αποκομίζει κάποιο όφελος ή ακόμα και παρουσιάζει κλινική επιδείνωση (100, 125). Έτσι η αναζήτηση για δείκτες προγνωστικούς ως προς την ταυτοποίηση ασθενών που θα ανταποκριθούν σε CRT είναι σε εξέλιξη. Μέχρι στιγμής, η καρδιολογική κοινότητα έχει επικεντρωθεί σε μοτίβα βασιζόμενα στο ΗΚΓ, όπως ο αριστερός σκελικός αποκλεισμός (left bundle branch block) κατά Strauss και μερικές μηχανικές χαρακτηριστικές κινήσεις της ΑΚ όπως η λικνίζουσα κίνηση της κορυφής (apical rocking) και η τρέμουσα κίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (septal flash motion) (126-128).

Επίσης, η μεσοπρόθεσμη επίδραση της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού στην αγγειακή λειτουργία δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, καθώς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα καθιερωμένες αλλά και νεότερες μέθοδοι όπως το ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας και η νεότεροι δείκτες κοιλιακής αρτηριακής αλληλεπίδρασης.

Στην παρούσα μελέτη ερευνήθηκε η επίδραση της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, συνδυάζοντας

αναίμακτους δείκτες αξιολόγησης της αγγειακής λειτουργίας μαζί με την κοιλιακή-αρτηριακή σύζευξη. Επίσης, δευτερευόντως μελετήθηκαν αυτοί οι δείκτες αγγειακής λειτουργίας ως πιθανοί προγνωστικοί δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού. Το ενδιαφέρον για τέτοιους δείκτες είναι υψηλό, γιατί πάρα το γεγονός ότι πρόκειται για μία δαπανηρή θεραπεία με δυνητικές επιπλοκές, πολλοί ασθενείς που λαμβάνουν αμφοικοιλιακή βηματοδότηση δεν εμφανίζουν το αναμενόμενο όφελος και μάλιστα μερικοί από αυτούς εμφανίζουν ακόμα και κλινική επιδείνωση.(94, 125, 129) Συγκεκριμένα το ποσοστό ασθενών που δεν εμφανίζει ανταπόκριση στη συγκεκριμένη θεραπεία βάσει δημοσιευμένων στοιχείων πλησιάζει το 30% και επιδιώκεται περαιτέρω διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας σε μηχανικό και ηλεκτρικό επίπεδο, της αγγειακής λειτουργίας καθώς η αριστερή κοιλία, η αορτική βαλβίδα, η αορτή και τα περιφερικά αγγεία είναι μέρη ενός κυκλώματος με ισχυρή αλληλεπίδραση.(94, 104) Η μελέτη αυτή ανέδειξε τη σημασία της αγγειακής συνιστώσας στην κοιλιακή-αρτηριακή σύζευξη και παρουσίασε πως η βελτίωση των αρτηριακών ελαστικών ιδιοτήτων ευοδώνει την ανταπόκριση στη θεραπεία.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Σχεδιασμός μελέτης και δείγμα

Στη μελέτη εισήχθησαν διαδοχικοί ασθενείς με ΧΚΑ που έλαβαν CRT από 07.19.2016 έως 10.19.2018. Τριάντα δύο ασθενείς με συμβατικές ενδείξεις, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, μελετήθηκαν πριν και 3 μήνες μετά τη εμφύτευση CRT. Ενυπόγραφή συγκατάθεση δόθηκε από όλους τους ασθενείς που μελετήθηκαν και η μελέτη πληροί τη συνθήκη Ελσίνκι και τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας των ιδρυμάτων. Σε όλες της εμφυτεύσεις συσκευής αμφοικοιλιακής βηματοδότησης τοποθετήθηκε βηματοδοτικό/απινιδωτικό ηλεκτρόδιο εντός της δεξιάς κοιλίας, βηματοδοτικό καλώδιο αριστερής κοιλίας σε κλάδο του στεφανιαίου κόλπου (κατά προτίμηση οπίσθιο-πλάγιο) και βηματοδοτικό ηλεκτρόδιο στο ωτίο του δεξιού κόλπου.

Πραγματοποιήθηκε μετά την εμφύτευση έλεγχος των βηματοδοτικών παραμέτρων και βελτιστοποίηση της λειτουργίας CRT με ηχοκαρδιογραφική καθοδήγηση. Όπως αναφέρθηκε οι ασθενείς μελετήθηκαν κλινικά και ηχοκαρδιογραφικά προ της εμφύτευσης και τρεις μήνες μετά.

Σε κάθε επίσκεψη διενεργήθηκε 12κάναλο ΗΚΓ και εκτιμήθηκε η αγγειακή λειτουργία με διενέργεια των δεικτών cfPWV και FMD. Μετρήσαμε KEAK, LV GLS και υπολογίσαμε το λόγο Ea/Ees με ηχοκαρδιογραφία καθώς και το λόγο cfPWV/GLS, ως έγκυρους δείκτες κοιλιακής -αρτηριακής σύζευξης και αλληλεπίδρασης. Τέλος μετρήσαμε το στρώμα του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα με το PBR της υπογλώσσας

αγγειακής μικροκυκλοφορία στη τάξη του 5-25 microns (υψηλότερες τιμές PBR υποδεικνύουν μικρότερο πάχος του στρώματος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα).

Κριτήρια ένταξης ασθενών στη μελέτη:

- Ηλικία ≥ 18 ετών.
- Συμπτωματικοί ασθενείς με ΚΑ υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, σε φλεβοκομβικό ρυθμό με αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB), διάρκεια QRS >130 ms και ΚΕΑΚ $\leq 35\%$.
- Συμπτωματικοί ασθενείς με ΚΑ υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, σε φλεβοκομβικό ρυθμό χωρίς LBBB, με διάρκεια QRS > 150 ms και ΚΕΑΚ $\leq 35\%$
- Ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο ΚΕ που έχουν ένδειξη κοιλιακής βηματοδότησης λόγω υψηλού βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού.
- Συμπτωματικοί ασθενείς με ΚΑ, ΚΕΑΚ $\leq 35\%$, διάρκεια QRS > 130 ms, σε κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό που είτε θα επανέλθουν σε φλεβοκομβικό ρυθμό ή θα επιτυγχάνουν υψηλά ποσοστά αμφικοιλιακής βηματοδότησης.
- Ευνυπόγραφη συγκατάθεση του ασθενούς.

Κριτήρια αποκλεισμού

- Ενδοφλέβια χορήγηση αγγειοδιασταλτικών και
- καρδιοχειρουργική ή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση 30 ημέρες προ της εμφύτευσης CRT καθώς και κατά την διάρκεια της μελέτης

Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία και υπολογισμός δείγματος.

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή της κοιλιακής αρτηριακής σύζευξης και αλληλεπίδρασης με υπολογισμό του Ea/Ees και $cfPWV/GLS$, καθώς και αλλαγές στην ενδοθηλιακή λειτουργία και αρτηριακή σκληρία, με την εκτίμηση του FMD, $cfPWV$ και PBR 5-25, 3 μήνες μετά την εμφύτευση συσκευής CRT.

Επίσης, αξιολογήσαμε τις αρχικές τιμές των παραπάνω δεικτών ως δυνητικούς προγνωστικούς δείκτες στην ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης.

Βάση προηγούμενων δημοσιευμένων μελετών σχετικά με την επίδραση CRT στην αγγειακή λειτουργία με υπολογισμό του α 5% και ισχύ 80%, χρειάστηκε ένα δείγμα 26 ασθενών για να διαπιστωθούν σημαντικές διαφορές στους εξεταζόμενους δείκτες πριν και μετά τη CRT και 14 άτομα που να εμφανίσουν ανταπόκριση στη θεραπεία για να διαπιστωθούν διαφορές ανάμεσα σε αυτούς και σε αυτούς που δεν εμφάνισαν βελτίωση στη θεραπεία.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ

ΗΚΓ : Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΗΚΓ 12 απαγωγών και υπολογίστηκε η καρδιακή συχνότητα, το εύρος του QRS και QT σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

Ηχωκαρδιογραφικές μετρήσεις

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθηκαν μελέτη ηχωκαρδιογραφίας δύο διαστάσεων πριν και 3 μήνες μετά την εμφύτευση συσκευής αμφικολιακής βηματοδότησης. Η μελέτη κάθε ασθενούς πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής εταιρίας ηχωκαρδιογραφίας και απεικόνισης (American Society of Echocardiography, European Association of Cardiovascular Imaging recommendations)(67). Ένα μηχάνημα ηχωκαρδιογραφίας Phillips iE33, 2009, Bothell WA, 98041 USA χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη εικόνων και η ανάλυση τους πραγματοποιήθηκε στο Echopac Software Only BT 11 Version 113, 2013 GE Healthcare, New Jersey, USA. Η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας (ΤΔΔΑΚ), ο τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας (ΤΔΟΑΚ), η τελοσυστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας (ΤΣΔΑΚ), ο τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας (ΤΣΟΑΚ) μετρήθηκαν και το ΚΕΑΚ υπολογίστηκε με τη μέθοδο του Simpson. Ασθενείς που εμφάνισαν μείωση του ΤΣΟΑΚ μεγαλύτερη του 15% σε σχέση με την αρχική τιμή κατηγοριοποιήθηκαν ως CRT responders.

Εα και Ees υπολογίστηκαν με εφαρμογή της απλοποιημένης φόρμουλας $Ea = ESP/SV$, $Ees = ESP/ESV$ (61). LV GLS υπολογίστηκε με χρήση 2D speckle tracking ηχωκαρδιογραφίας (Echopac Software Only BT 11 Version 113, 2013 GE Healthcare, New Jersey, USA) από τις προβολές: παραστερνική επιμήκους άξονα και τις προβολές 2 καθώς και 4 κοιλοτήτων.

Δείκτες αγγειακής λειτουργίας

Αρτηριακή σκληρία και ενδοθηλιακή λειτουργία εκτιμήθηκαν σε όλους τους ασθενείς στην αρχική εκτίμηση και 3 μήνες μετά την εφαρμογή CRT. Ανάλυση FMD πραγματοποιήθηκε από «τυφλό» ερευνητή βάση συγκεκριμένου πρωτοκόλλου(28). Διάμετρος της βραχιονίου αρτηρίας μετρήθηκε εγγύς προς τον αγκώνα για ένα λεπτό και κατοχυρώθηκε ως αρχική τιμή και στη συνέχεια ένα σφυγμομανόμετρο τοποθετήθηκε πάνω από το πήχη και φουσκώθηκε >30 mm Hg άνωθεν της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Μετά την τελική έκπτυξη της μανσέτας, μετρήθηκε η διάμετρος της βραχιονίου εντός 15 δευτερολέπτων και συνεχίστηκε η σάρωση αυτής για επιπλέον 90 δευτερόλεπτα. Ένα μηχάνημα ηχωκαρδιογραφίας Vivid E95 (GE Healthcare, New Jersey, USA) και ένας ηχωβολέας 2D Doppler με 10 MHz linear array χρησιμοποιήθηκε για να απεικονίσει την αρτηρία. Η ανάλυση και μέτρηση

πραγματοποιήθηκε στο Echopac Software Only BT 11 Version 113, 2013 GE Healthcare, New Jersey, USA. FMD ορίστηκε ως η ποσοστιαία μεταβολή της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας από την αρχική τιμή. CfPWV και κεντρικές πιέσεις αορτής μετρήθηκαν επίσης στην αρχική επίσκεψη και τρεις μήνες μετά την εμφύτευση χρησιμοποιώντας συσκευή τονομετρίας της Complior, Alam Medical, Vincennes, France. Φυσιολογικές τιμές CfPWV τέθηκαν αυτές < 10m/s (130).

Τέλος, σε κάθε επίσκεψη μετρήσαμε το στρώμα του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα μη επεμβατικά με μέτρηση της PBR της υπογλώσσιας αρτηριακής μικροκυκλοφορίας στη τάξη των 5-25 microns. PBR είναι το πτωχό σε κύτταρα στρώμα που προκύπτει από το διαχωρισμό φάσης μεταξύ της στήλης των ερυθροκυττάρων και του πλάσματος στην επιφάνεια του αγγειακού αυλού. Το αυλικό τμήμα του γλυκοκάλυκα που επιτρέπει τη διείσδυση κυττάρων περιλαμβάνεται σε αυτή τη περιοχή. Υψηλότερες τιμές PBR υποδεικνύουν βαθύτερη διείσδυση των ερυθροκυττάρων στο στρώμα του γλυκοκάλυκα και μικρότερο πάχος του στρώματος του γλυκοκάλυκα(16). Η απεικόνιση πραγματοποιήθηκε με κάμερα πλευρικής ακτίνας σκοτεινού πεδίου (side-stream dark-field cameras) της εταιρίας Microscan, Glycocheck, Microvascular Health Solutions Inc., Salt Lake City, UT, USA.

Κοιλιακή-αρτηριακή σύζευξη και αλληλεπίδραση

Οι λόγοι Ea προς Ees και cfPWV προς GLS (m/s-%) υπολογίστηκαν ως εγκεκριμένοι δείκτες κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης και αλληλεπίδρασης, αντιστοιχως. (61). Προερχόμενο από την αρνητική τιμή του GLS, ο λόγος cfPWV προς GLS παρουσίαζε αρνητική τιμή, όσο περισσότερο αρνητική η τιμή, τόσο λιγότερο παθολογικό το αποτέλεσμα. Επίσης με χρήση του λογισμικού Echopac Software Only BT 11 Version 113, 2013 GE Healthcare, New Jersey, USA, υπολογίστηκε το μυοκαρδιακό έργο.

Στατιστική ανάλυση

Το λογισμικό στατιστικής SPSS 21.0 χρησιμοποιήθηκε για στατιστική ανάλυση. Ένα τυπικό χ^2 τεστ εφαρμόστηκε για την εξέταση των κατηγοριακών μεταβλητών. standard chi-square test was applied to examine the categorical variables. Φυσιολογικά διανεμημένες μεταβλητές εκφράστηκαν με μέση \pm τυπική απόκλιση. Δεδομένα με μη Gaussian κατανομή εμφανίζονται ως μέση τιμή (interquartile range) και μετατρέπονται σε τάξεις προς ανάλυση. Ένα t-test (ή συζευγμένο t-test) χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν οι μεταβολές στις μέσες τιμές συνεχών μεταβλητών.

Γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για να μελετηθούν οι σχέσεις μεταξύ βελτίωσης σε LVEF, GLS, Ea/Ees, cfPWV/GLS, cfPWV, PBR 5-25, και FMD με τη μεταβολή ΤΣΟΑΚ. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για να ταυτοποιήσει ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες μείωσης ΤΣΟΑΚ στη

επανεκτίμηση των ασθενών και σε αυτές τις εκβάσεις (Δ parameters) από τις αντίστοιχες αρχικές τους τιμές. Παράμετροι με $p < 0.1$ στη μονοπαραγοντική ανάλυση εισήχθησαν στη τελική πολυπαραγοντική ανάλυση ως επεξηγηματικές μεταβλητές. Μεταβολές μεταξύ της αρχικής εκτίμησης και της επανεκτίμησης μετά από τρεις μήνες (Δ παράμετροι) για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν για να προβλέψουν τις Δ GLS, Δ FMDD, Δ cfPWV, Δ PBR 5-25, Δ Ea/Ees και Δ cfPWV/GLS.

Η ανάλυση για προγνωστική ισχύ των δεικτών κατά την αρχική εκτίμηση και της μεταβολής τους ως προς την ανταπόκριση στη θεραπεία βασίστηκε στη περιοχή κάτω από τη καμπύλη ROC (Area Under the Curve of ROC curves). Η ακρίβεια των αρχικών τιμών των δεικτών ή της μεταβολής τους υπολογίστηκε με εφαρμογή ανάλυσης λειτουργικών καμπυλών δέκτη (receiver operating characteristic (ROC) curves analysis). Οι περιοχές κάτω από τη καμπύλη και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστευτικότητας χρησιμοποιήθηκαν για τη διακριτική τους ανάμεσα στις παραμέτρους. Βέλτιστος ουδός για κάθε παράμετρο υπολογίστηκε με τη μέθοδο Youden. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με bootstrap resampling of 10.000 αντιγράφων.

Αποτελέσματα

Πληθυσμός μελέτης

Μελετήθηκαν 32 διαδοχικοί ασθενείς με ΧΚΑ που υπεβλήθηκαν σε εμφύτευση αμφικολιακού βηματοδότη/απινιδιστή. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης βάσει υπερηχοκαρδιογραφικής ανταπόκρισης στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού			
	Όλοι οι ασθενείς N=32	Responders N=23	Non-responders N=9
Ηλικία (έτη)	65.5 ± 10.9	66.6 ± 10.9	63.8 ± 9.6
Άρρεν φύλο	23	14	9
Ισχαιμικής αιτιολογίας	15	8	7
Κολπική μαρμαρυγή	3	3	0
LBBB	30	23	7
Μη LBBB	2	0	2
QRS διάρκεια	158 ± 26	161 ± 25	156 ± 21
ΝΥΗΑ λειτουργική τάξη	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.6	2.8 ± 0.6
ΚΕΑΚ (%)	27 ± 7	28.1 ± 7	26.8 ± 9
ΤΣΟΑΚ (ml)	151 ± 42	141 ± 43	152 ± 60
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	126 ± 19	124 ± 14	127 ± 27
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	79 ± 19	80 ± 10	77 ± 7

LBBB: αριστερός σκελικός αποκλεισμός, NYHA: New York Heart Association, ΚΕΑΚ: κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας, ΤΣΟΑΚ: τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας

32 ασθενείς με μέση ηλικία 65.5 (± 10.9) έτη και σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της ΑΚ (αρχικές τιμές ΚΕΑΚ: $27 \pm 7\%$, ΤΣΟΑΚ: $151 \pm 42\text{ml}$, GLS: $6.47 \pm 2.89\%$) παρακολούθηθηκαν για μέση διάρκεια 115 ημέρες (IQR: 36). 23 από αυτούς ήταν άρρενες και 15 έπασχαν από ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης το ΚΕΑΚ και GLS αυξήθηκαν σημαντικά (μέση μεταβολή: $7.50 \pm 4.77\%$ και $2.85 \pm 2.28\%$ αντιστοίχως) και ο ΤΣΟΑΚ μειώθηκε σημαντικά (μέση μεταβολή: $-26.91 \pm 17.20\text{ ml}$). Όλες οι μετρήσεις που σχετίζονταν με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφάνισαν σημαντική βελτίωση: FMD αυξήθηκε κατά $4.37 \pm 3.34\%$ ($p < 0.001$), PBR 5-25 μειώθηκε κατά $0.13 \pm 0.25\text{ microns}$ ($p = 0.028$), ενώ το Ea/Ees μειώθηκε κατά $0.77 \pm 0.47\%$ ($p < 0.001$) και το cfPWV by 1.10 ± 1.56 ($p = 0.003$) (πίνακας 2). 23 από τους 32 ασθενείς ταυτοποιήθηκαν ως CRT responders καθώς εμφάνισαν μείωση του ΤΣΟΑΚ $>15\%$ σε σχέση με την αρχική τιμή.

Πίνακας 2: Περιγραφικά στατιστικά των τιμών κατά την έναρξη της μελέτης και στο πέρας και της μεταβολής τους.				
	Έναρξη	Πέρασ	Μεταβολή	
Μέτρηση	mean (sd)	mean (sd)	mean (sd)	p-value
ΣΑΠ (mmHg)	126 ± 19	128 ± 16	2.18 ± 11.98	0,465
ΔΑΠ (mmHg)	79 ± 9	80 ± 9	1.06 ± 8.58	0,618
ΚΕΑΚ (%)	27 ± 7	35 ± 9	7.50 ± 4.77	<0.001
ΤΣΟΑΚ (mL)	151 ± 42	120 ± 46	-26.91 ± 17.20	<0.001
GLS (%)	-6.47 ± 2.89	-9.33 ± 4.18	2.85 ± 2.28	<0.001
FMD (%)	5.88 ± 2.79	10.25 ± 3.67	4.37 ± 3.34	<0.001
Ea/Ees	2.81 ± 1.10	2.04 ± 0.99	-0.77 ± 0.47	<0.001
cfPWV	11.11 ± 2.61	10.01 ± 2.45	-1.10 ± 1.56	0,003
PBR 5-25(microns)	2.26 ± 0.20	2.14 ± 0.24	-0.13 ± 0.25	0,028
cfPWV/GLS	-2.18 ± 1.46	-1.45 ± 1.11	-0.73 ± 0.55	<0.001

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΕΑΚ:κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας, GLS: global longitudinal strain, FMD: flow mediated dilation, Ea: αρτηριακή ελαστικότητα, Ees: τελοσυστολική ελαστικότητα της αριστερής κοιλίας, CfPWV: carotid to femoral pulse wave velocity, PBR: perfused boundary region

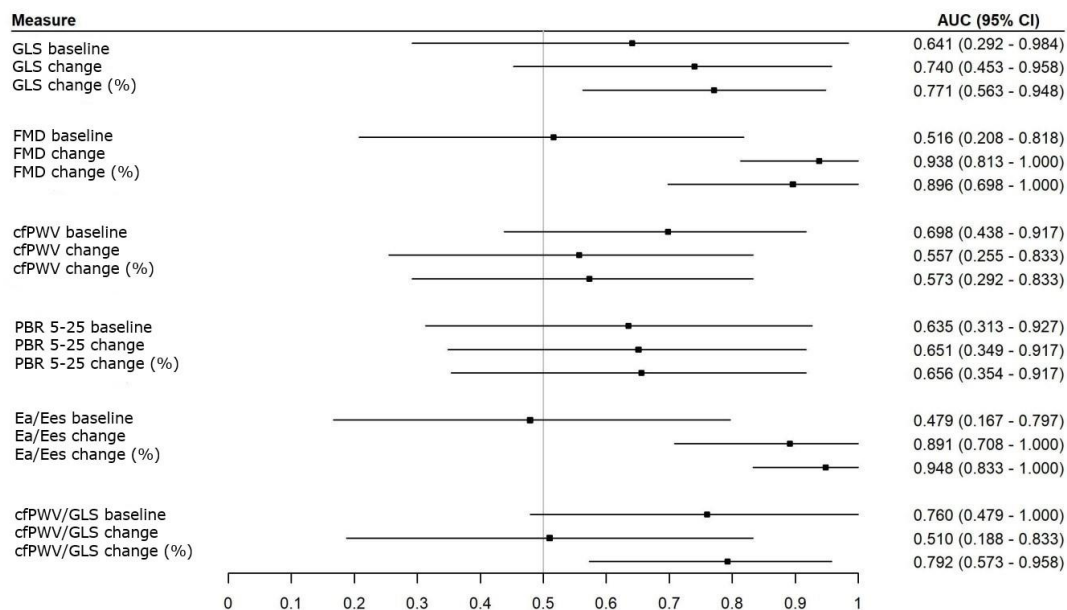
Από τους εξεταζόμενους δείκτες αγγειακής λειτουργίας μόνο η αρχική τιμή του λόγου cfPWV/GLS, ενός νεότερου δείκτη κοιλιακής αρτηριακής αλληλεπίδρασης, προέβλεψε ανταπόκριση στη θεραπεία (OR: 0.245, 95%CI: 0.042-0.759, $p=0.044$). Ανάλυση ουδού έδειξε ότι ο καλύτερος ουδός του cfPWV/GLS ήταν -2.75 (με ειδικότητα: 67 %, ευαισθησία: 94 %) για την ανταπόκριση σε CRT. Από τις μεταβολές των εξεταζόμενων δεικτών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ανταπόκριση σε CRT με τη μεταβολή του FMD (OR: 3.10, 95%CI: 1.47-15.51, $p=0.039$) και της μεταβολής του λόγου κοιλιακής αρτηριακής σύζευξης Ea/Ees (OR: 0.000, 95%CI: 0.000 – 0.061, $p=0,0239$) (πίνακας 3, σχήμα 1)

Πίνακας 3: Επίδραση των αρχικών τιμών και της μεταβολής τους κατά τη διάρκεια της μελέτης

Μετρήσεις	OR (95%CI)	Main effect p-value	baseline – change interaction p-value
FMD baseline	1.072 (0.612 – 1.767)	0,778	0,817
FMD change	3.100 (1.470 –15.513)	0,0397	
cfPWV baseline	0.685 (0.393 – 1.034)	0,2824	0,413
cfPWV change	0.669 (0.295 – 1.354)	0,0622	
PBR 5-25 baseline	0.106 (0.000 –24.322)	0,414	0,944
PBR 5-25 change	1.773 (0.008 -455.458)	0,828	
Ea/Ees baseline	0.286 (0.042 – 1.050)	0,1013	0,432
Ea/Ees change	0.000 (0.000 – 0.061)	0,0239	
cfPWV/GLS baseline	-0.245 (0.042 – 0.759)	0,0439	0,827
cfPWV/GLS change	0.138 (0.002 – 2.186)	0,2317	

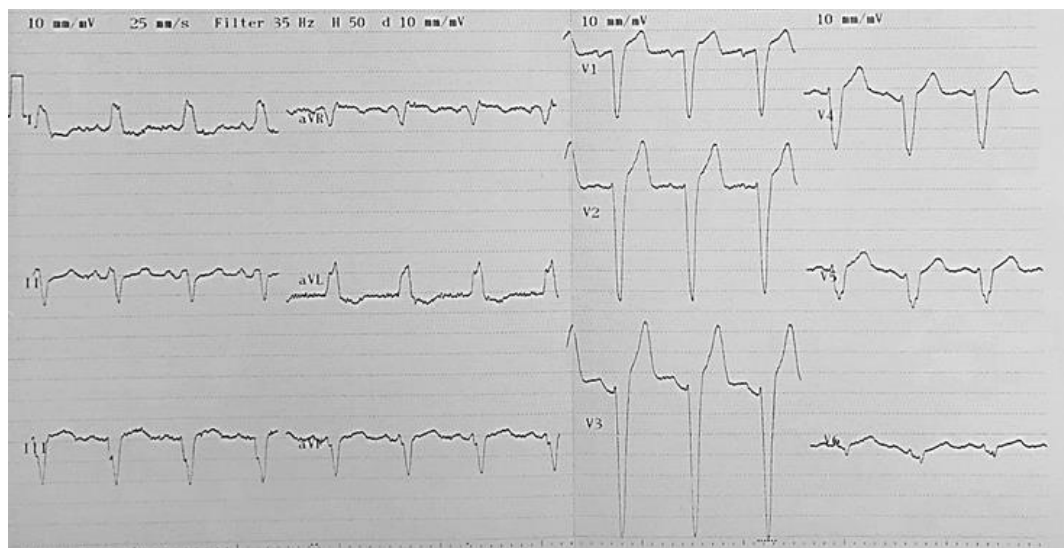
FMD: flow mediated dilation, CfPWV: carotid to femoral pulse wave velocity, PBR: perfused boundary region, Ea: αρτηριακή ελαστικότητα, Ees: τελοσυστολική ελαστικότητα της αριστερής κοιλίας, GLS: global longitudinal strain

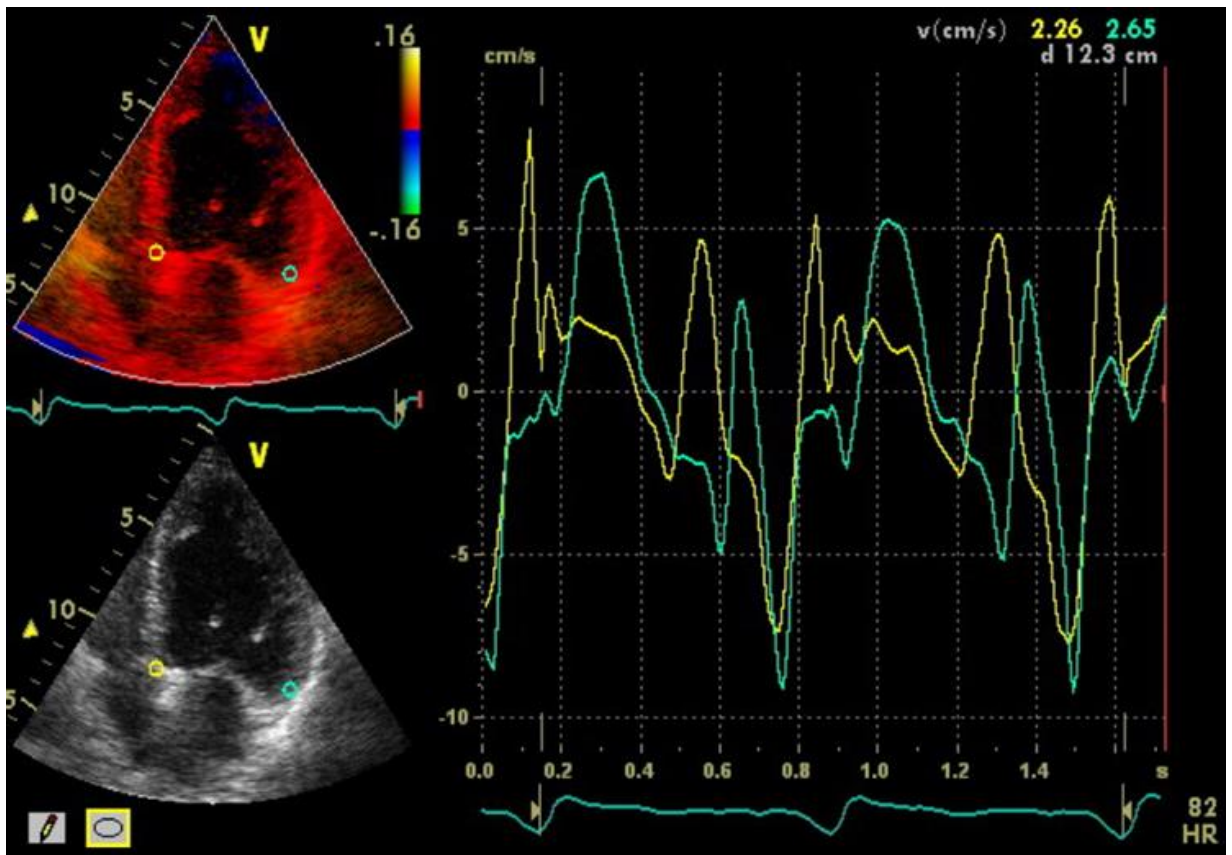
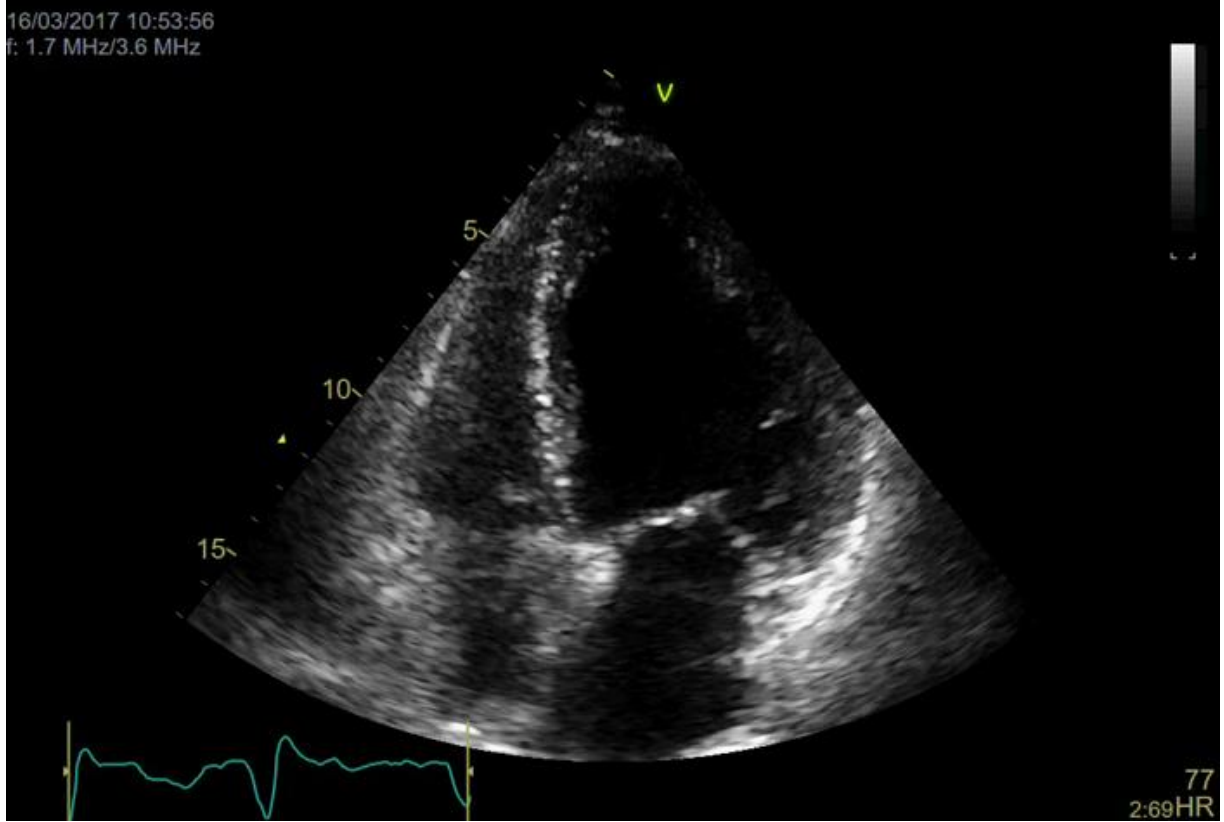
Σχήμα 1: Προγνωστική ικανότητα των μελετώμενων δεικτών ως προς την υπερηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, βασισμένη σε ανάλυση ROC.

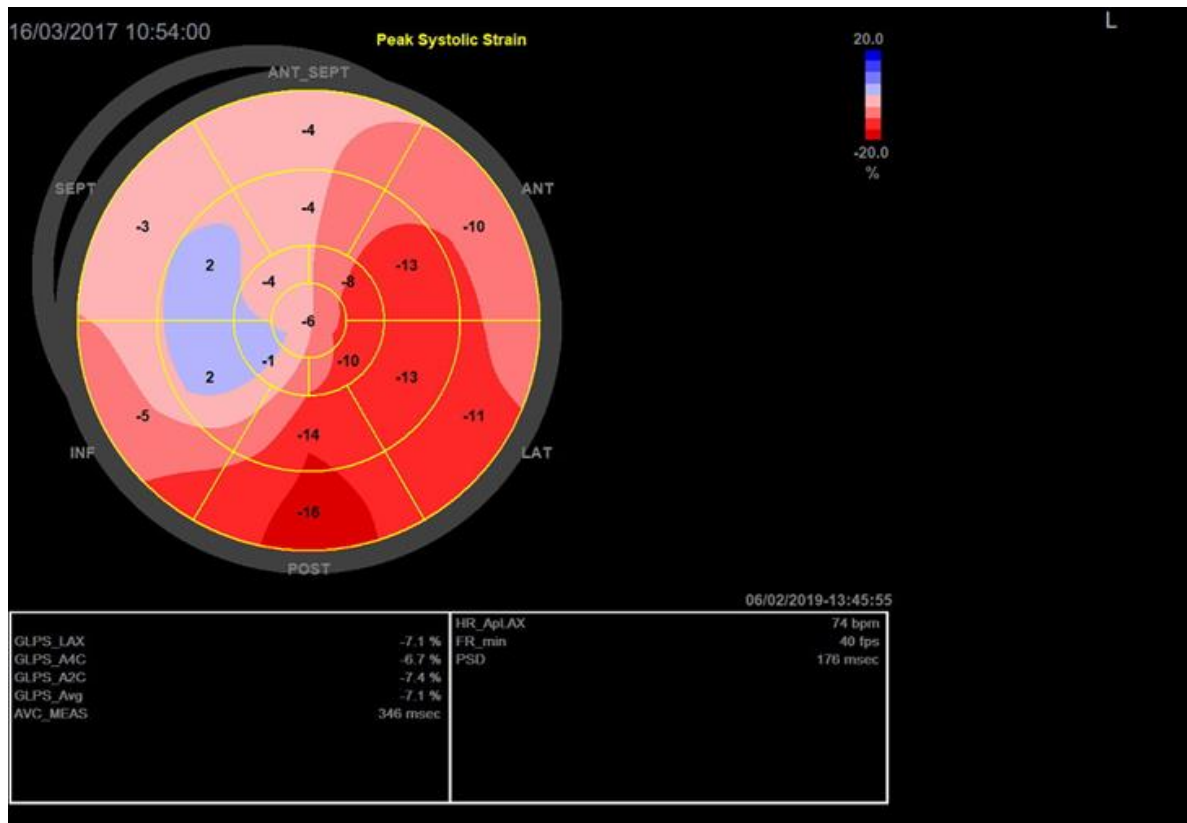


Εικόνα 1,2,3,4. Μελέτη ασθενούς 68 ετών με ΚΑ μη ισχαιμικής αιτιολογίας, πριν και μετά την εμφύτευση αμφικοιλιακού βηματοδότη/απινιδιστή. Στις παρακάτω εικόνες παρατίθεται ΗΚΓ 12 απαγωγών διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη, ιστικό doppler που επιδεικνύει ενδοκοιλιοτικό δυσσυγχρονισμό και καθολικό ρυθμό επιμήκους παραμόρφωσης αριστερής κοιλίας.

Αρχική εκτίμηση: ΗΚΓ φλεβοκομβικός ρυθμός με LBBB και διάρκεια QRS 168ms, KEAK 35%, ΤΔΟΑΚ 112 ml, Septal to lateral delay 120ms, Ea/Ees 1,86, GLS -7,1%, cfPWV/GLS -1,90

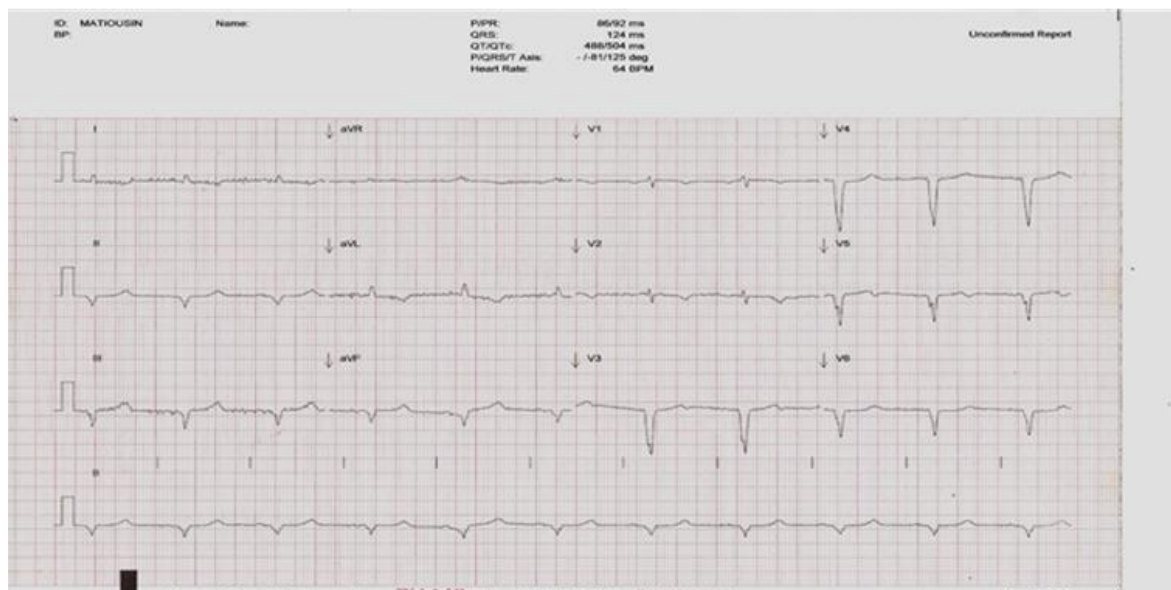


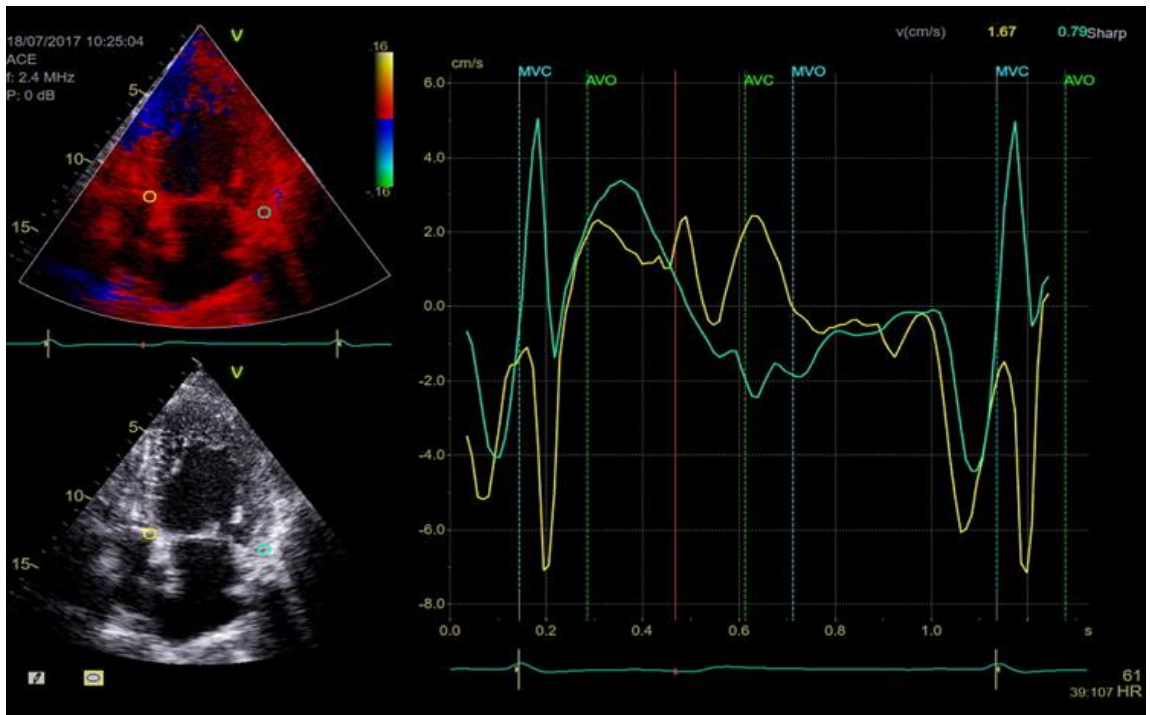
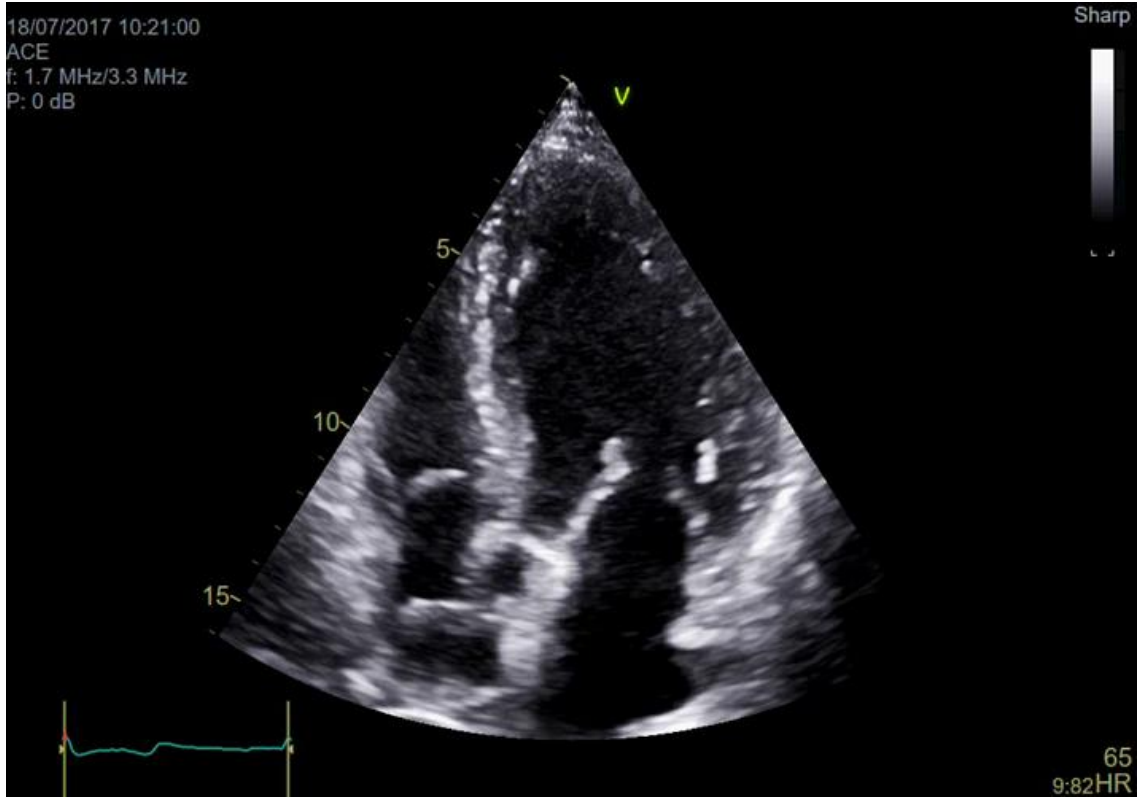


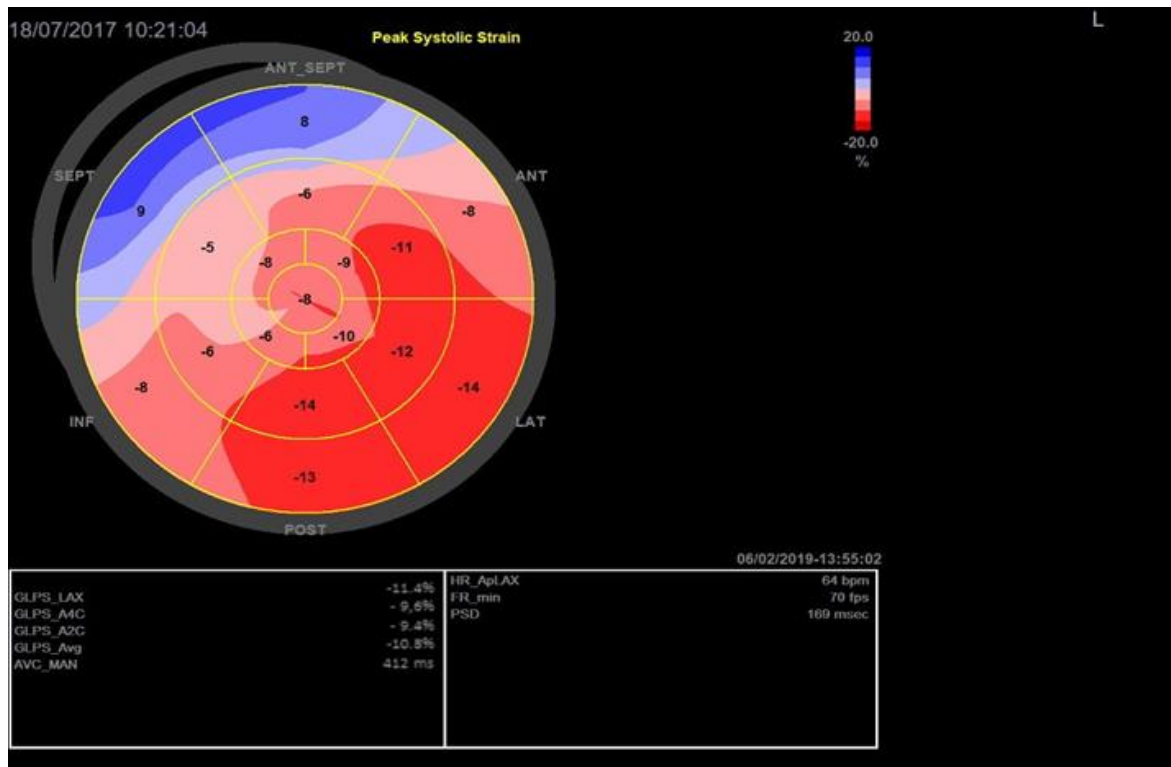


Εικόνα 5,6,7,8. Επανεκτίμηση του ίδιου ασθενούς μετά από 3 μήνες.

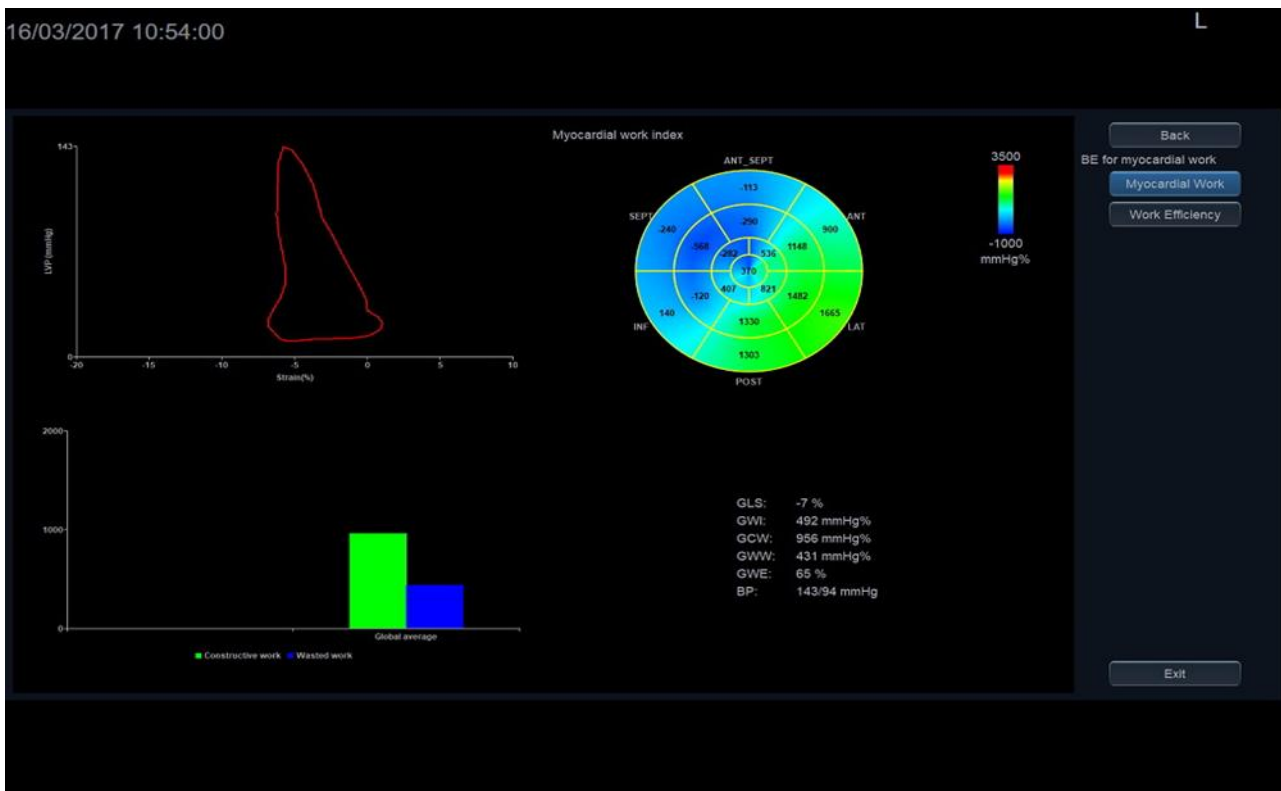
ΗΚΓ φλεβοβικός ρυθμός με διάρκεια QRS 128ms, KEAK 44%, ΤΣΟΑΚ 72 ml, Septal to lateral delay 20ms, Ea/Ees 1,27, GLS -10,8%, cfPWV/GLS -0,96

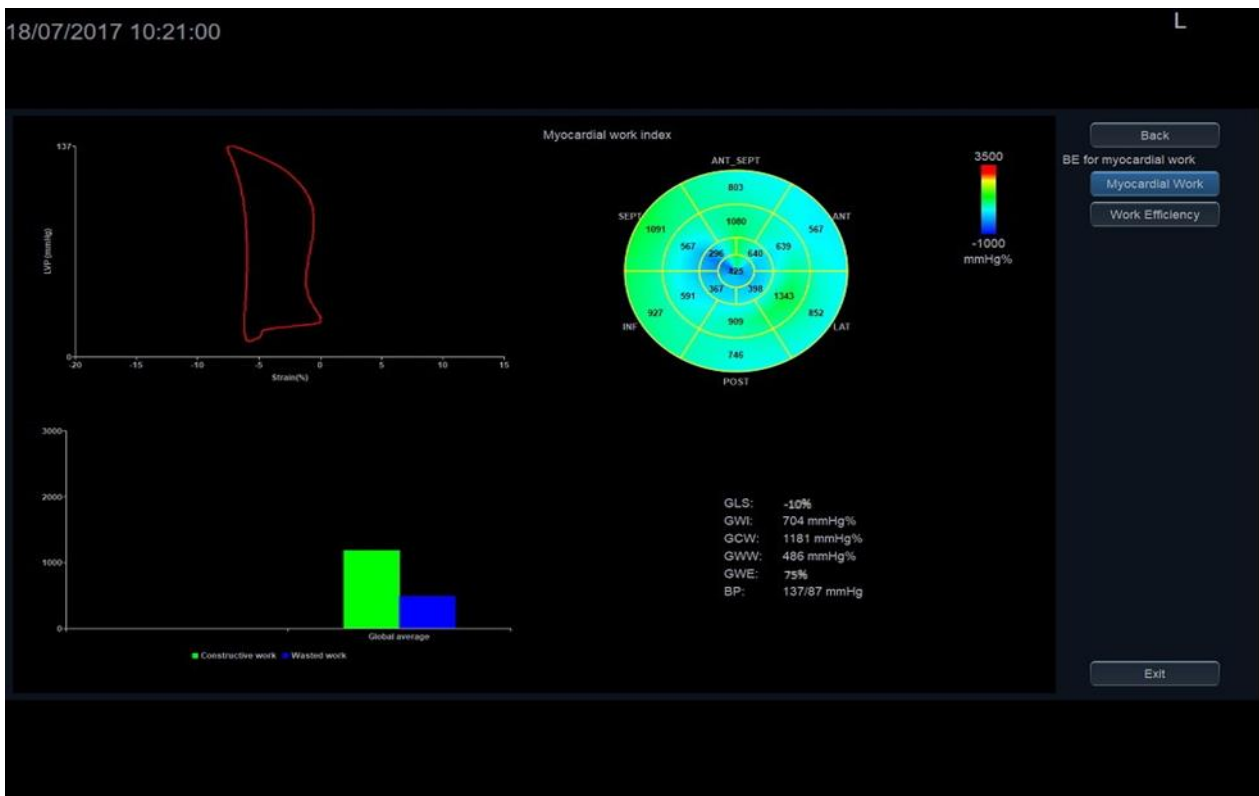






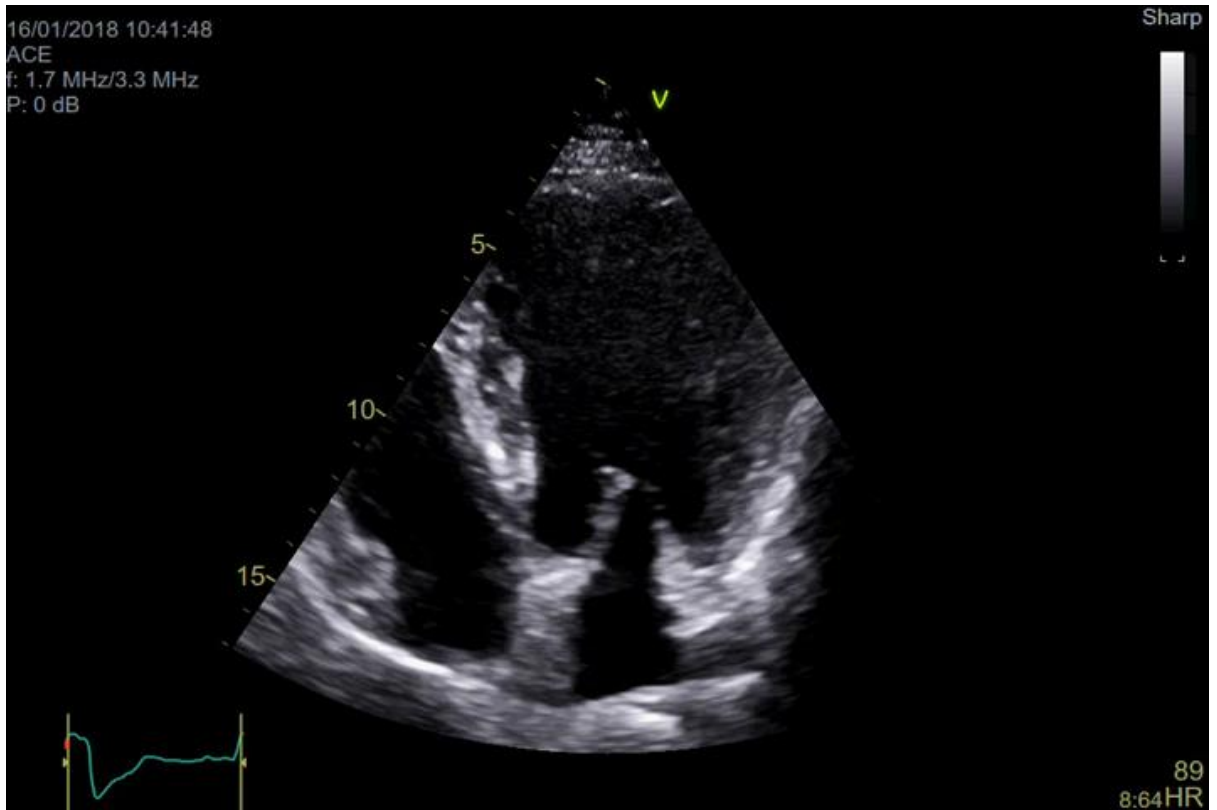
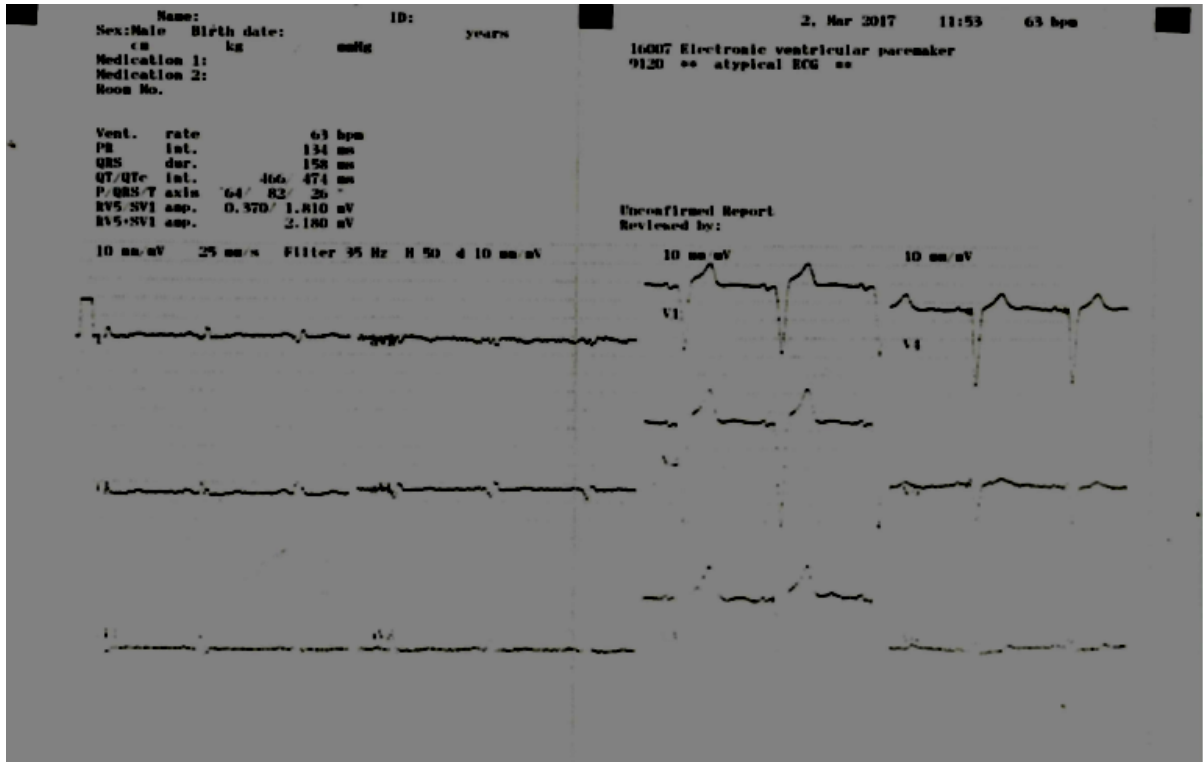
Εικόνα 9,10. Υπολογισμός μυοκαρδιακού έργου στον ίδιο ασθενή πριν και μετά CRT.

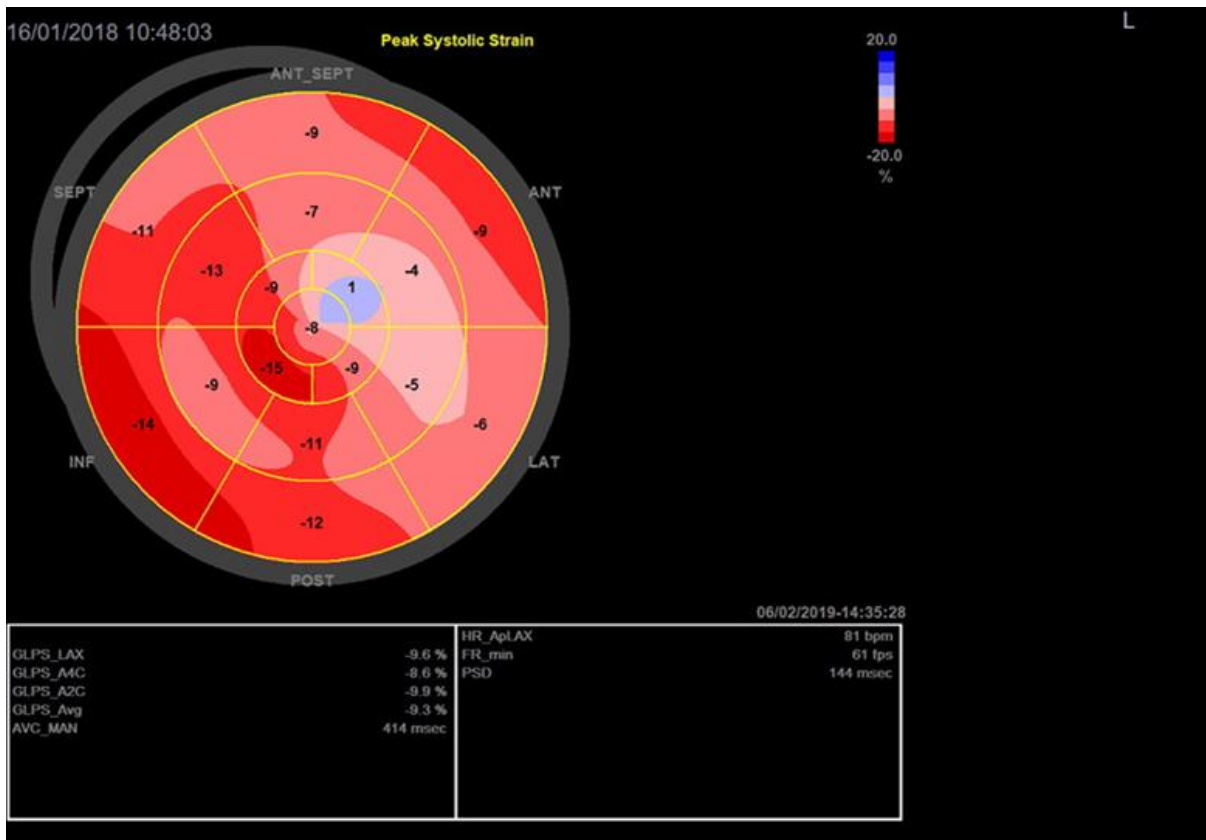
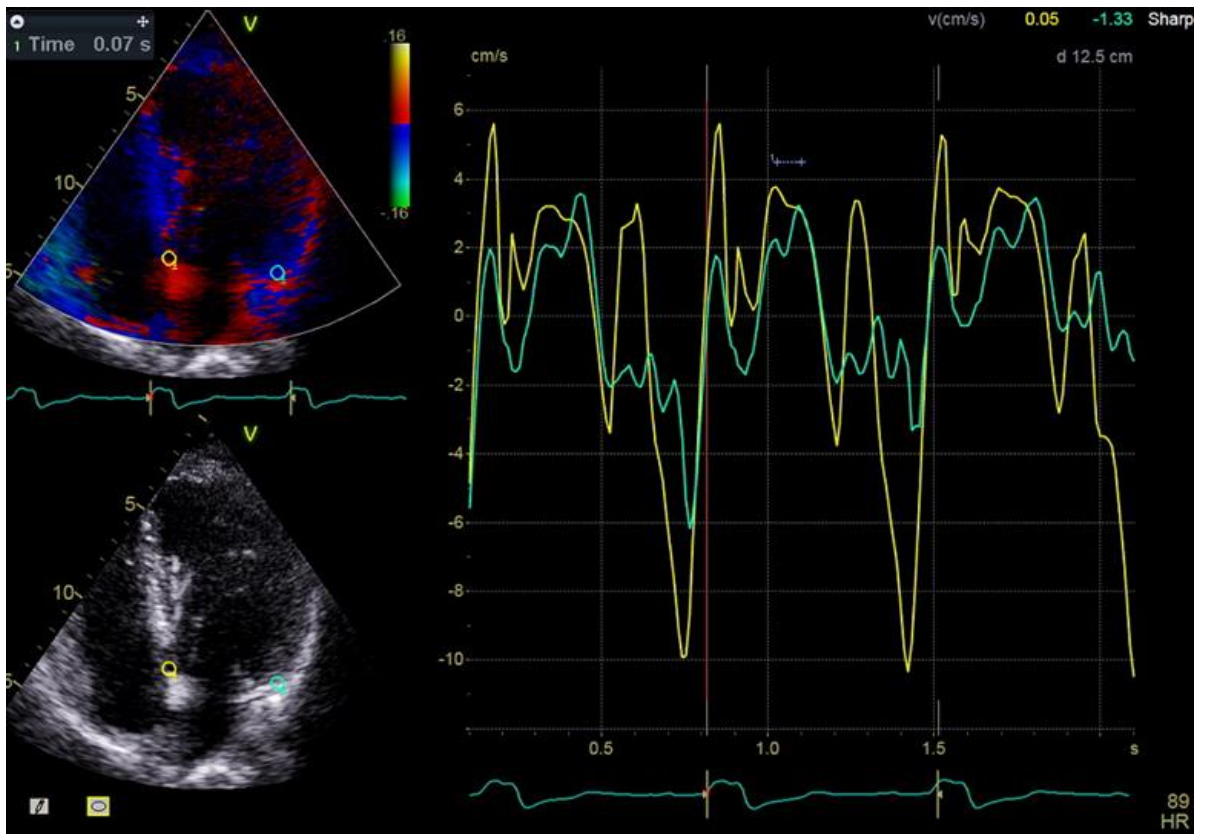




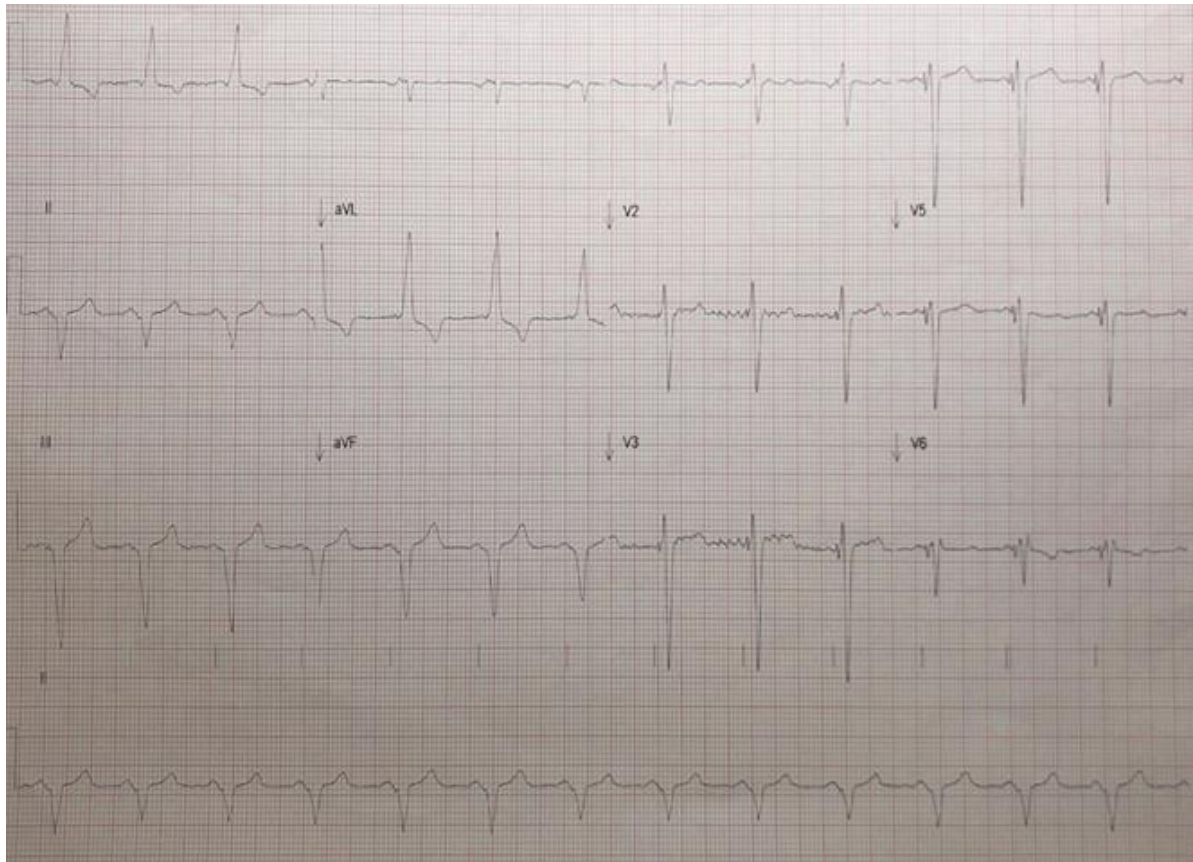
Εικόνα 11, 12, 13, 14. Μελέτη ασθενούς 47 ετών με ΚΑ μη ισχαιμικής αιτιολογίας, πριν και μετά την εμφύτευση αμφικολιακού βηματοδότη/απινιδιστή. Παρατίθεται ΗΚΓ 12 απαγωγών διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη, ιστικό doppler που επιδεικνύει ενδοκοιλιακό δυσσυγχρονισμό και καθολικό ρυθμό επιμήκους παραμόρφωσης αριστερής κοιλίας.

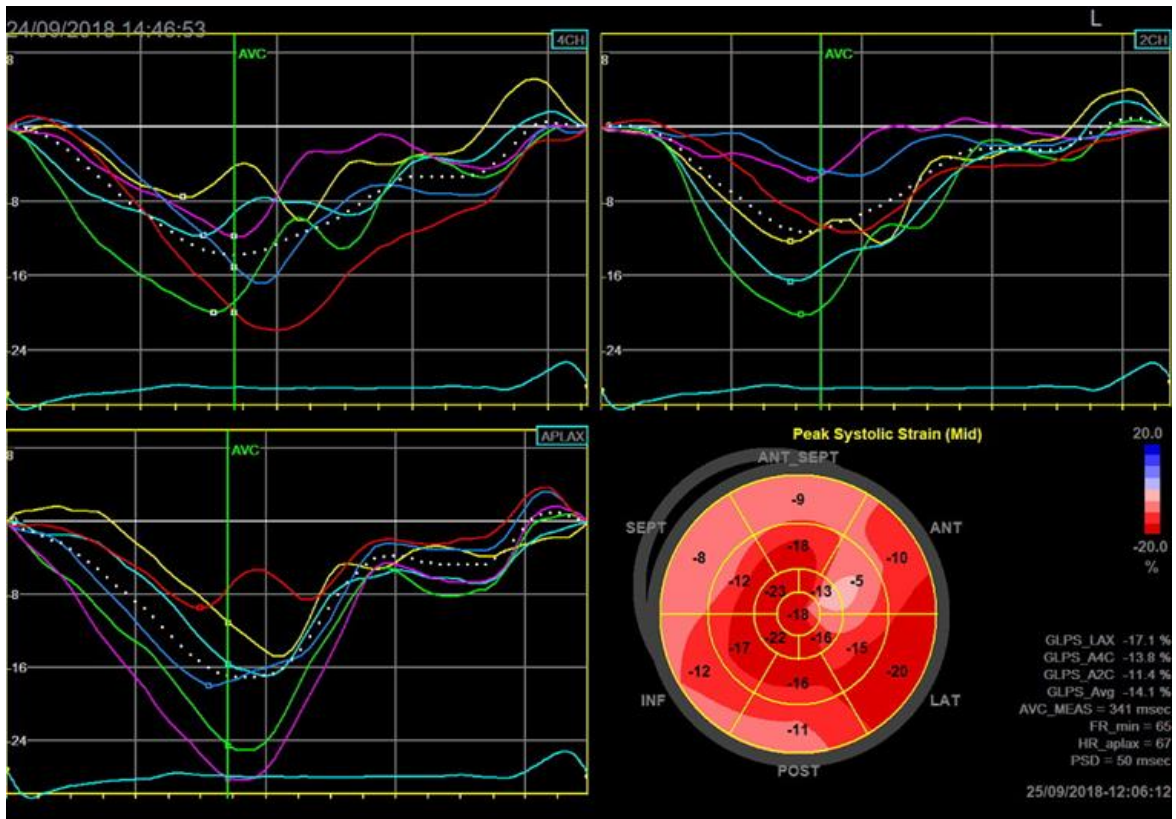
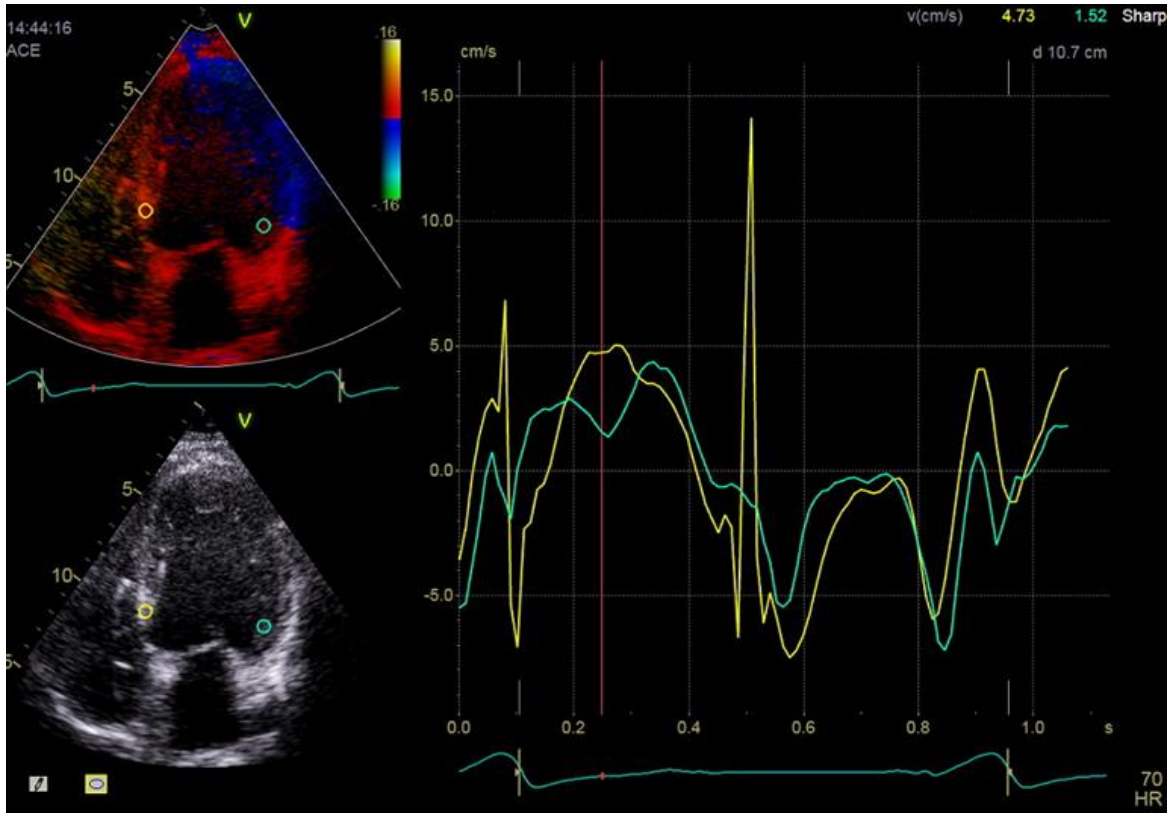
Αρχική εκτίμηση: ΗΚΓ φλεβοκομβικός ρυθμός με LBBB και διάρκεια QRS 156ms, ΚΕΑΚ 33%, ΤΣΟΑΚ 108 ml, Septal to lateral delay 90 ms, Ea/Ees 2,03, GLS -9,3%, cfPWV/GLS -0,91



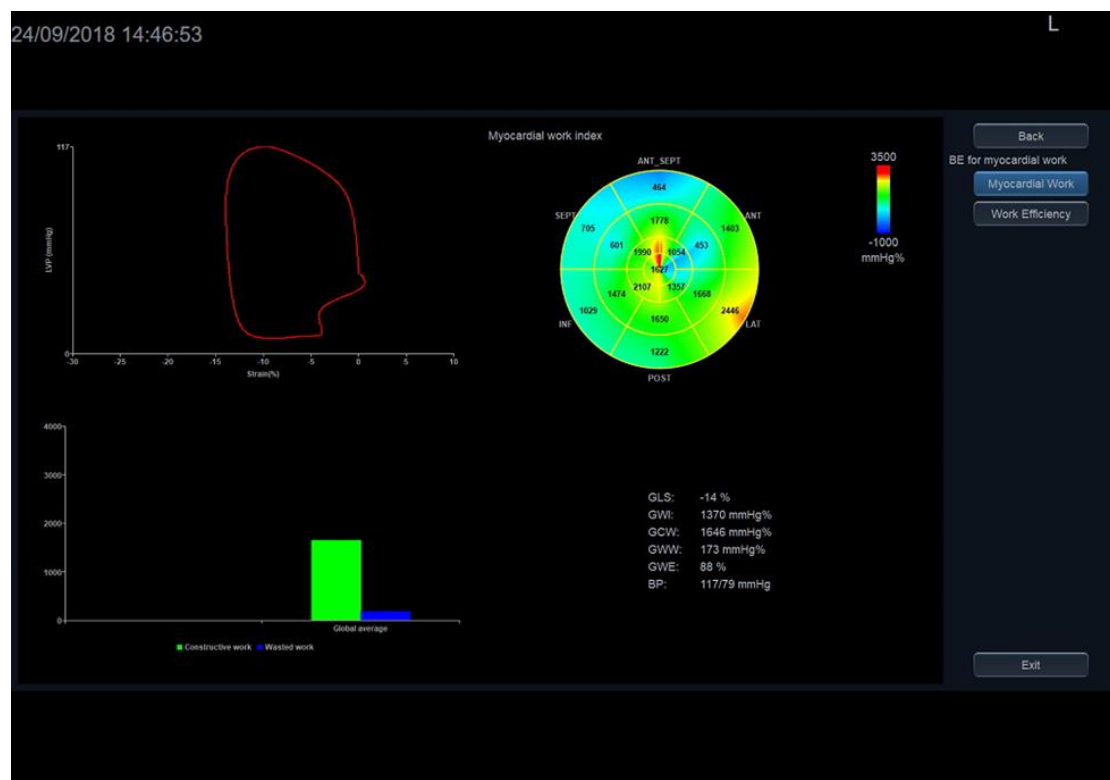
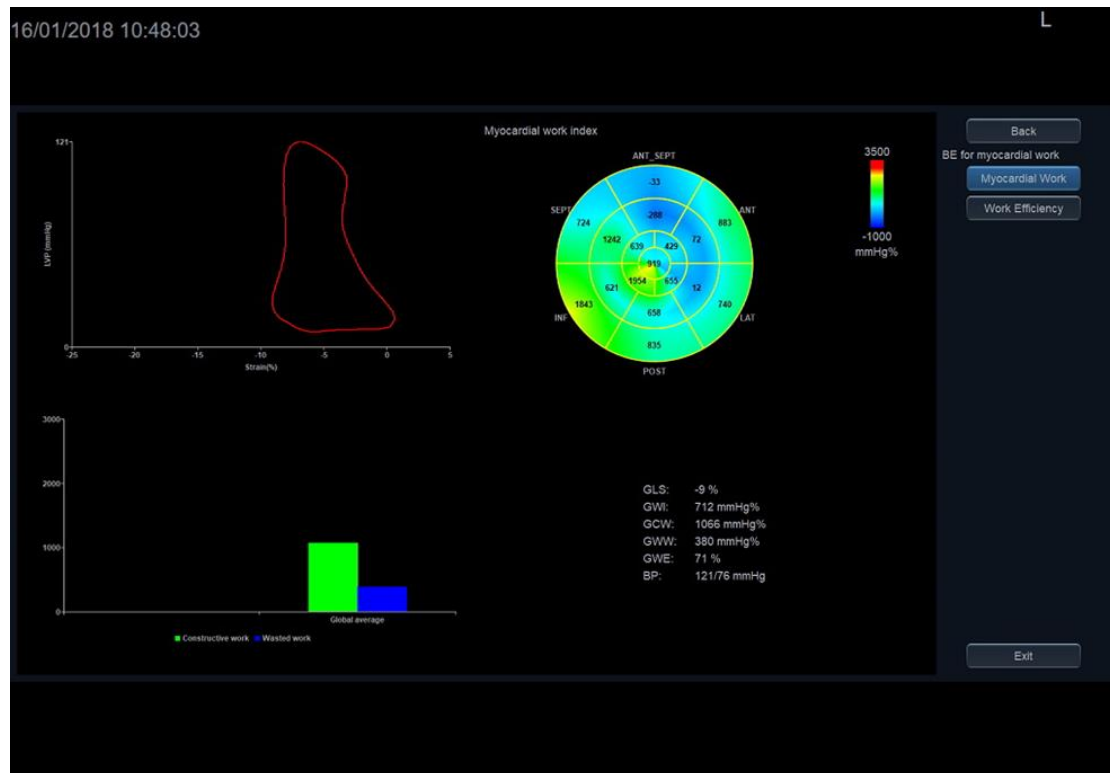


Εικόνα 15,16,17,18. Επανεκτίμηση του ασθενούς μετά από 3 μήνες. ΗΚΓ φλεβοκομβικός ρυθμός με διάρκεια QRS 132ms, ΚΕΑΚ 48%, ΤΣΟΑΚ 108ml, Septal to lateral delay 20ms, Ea/Ees 1,08, GLS -14,1%, cfPWV/GLS -0,60





Εικόνα 19,20. Υπολογισμός μυοκαρδιακού έργου στον ίδιο ασθενή πριν και μετά CRT.



Συζήτηση

Στη παρούσα μελέτη εξετάσαμε την επίδραση της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στις αγγειακές ελαστικές ιδιότητες σε ασθενείς με ΧΚΑ. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι χαρακτηριστική και εξέχουσα σε ασθενείς με ΧΚΑ, έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία και μαζί με τις επηρεασμένες ελαστικές αρτηριακές ιδιότητες, συνεισφέρουν με παθολογική αιμάτωση των περιφερικών μυών και περιορισμό στην ικανότητά για άσκηση (15, 131, 132). Στη μελέτη εντάξαμε 32 διαδοχικούς ασθενείς με ΧΚΑ, που έλαβαν CRT. Αυτοί οι ασθενείς, 3 μήνες μετά την εμφύτευση αμφικολιακού βηματοδότη/απινιδιστή εμφάνισαν βελτίωση σε όλους τους εξεταζόμενους δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας και ελαστικών ιδιοτήτων των αγγείων. Παρόλα αυτά η μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη να ερευνήσει το μηχανισμό αυτής της βελτίωσης και καθώς η CRT δεν αλληλοεπιδρά άμεσα με τους περιφερικούς μύες και αγγειακό σύστημα, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η βελτίωση που παρατηρήθηκε στους ασθενείς μας ήταν συνδυασμός της αύξησης της παραγωγής NO, βελτίωσης των αιμοδυναμικών παραμέτρων και καρδιακής φόρτισης καθώς και μείωσης της νεύρο-ορμονικής ενεργοποίησης.

Επίσης, προσεγγίσαμε την συσχέτιση των αρχικών δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης με την ηχωκαρδιογραφική ανταπόκριση σε CRT. Η μελέτη μας έδειξε ότι από τους εξεταζόμενους δείκτες η αρχική τιμή cfPWV/GLS αποδείχθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ηχωκαρδιογραφικής ανταπόκρισης στη θεραπεία αυτή. Με αυτά που μέχρι τώρα έχουμε ως γνώση, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που παρέχει πληροφορίες για εφαρμογή δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αρτηριακής σκληρίας στη διαστρωμάτωση ανταπόκρισης σε CRT. Ο λόγος cfPWV προς LV GLS είναι ένας νεότερος δείκτης εκτίμησης της αρτηριακής κοιλιακής σύζευξης και φαίνεται πολλά υποσχόμενος (61). Η εφαρμογή του σε υπερτασικούς ασθενείς ανέδειξε συσχέτιση με πάχυνση του μέσου χιτώνα των καρωτίδων (carotid-intima media thickness), επηρεασμένη στεφανιαία εφεδρεία και διαστολική δυσλειτουργία (37). Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II αγωγή iraglutide, empagliflozin ή του συνδυασμού αυτών σε σύγκριση με αγωγή με ινσουλίνη, οδήγησε σε βελτίωση της κοιλιακής-αρτηριακής σύζευξης όπως εκτιμήθηκε με βελτίωση του cfPWV/GLS (30). Στη δικιά μας μελέτη με ασθενείς που έλαβαν CRT, cfPWV και GLS βελτιώθηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, συγκεκριμένα ο δείκτης cfPWV μειώθηκε κατά -1.10 ± 1.56 και ο δείκτης LV GLS αυξήθηκε 2.85 ± 2.28 . Ο λόγος CfPWV προς GLS μειώθηκε κατά -0.73 ± 0.55 και η αρχική τιμή του λόγου είναι ο μόνος εξεταζόμενος δείκτης που προέβλεψε ανταπόκριση σε CRT.

Αυτό αποτελεί σημαντικό εύρημα καθώς πολλοί ασθενείς που πληρούν τα τρέχοντα κριτήρια για εμφύτευση CRT δεν εμφανίζουν απαραίτητα όφελος από αυτή τη

δαπανηρή και επεμβατική θεραπεία. Έχει φανεί μάλιστα μερικοί από αυτούς μπορεί να εμφανίσουν και κλινική επιδείνωση καθώς και προαρρυθμικό κίνδυνο (125). Επιπροσθέτως, η εμφύτευση του αριστερού καλωδίου, απαιτεί έμπειρους και επιδέξιους εμφυτευτές καθώς πολλές φορές είναι απαιτητική αφού η ανατομία του στεφανιαίου κόλπου εμφανίζει αρκετές παραλλαγές και ιδιαιτερότητες και ο κίνδυνος επιπλοκών είναι υπολογίσιμος κατά την εμφύτευση είναι υπολογίσιμος (129).

Σε αυτό το πνεύμα, τα τελευταία χρόνια, αρκετοί μη επεμβατικοί δείκτες έχουν προταθεί για τη διαστρωμάτωση ανταπόκρισης σε ασθενείς που λαμβάνουν CRT. Η αρχική τιμή FMD, δείκτες δυσσυγχρονισμού από την δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη όπως το septal flash (τρεμάμενη κίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος) και το apical rocking (κίνηση του κορυφαίου μεσοκοιλιακού διαφράγματος), αλλά και η αρχική τιμή Ea/Ees έχουν δοκιμαστεί ως πιθανοί προγνωστικοί δείκτες (94, 127, 128, 132). Όμως παρά τα αρχικά αισιόδοξα αποτελέσματα σε μελέτες ενός κέντρου, αυτοί οι δείκτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τις προβλέψεις σε μεγαλύτερες κλινικές μελέτες. Ένας λόγος αυτού του φαινομένου είναι ότι αυτοί οι δείκτες παρουσιάζουν υψηλή μεταβλητότητα εντός των παρατηρητών και τελικά αποτυγχάνουν να ξεχωρίσουν αυτούς τους ασθενείς που πραγματικά θα ευεργετηθούν από τη θεραπεία. (133).

Η δικιά μας μελέτη ανέδειξε ότι η αμφικοιλιακή βηματοδότηση βελτιώνει σε ασθενείς με ΧΚΑ τους δείκτες αγγειακής και ενδοθηλιακής λειτουργίας και πως ένας από τους μελετώμενους δείκτες μπορεί να προβλέψει από την αρχική του τιμή ανταπόκριση στη θεραπεία επανασυγχρονισμού. Μεγαλύτερες μελέτες θα χρειαστεί να εξετάσουν τον δείκτη cfPWV/GLS ως προγνωστικό δείκτη για ανταπόκριση σε CRT, προτού εφαρμοστεί σε τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη και να καθοριστεί ένας ουδός που να προβλέπει ανταπόκριση. Περαιτέρω έρευνα θα χρειαστεί για να διαλευκάνει τη σχέση μεταξύ αιτιολογίας ΚΑ και άλλων κοινών παραγόντων που επηρεάζουν την ανταπόκριση σε CRT βάση του cfPWV/GLS. Συννοσηρότητες όπως χρόνια νεφρική νόσος, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, μορφολογία ή διάρκεια του QRS θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη προγνωστική ισχύ του δείκτη και πρέπει να τοποθετηθούν και αυτά στο στίβο της έρευνας.

Περιορισμοί

Η παρούσα εργασία είναι το αποτέλεσμα μιας σχετικά μικρής προοπτικής μελέτης με 32 διαδοχικούς ασθενείς με ΧΚΑ που έλαβαν αμφικοιλιακή βηματοδότηση. Παρά το μέγεθος τους δείγματος, ήταν σχεδιασμένη με τέτοια στατιστική ισχύ ώστε να μπορεί να διακρίνει διαφορές στις αρχικές τιμές των δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και αρτηριακής ελαστικότητας μεταξύ αυτών που ανταποκρίθηκαν και αυτών που δεν ανταποκρίθηκαν σε CRT. Επίσης, παρατηρείται ότι η αναλογία

ανταπόκρισης σε CRT ήταν σε παρόμοια επίπεδα με μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες και ο πληθυσμός της μελέτης προσομοιάζει με αυτόν της καθημερινής κλινικής πράξης.

Τέλος, στη μελέτη η προγνωστική αξία του CfPWV/GLS ήταν ανεξάρτητη δεικτών δυσσυγχρονισμού, τόσο ΗΚΓικών όσο και απεικονιστικών. Προτείνουμε λοιπόν την ένταξη δεικτών αγγειακής λειτουργίας σε μηχανικούς αλγορίθμους για ανταπόκριση σε CRT που μπορεί να βοηθήσουν στην επιλογή των κατάλληλων ασθενών για αυτήν την ενδεδειγμένη θεραπεία για ΧΚΑ που παρά τη πολύχρονη εφαρμογή της, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Ventricular-arterial interaction predicts response to Cardiac Resynchronization Therapy: a link with improvement of endothelial function and arterial elastic properties

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study is to evaluate the impact of Cardiac resynchronization therapy (CRT) in endothelial dysfunction (ED) and to determine predictors of response to CRT

Background: ED is a hallmark of chronic heart failure (CHF) and has been related with disease progression, increase in hospitalizations and mortality.

Methods: CHF patients who received CRT from 19/07/2016 until 19/10/2018 were studied at baseline and 3 months after. In each visit we evaluated a 12 lead ECG, carotid to femoral pulse wave velocity (cfPWV), flow-mediated dilatation of the brachial artery (FMD), left ventricle ejection fraction (LVEF) and left ventricle (LV) global longitudinal strain (GLS). We evaluated arterial elastance (Ea) to ventricular elastance (Ees) ratio (Ea/Ees) by echocardiography and the ratio of cfPWV to GLS, as valid markers of ventricular-arterial interaction. We also assessed the layer of endothelial glycocalyx by measurement of Perfused Boundary Region (PBR) of the sublingual microvessel range:5-25 microns.

Results: 32 patients with a mean age 65.5 (± 10.9) years and severe LV systolic dysfunction (baseline LVEF: $27 \pm 7\%$, LVESV: 151 ± 42 ml, GLS: $6.47 \pm 2.89\%$) were followed-up for a median of 115 days (IQR: 36). During follow-up, LVEF and GLS were significantly increased (mean change: $7.50 \pm 4.77\%$ and $2.85 \pm 2.28\%$ respectively) and LVESV was significantly reduced (mean change: -26.91 ± 17.20 ml). All markers of ED exhibited significant change: FMD was increased by $4.37 \pm 3.34\%$ ($p < 0.001$), PBR decreased by 0.13 ± 0.25 microns ($p = 0.028$), while Ea/Ees was reduced by $0.77 \pm 0.47\%$ ($p < 0.001$) and cfPWV by 1.10 ± 1.56 ($p = 0.003$). 23 of 32 patients were responders. Among the baseline vascular function markers, only the ratio cfPWV/GLS predicted the response to CRT (OR: 0.245, 95%CI: 0.042-0.759, $p = 0.044$). Threshold analysis showed that the best threshold of cfPWV/GLS was - 2.75 (specificity: 0.67%, sensitivity: 0.94%) for the response to CRT.

Conclusions: After 3 months of CRT, endothelial function, arterial elasticity and ventricular arterial interaction is improved in CHF patients. The baseline ratio cfPWV/GLS, a novel marker of ventricular arterial interaction, can be applied to predict response to CRT.

Association of ventricular- arterial interaction with the response to cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail. 2021 Apr 9. doi: 10.1002/ejhf.2186.

Deterioration in endothelial function can discriminate chronic heart failure (CHF) patients in terms of functional status and prognosis, as it has been related to disease progression, increase in hospitalizations and mortality(132, 134). Markers of endothelial dysfunction (ED) and arterial stiffness include flow-mediated dilatation (FMD), carotid to femoral pulse wave velocity (cfPWV) and the layer of endothelial glycocalyx.(17) Assessment of ventricular-arterial coupling (VAC) and interaction can be performed non-invasively via echocardiography using the arterial elastance (Ea) to ventricular elastance (Ees) ratio (Ea/Ees) and the most recent cfPWV to global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle (LV) ratio (cfPWV/GLS)(61, 94). Cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with reduced ejection fraction (EF) and electrical dyssynchrony, has demonstrated improvement in quality of life, CHF symptoms, exercise capacity and mortality reduction but its effect in ED and arterial stiffness hasn't been thoroughly investigated(17, 104, 125, 132, 134). Reduced nitric oxide, cytokines, oxidative stress proteins and growth factors ascending from ED worsen myocardial microcirculatory function and arterial vasoreactivity(17, 61, 132). An upturn in endothelial function and arterial elastic properties could promote response to therapy, clinically and echocardiographically, by reduction in left ventricle end-systolic volume (LVESV)(17, 61, 94). In this study, we sought to evaluate the effect of CRT on VAC, ED, peripheral vascular function, and their associated markers, but also to determine among them predictors of response to CRT.

32 consecutive CHF patients with conventional indications for CRT were prospectively evaluated before and 3 months after CRT implantation in accordance with previous studies(132, 135). Informed consents were obtained from all patients · the study fulfilled the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the institution. In each visit we performed a 12 lead ECG and evaluated vascular function via CfPWV and FMD. We assessed LVEF, LV GLS and analysed the ratio Ea/Ees by echocardiography and the ratio of cfPWV to GLS, as valid markers of ventricular-arterial interaction. LV diameters and volumes were measured and LVEF was conducted using Simpson's method. Patients that demonstrated a reduction in LVESV more than 15% compared to baseline were defined as responders. Ea and Ees were estimated using the simplified formula $Ea = ESP/SV$, $Ees = ESP/ESV$. LV GLS was quantified using 2D speckle tracking echocardiography from the apical long-axis, 2- and 4-chamber views. Originating from the negative GLS value, the ratio cfPWV to GLS presented negative value· the more negative the value, the less abnormal. FMD analysis was performed by a blinded investigator according to specific recommendations. We also measured endothelial glycocalyx by measuring Perfused boundary region (PBR) of the sublingual microvessel range:5-25 microns (higher PBR indicates lower endothelial glycocalyx thickness). Studies were performed after CRT programming and optimization.

The primary endpoint was a change in ventricular-arterial interaction, by calculation of Ea/Ees and cfPWV /GLS, as well as changes in ED and arterial stiffness, as assessed by FMD, cfPWV and PBR 5-25, 3 months after CRT implantation. We also assessed baseline markers mentioned above as possible predictors of response to CRT as secondary endpoint. A standard chi-square test was applied to examine the categorical variables and a t-test (or paired t-test) was used to compare differences in mean values of continuous variables. Linear regression was used to investigate relations between improvement in LVEF, GLS,

Ea/Ees, cfPWV/GLS, cfPWV, PBR 5-25, and FMD with changes in LVESV. The accuracy of baseline parameters or their changes in predicting response to CRT was estimated using receiver operating characteristic (ROC) curves analysis.

The reported odds ratios by logistic regression analysis were adjusted for age, sex and type of cardiomyopathy (ischemic vs non-ischemic cardiomyopathy). Internal validation was performed via bootstrapping and 95% CI of the AUC and coordinates of best (or optimal) thresholds for each parameter were estimated using 10,000 stratified bootstrap replicates. Based upon previous studies regarding the effect of CRT on vascular function (1,8) with an alpha of 5% and power of 80%, we required a sample of 26 patients to detect significant changes in the examined markers after CRT and 14 CRT responders to detect differences between responders and non-responders.

32 patients with a mean age 65.5 (± 10.9) years and severe LV dysfunction (baseline LVEF: $27 \pm 7\%$, LVESV: 151 ± 42 ml, GLS: $-6.47 \pm 2.89\%$) were followed-up for a median of 115 days (IQR: 36) (table 1). 23 were male and 15 suffered from ischemic heart disease, none of our patients suffered from aortic valve disease. QRS duration was reduced after CRT compared with baseline (158 ± 26 vs. 142 ± 21 ms, $p=0.029$). During follow-up, LVEF and GLS were significantly increased (mean change: $7.50 \pm 4.77\%$ and $2.85 \pm 2.28\%$ respectively) and LVESV was significantly reduced (mean change: -26.91 ± 17.20 ml). All measurements of endothelial function exhibited significant change: FMD increased by $4.37 \pm 3.34\%$ ($p<0.001$), PBR 5-25 decreased by 0.13 ± 0.25 microns ($p=0.028$), while Ea/Ees decreased by $0.77 \pm 0.47\%$ ($p<0.001$) and cfPWV by 1.10 ± 1.56 ($p=0.003$). 23 of 32 patients were classified as responders (LVESV change $>15\%$ compared to baseline). There were no differences in baseline values of myocardial and vascular markers between CRT responders and non-responders ($p>0.05$ for all comparisons). Non-responders were more likely to have ischemic cardiomyopathy (7/9), and to be male (9/9).

Among the examined baseline markers, only the baseline ratio cfPWV/GLS, predicted response to CRT (OR: 0.245, 95%CI: 0.042-0.759, $p=0.044$). Threshold analysis by ROC showed that the best threshold of cfPWV/GLS was -2.75 (specificity: 67 %, sensitivity: 94 %) for response to CRT (figure 1). Among the changes of the examined markers during follow-up, CRT response associated with the change of FMD (OR: 3.10, 95%CI: 1.47-15.51, $p=0.039$) and standardized Ea/Ees change (OR: 0.021, 95%CI: 0.000 – 0.267, $p=0.0239$).

In our study, CRT implantation significantly improved endothelial function, arterial elasticity and ventricular arterial interaction. However, response to CRT was most evident when the interaction between vascular and myocardial function was improved, as response to CRT was better predicted by the respective changes of Ea/Ees. This pinpoints the beneficial impact of CRT in the entire circuit compiled by the LV, aortic valve, ascending aorta and peripheral vessels.(61)

To our knowledge, it is the first study to provide preliminary data for combined use of ED and VAC markers in stratification of CRT response. It highlights the component of the arterial load - many patients who fulfil conventional CRT criteria do not necessarily benefit from this expensive device therapy, some of them even deteriorate further.(104, 125) Over the past years, several non-invasive indices have been examined in stratification of CRT response. Despite initial promising results in single center trials, such indices have failed to distinguish themselves in larger trials. A main reason of this phenomenon is that these indices present high inter-observer variability and ultimately fail to dissociate accurately responders and non-responders to CRT before implantation.(104, 125)

Our study presented limitations: patients' sample was tight, factors influencing CRT response such as presence of scar and lead placement were not assessed and response criterion was based solely upon LVESV reduction. A limitation of the use of echocardiography to determine VAC is that the volume-axis intercept (V_0) is assumed to be negligible in comparison to LVESV.(61) Still, in our study, response to CRT rate was in concordance with larger randomized trials and patients' characteristics resemble most closely daily practice.(104, 125)

Our work suggests that measurement of VAC markers such as Ea/Ees or cfPWV/GLS in addition to standard CRT implantation criteria may provide incremental benefit and these findings should be evaluated in larger randomized studies.

Implantable devices to monitor patients with Heart Failure

Karamichalakis N, Parissis J, Bakosis G, Bistola V, Ikonomidis I, Sideris A, Filippatos G. *Heart Fail Rev.* 2018 Nov;23(6):849-857. doi: 10.1007/s10741-018-9742-8. Review.

Abstract

Reducing heart failure hospitalizations represents a major challenge for modern clinicians. Early detection of congestion plays a key role in disease management strategy. Apart from traditional methods (patient reporting symptoms, body weight monitoring), novel home-care strategies allow guided adjustments in medical therapy through telemonitoring embedded in cardiac electronic implantable devices or with stand-alone diagnostic devices for hemodynamic monitoring.

Wireless pulmonary artery pressure monitoring seems to reduce re-admission risk, and is currently approved for this purpose in patients with heart failure. Multiparameter monitoring is also appealing and could be a valuable tool in managing these patients. However, invasive techniques face several safety concerns and cost effectiveness issues. Therefore, quest for future research and emerging technologies is necessary.

Keywords Telemonitoring · Heart failure · Implantable hemodynamic monitoring devices · Cardiac resynchronization therapy · Implantable converter-defibrillator · Review

Introduction

Heart Failure (HF) still stands as a tremendous clinical and financial burden, despite considerable progress in perception of pathophysiology and treatment of this multifactor medical condition (136). Over the years, joined forces by major cardiovascular and electrophysiological societies have provided thorough evidence based therapies, including optimal medication with neurohormonal antagonists and dedicated devices such as implantable converter-defibrillators (ICDs) and cardiac resynchronization therapy devices (CRTs) (137-140). Nevertheless, in the United States (US), HF is credited as the primary diagnosis in more than 1 million patients hospitalized annually, and in Europe 24% of patients suffering from HF is re-admitted within 12 weeks after discharge (136, 141). HF related costs represent 1-2% of total healthcare expenses, mostly due to recurrent hospitalizations (142). Transition from stable compensated to acute decompensated HF (ADHF) leads to recurrent hospitalizations and is a milestone event that marks disease progression. More importantly, re-admissions due to ADHF are related to increased rates of morbidity and mortality, regardless of age and renal function (143). Thus, the need for early prediction and intervention in order to reduce ADHF events is critical.

Identifying the failing myocardium, conventionally by physical examination, signs, symptoms and changes in body weight, often requires in-clinic visits, plus these events can manifest late during HF exacerbation and are relatively unreliable (144). Body weight changes in predicting HF decompensation has a sensitivity of 10-20% and when symptoms, such as shortness of breath, orthopnea or leg edema, are present, the attempt to prevent hospitalization is usually vain (145). Autonomic adaptation and decrease in intrathoracic impedance due to increased lung fluids precede symptoms of clinical congestion (146). However, the earliest signs of HF deterioration are changes in intracardiac and pulmonary artery pressure (PAP) (Fig. 1) (147). Application of a pro-active strategy, by maintaining a patient in a "safe zone", within an ideal range of values, seems preferable to a merely crisis management, triggered by alert events (148). The apparent need for monitoring HF patients at home led to an ongoing pursuit using various technological systems. Data of clinical

interest such as symptoms, physical signs (blood pressure, heart rate and body weight), oxygen saturation, ECG strips, arrhythmic events, device diagnostics, thoracic impedance and hemodynamic pressures can be collected, depending on the regime applied. Historically, various strategies of monitoring out-patients have been studied and can be divided into two categories: structured telephone support (STS) and telemonitoring (TM). STS consists of fixed telephone communications, once or twice a month, performed mostly by trained nurses, assessing related symptoms, evolving education even physiological data e.g. body weight. Several studies were conducted, such as the DIAL study, the COACH trial and the more sophisticated TEN-HMS, Tele-HF and BEAT-HF study and their results have been reviewed elsewhere (149-154). Recent breakthroughs in medical microelectronics render long-term ambulatory monitoring in HF patients feasible, by transmitting circulative patient data digitally to a secure web location, aka telemonitoring (TM). Monitors embedded to cardiac electronic implantable devices (CIEDs) such as ICDs and CRTs or even stand-alone diagnostic implantable monitors have been developed, promising to reduce ADHF events and to improve HF patient outcomes. So far, clinical experience in implantable HF monitors is limited; in addition experts agree that conduction and evaluation of clinical trials regarding these devices can be cumbersome (155). The goal of this review is to focus on implantable HF monitors, including dedicated stand-alone hemodynamic monitoring devices or piggybacked to CIEDs with added features.

Implantable hemodynamic monitoring devices

Elevated left atrial pressure (LAP) leading to pulmonary congestion is a common mechanism of decompensated HF and findings of pressure changes can predict HF aggravation, days or even weeks before ADHF (Fig. 1) (147). Therefore, remote monitoring systems for “pressure guided therapy” have been developed over the past years in order to apply tailor-made therapy for HF patients and prevent re-hospitalizations. So far, one implantable hemodynamic monitor (IHM) has been approved by the Food & Drug Administration (FDA) in the US, notably the CardioMEMS HF system (Abbot, Sylmar, California) for PAP monitoring. It has also been added to the European Society of Cardiology (ESC) guidelines as a directed therapy management and monitoring tool for HF patients (137).

Right ventricular pressure monitoring systems

The pioneer study involving intracardiac pressure findings in HF was performed by implanting micromanometers in the right ventricle (RV) and pulmonary artery (PA), estimating the diastolic PAP during PA valve opening, in 10 patients in comparison to conventional PA catheter pressure (156). Embracing this concept, gave birth to the Chronicle device (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota), which consisted of a pulse generator and a pacemaker lead implanted in the RV outflow tract, very similar to a common pacemaker (Fig. 2). By measuring RV systolic and diastolic pressures, heart rate and pressure derivatives in 32 patients with the Chronicle device, a 25% rise in RV systolic pressure in 36 volume-overload event was noticed and data monitoring lead to a 57% decrease ($p<0.01$) in hospitalization rate (157). In the first randomised controlled trial, the COMPASS-HF, the Chronicle IHM was implanted in 274 NYHA III and ambulatory IV HF patients, 70% of them had an LVEF>50%. Randomization to the Chronicle treatment algorithm group with access to hemodynamic data versus usual care without physician access to data, showed a non-significant 21% decrease in HF decompensation events (158, 159). The primary endpoint of the trial was not reached and FDA voted against the approval of the device. Despite these discouraging results and the fact that a large device had no direct therapeutic action, the COMPASS-HF and retrospective meta-analysis confirmed that diastolic PAP gradual elevation could predict

HF events before conventional signs and symptoms and physician access to PAP management was feasible (160, 161). Thus, pressure guided therapy remained challenging, especially if embedded in CIEDs.

Pulmonary artery pressure monitoring systems

As mentioned above, the CardioMEMS HF system for PAP monitoring is the first IHM approved for managing HF patients. It consists of a leadless PAP sensor implanted into the distal PA and an external antenna placed against the patient or merged in pillow (Fig. 2, Table 1). Implantation of the sensor is performed using dedicated delivery equipment, during right heart catheterization, with venous (usually transfemoral) access. Resonant frequency findings in the sensor are transmitted electromagnetically to the antenna, converted in PA waveforms and then wirelessly sent to a secure web location, where physicians gain access. Power to the sensor is provided by the external antenna, so there is no battery and no need for replacement. The duration of the procedure is approximately 20 min and interrogation of the system takes about 20 sec (Table 1) (162).

After the pilot study for safety and accuracy of the system, 550 NYHA III HF patients, regardless of LVEF, were enrolled in the CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients (CHAMPION) Trial (163, 164). After system implantation, patients were randomized to a treatment group (n = 270), in which clinicians had daily access to the pressure findings or to a control group (n = 280) in which telemonitoring was hampered. Even though, patients were blind to which group they had been randomized, physicians received telemonitoring for the treatment group exclusively and therefore it was not blind to allocation. Counter to the COMPASS-HF trial, in the CHAMPION specific pressure targets and suitable treatment algorithms were applied and dictated by protocol to ensure reasonable testing of the trial's supposition. The primary endpoint was the rate of heart failure hospitalization due to HF decompensation, during a period of 6 months, but all patients were sustained in the single-blind study allocation until the 6-month follow up of the last patient.(164) The CHAMPION trial showed a significant reduction of its primary endpoint, from 0.44 in the control group to 0.32 in the treatment group (relative risk reduction: 28%; p $\frac{1}{4}$ 0.0002) (165). During the entire single-blinded follow-up period, with median time more than 17 months, there was a reduction of 37% in the relative risk of HF hospitalizations. In addition, the treatment group demonstrated a significant reduction in PAP, a significant increase in the number of days alive and out of the hospital for heart failure, a significant reduction in the proportion of patients hospitalized for heart failure, and a significant improvement in quality of life. Device or system-related complication and pressure-sensor failure rates were only 1.4 and 0% respectively (165). Interestingly enough, a considerable amount of HF patients (n=119) with mid-range and preserved EF (LVEF \geq 40%, average LVEF=50.6%) participating in the trial, also benefited from PAP guided therapy (166).

CardioMEMS gained FDA approval in May 2014 for use in patients NYHA III with at least 1 hospitalization due to HF in the past 12 months and is added to the latest ESC guidelines as a directed therapy management and monitoring tool for HF patients (137). Post-approval studies of CardioMEMS in the "real world" are eagerly anticipated; so far the messages are more than positive. In a recently published study, Heywood et al. have noticed that the first 2000 patients with CardioMEMS had higher PA pressures at baseline and experienced greater reduction in PA pressure over time compared with the historic CHAMPION clinical trial (167). Patients and physicians developed excellent compliance to the IHM system, the first were committed to prescribed medication and the latter via telemonitoring could adjust

medication and doses to lower PAP (167). Desai et al. have also studied the “real world” use of CardioMEMS and have seen that PAP telemonitoring leads to fewer hospitalizations due to HF and comprehensive HF costs over 1 since its application and support its “real-world” effectiveness (168).

With the financial burden of HF hospitalization still at large, reduction of HF hospitalization using IHMs could relieve the Health system, provided that the initial investment costs are carefully weighed and do not exceed potential standard care long-term costs. A recent economic analysis based on the CHAMPION trial has studied the cost-effectiveness of the CardioMEMS HF system, in comparison it to standard of care treatment for HF (169). With an incremental cost-effectiveness ratio of \$44,832 per quality-adjusted life year, the CardioMEMS HF System was found to be in the high-to-intermediate value of what is considered cost-effective, according to the American College of Cardiology/American Heart Association (169, 170).

Besides the CardioMEMS HF system, two other PAP monitoring systems are currently in working progress, one from Medtronic, Inc. (Minneapolis, Minnesota) and another from Endotronix, Inc. (Woodridge, Illinois).(160) The one from Medtronic Inc. consists of a small sensor with a battery in its capsule communicating to a Reveal LINQ implantable cardiac recorder. It can monitor PAP, heart rate, arrhythmias and other patient data trends. The PAP monitoring system from Endotronix is very similar to the CardioMEMS, but with a different user interface.(160)

Left atrial pressure monitoring systems

Even though PAP is considered to be an acceptable surrogate for filling pressures, LV end diastolic pressure (LVEDP) remains the gold standard for congestion estimation. Thus, LAP would be a better choice for interpretation as it correlates well with LVEDP, ideally when measured at the “z point”, the foot of the atrial c wave (171-173). While more cumbersome and invasive to implant, an IHM for direct LAP measurement has been developed, the HeartPOD (Abbott, formerly St. Jude Medical/Savacor, Inc.) (174). The HeartPOD system includes a sensor placed in the LA, coupled to a subcutaneous antenna coil, a patient advisory module and telemonitoring to a secure web location. After femoral venous access and transeptal crossing of the interatrial septum, the tip of the sensor system is delivered to LA, measuring LAP, temperature and an intracardiac electrogram. The patient’s advisory module interrogates and gives power to the implant (Table 1) (174). In the prospective, observational, first-in-human HOMEOSTASIS trial, the HeartPOD system was implanted in 40 moderately or severely symptomatic HF patients with previous hospitalization(s) (175). Patients were advised to perform measurements twice daily placing the advisory module over the subcutaneous antenna. In the first 3 months patients and physicians were blind to measurements and treatment was performed upon clinical sign and symptoms. After the blind period of 3 months, LAP findings were displayed directly on the advisory module to patients, providing information for diuretic dose adjustment. At the end, HF hospitalizations during the titration period were reduced by 59% ($p=0.04$) compared to the blind period (175).

The LAPTOP-HF (Left Atrial Pressure Monitoring to Optimize Heart Failure Therapy Study) was a prospective, multicenter, randomized, controlled clinical trial, in which the safety and clinical effectiveness of LAP guided therapy, measured twice daily, in ambulatory patients with advanced HF would be compared with a control group receiving optimal medical

therapy (176). Patients enrolled in the LAPTOP-HF trial were NYHA III with at least one of the following i) hospitalization for heart failure during the previous 12 months or ii) an elevated B-type natriuretic peptide level, regardless of ejection fraction. Randomization to the treatment or control group was performed via a 1:1 ratio in 3 layers, LVEF >35%, LVEF ≤35% and the presence of a de novo CRT indication (176). However, recruitment in this trial ended early, due to a transgression in implant-related complications. Still, preliminary results presented during a Late Breaking Clinical Trials Session at the 2016 Heart Failure Society of America meeting have shown that the overall trial result was negative. There was no reduction in the combined endpoint of HF re-admissions and complications of heart HF therapy (177). On the other hand, when these preliminary results were analysed using the CHAMPION trial formula and endpoint, the LAPTOP-HF demonstrated its potential, as its results were similar to those of CHAMPION (160).

Despite the initial discouraging effort of the HeartPOD system, LAP monitoring systems are still in development, namely the V-LAP system (Vectorious Medical Technologies, Tel Aviv, Israel) and another surgically implanted from Titan, ISS Inc. (Ypsilanti, Michigan).(160, 178)

ICD/CRT device diagnostic monitoring for HF patients

Telemonitoring embedded in CIEDs has obvious advantages and seems appealing; besides therapeutic features (pacing, anti-tachycardia pacing, shocks and CRT), diagnostic features such as arrhythmia events logbook, percentage of atrial and ventricular pacing, mean heart rate and patient's physical activity can be accessed remotely.

As mentioned above increased pulmonary congestion decreases thoracic impedance, predicting HF aggregation before weight change, clinical signs and symptoms (146). In the SENSE-HF (Sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring as a predictor of heart failure hospitalizations) trial, intrathoracic impedance measurements were performed in 501 HF patients with a newly implanted ICD, with or without CRT, using the OptiVol® (Medtronic, Inc.) algorithm. The OptiVol® function received FDA approval in 2004. In this trial, the sensitivity to predict HF events was at best 42% with a positive predictive value of 38% and also revealed many practical uncertainties such as unreliability of impedance testing early after implant (179).

OptiVol® was also studied in the Diagnostic Outcome Trial in Heart Failure (DOT-HF), but the trial was terminated early because of under-recruitment. Still, post-hoc analysis has shown that mortality and re-admissions for HF wouldn't have a significant reduction, even if recruitment was ideal (180, 181).

In the Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients With Chronic Heart Failure (REDUCE-HF) trial, 400 NYHA II-III patients were enrolled with an ICD indication and a previous HF hospitalization (182). The implanted ICD had hemodynamic monitoring abilities and patients were randomly assigned to a treatment group and to a control group with no hemodynamic information. Due to early enrolment termination, the trial's primary clinical effectiveness hypothesis couldn't be studied sufficiently because of early recruitment closure. Still, the rate of HF equivalents was not different between the treatment and control groups (182).

The Optilink-HF (Optimization of Heart Failure Management using OptiVol Fluid Status Monitoring and CareLink) trial, used an OptiVol/CareLink® system (Medtronic, Inc.) to provide physicians with wireless alerts of threshold deviations for worsening cardiac status

(183). Among patients with advanced HF that received ICD with telemonitoring capacities, fluid status telemedicine alerts did not significantly improve outcomes (184).

Based on an HF aggregation diagnostic algorithm including data such as long periods of atrial fibrillation (AF), rapid ventricular response rate during AF, high night heart rate, low physical activity, low percentages of bi-ventricular pacing, low heart rate variability, high fluid index and ICD shocks, the PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) trial was launched (185). This multicenter trial included 694 patients that received CRT-D and based on the above algorithm, monthly review identified the ones at high risk for HF hospitalization. Patients assembling positive device diagnostics had a hazard ratio of 5.5 (95% CI 3.4-8.8; $P < 0.0001$) of HF hospitalization within 1 month (185).

In the EVOLVO study, 200 patients with a Medtronic wireless ICD/CRT-D with the CareLink network were randomized into two groups (186). The first group had telemonitoring features enabled, while the second (control group) had telemonitoring blocked. In the control group, audible alerts were turned on with no transmission of data; in the treatment group, all alerts were transmitted with no audible alerts. The primary endpoint of the trial was emergency department or out-of-schedule in-office visits, and then secondary endpoint included visits related to episodes of HF worsening arrhythmias-related visits or ICD-related events. In the remote monitoring group, health-care use was reduced as well as clinical visits (35% less, $p=0.005$), visits for heart failure, arrhythmias or ICD-related events (21%; $p=0.001$) and time from ICD alert to review (24.8 days in the control group vs. 1.4 days in the treatment group, $p=0.001$). In addition, telemonitoring significantly improved quality of life based upon the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire ($p=0.026$) (186).

IN-TIME (Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure) was a multicenter prospective, randomized, and controlled, trial sponsored by BIOTRONIC SE & Co. KG (Berlin, Germany) using sophisticated multiparameter telemonitoring in chronic HF patients (187). 716 patients with an indication for ICD or CRT-D were enrolled, 664 of them were randomized into two groups, one with telemonitoring features ($n=333$) and one control group applying only standard care ($n=331$). Patients randomized were already receiving optimal medical treatment, with a LVEF $\leq 35\%$ (mean LVEF 26%), mostly NYHA III (57%) and NYHA II (43%). Multiparameter monitoring included events of ventricular tachyarrhythmias or shocks, atrial tachyarrhythmias, CRT pacing less than 80% for 48 hrs, ventricular premature contractions >110 per hour or an increasing trend over 7 days, decreasing patient activity over 7 days, abnormal IEGM or sensing safety notifications, pacing or impedance safety notification and finally gap in data transmission for more than 3 days. Follow up lasted for 1 year; primary outcome of the trial was a composite clinical score (modified Packer score) combining all-cause death, overnight hospital admission for heart failure, change in NYHA functional class, and change in patient global self-assessment, for the intention-to-treat population (188). At 12 months, significantly fewer patients in the home-monitoring group had reached the primary end point, worsening by modified Packer Score, as well as fewer home-monitoring patients died of any cause over the study period. The IN-TIME study alone had already shown a more than 50% risk reduction for all-cause mortality in heart failure patients specifically (188). It was the first randomised controlled trial showing a significant benefit of device-embedded multiparameter telemonitoring on the clinical status in HF patients. It has shown that telemonitoring is feasible and should be applied in clinical practice.

In the REM-HF (Remote Management of Heart Failure using Implanted Devices and Formalized Follow-up Procedures) study, conducted at 9 British hospitals, 1,650 HF patients (mean age=70 y.o) had CRT-P, CRT-D or ICD implanted with remote monitoring features. The patients were randomized to receive either standard care (control group) or remote monitoring (189). Patients in the remote monitoring group had data downloaded automatically from their device weekly and data report was transmitted to their physicians providing instructions about medication and lifestyle, further in-clinic visits, or urgent visits at the emergency room. On the contrary, patients in the control group did not have weekly automatic downloads, just usual remote monitoring of their CIED (typically 3-6 monthly), with additional standard care from their HF service. The primary endpoint of the study was the first event of death from any cause or unplanned hospitalisation for cardiovascular reasons. Secondary endpoints of the study included death from any cause, death from cardiovascular reasons, and unplanned hospitalisation. After a median follow-up period of 2.8 years, no significant difference was demonstrated between the two groups regarding primary end point events, which occurred in 42.4% of the remote monitoring group and 40.8% of the control group (hazard ratio 1.01; 95% confidence interval [CI] 0.87 to 1.18; P=0.87). In addition, there was no significant difference between the two groups in the secondary end point (190).

Summary

Identifying HF aggravation early, before it leads to hospitalization is critical and remote hemodynamic monitoring can be a valuable tool to improve outcomes in chronic HF patients. Stand-alone diagnostic IHMs or CIEDs piggybacked with telemonitoring features could provide further information into these patients' physiology, compliance and response to pharmacological therapy, while potentially reducing the need and cost for in-clinic visits or invasive hemodynamic procedures. However, clinical use and experience in telemonitoring is still limited; effectiveness and safety regarding data in these patients population must be notably examined. Following the FDA approval of the CardioMEMS HF System, wide experience at major centers sets the pace for more randomized controlled trials. Several questions are yet to be answered and firm conclusions are hard to reach. What kind of patients' population benefits the most, how often and is this technology cost-effective? Which parameters should be observed and what are the ranges that require action? More importantly are these systems user friendly, for patients and physicians both, with minimal implantation hazard and complications during their use? These are the million-dollar questions that require future research and need to be unravelled in order to make telemonitoring in HF patient feasible and effective.

Fig. 1 Implantable HF monitoring devices. Elevation in intra-cardiac pressures and PAP occur several days or weeks before clinical congestion, leading to HF decompensation and hospitalization. HF, heart failure; LVEDP, left ventricular end diastolic pressure; LAP, left atrial pressure; PAP, pulmonary artery pressure; CIEDs, cardiac implantable electronic devices

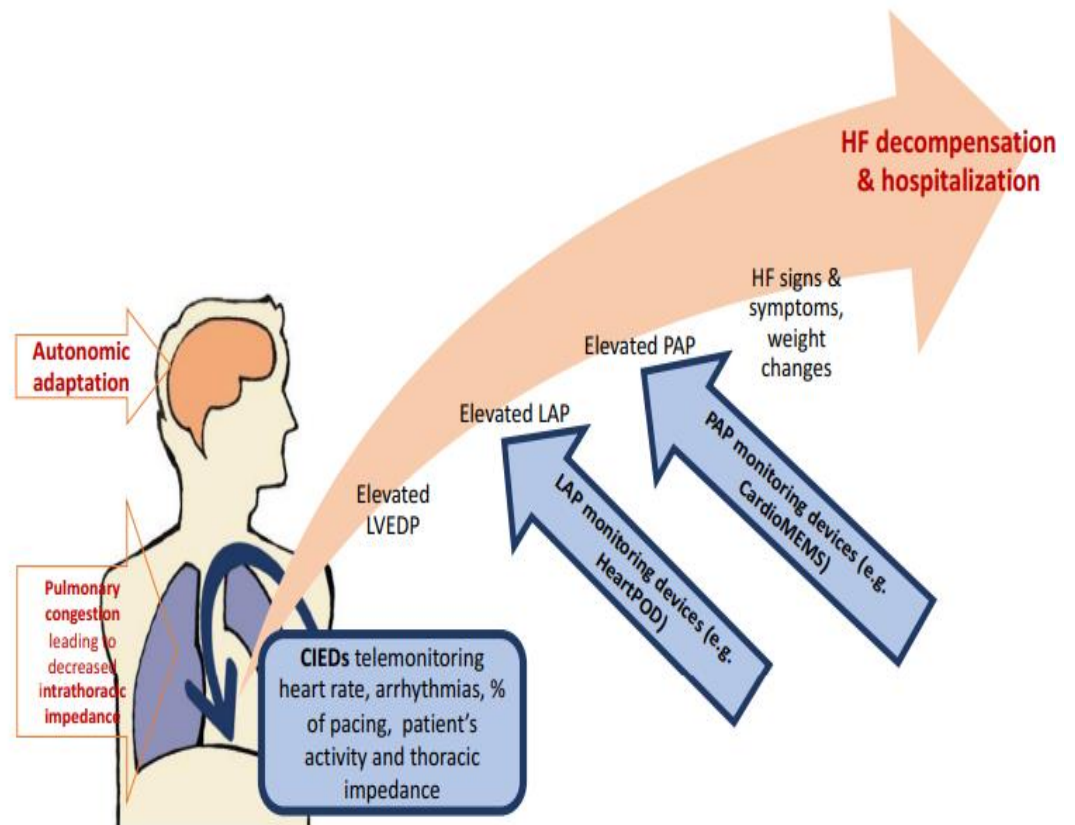


Table 1 System and procedural characteristics. PAP, pulmonary artery pressure; LAP, left atrium pressure; Fr, French gauge; PA, pulmonary artery; LA, left atrium; IU, international units; IV, intravenous; ICE, intracardiac echocardiography; TEE, transesophageal echocardiography; TTE, transthoracic echocardiography

	PAP monitor	LAP monitor
Device name	CardioMEMS™	HeartPOD®
Access	Venous, usually transfemoral	Venous (femoral and subclavian), transeptal puncture is required
Delivery system	12 Fr introducer sheath, dilators, 110 cm PA catheter, 0.018" × 260–300 cm guidewire with angled or straight tip	Brockenbrough needle via an 8 Fr sheath, 11 Fr delivery sheath in the LA. 5000 IU of heparin IV are required during the procedure
Imaging	Fluoroscopy, PA angiography	Fluoroscopy, and TEE, TTE, or ICE
Deployment description	Release of preloaded sensor from over-the-wire delivery system to the distal PA	Sensor anchors are fastened to the inter-atrial septum
Related implantable components	None	Coil antenna and lead
Procedure duration	20 min	About 1 h
Interrogation method	Sensor-released energy responding to radiofrequency pulse is detected transcutaneously using the patient electronics unit	The signal of the implanted sensor lead-antenna coil signal is detected transcutaneously using the handheld patient advisory module
Antithrombotic therapy after the procedure	Aspirin and clopidogrel for the first month, afterwards aspirin indefinitely. If chronic anticoagulation is needed, vitamin K antagonists can be used instead of aspirin after the first month	Aspirin and vitamin K antagonist for the first month, afterwards aspirin indefinitely
System longevity	Everlasting	Everlasting

Παρουσίαση της μελέτης σε συνέδρια

- Improvement in endothelial function and arterial elastic properties facilitates response to cardiac resynchronization therapy (αναρτημένη ανακοίνωση)
N D Karamichalakis (Athens,GR), I Ikonomidis (Athens,GR), J Parissis (Athens,GR), P Simitsis (Athens,GR), S Xydonas (Athens,GR), K Letsas (Athens,GR), D Manolatos (Athens,GR), M Efremidis (Athens,GR), A Sideris (Athens,GR), G Filippatos (Athens,GR)

ESC congress, Paris 2019

- Ventricular-arterial interaction predicts response to cardiac resynchronization therapy: a link with improvement of endothelial function and arterial elastic properties (ελεύθερη ανακοίνωση)
N Karamichalakis (Athens,GR), I Ikonomidis (Athens,GR), J Parissis (Athens,GR), P Simitsis (Athens,GR), S Xydonas (Athens,GR), K Letsas (Athens,GR), D Manolatos (Athens,GR), K Vlachos (Athens,GR), S Georgopoulos (Athens,GR), M Efremidis (Athens,GR), A Sideris (Athens,GR), G Filippatos (Athens,GR)

EuroEcho, Vienna 2019

- Ο ρόλος της κοιλιακής αρτηριακής σύζευξης στις καρδιαγγειακές παθήσεις-θεραπευτικές παρεμβάσεις (ομιλία)

Νικόλαος Καραμιχαλάκης

Πανελλήνιο συνέδριο Ομάδων εργασίας, Θεσσαλονίκη 2019

- Η Κοιλιακή αρτηριακή σύζευξη προβλέπει την ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού

Νικόλαος Καραμιχαλάκης

3^ο βραβείο προφορικής ανακοίνωσης

21^ο Πανελλήνιο συνέδριο Καρδιακής ανεπάρκειας, 2020

Βιβλιογραφία

1. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007 Mar 13;**115**(10):1285-1295.
2. Herrera-Zelada N, Zuñiga-Cuevas U, Ramirez-Reyes A, Lavandero S, Riquelme JA. Targeting the Endothelium to Achieve Cardioprotection. *Frontiers in pharmacology*. 2021;**12**:636134.
3. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Lüscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012 Aug 7;**126**(6):753-767.
4. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988 Jun 16;**333**(6174):664-666.
5. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New England journal of medicine*. 1993 Dec 30;**329**(27):2002-2012.
6. Kasprzak JD, Kłosińska M, Drozd J. Clinical aspects of assessment of endothelial function. *Pharmacological reports : PR*. 2006;**58 Suppl**:33-40.
7. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005 Jun 28;**111**(25):3481-3488.
8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2005 Apr 21;**352**(16):1685-1695.
9. Segers VFM, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac Remodeling: Endothelial Cells Have More to Say Than Just NO. *Frontiers in physiology*. 2018;**9**:382.
10. Tousoulis D, Simopoulou C, Papageorgiou N, Oikonomou E, Hatzis G, Siasos G, Tsiamis E, Stefanadis C. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches. *Pharmacology & therapeutics*. 2014 Dec;**144**(3):253-267.
11. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995 Nov 1;**26**(5):1235-1241.
12. Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiological reviews*. 2003 Jan;**83**(1):59-115.
13. Tousoulis D, Koutsogiannis M, Papageorgiou N, Siasos G, Antoniadis C, Tsiamis E, Stefanadis C. Endothelial dysfunction: potential clinical implications. *Minerva medica*. 2010 Aug;**101**(4):271-284.
14. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *Journal of Korean medical science*. 2015 Sep;**30**(9):1213-1225.
15. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, Yasskiy A. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005 Jan 25;**111**(3):310-314.
16. Vlahu CA, Lemkes BA, Struijk DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012 Nov;**23**(11):1900-1908.
17. Ajaero CN, Procter NEK, Chirkov YY, Heresztyn T, Arstall MA, McGavigan AD, Frenneaux MP, Horowitz JD. Endothelial dysfunction and glycocalyx shedding in heart failure: insights from patients receiving cardiac resynchronisation therapy. *Heart and vessels*. 2020 Feb;**35**(2):197-206.
18. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, Cosentino F, Deanfield J, Gallino A, Ikonomidis I, Kremastinos D, Landmesser U, Protogerou A, Stefanadis C, Tousoulis D, Vassalli G, Vink H, Werner N, Wilkinson I, Vlachopoulos C. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of

Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2011 Dec;**18**(6):775-789.

19. Van Teeffelen JW, Brands J, Stroes ES, Vink H. Endothelial glycocalyx: sweet shield of blood vessels. *Trends in cardiovascular medicine*. 2007 Apr;**17**(3):101-105.

20. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *Journal of internal medicine*. 2006 Apr;**259**(4):393-400.

21. van den Berg B, Vink H. Glycocalyx perturbation: cause or consequence of damage to the vasculature? *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006 Jun;**290**(6):H2174-2175.

22. Henry CB, Duling BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. *The American journal of physiology*. 1999 Aug;**277**(2):H508-514.

23. Huxley VH, Williams DA. Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: evidence from enzyme treatments. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000 Apr;**278**(4):H1177-1185.

24. Jeansson M, Haraldsson B. Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *American journal of physiology Renal physiology*. 2006 Jan;**290**(1):F111-116.

25. van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circulation research*. 2003 Apr 4;**92**(6):592-594.

26. Hodgson JM, Marshall JJ. Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation. Mechanisms of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries. *Circulation*. 1989 May;**79**(5):1043-1051.

27. Naidu OA, Rajasekhar D, Latheef SA. Assessment of endothelial function by brachial artery flow mediated dilatation in microvascular disease. *Cardiovascular ultrasound*. 2011 Dec 9;**9**:40.

28. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011 Jan;**300**(1):H2-12.

29. Suzuki H, Ikenaga H, Hishikawa K, Nakaki T, Kato R, Saruta T. Increases in NO₂-/NO₃- excretion in the urine as an indicator of the release of endothelium-derived relaxing factor during elevation of blood pressure. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1992 Jun;**82**(6):631-634.

30. Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, Maratou E, Georgiou D, Andreadou I, Kountouri A, Varoudi M, Balampanis K, Parissis J, Triantafyllidi H. Effects of Different Antidiabetic Medications on Endothelial Glycocalyx, Myocardial Function, and Vascular Function in Type 2 Diabetic Patients: One Year Follow-Up Study. 2019 Jul 5;**8**(7).

31. Wheeler EC, Brenner ZR. Peripheral vascular anatomy, physiology, and pathophysiology. *AACN clinical issues*. 1995 Nov;**6**(4):505-514.

32. Chirinos JA. Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. *Journal of cardiovascular translational research*. 2012 Jun;**5**(3):243-255.

33. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, Laurent S, London G, Pannier B, Protogerou A, Regnault V. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2018 Oct;**72**(4):796-805.

34. Moore JE, Jr., Xu C, Glagov S, Zarins CK, Ku DN. Fluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1994 Oct;**110**(2):225-240.

35. Stefanadis C, Dernellis J, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Tsiamis E, Toutouzas K, Pitsavos C, Toutouzas P. Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: effects of diltiazem. *Circulation*. 1997 Sep 16;**96**(6):1853-1858.
36. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American journal of hypertension*. 2002 May;**15**(5):426-444.
37. Ikonomidis I, Katsanos S, Triantafyllidi H, Parissis J, Tzortzis S, Pavlidis G, Trivilou P, Makavos G, Varoudi M, Frogoudaki A, Vrettou AR, Vlastos D, Lekakis J, Iliodromitis E. Pulse wave velocity to global longitudinal strain ratio in hypertension. *European journal of clinical investigation*. 2019 Feb;**49**(2):e13049.
38. Zhang Y, Lacolley P, Protogerou AD, Safar ME. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries. *American journal of hypertension*. 2020 Apr 1;**33**(4):291-296.
39. Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nature reviews Cardiology*. 2018 Feb;**15**(2):97-105.
40. Zhang Q, Li G, Liu T. Receptor for advanced glycation end products (RAGE): novel biomarker and therapeutic target for atrial fibrillation. *International journal of cardiology*. 2013 Oct 12;**168**(5):4802-4804.
41. Donley D, Fournier S, Reger B, Devallance E, Bonner D, Olfert IM, Chantler P. Aerobic Exercise Training Reduces Arterial Stiffness in Metabolic Syndrome. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2014 04/17;**116**.
42. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005 May;**25**(5):932-943.
43. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, Glagov S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *Journal of vascular surgery*. 1994 Mar;**19**(3):426-434.
44. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiological reviews*. 1993 Apr;**73**(2):413-467.
45. Hirata K, Kawakami M, O'Rourke MF. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2006 Oct;**70**(10):1231-1239.
46. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005 Jun 28;**111**(25):3384-3390.
47. Chae CU, Pfeiffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *Jama*. 1999 Feb 17;**281**(7):634-639.
48. Mitchell GF, Vasani RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, D'Agostino RB, Sr., Kannel WB, Levy D, Benjamin EJ. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2007 Feb 21;**297**(7):709-715.
49. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgo JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation*. 1985 Dec;**72**(6):1257-1269.
50. Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, London GM, Diebold B, Safar ME. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989 Feb;**13**(2):399-405.
51. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001 Feb 20;**103**(7):987-992.

52. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001 Dec;**21**(12):2046-2050.
53. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006 Nov;**27**(21):2588-2605.
54. Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang SP, Chang MS, Yin FC. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1996 Feb;**27**(2):168-175.
55. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001 Oct;**38**(4):932-937.
56. Hermeling E, Hoeks AP, Winkens MH, Waltenberger JL, Reneman RS, Kroon AA, Reesink KD. Noninvasive assessment of arterial stiffness should discriminate between systolic and diastolic pressure ranges. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2010 Jan;**55**(1):124-130.
57. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001 Dec 1;**38**(6):1461-1466.
58. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2002 Feb;**95**(2):67-74.
59. Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circulation research*. 1974 Jul;**35**(1):117-126.
60. Chirinos JA. Ventricular-arterial coupling: Invasive and non-invasive assessment. *Artery research*. 2013 Mar;**7**(1).
61. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, De Carlo M, Delgado V, Lancellotti P, Lekakis J, Mohty D, Nihoyannopoulos P, Parissis J, Rizzoni D, Ruschitzka F, Seferovic P, Stabile E, Tousoulis D, Vinereanu D, Vlachopoulos C, Vlastos D, Xaplanteris P, Zimlichman R, Metra M. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *European journal of heart failure*. 2019 Apr;**21**(4):402-424.
62. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2008 Oct;**105**(4):1342-1351.
63. Franklin SS, Weber MA. Measuring hypertensive cardiovascular risk: the vascular overload concept. *American heart journal*. 1994 Oct;**128**(4):793-803.
64. Pasipoularides A. Complementarity and competitiveness of the intrinsic and extrinsic components of the total ventricular load: demonstration after valve replacement in aortic stenosis. *American heart journal*. 2007 Jan;**153**(1):4-6.
65. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksäss A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;**241**(2):507-532.

66. Chen CH, Fetics B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, Ding PA, Kawaguchi M, Kass DA. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001 Dec;**38**(7):2028-2034.
67. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015 Mar;**16**(3):233-270.
68. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Koliass TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015 Feb;**28**(2):183-193.
69. Chirinos JA, Phan TS, Syed AA, Hashmath Z, Oldland HG, Koppula MR, Tariq A, Javid K, Miller R, Varakantam S, Dundee A, Neetha V, Akers SR. Late Systolic Myocardial Loading Is Associated With Left Atrial Dysfunction in Hypertension. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2017 Jun;**10**(6):e006023.
70. DeVore AD, McNulty S, Alenezi F, Ersboll M, Vader JM, Oh JK, Lin G, Redfield MM, Lewis G, Semigran MJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Velazquez EJ. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *European journal of heart failure*. 2017 Jul;**19**(7):893-900.
71. Cameli M, Mondillo S, Righini FM, Lisi M, Dokollari A, Lindqvist P, Maccherini M, Henein M. Left Ventricular Deformation and Myocardial Fibrosis in Patients With Advanced Heart Failure Requiring Transplantation. *Journal of cardiac failure*. 2016 Nov;**22**(11):901-907.
72. Bell V, McCabe EL, Larson MG, Rong J, Merz AA, Osypiuk E, Lehman BT, Stantchev P, Aragam J, Benjamin EJ, Hamburg NM, Vasan RS, Mitchell GF, Cheng S. Relations Between Aortic Stiffness and Left Ventricular Mechanical Function in the Community. *Journal of the American Heart Association*. 2017 Jan 9;**6**(1).
73. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, Edvardsen T. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015 Feb;**16**(2):217-224.
74. Kusunose K, Goodman A, Parikh R, Barr T, Agarwal S, Popovic ZB, Grimm RA, Griffin BP, Desai MY. Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2014 Nov;**7**(6):938-945.
75. Weber T, Chirinos JA. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. *European heart journal*. 2018 Nov 14;**39**(43):3847-3854.
76. Arts T, Bovendeerd PH, Prinzen FW, Reneman RS. Relation between left ventricular cavity pressure and volume and systolic fiber stress and strain in the wall. *Biophysical journal*. 1991 Jan;**59**(1):93-102.
77. Boe E, Russell K, Eek C, Eriksen M, Remme EW, Smiseth OA, Skulstad H. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015 Nov;**16**(11):1247-1255.
78. Pernot M, Lee WN, Bel A, Mateo P, Couade M, Tanter M, Crozatier B, Messas E. Shear Wave Imaging of Passive Diastolic Myocardial Stiffness: Stunned Versus Infarcted Myocardium. *JACC Cardiovascular imaging*. 2016 Sep;**9**(9):1023-1030.

79. Kuznetsova T, D'Hooge J, Kloch-Badelek M, Sakiewicz W, Thijs L, Staessen JA. Impact of hypertension on ventricular-arterial coupling and regional myocardial work at rest and during isometric exercise. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012 Aug;**25**(8):882-890.
80. Ikonomidis I, Tzortzis S, Triantafyllidi H, Parissis J, Papadopoulos C, Venetsanou K, Trivilou P, Paraskevaidis I, Lekakis J. Association of impaired left ventricular twisting-untwisting with vascular dysfunction, neurohumoral activation and impaired exercise capacity in hypertensive heart disease. *European journal of heart failure*. 2015 Dec;**17**(12):1240-1251.
81. Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, Davies JE, Francis DP, Mayet J, Mc G TSA, Hughes AD. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2009 Oct;**54**(4):724-730.
82. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, Mahmud A. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs*. 2011 Sep 10;**71**(13):1689-1701.
83. Sulemane S, Panoulas VF, Konstantinou K, Bratsas A, Tam FW, Brown EA, Nihoyannopoulos P. Left ventricular twist mechanics and its relation with aortic stiffness in chronic kidney disease patients without overt cardiovascular disease. *Cardiovascular ultrasound*. 2016 Mar 9;**14**:10.
84. Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, Varoudi M, Vlastos D, Maratou E, Georgiou D, Andreadou I, Parissis J, Triantafyllidi H, Lekakis J, Iliodromitis E, Dimitriadis G, Ikonomidis I. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2018 Jan 8;**17**(1):8.
85. Aslanger E, Assous B, Bihry N, Beauvais F, Logeart D, Cohen-Solal A. Effects of Cardiopulmonary Exercise Rehabilitation on Left Ventricular Mechanical Efficiency and Ventricular-Arterial Coupling in Patients With Systolic Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2015 Oct 13;**4**(10):e002084.
86. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, Fang JC, Sweitzer NK, Borlaug BA, Kass DA, St John Sutton M, Cappola TP. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Sep 24;**62**(13):1165-1172.
87. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, Nochioka K, Biering-Sørensen T. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2015 Dec;**8**(12):1351-1359.
88. Sung SH, Yu WC, Cheng HM, Chuang SY, Wang KL, Huang CM, Chen CH. Pulsatile hemodynamics and clinical outcomes in acute heart failure. *American journal of hypertension*. 2011 Jul;**24**(7):775-782.
89. Wohlfahrt P, Melenovsky V, Redfield MM, Olson TP, Lin G, Abdelmoneim SS, Hametner B, Wassertheurer S, Borlaug BA. Aortic Waveform Analysis to Individualize Treatment in Heart Failure. *Circulation Heart failure*. 2017 Feb;**10**(2).
90. Dekleva M, Lazic JS, Soldatovic I, Inkrot S, Arandjelovic A, Waagstein F, Gelbrich G, Cvijanovic D, Dungen HD. Improvement of Ventricular-Arterial Coupling in Elderly Patients with Heart Failure After Beta Blocker Therapy: Results from the CIBIS-ELD Trial. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2015 Jun;**29**(3):287-294.
91. Hwang MH, Yoo JK, Luttrell M, Kim HK, Meade TH, English M, Talcott S, Jaffe IZ, Christou DD. Acute effect of mineralocorticoid receptor antagonism on vascular function in healthy older adults. *Experimental gerontology*. 2016 Jan;**73**:86-94.

92. Nar G, Inci S, Aksan G, Demirelli S, Soylu K, Yuksel S, Gulel O, Icli A. Ivabradine on aortic stiffness in patients with heart failure. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2015 Apr;**63**(4):620-625.
93. Steendijk P, Tulner SA, Bax JJ, Oemrawsingh PV, Bleeker GB, van Erven L, Putter H, Verwey HF, van der Wall EE, Schalij MJ. Hemodynamic effects of long-term cardiac resynchronization therapy: analysis by pressure-volume loops. *Circulation*. 2006 Mar 14;**113**(10):1295-1304.
94. Zanon F, Aggio S, Baracca E, Pastore G, Corbucci G, Boaretto G, Braggion G, Piergentili C, Rigatelli G, Roncon L. Ventricular-arterial coupling in patients with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy: may we predict the long-term clinical response? *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009 Jan;**10**(1):106-111.
95. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Jul 23;**62**(4):263-271.
96. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, Jr., Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, Bluemke DA, Townsend RR, Vermeersch S, Segers P. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Nov 20;**60**(21):2170-2177.
97. Vinereanu D, Nicolaides E, Boden L, Payne N, Jones CJ, Fraser AG. Conduit arterial stiffness is associated with impaired left ventricular subendocardial function. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003 Apr;**89**(4):449-450.
98. Ikonomidis I, Lekakis J, Stamatelopoulos K, Markomihelakis N, Kaklamanis PG, Mavrikakis M. Aortic elastic properties and left ventricular diastolic function in patients with Adamantiades-Behcet's disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Mar 17;**43**(6):1075-1081.
99. Cauwenberghs N, Knez J, Tikhonoff V, D'Hooge J, Kloch-Badelek M, Thijs L, Stolarz-Skrzypek K, Haddad F, Wojciechowska W, Swierblewska E, Casiglia E, Kawecka-Jaszcz K, Narkiewicz K, Staessen JA, Kuznetsova T. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic function in relation to the arterial stiffness in a general population. *Journal of hypertension*. 2016 Apr;**34**(4):762-771.
100. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 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. *European heart journal*. 2016 Jul 14;**37**(27):2129-2200.
101. Tsougos E. New Data in Heart Failure. *Iatriki*. 2017;**106**((1-6)):43-52.
102. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation research*. 2019 May 24;**124**(11):1598-1617.
103. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014 Sep 11;**371**(11):993-1004.
104. Breitenstein A, Steffel J. Devices in Heart Failure Patients-Who Benefits From ICD and CRT? *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2019;**6**:111.
105. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2002 Jun 13;**346**(24):1845-1853.

106. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *European heart journal*. 2006 Aug;**27**(16):1928-1932.
107. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, Sandberg KR, McCullough PA. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest*. 2002 Aug;**122**(2):528-534.
108. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003 Apr 22;**107**(15):1985-1990.
109. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005 Apr 14;**352**(15):1539-1549.
110. Drexler H, Hayoz D, Münzel T, Hornig B, Just H, Brunner HR, Zelis R. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1992 Jun 15;**69**(19):1596-1601.
111. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Inflammation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in patients with heart failure. *International journal of cardiology*. 2005 Apr 28;**100**(3):347-353.
112. Elkayam U, Cohen G, Gogia H, Mehra A, Johnson JV, Chandraratna PA. Renal vasodilatory effect of endothelial stimulation in patients with chronic congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996 Jul;**28**(1):176-182.
113. Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1999 Jan;**31**(1):51-60.
114. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation*. 1998 Dec 15;**98**(24):2652-2655.
115. Hayward CS, Rogers P, Keogh AM, Kelly R, Spratt PM, Macdonald PS. Inhaled nitric oxide in cardiac failure: vascular versus ventricular effects. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1996 Jan;**27**(1):80-85.
116. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 May 21;**41**(10):1769-1775.
117. Nakamura M, Sugawara S, Arakawa N, Nagano M, Shizuka T, Shimoda Y, Sakai T, Hiramori K. Reduced vascular compliance is associated with impaired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2004 Feb;**10**(1):36-42.
118. Vittorio TJ, Lanier G, Zolty R, Sarswat N, Tseng CH, Colombo PC, Jorde UP. Association between endothelial function and chronotropic incompetence in subjects with chronic heart failure receiving optimal medical therapy. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2010 Mar;**27**(3):294-299.
119. Heitzer T, Baldus S, von Kodolitsch Y, Rudolph V, Meinertz T. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005 Jun;**25**(6):1174-1179.
120. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *European heart journal*. 2005 Jan;**26**(1):65-69.
121. de Berrazuela JR, Guerra-Ruiz A, García-Unzueta MT, Toca GM, Laso RS, de Adana MS, Martín MA, Cobo M, Llorca J. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia

- using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. *European journal of heart failure*. 2010 May;**12**(5):477-483.
122. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Oct 1;**42**(7):1149-1160.
123. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007 May 8;**115**(18):2390-2397.
124. Stoner L, Young JM, Fryer S. Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis. *International journal of vascular medicine*. 2012;**2012**:903107.
125. Bax JJ, Gorcsan J, 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 May 26;**53**(21):1933-1943.
126. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology*. 2011 Mar 15;**107**(6):927-934.
127. Ghani A, Delnoy PP, Ottervanger JP, Misier AR, Smit JJ, Adiyaman A, Elvan A. Apical rocking is predictive of response to cardiac resynchronization therapy. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2015 Apr;**31**(4):717-725.
128. Gabrielli L, Marincheva G, Bijmens B, Doltra A, Tolosana JM, Borrás R, Castel MA, Berrueto A, Brugada J, Mont L, Sitges M. Septal flash predicts cardiac resynchronization therapy response in patients with permanent atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014 Sep;**16**(9):1342-1349.
129. Gamble JHP, Herring N, Ginks M, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. Procedural Success of Left Ventricular Lead Placement for Cardiac Resynchronization Therapy: A Meta-Analysis. *JACC Clinical electrophysiology*. 2016 Feb;**2**(1):69-77.
130. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018 Sep 1;**39**(33):3021-3104.
131. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006 Nov 14;**114**(20):2138-2147.
132. Akar JG, Al-Chekakie MO, Fugate T, Moran L, Froloshki B, Varma N, Santucci P, Wilber DJ, Matsumura ME. Endothelial dysfunction in heart failure identifies responders to cardiac resynchronization therapy. *Heart rhythm*. 2008 Sep;**5**(9):1229-1235.
133. van Stipdonk AMW, Hoogland R, Ter Horst I, Kloosterman M, Vanbelle S, Crijns H, Prinzen FW, Meine M, Maass AH, Vernooy K. Evaluating Electrocardiography-Based Identification of Cardiac Resynchronization Therapy Responders Beyond Current Left Bundle Branch Block Definitions. *JACC Clinical electrophysiology*. 2020 Feb;**6**(2):193-203.
134. Warriner DR, Lawford P, Sheridan PJ. Measures of endothelial dysfunction predict response to cardiac resynchronisation therapy. *Open heart*. 2016;**3**(1):e000391.
135. Zócalo Y, Bia D, Armentano RL, González-Moreno J, Varela G, Calleriza F, Reyes-Caorsi W. Resynchronization improves heart-arterial coupling reducing arterial load determinants. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology :*

journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2013 Apr;**15**(4):554-565.

136. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015 Jan 27;**131**(4):e29-322.

137. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 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. *European journal of heart failure.* 2016 Aug;**18**(8):891-975.

138. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos G, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2016 Sep 27;**134**(13):e282-293.

139. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendra M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendra M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European heart journal.* 2013 Aug;**34**(29):2281-2329.

140. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, Svendsen JH, Vos MA, Anker SD, Coats AJ, Haverkamp W, Manolis AS, Chung MK, Sanders P, Pieske B. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *European journal of heart failure.* 2015 Sep;**17**(9):848-874.

141. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European heart journal.* 2003 Mar;**24**(5):442-463.

142. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. *European journal of heart failure.* 2005 Mar 16;**7**(3):423-428.

143. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American heart journal.* 2007 Aug;**154**(2):260-266.

144. Adamson PB. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: new insights from continuous monitoring devices. *Current heart failure reports*. 2009 Dec;**6**(4):287-292.
145. Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C, McNally C, McDonald K. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *European journal of heart failure*. 2005 Oct;**7**(6):953-957.
146. Abraham WT, Compton S, Haas G, Foreman B, Canby RC, Fishel R, McRae S, Toledo GB, Sarkar S, Hettrick DA. Intrathoracic impedance vs daily weight monitoring for predicting worsening heart failure events: results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST). *Congestive heart failure (Greenwich, Conn)*. 2011 Mar-Apr;**17**(2):51-55.
147. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM, Jr., Abraham WT, Smart FW, Stevenson LW, Kueffer FJ, Bourge RC. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008 Sep **30**;**118**(14):1433-1441.
148. Cleland JG, Antony R. It makes SENSE to take a safer road. *European heart journal*. 2011 Sep;**32**(18):2225-2227.
149. Ferrante D, Varini S, Macchia A, Soifer S, Badra R, Nul D, Grancelli H, Doval H. Long-term results after a telephone intervention in chronic heart failure: DIAL (Randomized Trial of Phone Intervention in Chronic Heart Failure) follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Jul 27;**56**(5):372-378.
150. Jaarsma T, van der Wal MH, Lesman-Leegte I, Luttik ML, Hogenhuis J, Veeger NJ, Sanderman R, Hoes AW, van Gilst WH, Lok DJ, Dunselman PH, Tijssen JG, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Archives of internal medicine*. 2008 Feb 11;**168**(3):316-324.
151. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 May 17;**45**(10):1654-1664.
152. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JG. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane Review. *European journal of heart failure*. 2011 Sep;**13**(9):1028-1040.
153. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon BV, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *The New England journal of medicine*. 2010 Dec 09;**363**(24):2301-2309.
154. Ong MK, Romano PS, Edgington S, Aronow HU, Auerbach AD, Black JT, De Marco T, Escarce JJ, Evangelista LS, Hanna B, Ganiats TG, Greenberg BH, Greenfield S, Kaplan SH, Kimchi A, Liu H, Lombardo D, Mangione CM, Sadeghi B, Sadeghi B, Sarrafzadeh M, Tong K, Fonarow GC. Effectiveness of Remote Patient Monitoring After Discharge of Hospitalized Patients With Heart Failure: The Better Effectiveness After Transition -- Heart Failure (BEAT-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2016 Mar;**176**(3):310-318.
155. Abraham WT, Stough WG, Pina IL, Linde C, Borer JS, De Ferrari GM, Mehran R, Stein KM, Vincent A, Yadav JS, Anker SD, Zannad F. Trials of implantable monitoring devices in heart failure: which design is optimal? *Nature reviews Cardiology*. 2014 Oct;**11**(10):576-585.
156. Reynolds DW, Bartelt N, Taepke R, Bennett TD. Measurement of pulmonary artery diastolic pressure from the right ventricle. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995 Apr;**25**(5):1176-1182.

157. Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F, Bohm M, Reynolds D, Steinhaus D, Luby A, Linde C, Ryden L, Cremers B, Takle T, Bennett T. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Feb 19;**41**(4):565-571.
158. Zile MR, Bourge RC, Bennett TD, Stevenson LW, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM, Jr., Abraham WT, Smart FW, Kueffer FJ. Application of implantable hemodynamic monitoring in the management of patients with diastolic heart failure: a subgroup analysis of the COMPASS-HF trial. *Journal of cardiac failure*. 2008 Dec;**14**(10):816-823.
159. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM, Jr., Magalski A, Zile MR, Smith AL, Smart FW, O'Shaughnessy MA, Jessup ML, Sparks B, Naftel DL, Stevenson LW. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Mar 18;**51**(11):1073-1079.
160. Abraham WT, Perl L. Implantable Hemodynamic Monitoring for Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Jul 18;**70**(3):389-398.
161. Stevenson LW, Zile M, Bennett TD, Kueffer FJ, Jessup ML, Adamson P, Abraham WT, Manda V, Bourge RC. Chronic ambulatory intracardiac pressures and future heart failure events. *Circulation Heart failure*. 2010 Sep;**3**(5):580-587.
162. Mooney DM, Fung E, Doshi RN, Shavelle DM. Evolution from electrophysiologic to hemodynamic monitoring: the story of left atrial and pulmonary artery pressure monitors. *Frontiers in physiology*. 2015;**6**:271.
163. Abraham WT, Adamson PB, Hasan A, Bourge RC, Pamboukian SV, Aaron MF, Raval NY. Safety and accuracy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system in patients with heart failure. *American heart journal*. 2011 Mar;**161**(3):558-566.
164. Adamson PB, Abraham WT, Aaron M, Aranda JM, Jr., Bourge RC, Smith A, Stevenson LW, Bauman JG, Yadav JS. CHAMPION trial rationale and design: the long-term safety and clinical efficacy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *Journal of cardiac failure*. 2011 Jan;**17**(1):3-10.
165. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011 Feb 19;**377**(9766):658-666.
166. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, Henderson J, Cowart P, Stevenson LW. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation Heart failure*. 2014 Nov;**7**(6):935-944.
167. Heywood JT, Jermyn R, Shavelle D, Abraham WT, Bhimaraj A, Bhatt K, Sheikh F, Eichorn E, Lamba S, Bharmi R, Agarwal R, Kumar C, Stevenson LW. Impact of Practice-Based Management of Pulmonary Artery Pressures in 2000 Patients Implanted With the CardioMEMS Sensor. *Circulation*. 2017 Apr 18;**135**(16):1509-1517.
168. Desai AS, Bhimaraj A, Bharmi R, Jermyn R, Bhatt K, Shavelle D, Redfield MM, Hull R, Pelzel J, Davis K, Dalal N, Adamson PB, Heywood JT. Ambulatory Hemodynamic Monitoring Reduces Heart Failure Hospitalizations in "Real-World" Clinical Practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 May 16;**69**(19):2357-2365.
169. Schmier JK, Ong KL, Fonarow GC. Cost-Effectiveness of Remote Cardiac Monitoring With the CardioMEMS Heart Failure System. 2017 Jul;**40**(7):430-436.
170. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, Creager MA, Fonarow GC, Gibbons RJ, Halperin JL, Hlatky MA, Jacobs AK, Mark DB, Masoudi FA, Peterson ED, Shaw LJ. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jun 03;**63**(21):2304-2322.
171. Forsberg SA. Relations between pressure in pulmonary artery, left atrium, and left ventricle with special reference to events at end diastole. *British heart journal*. 1971 Jul;**33**(4):494-499.
172. Hardaway RM, 3rd. Pulmonary artery pressure versus pulmonary capillary wedge pressure and central venous pressure in shock. *Resuscitation*. 1982 Mar;**10**(1):47-56.
173. Chaliki HP, Hurrell DG, Nishimura RA, Reinke RA, Appleton CP. Pulmonary venous pressure: relationship to pulmonary artery, pulmonary wedge, and left atrial pressure in normal, lightly sedated dogs. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2002 Jul;**56**(3):432-438.
174. Ritzema J, Melton IC, Richards AM, Crozier IG, Frampton C, Doughty RN, Whiting J, Kar S, Eigler N, Krum H, Abraham WT, Troughton RW. Direct left atrial pressure monitoring in ambulatory heart failure patients: initial experience with a new permanent implantable device. *Circulation*. 2007 Dec 18;**116**(25):2952-2959.
175. Ritzema J, Troughton R, Melton I, Crozier I, Doughty R, Krum H, Walton A, Adamson P, Kar S, Shah PK, Richards M, Eigler NL, Whiting JS, Haas GJ, Heywood JT, Frampton CM, Abraham WT. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation*. 2010 Mar 09;**121**(9):1086-1095.
176. Maurer MS, Adamson PB, Costanzo MR, Eigler N, Gilbert J, Gold MR, Klapholz M, Saxon LA, Singh JP, Troughton R, Abraham WT. Rationale and Design of the Left Atrial Pressure Monitoring to Optimize Heart Failure Therapy Study (LAPTOP-HF). *Journal of cardiac failure*. 2015 Jun;**21**(6):479-488.
177. Abraham WT, Adamson PB, Costanzo MR, Eigler N, Gold M, Klapholz M, Maurer M, Saxon L, Singh J, Troughton R. Hemodynamic Monitoring in Advanced Heart Failure: Results from the LAPTOP-HF Trial. *Journal of cardiac failure*.**22**(11):940.
178. Hubbert L, Baranowski J, Delshad B, Ahn H. Left Atrial Pressure Monitoring With an Implantable Wireless Pressure Sensor After Implantation of a Left Ventricular Assist Device. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2017 Sep/Oct;**63**(5):e60-e65.
179. Conraads VM, Tavazzi L, Santini M, Oliva F, Gerritse B, Yu CM, Cowie MR. Sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring as a predictor of heart failure hospitalizations: the SENSE-HF trial. *European heart journal*. 2011 Sep;**32**(18):2266-2273.
180. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, Kautzner J, Aguilera RM, Lunati M, Yu CM, Gerritse B, Borggrefe M. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation*. 2011 Oct 18;**124**(16):1719-1726.
181. Bhimaraj A. Remote monitoring of heart failure patients. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2013 Jan-Mar;**9**(1):26-31.
182. Adamson PB, Gold MR, Bennett T, Bourge RC, Stevenson LW, Trupp R, Stromberg K, Wilkoff BL, Costanzo MR, Luby A, Aranda JM, Heywood JT, Baldwin HA, Aaron M, Smith A, Zile M. Continuous hemodynamic monitoring in patients with mild to moderate heart failure: results of The Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients With Chronic Heart Failure (REDUCEhf) trial. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn)*. 2011 Sep-Oct;**17**(5):248-254.
183. Brachmann J, Bohm M, Rybak K, Klein G, Butter C, Klemm H, Schomburg R, Siebermair J, Israel C, Sinha AM, Drexler H. Fluid status monitoring with a wireless network to reduce cardiovascular-related hospitalizations and mortality in heart failure: rationale and design of the OptiLink HF Study (Optimization of Heart Failure Management using OptiVol

- Fluid Status Monitoring and CareLink). *European journal of heart failure*. 2011 Jul;**13**(7):796-804.
184. Bohm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C, Klein G, Gerritse B, Monteiro J, Israel C, Bimmel D, Kaab S, Huegl B, Brachmann J. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *European heart journal*. 2016 Nov 01;**37**(41):3154-3163.
185. Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, Pu W, Sarkar S, Porter CB, Pavri BB, O'Connor CM. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Apr 27;**55**(17):1803-1810.
186. Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A, Parati G, Borghi G, Zanaboni P, Valsecchi S, Marzegalli M. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation*. 2012 Jun 19;**125**(24):2985-2992.
187. Arya A, Block M, Kautzner J, Lewalter T, Mortel H, Sack S, Schumacher B, Sogaard P, Taborsky M, Husser D, Hindricks G. Influence of Home Monitoring on the clinical status of heart failure patients: Design and rationale of the IN-TIME study. *European journal of heart failure*. 2008 Nov;**10**(11):1143-1148.
188. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorkowski C, Sogaard P. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2014 Aug 16;**384**(9943):583-590.
189. Morgan JM, Dimitrov BD, Gill J, Kitt S, Ng GA, McComb JM, Raftery J, Roderick P, Seed A, Williams SG, Witte KK, Wright DJ, Yao GL, Cowie MR. Rationale and study design of the REM-HF study: remote management of heart failure using implanted devices and formalized follow-up procedures. *European journal of heart failure*. 2014 Sep;**16**(9):1039-1045.
190. Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J, Roderick P, Seed A, Williams SG, Witte KK, Wright DJ, Harris S, Cowie MR. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *European heart journal*. 2017 Aug 07;**38**(30):2352-2360.