



ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας ΓΝΑ «Ευαγγελισμός»

Τομέας Παθολογίας

Υπερηχογραφική αξιολόγηση του διαφράγματος
σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και
διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Ανδριοπούλου Μαρία

Φυσικοθεραπεύτρια

Διδακτορική Διατριβή

ΑΘΗΝΑ 2022

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα» Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ.2, Νόμος 5343/32.

Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

Ημερομηνία αίτησης υποψηφίου: 16-03-2016

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 16-06-2016

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 30-09-2016

Ημερομηνία υποβολής 1ης έκθεσης προόδου: 09-06-2017

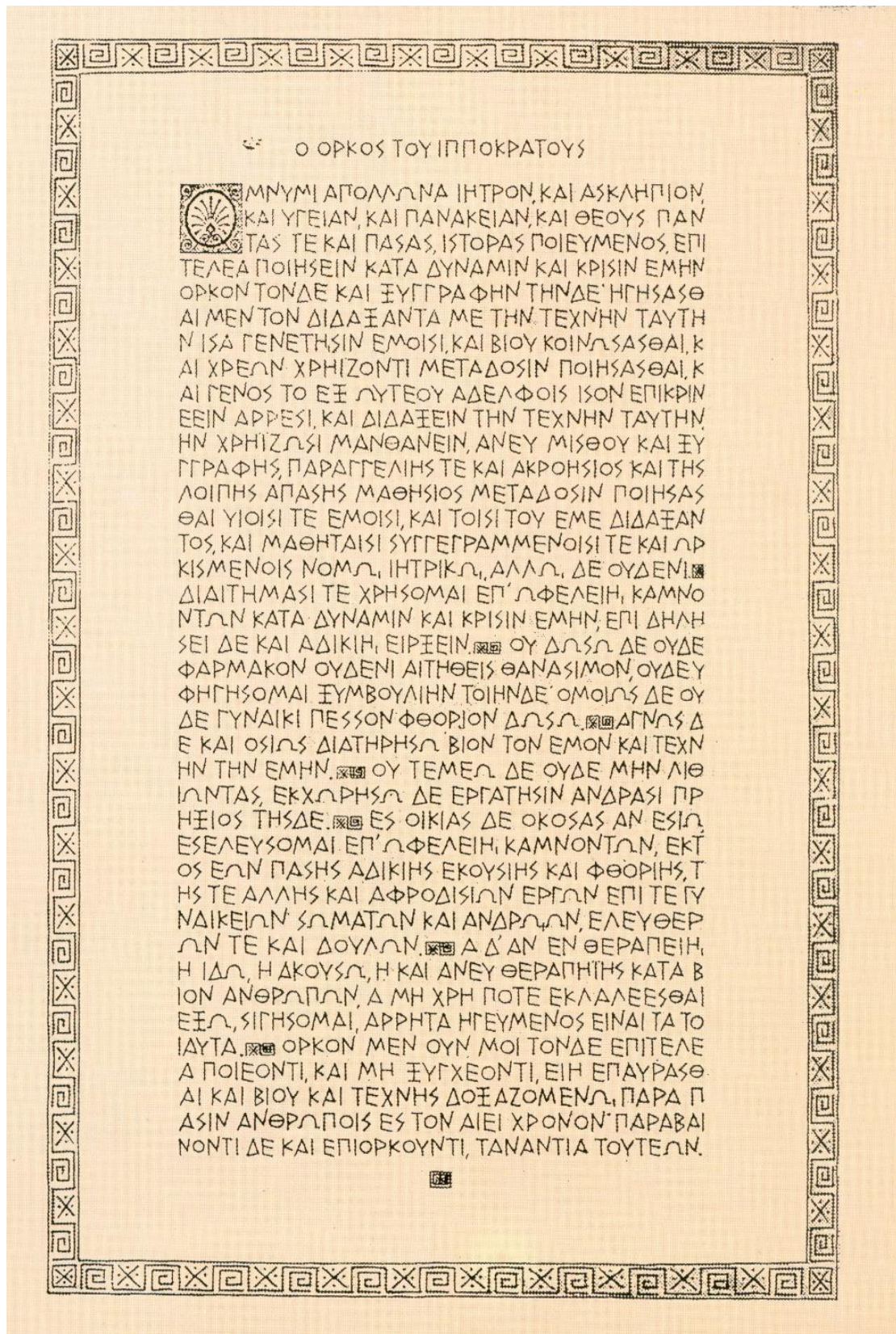
Ημερομηνία υποβολής 2ης έκθεσης προόδου: 02-07-2018

Ημερομηνία υποβολής 3ης έκθεσης προόδου: 22-05-2021

Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 13-05-2022

Διορισμός Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Γκιοκάς Γεώργιος, Καθηγητής Χειρουργικής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Αθηνών ΕΚΠΑ, Β΄ Χειρουργική Κλινική Αρεταίειο Νοσοκομείο (Επιβλέπων)
2. Κοτανίδου Αναστασία, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας-Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» (Τριμελής)
3. Φιλιππάτος Γεράσιμος, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Αθηνών ΕΚΠΑ, Β΄ Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝ "Αττικόν" (Τριμελής)
4. Ορφανός Στυλιανός, Καθηγητής Παθολογίας-Εντατικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, ΠΓΝ "Αττικόν"
5. Βασιλειάδης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Εντατικής Θεραπείας της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας ΓΝΑ «Ευαγγελισμός»
6. Μπουτάτη Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ "Αττικόν"
7. Ροβίνα Νικολέτα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας-Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Α΄ Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής, Υπεύθυνη Ιατρείου Αποφρακτικών Νοσημάτων, Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»



Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΑΝΔΡΙΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ
ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ	ΤΡΥΦΩΝΑΣ
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ	ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΡΙΑ
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ	22/11/1979
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ	ΑΘΗΝΑ
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ	mariandriop@yahoo.gr mariandriop@med.uoa.gr

Εκπαίδευση Πτυχίο Φυσικοθεραπείας, Τμήμα Φυσικοθεραπείας, του ΑΤΕΙ Αθήνας (2002)

Μεταπτυχιακό δίπλωμα σπουδών ειδίκευσης στο Πανεπιστήμιο του Μπράιτον (University of Brighton) (2005)

Υποψήφιος Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (2016)

Τίτλος διδακτορικής διατριβής: «Υπερηχογραφική αξιολόγηση του διαφράγματος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης».

Επαγγελματική Εμπειρία Τμήμα φυσικοθεραπείας και τμήμα καρδιαγγειακής αποκατάστασης Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας (2010-σήμερα)

Ιδιωτικός τομέας (2002-2010).

Διδακτικό Έργο Επιστημονικός Συνεργάτης / Εκπαιδευτής ΚΕΔΙΒΙΜ
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Φυσικοθεραπεία στη Μονάδα
Εντατικής Θεραπείας: Σύγχρονες Τεκμηριωμένες Προσεγγίσεις
(2020-2022)
Εργαστηριακός Συνεργάτης ΑΤΕΙ Αθήνας (2006-2010)

Ξένες Γλώσσες Αγγλικά, Ιταλικά, Γερμανικά

ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ

Βράβευση της εργασίας «Ενεργητική Σταθεροποίηση και χρόνια οσφυαλγία: συγκριτικά αποτελέσματα από την εφαρμογή 2 προγραμμάτων σταθεροποίησης σε ασθενείς με δομικές αλλαγές του σπονδυλικού άξονα» 20^ο ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Επιστημονικής Εταιρείας Φυσικοθεραπείας, 2005

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

I. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **Andriopoulou, M.**, Dimaki, N., Kallistratos, M. S., Chamodraka, E., Jahaj, E., Vassiliou, A. G., Giokas, G., Kotanidou, A., Manolis, A. J., Piepoli, M. F., & Filippatos, G. (2022). Skeletal muscle alterations and exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction patients: ultrasonography assessment of diaphragm and quadriceps. *European journal of heart failure*, 24(4), 729–731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2462>.
2. Kallistratos, M.; Tsinivizov, P.; Poulimenos, L.; Latsou, D.; **Andriopoulou, M.**; Dimaki, N.; Kouremenos, N.; Koukouzeli, A.; Pittaras, A.; Kyfnidis, K.; Triantafyllis, A.; Varvarousis, D.;

Manolis, A. The effects of cardiac rehabilitation on hypertensive burden and arterial stiffness in hypertensive patients. A randomized crossover study, *Journal of Hypertension*: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e323-e324 doi: 10.1097/01.hjh.0000748236.93295.a8

3. Laoutaris, I. D., Piotrowicz, E., Kallistratos, M. S., Dritsas, A., Dimaki, N., Miliopoulos, D., **Andriopoulou, M.**, Manolis, A. J., Volterrani, M., Piepoli, M. F., Coats, A., Adamopoulos, S., & ARISTOS-HF trial (Aerobic, Resistance, InSpiratory Training OutcomeS in Heart Failure) Investigators (2021). Combined aerobic/resistance/inspiratory muscle training as the 'optimum' exercise programme for patients with chronic heart failure: ARISTOS-HF randomized clinical trial. *European journal of preventive cardiology*, 28(15), 1626–1635. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa091>
4. Kallistratos, E.; Tsinivizov, P.; Kalogeris, A.; Poulimenos, L.E.; Latsou, D.; **Andriopoulou, M.**; Dimaki, N.; Kouremenos, N.; Koukouzeli, A.; Chamodraka, E.F.; Pittaras, A.; Makris, T.; Vlahakos, D.; Manolis, A.J. Pulse wave velocity and circadian variability in well controlled hypertensive patients, *Journal of Hypertension*: July 2019 - Volume 37 - Issue - p e307-e308 doi: 10.1097/01.hjh.0000573868.25141.64
5. Kallistratos, E.; Tsinivizov, P.; Kalogeris, A.; Poulimenos, L.E.; Latsou, D.; **Andriopoulou, M.**; Dimaki, N.; Kouremenos, N.; Koukouzeli, A.; Chamodraka, E.F.; Pittaras, A.; Makris, T.; Vlahakos, D.; Manolis, A.J. Correlation of pulse wave velocity with functional capacity in healthy subjects and well controlled hypertensive patients, *Journal of Hypertension*: July 2019 - Volume 37 - Issue - p e41 doi: 10.1097/01.hjh.0000570776.71925.8d

II. ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΒΙΒΛΙΑ

Ενεργητική σταθεροποίηση για την αποκατάσταση των δυσλειτουργιών του ώμου στους κολυμβητές, στο βιβλίο με θέμα «Παθήσεις και Κακώσεις των αθλητών του υγρού στίβου» Γ. Σάπκας Αν. Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Εκδόσεις: Καύκας, Αθήνα 2006, 344-359

III. ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΜΕ ΚΡΙΤΕΣ

1. **Ανδριοπούλου Μ.**, Δημάκη Ν., Καλλίστρατος Ε., Χαμόδρακα Ε., Μπιστόλα Β., Νανάς Σ., Γκικόκας Γ., Κοτανίδου Α., Μανώλης Α., Φιλιππάτος Γ. Υπερηχογραφική αξιολόγηση του διαφράγματος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Πιλοτική μελέτη. 17ο Πανελλήνιο Συνεδρίου Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα 14-17 Νοεμβρίου 2018 (Poster – Abstract 135)
2. N. Dimaki, **M. Andriopoulou**, A. Damoulianos, K. Karzis, E. Chamodraka, K. Kifnidis, A. Manolis. Comparison of the effects of two training modalities on chronic heart failure patients. Heart Failure 2016 and 3rd World Congress on Acute Heart Failure, Florence (P844)
3. N. Δημάκη, **M. Ανδριοπούλου**, Α. Δαμουλιάνος, Κ. Καρζής, Ε. Χαμόδρακα, Κ. Κυφνίδης, Α. Μανώλης. Η επίδραση της άσκησης στη λειτουργικότητα ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ II, III). 36ο Πανελλήνιο (Διεθνές) Καρδιολογικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη. 29-31/10/2015 (Poster – Abstract 60)
4. Pagou D., Pagos V., **Andriopoulou M.**, Kontogeorgakopoulou A. The effect of an exercise program on control and prevention of forward-head posture and postural muscle weakness in dentistry. Πρακτικά International Symposium “Risks for health care workers: prevention challenges”, ELINYAE & ISSA health services section, Αθήνα, 04-06/06/2007. (Poster – Abstract 99)
5. Pagou D., Pagos V., **Andriopoulou M.**, Kontogeorgakopoulou A. Neck Musculoskeletal Disorders in Dentistry: Risk Factors Assessment and Educational program for control and prevention of chronic Dysfunctions. Πρακτικά Διεθνές Συνεδρίου « Επαγγελματικοί Κίνδυνοι για τους Εργαζομένους στον τομέα υγείας: Προκλήσεις για την πρόληψη», ΕΛ.ΙΝ.Υ.Α.Ε., Αθήνα, 04-06/06/2007. (Poster –Abstract 100)
6. Pouli S., **Andriopoulou M.**, Kalantzi M. Isometric and isokinetic assessment of elbow extensor and flexor muscles. 14th International Congress of WCPT, World Physical Therapy, Barcelona, Spain. 7-12/06/2003. (Oral Presentation RR-PL-1550)

IV. ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΗΜΕΡΙΔΕΣ, ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. Φυσικοθεραπεία στην Καρδιοχειρουργική κλινική. Κύκλος Σεμιναρίων Καρδιοαναπνευστικής φυσικοθεραπείας στη Δευτεροβάθμια- Τριτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, ΠΣΦ – ΤΚΑΦΑ, 3/3/2022.
2. Οι επιπτώσεις της λοίμωξης covid 19 σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Webinar Πανελληνίου Συλλόγου Φυσικοθεραπευτών, Τ.Κ.Α.Φ.Α., 3/4/2021.
3. Η θεραπευτική άσκηση στην αποκατάσταση καρδιαγγειακών νοσημάτων και στην αρτηριακή υπέρταση. 29^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Φυσικοθεραπείας, Αθήνα, 29/11- 01/12/2019.
4. Άσκηση και καρδιακή ανεπάρκεια. Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Ιωάννινα, 17-19/10/2019.
5. Αξιολόγηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια για την ένταξη σε πρόγραμμα αποκατάστασης. 33^ο Συνέδριο Ελληνικής Επιστημονικής Εταιρείας Φυσικοθεραπείας, Αθήνα, 12-14/04/2019.
6. Ο υπέρηχος ως εργαλείο αξιολόγησης του διαφράγματος. 28^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Φυσικοθεραπείας, Αθήνα, 23-25/11/2018.
7. Προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης & πρωτογενής πρόληψη στεφανιαίας νόσου. 27^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Φυσικοθεραπείας, Αθήνα, 24-26/11/2017.
8. Αξιολόγηση πριν και μετά το πρόγραμμα καρδιαγγειακής αποκατάστασης. 25^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Φυσικοθεραπείας, Αθήνα, 22-24/01/2016.
9. Διαταραχές Ισορροπίας& Στάσης σε Άτομα με Ιδιοπαθή Σκολίωση – Αξιολόγηση & Αποκατάσταση. 20^η Επιστημονική Εκδήλωση Ν.Ι.Μ.Τ.Σ. «Κακώσεις Σ.Σ. & Λεκάνης» , Αθήνα, 09-10/04/ 2011.
10. Φυσικοθεραπευτική αποκατάσταση μετά από μεταμόσχευση νεύρων για σε κακώσεις βραχιονίου πλέγματος – Neurotization. 21^ο Συνέδριο Ελληνικής Επιστημονικής Εταιρείας Φυσικοθεραπείας – Μετεγχειρητική Φυσικοθεραπεία, Αθήνα, 02-04/11/2007.
11. Η εφαρμογή της Τεχνικής Vestibular σε άτομα με ιδιοπαθή σκολίωση, Διημερίδα Νοσοκομείου Ν.Ι.Μ.Τ.Σ. με Θέμα: «Εμβιομηχανική Της Σ.Σ.» , Αθήνα, 21-22/04/2007

12. Ενεργητική σταθεροποίηση Ο.Μ.Σ.Σ. σε χρόνιο πόνο- κλινικές παρατηρήσεις & συμπεράσματα, 15^η επιστημονική Διημερίδα του Νος Ν.Ι.Μ.Ι.Τ.Σ & Πανελ. Συλλόγου Φυσικοθεραπείας με θέμα: «Σπονδυλική Στήλη – Έρευνα & Αποκατάσταση», Αθήνα, 8-9/04/2006
13. Κακώσεις Γόνατος Στους Χορευτές Μπαλέτου, 14^η Διημερίδα Νοσοκομείου Ν.Ι.Μ.Τ.Σ με θέμα " Παθήσεις Γόνατος – Λειτουργική Αποκατάσταση, Αθήνα, 02 –03/05/2005
14. Αυχενικό σύνδρομο και δυσλειτουργία κροταφογναθικής άρθρωσης. 12^η Διημερίδα Νοσοκομείου Ν.Ι.Μ.Τ.Σ με θέμα " Αυχενική Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης /Σύγχρονες Απόψεις & θεραπεία, Αθήνα, 10 -12/05/2003
15. Chance type fracture of the lumbar spine. 11^η Διημερίδα με θέμα" «Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης/ Σύγχρονες Απόψεις & θεραπεία» , Αθήνα, 13 -14/04/ 2002.

V. ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

	ΤΙΤΛΟΣ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ (ώρες)
09-13/11/2015	Preventive cardiology, sports cardiology and exercise-based rehabilitation – from set-up to new frontiers. A practical approach to cardiac rehabilitation and exercise training programmes. Bern – Switzerland	40
05/02/2015	17ο Κλινικό - Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, άσκηση και καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση, ΕΛΕΡΓΑ, Αθήνα	6
05/12/2014	12ο Κλινικό Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Εργοσπιρομετρία & Αποκατάσταση στη ΧΑΠ, ΕΛΕΡΓΑ, Αθήνα	6
22/10/2011	Εκπαιδευτικό Σεμινάριο χρήσης Διαγνωστικών Υπερήχων στη Φυσικοθεραπεία (Θεωρία & Πρακτική Εφαρμογή), 22/10/2011, Αθήνα	8
11/2002	The Maitland Approach: Assessment and Mobilization of the Knee Joint – The McConnell Patellofemoral Treatment Plan	16

06/2002

The Maitland Approach: Lumbar Spine
Assessment and Mobilization

16

*Αφιερώνεται στους γονείς μου που μου εμφυσήσαν την αγάπη για τη μάθηση,
στον σύζυγό μου Βασίλη και στα παιδιά μου Αγγελική και Στέφανο για την
αμέριστη ηθική και ουσιαστική συμπαράσταση, τη συνεχή παρότρυνση και την
απέραντη υπομονή που επέδειξαν καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της
προσπάθειας.*

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	14
Abstract.....	16
Πρόλογος.....	17
1. Γενικό μέρος.....	20
1.1 Καρδιακή Ανεπάρκεια με Διατηρημένο κλάσμα Εξώθησης.....	21
1.1.1 Εισαγωγή.....	21
1.1.2 Επιδημιολογία.....	21
1.1.3 Θνητότητα.....	22
1.1.4 Νοσηρότητα.....	23
1.1.5 Χαρακτηριστικά ΚΑΔΚΕ.....	23
1.1.6 Παθοφυσιολογία.....	24
1.1.7 Συμπτώματα.....	25
1.1.8 Διάγνωση.....	26
1.1.9 Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης.....	27
1.1.10 Θεραπευτική προσέγγιση.....	29
1.1.10 Ο ρόλος των σκελετικών μυών στη ΚΑΔΚΕ.....	30
1.2. Διάφραγμα.....	31
1.2.1 Ανατομία και φυσιολογία.....	31
1.2.2 Διάφραγμα και ΚΑΔΚΕ.....	35
1.2.3 Αξιολόγηση διαφράγματος.....	36
1.3 Υπερηχογραφία διαφράγματος.....	37
1.3.1 Εφαρμογές.....	38
1.3.2 Πλεονεκτήματα.....	39

1.3.3 Περιορισμοί.....	39
2. Ειδικό μέρος.....	41
2.1 Σκοπός.....	42
2.2 Μεθοδολογία.....	42
2.2.1 Πληθυσμός.....	42
2.2.2 Μετρήσεις.....	43
2.2.3 Εξοπλισμός.....	45
2.2.4 Στατιστική ανάλυση.....	45
2.3 Αποτελέσματα.....	47
2.3.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.....	47
2.3.2 Σύγκριση μεταβλητών.....	49
2.3.3 Συσχέτιση μεταβλητών.....	53
2.3.4 Πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση.....	57
2.3.5 Παχυσαρκία.....	60
2.3.6 Roc ανάλυση.....	61
2.4 Συζήτηση.....	62
2.4.1 Δυσλειτουργία διαφράγματος και τετρακέφαλου μυός στη ΚΑΔΚΕ.....	62
2.4.2 Δυσλειτουργία διαφράγματος και παχυσαρκία.....	65
2.4.3 ΚΑΔΚΕ και κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου.....	66
2.4.4 Περιορισμοί και περαιτέρω έρευνα.....	66
2.5 Συμπεράσματα.....	68
Βιβλιογραφία.....	69
Περιεχόμενα πινάκων και σχημάτων.....	77
Συντομογραφίες.....	80

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ανοχή στην άσκηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑΔΚΕ), η οποία εκφράζεται ποσοτικά με τη μέτρηση της κορυφαίας πρόσληψης οξυγόνου (peak VO_2) κατά την δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης, αποτελεί βασικό προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας και εξαρτάται από κεντρικούς και περιφερικούς παράγοντες όπως η μυϊκή δυσλειτουργία. Υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις, ωστόσο, σχετικά με την επίδραση των σκελετικών μυών και ιδίως του διαφράγματος και του τετρακέφαλου στην μειωμένη peak VO_2 των ασθενών με ΚΑΔΚΕ. Συνεπώς σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η υπερηχογραφική διερεύνηση ύπαρξης δυσλειτουργίας του διαφράγματος και του τετρακέφαλου μυός σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ συγκριτικά με ομάδα ελέγχου και η συσχέτισή τους με την peak VO_2 .

Μεθοδολογία: Σε αυτήν τη συγχρονική μελέτη συμμετείχαν 25 ασθενείς με ΚΑΔΚΕ και 25 υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική αξιολόγηση της μετατόπισης του διαφράγματος κατά την ήρεμη (QBr) και βαθιά (DBr) αναπνοή, της εγκάρσιας διατομής του ορθού μηριαίου μυός (Rfcsa) και του πάχους του τετρακέφαλου μυός (Qt) καθώς και σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης.

Αποτελέσματα: Όλοι οι υπερηχογραφικοί δείκτες και η peak VO_2 παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων ($p < 0.05$). Υπήρξε σημαντική συσχέτιση της κορυφαίας πρόσληψης οξυγόνου με την Rfcsa ($r = 0.31$, $p = 0.05$), Qt ($r = 0.36$, $p < 0.05$), QBr ($r = 0.47$, $p < 0.01$), DBr ($r = 0.71$, $p < 0.001$) και τη δύσπνοια (RPD) ($r = 0.60$, $p < 0.001$). Η μετατόπιση του διαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή είχε μεγαλύτερη βαρύτητα ως προς τη συσχέτιση με τη peak VO_2 στο σύνολο του δείγματος ($p < 0.001$) αλλά και στους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ ($p = 0.019$) και στην ομάδα ελέγχου ($p < 0.001$) ξεχωριστά.

Συμπέρασμα: Η υψηλή συσχέτιση της λειτουργικότητας του διαφράγματος και του τετρακέφαλου μυός με τη μειωμένη ανοχή στην άσκηση, ενισχύει τον ρόλο των σκελετικών μυών στη παθοφυσιολογία των συμπτωμάτων της ΚΑΔΚΕ. Η μετατόπιση του διαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή έχει μεγαλύτερη βαρύτητα.

Υπερηχογραφική αξιολόγηση του διαφράγματος σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ

Λέξεις κλειδιά: Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης; Ανοχή στην άσκηση; Κόπωση; Διάφραγμα; Σκελετικοί μύες

Abstract

Background: In patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFpEF), exercise intolerance, measured by peak oxygen uptake (VO_2), is a prognostic factor of morbidity. There is sparse information regarding skeletal muscles abnormalities and their relationship with exercise intolerance in these patients. Thus, we thought to investigate the difference of diaphragm function and quadriceps parameters measured by ultrasound, in HFpEF patients compared to healthy controls and the relation between the aforementioned parameters with exercise intolerance measured by peak VO_2 uptake.

Methods: In this cross-sectional study, 25 patients with HFpEF and 25 matched controls were included. Ultrasound (US) assessment of diaphragm excursion during quiet (QBr) and deep breathing (DBr), rectus femoris cross-sectional area (Rfcsa), quadriceps thickness (Qt) and cardiopulmonary exercise testing (CPET) were performed the same day for all participants.

Results: All US parameters and peak VO_2 differ significantly between HFpEF patients and controls ($p < 0.05$). The partial correlation coefficients among US parameters and peak VO_2 , after adjusting for group, age and gender revealed that greater peak VO_2 was associated with higher Rfcsa ($r = 0.31$, $p = 0.05$), Qt ($r = 0.36$, $p < 0.05$), QBr ($r = 0.47$, $p < 0.01$), DBr ($r = 0.71$, $p < 0.001$) and reported dyspnea (RPD) ($r = 0.60$, $p < 0.001$). DBr was mostly associated with peak VO_2 in total sample ($p < 0.001$), in HFpEF ($p = 0.019$) and control group ($p < 0.001$) separately.

Conclusions: The high correlation of diaphragm and quadriceps muscle status with exercise intolerance supports the role of skeletal muscles in the pathophysiology of symptom generation in HFpEF patients, while diaphragmatic excursion during deep breathing is of higher importance.

Keywords: Heart failure with preserved ejection fraction; Exercise intolerance; Diaphragm; Skeletal muscles

Πρόλογος

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑΔΚΕ) αφορά περίπου το 50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Σε αντίθεση με την ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, η πρόγνωση των ασθενών με ΚΑΔΚΕ παραμένει φτωχή, η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου είναι ελλιπής και η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η δοκιμασία της καρδιοαναπνευστικής κόπωσης αποτελεί αντικειμενικό εργαλείο λειτουργικής αξιολόγησης, σταδιοποίησης και πρόγνωσης των ασθενών αυτών κυρίως μέσω της καταγραφής της πρόσληψης οξυγόνου (peak VO_2) και επηρεάζεται τόσο από κεντρικούς όσο και από περιφερικούς παράγοντες όπως η μυϊκή δυσλειτουργία. Ενώ, υπάρχουν μερικές ενδείξεις ότι η ατροφία τετρακέφαλου μυός συσχετίζεται με τη μειωμένη ανοχή στην άσκηση των ασθενών με ΚΑΔΚΕ και τη δυσμενή πρόγνωση, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το 39,1% των ασθενών με ΚΑΔΚΕ παρουσιάζει αδυναμία των εισπνευστικών μυών η οποία σχετίζεται με τη νοσηρότητα και φτωχή πρόγνωση.

Το διάφραγμα αποτελεί τον πιο σημαντικό εισπνευστικό μυ αλλά οι υποκείμενοι μηχανισμοί της δυσλειτουργίας του, δεν έχουν κατανοηθεί επαρκώς. Η επιμέρους αξιολόγηση της λειτουργίας του διαφράγματος πιθανόν να συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της μειωμένης ανοχής στην άσκηση αυτών των ασθενών, στην πρόληψη αλλά και στην ανάδειξη πιο εξειδικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Τα τελευταία χρόνια, πληθώρα μελετών υποστηρίζει τη χρήση της υπερηχογραφίας για την αξιολόγηση του διαφράγματος αλλά και της μυϊκής λειτουργίας γενικότερα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν πληροφορίες υπερηχογραφικής αξιολόγησης του διαφράγματος σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ και τις επιπτώσεις που μπορεί να έχουν στην peak VO_2 .

Συνεπώς, ο σκοπός της παρούσας μελέτης που εκπονήθηκε στα πλαίσια της Διδακτορικής μου Διατριβής είναι η υπερηχογραφική αξιολόγηση της κίνησης του διαφράγματος και του τετρακέφαλου μυός σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ συγκριτικά με υγιή πληθυσμό καθώς και η διερεύνηση της συσχέτισης των ανωτέρω παραμέτρων με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου.

Ολοκληρώνοντας το εγχείρημα της συγγραφής της παρούσας διατριβής συνειδητοποιώ ότι είχα την ευκαιρία αφενός να αποκομίσω πληθώρα σημαντικών εμπειριών και να εμπλουτίσω τις γνώσεις μου γύρω από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αφετέρου να ανακαλύψω και να κατανοήσω εκτενέστερα αυτό το πολύπλοκο σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Καθώς ασχολούμαι αρκετά χρόνια, ως φυσικοθεραπεύτρια, με το διάφραγμα και την αναπνευστική δυσλειτουργία και τελευταία σχεδόν αποκλειστικά με τη καρδιαγγειακή αποκατάσταση, ένιωσα την ανάγκη της διερεύνησης της συσχέτισης της διαφραγματικής λειτουργίας με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ύστερα από παρότρυνση των καθηγητών μου με την ΚΑΔΚΕ συγκεκριμένα. Διαπίστωσα εντέλει ότι ο ασθενής με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης δεν αποτελεί μια κλινική οντότητα εντοπισμένη, αλλά ένα ολόκληρο σύστημα που προσαρμόζεται σε μια πολύπλοκη σωματική δυσλειτουργία για το οποίο πλέον έχω περισσότερες απορίες από τις γνώσεις που απέκτησα και προσδοκώ να ασχοληθώ περεταίρω.

Παρ' όλα αυτά, φτάνοντας στο τέλος της διαδρομής, η οποία ήταν γεμάτη από πολύ κόπο, υπομονή, επιμονή, διάβασμα, ανάμεικτα συναισθήματα απογοήτευσης και ικανοποίησης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συντέλεσαν άμεσα ή έμμεσα στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τους εκλεκτούς καθηγητές της τριμελούς επιτροπής που με υποστήριξαν και με καθοδήγησαν ώστε να φτάσω σε αυτό το σημείο.

Τον επιβλέπων της Διδακτορικής Διατριβής μου Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής Εντατικής Θεραπείας κ. Γκιόκα Γεώργιο που με δέχθηκε, με εμπιστεύθηκε και με υποστήριξε σε όλη αυτήν την πορεία.

Την Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας κ. Κοτανίδου Αναστασία, η οποία με παρότρυνε με επιμονή να ξεκινήσω αυτό το ταξίδι γνώσης, με καθοδήγησε και μου συμπαραστάθηκε με υπομονή μέχρι το τέλος.

Τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Φιλιππάτο Γεράσιμο, ο οποίος με προέτρεψε να ασχοληθώ με το τόσο ενδιαφέρον θέμα της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και του οποίου η συμβολή

υπήρξε άκρως σημαντική για την ολοκλήρωση της μελέτης και τη δημοσίευσή της.

Η ενασχόλησή μου με το αντικείμενο της καρδιαγγειακής αποκατάστασης δεν θα ήταν εφικτή χωρίς την αρωγή του τ. Συντονιστή Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν. Ασκληπιείου Βούλας κ. Μανώλη Αθανασίου, ο οποίος εμπιστεύτηκε και στήριξε ένθερμα την προσπάθειά μας για την ίδρυση και λειτουργία του πρωτοπόρου Εργαστηρίου Καρδιακής Αποκατάστασης του νοσοκομείου όπου πραγματοποιήθηκε η συλλογή των δειγμάτων και η περαιτέρω ανάλυσή τους.

Ευχαριστώ θερμά τον τ. υπεύθυνο του Ιατρείου Καρδιακής Αποκατάστασης και Εργοσπιρομετρίας του Γ.Ν. Ασκληπιείου Βούλας κ. Καλλίστρατο Εμμανουήλ για το γεγονός ότι με δίδαξε το κομμάτι της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης και για τις ώρες που αφιέρωσε για τη διεξαγωγή των μετρήσεων και την ολοκλήρωση των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Οφείλω επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στην υπεύθυνη του Ιατρείου Καρδιακής Ανεπάρκειας του Γ.Ν. Ασκληπιείου Βούλας κ. Χαμόδρακα Ευτυχία για την εποικοδομητική συνεργασία και την πολύτιμη βοήθειά της στη συλλογή δεδομένων της παρούσας μελέτης.

Τέλος θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τη συνάδελφο και φίλη υπεύθυνη του Εργαστηρίου Καρδιακής Αποκατάστασης του Γ.Ν. Ασκληπιείου Βούλας κ. Δημάκη Νίκη, με την οποία ξεκινήσαμε προ 10ετίας το ταξίδι στην καρδιακή αποκατάσταση και η οποία στάθηκε πολύτιμος αρωγός της προσπάθειάς μου.

1. Γενικό μέρος

1.1 Καρδιακή Ανεπάρκεια με Διατηρημένο κλάσμα Εξώθησης

1.1.1 Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο, κατά το οποίο η λειτουργία της καρδιάς δεν ανταποκρίνεται στις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού, λόγω δομικών ή λειτουργικών παθολογικών καταστάσεων, που οδηγούν σε ελαττωμένη καρδιακή παροχή και αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις στην ηρεμία ή/και στην έντονη δραστηριότητα (1). Εκδηλώνεται με τυπικά συμπτώματα (δύσπνοια, κατακράτηση υγρών κόπωση), και σημεία (αυξημένη φλεβική πίεση, υγρούς ρόγχους πνεύμονα και περιφερικό οίδημα), τα οποία δεν συνυπάρχουν απαραίτητα, αλλά ενδεχομένως να οδηγήσουν σε περιορισμό της ικανότητας για άσκηση και εύκολη κόπωση. Οι κατηγορίες της καρδιακής ανεπάρκειας είναι: η συστολική - διαστολική, η οξεία-χρόνια και η δεξιά-αριστερή.

Παραδοσιακά, η ορολογία για την περιγραφή της ΚΑ βασιζόταν στον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕ) και διακρινόταν σε καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο (<40%) ή διατηρημένο (≥50%) κλάσμα εξώθησης, ενώ οι ασθενείς με ΚΕ μεταξύ 40-49% αποτελούσαν τη «γκρίζα ζώνη». Με βάση τις πρόσφατες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας διακρίνουμε πλέον τρεις διαφορετικούς φαινοτύπους καρδιακής ανεπάρκειας: με μειωμένο (<40%), με ενδιάμεσο (40-49%) και με διατηρημένο (≥50%) κλάσμα εξώθησης (1, 2). Παρόλα αυτά, πολλές τυχαίοποιημένες και επιδημιολογικές μελέτες χρησιμοποιούν ως όριο το ΚΕ 45% στα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών με ΚΑΔΚΕ, καθώς οι πληροφορίες για τη διαφοροποίηση των ασθενών με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης είναι ακόμα συγκεχυμένες (3).

1.1.2 Επιδημιολογία

Υπολογίζεται ότι η ΚΑ αφορά το 1,5%, το 1,9% και το 1-2% του πληθυσμού των ΗΠΑ, Καναδά και Ευρώπης αντίστοιχα (4). Σε μεγαλύτερες ηλικίες (>65 ετών), ο επιπολασμός της ΚΑ είναι μεγαλύτερος και αναμένεται το 2030 να αγγίξει το 8,5% (5).

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης εκτιμάται ότι αφορά περίπου το 50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (6) και το 1-5,5% του γενικού πληθυσμού (7). Τα τελευταία 20 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης της ΚΑΔΚΕ αυξάνεται, σε αντίθεση με την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης η οποία μειώνεται ή παραμένει σταθερή, και αναμένεται να αποτελέσει τον πιο συχνό φαινότυπο της ΚΑ (3, 6, 8). Η ΚΑΔΚΕ φαίνεται να έχει διαφορετικό επιδημιολογικό προφίλ καθώς αφορά συχνότερα γυναίκες, ηλικιωμένους, υπέρβαρους και παχύσαρκους, με ιστορικό αρτηριακής πίεσης, κολπικής μαρμαρυγής και σπανιότερα στεφανιαίας νόσου (7, 9). Η υπέρταση αποτελεί τον κυρίαρχο προγνωστικό δείκτη της ΚΑΔΚΕ που συναντάται στα αχρεία καταγραφής, στις επιδημιολογικές και τυχαιοποιημένες μελέτες (10, 11).

Τα ανωτέρω στοιχεία, ωστόσο, έχουν συλλεχθεί προ εμφάνισης της πανδημίας από τη νόσο Covid-19. Καθώς, νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η νόσος COVID-19 αποτελεί νέο και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΚΑΔΚΕ (12), ιδίως για τα άτομα που χρειάστηκαν νοσηλεία (13) καθίσταται ιδιαίτερα δυσεπίτευκτη η εκτίμηση του επιπολασμού της ΚΑΔΚΕ τα επόμενα χρόνια.

1.1.3 Θνητότητα

Παρά τη τεράστια πρόοδο που έχει επιτελεσθεί τα τελευταία χρόνια στις θεραπευτικές παρεμβάσεις αλλά και γενικότερα στη διαχείριση της ΚΑ, η θνητότητα παραμένει υψηλή στη πενταετία (\approx 50%) ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης (14). Αυτό εκτιμάται ότι οφείλεται στην αύξηση της θνητότητας από μη καρδιαγγειακά αίτια (15). Σημαντική μείωση ολικής θνητότητας παρατηρείται στις νεότερες ηλικίες αλλά και στη θνητότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας όλων των ηλικιακών ομάδων (4).

Ειδικότερα, όσο αφορά τους φαινοτύπους της ΚΑ, η ΚΑΔΚΕ εκτιμάται ότι παρουσιάζει μικρότερη θνητότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας συγκριτικά με την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ενώ υψηλότερη ολική και από μη καρδιαγγειακά αίτια. Επίσης είναι συγκρίσιμη με τη θνητότητα της καρδιακής ανεπάρκειας με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (16). Τα ποσοστά θνητότητας στις διάφορες μελέτες διαφοροποιούνται ανάλογα με τα ειδικά

χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετούν, τα διαγνωστικά κριτήρια και τη βαρύτητα της νόσου (17).

Μια πρόσφατη μελέτη σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με ΚΑΔΚΕ ανέφερε ότι οι λευκοί και οι άντρες παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Επίσης υψηλότερη θνητότητα συσχετίζεται με μεγαλύτερη ηλικία, καρδιακή συχνότητα και νεφρική δυσλειτουργία, ενώ αντίθετα η υψηλή πίεση συσχετίζεται με χαμηλότερη θνητότητα σε όλες τις ομάδες (18).

1.1.4 Νοσηρότητα

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί τη πιο συχνή αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο σε ηλικίες άνω των 65 ετών (7). Συνολικά υπολογίζεται ότι το 45% των νοσηλειών λόγω συμφόρησης οφείλεται στην ΚΑΔΚΕ (19). Οι εισαγωγές στο νοσοκομείο εξαιτίας της ΚΑ επιδεινώνουν περαιτέρω την πρόγνωση των ασθενών και αποτελούν παράγοντα κινδύνου επανανοσηλείας για οποιοδήποτε αίτιο με το 15% να επανανοσηλεύεται εντός του πρώτου έτους (20). Η ΚΑ με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης υπολογίζεται ότι παρουσιάζει υψηλότερο ποσοστό νοσηλείας, ακολουθεί η ΚΑΔΚΕ και η ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (16). Απεναντίας, οι Regmi και συνεργάτες υποστηρίζουν ότι η ΚΑΔΚΕ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα υψηλού κινδύνου επαναλαμβανόμενων νοσηλειών (21). Η αναιμία, η περιφερειακή αγγειοπάθεια, η πνευμονική υπέρταση και οι βαλβιδοπάθειες αποτελούν παράγοντες κινδύνου επανανοσηλειών των ασθενών με ΚΑΔΚΕ (22).

1.1.5 Χαρακτηριστικά ΚΑΔΚΕ

Η ΚΑΔΚΕ στο παρελθόν ήταν ευρύτατα γνωστή ως διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια καθώς επικρατούσε η αντίληψη ότι οφειλόταν αποκλειστικά σε διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (23). Παράγοντες που επηρεάζουν τη διαστολική λειτουργία είναι η ενδοτικότητα, η σκληρία, η χάλαση, οι μεταβολές του μυοκαρδιακού τόνου, η περικαρδιακή επίδραση, η αλληλεπίδραση των κοιλιών, η γεωμετρία της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας και το πάχος των τοιχωμάτων της (24). Στη συνέχεια μετονομάστηκε σε καρδιακή ανεπάρκεια με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (25, 26) και εντέλει με διατηρημένο, λόγω του ότι πληθώρα δεδομένων έδειξε ότι η διαστολική

δυσλειτουργία δεν εξηγεί πλήρως το σύνδρομο αυτό (11, 27) και ότι η ύπαρξή της είναι ανεξάρτητη από το ΚΕ (28).

Αξίζει να τονιστεί ότι ενώ οι φαινότυποι της ΚΑ παρουσιάζουν κάποια κοινά σημεία, όπως μειωμένη ανοχή στην άσκηση, νευρορομονικές μεταβολές και διαταραχές πλήρωσης της αριστερής κοιλίας (29), οι ασθενείς με ΚΑΔΚΕ χαρακτηρίζονται από συγκεντρική αναδιαμόρφωση αριστερής κοιλίας, φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό τελοδιαστολικό όγκο, αυξημένο πάχος τοιχώματος και ανωμαλίες στα καρδιομυοκύτταρα και την εξωκυτάρια μήτρα που τα περιβάλλει. Επιπλέον, μια μετατόπιση της καμπύλης όγκου-πίεσης σε υψηλότερες πιέσεις με μικρότερους όγκους χαρακτηρίζει επίσης αυτόν τον πληθυσμό (30).

1.1.6 Παθοφυσιολογία

Παρά την έντονη ερευνητική προσπάθεια, οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αυτού του συνδρόμου και η αλληλεπίδρασή τους με άλλες συνοσηρότητες παραμένουν εν πολλοίς άγνωστοι. Εντούτοις, οι πιο κοινές αιτίες της ΚΑΔΚΕ περιλαμβάνουν την υπέρταση, την παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ, την φλεγμονή, την έκθεση σε τοξικές ουσίες, τις βαλβιδοπάθειες, τις αρρυθμίες, τις βλάβες σε άλλα όργανα (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, νεφρική νόσος), την ηλικία, τον καρκίνο, την αναιμία, την υπνική άπνοια (31).

Οι ασθενείς με ΚΑΔΚΕ παρουσιάζουν αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, μείωση ενδοτικότητας και αύξηση της σκληρίας του μυοκαρδιακού τοιχώματος. Η διαταραχή της χάλασης της αριστερής κοιλίας αποτελεί συχνό χαρακτηριστικό των ασθενών με ΚΑΔΚΕ, θεωρείται ωστόσο μέρος της φυσιολογικής διεργασίας γήρανσης που παρατηρείτε και σε υγιή ηλικιωμένα άτομα (11). Άλλοι μηχανισμοί εμφάνισης ΚΑΔΚΕ είναι η αορτική σκληρία, η διαταραχή της κοιλιοαρτηριακής σύζευξης (32), η διαταραχή της χρονότροπης απάντησης στην άσκηση και η περιορισμένη εφεδρεία αγγειοδιαστολής (33, 34).

Επιπροσθέτως, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης που αποτελεί το πιο σημαντικό ομοιοστατικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού, υπεύθυνο για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και της διατήρηση ισορροπίας υγρών και

ηλεκτρολυτών, θεωρείται ότι εμπλέκεται στην ανάπτυξη της ΚΑΔΚΕ (11). Παράλληλα, πρόσφατες ενδείξεις αναφέρουν ότι η στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία συσχετίζεται (35, 36) με τη παθοφυσιολογία της ΚΑΔΚΕ.

1.1.7 Συμπτώματα

Τα κύρια συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης περιλαμβάνουν την κόπωση, τη δύσπνοια, την μειωμένη ανοχή στην άσκηση, το αίσθημα παλμών και την κατακράτηση υγρών. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων διαφέρει μεταξύ ασθενών αλλά και στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Υπάρχουν ασθενείς με δομικές ή λειτουργικές καρδιακές ανωμαλίες τελείως ασυμπτωματικοί, ενώ άλλοι παρουσιάζουν έντονη συμπτωματολογία σε ήπια ή έντονη προσπάθεια. Ανάλογα με την παρουσία και την ένταση των συμπτωμάτων, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες κατά τη λειτουργική ταξινόμηση New York Heart Association (NYHA) (Πίνακας 1.1) (1).

Πίνακας 1.1. Λειτουργική ταξινόμηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια κατά NYHA

Κλάση I (NYHA I)	Κανένας περιορισμός στη συνήθη φυσική δραστηριότητα. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί συμπτώματα δύσπνοιας, κόπωσης ή αίσθημα παλμών.
Κλάση II (NYHA II)	Ήπιος περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Απουσία συμπτωματολογίας σε ηρεμία, αλλά η συνήθης φυσική δραστηριότητα προκαλεί συμπτώματα δύσπνοιας, κόπωσης ή αίσθημα παλμών.
Κλάση III (NYHA III)	Σημαντικός περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Απουσία συμπτωματολογίας σε ηρεμία, αλλά φυσική δραστηριότητα ηπιότερη της συνήθους, προκαλεί συμπτώματα δύσπνοιας, κόπωσης ή αίσθημα παλμών.
Κλάση IV (NYHA IV)	Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας χωρίς δυσφορία. Ύπαρξη συμπτωματολογίας ακόμα και σε ηρεμία, επίταση της δυσφορίας επί εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας.

1.1.8 Διάγνωση ΚΑΔΚΕ

Καθώς δεν υπάρχει ειδική διαγνωστική εξέταση γενικότερα για την ΚΑ, η κλινική διάγνωση βασίζεται στη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και στη φυσική εξέταση περιλαμβάνοντας διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις όπως ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα, βιοχημικό και αιματολογικό έλεγχο. Η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων στο αίμα αποτελεί έναν συμπληρωματικό μέσο για τη διάγνωση της ΚΑ. Τα δυο πιο κοινά χρησιμοποιούμενα νατριουρητικά πεπτίδια, είναι το BNP και το NT-proBNP (2, 37).

Ειδικότερα η διάγνωση της ΚΑΔΚΕ αποτελεί πρόκληση. Τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί σημαντικές αλλαγές στην ονοματολογία, στα όρια διάκρισης, στην κατανόηση της ΚΑΚΔΕ και στην εξέλιξη των διαγνωστικών επιλογών. Έχουν προταθεί ποικίλα διαγνωστικά κριτήρια τα οποία διαφέρουν ευρέως ως προς την ειδικότητα και την ευαισθησία τους. Πρόσφατα προτάθηκαν δύο διαγνωστικοί αλγόριθμοι (H2FPEF και HFA-PEFF) (1) με σημαντική διαγνωστική και προγνωστική αξία (38). Όμως, υπάρχουν σοβαροί περιορισμοί στην κλινική εφαρμογή τους. Οι δύο αλγόριθμοι κατατάσσουν διαφορετικούς ασθενείς με υποψία διάγνωσης ΚΑΔΚΕ σε ενδιάμεση κατηγορία, όπου απαιτούνται συμπληρωματικές διαγνωστικές εξετάσεις. Επιπλέον η πρόσβαση στις εξειδικευμένες διαγνωστικές εξετάσεις που περιλαμβάνουν αμφότεροι οι αλγόριθμοι δεν είναι πάντα εφικτή (39).

Για να διευκολυνθεί η ευρεία κλινική εφαρμογή των αλγορίθμων, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν μια απλοποιημένη προσέγγιση που φιλτράρει τα κοινά κύρια στοιχεία που είναι ευρέως διαθέσιμα στους κλινικούς γιατρούς (1) και περιλαμβάνει τα εξής:

1. Συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας.
2. ΚΕ $\geq 50\%$.
3. Αντικειμενικές ενδείξεις καρδιακών δομικών και/ή λειτουργικών ανωμαλιών που συνάδουν με την παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, αυξημένες πιέσεις πλήρωσής της συμπεριλαμβανομένων αυξημένων νατριουρητικών πεπτιδίων.

1.1.8 Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Η μειωμένη ανοχή στην άσκηση αναφέρεται ως τυπικό σύμπτωμα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ενώ ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι αποτελεί βασικό προγνωστικό παράγοντα ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης (40) αλλά και στους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ συγκεκριμένα (41). Η αξιόπιστη ποσοτικοποίηση της ανοχής στην άσκηση είναι υψίστης σημασίας τόσο για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΚΑ, την σταδιοποίησή της αλλά και την αξιολόγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Διατίθενται πολλές μέθοδοι αποτίμησης της ανοχής στην άσκηση κατά τις οποίες προκαλείται ελεγχόμενη κόπωση μέσω της ενεργοποίησης μεγάλων μυϊκών ομάδων έτσι ώστε να ανιχνευθούν λειτουργικές αποκλίσεις στα εμπλεκόμενα συστήματα. Μεταξύ αυτών, η 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης (6ΛΔΒ) και η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (CPET), οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη τόσο διαγνωστικά όσο και για την αποτίμηση της απόδοσης μιας θεραπευτικής παρέμβασης, ενώ ανταποκρίνονται ικανοποιητικά ως δείκτες θνητότητας και νοσηρότητας (42). Η 6ΛΔΒ μετρά την απόσταση που διανύει ο ασθενής σε συγκεκριμένο χρόνο και αποτελεί έμμεση υπομέγιστη λειτουργική αξιολόγηση της ανοχής στην άσκηση η οποία ανταποκρίνεται περισσότερο στις καθημερινές δραστηριότητες. Αντίθετα η CPET αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση της δυσανεξίας στην άσκηση σε ασθενείς με καρδιολογικές παθήσεις καθώς αποτιμάται το καρδιακό έργο άμεσα σε συνθήκες κόπωσης (43).

Πιο αναλυτικά, η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης είναι μια διαγνωστική μέθοδος με την οποία, μετρώντας τις τιμές των εκπνεόμενων αερίων κατά τη διάρκεια σωματικής επιβάρυνσης, προκύπτουν συμπεράσματα για την ποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση της μέγιστης ικανότητας φόρτισης του καρδιοαναπνευστικού συστήματος. Δίνεται η δυνατότητα ταυτόχρονης μελέτης της απόδοσης των τριών κύριων συστημάτων που συμμετέχουν στην άσκηση, καρδιαγγειακό, αναπνευστικό και μυϊκό, μέσα από την καταγραφή βιολογικών και υποκειμενικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της άσκησης ελεγχόμενου και αυξανόμενου βαθμού δυσκολίας. Η δοκιμασία γίνεται είτε σε εργομετρικό ποδήλατο ή σε κυλιόμενο τάπητα αξιοποιώντας εκτός του

ηλεκτροκαρδιογραφήματος και τα δεδομένα των μεταβολικών μετρήσεων. Η μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως θεωρείται πλήρης όταν η άσκηση του ασθενούς φτάνει μέχρι εξαντλήσεως. Κατά την διάρκεια της δοκιμασίας πραγματοποιούνται τέσσερις βασικές μετρήσεις: η κατανάλωση οξυγόνου (VO_2), η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2), ο κατά λεπτό αναπνεόμενος όγκος αέρα (VE) και η καρδιακή συχνότητα, από τις οποίες προκύπτουν οι υπόλοιπες παράμετροι που αξιολογούνται, όπως η κλίση του αναπνευστικού ισοδύναμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα (VE/VCO_2), το αναπνευστικό πηλίκο (RER) και η αναερόβια ουδός (VAT). Ταυτόχρονα μέσω της κλίμακας Borg αξιολογούνται υποκειμενικά η δύσπνοια και η κόπωση.

Η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου εκφράζει τον ανώτατο όγκο O_2 (VO_2 max), που μπορούν να καταναλώσουν οι ιστοί ενός ατόμου κατά την άσκηση στη μονάδα του χρόνου. Ορίζεται ως το σημείο που σταθεροποιείται η τιμή της πρόσληψης οξυγόνου (πλατό) κατά την άσκηση, το οποίο δεν αυξάνεται περαιτέρω όσο κι αν αυξάνεται η επιβάρυνση. Ωστόσο, στους κλινικούς πληθυσμούς, όπως στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, στους οποίους τόσο το καρδιαγγειακό όσο και τα άλλα συστήματα του οργανισμού έχουν επιβαρυνθεί σημαντικά, η VO_2 max είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Γι' αυτό το λόγο στη βιβλιογραφία χρησιμοποιείται η κορυφαία πρόσληψη O_2 (peak VO_2) που αντιπροσωπεύει την επιτευχθείσα υψηλότερη τιμή πρόσληψης O_2 (44). Η peak VO_2 μετριέται σε απόλυτες τιμές λίτρο ανά λεπτό (L/min) και σε σχετικές τιμές χιλιοστόλιτρων ανά χιλιόγραμμο σωματικής μάζας ανά λεπτό (ml/Kg/min) και επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, τη φυσική κατάσταση και το σωματικό βάρος του εξεταζόμενου (45). Οι Weber και συνεργάτες ταξινομούν τους ασθενείς με ΚΑ, ανάλογα με τη peak VO_2 , σε τέσσερις κατηγορίες όπως φαίνεται στον πίνακα 1.2 (46). Γενικά, για τους κλινικούς πληθυσμούς οι τιμές πάνω από 20 ml/Kg/min, θεωρούνται φυσιολογικές και συνιστούν πως η ασθένεια δεν έχει επιφέρει σημαντική βλάβη και περιορισμό στη λειτουργική ικανότητα τους (47).

Πίνακας 1.2. Ταξινόμηση λειτουργικού περιορισμού κατά Weber

Κλάση	peak VO ₂ (ml/kg/min)	Βαρύτητα λειτουργικού ελλείμματος
A	>20	Λίγο ή καθόλου
B	16-20	Ελαφρύ έως μέτριο
C	10-16	Μέτριο έως σοβαρό
D	<10	Σοβαρό

1.1.9 Θεραπευτική προσέγγιση

Όσο αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση της ΚΑΔΚΕ, πλήθος τυχαιοποιημένων μελετών δεν έχουν επιτύχει τα κύρια καταληκτικά τους σημεία (48, 49). Εντούτοις, πρόσφατα δημοσιεύτηκε η EMPEROR-Preserved που έδειξε ότι η εμππαγλιφλοζίνη μείωσε τον συνδυασμένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία διαβήτη (50), αλλά και βελτίωσε την ποιότητα της ζωής των ασθενών με ΚΑΔΚΕ (51). Ωστόσο, ελλείπει συστάσεων, επί του παρόντος, σχετικά με την κατάλληλη φαρμακευτική προσέγγιση, είναι σημαντικό να εντοπιστούν και να θεραπευθούν οι υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου, η αιτιολογία και οι συνυπάρχουσες συνοσηρότητες όπως η μείωση των συμπτωμάτων συμφόρησης με διουρητικά και η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (με διουρητικά, α-MEA/ ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, αναστολείς διαύλων ασβεστίου) (1).

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΚΑΔΚΕ έτσι ώστε να αναπτυχθούν πιο στοχευμένες και αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, εστιάζοντας όχι μόνο σε δομικές καρδιακές παραμέτρους αλλά στην βελτίωση της ανοχής στην άσκηση των ασθενών αυτών. Όσο αφορά τη μειωμένη ανοχή στην άσκηση των ασθενών με ΚΑΔΚΕ υπάρχουν ενδείξεις ότι βελτιώνεται με κάποιες φαρμακευτικές ουσίες (52, 53) και με την άσκηση (54).

1.1.10 Ο ρόλος των σκελετικών μυών στη ΚΑΔΚΕ

Αν και οι γνώσεις μας για τη ΚΑΔΚΕ έχουν βελτιωθεί σημαντικά, δεν είναι πλήρως κατανοητό πώς οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και οι παράγοντες κινδύνου προκαλούν δομικές και φυσιολογικές αλλαγές όχι μόνο σε καρδιακές παραμέτρους αλλά και σε περιφερικές όπως η λειτουργία των σκελετικών μυών (55). Η ανοχή στην άσκηση όπως αποτιμάται με τη μέτρηση της peak $\dot{V}O_2$ κατά τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης επηρεάζεται από διάφορους κεντρικούς (αναπνευστική λειτουργία, καρδιακό έργο, αιμοσφαιρίνη) όσο και περιφερικούς παράγοντες όπως η ικανότητα αγγειοδιαστολής για επαρκή μυϊκή αιμάτωση αλλά και η ικανότητα των μυών να χρησιμοποιήσουν το οξυγόνο κατά τη διάρκεια της άσκησης (43). Οι Haykowsky και συνεργάτες, αναλύοντας τα δεδομένα μιας μικρής τυχαίοποιημένης μελέτης ασθενών με ΚΑΔΚΕ που συμμετείχαν σε πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, υποστηρίζουν ότι η βελτίωση της peak $\dot{V}O_2$ μετά τη συμμετοχή στο πρόγραμμα οφείλεται σε περιφερικούς κυρίως παράγοντες (56). Συνεπώς αναδεικνύεται ο ρόλος της ατροφίας μεγάλων μυϊκών ομάδων στην εμφάνιση των συμπτωμάτων στους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ (57).

Οι σκελετικοί μύες ασθενών με ΚΑΔΚΕ παρουσιάζουν σημαντικές αλλαγές τόσο σε μακροσκοπικό όσο και σε μικροσκοπικό επίπεδο. Πρόσφατες μελέτες συνέκριναν διαφορετικές παραμέτρους των μυών των κάτω άκρων, ασθενών με ΚΑΔΚΕ και υγιών εθελοντών, και τις συσχέτισαν με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου. Οι Haykowsky και συνεργάτες αναφέρουν ότι οι ασθενείς έχουν μικρότερη μυϊκή μάζα κάτω άκρων η οποία συσχετίζεται με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου (58) και αλλαγή στη σύσταση των μυών του μηρού με περισσότερο ενδομυϊκό λίπος (59). Οι Kitzman και συνεργάτες μελέτησαν τον τετρακέφαλο μυ με διενέργεια βιοψίας στον έσω πλατύ και ομοίως παρατήρησαν μείωση των μυϊκών ινών τύπου I σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ συγκριτικά με υγιείς, και συσχέτιση με τη peak $\dot{V}O_2$ υποθέτοντας ότι αυτό συνδέεται με την εύκολη κόπωση (60). Οι Molina και συνεργάτες έδειξαν ότι η οξειδωτική ικανότητα του έξω πλατύ και η περιεκτικότητα των μιτοχονδρίων του είναι επηρεασμένα σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ και μπορεί να συμβάλλουν στη σοβαρή δυσανεξία στην άσκηση (61).

Παρόλο που οι μυϊκές δυσλειτουργίες των κάτω άκρων και συγκεκριμένα του τετρακέφαλου μυός έχουν συγκεντρώσει την περισσότερη προσοχή, οι αναπνευστικοί μύες επηρεάζονται εξίσου και ιδίως οι εισπνευστικοί, των οποίων η αδυναμία φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών με ΚΑ (62). Οι εισπνευστικοί μύες, αν και σκελετικοί μύες, διαφέρουν σημαντικά ως προς τις δομικές, λειτουργικές και μεταβολικές τους ιδιότητες και την απόκριση σε στρεσογόνους παράγοντες από τους μύες των άκρων (63).

Το διάφραγμα αποτελεί τον πιο σημαντικό εισπνευστικό μυ συμβάλλοντας στο 75% του αερισμού σε ηρεμία. Ωστόσο, οι υποκείμενοι μηχανισμοί της δυσλειτουργίας του, σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, δεν έχουν κατανοηθεί επαρκώς.

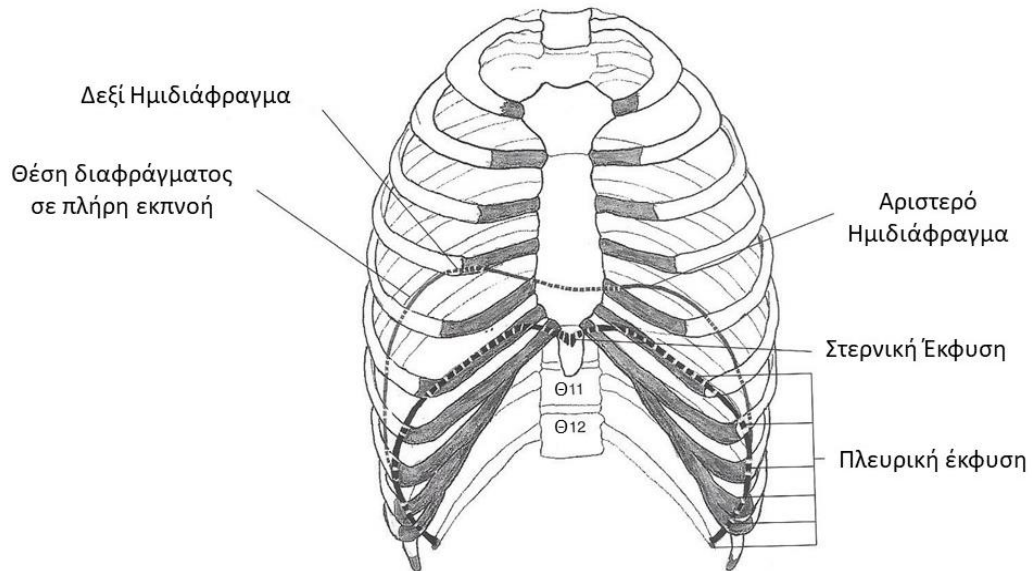
1.2. Διάφραγμα

Το διάφραγμα, εκτός από τον έλεγχο της αναπνοής, όπως και άλλες δομές και όργανα στο ανθρώπινο σώμα, εμπλέκεται σε περισσότερες λειτουργίες (64). Για την αποτελεσματική αξιολόγηση και κατανόηση της δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ αυτού του μυός, είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε την ανατομική και νευροφυσιολογική πολυπλοκότητά του τόσο στον έλεγχο της αναπνοής, όσο και στις υπόλοιπες σωματικές λειτουργίες που εμπλέκεται.

1.2.1 Ανατομία και φυσιολογία

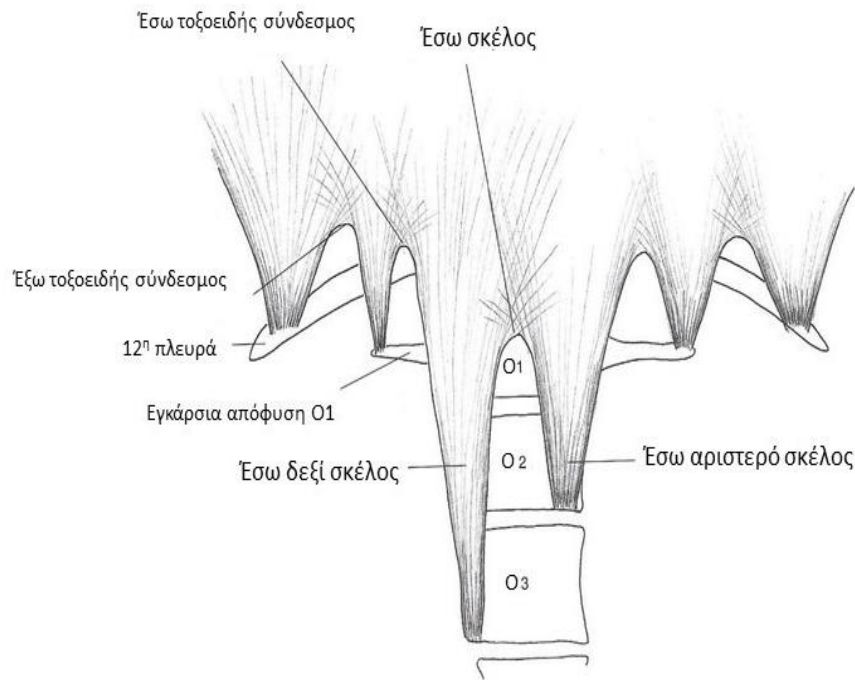
Το διάφραγμα είναι ένας πλατύς μυς που χωρίζει τη θωρακική από την κοιλιακή κοιλότητα. Αποτελεί ένα ανατομικά μοναδικό σκελετικό μυ γιατί οι ίνες του φέρονται ακτινικά από ένα τενόντιο κέντρο και εισέρχονται περιφερικά στα οστά της θωρακικής κοιλότητας. Παρουσιάζει τρεις εκφυτικές μοίρες, την στερνική, την πλευρική και την οσφυϊκή. Η στερνική μοίρα εκφύεται από την έσω επιφάνεια της ξιφοειδούς απόφυσης και από το οπίσθιο πέταλο της θήκης του ορθού κοιλιακού μυός. Η πλευρική μοίρα εκφύεται με οδοντώματα από την έσω επιφάνεια των έξι τελευταίων πλευρών και των πλευρικών τους χόνδρων (Σχήμα 1.1). Οι μυϊκές ίνες με πορεία προς τα πάνω δημιουργούν την ζώνη παράθεσης. Υψηλότερα σχηματίζουν γωνία με τον θωρακικό κλωβό και τελικά

φερόμενες οριζόντια συγκλίνουν στο πρόσθιο, στο πλάγιο και, μερικές φορές, στο οπίσθιο όριο του κεντρικού τένοντα (65).



Σχήμα 1.1. Στερνική και πλευρική έκφυση διαφράγματος (τροποποιημένο από Derek Field 2001)

Η οσφυϊκή μοίρα (Σχήμα 1.2) εκφύεται με το έσω και έξω σκέλος δεξιά και αριστερά. Το έσω σκέλος είναι τενόντιο και εκφύεται από τα σώματα των Ο1-Ο3/Ο4 σπονδύλων δεξιά και των Ο1-2 αριστερά. Το έξω σκέλος εκφύεται από δύο τόξα που σχηματίζονται από α) τον έσω τοξοειδή σύνδεσμο και το τόξο του ψοίτη και β) τον έξω τοξοειδή σύνδεσμο και το τόξο του τετράγωνου οσφυϊκού, και καταφύεται στο οπίσθιο χείλος του τενόντιου κέντρου. Το τόξο του ψοίτη εκτείνεται από την πλάγια επιφάνεια του σώματος του Ο1/Ο2 μέχρι την εγκάρσια απόφυση του Ο1. Ο έξω τοξοειδής σύνδεσμος εκφύεται από την εγκάρσια απόφυση του Ο1 μέχρι την κορυφή της 12ης πλευράς. Καταφύεται μπροστά στο στέρνο, πλαγίως στα πλευρικά τόξα και οπισθίως στους πρώτους οσφυϊκούς σπονδύλους (65).

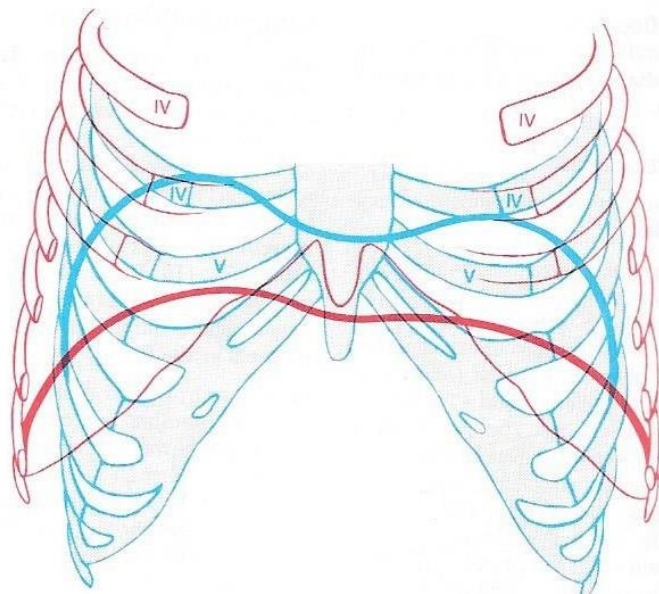


Σχήμα 1.2. Η έκφυση της οσφυϊκής μοίρας του διαφράγματος (τροποποιημένο από Derek Field 2001)

Το διάφραγμα αποτελείται από δύο θολωτά ημιδιαφράγματα τα οποία λειτουργούν ως ενιαίο σύνολο αλλά νευρώνονται από το αντίστοιχο φρενικό νεύρο, επομένως είθισται να αναφερόμαστε στην κίνηση των ημιδιαφραγμάτων. Κατά την ήρεμη αναπνοή, ο θόλος του δεξιού ημιδιαφράγματος αντιστοιχεί στο ύψος του 5ου πλευρικού χόνδρου και των Θ10-Θ11 σπονδύλων, ο θόλος του αριστερού ημιδιαφράγματος αντιστοιχεί, εμπρός στο ύψος του 6ου πλευρικού χόνδρου και πίσω στο ύψος των Θ11-Θ12 σπονδύλων, ενώ η μέση μοίρα αντιστοιχεί εμπρός, στο ύψος της στερνοξίφοιδούς συγχόνδρωσης και πίσω στο ύψος του Θ11 σπονδύλου. Το αριστερό και το δεξί ημιδιάφραγμα υποστηρίζουν τους σύστοιχους πνεύμονες, ενώ το κεντρικό του τμήμα συνέχεται με το περικάρδιο (64).

Το διάφραγμα όπως και η καρδιά είναι οι μόνοι μύες που πρέπει να λειτουργούν αδιάκοπα, να προσαρμόζουν τη λειτουργία τους σε διαφορετικές

συνθήκες, να αντιδρούν σε χημικά και μηχανικά ερεθίσματα και φαίνεται ότι αλληλοεπηρεάζονται για να διατηρηθεί η ζωή (66). Στην εισπνοή, το διάφραγμα συστέλλεται και ωθείται κοιλιακά έτσι ώστε μαζί με τη σύσπαση των έξω μεσοπλευρίων μυών να επιφέρει διεύρυνση της θωρακικής κοιλότητας και μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης επιτρέποντας την είσοδο του ατμοσφαιρικού αέρα για να πραγματοποιηθεί η ανταλλαγή αερίων (Σχήμα 1.3). Η μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης κατά την εισπνοή μεταφέρεται στον δεξιό κόλπο, που οδηγεί σε αύξηση της φλεβικής επιστροφής, και πλήρωσης του (67). Παράλληλα η μετατόπιση του διαφράγματος κατά την εισπνοή μειώνει τη διάμετρο της κάτω κοίλης φλέβας και συντελεί στην ομαλή φλεβική επαναφορά (68). Περεταίρω ενδείξεις υποστηρίζουν ότι η ήρεμη βαθιά αναπνοή επηρεάζει τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος (69) και βελτιώνει τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και διαβήτη (70).



Σχήμα 1.3. Η θέση του διαφράγματος και του θώρακα κατά την εισπνοή (κόκκινο) και κατά την εκπνοή (μπλε) (τροποποιημένο από *Platzer 1992*)

1.2.2 Διάφραγμα και ΚΑΔΚΕ

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει κατανοητό ότι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης οι εισπνευστικοί μύες και συγκεκριμένα το διάφραγμα επηρεάζονται και εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των συμπτωμάτων της νόσου και στην μειωμένη ικανότητα για άσκηση (63) παρά τη συνεχή τους ενεργοποίηση (71). Όμως, είναι πλέον εμφανές ότι η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αποτελεί μια ξεχωριστή κλινική οντότητα με διαφορετική παθοφυσιολογική έκφραση. Σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ οι πληροφορίες σχετικά με τους εισπνευστικούς μύες και συγκεκριμένα το διάφραγμα είναι λίγες κι ασαφής. Οι Seiler και συνεργάτες σε μια εργαστηριακή μελέτη σε ποντίκια αναφέρουν ότι το διάφραγμα δεν επηρεάζεται όσο οι μύες των άκρων και στους δύο φαινοτύπους της καρδιακής ανεπάρκειας, πιθανών λόγω της συνεχούς ενεργοποίησης του που εντείνεται με τη δύσπνοια και προσομοιάζει το αποτέλεσμα της άσκησης (72). Επιπρόσθετα οι Palau και συνεργάτες έδειξαν ότι σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ η μέγιστη εισπνευστική πίεση δεν συσχετίζεται με την πρόσληψη οξυγόνου (73). Στον αντίποδα οι Bowen και συνεργάτες έδειξαν σε ποντίκια ότι η ΚΑΔΚΕ προκαλεί αλλοιώσεις στους μύες των άκρων αλλά και στο διάφραγμα οι οποίες βελτιώνονται με την άσκηση (74). Ομοίως σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας μελετήθηκε η εισπνευστική δύναμη και το πάχος του διαφράγματος κατά τη νοσηλεία τους και βρέθηκε ότι συσχετίζονται με την μειωμένη ανοχή στην άσκηση μέσω της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης (75, 76). Η παρατήρηση αυτή ενισχύεται και από τη πρόσφατη μελέτη των Spiesshoefer και συνεργατών οι οποίοι μέτρησαν τη μετατόπιση και το πάχος του διαφράγματος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και βρήκαν διαφορές συγκριτικά με υγιείς οι οποίες σχετίζονται με την 6ΛΔΒ (77).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΚΑΔΚΕ συσχετίζεται με τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (78), όπως η χρονοτροπική ανικανότητα και η μη φυσιολογική ανάκαμψη του καρδιακού ρυθμού μετά την άσκηση (34). Επομένως αναδεικνύεται η ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση, καθώς τόσο το διάφραγμα όσο και η ΚΑΔΚΕ φαίνεται να συσχετίζονται λειτουργικά, όπως περιεγράφηκε ανωτέρω. Εντούτοις, δεν υπάρχουν πληροφορίες άμεσης αξιολόγησης της λειτουργίας του

διαφράγματος αλλά και της επίδρασή της διαφραγματικής δυσλειτουργίας στην πρόσληψη οξυγόνου που αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη και μέθοδο εκλογής μέτρησης της ικανότητας για άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης.

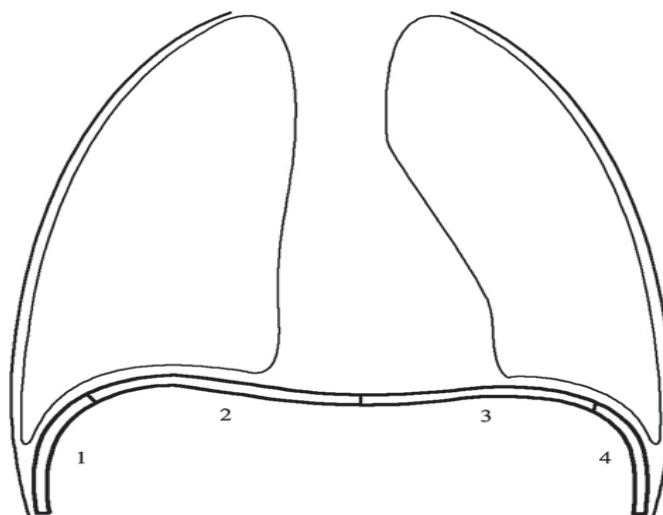
1.2.3 Αξιολόγηση διαφράγματος

Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι άμεσης και έμμεσης αξιολόγησης της λειτουργικότητας του διαφράγματος, οι οποίες είναι επεμβατικές ή σχετίζονται με ακτινοβολία. Η απλή ακτινογραφία ή η αξονική θώρακα παρέχουν πληροφορίες για τη θέση του διαφράγματος η οποία επηρεάζεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις αλλά απαιτούν την έκθεση του ασθενή σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Ομοίως και η ακτινοσκόπηση η, οποία αποτελεί τον χρυσό κανόνα για την αξιολόγηση της κινητικότητας του διαφράγματος, αλλά έχει κάποιους επιπλέον περιορισμούς όπως την ανάγκη πρόσθετων υπολογισμών και την απεικόνιση από μια μόνο γωνία πρόπτωσης (79). Η μέτρηση της διαδιαφραγματικής πίεσης και η διέγερση του φρενικού νεύρου αποτελούν τη μεθόδους μέτρησης της δύναμης του διαφράγματος, ωστόσο ο επεμβατικός τους χαρακτήρας περιορίζει την ευρεία εφαρμογή τους στη κλινική πράξη (80).

Εναλλακτική μέθοδο αξιολόγησης της δύναμης των εισπνευστικών μυών, αποτελεί η μέτρηση της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης (MIP). Τα πλεονεκτήματα αυτής της δοκιμής είναι ότι είναι μη επεμβατική και εκτελείται γρήγορα (81). Από την άλλη πλευρά, η εξάρτησή της μεθόδου από την εθελοντική προσπάθεια του κάθε ατόμου και η ταυτόχρονη ενεργοποίηση των επικουρικών εισπνευστικών μυών περιορίζουν την κλινική χρησιμότητά της (82).

1.3 Υπερηχογραφία διαφράγματος

Τα τελευταία χρόνια, πληθώρα μελετών προτείνουν τη χρήση της υπερηχογραφίας για την αξιολόγηση του διαφράγματος. Οι επικρατέστερες μέθοδοι απεικόνισης περιλαμβάνουν την διαμόρφωση φωτεινότητας (B-Mode) και τη διαμόρφωση κίνησης (M-Mode). Οι κύριες παράμετροι που μετρούνται με την υπερηχογραφία είναι η μετατόπιση του θόλου του δεξιού ή του αριστερού ημιδιαφράγματος και το πάχος τους στη ζώνη παράθεσης όπως απεικονίζονται στο Σχήμα 1.4 (83). Η έμμεση αξιολόγηση της κινητικής του διαφράγματος μέσω των νεφρών, του ήπατος και του σπλήνα παρουσιάζει μικρότερη αξιοπιστία σε σχέση με τις ανωτέρω τεχνικές (84).



Σχήμα 1.4. Οι περιοχές υπερηχογραφικής αξιολόγησης του διαφράγματος; 1, 4: δεξιά και αριστερή ζώνη παράθεσης στο πλευρικό τόξο; 2, 3: δεξιός και αριστερός θόλος ημιδιαφράγματος (τροποποιημένο από Sarval 2013).

Για τη μέτρηση της μετατόπισης του διαφράγματος χρησιμοποιούνται χαμηλής συχνότητας υπέρηχοι (3.5-5 MHz). Για το δεξί ημιδιάφραγμα χρησιμοποιείται το ακουστικό παράθυρο του ήπατος και η κεφαλή τοποθετείται στη μεσοκλειδική γραμμή κάτω από το πλευρικό τόξο, ώστε να απεικονισθεί το οπίσθιο τμήμα του ημιδιαφράγματος, το οποίο εκτελεί και την μέγιστη κίνηση στην κεφαλοουριαία κατεύθυνση. Για το αριστερό ημιδιάφραγμα προτιμάται η τοποθέτηση της κεφαλής μεταξύ πρόσθιας και οπίσθιας μασχαλιαίας γραμμής.

Για τη μέτρηση του πάχους του διαφράγματος στη ζώνη παράθεσης στο πλευρικό τόξο χρησιμοποιούνται υπέρηχοι υψηλής συχνότητας (10-12 MHz), με τη κεφαλή του υπερήχου να τοποθετείται στη μέση μασχαλιαία γραμμή στο επίπεδο του 8ου με 10ου μεσοπλεύριου διαστήματος (85).

Οι ασθενείς μπορούν να αξιολογηθούν όσο αφορά την αναπνευστική τους λειτουργικότητα κατά την ήρεμη, τη βαθιά αναπνοή ή την απότομη εισπνοή (sniff test). Η θέση & η κίνηση του διαφράγματος εξαρτώνται από τη θέση του ασθενή. Η ύπτια θέση ή η ημικαθιστή προτιμώνται λόγω μικρότερης μεταβλητότητας και μεγαλύτερης επαναληψιμότητας (86, 87), μεγαλύτερης μετατόπισης και καλύτερης συσχέτισης με τον εισπνεόμενο όγκο σε σχέση με την καθιστή ή όρθια θέση (88, 89). Επιπρόσθετα, στην ύπτια θέση ανιχνεύεται καλύτερα η παράδοξη κίνηση και περιορίζεται η αντισταθμιστική ενεργητική εκπνοή από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα που μπορεί να καλύπτει τυχόν παράλυση (89).

1.3.1 Εφαρμογές

Οι παρεχόμενες πληροφορίες από τους διάφορους τύπους υπερηχητικών εικόνων είναι εξίσου υψηλής διαγνωστικής αξίας με άλλες μεθόδους. Η υπερηχογραφία του διαφράγματος έχει χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση ασθενών με νευρομυϊκές παθήσεις (90), όπως η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (91, 92) και η μυοπάθεια Duchenne (90, 93).

Πληθώρα ερευνών σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια χρησιμοποίησαν την υπερηχογραφία του διαφράγματος και έδειξαν ότι η μετατόπιση κατά τη βαθιά αναπνοή είναι μειωμένη συγκριτικά με υγιείς και ότι συσχετίζεται με τον ταχέως εκπνεόμενο όγκο αέρα σ' ένα δευτερόλεπτο (FEV1), με τον υπολειπόμενο όγκο αέρα και τη μειωμένη ανοχή στην άσκηση (94-96). Επιπρόσθετα υποστηρίζεται ότι μπορεί να βελτιωθεί με τη συμμετοχή σε πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης (94, 97). Οι Soilemezzi και συνεργάτες έδειξαν ότι αυξάνεται η μετατόπιση του διαφράγματος σε συνθήκες αυξημένων πνευμονικών αντιστάσεων αλλά όχι σε συνθήκες ελαττωμένης ενδοτικής χωρητικότητας (98).

Ωστόσο, το μεγαλύτερο ενδιαφέρον στη χρήση των υπερήχων για τη μελέτη του διαφράγματος παρουσιάζεται στην παρακολούθηση των βαρέως

πασχόντων ασθενών. Συγκεκριμένα, έχει χρησιμοποιηθεί για την πρώιμη ανίχνευση της ατροφίας του διαφράγματος και την παρακολούθηση της κατά την παραμονή σε μηχανικό αερισμό (99, 100) αλλά και στην πρόβλεψη της επιτυχούς αποσωλήνωσης (101).

Πρόσφατα η υπερηχογραφία του διαφράγματος έχει εισχωρήσει στη μελέτη των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια καθώς αναδεικνύεται η εμπλοκή του στη παθοφυσιολογία της νόσου (75-77).

1.3.2 Πλεονεκτήματα

Η υπερηχογραφία φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι των υπολοίπων τεχνικών απεικόνισης, λόγω της απλής και γρήγορης διαδικασίας και της δυνατότητας εφαρμογής επί κλίνης. Επιπλέον, η χρήση της δεν ενέχει γνωστούς κινδύνους για τους εξεταζόμενους και για το προσωπικό. Ιδιαίτερα δεν υπάρχει ο κίνδυνος των γενετικών επιδράσεων. Παράλληλα, παρέχει δυνατότητα δομικής και λειτουργικής αξιολόγησης σε διάφορες θέσεις (102).

1.3.3 Περιορισμοί

Παρόλη τη πρόοδο των τεχνικών της υπερηχογραφίας, η απευθείας απεικόνιση του διαφράγματος και της κίνησής του ενέχει μεθοδολογικές δυσκολίες. Η ακρίβεια της υπερηχογραφικής μέτρησης της διαφραγματικής κίνησης μπορεί να επηρεαστεί κατά τη βαθιά αναπνοή όπου ο κατερχόμενος πνεύμονας μπορεί να καλύψει το διάφραγμα. Αυτό το φαινόμενο είναι ιδιαίτερα συχνό στην αριστερή πλευρά. Για να αντιμετωπιστεί αυτό, προτείνεται η μετατόπιση της κεφαλής ουραία στη κοιλιακή χώρα και η μείωση της γωνία της με το κοιλιακό τοίχωμα ώστε να διατηρείται η κατεύθυνση της δέσμης των υπερήχων κάθετη στο ημιδιάφραγμα. Αυτός ο ελιγμός είναι αποτελεσματικός κυρίως στη δεξιά πλευρά. Στην αριστερή πλευρά, λόγω του μικρού ακουστικού παραθύρου από τον σπλήνα, αλλά και του γαστρικού περιεχομένου, η σωστή καταγραφή μπορεί να μην επιτευχθεί (87, 103, 104). Αντίθετα, η κινητική αξιολόγηση του δεξιού ημιδιαφράγματος μέσω του ηπατικού ακουστικού παραθύρου θεωρείται μια απλή, άνετη, έγκυρη και αξιόπιστη μέθοδος (103).

Επιπρόσθετα, η μέτρηση της μετατόπισης εξαρτάται από την ενεργητική συμμετοχή του ασθενή κατά την εισπνοή και αυτό περιορίζει την ερμηνεία και

τη γενίκευση των φυσιολογικών τιμών και των τιμών διαχωρισμού σε ετερογενείς πληθυσμούς (105). Άλλοι περιορισμοί συνίστανται ο σωματότυπος των ασθενών, η παθολογία στην περιοχή γύρω από το διάφραγμα, οι διαφορές μεταξύ αντρών και γυναικών. Γενικότερα φτωχό ακουστικό παράθυρο που καθιστά αδύνατη τεχνικά την υπερηχογραφική εξέταση αναφέρεται σε ποσοστό 2 έως 10% (85).

2. Ειδικό μέρος

2.1 Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η υπερηχογραφική αξιολόγηση της κίνησης του δεξιού ημιδιαφράγματος και της μυϊκής μάζας του τετρακέφαλου μυός σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, η διερεύνηση της συσχέτισης με την peak VO_2 κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης και η σύγκριση με υγιή πληθυσμό.

2.2 Μεθοδολογία

2.2.1 Πληθυσμός

Στη μελέτη συμμετείχαν 25 περιπατητικοί ασθενείς με ΚΑΔΚΕ που παραπέμφθηκαν από το Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας του Γ.Ν. Ασκληπιείου Βούλας, το χρονικό διάστημα 2016-2019 και 25 υγιείς εθελοντές, αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, ως ομάδα ελέγχου.

Η διατήρηση του απορρήτου των προσωπικών στοιχείων των ατόμων που συμμετείχαν ως υποκείμενα στη μελέτη διασφαλίστηκε πλήρως από την ερευνητική ομάδα και όλες οι διαδικασίες που διεξήχθησαν ήταν σε συμμόρφωση με τη διακήρυξη του Ελσίνκι. Η μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου Ευαγγελισμός και του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γ.Ν. Ασκληπιείου Βούλας. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους πριν από την έναρξη οποιασδήποτε σχετικής με την μελέτη διαδικασίας.

Κριτήρια εισαγωγής: Στην πειραματική ομάδα συμπεριελήφθησαν συμπτωματικοί (NYHA II-III) ασθενείς, κλινικά σταθεροί χωρίς κάποια αλλαγή στη φαρμακευτική τους αγωγή > 6 εβδομάδες, με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (>45%). Στην ομάδα ελέγχου εντάχθηκαν άτομα χωρίς χρόνια ή οξύ νόσημα.

Κριτήρια αποκλεισμού: Από τη μελέτη αποκλείστηκαν αρχικά ασθενείς με: αιμοδυναμικά σχετικές βαλβιδοπάθειες, ασταθή στηθάγχη, νόσους του αναπνευστικού, στεφανιαία νόσος χωρίς θεραπεία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, άλλες παθήσεις με παρόμοια συμπτώματα με την ΚΑ (αναιμία, παθήσεις θυρεοειδή), κλινικά σχετικές μυοσκελετικές παθήσεις, άνοια, αρρυθμιστη υπέρταση, αρρυθμία, νεφρική νόσο, κακοήθειες. Από την πειραματική ομάδα

αποκλείστηκαν, επιπλέον, ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή οξυγονοθεραπεία και από την ομάδα ελέγχου, άτομα με παθολογική κλινική εξέταση. Τέλος αποκλείστηκε από τη μελέτη, πληθυσμός και από τις δύο ομάδες που συμμετείχε συστηματικά σε κάποιο πρόγραμμα άσκησης τους τελευταίους 12 μήνες.

2.2.2 Μετρήσεις

Αρχικά, όλοι οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε κλινική εξέταση με τη λήψη της αρτηριακής πίεσης ηρεμίας, του καρδιακού ρυθμού και του κορεσμού του οξυγόνου. Στη συνέχεια, υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική αξιολόγηση του διαφράγματος και του τετρακέφαλου μυός, ενώ στο τέλος πραγματοποιήθηκε δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης.

Υπερηχογραφική αξιολόγηση διαφράγματος: Για την υπερηχογραφική αξιολόγηση της λειτουργίας του διαφράγματος επιλέχθηκε η μέτρηση της μετατόπισης του δεξιού ημιδιαφράγματος, μέσω του ηπατικού ακουστικού παραθύρου, σύμφωνα με τη μεθοδολογία των Testa και συνεργατών (103). Η διαδικασία περιλάμβανε B- και M- mode υπερηχογραφική μέτρηση της κίνησης του δεξιού ημιδιαφράγματος κατά την ήρεμη (QBr) και τη βαθιά αναπνοή (DBr) σε εκατοστά. Οι συμμετέχοντες τοποθετήθηκαν σε ημικαθιστή θέση με τη γωνία ανάκλισης του κρεβατιού στις 45° και με λυγισμένα γόνατα. Η κεφαλή του υπερήχου (3,5 MHz) τοποθετήθηκε στη δεξιά μεσοκλειδική γραμμή ακριβώς κάτω από το πλευρικό τόξο με κεφαλική κατεύθυνση. Κατά τον B- mode έλεγχο, μέσω του ηπατικού ακουστικού παραθύρου, εμφανίζεται η κάτω κοίλη φλέβα στη δεξιά πλευρά της οθόνης και η χοληδόχος κύστη στην μέση. Σε αυτή τη λήψη, το δεξί ημιδιάφραγμα εμφανίζεται ως μία υπερηχογενής κυρτή γραμμή μεταξύ του πνευμονικού και του ηπατικού παρεγχύματος. Η κορυφή του κυρτώματος, δηλαδή η μέγιστη απόσταση από την κορυφή της οθόνης κατά μήκος της κεφαλοουριαίας γραμμής, αντικατοπτρίζει το μέσο οπίσθιο τμήμα του διαφράγματος, το οποίο εκτελεί και την μέγιστη κίνηση σε αυτή την κατεύθυνση (106). Στη συνέχεια, με τη χρήση M-mode καταγράφηκε η κινητικότητα του δεξιού ημιδιαφράγματος ως μια κυματοειδής γραμμή, περιστρέφοντας ουριαία την κεφαλή του υπερήχου κατά 30°. Κάθε μέτρηση επαναλήφθηκε τρεις φορές και ο μέσος όρος χρησιμοποιήθηκε στην στατιστική ανάλυση.

Υπερηχογραφική αξιολόγηση τετρακέφαλου μυός: Για την υπερηχογραφική αξιολόγηση της λειτουργικότητας του τετρακέφαλου μυός, επιλέχθηκε το κύριο μέλος και μετρήθηκαν η εγκάρσια διατομή του ορθού μηριαίου μυός (RFcsa) σε τετραγωνικά χιλιοστά και το πάχος του τετρακέφαλου μυός (Qt) σε χιλιοστά, σύμφωνα με τη μεθοδολογία των Menon και συνεργατών (107). Οι συμμετέχοντες τοποθετήθηκαν σε ύπτια θέση με κυλινδρικό μαξιλάρι κάτω από την ιγνυακή χώρα. Ως περιοχή ελέγχου ορίστηκε το μέσο της απόστασης μεταξύ του μείζονος τροχαντήρα και της άρθρωσης του γόνατος. Η κεφαλή του υπερήχου (7.5 MHz) τοποθετήθηκε κάθετα στον επιμήκη άξονα του μηριαίου οστού όπου μετρήθηκε με B-mode η εγκάρσια διατομή του ορθού μηριαίου μυός και το πάχος του τετρακέφαλου μυός, ως το μήκος της κάθετης γραμμής από το άνω όριο του μυός μέχρι την επιφάνεια του μηριαίου οστού. Ομοίως, κάθε μέτρηση επαναλήφθηκε τρεις φορές και ο μέσος όρος χρησιμοποιήθηκε στην στατιστική ανάλυση.

Δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης: Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μέγιστη δοκιμασία της καρδιοαναπνευστικής κόπωσης διαδοχικά αυξανόμενου έργου σε κυλιόμενο τάπητα, είτε με αύξηση της ταχύτητας είτε με αύξηση της κλίσης. Στην ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο Bruce, το οποίο χωρίζεται σε διαδοχικά τρίλεπτα στάδια. Στην πειραματική ομάδα εφαρμόστηκε το τροποποιημένο Bruce, το οποίο περιλαμβάνει δύο πιο εύκολα στάδια στην αρχή. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης υπήρχε συνεχής καταγραφή 12ΗΚΓφικών απαγωγών, του κορεσμού με παλμική οξυμετρία και των συμπτωμάτων της δύσπνοιας (RPD) και της κόπωσης (RPE) με τις κλίμακες Borg. Ανά 3 λεπτά γινόταν μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με μηχανικό μανόμετρο. Η επιθυμητή διάρκεια της δοκιμασίας για τη διεξαγωγή έγκυρων αποτελεσμάτων ήταν 6-12 λεπτά ενώ οι συμμετέχοντες ενθαρρύνονταν ώστε να βαδίσουν μέχρι τη μέγιστη κόπωση.

Πριν από τη δοκιμασία, οι εξεταζόμενοι συνδέονταν με μάσκα ανάλυσης εισπνεόμενων εκπνεόμενων αερίων με ρινοπίεστρο, βαθμονομημένη με γνωστό μείγμα αερίων. Με τη μέθοδο αναπνοή – αναπνοή, το λογισμικό του εργοσπιρόμετρου υπολόγιζε τις εξής παραμέτρους: τη κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου (peak VO_2 σε ml/kg/min), την κλίση του αναπνευστικού ισοδύναμου

ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα (VE/VCO_2), το αναπνευστικό πηλίκο (RER) και την αναερόβια ουδό (VAT ml/kg/min).

2.2.3 Εξοπλισμός

Για τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης χρησιμοποιήθηκε το εργοσπιρόμετρο (Cardio2 ULTIMA, Medical Graphics) με το οποίο είναι εξοπλισμένο το Ιατρείο Καρδιακής Αποκατάστασης του Γ.Ν. Ασκληπιείου Βούλας.

Για την υπερηχογραφική μελέτη του διαφράγματος και του τετρακέφαλου μυός χρησιμοποιήθηκε φορητή υπερηχογραφική συσκευή (Signos Portable Ultrasound, Signostics Pty Ltd, 2009-2010).

2.2.4 Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD), οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test ή το Fisher's exact test όπου αυτό ήταν απαραίτητο, ενώ για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων έγινε χρήση του Student's t-test ή του παραμετρικού κριτηρίου Mann-Whitney. Επιπρόσθετα, για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε είτε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson είτε του Spearman (r). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης (r) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5. Ο βαθμός συσχέτισης των διατάσεων μεταξύ των παραμέτρων από τον υπέρηχο και την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης ελέγχθηκε με «partial» συσχετίσεις λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και το φύλο των συμμετεχόντων καθώς και το αν αυτοί έπασχαν από ΚΑΔΚΕ,.

Η ανάλυση πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression analysis) χρησιμοποιήθηκε ώστε να αναδείξει τις πιο σημαντικές παραμέτρους από τον υπέρηχο και την καρδιοαναπνευστική

δοκιμασία κόπωσης που σχετίζονται με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου. Η ανάλυση έγινε με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν συντελεστές εξάρτησης (β) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE). Προκειμένου να διερευνηθεί η διαχωριστική ικανότητα της κορυφαίας πρόσληψης οξυγόνου μεταξύ ασθενών με ΚΑΔΚΕ και υγιών εξεταζόμενων χρησιμοποιήθηκε ROC καμπύλη από την οποία υπολογίστηκε η επιφάνεια (AUC) με το 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της (95%ΔΕ). Επίσης, μέσω της ROC ανάλυσης βρέθηκε για την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου το βέλτιστο σημείο (optimal cut-off) για το διαχωρισμό μεταξύ ασθενών με ΚΑΔΚΕ και υγιών. Γι' αυτό το σημείο υπολογίστηκε η ευαισθησία (Se) και η ειδικότητα (Sp). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

2.3 Αποτελέσματα

2.3.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

Το δείγμα αποτελείται από 50 άτομα, 25 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και 25 υγιείς εθελοντές που αποτελούν την ομάδα ελέγχου. Οι δύο ομάδες ήταν εξομοιωμένες 1:1, ως προς την ηλικία και το φύλο. Στον πίνακα 2.1 που ακολουθεί δίνονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, τα ζωτικά σημεία καθώς επίσης και τα στοιχεία από το ατομικό ιστορικό, ξεχωριστά για την κάθε ομάδα. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΚΑΔΚΕ ήταν 63,5 έτη (SD=12 έτη) και των ατόμων της ομάδας ελέγχου ήταν παρόμοια και ίση με 64,1 έτη (SD=11,9 έτη). Το 68,0% των συμμετεχόντων και των δύο ομάδων ήταν άντρες. Η πλειονότητα των ατόμων και στις δύο ομάδες ήταν παχύσαρκοι με τα ποσοστά να είναι 40,0% για την ομάδα ελέγχου και 56,0% για τους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, χωρίς όμως να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους.

Η μέση συστολική αρτηριακή πίεση των ατόμων της ομάδας ελέγχου ήταν 124,6 mmHg (SD=8,5 mmHg) και των ασθενών με ΚΑΔΚΕ ήταν σημαντικά υψηλότερη και ίση με 132,6 mmHg (SD=10,8 mmHg). Ομοίως, η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση των ατόμων της ομάδας ελέγχου ήταν 76,4 mmHg (SD=6,2 mmHg) και των ασθενών ΚΑΔΚΕ ήταν σημαντικά υψηλότερη και ίση με 83,6 mmHg (SD=9,4 mmHg). Η μέση καρδιακή συχνότητα των ατόμων της ομάδας ελέγχου ήταν 80 bpm (SD=6 bpm), ενώ των ασθενών με ΚΑΔΚΕ ήταν σημαντικά χαμηλότερης και ίση με 73,6 bpm (SD=8,2 bpm).

Επιπλέον, τα ποσοστά υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη και κολπικής μαρμαρυγής ήταν μηδενικά στην ομάδα ελέγχου, ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΚΑΔΚΕ ήταν σημαντικά υψηλότερα και ίσα με 68,0%, 28,0%, 36,0% και 40% αντίστοιχα. Το 80,0% των ασθενών με ΚΑΔΚΕ ήταν στην κατηγορία II της κατάταξης NYHA. Το 16% της ομάδας ελέγχου και το 72% των ασθενών με ΚΑΔΚΕ λάμβανε β-αναστολείς. Κανένα από τα άτομα της ομάδας ελέγχου δεν λάμβανε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ), ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (ΑRΒs), διουρητικά, αναστολείς διαύλου ασβεστίου (CCBs) και ανταγωνιστές υποδοχέα

αλδοστερόνης (MRAs). Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ ήταν 40%, 48%, 68,0%, 24% και 36,0%.

Πίνακας 2.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά υγιών εθελοντών και ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

	Ομάδα		P [‡]
	Υγιείς εθελοντές	Ασθενείς με ΚΑΔΚΕ	
	N (%)	N (%)	
Ηλικία, έτη, mean (SD)	64.1 (11.9)	63.5 (12.0)	0.859 [‡]
Φύλο			
Άρρεν	17 (68.0)	17 (68.0)	1.000
Θήλυ	8 (32.0)	8 (32.0)	
ΔΜΣ, Kg/m ²			
Φυσιολογικοί	7 (28.0)	6 (24.0)	0.488
Υπέρβαροι	8 (32.0)	5 (20.0)	
Παχύσαρκοι	10 (40.0)	14 (56.0)	
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg, mean (SD)	124.6 (8.5)	132.6 (10.8)	0.003 [*]
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg, mean (SD)	76.4 (6.2)	83.6 (9.4)	0.003 [*]
Καρδιακός ρυθμός, bpm, mean (SD)	80 (6.0)	73.6 (8.2)	<0.001 [‡]
Υπέρταση	0 (0.0)	17 (68.0)	<0.001
Δυσλιπιδεμία	0 (0.0)	7 (28.0)	0.010 ^{**}
Σακχαρώδης διαβήτης	0 (0.0)	9 (36.0)	0.002 ^{**}
Κολπική μαρμαρυγή	0 (0.0)	10 (40)	<0.001
ΝΥΗΑ			
II	n/a	20 (80.0)	-
III	n/a	5 (20.0)	
Βήτα αναστολείς	4 (16.0)	18 (72.0)	<0.001
ΑΜΕΑ	0 (0.0)	10 (40)	<0.001
ΑRΒs	0 (0.0)	12 (48)	<0.001
Διουρητικά	0 (0.0)	17 (68.0)	<0.001
CCBs	0 (0.0)	6 (24)	0.022 ^{**}
MRAs	0 (0.0)	9 (36)	0.002 ^{**}
ΚΕ, %, mean (SD)	63.4 (2.8)	53.3 (7.1)	0.308 [*]
IVS, mm, median (IQR)	9 (9 – 9)	11 (11 – 12)	<0.001 ^{‡‡}
PS, mm, median (IQR)	9 (9 – 9)	11 (11 – 11.5)	<0.001 ^{‡‡}
E, m/sec, median (IQR)	0.7 (0.6 – 0.8)	0.7 (0.5 – 0.8)	0.521 ^{‡‡}
A, m/sec, median (IQR)	0.5 (0.5 – 0.6)	0.7 (0.6 – 0.8)	<0.001 ^{‡‡}
E', m/sec, median (IQR)	9 (9 – 10)	7 (6 – 7)	<0.001 ^{‡‡}
DT, msec, median (IQR)	200 (185 – 210)	230 (200 – 282)	0.004 ^{‡‡}

[‡]Pearson's chi-square test; ^{*}Student's t-test; ^{**}Fisher's exact test; ΚΑΔΚΕ, Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης; SD, Τυπική απόκλιση; ΔΜΣ, Δείκτης μάζας σώματος; mmHg, χιλιοστά στήλης υδραργύρου; bpm, παλμοί το λεπτό; ΝΥΗΑ, New York Heart Association; ΑΜΕΑ, Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης; ΑRΒs, Ανταγωνιστές υποδοχών αγγειοτενσίνης II; CCBs, Αναστολείς διαύλου ασβεστίου; MRAs, Ανταγωνιστές υποδοχέα αλδοστερόνης; ΚΕ, Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; IVS, Μεσοκοιλιακό διάφραγμα; PS, Οπίσθιο τοίχωμα; E, E κύμα διαμυροειδικής ροής; A, A κύμα διαμυροειδικής ροής; E', Ιστική ταχύτητα πλαγίου τμήματος μυροειδικού δακτυλίου; DT, Χρόνος επιβράδυνσης της ροής.

2.3.2 Σύγκριση μεταβλητών

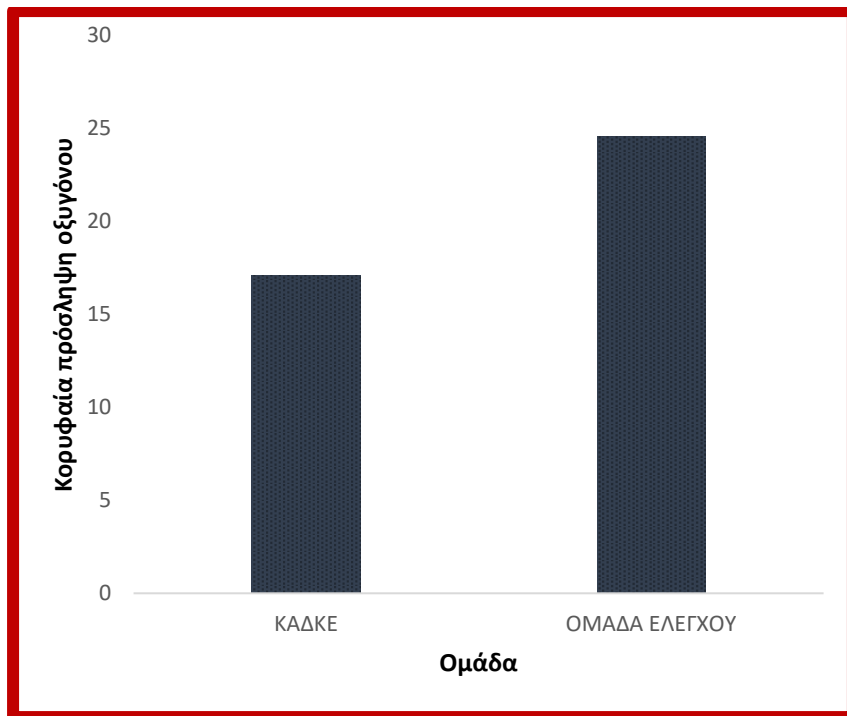
Υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε όλες τις εργοσπιρομετρικές και υπερηχογραφικές παραμέτρους καθώς και στην δύσπνοια μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 2.2). Παρατηρείται ότι η κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου (Σχήμα 2.1), το αναπνευστικό πηλίκο (RER) και η αναερόβια ουδός (VAT) ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, το VE/VCO_2 ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ. Οι μετρήσεις που αφορούσαν στη δύσπνοια (RPD) με τη κλίμακα Borg ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά για την κόπωση (RPE). Η εγκάρσια διατομή (Σχήμα 2.2) και το πάχος (Σχήμα 2.3) του τετρακέφαλου μυός, καθώς και η μετατόπιση του δεξιού ημιδιαφράγματος κατά την ήρεμη και βαθιά αναπνοή (Σχήμα 2.4) ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ.

Πίνακας 2.2. Σύγκριση των παραμέτρων της δοκιμασίας της καρδιοαναπνευστικής κόπωσης και της υπερηχογραφικής αξιολόγησης του τετρακέφαλου μυός και του διαφράγματος, μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με ΚΑΔΚΕ.

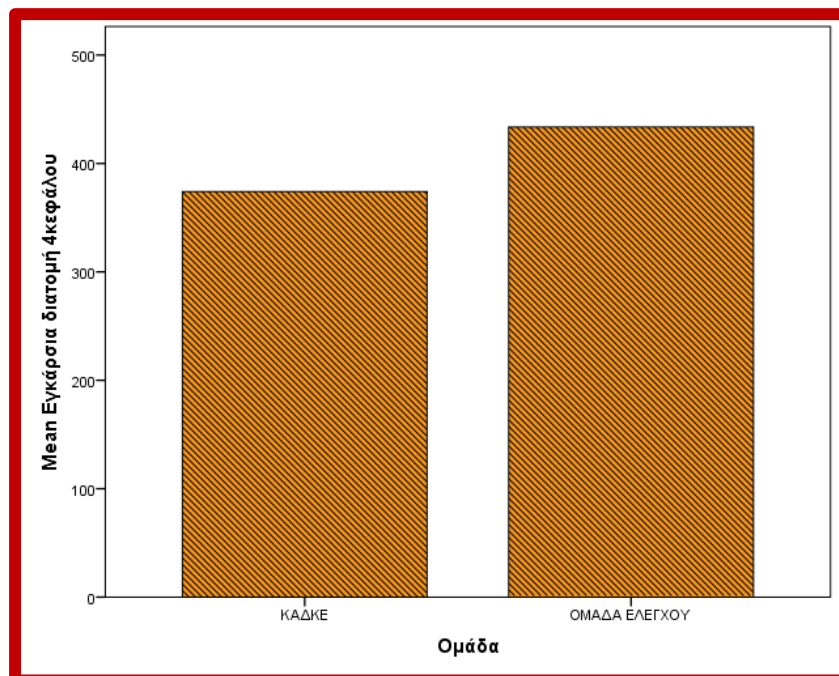
	Ομάδα				Μέση διαφορά (SD)	P Student's t-test	Effect size
	Ελέγχου		Ασθενείς με ΚΑΔΚΕ				
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)			
Peak VO₂ ml/kg/min	24,5 (4,5)	24 (21,3 – 27,7)	17,1 (4,1)	17 (14,7 – 19,9)	-7,4 (4,3)	<0,001	1,74
VE/VCO₂	27,6 (2,7)	27 (26 – 29)	29,6 (4,5)	29 (27 – 34)	2,1 (3,7)	0,050	0,56
RER	1,23 (0,14)	1,2 (1,15 – 1,26)	1,15 (0,14)	1,14 (1,1 – 1,25)	-0,1 (0,1)	0,046	0,58
VAT ml/kg/min	69,9 (9,9)	72 (64 – 77)	55,5 (13)	54 (46 – 66)	-14,4 (11,5)	<0,001	1,25
RPD	0,3 (0,6)	0 (0 – 0)	4 (2)	4 (2 – 6)	3,7 (1,5)	<0,001++	2,52
RPE	15,7 (1,1)	15 (15 – 17)	16,3 (1,1)	17 (15 – 17)	0,6 (1,1)	0,088	0,49
RFcsa mm ²	433,6 (24,6)	430 (420 – 450)	374 (34,5)	370 (350 – 400)	-59,6 (30)	<0,001	1,99
Qt mm	21,5 (0,9)	21,3 (21,1 – 21,8)	20,1 (1)	20,1 (19,2 – 20,9)	-1,4 (0,9)	<0,001	1,50
QBr cm	1,36 (0,22)	1,32 (1,25 – 1,48)	1,09 (0,23)	1,04 (0,9 – 1,18)	-0,3 (0,2)	<0,001	1,23
DBr cm	5,8 (0,9)	5,8 (5,4 – 6,3)	4,2 (0,6)	4,2 (3,7 – 4,6)	-1,6 (0,8)	<0,001	2,08

++Mann-Whitney test; Peak VO₂, Κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου; VE/VCO₂, Κλίση του αναπνευστικού ισοδύναμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα; RER, Αναπνευστικό πηλίκιο; VAT, Αναερόβια ουδός; RPD, Κλίμακα Borg για δύσπνοια; RPE, Κλίμακα Borg για κόπωση; RFcsa, Εγκάρσια διατομή ορθού μηριαίου; Qt, Πάχος τετρακέφαλου μυός; QBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά την ήρεμη αναπνοή; DBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή

Υπερηχογραφική αξιολόγηση του διαφράγματος σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ

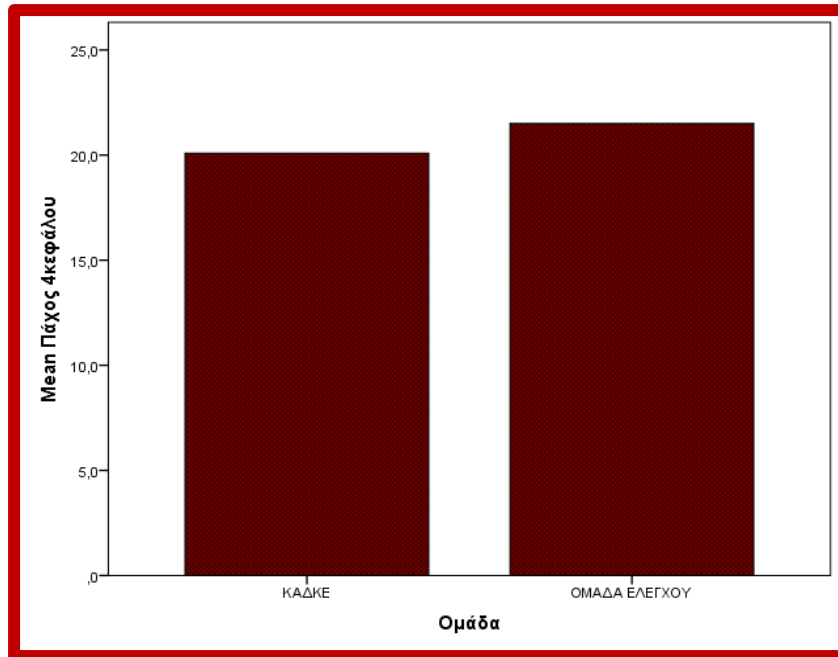


Σχήμα 2.1. Η κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου ξεχωριστά για τις δύο ομάδες.

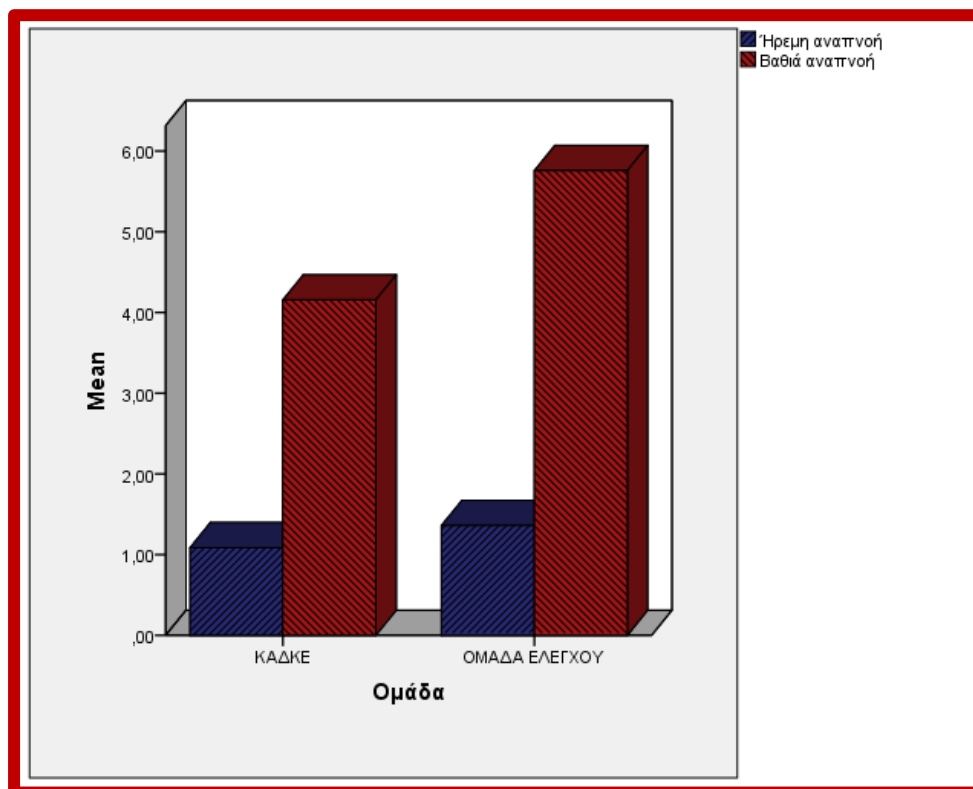


Σχήμα 2.2. Η εγκάρσια διατομή του τετρακέφαλου μύος συγκριτικά για τις δύο ομάδες.

Υπερηχογραφική αξιολόγηση του διαφράγματος σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ



Σχήμα 2.3. Το πάχος του τετρακέφαλου μύος συγκριτικά για τις δύο ομάδες.



Σχήμα 2.4. Η μέση τιμή της μετατόπισης του διαφράγματος κατά την ήρεμη και τη βαθιά αναπνοή, συγκριτικά για τις δύο ομάδες.

2.3.3 Συσχέτιση μεταβλητών

Υπήρξε σημαντική συσχέτιση της κορυφαίας πρόσληψης οξυγόνου με όλους τους δείκτες από τον υπέρηχο και την εργοσπιρομετρία. Λαμβάνοντας υπόψη την ομάδα, το φύλο και την ηλικία των συμμετεχόντων βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της Peak VO₂, RPD, RFcsa, Qt, QBr και DBr στο σύνολο του πληθυσμού (Πίνακας 2.3). Συγκεκριμένα, όσο υψηλότερη ήταν η κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου τόσο υψηλότερες ήταν οι τιμές στην εγκάρσια διατομή, στο πάχος του τετρακέφαλου μυός και στην μετατόπιση του διαφράγματος κατά την ήρεμη και τη βαθιά αναπνοή. Επιπροσθέτως, χαμηλότερες τιμές στην δύσπνοια σχετίζονταν με σημαντικά υψηλότερες τιμές σε QBr και DBr στους ασθενείς ενώ στην ομάδα ελέγχου με την RFcsa. Ομοίως, υπάρχει σημαντική συσχέτιση της peak VO₂ με την RFcsa, Qt, QBr και DBr τόσο στην ομάδα ελέγχου (Πίνακας 2.4) όσο και στην ομάδα των ασθενών με ΚΑΔΚΕ (Πίνακας 2.5) ξεχωριστά.

Πίνακας 2.3. Οι μερικοί συντελεστές συσχέτισης του Pearson μεταξύ των παραμέτρων του υπερήχου και της εργοσπιρομετρίας για το σύνολο του δείγματος, λαμβάνοντας υπόψη την ομάδα, το φύλο και την ηλικία των συμμετεχόντων.

		VE/CO ₂	RER	VAT ml/kg/min	RPD	RPE	RFcsa mm ²	Qt mm	QBr cm	DBr cm
Peak VO ₂ ml/kg/min	r	0,16	0,16	0,09	-0,60	0,05	0,31	0,36	0,47	0,71
	P	0,280	0,274	0,548	<0,001	0,756	0,034	0,012	0,001	0,000
VE/CO ₂	r	1,00	0,02	0,06	-0,07	0,08	-0,09	-0,03	0,12	0,06
	P		0,892	0,707	0,617	0,571	0,531	0,825	0,436	0,676
RER	r		1,00	-0,13	-0,32	0,24	0,13	-0,04	0,11	0,23
	P			0,398	0,029	0,108	0,378	0,802	0,481	0,117
VAT ml/kg/min	r			1,00	-0,42	-0,31	-0,01	0,05	-0,14	-0,11
	P				0,003	0,031	0,973	0,720	0,353	0,455
RPD	r				1,00	0,26	-0,20	-0,32	-0,40	-0,34
	P					0,079	0,183	0,030	0,005	0,021
RPE	r					1,00	-0,16	-0,02	-0,13	0,10
	P						0,278	0,899	0,398	0,504
RFcsa mm ²	r						1,00	0,28	0,30	0,44
	P							0,055	0,040	0,002
Qt mm	r							1,00	0,37	0,27
	P								0,011	0,063
QBr cm	r								1,00	0,38
	P									0,008

Peak VO₂, Κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου; VE/CO₂, Κλίση του αναπνευστικού ισοδύναμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα; RER, Αναπνευστικό πηλίκο; VAT, Αναερόβια ουδός; RPD, Κλίμακα Borg για δύσπνοια; RPE, Κλίμακα Borg για κόπωση; RFcsa, Εγκάρσια διατομή ορθού μηριαίου; Qt, Πάχος τετρακέφαλου μύος; QBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά την ήρεμη αναπνοή; DBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή.

Πίνακας 2.4. Οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson μεταξύ των παραμέτρων του υπερήχου και της εργοσπιρομετρίας για την ομάδα ελέγχου

		VE/VCO ₂	RER	VAT ml/kg/min	RPD	RPE	RFcsa mm ²	Qt mm	QBr cm	DBr cm
Peak VO ₂ ml/kg/min	r	-0,21	0,19	-0,29	-0,27‡	0,33	0,55	0,60	0,60	0,75
	P	0,309	0,368	0,164	0,194	0,108	0,005	0,002	0,001	<0,001
VE/VCO ₂	r	1,00	0,10	0,07	0,30‡	0,29	-0,30	-0,31	-0,20	0,00
	P		0,631	0,747	0,146	0,155	0,141	0,126	0,343	0,996
RER	r		1,00	-0,33	-0,38‡	0,60	0,27	0,09	0,21	0,25
	P			0,108	0,064	0,001	0,188	0,654	0,305	0,219
VAT ml/kg/min	r			1,00	0,10‡	-0,48	-0,23	-0,38	-0,58	-0,25
	P				0,640	0,016	0,273	0,063	0,003	0,222
RPD	r					-0,03‡	-0,45‡	-0,32‡	-0,21‡	-0,31‡
	P					0,886	0,023	0,117	0,323	0,126
RPE	r					1,00	-0,01	0,16	0,38	0,21
	P						0,973	0,453	0,060	0,317
RFcsa mm ²	r						1,00	0,43	0,55	0,63
	P							0,034	0,004	0,001
Qt mm	r							1,00	0,58	0,36
	P								0,003	0,079
QBr cm	R								1,00	0,50
	P									0,011

‡συντελεστής συσχέτισης του Spearman; Peak VO₂, Κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου; VE/VCO₂, Κλίση του αναπνευστικού ισοδύναμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα; RER, Αναπνευστικό πηλίκο; VAT, Αναερόβια ουδός; RPD, Κλίμακα Borg για δύσπνοια; RPE, Κλίμακα Borg για κόπωση; Rfcsa, Εγκάρσια διατομή ορθού μηριαίου; Qt, Πάχος τετρακέφαλου μυός; QBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά την ήρεμη αναπνοή; DBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή.

Πίνακας 2.5. Συντελεστές συσχέτισης Pearson παραμέτρων του υπερήχου και της εργοσπιρομετρίας για την ομάδα των ασθενών με ΚΑΔΚΕ.

		VE/VCO ₂	RER	VAT ml/kg/min	RPD	RPE	RFcsa mm ²	Qt mm	QBr cm	DBr cm
Peak VO ₂	R	-0,12	0,21	0,36	-0,66‡	-0,37	0,42	0,50	0,62	0,68
	P	0,572	0,304	0,082	<0,001	0,068	0,035	0,010	0,001	<0,001
ml/kg/min	R	1,00	-0,13	0,05	-0,13‡	0,01	-0,33	-0,29	-0,18	-0,18
	P		0,547	0,808	0,537	0,953	0,104	0,157	0,393	0,383
VE/VCO ₂	R		1,00	0,00	-0,26‡	-0,13	0,12	-0,01	0,11	0,28
	P			0,992	0,202	0,551	0,577	0,979	0,604	0,169
RER	R			1,00	-0,62‡	-0,21	-0,08	0,25	0,13	-0,02
	P				0,001	0,321	0,695	0,221	0,543	0,941
VAT ml/kg/min	R					0,43‡	-0,09‡	-0,28‡	-0,57‡	-0,50‡
	P					0,033	0,684	0,176	0,003	0,010
RPD	R					1,00	-0,20	-0,23	-0,63	-0,12
	P						0,339	0,263	0,001	0,576
RPE	R						1,00	0,56	0,55	0,42
	P							0,003	0,005	0,039
RFcsa mm ²	R							1,00	0,55	0,44
	P								0,005	0,027
Qt mm	R								1,00	0,46
	P									0,022
QBr cm	R									
	P									

‡συντελεστής συσχέτισης του Spearman; Peak VO₂, Κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου; VE/VCO₂, Κλίση του αναπνευστικού ισοδύναμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα; RER, Αναπνευστικό πηλίκο; VAT, Αναερόβια ουδός; RPD, Κλίμακα Borg για δύσπνοια; RPE, Κλίμακα Borg για κόπωση; Rfcsa, Εγκάρσια διατομή ορθού μηριαίου; Qt, Πάχος τετρακέφαλου μυός; QBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά την ήρεμη αναπνοή; DBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή.

2.3.4 Πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση

Προκειμένου να ελεγχθεί, ποιοι παράγοντες από τον υπέρηχο του διαφράγματος και του τετρακέφαλου μυός και την εργοσπιρομετρία σχετίζονταν περισσότερο με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου έγινε ανάλυση πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου. Στο μοντέλο αυτό εισήχθησαν όλοι οι παράγοντες του υπερήχου και της εργοσπιρομετρίας, όπου με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης αφαίρεσης διατηρήθηκαν μέσα στο μοντέλο οι πιο σημαντικοί από αυτούς.

Για το σύνολο του πληθυσμού, από τους παράγοντες του υπερήχου και της εργοσπιρομετρίας, η μετατόπιση του διαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή, την ήρεμη αναπνοή και η δύσπνοια βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου (Πίνακας 2.6). Συγκρίνοντας τους τρεις δείκτες, το DBr είχε μεγαλύτερη βαρύτητα ως προς τη συσχέτιση με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου καθώς είχε υψηλότερο τυποποιημένο συντελεστή εξάρτησης (κατ' απόλυτη τιμή) σε σύγκριση με τους άλλους δύο δείκτες (Σχήμα 2.5). Ακολουθεί η RPD και μετά η QBr, αν και είχαν σχεδόν ίδιο τυποποιημένο συντελεστή εξάρτησης.

Πίνακας 2.6. Οι παράγοντες που σχετίζονταν περισσότερο με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου, για το σύνολο του δείγματος.

	β^+	SE $^{++}$	$b\ddagger$	P
DBr cm	2,53	0,51	0,50	<0,001
QBr cm	5,50	1,92	0,25	0,006
RPD	-0,62	0,23	-0,26	0,009

+συντελεστής εξάρτησης ++τυπικό σφάλμα ‡τυποποιημένος συντελεστής εξάρτησης; DBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή; QBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά την ήρεμη αναπνοή; RPD, Κλίμακα Borg για δύσπνοια.

Στην ομάδα ελέγχου, η μετατόπιση του διαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή και το πάχος του τετρακέφαλου μυός βρέθηκαν να σχετίζονται περισσότερο με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου (Πίνακας 2.7).

Συγκρίνοντας τους δύο δείκτες, η DBr είχε μεγαλύτερη βαρύτητα ως προς τη συσχέτιση με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου καθώς είχε υψηλότερο τυποποιημένο συντελεστή εξάρτησης (κατ' απόλυτη τιμή) σε σύγκριση με το Qt.

Πίνακας 2.7. Οι παράγοντες που σχετίζονταν περισσότερο με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου, για την ομάδα ελέγχου.

	$\beta+$	SE++	$b\ddagger$	P
DBr	2,98	0,61	0,62	<0,001
Qt	1,93	0,65	0,38	0,007

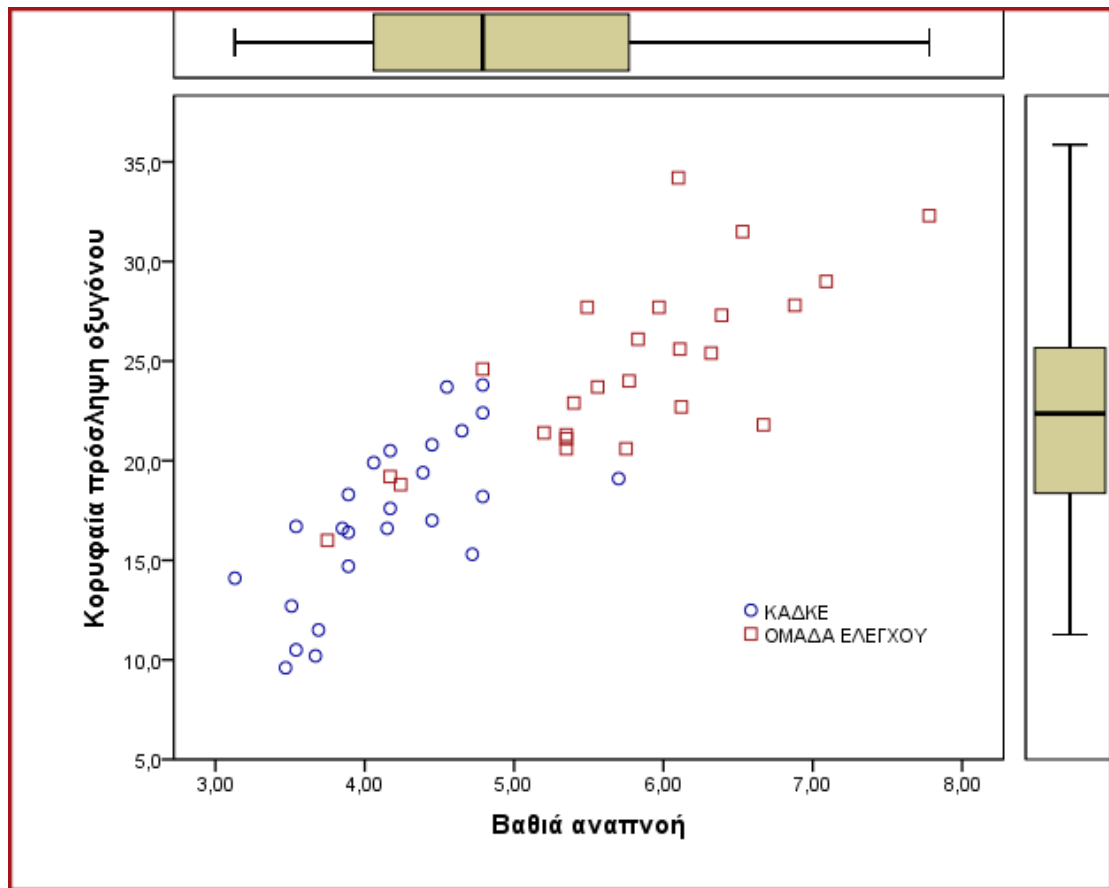
+συντελεστής εξάρτησης ++τυπικό σφάλμα ‡τυποποιημένος συντελεστής εξάρτησης; DBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή; Qt, Πάχος τετρακέφαλου μυός.

Στην ομάδα των ασθενών με ΚΑΔΚΕ, η μετατόπιση του διαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή και η δύσπνοια βρέθηκαν να σχετίζονται περισσότερο με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου (Πίνακας 2.8).

Πίνακας 2.8. Οι παράγοντες που σχετίζονταν περισσότερο με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου, για την ομάδα των ασθενών με ΚΑΔΚΕ.

	$\beta+$	SE++	$b\ddagger$	P
RPD	-1,11	0,28	-0,54	0,001
DBr	2,48	0,98	0,35	0,019

+συντελεστής εξάρτησης ++τυπικό σφάλμα ‡τυποποιημένος συντελεστής εξάρτησης; RPD, Κλίμακα Borg για δύσπνοια DBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή.



Σχήμα 2.5. Η μετατόπιση του διαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή παρουσιάζει τη μεγαλύτερη βαρύτητα ως προς τη συσχέτιση με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου στο σύνολο του πληθυσμού, αλλά και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά.

2.3.5 Παχυσαρκία

Ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά, όσο αφορά τον ΔΜΣ, μεταξύ των 2 ομάδων, εξετάστηκε περαιτέρω το αν η παχυσαρκία επηρεάζει τις υπερηχογραφικές και εργοσπιρομετρικές παραμέτρους (Πίνακας 2.9). Οι παχύσαρκοι συμμετέχοντες παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές μόνο στη δύσπνοια. Η peak VO₂ και το DBr, του παχύσαρκου πληθυσμού, παρουσίασαν οριακά μειωμένη τιμή, αλλά όχι στατιστικά σημαντική.

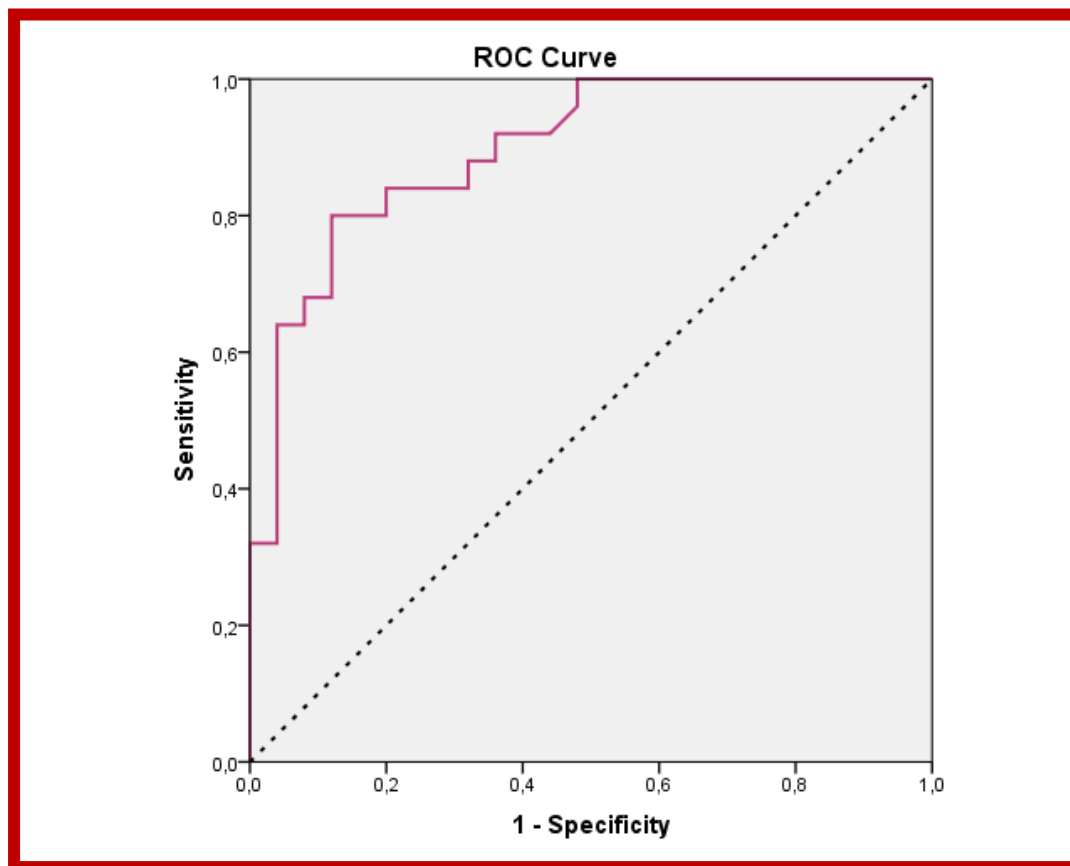
Πίνακας 2.9. Η επίδραση της παχυσαρκίας στις παραμέτρους του υπερήχου και της εργοσπιρομετρίας.

	Παχυσαρκία				P Student's t-test
	Όχι		Ναι		
	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	
VO ₂ peak					
ml/kg/min	22.3 (5.6)	22.6 (19.1 – 25.4)	19.2 (5.4)	18.8 (15.9 – 21.6)	0.056
VE/VCO ₂ slope	28.8 (3.8)	28 (26 – 31)	28.3 (3.9)	27.5 (25.5 – 30)	0.640
RER	1.2 (0.17)	1.17 (1.13 – 1.25)	1.19 (0.12)	1.19 (1.11 – 1.29)	0.888
VAT ml/kg/min	62.4 (11.8)	60 (52 – 73)	63 (15.5)	68.5 (47.5 – 74)	0.882
RPD	1.5 (2.1)	0.5 (0 – 3)	2.9 (2.5)	2 (0.5 – 5.5)	0.046
RPE	16.2 (1.2)	17 (15 – 17)	15.8 (1.2)	15 (15 – 17)	0.334
Rfcsa mm ²	408.1 (40.5)	420 (380 – 440)	399.2 (44.5)	400 (365 – 430)	0.462
Qt mm	20.9 (1.1)	21.2 (20.2 – 21.6)	20.7 (1.3)	20.9 (20 – 21.3)	0.739
QBr cm	1.24 (0.25)	1.22 (1.05 – 1.46)	1.2 (0.27)	1.18 (0.97 – 1.32)	0.621
DBr cm	5.2 (1.1)	5.4 (4.2 – 5.8)	4.7 (1)	4.4 (3.9 – 5.4)	0.092

Peak VO₂, Κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου; VE/VCO₂, Κλίση του αναπνευστικού ισοδύναμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα; RER, Αναπνευστικό πηλίκο; VAT, Αναερόβια ουδός; RPD, Κλίμακα Borg για δύσπνοια; RPE, Κλίμακα Borg για κόπωση; Rfcsa, Εγκάρσια διατομή ορθού μηριαίου; Qt, Πάχος τετρακέφαλου μυός; QBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά την ήρεμη αναπνοή; DBr, Μετατόπιση δεξιού ημιδιαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή.

2.3.6 Roc ανάλυση

Έγινε ανάλυση ROC προκειμένου να διερευνηθεί η διαχωριστική ικανότητα της κορυφαίας πρόσληψης οξυγόνου μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και υγιών εθελοντών (Σχήμα 2.6). Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν 0,90 (95% ΔΕ: 0,81-0,98) με $p < 0,001$, υποδηλώνοντας σημαντική διαχωριστική ικανότητα. Σαν βέλτιστο σημείο διαχωρισμού βρέθηκε το 20,6 ml/kg/min με ευαισθησία 80,0% και ειδικότητα 88%.



Σχήμα 2.6. Η καμπύλη ROC για τη διαχωριστική ικανότητα της κορυφαίας πρόσληψης οξυγόνου μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και υγιών εθελοντών.

2.4 Συζήτηση

Απ' όσο γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εστίασε στην άμεση αξιολόγηση της λειτουργικότητας του διαφράγματος αλλά και του τετρακέφαλου μυός με τη χρήση της υπερηχογραφίας, σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και σε υγιείς εθελοντές αντίστοιχου φύλου και ηλικίας. Επιπρόσθετα, οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μέγιστη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης για να αξιολογηθεί η ανοχή τους στην άσκηση. Τα δεδομένα τα οποία προέκυψαν από τη μελέτη υποδηλώνουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, τόσο στο διάφραγμα, όσο και στον τετρακέφαλο μυ, οι οποίες σχετίζονται με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου.

2.4.1 Δυσλειτουργία διαφράγματος και τετρακέφαλου μυός στη ΚΑΔΚΕ

Αν και οι πολλαπλές επιπτώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης στους σκελετικούς μύες των κάτω άκρων και του διαφράγματος είναι καλά τεκμηριωμένες, στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης υπάρχουν τόσο ελλιπή όσο και ασαφή δεδομένα (108). Μια εργαστηριακή μελέτη σε ποντίκια, έδειξε ότι οι αλλαγές σε μοριακό επίπεδο που σχετίζονται με τη μυϊκή ατροφία είναι πιο έντονες στην καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα παρά στην ΚΑΔΚΕ και αφορούν κυρίως τα άκρα και όχι το διάφραγμα (72). Συνεπώς, δημιουργήθηκε η εντύπωση ότι το διάφραγμα επηρεάζεται λιγότερο, λόγω της συνεχούς ενεργοποίησής του, η οποία εντείνεται με τη αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας κατά την δύσπνοια και την κόπωση, ενώ αντιθέτως, οι μύες των άκρων είναι πιο ευάλωτοι καθώς χρησιμοποιούνται λιγότερο. Ωστόσο, οι Bowen και συνεργάτες έδειξαν ότι η ΚΑΔΚΕ επιφέρει μοριακές και ιστολογικές αλλαγές στους μύες των άκρων αλλά και στο διάφραγμα (74).

Πρόσφατες μελέτες επαλήθευσαν την μειωμένη λειτουργία των εισπνευστικών μυών στην ΚΑΔΚΕ. Συγκεκριμένα, οι Spiesshoefer και συνεργάτες υποστήριξαν ότι η καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζει το διάφραγμα ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης (77), ενώ οι Hamazaki και συνεργάτες αναφέρουν ότι το 39,1% των ασθενών με ΚΑΔΚΕ παρουσιάζουν μειωμένη εισπνευστική δύναμη, η οποία αποτελεί και ανεξάρτητο προγνωστικό

παράγοντα θνησιμότητας (62). Αξίζει να σημειωθεί, η δυσλειτουργία του διαφράγματος μέσω υπερηχογραφικής αξιολόγησης φαίνεται να συσχετίζεται με τη μειωμένη ανοχή στην άσκηση κατά την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης (75, 76). Αντίθετα, οι Palau και συνεργάτες (73), στη μοναδική έως τώρα μελέτη, σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, που διερεύνησε τη σχέση της δύναμης των εισπνευστικών μυών με τη peak $\dot{V}O_2$ η οποία αποτελεί τον πρωταρχικό δείκτη μειωμένης ανοχής στην άσκηση και πτωχής πρόγνωσης (40), δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, ενισχύουν τις ανωτέρω ενδείξεις εμφάνισης διαφραγματικής δυσλειτουργίας συγκριτικά με τους υγιείς συμμετέχοντες η οποία, όμως, σε αντίθεση με τους Palau και συνεργάτες, συνδέεται απευθείας με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου και τη δύσπνοια. Μια πιθανή εξήγηση του ότι οι Palau και συνεργάτες δεν έδειξαν συσχέτιση με τη peak $\dot{V}O_2$ σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη, είναι ότι η MIP περιλαμβάνει εκτός από το διάφραγμα και την ενεργοποίηση των έξω μεσοπλευρίων και των επικουρικών εισπνευστικών μυών. Κατά συνέπεια, δεν αποκλείεται πολλοί ασθενείς με φυσιολογική MIP, να έχουν μειωμένη κινητικότητα του διαφράγματος η οποία αντισταθμίζεται από αυξημένη ενεργοποίηση των υπόλοιπων μυών. Επίσης, συγκριτικά με την υπερηχογραφική μέτρηση της κινητικότητας του διαφράγματος, η MIP έγκειται περισσότερο στην καλή συνεργασία των εξεταζόμενων, πολλοί εκ των οποίων δυσκολεύονται να εκτελέσουν σωστά τη διαδικασία. Παρόλα αυτά υπάρχουν ενδείξεις σε ογκολογικούς ασθενείς ότι η MIP παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τη μετατόπιση του διαφράγματος (109).

Το γεγονός ότι η μετατόπιση του διαφράγματος στην ήρεμη και βαθιά αναπνοή σχετίζεται με την peak $\dot{V}O_2$ σε αντίθεση με τη MIP των Palau και συνεργατών (73) αναδεικνύει το ρόλο της υπερηχογραφικής εκτίμησης της κινητικότητας του διαφράγματος τόσο για την αξιολόγηση των εισπνευστικών μυών όσο και για την εκτίμηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων και της πρόγνωσης της ΚΑΔΚΕ.

Όσο αφορά τον τετρακέφαλο μυ, μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε μεγάλο δείγμα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έδειξε ότι η μειωμένη δύναμή

του σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση (110). Παράλληλα, οι Kitzman και συνεργάτες μελέτησαν με βιοψία τον έξω πλατύ μυ σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ και αναφέρουν ότι η αλλαγή στην κατανομή των μυϊκών ινών αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της peak VO_2 (60). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η μειωμένη δύναμη (76) και η μειωμένη μυϊκή μάζα του τετρακέφαλου μυός (75) σχετίζεται με μειωμένη εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που παρέχει υπερηχογραφικά δεδομένα της εγκάρσιας διατομής του ορθού μηριαίου και του πάχους του τετρακέφαλου μυός σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ. Έτσι, ενισχύονται οι ανωτέρω ενδείξεις, καθώς παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά και σημαντική συσχέτιση με την peak VO_2 .

Η δύσπνοια κατά την κόπωση αποτελεί επίσης σημαντικό σύμπτωμα της ΚΑΔΚΕ (111). Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι η δύσπνοια συνδέεται με την μετατόπιση του διαφράγματος κατά την ήρεμη και τη βαθιά αναπνοή μόνο στην ομάδα των ασθενών με ΚΑΔΚΕ, ενώ στην ομάδα ελέγχου σχετίζεται με την εγκάρσια διατομή του τετρακέφαλου μυός.

Επιπρόσθετα, η μετατόπιση του διαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή (DBr) βρέθηκε ότι συσχετίζεται περισσότερο με τη κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου, τόσο στο σύνολο του πληθυσμού, όσο και στη κάθε ομάδα ξεχωριστά. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα ελέγχου η DBr παρουσίασε τη μεγαλύτερη συσχέτιση και ακολούθησε το πάχος του τετρακέφαλου μυός (Qt). Στους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, όμως, υψηλή συσχέτιση παρουσίασαν μόνο η δύσπνοια και η DBr. Όθεν, συνεπάγεται ότι η δυσλειτουργία του διαφράγματος επηρεάζει περισσότερο τη δύσπνοια και την μειωμένη ανοχή στην άσκηση, των ασθενών με ΚΑΔΚΕ ή προηγείται από τον τετρακέφαλο μυ και χρήζει ιδιαίτερης προσοχής θεραπευτικά και προγνωστικά. Αυτό ενισχύει αφενός την παρατήρηση των Bowen και συνεργατών ότι στη ΚΑΔΚΕ το διάφραγμα και οι μύες των άκρων δεν επηρεάζονται με παρόμοιο τρόπο (74), και αφετέρου τις αναφορές των Foster και συνεργατών ότι το διάφραγμα επηρεάζεται στα αρχικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας λόγω νεουρορμονικών αλλαγών που δεν παρατηρούνται στους μύες των άκρων (112). Επιπλέον συνάδει με παλαιότερες ενδείξεις σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

που υποστηρίζουν ότι η ατροφία του διαφράγματος προηγείται της ατροφίας του τετρακέφαλου μυός (113).

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι τα προηγούμενα υπερηχογραφικά δεδομένα για την δυσλειτουργία του διαφράγματος αφορούσαν μεγαλύτερους ηλικιακά (77), πιο επιβαρυσμένους (76) και σε οξύ στάδιο νοσηλείας (75) ασθενείς με ΚΑΔΚΕ. Ομοίως και τα δεδομένα για την ατροφία του τετρακέφαλου μυός (60, 75, 110). Αντίθετα, η μελέτη αυτή παρέχει τις πρώτες ενδείξεις δυσλειτουργίας του διαφράγματος και του τετρακέφαλου μυός σε νεότερους, λιγότερο επιβαρυσμένους ΚΑΔΚΕ ασθενείς.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, αναδεικνύεται η χρησιμότητα της υπερηχογραφικής αξιολόγησης του διαφράγματος και η ανάγκη της ενσωμάτωσης ειδικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Σε μια εργαστηριακή μελέτη σε ποντίκια με ΚΑΔΚΕ, βρέθηκε ότι η συμμετοχή σε αερόβιο πρόγραμμα οκτώ εβδομάδων, υψηλής έντασης διαλειμματικής και μέσης έντασης συνεχούς άσκησης, δεν επέφερε αλλαγές στο διάφραγμα (114). Αντίθετα, σε μια μελέτη σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, οι οποίοι παρουσίαζαν μειωμένη ανοχή στην άσκηση αλλά φυσιολογική MIP, φάνηκε ότι ωφελήθηκαν από ένα πρόγραμμα ενδυνάμωσης εισπνευστικών μυών δώδεκα εβδομάδων, βελτιώνοντας σημαντικά την peak VO₂ και κατ' επέκταση την ποιότητα της ζωής τους (115). Επιπρόσθετα, σε μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης φάνηκε ότι ο συνδυασμός αεροβικής άσκησης, ασκήσεων αντίστασης άνω και κάτω άκρων και ενδυνάμωσης των εισπνευστικών μυών (ARIS) επέφερε καλύτερα αποτελέσματα από μεμονωμένα προγράμματα άσκησης (116).

2.4.2 Δυσλειτουργία διαφράγματος και παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι μια από τις πιο συχνές συνοσηρότητες των ασθενών με ΚΑΔΚΕ ενώ ταυτόχρονα αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης της νόσου (117, 118). Υπάρχουν ενδείξεις σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ότι η παχυσαρκία, δηλαδή ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), επηρεάζει την δομή και τη λειτουργία του διαφράγματος στην ήρεμη αναπνοή (119). Καθώς η πλειονότητα τόσο των ασθενών όσο και της ομάδας ελέγχου ήταν παχύσαρκοι, ελέγξαμε εάν ο αυξημένος ΔΜΣ επηρεάζει

την peak VO_2 και τις υπερηχογραφικές παραμέτρους του διαφράγματος και του τετρακέφαλου μυός και καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές, μεταξύ παχύσαρκων και μη, συμμετεχόντων. Επομένως, φαίνεται ότι η δυσλειτουργία του διαφράγματος και η μειωμένη ανοχή στην άσκηση των ασθενών με ΚΑΔΚΕ δεν συνδέεται με την παχυσαρκία. Η παρατήρηση αυτή ενισχύεται και από προηγούμενες ενδείξεις οι οποίες υποστηρίζουν ότι η αυξημένη ικανότητα για άσκηση συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΔΚΕ ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ (120).

2.4.3 ΚΑΔΚΕ και κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου

Η μειωμένη ανοχή στην άσκηση αποτελεί βασικό σύμπτωμα και προγνωστικό παράγοντα στους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ (40, 121) και η κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου αποτελεί τον πιο αντικειμενικό τρόπο μέτρησής της (122). Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει ότι οι ασθενείς με ΚΑΔΚΕ έχουν μειωμένη peak VO_2 συγκριτικά με υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Ως βέλτιστο σημείο διαχωρισμού βρέθηκε το 20,6 ml/kg/min το οποίο συμφωνεί με την ταξινόμηση κατά Weber (46) και άλλες ενδείξεις (47), οι οποίες υποστηρίζουν ότι οι τιμές πάνω από 20 ml/Kg/min, θεωρούνται φυσιολογικές υποδηλώνοντας ότι η νόσος δεν έχει επιφέρει σημαντικό περιορισμό στη λειτουργική ικανότητά τους. Συνεπώς τα αποτελέσματά μας ενισχύουν την διαγνωστική και προγνωστική αξία της peak VO_2 στη ΚΑΔΚΕ (123-126).

2.4.4 Περιορισμοί και περαιτέρω έρευνα

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης πρέπει να ερμηνευτούν λαμβάνοντας υπόψιν κάποιους περιορισμούς. Πρωταρχικό περιορισμό αποτελεί το σχετικά μικρό δείγμα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Ωστόσο, στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς περιπατητικοί, ικανοί να υποβληθούν σε μέγιστη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης χωρίς συνοδά αναπνευστικά νοσήματα και υγιείς εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Σε αντίθεση με τις περισσότερες έρευνες οι οποίες μελέτησαν ασθενείς μεγάλης ηλικίας και σε πιο προχωρημένη κλινική κατάσταση (60, 75, 76, 110) οι οποίοι αποτελούν και το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΚΑΔΚΕ (6), στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν και ασθενείς νεότεροι λιγότερο επιβαρυσμένοι (NYHA II).

Ένας ακόμη περιορισμός της μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι η υπερηχογραφική εκτίμηση της λειτουργίας του διαφράγματος αφορά μόνο την υπερηχογραφική μέτρηση της μετατόπισης του δεξιού ημιδιαφράγματος κατά την ήρεμη και τη βαθιά αναπνοή. Η μετατόπιση του διαφράγματος κατά τον κύκλο της αναπνοής παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση με τους εισπνεόμενους όγκους (127) και αποτελεί μια απλή, άνετη, έγκυρη και αξιόπιστη μέθοδο αξιολόγησής του, που χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια (83). Επιπλέον, το εύρος της μετατόπισης του διαφράγματος ίσως αποτελεί πιο ενδεικτικό δείκτη λόγω της συσχέτισής του με τη συμπίεση της κάτω κοίλης φλέβας, το οποίο βελτιώνει τη φλεβική επαναφορά (68), και ενδεχομένως επηρεάζει ποικιλοτρόπως την ικανότητα για άσκηση. Το αριστερό ημιδιάφραγμα δεν επιλέχθηκε καθώς, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, είναι δυσκολότερο να παρατηρηθεί λόγω του γαστρικού περιεχομένου και του περιορισμένου ακουστικού παραθύρου του σπλήνα (104).

Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για να μελετηθεί η δυσλειτουργία του διαφράγματος και των σκελετικών μυών σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με ΚΑΔΚΕ καθώς επίσης και η σχέση της με την συμπτωματολογία και τη πρόγνωση της νόσου, με σκοπό να αναπτυχθούν νέες, στοχευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Παράλληλα η μελέτη του διαφράγματος σε άτομα με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΚΑΔΚΕ θα μπορούσε να αναδείξει πιθανή εμπλοκή του στη πρόληψη της νόσου. Τέλος, η υπερηχογραφία του διαφράγματος αποτελεί μια σημαντική μέθοδο με ευρύ φάσμα εφαρμογών και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

2.5 Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης παρουσιάζουν μειωμένη μυϊκή ενεργοποίηση τόσο στο διάφραγμα όσο και στον τετρακέφαλο μυ, η οποία μπορεί να εκτιμηθεί άμεσα με τη χρήση της υπερηχογραφίας. Η υψηλή συσχέτιση της λειτουργικότητας του διαφράγματος και του τετρακέφαλου μυός με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου, ενισχύει τον ρόλο των σκελετικών μυών στη παθοφυσιολογία των συμπτωμάτων της νόσου καθώς και στην πρόγνωσή της. Ωστόσο, το διάφραγμα χρήζει ιδιαίτερης προσοχής, καθώς η μετατόπισή του κατά τη βαθιά αναπνοή αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα συσχέτισης ως προς την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου στο σύνολο του πληθυσμού, όσο και στην κάθε ομάδα ξεχωριστά.

Βιβλιογραφία

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
3. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):242-52.
4. Conrad N, Judge A, Canoy D, Tran J, Pinho-Gomes AC, Millett ERC, et al. Temporal Trends and Patterns in Mortality After Incident Heart Failure: A Longitudinal Analysis of 86 000 Individuals. *JAMA Cardiol*. 2019;4(11):1102-11.
5. Van Nuys KE, Xie Z, Tysinger B, Hlatky MA, Goldman DP. Innovation in Heart Failure Treatment: Life Expectancy, Disability, and Health Disparities. *JACC Heart Fail*. 2018;6(5):401-9.
6. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11.
7. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):18-28.
8. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
9. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
10. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(10):1797-804.
11. Rose-Jones LJ, Rommel JJ, Chang PP. Heart failure with preserved ejection fraction: an ongoing enigma. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):151-61, ix-x.
12. Zacccone G, Tomasoni D, Italia L, Lombardi CM, Metra M. Myocardial Involvement in COVID-19: an Interaction Between Comorbidities and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. A Further Indication of the Role of Inflammation. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(3):99-106.
13. Hadzibegovic S, Lena A, Churchill TW, Ho JE, Potthoff S, Denecke C, et al. Heart failure with preserved ejection fraction according to the HFA-PEFF score in COVID-19 patients: clinical correlates and echocardiographic findings. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(11):1891-902.
14. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-86.
15. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):678-85.
16. Liang M, Bian B, Yang Q. Characteristics and long-term prognosis of patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):5-17.

17. Miller AB, Piña IL. Understanding Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Clinical Importance and Future Outlook. *Congestive Heart Failure*. 2009;15(4):186-92.
18. Sharma K, Mok Y, Kwak L, Agarwal SK, Chang PP, Deswal A, et al. Predictors of Mortality by Sex and Race in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: ARIC Community Surveillance Study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e014669.
19. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *Jama*. 2005;293(5):572-80.
20. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-9.
21. Regmi MR, Bhattarai M, Parajuli P, Lara Garcia OE, Tandan N, Ferry N, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and 30-Day Readmission. *Clin Med Res*. 2020;18(4):126-32.
22. Harmon D, Rathousky J, Choudhry F, Grover H, Patel I, Jacobson T, et al. Readmission Risk Factors and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Osteopath Assoc*. 2020;120(12):831-8.
23. Zile MR, Baicu CF, Bonnema DD. Diastolic Heart Failure: Definitions and Terminology. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2005;47(5):307-13.
24. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart*. 2006;92(5):712-8.
25. Maurer MS, King DL, El-Khoury Rumbarger L, Packer M, Burkhoff D. Left Heart Failure With a Normal Ejection Fraction: Identification of Different Pathophysiologic Mechanisms. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(3):177-87.
26. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(15):e1-e90.
27. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation*. 2003;107(5):656-8.
28. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation*. 2006;113(2):296-304.
29. Fukuta H, Little WC. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and a reduced ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49(4):229-40.
30. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail*. 2007;13(7):569-76.
31. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EAV. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells*. 2020;9(1):242.
32. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Cardiol Clin*. 2011;29(3):447-59.
33. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138-47.
34. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimzadeh M, Jimenez D, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):29-34.

35. 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;62(4):263-71.
36. Suhre HE, Schroder J, Bové KB, Mygind ND, Frestad D, Michelsen MM, et al. Inflammation, non-endothelial dependent coronary microvascular function and diastolic function—Are they linked? *PLOS ONE*. 2020;15(7):e0236035.
37. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. The past, the present, and the future of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure. *European Heart Journal Supplements*. 2018;20(suppl_G):G11-G20.
38. Sun Y, Si J, Li J, Dai M, King E, Zhang X, et al. Predictive Value of HFA-PEFF Score in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8.
39. Sanders-van Wijk S, Barandiarán Aizpurua A, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Weerts J, Knackstedt C, et al. The HFA-PEFF and H(2) FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):838-40.
40. Sato T, Yoshihisa A, Kanno Y, Suzuki S, Yamaki T, Sugimoto K, et al. Cardiopulmonary exercise testing as prognostic indicators: Comparisons among heart failure patients with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(18):1979-87.
41. Shafiq A, Brawner CA, Aldred HA, Lewis B, Williams CT, Tita C, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. The Henry Ford Hospital CardioPulmonary EXercise Testing (FIT-CPX) project. *Am Heart J*. 2016;174:167-72.
42. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):549-55.
43. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J*. 2007;83(985):675-82.
44. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *European Heart Journal*. 2001;22(1):37-45.
45. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;116(3):329-43.
46. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982;65(6):1213-23.
47. Lund LH, Mancini DM. Peak VO₂ in elderly patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):166-71.
48. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609-20.
49. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383-92.
50. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451-61.

51. Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2022;145(3):184-93.
52. Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(16):1676-86.
53. Kosmala W, Holland David J, Rojek A, Wright L, Przewlocka-Kosmala M, Marwick Thomas H. Effect of If-Channel Inhibition on Hemodynamic Status and Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(15):1330-8.
54. Upadhyaya B, Haykowsky MJ, Kitzman DW. Therapy for heart failure with preserved ejection fraction: current status, unique challenges, and future directions. *Heart failure reviews*. 2018;23(5):609-29.
55. Farris SD, Moussavi-Harami F, Stempien-Otero A. Heart failure with preserved ejection fraction and skeletal muscle physiology. *Heart failure reviews*. 2017;22(2):141-8.
56. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):120-8.
57. Upadhyaya B, Haykowsky MJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(3):294-304.
58. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(8):968-75.
59. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014;113(7):1211-6.
60. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, Lyles MF, Eggebeen J, Morgan TM, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(9):H1364-70.
61. Molina AJ, Bharadwaj MS, Van Horn C, Nicklas BJ, Lyles MF, Eggebeen J, et al. Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Are Related to Exercise Intolerance. *JACC Heart Fail*. 2016;4(8):636-45.
62. Hamazaki N, Kamiya K, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, Tanaka S, et al. Prevalence and prognosis of respiratory muscle weakness in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Respir Med*. 2020;161:105834.
63. Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. *Heart Fail Rev*. 2017;22(2):191-207.
64. Kocjan J, Adamek M, Gzik-Zroska B, Czyżewski D, Rydel M. Network of breathing. Multifunctional role of the diaphragm: a review. *Adv Respir Med*. 2017;85(4):224-32.
65. Bordoni B, Zanier E. Anatomic connections of the diaphragm: influence of respiration on the body system. *J Multidiscip Healthc*. 2013;6:281-91.
66. Dick TE, Hsieh Y-H, Dhingra RR, Baekey DM, Galán RF, Wehrwein E, et al. Cardiorespiratory coupling: common rhythms in cardiac, sympathetic, and respiratory activities. *Prog Brain Res*. 2014;209:191-205.
67. Russo MA, Santarelli DM, O'Rourke D. The physiological effects of slow breathing in the healthy human. *Breathe (Sheff)*. 2017;13(4):298-309.

68. Kimura BJ, Dalugdugan R, Gilcrease GW, 3rd, Phan JN, Showalter BK, Wolfson T. The effect of breathing manner on inferior vena caval diameter. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(2):120-3.
69. Radaelli A, Raco R, Perfetti P, Viola A, Azzellino A, Signorini MG, et al. Effects of slow, controlled breathing on baroreceptor control of heart rate and blood pressure in healthy men. *J Hypertens.* 2004;22(7):1361-70.
70. Kulur AB, Haleagrahara N, Adhikary P, Jeganathan PS. Effect of diaphragmatic breathing on heart rate variability in ischemic heart disease with diabetes. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(6):423-9, 40-7, 57-63.
71. Mangner N, Weikert B, Bowen TS, Sandri M, Höllriegel R, Erbs S, et al. Skeletal muscle alterations in chronic heart failure: differential effects on quadriceps and diaphragm. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6(4):381-90.
72. Seiler M, Bowen TS, Rolim N, Dieterlen MT, Werner S, Hoshi T, et al. Skeletal Muscle Alterations Are Exacerbated in Heart Failure With Reduced Compared With Preserved Ejection Fraction: Mediated by Circulating Cytokines? *Circ Heart Fail.* 2016;9(9).
73. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Ramón JM, López L, Melero J, et al. Inspiratory Muscle Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2017;23(6):480-4.
74. Bowen TS, Rolim NP, Fischer T, Baekkerud FH, Medeiros A, Werner S, et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(3):263-72.
75. Miyagi M, Kinugasa Y, Sota T, Yamada K, Ishisugi T, Hirai M, et al. Diaphragm Muscle Dysfunction in Patients With Heart Failure. *J Card Fail.* 2018;24(4):209-16.
76. Yamada K, Kinugasa Y, Sota T, Miyagi M, Sugihara S, Kato M, et al. Inspiratory Muscle Weakness is Associated With Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Preliminary Study. *J Card Fail.* 2016;22(1):38-47.
77. Spiesshoefer J, Henke C, Kabitz HJ, Bengel P, Schütt K, Nofer JR, et al. Heart Failure Results in Inspiratory Muscle Dysfunction Irrespective of Left Ventricular Ejection Fraction. *Respiration.* 2021;100(2):96-108.
78. Badrov MB, Mak S, Floras JS. Cardiovascular Autonomic Disturbances in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2021;37(4):609-20.
79. Gierada DS, Slone RM, Fleishman MJ. Imaging evaluation of the diaphragm. *Chest Surg Clin N Am.* 1998;8(2):237-80.
80. Hamnegård CH, Wragg SD, Mills GH, Kyroussis D, Polkey MI, Bake B, et al. Clinical assessment of diaphragm strength by cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax.* 1996;51(12):1239-42.
81. Sclauser Pessoa IMB, Franco Parreira V, Fregonezi GAF, Sheel AW, Chung F, Reid WD. Reference values for maximal inspiratory pressure: a systematic review. *Can Respir J.* 2014;21(1):43-50.
82. Gopalakrishna A, Vaishali K, Prem V, Aaron P. Normative values for maximal respiratory pressures in an Indian Mangalore population: A cross-sectional pilot study. *Lung India.* 2011;28(4):247-52.
83. Boussuges A, Rives S, Finance J, Brégeon F. Assessment of diaphragmatic function by ultrasonography: Current approach and perspectives. *World J Clin Cases.* 2020;8(12):2408-24.
84. Yamaguti WP, Paulin E, Shibao S, Kodaira S, Chammass MC, Carvalho CR. Ultrasound evaluation of diaphragmatic mobility in different postures in healthy subjects. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):407-13.
85. Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle Nerve.* 2013;47(3):319-29.

86. Scarlata S, Mancini D, Laudisio A, Benigni A, Antonelli Incalzi R. Reproducibility and Clinical Correlates of Supine Diaphragmatic Motion Measured by M-Mode Ultrasonography in Healthy Volunteers. *Respiration*. 2018;96(3):259-66.
87. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135(2):391-400.
88. Lerolle N, Diehl JL. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic function. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2760-1.
89. Gerscovich EO, Cronan M, McGahan JP, Jain K, Jones CD, McDonald C. Ultrasonographic evaluation of diaphragmatic motion. *J Ultrasound Med*. 2001;20(6):597-604.
90. Carrié C, Bonnardel E, Vally R, Revel P, Marthan R, Marthan R. Vital Capacity Impairment due to Neuromuscular Disease and its Correlation with Diaphragmatic Ultrasound: A Preliminary Study. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(1):143-9.
91. Pinto S, Alves P, Pimentel B, Swash M, de Carvalho M. Ultrasound for assessment of diaphragm in ALS. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(1):892-7.
92. Fantini R, Mandrioli J, Zona S, Antenora F, Iattoni A, Monelli M, et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respirology*. 2016;21(5):932-8.
93. Laviola M, Priori R, D'Angelo MG, Aliverti A. Assessment of diaphragmatic thickness by ultrasonography in Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200582.
94. Corbellini C, Boussuges A, Villafañe JH, Zocchi L. Diaphragmatic Mobility Loss in Subjects With Moderate to Very Severe COPD May Improve After In-Patient Pulmonary Rehabilitation. *Respir Care*. 2018;63(10):1271-80.
95. Ogan N, Aydemir Y, T EV, Ataç GK, Baha A, Katipoğlu B, et al. Diaphragmatic thickness in chronic obstructive lung disease and relationship with clinical severity parameters. *Turk J Med Sci*. 2019;49(4):1073-8.
96. Zanforlin A, Smargiassi A, Inchingolo R, di Marco Berardino A, Valente S, Ramazzina E. Ultrasound analysis of diaphragm kinetics and the diagnosis of airway obstruction: the role of the M-mode index of obstruction. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(6):1065-71.
97. Longoni A, Paddeu A, Mangiacasale D, Pozzi P, Cattaneo L, Vago M, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm muscle before and after pulmonary rehabilitation. *European Respiratory Journal*. 2017;50(suppl 61):PA4901.
98. Soilemezi E, Tsagourias M, Talias MA, Soteriades ES, Makrakis V, Zakynthinos E, et al. Sonographic assessment of changes in diaphragmatic kinetics induced by inspiratory resistive loading. *Respirology*. 2013;18(3):468-73.
99. Zambon M, Beccaria P, Matsuno J, Gemma M, Frati E, Colombo S, et al. Mechanical Ventilation and Diaphragmatic Atrophy in Critically Ill Patients: An Ultrasound Study. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1347-52.
100. Schepens T, Verbrugghe W, Dams K, Corthouts B, Parizel PM, Jorens PG. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit Care*. 2015;19:422.
101. Li C, Li X, Han H, Cui H, Wang G, Wang Z. Diaphragmatic ultrasonography for predicting ventilator weaning: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(22):e10968-e.
102. Houston JG, Fleet M, Cowan MD, McMillan NC. Comparison of ultrasound with fluoroscopy in the assessment of suspected hemidiaphragmatic movement abnormality. *Clin Radiol*. 1995;50(2):95-8.
103. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(1):44-52.

104. Scott S, Fuld JP, Carter R, McEntegart M, MacFarlane NG. Diaphragm ultrasonography as an alternative to whole-body plethysmography in pulmonary function testing. *J Ultrasound Med.* 2006;25(2):225-32.
105. Lerolle N, Guérot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon JY, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2009;135(2):401-7.
106. Gierada DS, Curtin JJ, Erickson SJ, Prost RW, Strandt JA, Goodman LR. Diaphragmatic motion: fast gradient-recalled-echo MR imaging in healthy subjects. *Radiology.* 1995;194(3):879-84.
107. Menon MK, Houchen L, Harrison S, Singh SJ, Morgan MD, Steiner MC. Ultrasound assessment of lower limb muscle mass in response to resistance training in COPD. *Respir Res.* 2012;13(1):119.
108. Adams V, Linke A, Winzer E. Skeletal muscle alterations in HFrEF vs. HFpEF. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(6):489-97.
109. Dudgeon DJ, Lertzman M, Askew GR. Physiological changes and clinical correlations of dyspnea in cancer outpatients. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21(5):373-9.
110. Nakamura T, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, et al. Quadriceps Strength and Mortality in Older Patients With Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2021;37(3):476-83.
111. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res.* 2019;124(11):1598-617.
112. Foster AJ, Platt MJ, Huber JS, Eadie AL, Arkell AM, Romanova N, et al. Central-acting therapeutics alleviate respiratory weakness caused by heart failure-induced ventilatory overdrive. *Sci Transl Med.* 2017;9(390).
113. Doucet M, Debigaré R, Joanisse DR, Côté C, LeBlanc P, Grégoire J, et al. Adaptation of the diaphragm and the vastus lateralis in mild-to-moderate COPD. *European Respiratory Journal.* 2004;24(6):971.
114. Bowen TS, Brauer D, Rolim NPL, Bækkerud FH, Kricke A, Ormbostad Berre AM, et al. Exercise Training Reveals Inflexibility of the Diaphragm in an Animal Model of Patients With Obesity-Driven Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10).
115. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Schmid JP, Vergara P, Ramón JM, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(12):1465-73.
116. Laoutaris ID, Piotrowicz E, Kallistratos MS, Dritsas A, Dimaki N, Miliopoulos D, et al. Combined aerobic/resistance/inspiratory muscle training as the 'optimum' exercise programme for patients with chronic heart failure: ARISTOS-HF randomized clinical trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2020.
117. Tadic M, Cuspidi C. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: a paradox or something else? *Heart Fail Rev.* 2019;24(3):379-85.
118. Carbone S, Lavie CJ. Disparate effects of obesity on survival and hospitalizations in heart failure with preserved ejection fraction. *International Journal of Obesity.* 2020;44(7):1543-5.
119. Boriek AM, Lopez MA, Velasco C, Bakir AA, Frolov A, Wynd S, et al. Obesity modulates diaphragm curvature in subjects with and without COPD. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;313(5):R620-r9.
120. Kokkinos P, Faselis C, Franklin B, Lavie CJ, Sidossis L, Moore H, et al. Cardiorespiratory fitness, body mass index and heart failure incidence. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):436-44.
121. Pandey A, Shah SJ, Butler J, Kellogg DL, Jr., Lewis GD, Forman DE, et al. Exercise Intolerance in Older Adults With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(11):1166-87.

122. Haykowsky MJ, Kitzman DW. Exercise physiology in heart failure and preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2014;10(3):445-52.
123. Guazzi M, Borlaug B, Metra M, Losito M, Bandera F, Alfonzetti E, et al. Revisiting and Implementing the Weber and Ventilatory Functional Classifications in Heart Failure by Cardiopulmonary Imaging Phenotyping. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(5):e018822.
124. Soumagne D. Weber classification in cardiac rehabilitation. *Acta Cardiol.* 2012;67(3):285-90.
125. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):3-15.
126. Nadruz W, Jr., West E, Sengeløvn M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11).
127. Cohen E, Mier A, Heywood P, Murphy K, Boulton J, Guz A. Excursion-volume relation of the right hemidiaphragm measured by ultrasonography and respiratory airflow measurements. *Thorax.* 1994;49(9):885.

Περιεχόμενα Πινάκων και Σχημάτων

I. Πίνακες

Πίνακας 1.1. Λειτουργική ταξινόμηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια κατά ΝΥΗΑ.....	25
Πίνακας 1.2 Ταξινόμηση λειτουργικού περιορισμού κατά Weber.....	29
Πίνακας 2.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά υγιών εθελοντών και ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.....	48
Πίνακας 2.2. Σύγκριση των παραμέτρων της δοκιμασίας της καρδιοαναπνευστικής κόπωσης και της υπερηχογραφικής αξιολόγησης του τετρακέφαλου μυός και του διαφράγματος, μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ασθενών με ΚΑΔΚΕ.....	50
Πίνακας 2.3. Οι μερικοί συντελεστές συσχέτισης του Pearson μεταξύ των παραμέτρων του υπερήχου και της εργοσπιρομετρίας για το σύνολο του δείγματος, λαμβάνοντας υπόψη την ομάδα, το φύλο και την ηλικία των συμμετεχόντων.....	54
Πίνακας 2.4. Οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson μεταξύ των παραμέτρων του υπερήχου και της εργοσπιρομετρίας για την ομάδα ελέγχου.....	55
Πίνακας 2.5. Συντελεστές συσχέτισης Pearson παραμέτρων του υπερήχου και της εργοσπιρομετρίας για την ομάδα των ασθενών με ΚΑΔΚΕ.....	56
Πίνακας 2.6. Οι παράγοντες που σχετίζονταν περισσότερο με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου, για το σύνολο του δείγματος.....	57

Πίνακας 2.7. Οι παράγοντες που σχετίζονταν περισσότερο με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου, για την ομάδα ελέγχου.....58

Πίνακας 2.8. Οι παράγοντες που σχετίζονταν περισσότερο με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου, για την ομάδα των ασθενών με ΚΑΔΚΕ.....58

Πίνακας 2.9. Η επίδραση της παχυσαρκίας στις παραμέτρους του υπερήχου και της εργοσπιρομετρίας.....60

II. Σχήματα

Σχήμα 1.1. Στερνική και πλευρική έκφυση διαφράγματος.....	32
Σχήμα 1.2. Η έκφυση της οσφυϊκής μοίρας του διαφράγματος.....	33
Σχήμα 1.3. Η θέση του διαφράγματος και του θώρακα κατά την εισπνοή (κόκκινο) και κατά την εκπνοή (μπλε).....	34
Σχήμα 1.4. Οι περιοχές υπερηχογραφικής αξιολόγησης του διαφράγματος.....	37
Σχήμα 2.1. Η κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου ξεχωριστά για τις δύο ομάδες..	51
Σχήμα 2.2. Η εγκάρσια διατομή του τετρακέφαλου μυός συγκριτικά για τις δύο ομάδες.....	51
Σχήμα 2.3. Το πάχος του τετρακέφαλου μυός συγκριτικά για τις δύο ομάδες..	52
Σχήμα 2.4. Η μέση τιμή της μετατόπισης του διαφράγματος κατά την ήρεμη και τη βαθιά αναπνοή, συγκριτικά για τις δύο ομάδες.....	52
Σχήμα 2.5. Η μετατόπιση του διαφράγματος κατά τη βαθιά αναπνοή παρουσιάζει τη μεγαλύτερη βαρύτητα ως προς τη συσχέτιση με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου στο σύνολο του πληθυσμού, αλλά και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά.....	59
Σχήμα 2.6. Η καμπύλη ROC για τη διαχωριστική ικανότητα της κορυφαίας πρόσληψης οξυγόνου μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και υγιών εθελοντών.....	61

Συντομογραφίες

ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια

ΚΑΔΚΕ: Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

ΚΕ: Κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας

ΝΥΗΑ: New York Heart Association

6ΛΔΒ: Εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης

CPET: Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Peak VO₂: Κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου

VCO₂: Αποβολή διοξειδίου του άνθρακα

VE: Κατά λεπτό όγκος αναπνεόμενου αέρα

VE/VCO₂: Κλίση του αναπνευστικού ισοδύναμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα

RER: Το αναπνευστικό πηλίκο

VAT: Η αναερόβια ουδός

RPD: Αξιολόγηση δύσπνοιας με τη κλίμακα Borg

RPE: Αξιολόγηση προσπάθειας με τη κλίμακα Borg

QBr: Μετατόπιση διαφράγματος κατά την ήρεμη αναπνοή

DBr: Μετατόπιση διαφράγματος κατά την βαθιά αναπνοή

RFcsa: Εγκάρσια διατομή ορθού μηριαίου μυός

Qt: Πάχος τετρακέφαλου μυός

Υπερηχογραφική αξιολόγηση του διαφράγματος σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ

B-Mode: Διαμόρφωση φωτεινότητας (Brightness Modulation)

M-Mode: Διαμόρφωση κίνησης (Motion Modulation)