

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

**ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ  
ΤΗΣ ΙΑΤΡΟΥ ΝΙΚΗΣ ΛΑΜΑ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΤΗΣ  
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

**Επιβλέπων Καθηγητής**

Σπηλιόπουλος Σταύρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινοδιαγνωστικής

**Μέλη της Τριμελούς Επιτροπής**

Κελέκης Λ. Νικόλαος, Καθηγητής Ακτινοδιαγνωστική

Αλεξοπούλου Ευθυμία, Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής

**ΘΕΜΑ**

«Προηγμένοι απεικονιστικοί παραμετρικοί δείκτες μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς (CMR), κατά την αξιολόγηση ασθενών με σημαντική στένωση αορτικής βαλβίδας και ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια»

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Καθηγητής Κελέκης Α. Νικόλαος

Καθηγήτρια Αλεξοπούλου Ευθυμία

Καθηγητής Σπηλιόπουλος Σταύρος

Καθηγητής Φιλιππιάδης Δημήτριος

Καθηγήτρια Παπακωνσταντίνου Ολυμπία

Καθηγητής Βελονάκης Γεώργιος

Καθηγητής Μπριασούλης Αλέξανδρος

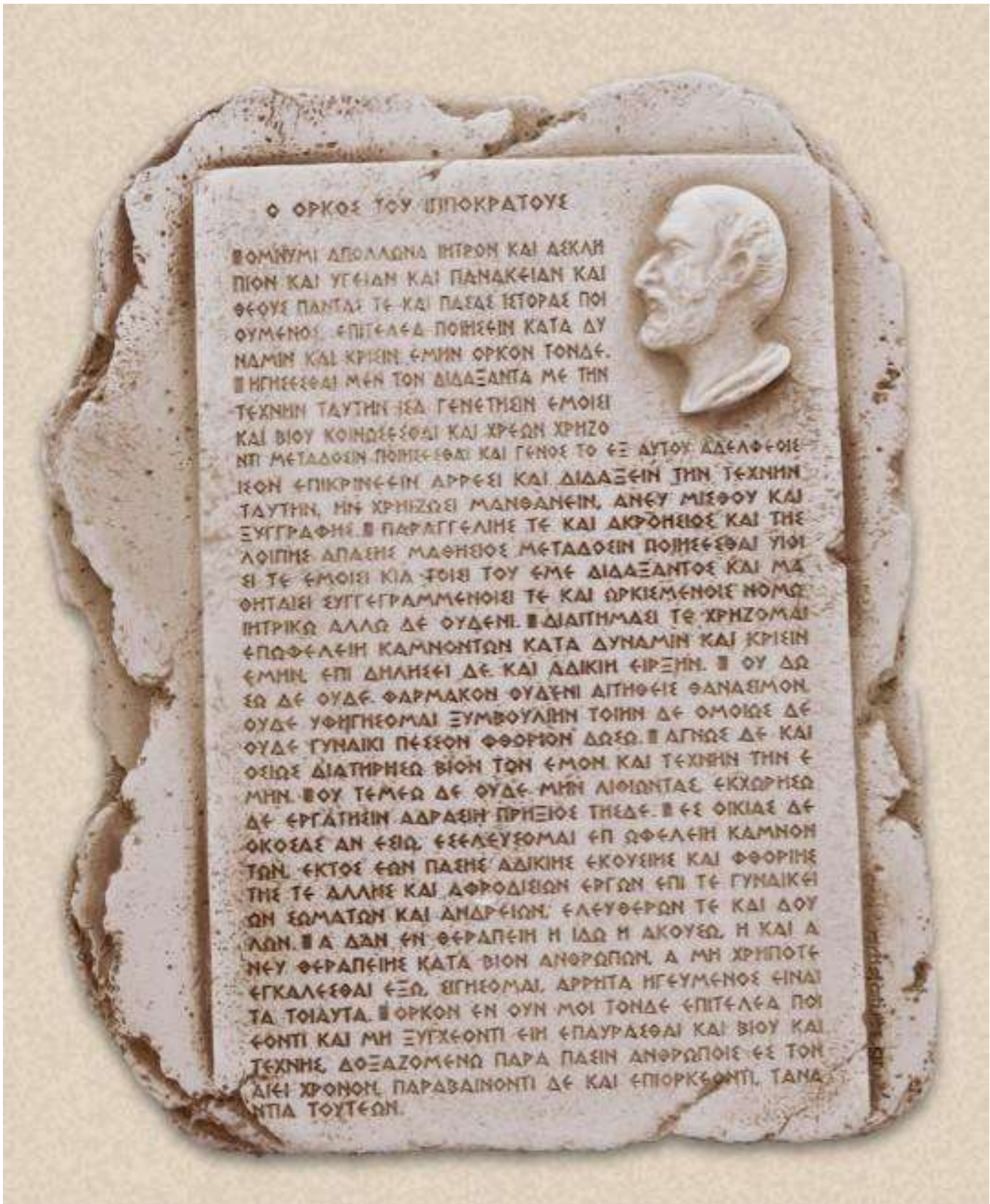
Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Καθηγητής Αρκαδόπουλος Φ. Νικόλαος

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως»

Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παρ. 2 και ν. 1268/82 άρθρο 5

## ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ



### Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΒΟΜΗΝΥΜΙ ΔΕΘΛΑΘΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΔΕΚΛΗ  
ΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΔΕΙΑΝ ΚΑΙ  
ΦΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΙΔΕΣ ΤΕΤΟΡΔΕ ΠΟΙ  
ΟΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥ  
ΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ.  
¶ ΗΓΗΣΕΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ  
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΉΔΑ ΓΕΝΕΤΗΕΝ ΕΜΟΙΣΙ  
ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΣΟ  
ΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΟΘΕ  
ΚΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΑΥΤΗΝ, ΜΗ ΧΡΗΣΩΣΙ ΜΑΘΗΛΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ  
ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ. ¶ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΩΘΕΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΙΗΣ ΜΑΘΗΤΕΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΘΑΙ ΥΙΟΙ  
ΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑ  
ΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΕΜΕΝΟΙΣΙ ΝΟΜΟ  
ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ¶ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ  
ΕΠΩΦΕΛΕΣΙΝ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ  
ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΕΝΗΝ. ¶ ΟΥ ΔΩ  
ΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙΜΟΝ,  
ΟΥΔΕ ΥΠΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝ ΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ  
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΩΝ ΔΩΣΩ. ¶ ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ  
ΟΞΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΩΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ Ε  
ΜΗΝ, ΒΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ  
ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ¶ ΕΞ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ  
ΟΚΟΣΔΕ ΑΝ ΕΣΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ ΩΦΕΛΕΣΙΝ ΚΑΜΝΟΝ  
ΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ  
ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΔΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙ  
ΩΝ ΕΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥ  
ΛΩΝ. ¶ Α ΔΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΩ, Η ΚΑΙ Α  
ΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗΣΟΤΕ  
ΕΓΚΑΛΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΒΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ  
ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ¶ ΟΡΚΟΝ ΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙ  
ΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ  
ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΞ ΤΩΝ  
ΔΙΚΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑ  
ΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

## ΟΡΚΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ

"Επειδή η διάσημος των Ιατρών Σχολή, του Πρυτάνεως επινεύσαντος ες τους εαυτοίς διδάκτορας δοκιμάσαι με καταξίωσιν, αυτή τε και τη Πρυτανική δημοσία την δε δίδωμι πίστιν. Ηγήσθε με τους διδάξαντας με ταύτην την τέχνην, ίσα γενέτησιν εμοίσι, τη δε τέχνη μηδαμή επ' ευμαρήν χρήσεσθαι τη εμαυτού εν τω βίω, αλλ' εις δόξαν θεού και ανθρώπων σωτηρίην και της πίστεως αυτής τιμήν τε και όνησιν παν με ό,τι ιητρού έργον εστί, πιστώσ και ακριβώς κατά δύναμιν και κρίσιν την εμήν επιτελέων, τοίσι δε νοσέουσιν, ήν τε πλούσιοι τυχώσιν όντες ην τε πένητες, ομοίη σπουδή την εκ τέχνης επαγινέων επικουρίην μηδέ, παραβόλως αποπειρώμενος την τεο ζώνη αποκυβεύσειν μηδ' τητρεύσειν επί χρηματισμώ ή φάτιος ιμέρω. Ες οικίας δε οκόσας αν εσίω, εσελεήσεσθαι επ' ωφελείη καμνόντων εκτός εών πάσης αδικίης. Α δ' αν εν θεραπήη ή ίδω ή ακούσω ή και άνευ θεραπήης κατά βίον ανθρώπων, ά μη μήποτε εκλαλέεσθαι έξω, σιγήσεσθαι άρρητα ηγευμένος τα τοιαύτα, της δε τέχνης επιμελήσεσθαι κατά δύναμιν σπουδήν πλείστην ποιευμένος ακριβώσαι ταύτης τα θέσμια. Τοίσι δε ομοτέχνοισι φιλόφρονα και φιλόανθρωπον εμαυτόν αεί παρέξειν και σφέας αδελφοίσιν ίσον επικρινέοιν άρρεσι πάν σφι προθύμως συμβαλλόμενος εξ ότεο αν ωελίη γένοιτο τοίσι κάμνουσι. Ταύτην μοι την επαγγελίην επιτελέα ποιέοντι είη επαύρασθαι βίου και τέχνης και Θεόν κτήσασθαι αρηγόνα, παραβαίνοντι δε τανάντια τουτέων".

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

- **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**
- **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**
- **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο : ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ**

#### **ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

- 1.1 Εισαγωγή
- 1.2 Καρδιακές κοιλότητες και βαλβίδες
- 1.3 Αγγείωση της καρδιάς
- 1.4 Νεύρωση της καρδιάς
- 1.5 Ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς
- 1.6 Φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο : ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ**

- 2.1 Ορισμός και επιδημιολογικά δεδομένα
- 2.2 Αιτιοπαθογένεια και παράγοντες κινδύνου
- 2.3 Παθολογική φυσιολογία
- 2.4 Κλινικές εκδηλώσεις
- 2.5 Παρακλινικός έλεγχος

2.6 Επιπλοκές

2.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση της στένωσης αορτικής βαλβίδας

2.7.2 Χειρουργική ή επεμβατική αντιμετώπιση

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sub>ο</sub> : ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ**

3.1 Ορισμός και επιδημιολογία

3.1.1 Υπερτροφική

3.1.2 Περιοριστική

3.1.3 Διατατική

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sub>ο</sub> : ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΡΔΙΑΣ**

4.1 Μέθοδος

4.2 Ακολουθίες

4.3 Πλεονεκτήματα και Τεχνικοί περιορισμοί

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sub>ο</sub> : ΠΑΡΑΜΕΤΡΗΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ**

#### **ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΣ**

5.1 T2 native

5.2 T1 native

5.3 ECV

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sub>ο</sub> : ΟΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ**

#### **ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΣ ΣΤΙΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΤΙΣ**

#### **ΒΑΛΒΙΔΙΚΕΣ ΝΟΣΟΥΣ**

- **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

## **ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

## **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Ερευνητικός σχεδιασμός και μεταβλητές

Επιλογή «ασθενών» - «μαρτύρων», δείγμα μελέτης και συλλογή δεδομένων

Περιγραφή επεμβατικής διαδικασίας

Ηθική και δεοντολογία

Στατιστική Ανάλυση

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ**

- **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

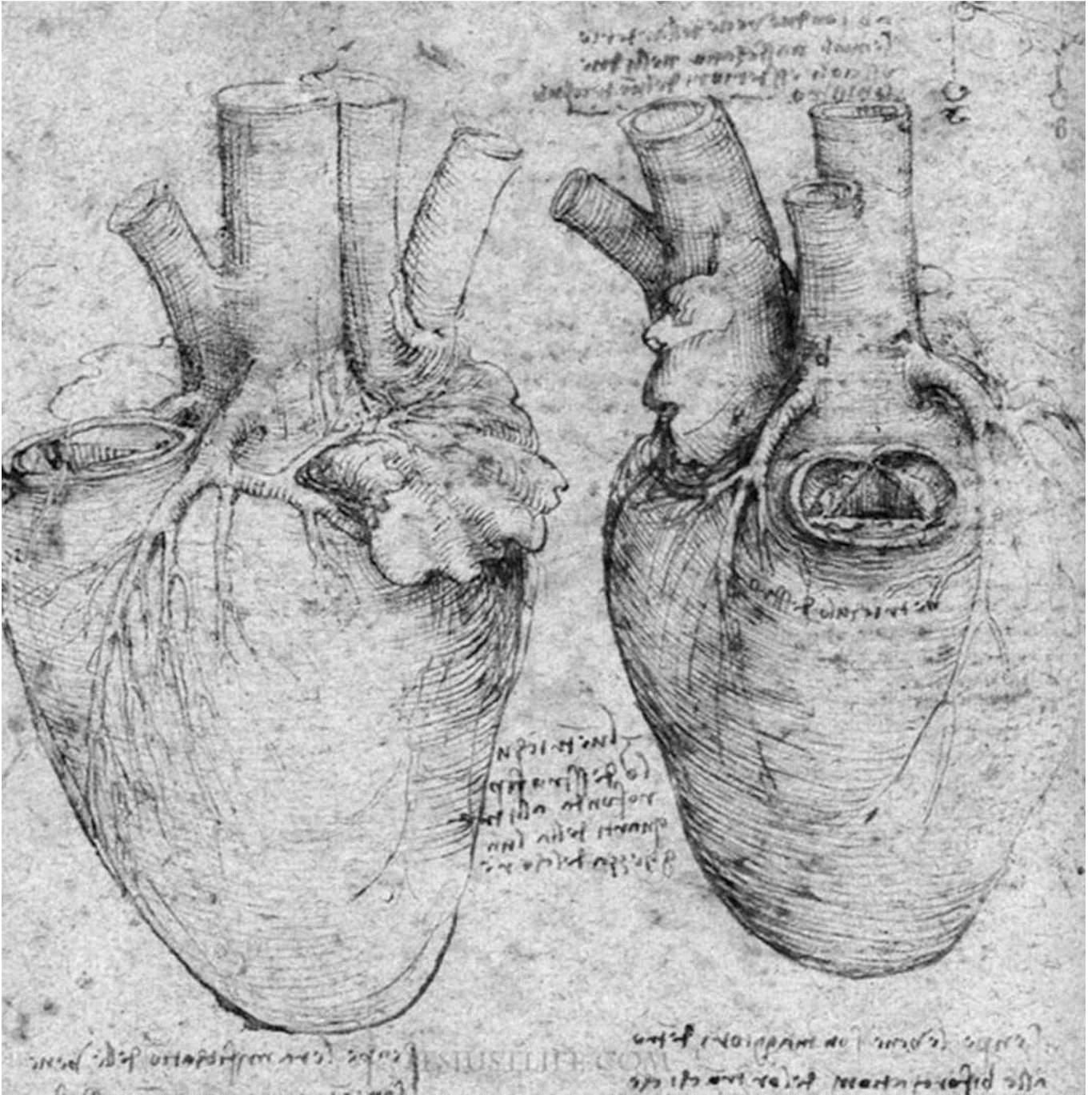
Περίληψη / Abstract

Επιστημονικές ανακοινώσεις σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια

Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά

Βιβλιογραφικές αναφορές





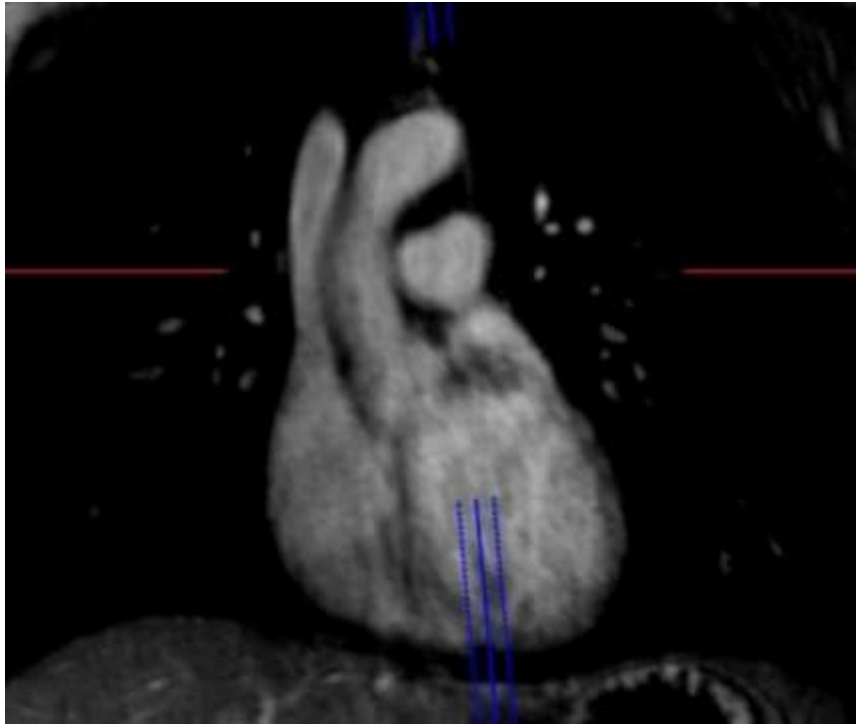
Σκίτσο της καρδιάς και των αγγείων

**Leonardo Da Vinci (1452 – 1519)**

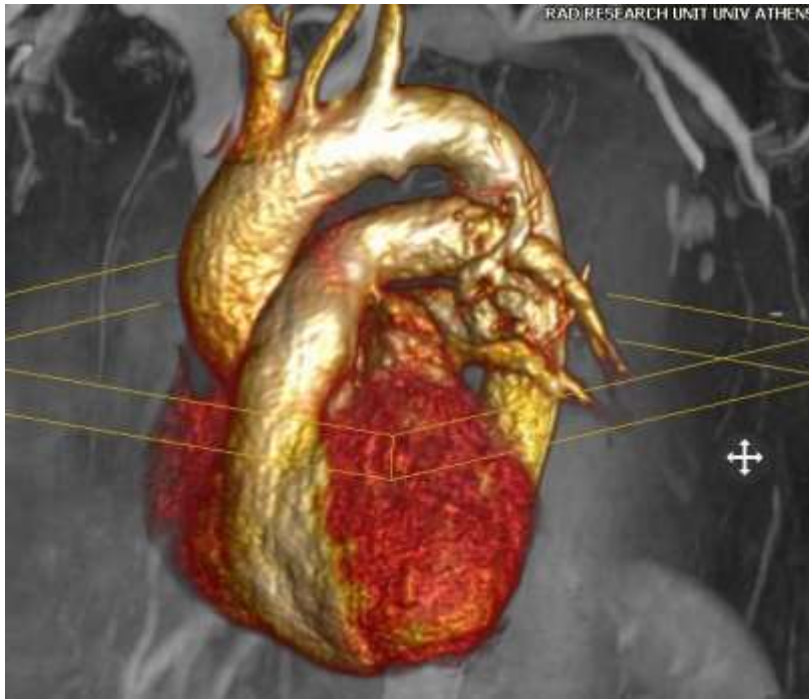


## Πρόλογος

Η πρόοδος και οι εξελίξεις στο χώρο της ιατρικής είναι θαυματικές κατά τις τελευταίες δεκαετίες, γεγονός το οποίο επιτάσσουν οι συνεχώς αυξανόμενες ανάγκες του πληθυσμού για παροχή υπηρεσιών υγείας υψηλής ποιότητας και αποτελεσματικότητας. Η επιστημονική γνώση, βάση της οποίας είναι η έρευνα, αποτελεί την πρωταρχική προϋπόθεση για την ορθή άσκηση της ιατρικής, με μοναδικό στόχο την προσφορά της βέλτιστης μέριμνας βάσει της ύπαρξης ιατρικών αποδείξεων (evidence – based medicine). Καθοριστικό ρόλο σε όλη αυτήν την προσπάθεια, έχει διαδραματίσει η ενσωμάτωση της τεχνολογίας στην ιατρική. Οι ολοένα πιο σύγχρονες τεχνολογικές ανακαλύψεις και καινοτομίες, δείχνουν τον δρόμο, τόσο κατά την διάρκεια της θεραπευτικής, όσο και κατά την διάρκεια της διαγνωστικής προσέγγισης κάθε ασθενούς.



Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς έχει αναδειχθεί ως μια εξαιρετική, μη επεμβατική μέθοδος, η οποία έχει μοναδικές δυνατότητες αξιολόγησης τόσο της καρδιακής μορφολογίας όσο και της καρδιακής λειτουργικότητας. Η πλειονότητα των καρδιακών νοσημάτων, δύναται να διερευνηθούν με την χρήση της μαγνητικής τομογραφίας.



Δυο ομάδες νοσημάτων, στις οποίες η μαγνητική τομογραφία καρδιάς παρέχει ιδιαίτερα σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την διάγνωση, την έκταση, την σταδιοποίηση αλλά ακόμη και την πρόγνωση, είναι οι βαλβιδοπάθειες και οι μυοκαρδιοπάθειες.

Οι βαλβιδοπάθειες θα μπορούσαν να διαχωριστούν σε στενώσεις, σε ανεπάρκειες ή και σε μεικτές νόσους των καρδιακών βαλβίδων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η στένωση της αορτικής βαλβίδας, καθώς αποτελεί τη συχνότερη βαλβιδοπάθεια και χρήζει θεραπείας σε δευτεροβάθμια ή/και τριτοβάθμια βαθμίδα υγείας. Η σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας δύναται να αποκατασταθεί είτε με την κλασική μέθοδο χειρουργικής αντικατάσταση αυτής (η οποία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους πάσχοντες), είτε από την νεότερη τεχνική διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation - TAVI) (η οποία αποτελεί την μοναδική θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς, οι οποίοι αποκλείονται από τη χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας, λόγω του εξαιρετικά υψηλού χειρουργικού κινδύνου και οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως ανεγχείρητοι).

Οι μυοκαρδιοπάθειες αποτελούν μια εξαιρετικά ευρεία και ετερογενή ομάδα παθήσεων. Ένας συμπερασματικός ορισμός τους είναι ότι αφορούν νόσους οι οποίες χαρακτηρίζονται από παρουσία παθολογικού τόσο ανατομικά όσο και λειτουργικά μυοκαρδίου, επί απουσίας στεφανιαίας νόσου, συγγενούς καρδιοπάθειας, η βαλβιδοπάθειας. Χαρακτηρίζονται από ποικίλες φαινοτυπικές εκφράσεις, ενώ τμήμα αυτών αποδίδεται και σε γενετικό υπόβαθρο.

Ο σκοπός της εκπονηθείσας μελέτης είναι η σύγκριση των απεικονιστικών ευρημάτων στην μαγνητική τομογραφία καρδιάς ασθενών με σημαντική στένωση αορτικής βαλβίδας και ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια, και συγκεκριμένα με αυτές με υπερτροφικό φαινότυπο, καθώς πολλές φορές μοιράζονται κοινά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά. Μέσω της παρούσας μελέτης προσπαθήσαμε, λοιπόν, να

καταλήξουμε σε συμπεράσματα σχετικά με την διαφοροδιαγνωστική δυναμική της μεθόδου κατά την διαχείριση των ασθενών.

Κατά τη διάρκεια αυτής της, όχι πάντα εύκολης, διαδρομής αισθάνομαι ιδιαίτερα τυχερή, και ευγνώμων προς τους ανθρώπους, φίλους, συνεργάτες, καταξιωμένους δασκάλους και επιστήμονες που στάθηκαν δίπλα μου ως πολύτιμοι αρωγοί στην πολύ δύσκολη αυτή προσπάθεια.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους εξαιρετους επιστήμονες που με τίμησαν αποτελώντας μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής κατά την εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Οφείλω ολόθερμές ευχαριστίες στον Επιβλέποντα της Διδακτορικής μου Διατριβής, Αναπληρωτή Καθηγητή Σπηλιόπουλο Σταύρο για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου και την διαρκή υποστήριξη του.

Θα ήθελα ιδιαίτερος να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή Νικόλαο Κελέκη, μεγάλο δάσκαλο και μέντορα, για την καθοδήγησή του σε όλα τα στάδια έρευνας κι εκπόνησης αυτής της διδακτορικής διατριβής. Η επιστημονική του κατάρτιση, το ήθος του και η αδιάκοπη ερευνητική του δραστηριότητα, αποτέλεσαν και αποτελούν πρότυπο για μένα, τόσο για την ολοκλήρωση της εξειδίκευσής μου στην Καρδιαγγειακή Απεικόνιση, όσο και για τη διαμόρφωση της Ιατρικής μου σκέψης.

Θερμότερες ευχαριστίες στην Καθηγήτρια Αλεξοπούλου Ευθυμία για την αμέριστη υποστήριξη της.

Επιπροσθέτως θα ήθελα να ευχαριστήσω για την αρωγή τους, τους συναδέλφους μου Καθ. Ευστράτιο Καραβασίλη και Καθ. Αλέξανδρο Μπριασούλη. Χωρίς τη δική τους

βοήθεια και υποστήριξη το παρόν πόνημα θα είχε μείνει ημιτελές. Και φυσικά τον Καθ. Ευστάθιο Καστρίτη.

Επιπλέον θα ήθελα θερμά, και ξεχωριστά, να ευχαριστήσω και τους Καθηγητές που δέχτηκαν να συμμετέχουν σε αυτήν την προσπάθεια, ως μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής τον Καθ. Φιλίππιαδη Δημήτριο, την Καθ.Παπακωνσταντίνου Ολυμπία και τον Καθ. Βελονάκη Γεώργιο.

Ολοκληρώνοντας θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και ειδικά τις κόρες μου Κωνσταντίνα Πάτρη και Κατερίνα-Χριστίνα Πάτρη, που φωτίζουν την ζωή μου, για την αμέριστη υπομονή, κατανόηση και υποστήριξη τους όλα αυτά τα χρόνια.

## **Αφιέρωση**

**Στην οικογένεια μου....**

**Στους Γονείς μου και τον αδελφό μου Μάριο**

**Και κυρίως στα παιδιά μου,**

**Κωνσταντίνα και Κατερίνα**

**Στους ...**

**Καθηγητή Ακτινοδιαγνωστικής Νικόλαο Κελέκη**

**Διευθύντρια Ακτινοδιαγνωστικής Χαρίκλεια Τριαντοπούλου**

γιατί έχουν πάντα στόχο και όραμα στη ζωή τους

και η ακεραιότητα του χαρακτήρα τους,

ταυτόχρονα με την εξαιρετική ιατρική τους δεινότητα,

καθόρισαν τη δική μου πορεία



## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Όνοματεπώνυμο: Λάμα Νίκη

Ημερ. Γέννησης: 17-10-1974

Υπηκοότητα : Ελληνική

Αθήνα

## **ΤΙΤΛΟΙ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

- European Board of Cardiovascular Radiology (EBCR) Diploma, awarded by the European Board of Cardio-Vascular Radiology (EBCR), during ECR 2018, Vienna, Austria, March 2018
- Υποτροφία της Ελληνικής Ακτινολογικής Εταιρείας, με θέμα την εξειδίκευση στην ‘Απεικόνιση της καρδιάς’, 2017 - (3 months duration training in Cardiac Imaging, Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, UK, from 10 September 2017 to 9 December 2017)

- Successfully passed the Cardiac Imaging Examination, in the occasion of annual scientific meeting of European Society of Cardiac Radiology (ESCR), Krakow, Poland, October 2016
- European Diploma in Radiology (EDiR), awarded by the European Board of Radiology (EBR) Vienna, Austria, 3-6 March 2015
- Τίτλος ιατρικής ειδικότητας της "Ακτινοδιαγνωστικής", Αθήνα, Φεβρουάριος 2015

### **ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

- Απόφοιτος Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου "Universitatea de Medicina si Farmacie GR.T.POPA", Ιασίου Ρουμανίας, 1998, (βαθμολογία αποφοίτησης 9 και 45%)
- Απόφοιτος 1<sup>ου</sup> Λυκείου Καλύμνου, 1992, (βαθμολογία αποφοίτησης 19 και 7/11)

### **ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ**

Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών

Μέλος της Πανελλήνιας Ακτινολογικής Εταιρείας

Member of the European Society of Radiology (ESR)

Member of the European Society of Cardiac Radiology (ESCR)

Member of the British Institute of Radiology (BIR)

- Member of Membership Committee (2020-2022) of European Society of Cardiac

Radiology (ESCR)

- Member of New Media Committee (2022-2024) of European Society of Cardiac

Radiology (ESCR)

### **ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

Επιστημονικός συνεργάτης, στην ‘Μονάδα Έρευνας Ακτινολογίας και

Απεικονιστικών Τεχνικών’, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου

Αθηνών (1/2/2019 έως σήμερα)

Επικουρική επιμελήτρια Β’ Ακτινοδιαγνωστικής, στο τμήμα του Αξονικού

Τομογράφου του Κωνσταντοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου Νέας Ιωνίας –

Πατησίων (26/5/2016 έως 31/1/2019)

## **ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

Παρακολούθηση ως μετεκπαιδευόμενη στην απεικόνιση του καρδιαγγειακού συστήματος στο τμήμα Απεικονίσεων του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου (22/1/2016 έως 20/4/2017)

Συμμετοχή στις εργασίες καρδιαγγειακής απεικόνισης του τμήματος Αξονικού Τομογράφου του Κωνσταντοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου Νέας Ιωνίας-Πατησίων (1/9/2015 έως 21/1/2016)

Παρακολούθηση και εκπαίδευση, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην καρδιο-αγγειακή απεικόνιση, στο τμήμα Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου του νοσοκομείου Υγεία (5/6/2015 έως 5/12/15)

Ειδίκευση στην ακτινοδιαγνωστική στο τμήμα του Αξονικού Τομογράφου του Κωνσταντοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου Νέας Ιωνίας-Πατησίων (1/2/2014 έως 1/2/2015)

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ Clinical attachment in Radiology Department at

Liverpool Heart and Chest Hospital (tutor Klaus L. Irion, 1/7/13-31/1/14). Radiology department approved as a Chest and Cardiac Radiology Teaching Department, by ESOR (European School of Radiology)

Ειδίκευση στην ακτινοδιαγνωστική στο Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας-Πατησίων (5/1/2012 έως 30/6/2013)

Παρακολούθηση και συμμετοχή στο εργασιακό και εκπαιδευτικό πρόγραμμα του τμήματος Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου του Γενικού Νοσοκομείου Παιδών "Αγία Σοφία" ( 9/2009 έως 4/2010 )

Ειδίκευση στην ακτινοδιαγνωστική στο Γενικό Νοσοκομείο Παιδών "Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού" ( 23/11/2006 έως 4/5/2009 )

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

## 1.1 Εισαγωγή

Η καρδιά είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο, περίπου πυραμοειδούς ή κωνοειδούς σχήματος που βρίσκεται στον μεσοθωράκιο ή μεσοπνευμόνιο χώρο και μέσα στο περικάρδιο. Με τη βάση της συνδέεται με τα μεγάλα αγγεία, ενώ κατά τη λοιπή της έκταση βρίσκεται ελεύθερη μέσα στο περικάρδιο. Το περικάρδιο είναι ένας ορογόνο υμένας με δύο μοίρες, την ινώδη μοίρα ή ινώδες περικάρδιο και την ορογόνο μοίρα ή ορογόνο περικάρδιο. Το ορογόνο περικάρδιο περιλαμβάνει δύο πέταλα, το εξωτερικό πέταλο ή περίτονο πέταλο του ορογόνου περικαρδίου και το εσωτερικό πέταλο ή περισπλάγγνιο πέταλο του ορογόνου περικαρδίου ή επικάρδιο, που περικλείει την καρδιά και την αρχή των μεγάλων αγγείων. Ο σχισμοειδής χώρος που σχηματίζεται ανάμεσα στα δύο αυτά πέταλα ονομάζεται περικαρδιακή κοιλότητα, η οποία φυσιολογικά περιέχει μικρή ποσότητα υγρού, του περικαρδιακού υγρού, που δρα ως λιπαντικό και διευκολύνει τις κινήσεις της καρδιάς. Στην οπίσθια επιφάνεια της καρδιάς η ανάκαμψη του ορογόνου περικαρδίου γύρω από τις μεγάλες φλέβες σχηματίζει ένα κόλπωμα, το λοξό κόλπωμα του περικαρδίου. Το περικάρδιο περιβάλλει την καρδιά και τη σταθεροποιεί σε σχέση με τις γειτνιάζουσες ανατομικές δομές.<sup>1</sup>

Η καρδιά εμφανίζει τρεις επιφάνειες: α) τη στερνοπλευρική ή πρόσθια, β) τη διαφραγματική ή κάτω και γ) τη βασική ή οπίσθια.<sup>1</sup> Επιπλέον, έχει και μία κορυφή, η οποία στρέφεται προς τα κάτω, πρόσω και αριστερά. Η στερνοπλευρική επιφάνεια



σχηματίζεται από τον δεξιό κόλπο και τη δεξιά κοιλία που χωρίζονται μεταξύ τους με μία κάθετη αύλακα, την κολποκοιλιακή ή στεφανιαία αύλακα. Το δεξιό χείλος της καρδιάς σχηματίζεται από τον δεξιό κόλπο και το αριστερό χείλος από την αριστερή κοιλία και μέρος του αριστερού ωτίου. Η δεξιά κοιλία χωρίζεται από την αριστερή κοιλία με την πρόσθια μεσοκοιλιακή αύλακα.<sup>1,2</sup>

Η διαφραγματική επιφάνεια της καρδιάς σχηματίζεται κυρίως από τη δεξιά και την αριστερή κοιλία, που χωρίζονται με την οπίσθια μεσοκοιλιακή αύλακα. Επιπλέον, η κάτω επιφάνεια του δεξιού κόλπου, στην οποία εκβάλλει η κάτω κοίλη φλέβα, συμμετέχει στον σχηματισμό της επιφάνειας αυτής. Η βασική επιφάνεια της καρδιάς ή οπίσθια επιφάνεια σχηματίζεται κυρίως από τον αριστερό κόλπο, στον οποίο εκβάλλουν οι τέσσερις πνευμονικές φλέβες.<sup>1,2</sup> Επιπλέον και ο δεξιός κόλπος, αλλά σε μικρότερο βαθμό, συμμετέχει στον σχηματισμό της εν λόγω επιφάνειας. Η κορυφή της καρδιάς σχηματίζεται από την αριστερή κοιλία και κατευθύνεται προς τα κάτω, εμπρός και αριστερά. Βρίσκεται στο ύψος του 5<sup>ου</sup> αριστερού μεσοπλεύριου διαστήματος, 9 cm περίπου από τη μέση γραμμή.<sup>1</sup>

Το καρδιακό τοίχωμα αποτελείται από τρεις στιβάδες ιστού: α) το επικάρδιο, β) το μυοκάρδιο και γ) το ενδοκάρδιο. Η εξωτερική στιβάδα, που λέγεται επικάρδιο, συνέχεια με το περισπλάγγνιο πέταλο του περικαρδίου και περιβάλλει την καρδιά στο σύνολό της, καθώς και τα μεγάλα αγγεία. Η μεσαία στιβάδα του καρδιακού τοιχώματος, το μυοκάρδιο, αποτελείται από ειδικά μυοκαρδιακά κύτταρα (μυϊκά ινίδια), που αποτελούν την κύρια μάζα τους συσταλτικού καρδιακού μυός. Η εσωτερική στιβάδα, το ενδοκάρδιο, είναι ένα ενδοθηλιακό έλυτρο που καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των καρδιακών κοιλοτήτων και των μεγάλων αγγείων.<sup>2</sup>

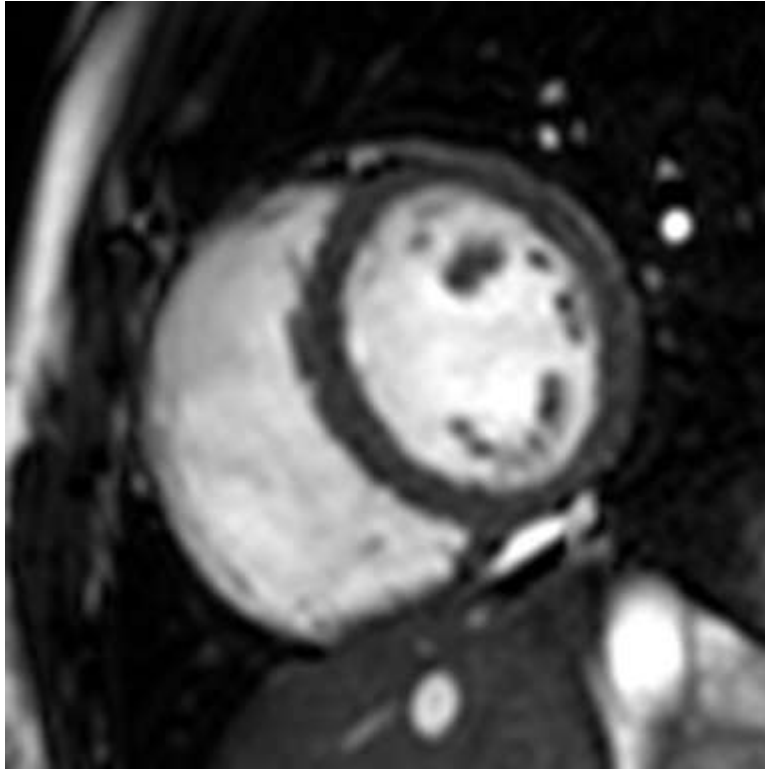
## 1.2 Καρδιακές κοιλότητες και βαλβίδες

Η καρδιά αποτελείται από τέσσερις κοιλότητες: δύο ανώτερες, τους κόλπους και δύο κατώτερες, τις κοιλίες. Οι κοιλότητες αυτές διαχωρίζονται μεταξύ τους κατά μήκος από το μεσοκολπικό και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα.<sup>1</sup>

Ο δεξιός κόλπος αποτελείται από μία κυρίως κοιλότητα και ένα ωτίο. Εξωτερικά, κατά τη συνένωση των δύο μερών υπάρχει μία αύλακα, η τελική αύλακα, η οποία εσωτερικά σχηματίζει μια ακρολοφία, την τελική ακρολοφία. Το κυρίως μέρος του κόλπου έχει ομαλό τοίχωμα και προέρχεται εμβρυολογικά από τον φλεβώδη κόλπο. Το τμήμα του κόλπου μπροστά από την ακρολοφία εμφανίζει μυϊκές δεσμίδες σε δοκιδωτή διάταξη, τους κτενιοειδείς μυς, οι οποίοι φέρονται από την τελική ακρολοφία προς το ωτίο. Το πρόσθιο αυτό τμήμα προέρχεται εμβρυολογικά από τον αρχέγονο κόλπο.<sup>1,2</sup>

Ο δεξιός κόλπος εμφανίζει διάφορα στόμια και συγκεκριμένα το στόμιο της άνω κοίλης φλέβας, το στόμιο της κάτω κοίλης φλέβας, το στόμιο του στεφανιαίου κόλπου και το δεξιό κολποκοιλιακό στόμιο. Το στόμιο της άνω κοίλης φλέβας, που επαναφέρει στην καρδιά το αίμα από το άνω ήμισυ του σώματος, βρίσκεται στο άνω τοίχωμα του δεξιού κόλπου και δεν έχει βαλβίδα. Το στόμιο της κάτω κοίλης φλέβας, που επαναφέρει στην καρδιά το αίμα από το κάτω ήμισυ του σώματος, είναι μεγαλύτερο συγκριτικά με το αντίστοιχο της άνω κοίλης φλέβας και εντοπίζεται στο κάτω τοίχωμα του δεξιού κόλπου, έχοντας βαλβίδα χωρίς όμως λειτουργική σημασία. Το στόμιο του στεφανιαίου κόλπου βρίσκεται στο κάτω τοίχωμα του δεξιού κόλπου της καρδιάς, μεταξύ του στομίου της κάτω κοίλης φλέβας και του

κολποκοιλιακού στομίου, έχοντας και αυτό βαλβίδα, αλλά χωρίς λειτουργική σημασία. Το δεξιό κολποκοιλιακό στόμιο βρίσκεται στο πρόσθιο τοίχωμα του δεξιού κόλπου, μπροστά από το στόμιο της κάτω κοίλης φλέβας και φράσσεται από την τριγλώχινα βαλβίδα.<sup>1,2</sup>

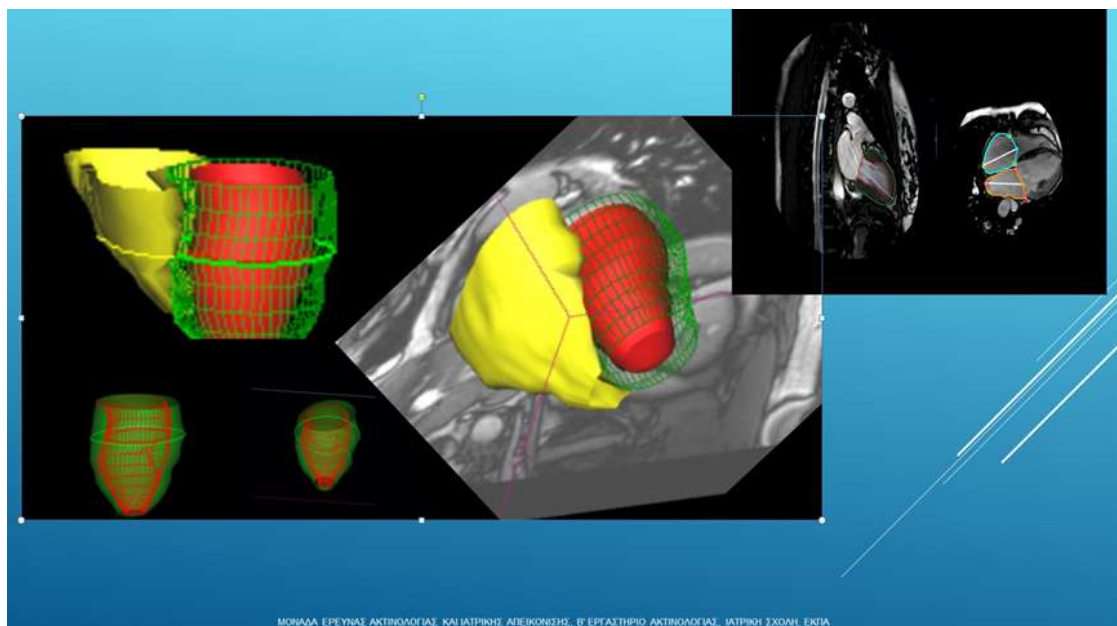


Εικόνα 1: κινηματική ακολουθία κατά τον βραχύ άξονα της καρδιάς

Η δεξιά κοιλία επικοινωνεί με τον δεξιό κόλπο μέσω του δεξιού κολποκοιλιακού στομίου και με την πνευμονική αρτηρία μέσω του στομίου της πνευμονικής αρτηρίας ή δεξιό αρτηριακό στόμιο. Η δεξιά κοιλία προς την περιοχή του στομίου της πνευμονικής αρτηρίας αποκτά χοανοειδές σχήμα και για τον λόγο αυτόν ονομάζεται πρόδρομος της πνευμονικής αρτηρίας ή αρτηριακός κώνος. Τα τοιχώματα της δεξιάς κοιλίας είναι πολύ παχύτερα συγκριτικά με τα τοιχώματα του δεξιού κόλπου και εμφανίζουν πολλαπλές μυϊκές προεκβολές, τις μυώδεις δοκίδες, οι

οποίες ευθύνονται για την σπογγώδη όψη του εσωτερικού της κοιλίας. Οι μυϊκές δοκίδες είναι τριών ειδών και συγκεκριμένα: α) οι θηλοειδείς μυς, β) οι τενόντιες χορδές και γ) οι απλές μυϊκές δοκίδες.<sup>1,2</sup>

Ο αριστερός κόλπος αποτελείται από την κυρίως κοιλότητα και το ωτίο. Ανατομικά βρίσκεται πίσω από τον δεξιό κόλπο και σχηματίζει το μεγαλύτερο μέρος της βάσης της καρδιάς. Πίσω του βρίσκεται το λοξό κόλπωμα του ορογόνου περικαρδίου, ενώ το ινώδες περικάρδιο χωρίζει τον αριστερό κόλπο από τον οισοφάγο. Το εσωτερικό του αριστερού κόλπου είναι ομαλό εκτός από την περιοχή του ωτίου που εμφανίζει μυϊκές δοκίδες. Στον αριστερό κόλπο υπάρχουν τα στόμια μέσω των οποίων εκβάλλουν σε αυτόν οι τέσσερις πνευμονικές φλέβες, τα οποία στόμια δεν έχουν βαλβίδες. Επίσης, ο αριστερός κόλπος επικοινωνεί με την αριστερά κοιλία μέσω του αριστερού κολποκοιλιακού στομίου, το οποίο φράσσεται από την μιτροειδή ή διγλώχινα βαλβίδα.<sup>1,2</sup>

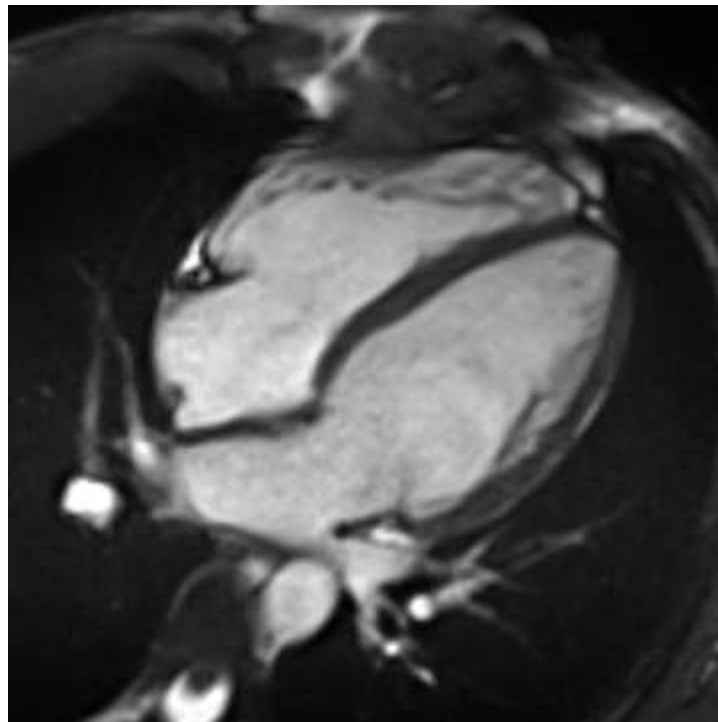


Εικόνα 2: 3D απεικόνιση και ογκομέτρηση των καρδιακών κοιλοτήτων, με χρήση ειδικού λογισμικού, μετά από ανάλυση κινηματικών ακολουθιών κατά τον βραχύ άξονα της καρδιάς και σε άξονα τεσσάρων κοιλοτήτων

Η αριστερή κοιλία, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, επικοινωνεί με τον αριστερό κόλπο μέσω του αριστερού κολποκοιλιακού στομίου και με την αορτή μέσω του αορτικού στομίου. Η μιτροειδής βαλβίδα φράσσει το αριστερό κολποκοιλιακό στόμιο, ενώ το αορτικό στόμιο φράσσεται με την αορτική βαλβίδα. Τα τοιχώματα της αριστεράς κοιλίας είναι φυσιολογικά εξαιρετικά πεπαχυσμένα και συγκεκριμένα είναι περίπου τρεις φορές παχύτερα συγκριτικά με τα τοιχώματα της δεξιάς κοιλίας, δοθέντος ότι οι αναπτυσσόμενες πιέσεις εντός της αριστεράς κοιλίας είναι έξι φορές υψηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες εντός της δεξιάς κοιλίας. Η αριστερή κοιλία έχει καλά αναπτυγμένες μυϊκές δοκίδες και δύο μεγάλους θηλοειδείς μυς. Το τμήμα της αριστερής κοιλίας ακριβώς κάτω από το αορτικό τρήμα ονομάζεται πρόδρομος της αορτής.<sup>1,2</sup>

Η καρδιά διαθέτει τέσσερις βαλβίδες, δύο κολποκοιλιακές και δύο μηννοειδείς, οι οποίες επιτρέπουν την ορθόδρομη ροή του αίματος ανάμεσα στις καρδιακές κοιλότητες (κολποκοιλιακές βαλβίδες), αλλά και ανάμεσα στις κοιλίες της καρδιάς και τα μεγάλα αγγεία (μηννοειδείς βαλβίδες). Η παρουσία των βαλβίδων εμποδίζει την παλινδρόμηση αίματος, διασφαλίζοντας τη φυσιολογική του ροή. Κάθε βαλβίδα διαθέτει έναν ινώδη δακτύλιο, επί του οποίου προσφύονται οι γλωχίνες, για τις περιπτώσεις της τριγλώχινας και της μιτροειδούς ή οι πτυχές της, για τις περιπτώσεις της πνευμονικής και της αορτικής.<sup>1,3</sup>

Οι κολποκοιλιακές βαλβίδες διακρίνονται στη δεξιά κολποκοιλιακή ή τριγλώχινα που συνδέει τον δεξιό κόλπο της καρδιάς με τη δεξιά κοιλία, καθώς και στην αριστερά κολποκοιλιακή ή μιτροειδή βαλβίδα που επιτρέπει τη φυσιολογική ροή του αίματος από τον αριστερό κόλπο στην αριστερά κοιλία. Η τριγλώχινα βαλβίδα διαθέτει τρεις γλωχίνες, την πρόσθια, την οπίσθια και τη διαφραγματική, που συνδέονται στο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας μέσω των θηλοειδών μυών. Η μιτροειδής βαλβίδα αποτελείται από δύο γλωχίνες, την πρόσθια και την οπίσθια, οι οποίες μέσω τενόντιων χορδών συνδέονται με τους θηλοειδείς μυς της αριστεράς κοιλίας.<sup>1,2</sup>



Εικόνα 3: κινηματική ακολουθία κατά τον άξονα των τεσσάρων κοιλοτήτων

Οι μηνγοειδείς βαλβίδες διακρίνονται στην πνευμονική και την αορτική και είναι τρίπτυχες. Η πνευμονική βρίσκεται στη ρίζα της πνευμονικής αρτηρίας

διασφαλίζοντας τη ροή αίματος από τη δεξιά κοιλία στην πνευμονική αρτηρία, ενώ η αορτική βρίσκεται στη ρίζα της αορτής επιτρέποντας την επικοινωνία ανάμεσα στην αριστερά κοιλία και την αορτή.<sup>3</sup>

### 1.3 Αγγείωση της καρδιάς

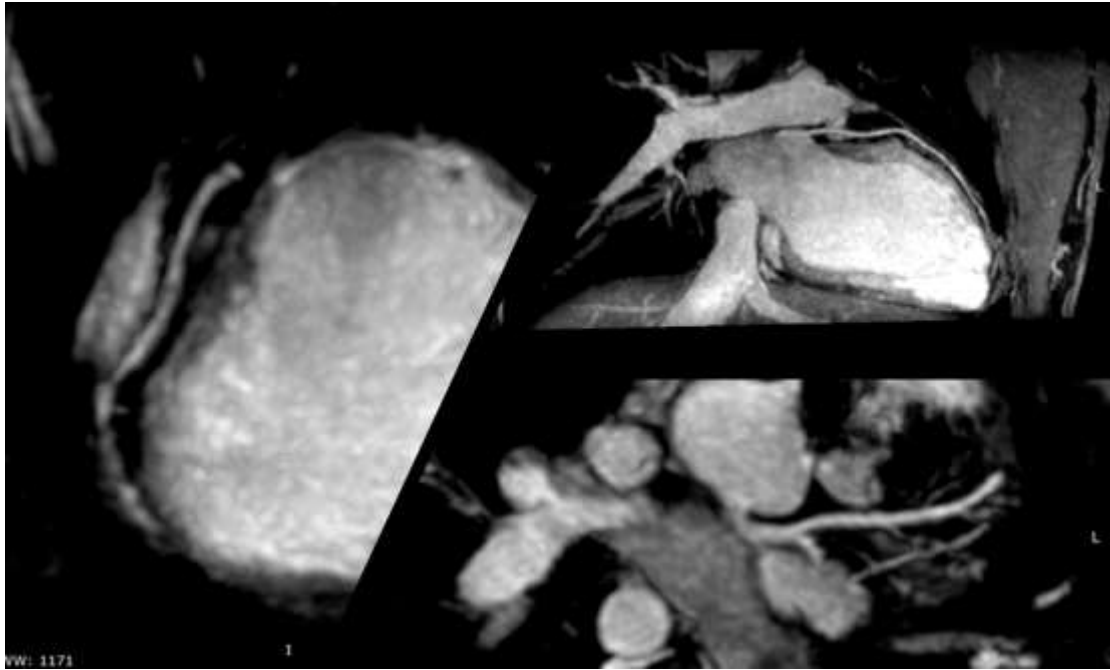
Η αιμάτωση της καρδιάς εξασφαλίζεται με τις στεφανιαίες αρτηρίες, που αποτελούν κλάδους της ανιούσας θωρακικής αορτής που εκφύονται από τη βάση της, ακριβώς επάνω από την αορτική βαλβίδα. Οι στεφανιαίες αρτηρίες, δεξιά και αριστερή, παρέχουν την αγγείωση της καρδιάς.<sup>1</sup> Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία εκφύεται από τον πρόσθιο μηνοειδή ή σιγμοειδή κόλπο της αορτής και πορεύεται προς τα πρόσω μεταξύ της πνευμονικής αρτηρίας και του δεξιού ωτίου. Εν συνεχεία, κατέρχεται μέσα στη δεξιά κολποκοιλιακή (στεφανιαία) αύλακα, χορηγώντας κλάδους για τον δεξιό κόλπο και τη δεξιά κοιλία. Στο κάτω χείλος της καρδιάς συνεχίζεται προς τα πίσω κατά μήκος της κολποκοιλιακής αύλακας και αναστομώνεται με την αριστερή στεφανιαία αρτηρία. Η αρτηρία αυτή χορηγεί τον επιχείλιο κλάδο, που αρδεύει τη δεξιά κοιλία και τον οπίσθιο μεσοκοιλιακό ή κατιόντα κλάδο, ο οποίος αιματώνει μέρος αμφότερων των κοιλιών. Ο οπίσθιος κατιών κλάδος αναστομώνεται με τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας μέσα στην οπίσθια μεσοκοιλιακή αύλακα.<sup>1-3</sup>





Εικόνα 4: 3D navigation ακολουθία για την ανάδειξη των στεφανιαίων αρτηριών κατά την διάρκεια μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς

Η αριστερή στεφανιαία αρτηρία, αγγείο ευρύτερο συγκριτικά με τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, εκφύεται από τον αριστερό οπίσθιο μηνοειδή ή σιγμοειδή κόλπο της αορτής και πορεύεται προς τα εμπρός μεταξύ του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας και του αριστερού ωτίου. Εν συνεχεία, εισέρχεται στην κολποκοιλιακή αύλακα, περικάμπει το αριστερό χείλος της καρδιάς και αποσχίζεται στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (πρόσθια μεσοκοιλιακή αρτηρία) και στον περισπώμενο κλάδο. Ο πρόσθιος κατιών κλάδος πορεύεται προς τα κάτω μέσα στην πρόσθια μεσοκοιλιακή αύλακα μέχρι την κορυφή της καρδιάς, αρδεύοντας τις δύο κοιλίες, αλλά και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Κατόπιν, ανακάμπει στην κορυφή της καρδιάς και αναστομώνεται με τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας.<sup>1-3</sup>



Εικόνα 5: 3D navigation ακολουθία για την ανάδειξη των στεφανιαίων αρτηριών κατά την διάρκεια μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς

Ο περισπώμενος κλάδος ακολουθεί την κολποκοιλιακή αύλακα, παρακάμπτει το αριστερό χείλος της καρδιάς και καταλήγει αναστομούμενος με τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Ο περισπώμενος κλάδος αιματώνει τον αριστερό κόλπο και την αριστερά κοιλία.<sup>1</sup>

Ως προς την αγγείωση του συστήματος αγωγής της καρδιάς, η δεξιά και η αριστερή στεφανιαία αρτηρία αιματώνουν τον φλεβόκομβο. Ο κολποκοιλιακός κόμβος και το κολποκοιλιακό δεμάτιο αιματώνονται από τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, όπως και το δεξιό τελικό σκέλος του κολποκοιλιακού δεματίου. Το αριστερό τελικό σκέλος του κολποκοιλιακού δεματίου αρδεύεται από αμφότερες τις στεφανιαίες αρτηρίες της καρδιάς.<sup>1,2</sup>

Ο στεφανιαίος κόλπος εξασφαλίζει κατά κύριο λόγο τη φλεβική αποχέτευση της καρδιάς. Ο εν λόγω κόλπος βρίσκεται στο οπίσθιο τοίχωμα της κολποκοιλιακής αύλακας και αποτελεί συνέχεια της μείζονος φλέβας της καρδιάς. Εκβάλλει στο δεξιό κόλπο προς αριστερά της εκβολής της κάτω κοίλης φλέβας. Η ελάσσων φλέβα και η μέση φλέβα της καρδιάς εκβάλλουν επίσης στον στεφανιαίο κόλπο. Το υπόλοιπο του αίματος της καρδιάς φέρεται στον δεξιό κόλπο με την πρόσθια φλέβα της καρδιάς, αλλά και με μικρές φλέβες που εκβάλλουν απευθείας μέσα στις καρδιακές κοιλότητες.<sup>1,2</sup>

#### **1.4 Νεύρωση της καρδιάς**

Η καρδιά νευρώνεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και συγκεκριμένα από συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες, που εκπορεύονται από τα καρδιακά πλέγματα. Οι συμπαθητικές ίνες προέρχονται από την αυχενική και την άνω θωρακική μοίρα των συμπαθητικών στελεχών, ενώ οι παρασυμπαθητικές από τα πνευμονογαστρικά νεύρα. Φυγόκεντρες μεταγαγγλιακές ίνες φέρονται στο φλεβοκολπικό και κολποκοιλιακό κόμβο και διανέμονται σε ολόκληρη την καρδιά ως νευρικά πλέγματα γύρω από τις στεφανιαίες αρτηρίες. Κοντρομόλες νευρικές ίνες που πορεύονται με τα πνευμονογαστρικά νεύρα συμμετέχουν σε καρδιακά αντανακλαστικά. Οι κεντρομόλες ίνες, που φέρονται με τα συμπαθητικά νεύρα, μεταφέρουν ερεθίσματα που φυσιολογικά δεν γίνονται συνειδητά. Ωστόσο, αν η παροχή αίματος στο μυοκάρδιο ελαττωθεί, τότε τα ερεθίσματα πόνου που μεταφέρονται μέσω της συγκεκριμένης οδού γίνονται αντιληπτά. Η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προκαλεί θετική χρονότροπο, ινότροπο και

δρομότροπο δράση, ήτοι αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της συσταλτικότητας και της ταχύτητας της κολποκοιλιακής αγωγής, αντίστοιχα.<sup>1,4</sup>

### **1.5 Ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς**

Το ερεθισματοαγωγό σύστημα ή σύστημα αγωγής της καρδιάς περιλαμβάνει εξειδικευμένα κύτταρα, έχοντα την ικανότητα παραγωγής και ταχείας αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος. Σε κάθε περίπτωση η παραγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος προηγείται της μηχανικής σύσπασης της καρδιάς.<sup>1</sup>

Ο κύριος βηματοδότης της καρδιάς είναι ο φλεβόκομβος, ένα μικρό σωματίο που εκτείνεται στο δεξιό άνω τμήμα του δεξιού κόλπου, στη συμβολή της άνω κοίλης φλέβας με το δεξιό ωτίο. Τα ερεθίσματα που παράγονται στον φλεβόκομβο εξαπλώνονται προς το υπόλοιπο μυοκάρδιο προκαλώντας τη συστολή του. Πρώτα συστέλλονται οι κόλποι ταυτόχρονα και ακολούθως συστέλλονται οι κοιλίες. Η μικρή καθυστέρηση στη διέλευση της διέγερσης από τους κόλπους στις κοιλίες επιτρέπει στους κόλπους να προωθήσουν το αίμα στις κοιλίες προτού αυτές συσταλούν.<sup>3,5</sup>

Οι ινώδεις δακτύλιοι των βαλβίδων απομονώνουν ηλεκτρικά τους κόλπους από τις κοιλίες, ώστε η κολποκοιλιακή αγωγή του ερεθίσματος να επιτελείται μέσω συγκεκριμένης οδού, του κολποκοιλιακού κόμβου, που βρίσκεται στο κατώτερο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, ακριβώς πάνω από την πρόσφυση της έσω γλωχίνας της τριγλώχινας βαλβίδας. Ακολούθως, από τον κόμβο το ερέθισμα φέρεται μέσω του κολποκοιλιακού δεματίου ή δεματίου του Hiss προς τις κοιλίες. Αξίζει να σημειωθεί ότι το κολποκοιλιακό δεμάτιο αποτελεί τη μοναδική μυϊκή σύνδεση μεταξύ του μυοκαρδίου των κόλπων και εκείνου των κοιλιών.<sup>1,5</sup>

Το κολποκοιλιακό δεμάτιο κατέρχεται πίσω από την έσω γλωχίνα της τριγλώχινας βαλβίδας και φτάνει στο κατώτερο όριο της υμενώδους μοίρας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Κατά το άνω όριο της μυϊκής μοίρας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος διαχωρίζεται σε δύο σκέλη, ένα για κάθε κοιλία. Το δεξιό σκέλος φέρεται προς τα κάτω στη δεξιά επιφάνεια του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και φτάνει την τοξοειδή ακρολοφία με την οποία και περνά προς το πρόσθιο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας. Στο σημείο αυτό συνεχίζεται με τις ίνες του πλέγματος του Purkinje. Το αριστερό σκέλος του κολποκοιλιακού δεματίου διαπερνά το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και φέρεται προς τα κάτω στη αριστερή επιφάνεια του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, υπό το ενδοκάρδιο. Συνήθως, διαχωρίζεται σε δύο κλάδους, που τελικώς συνεχίζονται με τις ίνες του πλέγματος Purkinje στην αριστερή κοιλία.<sup>1,3</sup>

### **1.6 Φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος**

Η καρδιά αποτελεί το κέντρο του καρδιαγγειακού συστήματος, λειτουργώντας ως αντλία. Η κυκλοφορία του αίματος διακρίνεται στη συστηματική και στην πνευμονική.<sup>3</sup> Το φλεβικό ή μη οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει μέσω της άνω και κάτω κοίλης φλέβας από τους περιφερικούς ιστούς στον δεξιό κόλπο της καρδιάς. Το φλεβικό αίμα του δεξιού κόλπου εισέρχεται με την έναρξη της διαστολής των κοιλιών και τη διάνοιξη της τριγλώχινας βαλβίδας στη δεξιά κοιλία και από εκεί εξωθείται προς την πνευμονική αρτηρία, η οποία αν και αρτηρία περιέχει φλεβικό αίμα. Το στέλεχος της πνευμονικής διακλαδίζεται στην αριστερά και στη δεξιά πνευμονική αρτηρία και μέσω των συγκεκριμένων κλάδων το φλεβικό αίμα φτάνει στους πνεύμονες και συγκεκριμένα στα πνευμονικά τριχοειδή, όπου

λαμβάνει χώρα η ανταλλαγή αερίων και η οξυγόνωση του φλεβικού αίματος. Το οξυγονωμένο αίμα ή πλέον αρτηριακό διαμέσου των πνευμονικών φλεβών (που περιέχουν αρτηριακό αίμα) επιστρέφει στον αριστερό κόλπο και από εκεί εξωθείται προς την αριστερά κοιλία, μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας. Ακολούθως, η αριστερά κοιλία προωθεί το αίμα προς την περιφέρεια μέσω της αορτικής βαλβίδας.<sup>5,6</sup>



Εικόνα 6: μαγνητική αγγειογραφία θωρακικής αορτής

Η απρόσκοπτη καρδιακή λειτουργία διασφαλίζεται μέσω της διαδοχικής συστολής και χάλασης της καρδιάς, που συνιστά τον καρδιακό κύκλο. Ο καρδιακός κύκλος περιλαμβάνει τρεις φάσεις: α) τη συστολή, β) τη διαστολή ή χάλαση και γ) την πλήρωση των κοιλιών. Φυσιολογικά ο καρδιακός κύκλος επαναλαμβάνεται 70 με 80 φορές το λεπτό, αριθμός που αντιστοιχεί στη φυσιολογική καρδιακή συχνότητα.<sup>3,6</sup>



Εικόνα 7: μαγνητική αγγειογραφία θωρακικής αορτής

Η μηχανική συστολή των κοιλιών λαμβάνει χώρα μετά το πέρας της πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας και την έναρξη της εκπόλωσης των κοιλιακών μυοκαρδιακών κυττάρων. Στην φάση αυτή η μιτροειδής βαλβίδα είναι ακόμη ανοικτή, ενώ η αορτική παραμένει κλειστή. Καθώς η πίεση εντός της αριστεράς κοιλίας αυξάνει μόλις αυτή εξισωθεί και αρχίζει να υπερβαίνει την πίεση του αριστερού κόλπου η μιτροειδής βαλβίδα κλείνει. Η αύξηση της πίεσης στην κοιλία συνεχίζεται μέχρι αυτή να φτάσει στο επίπεδο της πίεσης της αορτής. Η φάση αυτή της συστολής που λαμβάνει χώρα με κλειστές τις δύο βαλβίδες χωρίς να μεταβάλλεται ο όγκος της αριστεράς κοιλίας είναι γνωστή ως ισογκωτική συστολή. Μόλις η ενδοκοιλιακή πίεση υπερβεί την αορτική ανοίγει η αορτική βαλβίδα και αρχίζει η εξώθηση του αίματος προς την αορτή. Η πίεση της αριστεράς κοιλίας συνεχίζει να αυξάνεται και κατόπιν ελαττώνεται.<sup>3</sup>

Κατά τη διαστολική φάση της καρδιάς, η αορτική βαλβίδα κλείνει όταν η πίεση της αριστεράς κοιλίας μειώνεται και μόλις αυτή πέσει χαμηλότερα από την πίεση της αορτής. Η πίεση της αριστεράς κοιλίας συνεχίζει να ελαττώνεται μέχρι να φτάσει στο επίπεδο της πίεσης του αριστερού κόλπου. Η φάση αυτή της κοιλιακής χάλασης με κλειστές τις δύο βαλβίδες και σταθερό όγκο της αριστεράς κοιλίας ονομάζεται ισογκωτική διαστολή.<sup>3</sup>

Κατά την φάση της πλήρωσης, μόλις η πίεση της αριστεράς κοιλίας πέσει κάτω από το επίπεδο της πίεσης του αριστερού κόλπου, ανοίγει η μιτροειδής βαλβίδα και αρχίζει η είσοδος αίματος στην αριστερά κοιλία, ήτοι η φάση της ταχείας πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας. Ο ρυθμός της πλήρωσης αρχίζει να ελαττώνεται σταδιακά μέχρι του σημείου της κολπικής συστολής, οπότε αυξάνεται και πάλι. Η πλήρωση της αριστεράς κοιλίας εξαρτάται από την ενδοτικότητα της.<sup>3,5</sup>



Κατά τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου, ο όγκος των κοιλιών αυξάνεται περίπου στα 120ml (τελοδιαστολικός όγκος), ενώ στο τέλος της συστολικής φάσης ο όγκος των κοιλιών είναι περίπου 50ml, μιλώντας για τελοσυστολικό όγκο. Η διαφορά μεταξύ τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου είναι γνωστή ως όγκος παλμού, ήτοι ο όγκος αίματος που εξωθείται από τις κοιλίες στη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου. Ο όγκος παλμού κυμαίνεται από 60 έως 100ml/παλμό και κατά μέσο όρο είναι 70ml/παλμό στους ενήλικες. Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (ΚΕΑΚ), με φυσιολογικές τιμές στον ενήλικα 50-70%, προκύπτει από τη διαίρεση του όγκου παλμού με τον τελοδιαστολικό όγκο και αντιπροσωπεύει το ποσοστό του τελοδιαστολικού όγκου που εξωθείται από την καρδιά κατά τη συστολή της.<sup>3,5,6</sup>

Η καρδιακή παροχή (4-8 λίτρα/λεπτό) είναι η ποσότητα του αίματος που εξωθείται από την καρδιά προς την πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία στη διάρκεια ενός λεπτού και ισούται με το γινόμενο του όγκου παλμού επί την καρδιακή συχνότητα. Η καρδιακή παροχή είναι αιμοδυναμικός δείκτης που αντανακλά τη λειτουργία της καρδιάς ως αντλία.<sup>3</sup> Διάφορες παράμετροι, όπως το επίπεδο της σωματικής δραστηριότητας, οι σωματικές και ψυχολογικές αντιδράσεις σε καταστάσεις στρες, η ηλικία και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά επηρεάζουν την καρδιακή παροχή. Επιπροσθέτως, η καρδιακή παροχή εξαρτάται και από την αλληλεπίδραση παραγόντων, όπως η καρδιακή συχνότητα, το προφόρτιο, το μεταφόρτιο και η συσταλτικότητα της καρδιάς.<sup>3,6</sup>



Εικόνα 8: μαγνητική αγγειογραφία των μεγάλων αγγείων του μεσοθωρακίου

Η καρδιακή συχνότητα επηρεάζεται τόσο άμεσα, όσο και έμμεσα από τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η άμεση διέγερση πραγματοποιείται μέσω της συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής νεύρωσης του καρδιακού μυός.<sup>3</sup> Όπως ελέχθη και ανωτέρω, το συμπαθητικό αυξάνει την καρδιακή συχνότητα, ενώ το παρασυμπαθητικό την ελαττώνει. Η αντανακλαστική ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας ανάλογα με την αρτηριακή πίεση γίνεται μέσω της διέγερσης υποδοχέων, που είναι γνωστοί ως τασεοϋποδοχείς και εντοπίζονται στον καρωτιδικό βολβό, το αορτικό τόξο, την άνω και κάτω κοίλη φλέβα, καθώς και στις πνευμονικές φλέβες. Όταν η καρδιακή συχνότητα αυξηθεί αυξάνεται και η καρδιακή παροχή μέχρι κάποιου ορίου, χωρίς να μεταβληθεί ο όγκος παλμού.<sup>4</sup> Η εμμένουσα όμως αύξηση της καρδιακής συχνότητας θα οδηγήσει σε ελάττωση του αναγκαίου χρόνου για την πλήρωση των κοιλιών κατά τη διαστολική φάση της καρδιάς, με αποτέλεσμα

την ελάττωση της καρδιακής παροχής. Η καρδιακή παροχή θα ελαττωθεί και στην βραδυκαρδία, εφόσον ο όγκος παλμού παραμένει σταθερός διότι ελαττώνεται και ο αριθμός των καρδιακών κύκλων στη διάρκεια ενός λεπτού.<sup>5,6</sup>

Η συσταλτικότητα της καρδιάς είναι η ικανότητα του μυοκαρδίου προς συστολή. Παράγοντες που αυξάνουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου είναι η άσκηση, η διέγερση του συμπαθητικού (κατεχολαμίνες), η δακτυλίτιδα και τα φάρμακα με θετική ινότροπο δράση. Σε ισχαιμία του μυοκαρδίου, υποθυρεοειδισμό, υποθερμία κλπ θα παρατηρηθεί ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Η πτωχή συσταλτικότητα μειώνει τη ροή αίματος από την καρδιά προς την περιφέρεια, ελαττώνει την καρδιακή παροχή και αυξάνει τις διαστολικές πιέσεις λόγω άθροισης μεγάλου όγκου αίματος στην καρδιά. Στον αντίποδα, η αυξημένη συσταλτικότητα οδηγεί σε κόπωση του καρδιακού μυός.<sup>3,5</sup>

Προφόρτιο είναι το μέγεθος της διάτασης των μυϊκών ινών της καρδιάς στο τέλος της διαστολής, λίγο πριν τη συστολή των κοιλιών. Ουσιαστικά εκφράζει το βαθμό πλήρωσης της κοιλίας στο τέλος της διαστολής, αντιστοιχώντας στον τελοδιαστολικό της όγκο. Το προφόρτιο επηρεάζεται από τη φλεβική επιστροφή και την ενδοτικότητα των κοιλιών.<sup>7</sup> Ουσιαστικά εξαρτάται από τον συνολικό όγκο αίματος των κοιλιών, που όσο μεγαλύτερος είναι τόσο μεγαλύτερη και η προκύπτουσα τάση των καρδιακών μυϊκών ινών και κατά συνέπεια τόσο μεγαλύτερη και η δύναμη με την οποία συστέλλονται οι ίνες αυτές κατά τη φάση της εξώθησης του αίματος (Νόμος των Frank-Starling).<sup>3,6</sup>

Μεταφόρτιο ορίζεται η αντίσταση που πρέπει να υπερνικήσουν οι κοιλίες προκειμένου να εξωθήσουν το αίμα που περιέχουν προς την πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία. Η δεξιά κοιλία πρέπει να παράξει αρκετή τάση ώστε να

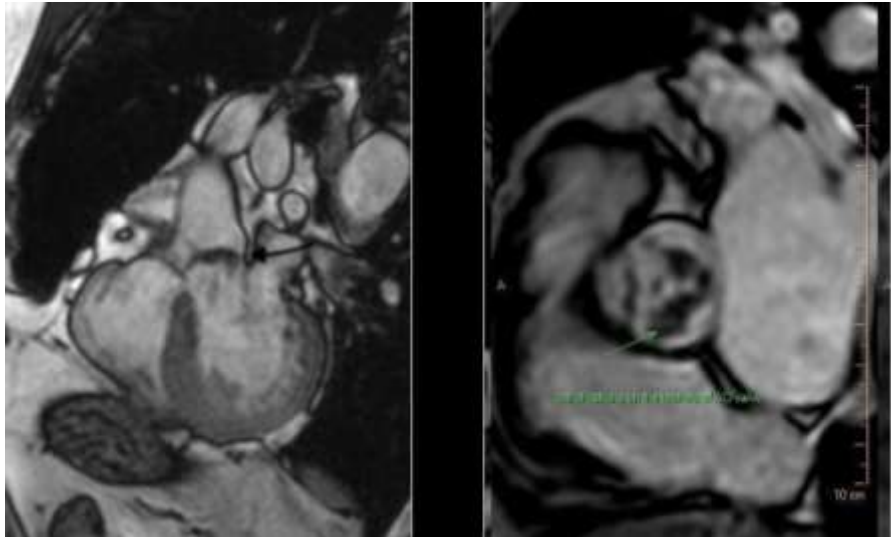
ανοίξει την πνευμονική βαλβίδα και να προωθήσει το περιεχόμενό της προς τη χαμηλής πίεσης πνευμονική αρτηρία. Ουσιαστικά το μεταφόρτιο της δεξιάς κοιλίας ταυτίζεται με τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις. Από την άλλη πλευρά, η αριστερά κοιλία εξωθεί το περιεχόμενό της προς την αορτή, αφού προηγουμένως υπερνικήσει την πίεση περιφερικότερα της αορτικής βαλβίδας, ώστε να μπορέσει να τη διανοίξει. Ουσιαστικά τα μεταφόρτιο της αριστεράς κοιλίας ισοδυναμεί με τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις.<sup>7</sup> Η συστηματική αρτηριακή πίεση είναι πολύ υψηλότερη στην αορτή συγκριτικά με την πνευμονική αρτηρία, συνεπώς το μεταφόρτιο της αριστεράς κοιλίας είναι υψηλότερο εκείνου της δεξιάς κοιλίας.<sup>3,6</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>: ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

### 2.1 Ορισμός και επιδημιολογικά δεδομένα

Η φυσιολογική αορτική βαλβίδα περιλαμβάνει τρεις μηννοειδείς πτυχές ίσου μεγέθους και εμβαδόν στομίου σε πλήρη διάνοιξη 3-4 cm<sup>2</sup>. Ως στένωση αορτικής βαλβίδας ορίζεται η ελάττωση του εμβαδού του στομίου της βαλβίδας σε πλήρη διάνοιξη κάτω από το ανωτέρω αναφερόμενο κατώτερο φυσιολογικό όριο των 3cm<sup>2</sup>.<sup>8,9</sup>

Ο επιπολασμός της νόσου στο γενικό πληθυσμό είναι 0,4%, αυξανόμενος σημαντικά με την ηλικία.<sup>10</sup> Μελέτες που διενεργήθηκαν σε 11,911<sup>11</sup> και 5,201<sup>12</sup> ασθενείς στις ΗΠΑ και ακόμη μία μελέτη στη Φινλανδία με δείγμα 577 ασθενών<sup>13</sup> εκτιμούν τον επιπολασμό της στένωσης της αορτικής βαλβίδας στο 2% για την ηλικιακή ομάδα 70-80 ετών, ο οποίος όμως αυξάνεται στο 3-9% στους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών. Άλλες μελέτες αναφέρουν επιπολασμό, συνεπεία εκφυλιστικής ασβέστωσης, 1-2% για ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών και 29% για τους μεγαλύτερους σε ηλικία.<sup>14,15</sup> Σε κάθε περίπτωση, η στένωση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρδιακής βαλβιδοπάθειας, αλλά και τον συχνότερο τύπο βαλβιδικής νόσου που χρήζει θεραπείας σε επίπεδο δευτεροβάθμιας – τριτοβάθμιας περίθαλψης.<sup>16,17</sup>



Εικόνα 9: κινηματικές ακολουθίες προς ανάδειξη της αορτικής βαλβίδας, με παρουσία επασβεστώσεων στις γλωχίνες

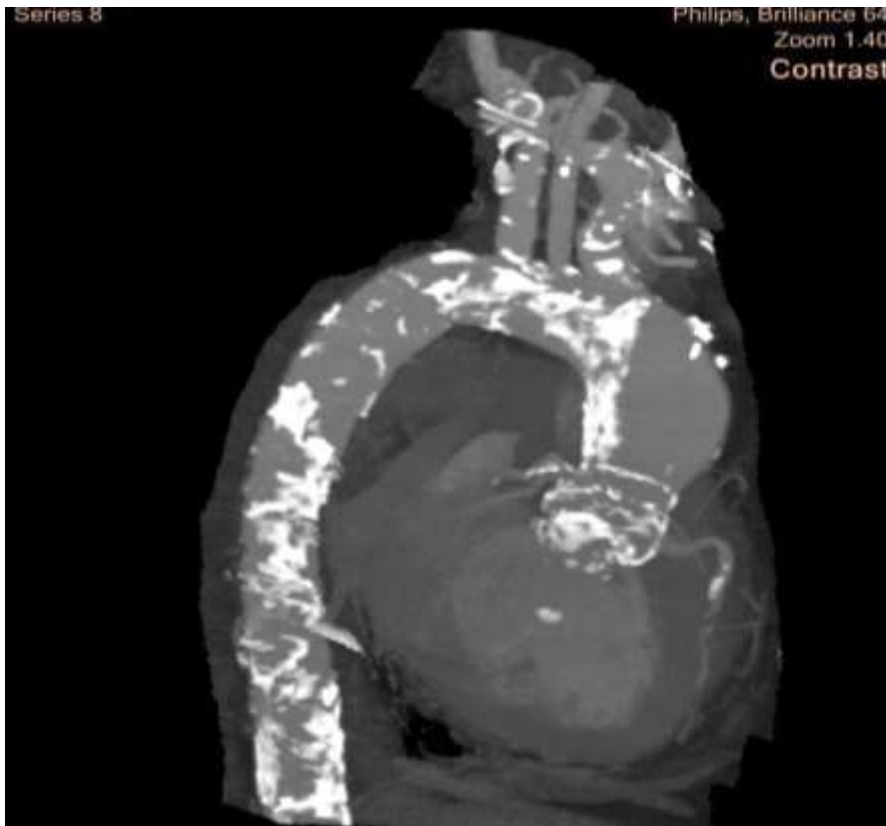
## 2.2 Αιτιοπαθογένεια και παράγοντες κινδύνου

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι μία προοδευτικώς εξελισσόμενη νόσος, με κυριότερες αιτίες: α) την εκφυλιστική ασβέσωση της φυσιολογικής τρίπτυχης βαλβίδας, β) τη ρευματική καρδιοπάθεια και γ) την εκφύλιση της συγγενώς δίπτυχης βαλβίδας.<sup>18</sup> Αν και η ασβεστοποιός εκφύλιση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί τη συχνότερη αιτία στένωσης στις ανεπτυγμένες χώρες, ωστόσο η εκφυλιστική εκφύλιση της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας αποτελεί τη συχνότερη αιτία αορτικής στένωσης σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 70 ετών στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ η οφειλόμενη σε ρευματική καρδιοπάθεια στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι η συχνότερη αιτία στις αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>19</sup> Η εκφύλιση της συγγενώς δίπτυχης αορτικής βαλβίδας εμφανίζεται συνήθως 10-20 έτη προϋμότερα από την κλασική εκφυλιστική αποτιάνωση της φυσιολογικής βαλβίδας, συνεπεία της αύξησης της ηλικίας,<sup>1</sup> ενώ εν γένει φαίνεται ότι τα επιδημιολογικά

χαρακτηριστικά της νόσου εμφανίζουν πέρα από ηλικιακή και γεωγραφική κατανομή.<sup>20</sup>

Από την ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας προκύπτει ότι οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου της αορτικής στένωσης είναι η δίπτυχη αορτική βαλβίδα, το κάπνισμα, η υπέρταση και το ιστορικό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας στην περιοχή του θώρακα στο πλαίσιο της θεραπευτικής αντιμετώπισης κακοήθους νεοπλασίας.<sup>20,21</sup> Ο επιπολασμός της παρουσίας δίπτυχης αορτικής βαλβίδας υπολογίζεται στο 1-2% του γενικού πληθυσμού.<sup>22</sup> Το κάπνισμα αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου αυξάνοντας τον κίνδυνο κατά 5,3 φορές συγκριτικά με τους μη καπνιστές, ενώ παράλληλα η επίπτωση της νόσου φαίνεται πως εξαρτάται και από τη βαρύτητα και συχνότητα του καπνίσματος, δοθέντος ότι ασθενείς που έχουν διακόψει το κάπνισμα για περισσότερο από 10 έτη έχουν σημαντικά λιγότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ οι ενεργοί καπνιστές που καπνίζουν περισσότερο από 40 πακέτο-έτη (pack-year) έχουν 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με τους υπόλοιπους.<sup>23</sup>

Σε ασθενείς με λέμφωμα Hodkin's η θεραπεία με ανθρακυκλίνη φαίνεται να αυξάνει κατά 150% τον κίνδυνο αορτικής βαλβιδοπάθειας ανεξάρτητα από την εφαρμογή ακτινοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία με τη σειρά της αυξάνει εκθετικά τον κίνδυνο για αορτική βαλβιδοπάθεια, καθώς αυξάνεται η χορηγηθείσα δόση (30-40 Gy).<sup>24</sup>



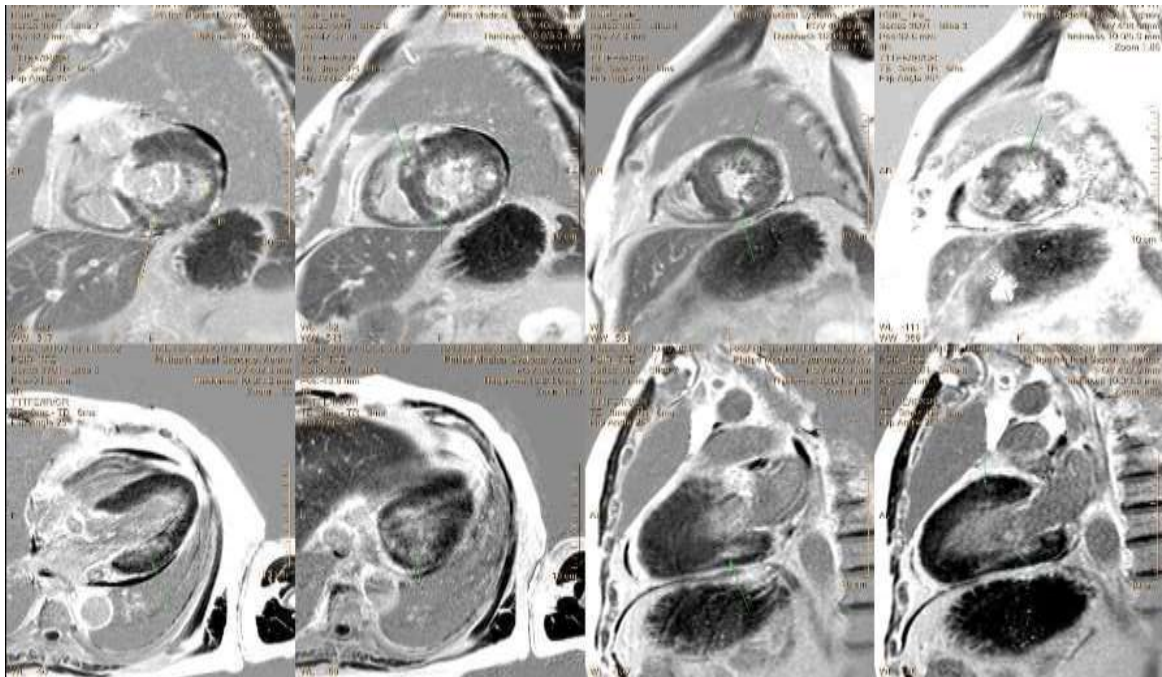
Εικόνα 10: αξονική αγγειογραφία θωρακικής αορτής. Παρουσία πολλαπλών επασβεστωσεων στο τοιχωμα της θωρακικής αορτής και την αορτική βαλβίδα

### 2.3 Παθολογική φυσιολογία

Όπως ελέχθη ανωτέρω, η προοδευτική ασβεστοποιός εκφύλιση της αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών αποτελεί τη συχνότερη αιτία στένωσης της στις αναπτυγμένες χώρες. Παθοφυσιολογικές διεργασίες που ομοιάζουν με τις αντίστοιχες που σχετίζονται με τον μηχανισμό της αθηρωμάτωσης, όπως φλεγμονώδης διήθηση με συμμετοχή μακροφάγων, T λεμφοκυττάρων και ινοβλαστών οδηγούν σταδιακά στην ασβέστωση και εν τέλει στένωση του στομίου της βαλβίδας. Αποτέλεσμα της στένωσης της αορτικής βαλβίδας είναι η τοιχωματική υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, που εμφανίζεται ως αντιρροπιστικός μηχανισμός προκειμένου να μπορέσει να υπερνικήσει το αυξημένο προφόρτιό της. Η συστολική



λειτουργία διατηρείται στα αρχικά στάδια, αλλά η αριστερά κοιλία χάνει την ελαστικότητά της και επηρεάζεται η διαστολική της λειτουργία. Η αναδιαμόρφωση (remodeling) της αριστεράς κοιλίας οδηγεί σε αύξηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, καθώς και σε ταυτόχρονη ελάττωση της πίεσης άρδευσης των στεφανιαίων, λόγω απόφραξης στεφανιαίων αρτηριδίων από το υπερτροφικό μυοκάρδιο. Οι καταστάσεις αυτές τελικά οδηγούν σε μυοκαρδιακή ισχαιμία.<sup>18</sup>

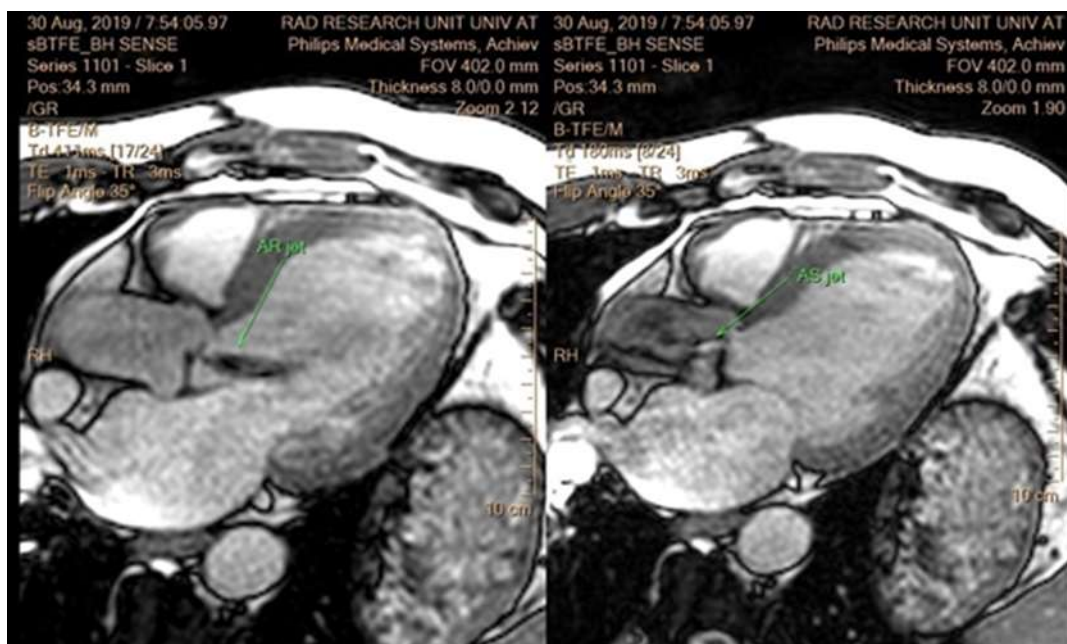


Εικόνα 11: ακολουθία καθυστερημένης σκιαγραφικής ενίσχυσης, με παρουσία διάσπαρτων εστιακών μεσοτοιχωματικών περιοχών σκιαγραφικής ενίσχυσης

## 2.4 Κλινικές εκδηλώσεις

Η κλασική τριάδα εκδηλώσεων σε ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι η δύσπνοια, ο θωρακικός πόνος και η απώλεια συνείδησης, συνήθως κατά την κόπωση.<sup>9,19,25</sup> Επιπροσθέτως, ο αιφνίδιος θάνατος αποτελεί εκδήλωση,

σπάνια στους ασυμπτωματικούς ασθενείς και σημαντικά συχνότερη στους ασθενείς με συμπτωματική σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας. Μολαταύτα, οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί μέχρι την ελάττωση του εμβαδού του στομίου της βαλβίδας στα 1-1,5 cm<sup>2</sup>.<sup>9</sup> Τυπικά, στις περισσότερες περιπτώσεις οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται μεταξύ 50-70 ετών σε ασθενείς με συγγενείς διαταραχές της αορτικής βαλβίδας ή σε ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών, όταν η νοσολογική οντότητα εδράζεται στην ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας.<sup>19</sup>



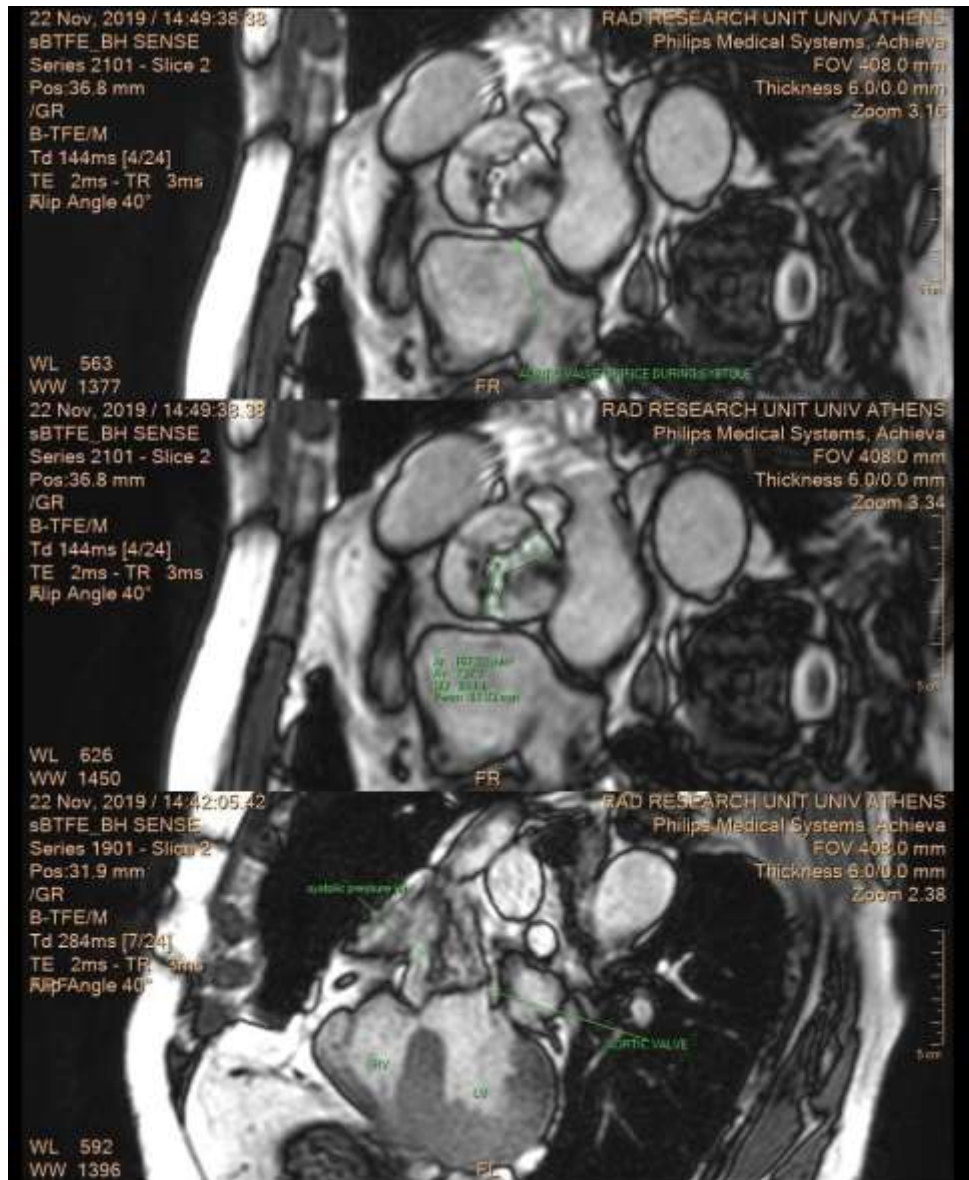
Εικόνα 12: κινηματική ακολουθία με ανάδειξη πίδακα ανεπάρκειας, αλλά και στένωσης της αορτικής βαλβίδας

Η δύσπνοια εμφανίζεται, τις περισσότερες φορές νωρίτερα σε σχέση με τα υπόλοιπα συμπτώματα και οφείλεται στην αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας και την επακόλουθη πνευμονική συμφόρηση. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου οι ασθενείς είναι δυνατό να βιώσουν ορθόπνοια, παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια και σοβαρή καταπονητική δύσπνοια.<sup>19,25</sup> Ο σθηθαγγικός πόνος

είναι συνέπεια των αυξημένων απαιτήσεων του υπερτροφικού μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας σε οξυγόνο ή ακόμη και αποτέλεσμα συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου. Ενδεχομένως και η μειωμένη προσφορά οξυγόνου λόγω συμπίεσης των στεφανιαίων αγγειακών κλάδων στο υπερτροφικό μυοκάρδιο να συμβάλλει στην εμφάνιση θωρακικού άλγους. Η απώλεια συνείδησης και τα συγκοπτικά επεισόδια που χαρακτηρίζουν ασθενείς με στένωση αορτής, παρατηρούνται κατά τη σωματική δραστηριότητα και οφείλονται στην αδυναμία της καρδιάς να εξασφαλίσει επαρκή καρδιακή παροχή σε συνθήκες άσκησης.<sup>18,19</sup> Σύνθετοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που περιλαμβάνουν τη δυσλειτουργία των τασεοϋποδοχέων δευτερογενώς λόγω της αυξημένης τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας, οδηγούν σε υπόταση και βραδυκαρδία, καταστάσεις που ελαττώνουν σημαντικά την καρδιακή παροχή, συνεπώς και την άρδευση του εγκεφάλου.<sup>18,23</sup> Ο αιφνίδιος θάνατος σχετίζεται με την εμφάνιση αρρυθμιών, όπως κοιλιακή ταχυκαρδία, διαταραχές αγωγιμότητας ή ανώμαλο αντανακλαστικό Bezold Jarisch, που προκαλεί υπόταση και βραδυκαρδία.<sup>18,25</sup>

Από την κλινική εξέταση ασθενών με στένωση της αορτικής βαλβίδας παρατηρείται ο χαρακτηριστικός αρτηριακός σφυγμός της αορτικής στένωσης (*parvus et tardus*), ο οποίος χαρακτηρίζεται από βραδεία άνοδο, μικρό εύρος και παρατεταμένη διάρκεια. Ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανό να μην εκδηλώνουν τον χαρακτηριστικό αυτόν σφυγμό λόγω μειωμένης ελαστικότητας των αγγείων. Η καρδιακή ώση είναι στη φυσιολογική της θέση, αλλά εμφανίζεται παρατεταμένη. Ακροαστικά ο δεύτερος καρδιακός τόνος έχει μικρότερη ένταση και σε σοβαρή στένωση μπορεί να είναι μονήρης. Χαρακτηριστικό είναι και το φύσημα της αορτικής στένωσης το οποίο αρχίζει από τον πρώτο τόνο και τελειώνει πριν από τον

δεύτερο, όντας έντονο, τραχύ και μεταδιδόμενο έως τον τράχηλο. Η ένταση και το μέγεθος του φυσημάτος δε σχετίζονται με τη βαρύτητα της αορτικής στένωσης.<sup>9,18</sup>



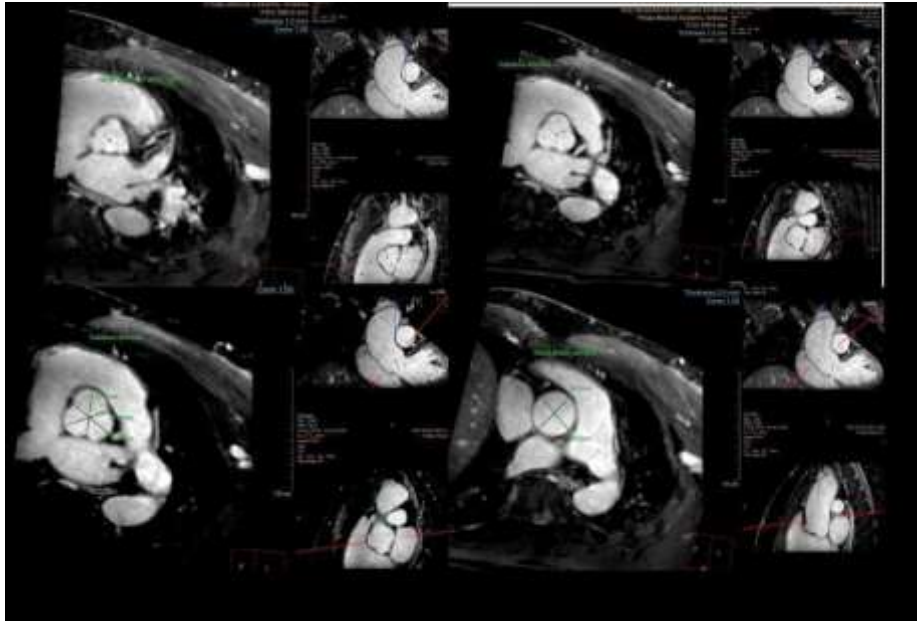
Εικόνα 13: κινηματική ακολουθία που επιτρέπει την πλανιμετρηση του εμβადού της αορτικής βαλβίδας

## 2.5 Παρακλινικός έλεγχος

Το υπερηχογράφημα καρδιάς αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου, μέσω της οποίας διαπιστώνεται η ανατομία της αορτικής βαλβίδας και η βαρύτητα της ασβεστοποιού εκφύλισής της. Διαπιστώνεται πάχυνση και συχνά, αν δεν συνυπάρχει σημαντική ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας, αναδεικνύεται η ανατομική της βαλβίδας, αν πρόκειται δηλαδή για δίπτυχη ή τρίπτυχη. Οι πτυχές της βαλβίδας εμφανίζουν ελαττωμένη διάνοιξη και κινητικότητα. Επιπλέον, διαπιστώνονται η συσταλτικότητα (ΚΕΑΚ) και οι διαστάσεις της αριστεράς κοιλίας, καθώς και τυχόν συνυπάρχουσα ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας.<sup>18,19</sup>

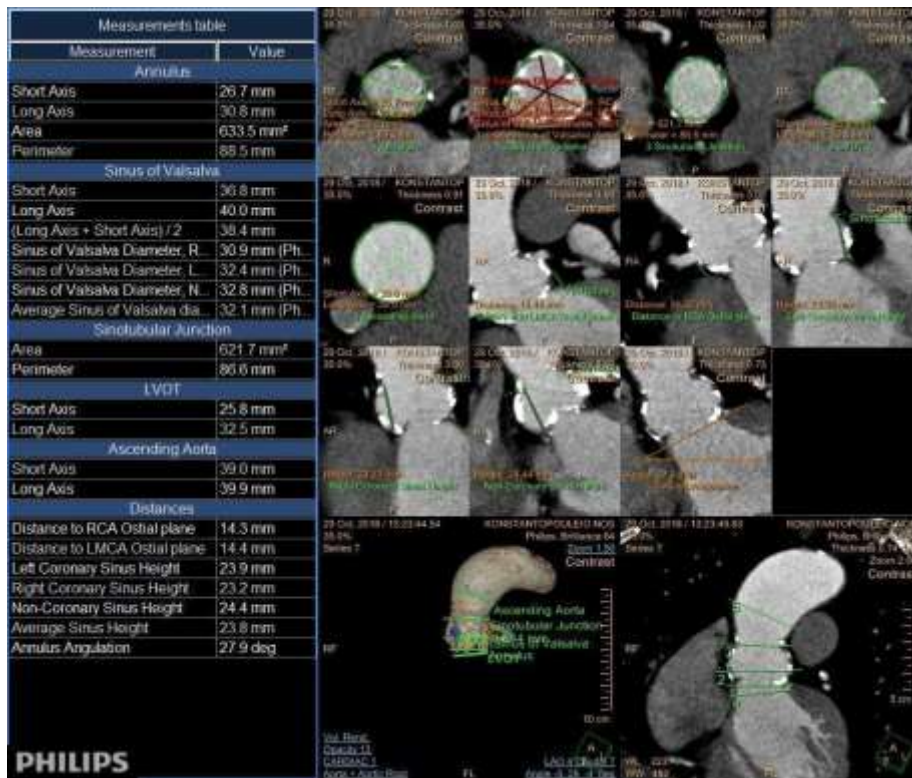
Το συνεχές Doppler απεικονίζει την ταχύτητα της διαβαλβιδικής ροής σε σχέση με το χρόνο και υπολογίζει τη μέγιστη κλίση πίεσης στην αορτική βαλβίδα. Με την εξίσωση συνεχείας υπολογίζεται η επιφάνεια του αορτικού στομίου (Aortic Valve Area - AVA) και η βαρύτητα της στένωσης ( $AVA > 1,5 \text{ cm}^2$ : ήπια στένωση,  $AVA = 1-1,5 \text{ cm}^2$ : μέτρια στένωση,  $AVA < 1 \text{ cm}^2$ : σοβαρή στένωση). Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα μπορεί να λάβει χώρα σε δυσχερή διαθωρακική απεικόνιση.<sup>9,18,19</sup>





Εικόνα 14: 3D navigation ακολουθία για την ορθογωνιακή μέτρηση της ανιούσας θωρακικής αορτής κατά την διάρκεια μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς

Άλλες παρακλινικές εξετάσεις για την αξιολόγηση ασθενών με στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), η ακτινογραφία θώρακος και ο καρδιακός καθετηριασμός. Το ΗΚΓ απεικονίζει ενδείξεις υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, με ενίοτε διαταραχές της ενδοκοιλιακής ή κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να εμφανίζει παθολογικά ευρήματα σχετιζόμενα με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας. Ο καρδιακός καθετηριασμός χρησιμεύει κατά κύριο λόγο για την εκτίμηση τυχόν συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου, καθώς και για τον υπολογισμό της κλίσης πίεσης αορτικής βαλβίδας – αριστεράς κοιλίας σε αμφίβολη υπερηχογραφική εκτίμηση.<sup>9,18</sup> Επιπλέον, θέση στον παρακλινικό έλεγχο της νόσου έχουν και άλλες απεικονιστικές εξετάσεις, όπως η αξονική και μαγνητική τομογραφία καρδιάς, συνδυαστικά με τις προαναφερθείσες διαγνωστικές και απεικονιστικές εξετάσεις.<sup>19</sup>

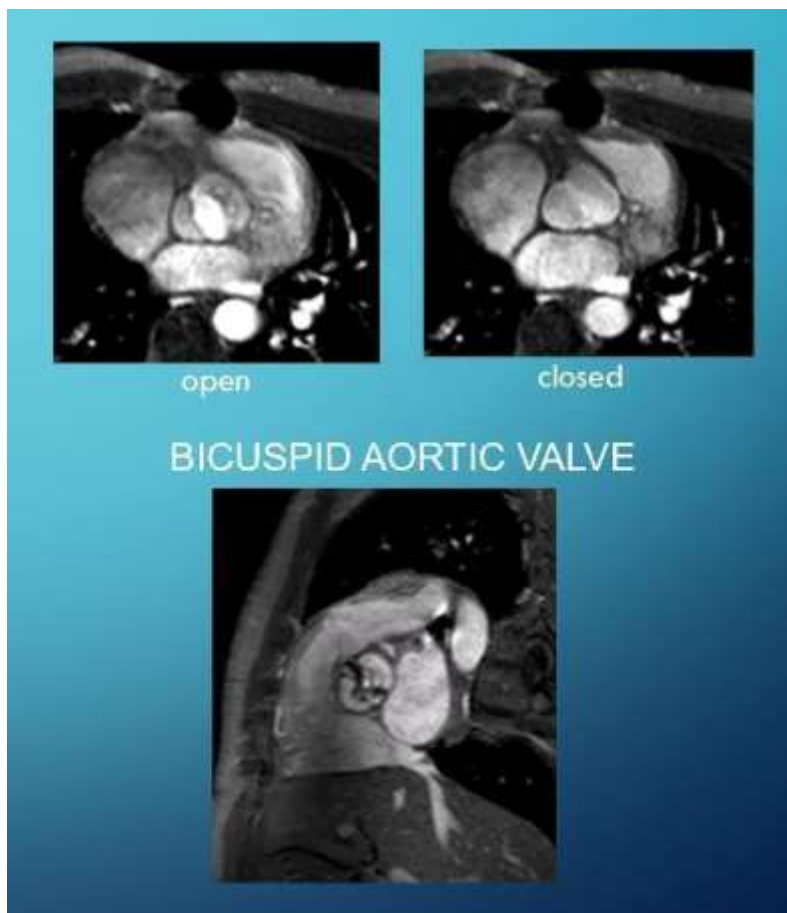


Εικόνα 15: αξονική αγγειογραφία με ηλεκτροκαρδιογραφικό συντονισμό για την ορθογωνιακή μέτρηση της αορτικής βαλβίδας και της ανιούσας θωρακικής αορτής, προ της διαδερμικής αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας

## 2.6 Επιπλοκές

Οι κυριότερες επιπλοκές της αορτικής στένωσης είναι ο αιφνίδιος θάνατος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η πνευμονική υπέρταση, η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, η αιμορραγία με προεξάρχουσα την αιμορραγία πεπτικού οφειλόμενη σε επίκτητο σύνδρομο von Willebrand και η εγκεφαλική ή συστηματική εμβολή.<sup>19</sup> Ο αιφνίδιος θάνατος είναι συχνότερος σε ασθενείς με συμπτωματική νόσο και σπάνια σε ασυμπτωματικούς νοσούντες. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία κοινή επιπλοκή της αορτικής στένωσης, με τους περισσότερους ασθενείς να χαρακτηρίζονται από

υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας με φυσιολογική συστολική λειτουργία. Μολαταύτα, η διαστολική λειτουργία επηρεάζεται προοδευτικά και δευτερογενώς, οφειλόμενη στην υπερτροφία και την μυοκαρδιακή ίνωση. Η πνευμονική υπέρταση είναι αποτέλεσμα της αναποτελεσματικής άσκησης του αντλητικού έργου της αριστεράς καρδιάς συνεπεία της αορτικής στένωσης, δημιουργώντας συνθήκες αυξημένου μεταφόρτιου των δεξιών κοιλοτήτων της καρδιάς και προοδευτικά περαιτέρω καρδιακή δυσπραγία και ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με στενωμένη δίπτυχη αορτική βαλβίδα διατρέχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας και τέλος τα ασβεστοποιά στοιχεία που έχουν προκαλέσει την εν λόγω στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι δυνατό να λειτουργήσουν σαν έμβολα, προκαλώντας εγκεφαλικά και συστηματικά εμβολικά επεισόδια.<sup>19</sup>



Εικόνα 16: κινηματική ακολουθία σε δίπτυχη αορτική βαλβίδα



## 2.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση

### 2.7.1 Συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση και φαρμακολογική θεραπεία

Η συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση δεν συνιστάται σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, δεδομένου ότι υπάρχουσες κλινικές τυχαίοποιημένες μελέτες δεν έχουν καταδείξει τεκμηριωμένο σημαντικό όφελος από τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, ως προς την επιβράδυνση της νόσου. Παράλληλα, η συντηρητική φαρμακολογική αντιμετώπιση δεν συνιστάται και σε πολλές κατηγορίες ασυμπτωματικών ασθενών, όπως εκείνοι με ελαττωμένο ΚΕΑΚ (<50%) ή εκείνοι που ενώ παραμένουν ασυμπτωματικοί στις καθημερινές τους δραστηριότητες, εν τούτοις εμφανίζουν συμπτωματολογία κατά τη δοκιμασία κοπώσεως.<sup>26</sup>

Μολαταύτα, ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας, που εμφανίζουν συμπτωματολογία και σημειολογία καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς παράλληλα να πληρούν τα κριτήρια για χειρουργική ή επεμβατική θεραπεία μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά μέσω της κλασικής φαρμακευτικής θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας, που περιλαμβάνει διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και διγοξίνη. Επίσης, σε υπερτασικούς ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζεται φαρμακολογικά η υπέρταση, ενώ ιδιαίτερης σημασίας είναι η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού.<sup>26</sup> Πρόκειται στην ουσία για ασθενείς στους οποίους η εν γένει κλινική τους εικόνα καθιστά δεδομένη την αποτυχία της χειρουργικής ή επεμβατικής θεραπείας ως προς τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους ή της επιβίωσής τους ή ασθενείς που λόγω σημαντικής συννοσηρότητας χαρακτηρίζονται από προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο του ενός έτους. Τέλος, η εν

λόγω συντηρητική φαρμακολογική αντιμετώπιση βρίσκει έδαφος εφαρμογής στους ασθενείς που βρίσκονται σε αναμονή προκειμένου να υποβληθούν σε χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (Surgical Aortic Valve Replacement - SAVR) ή διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI).<sup>18,26</sup>

### 2.7.2 Χειρουργική ή επεμβατική αντιμετώπιση

Αν και παραδοσιακά η SAVR αποτελούσε τη θεραπεία εκλογής των ασθενών με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, οι πρόσφατα δημοσιευθείσες κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/EACT του 2021<sup>26</sup> έχουν αναβαθμίσει τον ρόλο της διαδερμικής αντικατάστασης βαλβίδας στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της αορτικής βαλβιδικής νόσου. Σε γενικές γραμμές η επιλογή του είδους της θεραπείας, χειρουργικής ή διαδερμικής – παρεμβατικής βασίζεται στην ενδελεχή εκτίμηση κλινικών, ανατομικών και προσπελαστικών παραμέτρων (**Πίνακας 1**) από τη διεπιστημονική Ομάδα Καρδιάς (Heart Team), η οποία είναι επιφορτισμένη να αξιολογήσει τα οφέλη και τους κινδύνους, ώστε εξατομικευμένα να αποφασίσει για τη βέλτιστη θεραπευτική επιλογή (Κλάση ένδειξης I, βαθμός απόδειξης C).<sup>26</sup> Εξαιρέση αποτελούν οι ασθενείς ηλικίας < των 75 ετών, χαμηλού περιεγχειρητικού κινδύνου (EuroSCORE II <4%) ή ασθενείς που είναι χειρουργήσιμοι, αλλά παράλληλα χαρακτηρίζονται από απόλυτη αντένδειξη υποβολής σε TAVI (Κλάση ένδειξης I, βαθμός απόδειξης B) για τους οποίους προκρίνεται ισχυρά η επιλογή της SAVR. Αντιθέτως, μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς ( $\geq$  των 75 ετών) ή ασθενείς

υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου (EuroSCORE II >8%) ή ανεγχείρητοι, εμφανίζουν απόλυτη ένδειξη για TAVI (Κλάση ένδειξης I, βαθμός απόδειξης A).<sup>26</sup>

<b>Πίνακας 1: Κλινικές, ανατομικές και προσπελαστικές παράμετροι για επιλογή εφαρμογής SAVR ή TAVI</b>		
	<b>TAVI</b>	<b>SAVR</b>
<b>Κλινικές παράμετροι</b>		
Χαμηλός περιεγχειρητικός κίνδυνος	-	+
Υψηλός περιεγχειρητικός κίνδυνος	+	-
Μικρότερη ηλικία <sup>a</sup>	-	+
Μεγαλύτερη ηλικία <sup>a</sup>	+	-
Ιστορικό καρδιοχειρουργικής επέμβασης (κατά κύριο λόγο CABG με άρτια μοσχεύματα τα οποία βρίσκονται σε κίνδυνο τραυματισμού λόγω νέας καρδιοχειρουργικής επέμβασης κατά τη διάρκεια της στερνοτομής)	+	-
Σοβαρή ευπάθεια (frailty) <sup>b</sup>	+	-
Ενεργός ή υποψία ενδοκαρδίτιδας	-	+
<b>Ανατομικές και προσπελαστικές παράμετροι</b>		

TAVI κατάλληλη μέσω διαμηριαίας προσπέλασης	+	-
Δύσκολη ή αδύνατη διαμηριαία προσπέλαση και παράλληλα εφικτή εφαρμογή SAVR	-	+
Δύσκολη ή αδύνατη διαμηριαία προσπέλαση και παράλληλα αντένδειξη εφαρμογής SAVR	+ <sup>c</sup>	-
Βλάβες οφειλόμενες σε ακτινοθεραπεία θώρακα	+	-
Πορσελανοειδής αορτή	+	-
Υψηλή πιθανότητα σοβαρής αναντιστοιχίας αορτικής πρόθεσης με τα ανατομικές δομές του ασθενούς (severe patient-prosthesis mismatch) (AVA < 0,65 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> BSA)	+	-
Σοβαρή παραμόρφωση θώρακα ή σκολίωση	+	-
Διαστάσεις αορτικού δακτυλίου ακατάλληλες για τις διαθέσιμες συσκευές TAVI	-	+
Δίπτυχη αορτική βαλβίδα	-	+
Μορφολογία βαλβίδας ακατάλληλη για TAVI (πχ ανεπαρκής απόσταση στεφανιαίων στομίων από το επίπεδο του αορτικού δακτυλίου)	-	+
Παρουσία θρόμβου στην αορτή ή στην αριστερά κοιλία	-	+
<b>Συνυπάρχουσες καρδιολογικές χειρουργικές βλάβες χρήζουσες παρέμβασης</b>		

Σημαντική στεφανιαία νόσος πολλών αγγείων χρήζουσα χειρουργικής επαναγγείωσης <sup>d</sup>	-	+
Σημαντική πρωτοπαθής βαλβιδοπάθεια μιτροειδούς	-	+
Σημαντική βαλβιδοπάθεια τριγλώχινας	-	+
Σημαντικό ανεύρυσμα αορτικής ρίζας ή ανιούσας θωρακικής αορτής	-	+
Υπερτροφία μεσοκοιλιακού διαφράγματος χρήζουσα μυοτομής	-	+

AVA: Aortic valve area – Επιφάνεια αορτικού στομίου, BSA: Body surface area – Επιφάνεια μάζας σώματος, EACTS: European association for cardio-thoracic surgery - Ευρωπαϊκός σύνδεσμος χειρουργικής θώρακα και καρδιάς, ESC: European society of cardiology – Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, SAVR: Surgical aortic valve replacement - Χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, TAVI: Transcatheter aortic valve implantation – Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας.

- a. Το προσδόκιμο επιβίωσης εξαρτάται ισχυρά από την ηλικία και την ευπάθεια του ατόμου, διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών και είναι καλύτερο να εκτιμάται όχι μόνο λαμβάνοντας υπόψιν την ηλικία του ατόμου σε απόλυτο αριθμό
- b. Σοβαρή ευπάθεια είναι η παρουσία 2 ή περισσότερων παραγόντων σύμφωνα με τον Katz Index<sup>27</sup>
- c. Προσπέλαση μέσω άλλης οδού, πέραν της διαμηριαίας
- d. Σύμφωνα με τις 2019 ESC κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και

διαχείριση των χρόνιων στεφανιαίων συνδρόμων<sup>28</sup>

**Πηγή:** Vahanian A, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J, 2021; 43: 561-632

Οι κύριες ενδείξεις για χειρουργική (SAVR) ή διαδερμική παρεμβατική (TAVI) αντιμετώπιση συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 2**), σύμφωνα με τις ESC/EACTS.<sup>26</sup>

<b>Πίνακας 2: Ενδείξεις SAVR ή TAVI</b>		
<b>A) Σε συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση αορτικής βαλβίδας</b>		
<b>Σύσταση</b>	<b>Κλάση Ένδειξης</b>	<b>Επίπεδο Απόδειξης</b>
Παρέμβαση (SAVR ή TAVI) συνιστάται σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, υψηλής κλίσης πίεσης (μέση κλίση πίεσης $\geq 40$ mmHg ή μέγιστη ταχύτητα $\geq 4$ m/s) και $AVA \leq 1,0$ cm <sup>2</sup> ή $\leq 0,6$ cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	I	B
Παρέμβαση (SAVR ή TAVI) συνιστάται σε συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλής ροής ( $SVi \leq 35$ ml/m <sup>2</sup> ), χαμηλής κλίσης πίεσης (<40 mmHg) σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, με ελαττωμένο ΚΕΑΚ (<50%) και ενδείξεις εφεδρείας ροής.	I	B
Παρέμβαση (SAVR ή TAVI) πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλής ροής, χαμηλής κλίσης πίεσης (<40mmHg) στένωση της αορτικής βαλβίδας με	IIa	C

φυσιολογικό ΚΕΑΚ μετά από προσεκτική τεκμηρίωση της ύπαρξης σοβαρής αορτικής στένωσης		
Παρέμβαση (SAVR ή TAVI) πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλής ροής, χαμηλής κλίσης πίεσης στένωση της αορτικής βαλβίδας με ελαττωμένο ΚΕΑΚ χωρίς ενδείξεις εφεδρείας ροής, κυρίως όταν το CCT σκορ αβεστίου επιβεβαιώνει σοβαρή αορτική στένωση	IIa	C
Η SAVR δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με σημαντική συννοσηρότητα, όταν η συγκεκριμένη επέμβαση δεν είναι πιθανό να βελτιώσει την ποιότητα ζωής ή το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς	III	C
Παρέμβαση (SAVR ή TAVI) δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρές συννοσηρότητες, όταν η παρέμβαση αυτή είναι απίθανο να οδηγήσει σε βελτίωση της ποιότητας ζωής ή του προσδόκιμου επιβίωσής τους για περισσότερο από 1 έτος	III	C
<b>B) Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας</b>		
Παρέμβαση (SAVR ή TAVI) συνιστάται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση και συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (ΚΕΑΚ < 50%) μη οφειλόμενη σε κάποια άλλη αιτία	I	B
Παρέμβαση (SAVR ή TAVI) συνιστάται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση και εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων κατά την υποβολή τους σε δοκιμασία κόπωσης	I	C
Παρέμβαση (SAVR ή TAVI) πρέπει να αποτελεί πιθανή θεραπευτική επιλογή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή	IIa	B

αορτική στένωση και συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (ΚΕΑΚ <55%) μη οφειλόμενη σε κάποια άλλη αιτία		
Παρέμβαση (SAVR ή TAVI) πρέπει να αποτελεί πιθανή θεραπευτική επιλογή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση και πτώση της ΑΠ (>20mmHg) κατά την υποβολή τους σε δοκιμασία κόπωσης	IIa	C
Παρέμβαση (SAVR ή TAVI) πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ>55%, φυσιολογική δοκιμασία κόπωσης, εάν ο χειρουργικός - επεμβατικός κίνδυνος είναι χαμηλός και παράλληλα υπάρχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολύ σοβαρή αορτική στένωση, οριζόμενη από μέγιστη ταχύτητα ροής &gt; 5 m/s</li> <li>• Σοβαρή ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας και ρυθμός αύξησης της ταχύτητας <math>\geq 0,3</math> m/s ανά έτος</li> <li>• Ιδιαίτερος αυξημένα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και χωρίς άλλη εξήγηση</li> </ul>	IIa	B
<b>Γ) Είδος παρέμβασης (SAVR ή TAVI)</b>		
Κάθε είδους παρέμβαση πρέπει να διενεργείται σε κατάλληλα πιστοποιημένα καρδιοχειρουργικά κέντρα, με διαθεσιμότητα υψηλού επιπέδου υπηρεσιών επεμβατικής καρδιολογίας και καρδιοχειρουργικής και δομημένα συνεργατικά πρωτόκολλα αφορώντα την λειτουργία της διεπιστημονικής Ομάδας Καρδιάς (Heart Team)	I	C



<p>Η επιλογή ανάμεσα στη χειρουργική (SAVR) ή διαδερμική επεμβατική (TAVI) διαδικασία πρέπει να εδράζεται σε κλινικές, ανατομικές και προσπελαστικές παραμέτρους που καθορίζονται από τη διεπιστημονική Ομάδα Καρδιάς, βάσει της εξατομικευμένης αξιολόγησης της σχέσης κόστους – οφέλους της κάθε παρέμβασης. Η σύσταση της διεπιστημονικής Ομάδας Καρδιάς πρέπει να συζητείται με τον υποψήφιο προς παρέμβαση ασθενή, ώστε να μπορέσει να επιλέξει κατόπιν της κατάλληλης πληροφόρησής του.</p>	<p>I</p>	<p>C</p>
<p>Η SAVR συνιστάται σε ασθενείς ηλικίας &lt; των 75 ετών, χαμηλού περιεγχειρητικού κινδύνου (EuroSCORE II &lt;4%) ή σε ασθενείς που είναι εγχειρήσιμοι, αλλά ακατάλληλοι για TAVI με διαμηριαία προσπέλαση</p>	<p>I</p>	<p>B</p>
<p>Η TAVI συνιστάται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (<math>\geq 75</math> ετών) ή ασθενείς υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου (EuroSCORE II &gt;8%) ή ασθενείς ανεγχείρητους</p>	<p>I</p>	<p>A</p>
<p>Για τους υπόλοιπους ασθενείς συνιστάται είτε SAVR, είτε TAVI σύμφωνα με την εξατομικευμένη εκτίμηση των κλινικών, ανατομικών και προσπελαστικών παραμέτρων των ασθενών</p>	<p>I</p>	<p>B</p>
<p>Εφαρμογή TAVI χωρίς διαμηριαία προσπέλαση πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που είναι ανεγχείρητοι και παράλληλα ακατάλληλοι για διαμηριαία προσπέλαση</p>	<p>IIb</p>	<p>C</p>
<p>Εφαρμογή αορτικής βαλβιδοτομής με αεροθάλαμο (Balloon Aortic Valvotomy) θα πρέπει να εξεταστεί ως γέφυρα για SAVR ή TAVI σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς και (εάν είναι</p>	<p>IIb</p>	<p>C</p>

εφικτό) σε εκείνους με σοβαρή αορτική στένωση που χρήζουν επείγουσας μη καρδιολογικής χειρουργικής επέμβασης		
<b>Δ) Χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας σε συνδυασμό με άλλη καρδιοχειρουργική επέμβαση ή επέμβαση στην ανιούσα θωρακική αορτή</b>		
Η SAVR ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας που υποβάλλονται σε CABG, επέμβαση στην ανιούσα αορτή ή σε άλλη καρδιακή βαλβίδα	I	C
Η SAVR πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με μέτρια στένωση <sup>a</sup> της αορτικής βαλβίδας που υποβάλλονται σε CABG, επέμβαση στην ανιούσα αορτή ή σε άλλη καρδιακή βαλβίδα, κατόπιν σχετικής απόφασης της διεπιστημονικής Ομάδας Καρδιάς	IIa	C
<p>AVA: Aortic Valve Area – Επιφάνεια αορτικού στομίου, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting - Επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, CCT: Cardiac Computed Tomography - Αξονική τομογραφία καρδιάς, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk, SAVR: Surgical Aortic Valve Replacement - Χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation - Διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, ΚΕΑΚ: Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας</p> <p><sup>a</sup> Η μέτρια στένωση της αορτικής βαλβίδας ορίζεται από εμβαδόν στομίου σε πλήρη διάνοιξη 1-1,5 cm<sup>2</sup> ή μέση κλίση πίεσης 25-40 mmHg με φυσιολογική ταχύτητα ροής. Ωστόσο, η κλινική εκτίμηση, πέρα των ανωτέρω δεικτών, κρίνεται απαραίτητη για να καθοριστεί εάν η SAVR είναι κατάλληλη για κάθε ασθενή ξεχωριστά</p>		
<b>Πηγή:</b> Vahanian A, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J, 2021; 43: 561-632		

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>: ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

### 3.1 Ορισμός και επιδημιολογία

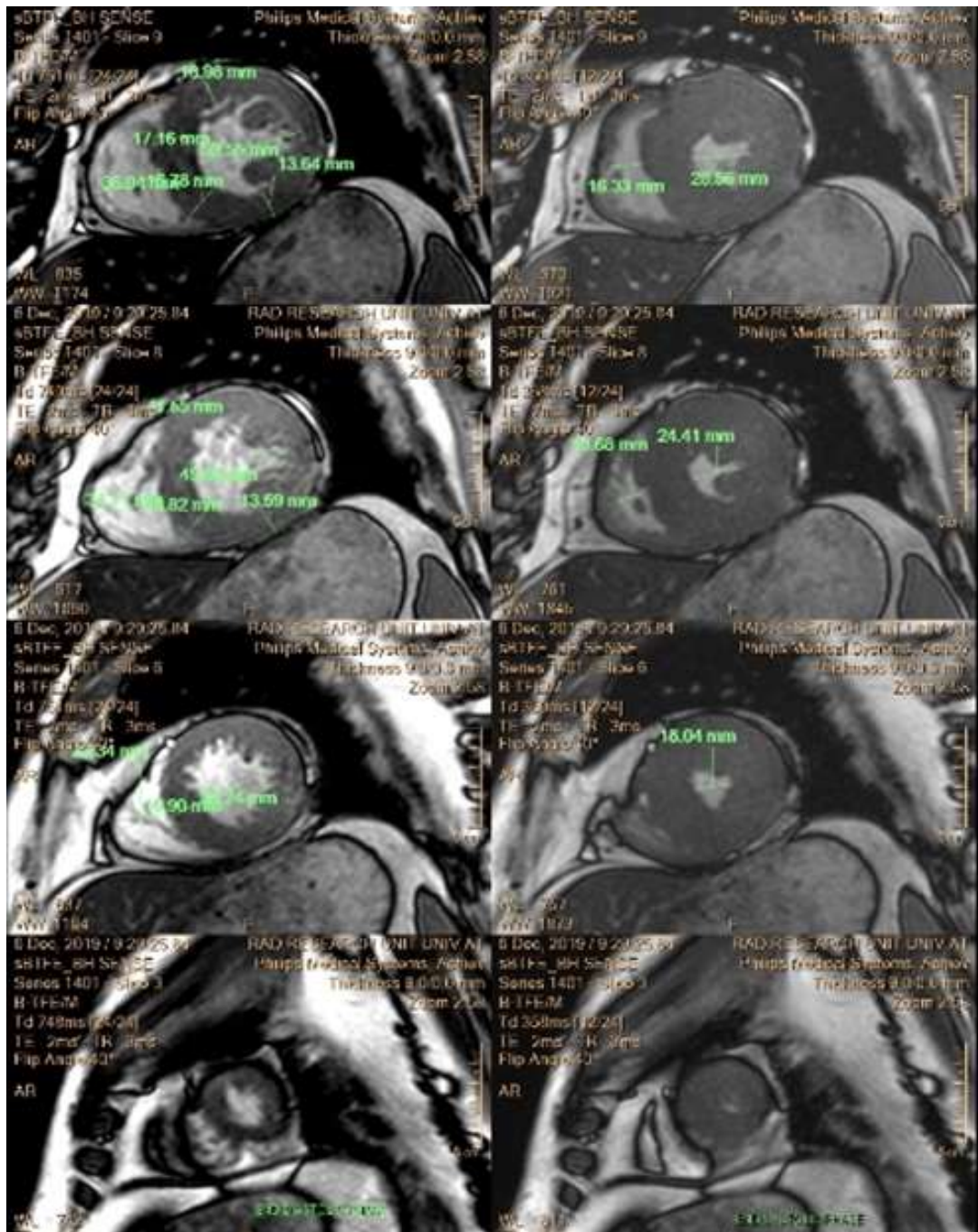
Οι μυοκαρδιοπάθειες ορίζονται ως παθήσεις κατά τις οποίες το μυοκάρδιο είναι δομικά ή/και λειτουργικά μη φυσιολογικό, επί απουσίας όμως ασθένειας ικανής να προκαλέσει την συγκεκριμένη παθολογία του μυοκαρδίου. Μία σύνθετη προσέγγιση με συνδυασμό γονότυπου και φαινοτυπικής εκδήλωσης βελτιώνει την κλινική αξιολόγηση και τις στρατηγικές διαχείρισης αυτών των ασθενών. Οι μυοκαρδιοπάθειες ταξινομούνται σύμφωνα με μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά τους σε τέσσερις κατηγορίες:

- την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (hypertrophic cardiomyopathy - HCM),
- την περιοριστικού προτύπου μυοκαρδιοπάθεια (restrictive cardiomyopathy – RCM),
- την διατατική μυοκαρδιοπάθεια (dilated cardiomyopathy - DCM),
- την αρρυθμογόνο δυσπλασία /μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (arrhythmogenic right ventricular (RV) cardiomyopathy/dysplasia - ARVC/D).

Οι μυοκαρδιοπάθειες ταξινομούνται επίσης σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς. Οι πρωτοπαθείς μυοκαρδιοπάθειες μπορεί να έχουν γονιδιακό ή μη, υπόβαθρο. Οι δευτεροπαθείς μυοκαρδιοπάθειες είναι διαταραχές κατά τις οποίες η βλάβη του μυοκαρδίου είναι αποτέλεσμα συστηματικής ή πολυοργανικής νόσου.<sup>27</sup>

### 3.1.1 Υπερτροφική

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM) είναι η πιο κοινή γενετική καρδιαγγειακή νόσος. Είναι μια κληρονομούμενη (με αυτοσωμικά επικρατούν χαρακτήρα) διαταραχή, προκαλείται από μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν την πρωτεΐνη καρδιακού σαρκομερίου, με αποτέλεσμα την ποικιλία φαινοτυπικής έκφρασης και κλινικής πορείας.<sup>27</sup> Ο καρδιακός μυς υπερτρεφεται και η νόσος μπορεί να επηρεάζει την μία ή και τις δύο κοιλίες. Μπορεί να διαχωριστεί σε αποφρακτικό και μη αποφρακτικό τύπο. Η αποφρακτική μορφή (HOCM) οφείλεται σε μεσοσυστολική απόφραξη της ροής στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας ως αποτέλεσμα μιας κίνησης κατά την συστολή της πρόσθιας μιτροειδούς βαλβίδας που προκαλείται από το φαινόμενο Bernoulli προς το διάφραγμα (SAM- systolic anterior motion of the mitral valve). Οι περισσότεροι ασθενείς με HCM είναι ασυμπτωματικοί. Δυστυχώς, η νόσος αποτελεί μια κοινή αιτία αιφνίδιου θανάτου στους νέους, καθώς αυτή μπορεί να είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου σε κάποιους ασθενείς, πιθανόν λόγω κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής και συνήθως σχετίζεται με εντονη άθληση ή έντονη προσπάθεια. Άλλα συνήθη συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν : την στηθάγχη (ειδικά με σωματική καταπόνηση), την δύσπνοια προσπαθείας, την κόπωση, τις αρρυθμίες, την ζάλη, την λιποθυμία κτλ. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος των συγγενών πρώτου βαθμού είναι χρήσιμος για τον εντοπισμό πρόσθετων προσβεβλημένων μελών εντός της ίδιας οικογένειας, πριν από την εμφάνιση σημαντικών συμπτωμάτων.



Εικόνα 17: κινηματική ακολουθία κατά τον βραχύ άξονα της καρδιάς, κατά την τελοδιαστολική και την τελοσυστολική φάση

### 3.1.2 Περιοριστική

Η περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μια ασθένεια του μυοκαρδίου που χαρακτηρίζεται από ελαττωμενη κοιλιακή πλήρωση και μειωμένο διαστολικό όγκο μιας ή και των δύο κοιλιών, λόγω ελαττωμένης ευενδοτοτητας του μυοκαρδίου, με φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική συστολική λειτουργία.<sup>27</sup>.

Η περιοριστική πλήρωση οφείλεται στην υψηλότερη διαστολική πίεση και προκαλεί παθητική φλεβική συμφόρηση. Η καρδιακή παροχή μπορεί να αυξηθεί με αύξηση του καρδιακού ρυθμού, αλλά καθίσταται αναποτελεσματική λόγω του μειωμένου χρόνου πλήρωσης.

Οι περιοριστικές μυοκαρδιοπάθειες μπορούν να ταξινομηθούν ως πρωτοπαθείς (π.χ. EMF, ενδοκαρδίτιδα Löffler και ιδιοπαθής περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια) ή δευτεροπαθείς.

Οι αιτίες της δευτεροπαθούς περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας περιλαμβάνουν διηθητικές ασθένειες (π.χ. αμυλοείδωση, σαρκοείδωση ) και ασθένειες αποθήκευσης (π.χ. αιμοχρωμάτωση, διαταραχές αποθήκευσης γλυκογόνου και νόσο του Fabry)<sup>27</sup>.

### 3.1.3 Διατατική

Η διατατική είναι η συχνότερη και πιο κοινή μυοκαρδιοπάθεια παγκοσμίως. Αποτελεί μια διαταραχή του καρδιακού μυός που ορίζεται από την παρουσία μιας διευρυμένης, χωρίς καλή λειτουργικότητα αριστερή κοιλία ή αμφοτέρων των κοιλιών.

Μπορεί να είναι πρωτοπαθής (γενετική, μικτή ή κυρίως οικογενής, ή μη γενετικά μεταδιδόμενη, επίκτητη) ή δευτεροπαθής (φλεγμονώδης, αυτοάνοση ή θυρεοτοξική). Αυτή η ασθένεια μπορεί να διαγνωστεί σε συνδυασμό και με έτερη καρδιαγγειακή νόσο. Ωστόσο, για να χαρακτηριστεί ως διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, θα πρέπει η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου να μην μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά από μη φυσιολογικές συνθήκες φόρτισης (υπέρταση ή βαλβιδοπάθεια) ή ισχαιμική καρδιακή νόσο.

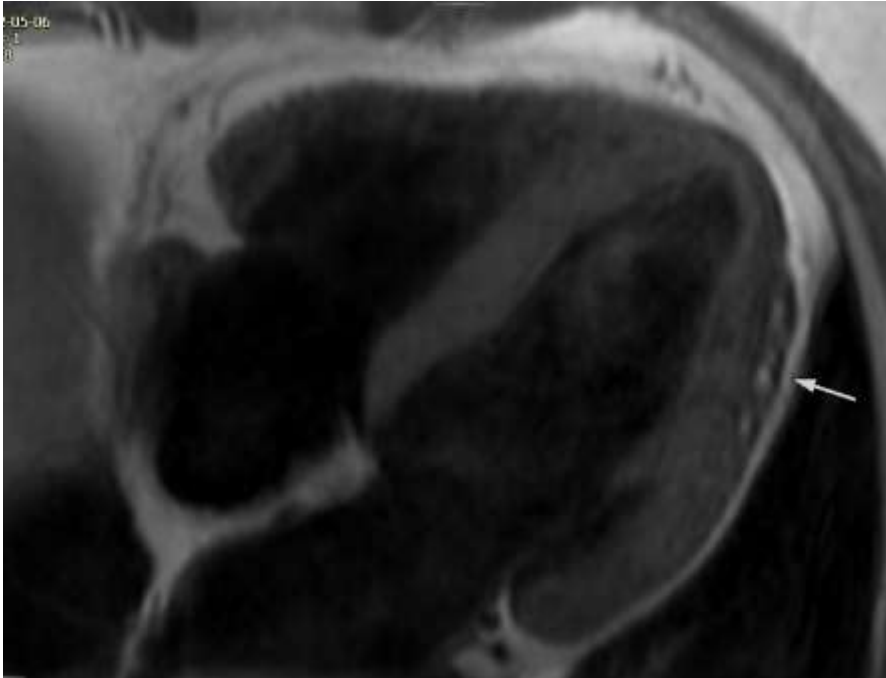
Διατακτικό φαινότυπο δύναται να έχουν η χρόνια μυοκαρδίτιδα, η περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια, η καρδιοτοξικότητα επι του μυοκαρδίου, η αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια, αλλά και η νόσος του μη συμπαγούς μυοκαρδίου.

Ένας μεγάλος αριθμός καρδιακών και συστηματικών παθήσεων μπορεί να προκαλέσει συστολική δυσλειτουργία και διάταση της αριστερής κοιλίας, αλλά στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν υπάρχει σαφής αιτία. Αυτό οδήγησε στην κοινή ορολογία ιδιοπαθής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια<sup>27</sup>.

### **3.1.4 Αρρυθμογόνος δυσπλασία /μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (ARVC/D)**

Η αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια/δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας, είναι μια γονιδιακά μεταδιδόμενη μορφή μυοκαρδιοπάθειας που χαρακτηρίζεται από ίνωση και λιπώδη διήθηση του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας και από εκδήλωση κοιλιακής ταχυκαρδίας/κοιλιακής μαρμαρυγής.<sup>27</sup> Η διάγνωση της αρρυθμογόνου μυοκαρδιοπάθειας βασίζεται σε γενετικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά, αρρυθμιολογικά, ιστολογικά, λειτουργικά και δομικά κριτήρια. Η νόσος αρχικά ονομάστηκε αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, αν και στην πορεία

παρατηρήθηκε ότι μπορεί να προσβάλλεται και η αριστερή κοιλία, είτε καθ' υπεροχήν είτε σε συνδυασμό με τη δεξιά κοιλία.



Εικόνα 18: ακολουθία T1 προς ανάδειξη της εναπόθεσης λίπους στο μυοκάρδιο

## **Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>: ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΡΔΙΑΣ**

### **4.1 Μέθοδος**

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς αποτελεί μια πολύ γρήγορα εξελισσόμενη μη επεμβατική, απεικονιστική μέθοδο, η οποία προσφέρει συνολική ανατομική εικόνα της μορφολογίας της καρδιάς, ενώ ταυτόχρονα παρέχει πλήρη μελέτη της λειτουργικότητας της, ακόμη και σε περιοχές όπως η δεξιά κοιλία και η καρδιακή



κορυφή όπου, το υπερηχογράφημα μερικές φορές υστερεί. Η απεικόνιση με τη μαγνητική τομογραφία δεν περιορίζεται από τα δύσκολα ακουστικά παράθυρα, τη ιδιομορφία του θωρακικού κλωβού του εξεταζόμενου, τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, ή την παρουσία ευμεγεθών μαστών.

Εξαιρετικά πολύτιμη είναι η συμβολή της μαγνητικής κατά την ιστική αξιολόγηση του μυοκαρδίου<sup>28</sup>. Η απεικόνιση της καρδιάς κατά την μελέτη όψιμης σκιαγραφικής ενίσχυσης μετά την χορήγηση γαδολινίου (LGE) επέτρεψε την απεικόνιση περιοχών ίνωσης του μυοκαρδίου, παρέχοντας την σημαντική ικανότητα διαφοροποίησης μεταξύ ισχαιμικών και μη ισχαιμικών αλλοιώσεων, βάση τυπικών πρότυπων σκιαγραφικής ενίσχυσης. Με την συγκεκριμένη απεικονιστική μέθοδο αξιολογείται τόσο η αιτιοπαθογένεση όσο και η έκταση, συγγενών και επίκτητων καρδιακών παθήσεων<sup>29</sup>.

Η δυναμική μελέτη αιμάτωσης του μυοκαρδίου, είτε υπό συνθήκες stress, είτε μόνο υπό συνθήκες ηρεμίας, επέτρεψε την αξιολόγηση της υποαγγειωσης του μυοκαρδίου, ως μέσο ανίχνευσης στεφανιαίας νόσου<sup>29</sup>.

Η εξέταση στην πλειονότητα των περιπτώσεων πραγματοποιείται με την ταυτόχρονη χρήση ηλεκτροκαρδιογραφικού σκανδαλισμού (ECG triggering) και συγκράτησης της αναπνοής (breathholding), ενώ μια νέα μέθοδο αποτελούν οι τεχνικές πλοήγησης (navigation). Σε περιπτώσεις αδυναμίας συνεργασίας με τον εξεταζόμενο, είναι δυνατόν κάποιες εκ των ακολουθιών να πραγματοποιηθούν κατά την διάρκεια ελεύθερης αναπνοής (free breathing), γεγονός όμως που δύναται να επηρεάσει την διαγνωστική ποιότητα της εξέτασης.

## 4.2 Ακολουθίες

1. Τοπόγραμμα
2. Κινηματικές ακολουθίες μονής τομής (για την ανάδειξη των αληθών αξόνων της καρδιάς, βραχύ/μακρό άξονα)
3. Ακολουθίες σκοτεινού αίματος (ανατομικές πληροφορίες)
4. Ακολουθίες φωτεινού αίματος (λειτουργικότητα) - κινηματικές ακολουθίες
5. Ακολουθία κωδικοποίησης της ταχύτητας σε κάθετο άξονα επί της αορτικής και της πνευμονικής βαλβίδας (υπολογισμός στενωτικού πίδακα, κλίσης πίεσης)
6. Ακολουθίες χαρακτηρισμού ιστών
  - ακολουθίες προς εντοπισμό οιδήματος (STIR)
  - καθυστερημένης πρόσληψης της παραμαγνητικής ουσίας (LGE)
  - χαρτογράφηση T1
  - κλάσμα εξωκυττάριου όγκου (ECV)
  - χαρτογράφηση T2

### **Κινηματικές ακολουθίες**

Κατά την MRI καρδιάς λαμβάνονται κινηματικές ακολουθίες οι οποίες περιλαμβάνουν μια σειρά εικόνων που λαμβάνονται σε διαφορετικά επίπεδα της καρδιάς κατά τον καρδιακό κύκλο, για να καταγράψουν την καρδιακή κίνηση και τη ροή του αίματος. Οι περισσότερες ακολουθίες λαμβάνονται στη διάρκεια μερικών καρδιακών κύκλων και στη συνέχεια συνδυάζονται. Επιτρέπουν την αξιόπιστη

εκτίμηση των διαστάσεων, της λειτουργικότητας των καρδιακών κοιλοτήτων, του τοιχώματος αυτών, την πιθανή ανάδειξη τοπικών διαταραχών της κινητικότητας, της μάζας του μυοκαρδίου, αλλά και της μορφολογίας και της λειτουργικότητας των καρδιακών βαλβίδων. Επιτρέπουν την «τρισδιάστατη» απεικόνισή της καρδιάς.

### **Εικόνες ροής**

Χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ταχύτητας της ροής του αίματος. Δύναται η μέτρηση να είναι στην αγγειακή δομή κάθετα (through-plane) ή κατά μήκος (in-plane). Η απεικόνιση με την ροή κατά μήκος της αγγειακή δομής χρησιμεύει για την επιλογή του σημείου της μέγιστης επιτάχυνσης, ενώ η μέτρηση ροής κάθετα σε αυτό τη μέγιστη ταχύτητα της ροή. Επιπλέον, με την ποσοτικοποίηση των ροων (πρόσθιας και της παλινδρομής ροής), δύναται να εκτιμηθεί με ακρίβεια το κλάσμα ανεπάρκειας (regurgitant fraction). Οι εικόνες κατά μήκος ροής μπορούν να απεικονίσουν όλη την πορεία και την κατεύθυνση του jet ανεπάρκειας μιας βαλβίδας, κάτι που πολλές φορές είναι δύσκολο με τον υπέρηχο καρδιάς.<sup>30,31,32</sup>



Εικόνα 19: εκτίμηση ροής στην ανιούσα θωρακική αορτή

Η εκτίμηση της ροής του αίματος είναι ιδιαίτερα σημαντική στη μελέτη και ποσοτικοποίηση του shunt στην περίπτωση των συγγενών καρδιοπαθειών, με τον υπολογισμό του λόγου πνευμονικής προς συστηματική ροή ( $Q_p/Q_s$ ).

Νέα τεχνική είναι αυτή της τετραδιάστατης ροής ("4D Flow CMR"), η οποία απεικονίζει τη ροή και στις τρεις κατευθύνσεις του χώρου κατά τη διάρκεια όλου του καρδιακού κύκλου. Τα ευρηματα εμφανίζουν μεγαλύτερη συνέπεια και επαναληψιμότητα, καθώς δύναται η δυνατοτητα εκ των υστέρων επιλογής του επιθυμητό επίπεδου μέτρηση ροής

## Σκιαγραφική Ενίσχυση



Εικόνα 20: Πρότυπο καθυστερημένου εμπλουτισμού με γαδολίνιο σε βραχύ άξονα. Υπεπικαρδιακός εμπλουτισμός στο βασικό πρόσθιο, πρόσθιο διαφραγματικό και πρόσθιο/πλαγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, σε ασθενή με μυοκαρδίτιδα.

Η κατανομή του σκιαγραφικού (τόσο έκταση, όσο και η εντόπιση του) παρέχει σημαντικές διαφοροδιαγνωστικές πληροφορίες για συγκεκριμένες καρδιακές πληροφορίες. Το γαδολίνιο παραμένει περισσότερο στον εξωκυττάριο χώρο σε σχέση με τα τριχοειδή, με αποτέλεσμα λόγω του μικρού του μεγέθους να μην απεικονίζεται.

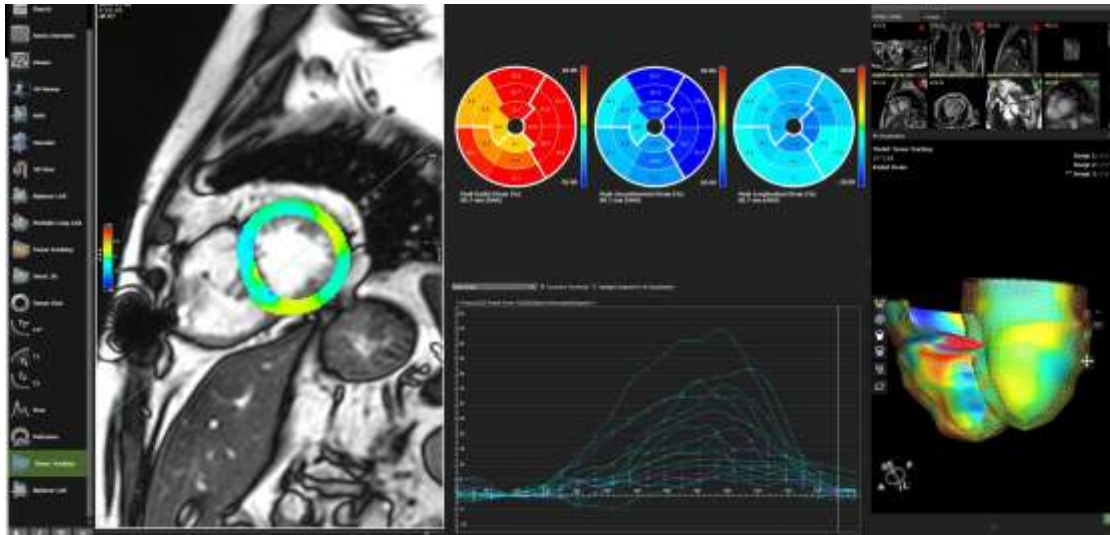
Επί καρδιακής πάθησης όμως, που προκαλεί αύξηση του μεγέθους του εξωκυττάριου χώρου, τότε η παραμονή του γαδολινίου θα είναι έκδηλη. Έτσι, αν ληφθούν εικόνες 10 λεπτά μετά τη χορήγηση του γαδολινίου (late enhancement imaging, late gadolinium enhancement – LGE) οι περιοχές με διάταση του εξωκυττάριου χώρου θα απεικονιστούν με σαφή κατακράτηση γαδολινίου

#### **4.3 Πλεονεκτήματα και Τεχνικοί περιορισμοί**

Η MRI καρδιάς έχει υψηλή χωρική και χρονική ανάλυση, χωρίς την χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας και μπορεί να απεικονίσει όλες τις καρδιακές δομές και τη λειτουργικότητα των δύο κοιλιών σε οποιοδήποτε ανατομικό επίπεδο. Ειδικά η εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας αποτελεί μια από τις βασικότερες εφαρμογές της MRI καρδιάς. Η εκτίμηση λειτουργικότητας των κοιλιών, μέσω του κλάσματος εξώθησης, και του τελοδιαστολικού, τελοσυστολικού όγκου και του όγκου παλμού πραγματοποιείται με υψηλή ακρίβεια και αναπαραγωγιμότητα. Εκτιμάται επίσης η παρουσία τοιχωματικών διαταραχών κινητικότητας, τόσο σε τμηματικό, όσο και σε διάχυτο πρότυπο. Τα ανωτέρω προκύπτουν από την αναγνώριση και διαγράμμιση του υπενδοκαρδιακού και υπεπικαρδιακού περιγράμματος του τοιχώματος των κοιλιών, κατά την τελοδιαστολική και τελοσυστολική φάση του καρδιακού κύκλου.

Η μυοκαρδιακή συστροφής (torsion) - παραμόρφωση (strain και strain rate) έχει αποδειχθεί ως ένας ευαίσθητος δείκτης ανίχνευσης υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας. Με την τεχνική Feature tracking με την χρήση των ληφθέντων κινηματικών SSFP εικόνων, κατά προτίμηση 30 και άνω φάσεων, αναγνωρίζεται η

επιφάνειας επαφής του μυοκαρδίου με την αιματική δεξαμενή, και στη συνέχεια παρακολούθηση της μετακίνησής τους κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου με τη χρήση ειδικού λογισμικού. Ελεγχουμε την επιμήκη παραμόρφωση (GLS), την ακτινική παραμόρφωση (GRS) και την κυκλοτερή παραμόρφωση (GCS).



Εικόνα 21: εξαγωγή της ανάλυσης STRAIN με την χρήση ειδικού λογισμικού από τις κινηματικές ακολουθίες

Η κίνηση της καρδιάς αποτελεί την κυριότερη πηγή δημιουργίας τεχνικών σφαλμάτων (artifact). Αυτό αντιμετωπίζεται με τη συγχρονισμένη με το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) λήψη των εικόνων, καθ'όλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, και την μετέπειτα ανασύνθεση όλων των εικόνων.

Οι αναπνευστικές κινήσεις επίσης αποτελούν μια πηγή δημιουργίας artifact, οπότε η λήψη των εικόνων πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια συγκράτησης της αναπνοής

Η αρρυθμία αλλοιώνει επίσης την ποιότητα της εικόνας κατά την διενέργεια της MRI καρδιάς επειδή δημιουργούν ανώμαλους καρδιακούς κύκλους, και επηρεάζουν το χρονικό διάστημα στο οποίο λαμβάνονται οι εικόνες κατά τη διάρκεια του καρδιακού

κύκλου. Προς βελτίωση της ποιότητας εικόνας συνήθως χρησιμοποιούνται αλγόριθμοι απόρριψης αρρυθμίας (arrhythmia rejection algorithms), με αποτέλεσμα όμως μεγαλύτερο χρόνο συγκράτησης της αναπνοής. Οι κύριες εναλλακτικές είναι η προοπτική απεικόνιση, αποδεχόμενοι την μειωμένης ποιότητα εικόνας, ή η διενέργεια απεικόνισης «πραγματικού χρόνου» ('real-time') η οποία έχει όμως χαμηλότερη χωρική και χρονική ανάλυσης

## **Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>: Παραμετρικοί δείκτες Μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς**

Οι βιοδείκτες που λαμβάνουμε με την βοήθεια του καρδιακού μαγνητικού συντονισμού που παρέχουν μοναδική εικόνα της καρδιακής παθοφυσιολογίας <sup>33</sup>. Η συμβολή των παραμετρικών χαρτών είναι καίρια, τόσο κατά την διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση των ασθενών, την παρακολούθηση της πορείας της νόσου, την αξιολόγηση της θεραπευτική ανταπόκρισης, ενώ ολοένα και σημαντικότερο βάρος δίνεται στην προγνωστική τους αξία.

Η χαρτογράφηση πραγματοποιείται σε T1 και T2 και αφορά παραμετρικούς χάρτες στους οποίους κάθε εικονοστοιχείο λαμβάνει μια συγκεκριμένη τιμή T1 ή T2 αντίστοιχα. Οι παραμετρικοί χάρτες δημιουργούνται με τη λήψη μιας σειράς εικόνων με διαφορετική στάθμιση κατά το χρόνο T1 ή T2. Οι εικόνες που χρησιμοποιούνται για την χαρτογράφηση να λαμβάνονται στα ίδια ακριβώς σημεία του καρδιακού κύκλου. Στη συνέχεια, σε κάθε τιμή επιλέγεται μια χρωματική κωδικοποίηση από μια



χρωματική παλέτα, επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο μια οπτική ανάλυση της εικόνας, ποσοτικοποιώντας συγκεκριμένα γνωρίσματα των ιστών. Η τεχνική βασίζεται στο γεγονός ότι κάθε ιστός έχει ένα χαρακτηριστικό εύρος φυσιολογικών χρόνων αποκατάστασης T1 και T2 ανάλογα με την ισχύ του μαγνητικού πεδίου που εφαρμόζεται, κι έτσι κάθε απόκλιση από το εύρος αυτό είναι ενδεικτική νόσου.

Οι μετρήσεις T1 native (χωρίς δηλαδή χορήγηση παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας) του μυοκαρδίου, επιτρέπουν τη μη επεμβατική ανίχνευση βιολογικά σημαντικών διεργασιών που υπόσχονται να βελτιώσουν τη διάγνωση, την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου, καθώς σε συγκεκριμένες περιπτώσεις έχουν και προγνωστικό χαρακτήρα <sup>34</sup>.

Αποτελούν μια νέα, πρωτοποριακή, μη επεμβατική μέθοδο η οποία επιτρέπει την αξιολόγηση και την ποσοτικοποίηση των ιστικών μεταβολών του μυοκαρδίου. Οι μεταβολές αυτές μπορούν να οφείλονται είτε σε ενδοκυττάριας διαταραχές του μυοκαρδιακού κυττάρου, είτε σε διαταραχές του εξωκυττάρου χώρου, είτε σε συνδυασμό τους <sup>35</sup>.

Η μέτρηση πραγματοποιείται pixel by pixel και η μονάδα μέτρησης είναι τα msec <sup>29</sup>.

Ο χάρτης T1 native αντικατοπτρίζει αλλοιώσεις τόσο στο μυοκαρδιακό κύτταρο, όσο και τον διάμεσο ιστό, χωρίς την χρήση ενδοφλεβίου παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας, ενώ το κλάσμα εξωκυττάρου όγκου του μυοκαρδίου (ECV) αποτελεί μία ποσοτική μέτρηση του εξωκυττάρου χώρου, άμεσα συνδεδεμένη με την χορήγηση ενδοφλέβιου παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας, η οποία αντανακλά βλάβη στον διάμεσο χώρο <sup>34</sup>.

## 5.1 T2 native

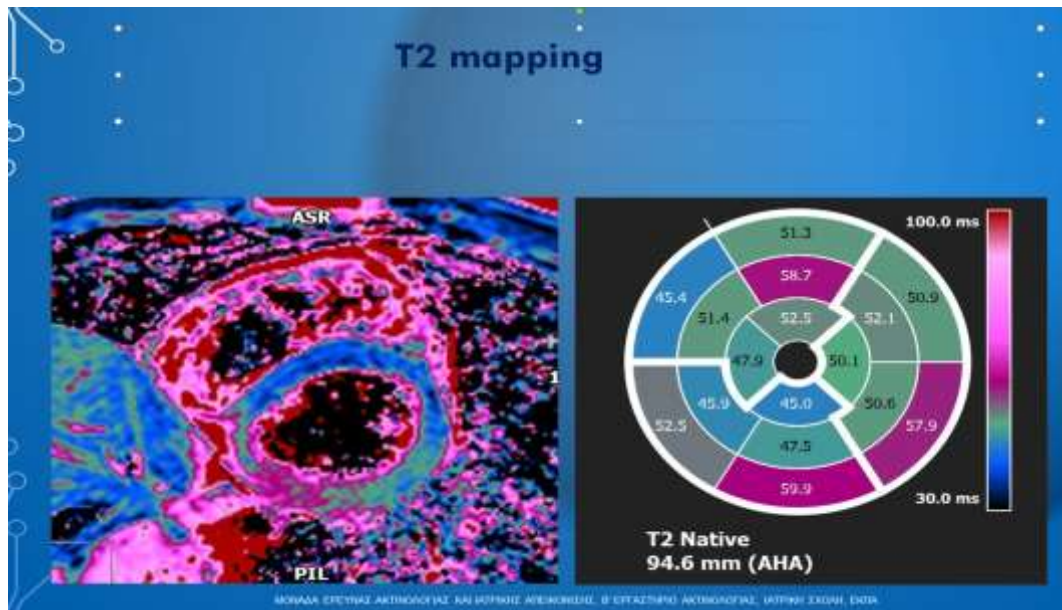
### Ιδιότητες και τεχνική

Ο χρόνος χαλάρωσης T2 δύναται να χρησιμοποιηθεί, ως προς την εξαγωγή συμπεράσματος για την σύνθεση του ιστού, εν αντιθέσει με τις συμβατικές μεθόδους μαγνητικής τομογραφίας T2<sup>29</sup>, η οποία βασίζεται στην σχετική ένταση (λόγο) του σήματος του μυοκαρδίου με τους περιβάλλοντες ιστούς για την επισήμανση περιοχών με οίδημα ή μη (φυσιολογικός λόγος καρδιακού μυός προς σκελετικό μυ <2) κατά την διενέργεια ακολουθιών STIR ή SPAIR.

### Κλινική σημειολογία:

#### Αύξηση σε:

- Μυοκαρδίτιδα
- Οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου
- Σαρκοείδωση
- Takotsubo μυοκαρδιοπάθεια
- Απόρριψη μοσχεύματος
- Καρδιοτοξικότητα από χημειοθεραπεία



Εικόνα 22: χαρτογράφηση T2

#### Πιθανά σφάλματα και περιορισμοί:

Το εύρος των φυσιολογικών τιμών στον χάρτη T2 εξαρτάται από την τεχνική (hardware, software), αλλά και από παράγοντες όπως το φύλο και η ηλικία. Οι περισσότερες τεχνικές T2-mapping εξαρτώνται σε σημαντικό βαθμό και από την καρδιακή συχνότητα <sup>29</sup>. Με την T2 χαρτογράφηση διαγιγνώσκονται οιδηματώδεις περιοχές του μυοκαρδίου αλλά σε περίπτωση εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο ανευρίσκονται χαμηλοί χρόνοι T2 κατά τη χαρτογράφηση

## 5.2 T1 native

#### Ιδιότητες και τεχνική

Ο χρόνος ανάκτησης T1 μπορεί να ποικίλλει χωρικά και εξαρτάται από το βιοχημικό και μοριακό περιβάλλον των πρωτονίων και, ως εκ τούτου, μπορεί να

χρησιμοποιηθεί για τον χαρακτηρισμό παραλλαγών στη σύνθεση των ιστών. Οι εικόνες που λαμβάνονται σε διαφορετικούς χρόνους κατά μήκος της καμπύλης ανάκτησης T1, οι οποίες έχουν διαφορετική στάθμιση T1, μπορούν να ταιριάζουν σε ένα μοντέλο εκθετικής ανάκτησης που περιγράφει τη χαλάρωση T1. Το αποτέλεσμα είναι ένας ποσοτικός χάρτης όπου το χρώμα κάθε pixel αντιπροσωπεύει τον μέσο χρόνο χαλάρωσης T1 μέσα στο voxel. Αυτή η διαδικασία αναφέρεται ως χαρτογράφηση T1 <sup>33</sup>.

Οι χρόνοι χαλάρωσης T1 θα είναι μεγαλύτεροι στους 3T μαγνητικούς τομογράφους σε σύγκριση με 1,5T επειδή η συχνότητα Larmor είναι ανάλογη με την ένταση του μαγνητικού πεδίου.

T1 Mapping τεχνικές: Υπάρχουν αρκετές κλινικά διαθέσιμες αλληλουχίες παλμών CMR για χαρτογράφηση T1. Η πιο ευρέως διαδεδομένη είναι η ανάκτηση τροποποιημένης αναστροφής Look-Locker (MOLLI), η οποία περιλαμβάνει την λήψη εικόνων κατά την διαστολή σε διαδοχικούς καρδιακούς παλμούς (συνήθως 3 έως 5) μετά από έναν παλμό RF αναστροφής για ευαισθητοποίηση T1. Αυτό το σχήμα αποδίδει μετρήσεις κατά μήκος της καμπύλης ανάκτησης T1 σε πολλαπλούς χρόνους αναστροφής που διαχωρίζονται από το διάστημα R-R, που ονομάζεται Look-Locker set. Μετά από μια περίοδο χάλασης για να μπορέσει η μαγνήτιση να ανακάμψει προς την ισορροπία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρόσθετα σετ Look-Locker με διαφορετικούς χρόνους αναστροφής για την καλύτερη δειγματοληψία της καμπύλης ανάκτησης T1. Υπάρχουν 3 σετ Look-Locker, με 3 εικόνες που λαμβάνονται σε διαδοχικά διαστήματα RR μετά από κάθε έναν από τους 2 πρώτους παλμούς αναστροφής, και 5 μετά τον τρίτο παλμό αναστροφής, με 3 παλμούς

καρδιάς ηρεμίας μεταξύ των σετ Look-Locker, που σημειώνονται ως 3(3)3(3)5 (35). Σε αυτήν την πρωτότυπη τεχνική, οι εικόνες αποκτώνται πάνω από 17 καρδιακούς παλμούς.<sup>33</sup>

Η δημιουργία τοπικών τιμών αναφοράς και η βαθμονόμηση είναι τα πιο αποτελεσματικά εργαλεία για την αντιμετώπιση των περιορισμών σε οποιαδήποτε από τις τεχνικές χαρτογράφησης<sup>33</sup>.

Ο χρόνος χαλάρωσης T1 δύναται να χρησιμοποιηθεί, ως προς την εξαγωγή συμπεράσματος για την σύνθεση του ιστού, εν αντιθέσει με τις συμβατικές μεθόδους μαγνητικής τομογραφίας T1<sup>29</sup>, η οποία βασίζεται στην σχετική ένταση (λόγο) του σήματος του μυοκαρδίου με τους περιβάλλοντας ιστούς για την επισήμανση περιοχών ως φυσιολογικών ή μη, ιδία στις ακολουθίες σε πρώιμη σκιαγραφική φάση ενίσχυσης (early gadolinium enhancement), με τον λόγο καρδιακού μυός προς σκελετικό μυ >4, να είναι ενδεικτικός υπεραιμίας στα πλαίσια φλεγμονής.

Ο χάρτης T1 NATIVE ή αλλιώς χάρτης T1 χωρίς την χορήγηση ενδοφλεβίου παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας αποτελεί ένα πολύ ευαίσθητο αλλά όχι ιδιαίτερα ειδικό δείκτη. Αντικατοπτρίζει εστιακή ή διάχυτη παθολογία, τόσο σε ενδοκυτταρικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο εξωκυττάρου χώρου.

Το T1 είναι μια παράμετρος, η οποία περιγράφει τη «διαμήκη» ή «spin-lattice» ανάκτηση της μαγνήτισης μετά τη διέγερση των πρωτονίων από έναν παλμό ραδιοσυχνότητας. Σε αυτή την τεχνική, πολλαπλές εικόνες με στάθμιση T1 λαμβάνονται κατά τη διάρκεια του χρόνου ανάκτησης και οι τιμές T1 προκύπτουν με την προσαρμογή των ληφθέντων σημάτων σε μια εκθετική καμπύλη ανάκτησης. Τέλος, δημιουργούνται χάρτες εικονοστοιχείων T1 και κάθε εικονοστοιχείο αντιστοιχεί σε μια συγκεκριμένη τιμή T1, ποσοτικοποιώντας έτσι την ιδιότητα T1

του μυοκαρδιακού ιστού. Οι ακολουθίες CMR που χρησιμοποιούνται για την απόκτηση της χαρτογράφησης T1 βασίζονται σε προσεγγίσεις αναστροφής-ανάκτησης, κορεσμού-ανάκτησης ή υβριδικές προσεγγίσεις. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές είναι η τροποποιημένη ανάκτηση αναστροφής Look-Locker (MOLLI), η συντομευμένη, τροποποιημένη ανάκτηση αντιστροφής Look-Locker (ShMOLLI) και μια ανάκτηση κορεσμού ανάκτησης μίας λήψης (SASHA)<sup>36</sup>

Οι χρόνοι T1 επηρεάζονται επίσης από παραμέτρους όπως το flip angle, το matrix size and slice profile<sup>36</sup>, το μαγνητικό πεδίο του μηχανήματος.

Οι φυσιολογικές τιμές θα πρέπει να καθοριστούν καθώς είναι μοναδικές για κάθε μαγνητικό τομογράφο (προμηθευτής / ισχύς πεδίου / μαγνήτης / σύστημα αντίθεσης / παραλλαγή ακολουθίας και πληθυσμός ασθενών (ηλικία/φύλο). Η ακολουθία ΘΑ πρέπει να πραγματοποιείται με αυστηρά ελεγχόμενο πρωτόκολλο για τη διάρκεια της μελέτης<sup>34</sup>. Για την προσέγγιση μόνο bolus, με μέτρηση ενός χρονικού σημείου μετά την χρήση παραμαγνητικής ουσίας, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ελάχιστη καθυστέρηση 15 λεπτών για μετρήσεις ECV. Οι native χάρτες και οι χάρτες T1 μετά την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας θα πρέπει να λαμβάνονται χρησιμοποιώντας τις ίδιες παραμέτρους συνταγογράφησης τομέων και την ίδια καρδιακή φάση. Είναι αποδεκτό για τις περιοχές ενδιαφέροντος να αποκλείουν το ισχαιμούν μυοκάρδιο. Επειδή το κλάσμα εξωκυττάριου όγκου ECV αποτελεί μια πιο συγκρίσιμη σταθερά μεταξύ των πλατφορμών και των ακολουθιών, καθώς τυχόν συστηματικές biases κατά την εκτίμηση T1 αλληλοακυρώνονται. Το ECV μπορεί να ανιχνεύσει πρώιμες αλλαγές ίνωσης που δεν είναι πάντα ανιχνεύσιμες από το LGE<sup>34</sup>.

Το μαγνητικό πεδίο του τομογράφου σχετίζεται άμεσα με τις φυσιολογικές τιμές, με τους φυσιολογικούς χρόνους σε μαγνητικούς τομογράφους 3T να είναι αισθητά υψηλότεροι από αυτούς σε 1,5T.

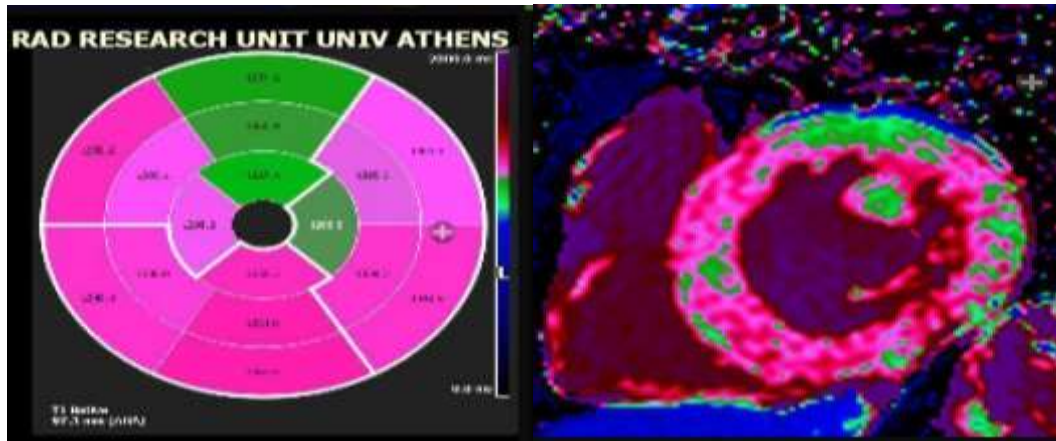
Η καρδιακή συχνότητα, το φύλο, η ηλικία και η θερμοκρασία του σώματος <sup>29</sup> επηρεάζουν τις φυσιολογικές τιμές T1 native. Το γυναικείο φύλο αναφέρεται να εμφανίζει αυξημένους φυσιολογικούς χρόνους σε σχέση με τον ανδρικό πληθυσμό.

Ο χρόνος T1 θα αυξάνεται κατά περίπου 1% για κάθε 1 °C αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος ενώ ο χρόνος T2 μειώνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας. Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς πρέπει να δημιουργούνται από σύνολα δεδομένων που αποκτήθηκαν, υποβλήθηκαν σε επεξεργασία και αναλύθηκαν με τον ίδιο τρόπο όπως η προβλεπόμενη εφαρμογή, με το ανώτερο και το κατώτερο εύρος του κανονικού να ορίζεται από τις μέσες συν και πλην 2 τυπικές αποκλίσεις των κανονικών δεδομένων, αντίστοιχα. Μικρές βιολογικές αλλαγές (π.χ. διάχυτη ίνωση του μυοκαρδίου), απαιτούν υψηλή ακρίβεια κατά την χαρτογράφηση T1 και T2 (π.χ. Φύλο +/- ηλικία προσαρμοσμένα εύρη αναφοράς που προέρχονται από 50+ υγιή άτομα). Μόλις καθοριστεί ένα εύρος αναφοράς, οι κύριες παράμετροι σάρωσης (πάχος τομής, γωνίες αναστροφής κ.λπ.), σκιαγραφική ουσία/δόση και συστολική/διαστολική φάση δεν πρέπει να αλλάζουν. Συνιστάται τακτικά επαναλαμβανόμενος έλεγχος ποιότητας με βάση το φάντασμα για να διασφαλιστεί ότι η κατάσταση και η σταθερότητα του συστήματος CMR δεν έχουν αλλάξει σημαντικά κατά τη διάρκεια του χρόνου μεταξύ του καθορισμού των κανονιστικών τιμών και της κλινικής σάρωσης. Ο έλεγχος ποιότητας με χρήση phantom θα πρέπει να εκτελείται κάθε φορά που υπάρχει αλλαγή στο σύστημα CMR (υλισμικό, λογισμικό), εγκατάσταση λογισμικού, αλλά και με την πάροδο 3 μηνών. Οι χάρτες T1 native, T2 και T2\* μετρώνται απουσία σκιαγραφικών μέσων (τουλάχιστον 24

ώρες από την τελευταία δόση, εάν υπάρχει, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία). Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η απεικόνιση, ώστε να αξιολογηθεί ο μέσος όρος των αποτελεσμάτων. Η χαρτογράφηση κατά την συστολική είναι πολύ χρήσιμη σε ασθενείς με ταχυαρρυθμίες, αλλά απαιτεί συγκεκριμένες φυσιολογικές τιμές. Σε ασθενείς με βηματοδότες ή εμφυτευμένους καρδιοαπινιδωτές (ICDs), η παραμετρική χαρτογράφηση δεν είναι αξιόπιστη εκτός εάν μπορούν να χρησιμοποιηθούν συγκεκριμένοι αλγόριθμοι ή αλληλουχίες shimming για την ελαχιστοποίηση των τεχνικών σφαλμάτων. Για την εστιακή νόσο, ενδέχεται να ληφθούν πρόσθετα ROI σε περιοχές με παθολογική απεικόνιση κατά την οπτική αξιολόγηση, αν και πολύ μικρά (<20 pixel), θα πρέπει να αποφεύγονται. Η γνωμάτευση - ερμηνεία θα πρέπει να δίνεται ως φυσιολογική, ήπια, μέτρια ή σοβαρή αύξηση/μείωση του χρόνου.<sup>35</sup>

Για να ελαχιστοποιηθεί η κίνηση του μυοκαρδίου, συνιστάται να λαμβάνονται οι χάρτες T1 σε μια καρδιακή φάση κατά το μέσο έως το τέλος της διαστολής. Ωστόσο, και οι χάρτες T1 κατά την τελοσυστολική φάση, επωφελούνται από τις μειωμένες επιδράσεις μερικού όγκου των γύρω δομών λόγω του παχύτερου μυοκαρδίου. Σε αντίθεση με μια αναμενόμενη περιορισμένη ποιότητα εικόνας στη συστολή, οι μελέτες έδειξαν ότι οι χάρτες T1 κατά την συστολή, παρουσιάζουν λιγότερα τεχνικά σφάλματα και αυξημένο αριθμό αξιολογήσιμων τμημάτων και παρείχαν περισσότερο αξιόπιστες εκτιμήσεις του χρόνου T1 σε ασθενείς με διακυμάνσεις του διαστήματος R-R κατά τη διάρκεια της αναπνοής ή με αρρυθμία. Συγκεκριμένα, οι τιμές της συστολικής φυσικής T1 και ECV είναι ελαφρώς μικρότερες από τις διαστολικές, κάτι μπορεί να εξηγηθεί από τον διαφορετικό όγκο αίματος (με υψηλές τιμές T1) που περιέχονται στα pixel του μυοκαρδίου.<sup>37</sup>





Εικόνα 23: χαρτογράφηση T1 NATIVE

Με την T1 χαρτογράφηση καθίσταται δυνατή η διάγνωση και πιθανόν η πρόγνωση διάφορων νόσων του μυοκαρδίου ακόμα και χωρίς τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου (native T1 mapping)<sup>34</sup>

Κλινική σημειολογία:

Ελάττωση σε:

- Νόσος Anderson-Fabry (X-linked lysosomal storage disease)
- Σιδήρωση μυοκαρδίου σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία
- Παρουσία λίπους
- Λιπώδης μεταπλασία σε περιοχή παλαιού εμφράγματος

Αύξηση σε:

- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Περιοχή χρόνιας ισχαιμίας, χωρίς λιπώδη μεταπλασία

- Οξεία μυοκαρδίτιδα
- Takotsubo μυοκαρδιοπάθεια
- Απόρριψη μοςχεύματος
- Καρδιοτοξικότητα
- Σαρκοειδωση
- Διατατική μυοκαρδιοπάθεια
- Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
- Ρευματοειδής αρθριτιδα
- Αυτοανοσα νοσήματα
- Αγγειίτιδες
- Ερυθριματωδής Λυκος
- Σκληρόδερμα
- Υπερθυρεοειδισμός
- Φαιοχρωμοκύττωμα
- Αμυλοειδωση
- Στένωση αορτικής βαλβίδας

Πιθανά σφάλματα και περιορισμοί:

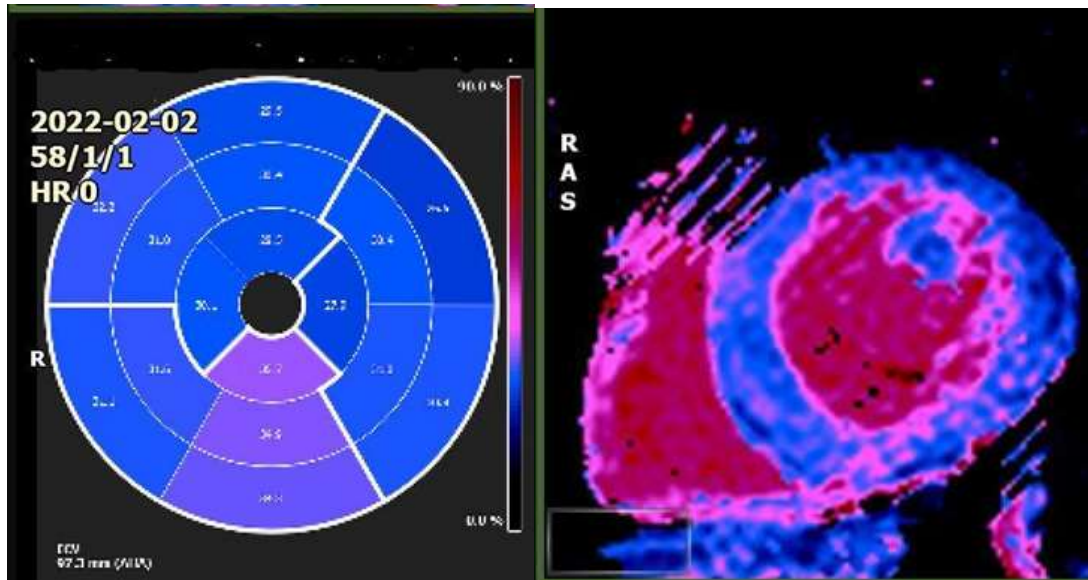
Απαιτείται τυποποίηση του πρωτοκόλλου με ταυτοποίηση των εξατομικευμένων φυσιολογικών ορίων/ τιμών σε κάθε μαγνητικό τομογράφο.

### 5.3 ECV

Σημαντική νέα μέθοδος για την αξιολόγηση του μυοκαρδίου καθώς έχει ιδιαίτερη ευαισθησία στην αναγνώριση των στοιχείων, κυτταρικής κατανομής του μυοκαρδίου και εξωκυτταρικής διάμεσης διαμερισματοποίησης<sup>34</sup>. Το μυοκάρδιο έχει μια πολύπλοκη μικροδομή που αποτελείται από ενδοκυττάριο χώρο, που αποτελείται από κύτταρα που περιλαμβάνουν μυοκύτταρα, ινοβλάστες, τοιχώματα αιμοφόρων αγγείων και κύτταρα μέσα στο αίμα, και έναν εξωκυττάριο χώρο που αποτελείται από τον χώρο του πλάσματος και τον εξωαγγειακό διάμεσο χώρο. Οι παράγοντες αντίθεσης με βάση το γαδολίνιο είναι εξωκυττάριοι παράγοντες που δεν εισέρχονται στον ενδοκυττάριο χώρο. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, το γαδολίνιο κατανέμεται μόνο εντός του εξωκυτταρικού όγκου. Η χαρτογράφηση ECV έχει πλεονεκτήματα έναντι της όψιμης απεικόνισης ενίσχυσης του γαδολινίου (LGE) της ίνωσης, καθώς είναι εγγενώς ποσοτική και μπορεί να αξιολογήσει τόσο την εστιακή όσο και τη διάχυτη ίνωση<sup>33</sup>. Με τη χαρτογράφηση κατά T1 λαμβάνονται εικόνες πριν (T1 native) και μετά την χορήγηση γαδολινίου (T1 post). Αν συνδυαστούν τα δεδομένα με την τιμή του αιματοκρίτη μπορεί να προσδιοριστεί ο εξωκυττάριος όγκος (extracellular volume fraction – ECV). Οι χάρτες ECV δημιουργούνται με βάση τα εικονοστοιχεία pixel, εάν οι εγγενείς εικόνες και οι εικόνες T1 μετά την αντίθεση είναι ταυτοποιημένες, ποσοτικοποιημένες και προσαρμοσμένες για τον αιματοκρίτη.

Η ίνωση στο μυοκάρδιο σχετίζεται με καρδιακή δυσλειτουργία και έναν αριθμό καταστάσεων η οποία θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την κατάληξη της μυοκαρδιακής νόσου από μια ποικιλία προσβολών. Το ECV αποτελεί ένα μη επεμβατικό μέσο εκτίμησης της διάμεσης ίνωσης.

Οι φυσιολογικές τιμές του ECV στο μυοκάρδιο κυμαίνονται από 24% έως 29% <sup>34,38</sup>



Εικόνα 24: χαρτογράφηση ECV

### Ιδιότητες και τεχνική

Μετράται ο εξωκυττάριος όγκος πριν και μετά τη χορήγηση γαδολινίου και την επίτευξη κατάστασης ισορροπίας αυτού μεταξύ του αίματος και του εξωκυττάριου χώρου. Ο ECV προσδιορίζεται από την εξίσωση:  $ECV = (1 - Hct) \times (T1_{post-myo} - T1_{pre-myo} / T1_{post-blood} - T1_{pre-blood})$  όπου Hct = αιματοκρίτης,  $T1_{post-myo}$  = ο χρόνος T1 στο μυοκάρδιο μετά τη χορήγηση γαδολινίου,  $T1_{pre-myo}$  = ο χρόνος T1 στο μυοκάρδιο πριν τη χορήγηση γαδολινίου,  $T1_{post-blood}$  = ο χρόνος T1 στο αίμα μετά τη χορήγηση γαδολινίου, και  $T1_{pre-blood}$  = ο χρόνος T1 στο αίμα πριν τη χορήγηση γαδολινίου.

$$ECV = \left[ \left( \frac{1}{T1_{myopostGd}} - \frac{1}{T1_{myopreGd}} \right) : \left( \frac{1}{T1_{bloodpostGd}} - \frac{1}{T1_{bloodpreGd}} \right) \right] \times (1 - Haematocrit)$$

Οι εικόνες του παραμετρικού χάρτη T1 post λαμβάνονται 15 περίπου λεπτά μετά την χορήγηση της ενδοφλεβίου σκιαγραφικής ουσίας

#### Κλινική σημειολογία:

Ο ECV είναι αυξημένος σε διάμεση ίνωση, και έχει αποδειχθεί πιο ευαίσθητος από το γαδολίνιο στην ανίχνευσή της, ιδιαίτερα σε νόσους με διάχυτη ίνωση όπως πχ. η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ή το σκληρόδερμα, όπου το γαδολίνιο μπορεί να είναι μη διαγνωστικό. Είναι επίσης αυξημένος σε περιπτώσεις οιδήματος. Ενώ εξαιρετικά αυξημένος ελέγχεται σε περιπτώσεις καρδιακής αμυλοείδωσης. Εστιακά αυξημένο ελέγχεται σε περιοχές με ισχαιμία και ίνωση του μυοκαρδίου.

Η εκτίμηση του ECV πέραν της διαγνωστικής αξίας, έχει και προγνωστική σημασία όσον αφορά τη νοσηρότητα αλλά και τη θνητότητα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και με άλλες παθολογίες

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο : Οι βασικές αρχές χρήσης της μαγνητικής τομογραφίας στις μυοκαρδιοπάθειες και τις βαλβιδοπάθειες**

### **Μαγνητική τομογραφία καρδιάς στις μυοκαρδιοπάθειες**

Η MRI καρδιάς ενδείκνυται για τη διάγνωση των μυοκαρδιοπαθειών, την διαστρωμάτωση του κινδύνου και τη λήψη στοχευμένων αποφάσεων για την αντιμετώπιση και την παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών.

#### Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Η MRI καρδιάς μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την αρχική διάγνωση και για να

- Μετρήσει τους όγκους των κοιλιών και το πάχος του τοιχώματος
- Εκτιμήσει την ανατομία και τον μηχανισμό απόφραξης του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας
- Ελέγξει την παρουσία ίνωσης
- Να διαφοροδιαγνώσει μεταξύ των φαινοτύπων της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας αλλά και των παθήσεων που προκαλούν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας

#### Περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς είναι κατάλληλη μέθοδος για την ανίχνευση καρδιακής συμμετοχής σε ασθενείς με διηθητικά νοσήματα, καθώς με τη χρήση

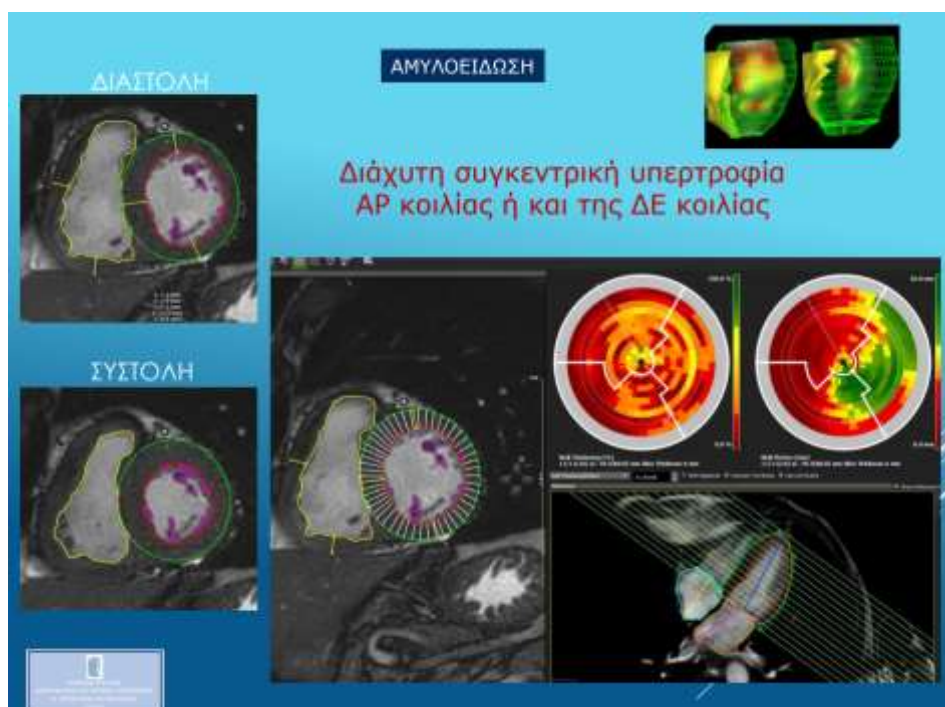
γαδολινίου αλλά και των νεότερων παραμετρικών χαρτών ανιχνεύονται παθολογικές περιοχές<sup>39</sup>

Σημαντική η συμβολή της MRI καρδιάς στην παρακολούθηση και πρόγνωση πολυμεταγγιζόμενων ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία αποσιδήρωσης, καθώς ανιχνεύει και ποσοτικοποιεί την εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο.<sup>40</sup>

MRI καρδιάς μπορεί να συμβάλει, ιδία με την χρήση των νεότερων παραμετρικών χαρτών στην αναγνώριση και παρακολούθηση ασθενών με νόσο του Fabry.

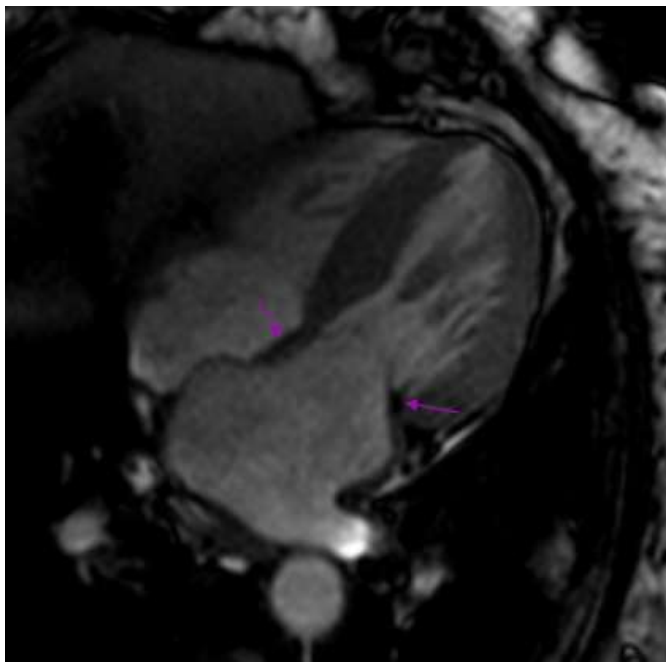
Επίσης η καρδιακή αμυλοείδωση διαγιγνώσκεται με υψηλή ακρίβεια από τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς καθώς υπάρχουν τυπικά ευρήματα λόγω της αναπόθεσης αμυλοειδούς τα οποία η μαγνητική τομογραφία καρδιάς μπορεί να διαγιγνώσκει ακόμη και σε υποκλινικό στάδιο.

- Συγκεντρική υπερτροφία του τοιχώματος της αριστερής ή και της δεξιάς κοιλίας



Εικόνα 25: πλήρης ανάδειξη της υπερτροφίας αμφοτέρων των κοιλιών, με συνδυασμό κινηματικών εικόνων σε βραχύ άξονα, όσο και σε άξονα τεσσάρων κοιλοτήτων.

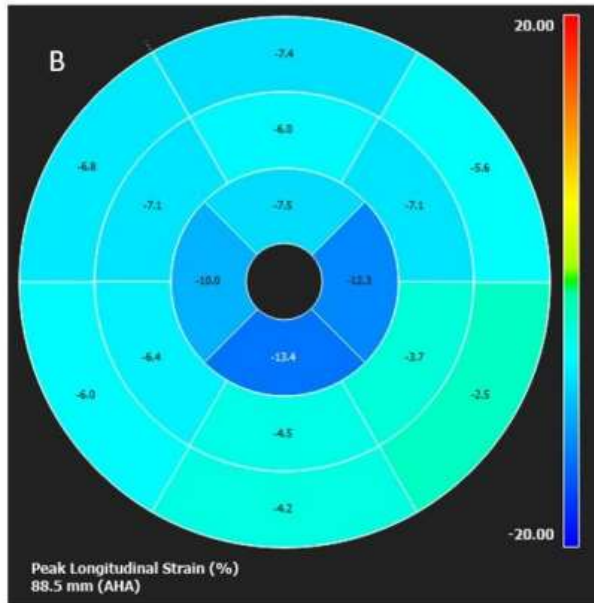
- Αμφικολπική διάταση
- Πάχυνση του τοιχώματος των κόλπων



Εικόνα 26: κινηματική εικόνα σε άξονα τεσσάρων κοιλοτήτων, όπου αναγνωρίζεται η διάταση ίδια του αριστερού κόλπου, η πάχυνση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και της μιτροειδούς βαλβίδας

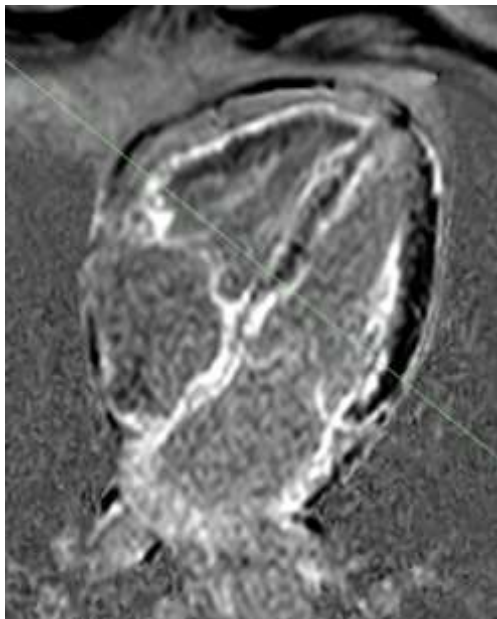
- Ανεπάρκεια κολποκοιλιακών βαλβίδων
- Ελαττωμένη επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας με τυπική μορφολογία (cherry on top)





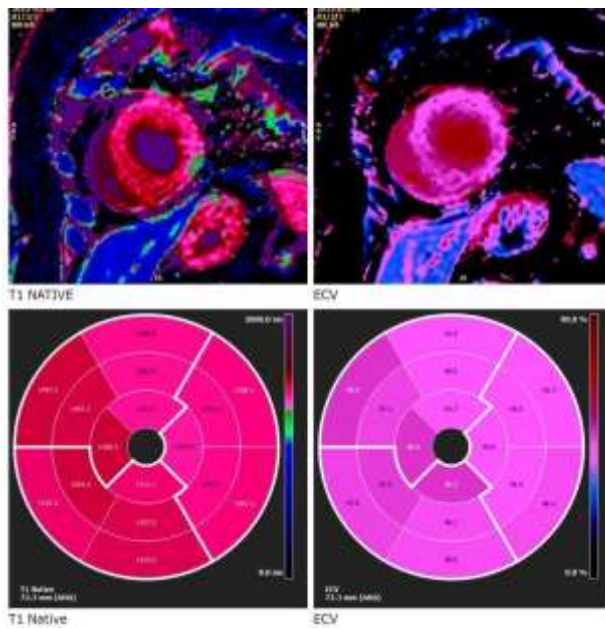
Εικόνα 27: χαρτογράφηση της επιμήκους βράχυνσης της αριστερής κοιλίας

- Σημαντική συσσώρευση γαδολινίου (διάχυτη υπενδοκάρδια ή διατοιχωματική) σε περιοχές οι οποίες έχουν διηθηθεί από αμυλοειδές, σε συνδυασμό με σκοτεινή αιματική δεξαμενή λόγω της ταχείας απομάκρυνσης του γαδολινίου από την κυκλοφορία



Εικόνα 28: ακολουθία καθυστερημένης σκιαγραφικής ενίσχυσης σε άξονα τεσσάρων κοιλοτήτων, όπου αναγνωρίζεται σημαντική σκιαγραφική ενίσχυση του τοιχώματος αμφοτέρων των κοιλιών και αμφοτέρων των κόλπων.

- Σημαντικά αυξημένες τιμές T1 NATIVE
- Σημαντικά αυξημένες τιμές ECV



Εικόνα 29: χαρτογράφηση T1 native και ECV

- Αυξημένες τιμές T2
- Περικαρδιακή συλλογή
- Υπεζωκοτικές συλλογές



Εικόνα 30: κινηματική εικόνα σε άξονα τεσσάρων κοιλοτήτων, όπου αναγνωρίζεται η κυκλοτερής περικαρδιακή συλλογή

#### Διατατική

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς μπορεί να αναγνωρίσει την προοδευτική διάταση και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Μπορεί να ανιχνεύσει την πιθανή παρουσία ίνωσης, η οποία κλασικά παρουσιάζεται με μεσοτοιχωματική κατανομή στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα αλλά και υπεπικαρδιακά, και φαίνεται να επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνωση των ασθενών. Η παρουσία εκτεταμένης ίνωσης αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μειωμένη ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή, ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα διατατική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς δύναται να ανιχνεύσει ακόμη και αμυδρες τμηματικών υποκινησιών και δομικών διαταραχών της αριστερής και κυρίως της

δεξιάς κοιλίας. Οι τμηματικές υποκινησίες, το ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, ο αυξημένος τελοδιαστολικός όγκος καθώς και περιοχές λέπτυνσης και μικροανευρυσμάτων, συμπεριλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια της αρρυθμογόνου μυοκαρδιοπάθειας. Αναγνωρίζει την αντικατάσταση μυοκαρδιακού ιστού από ινολιπώδη ιστό και χρησιμεύει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ καταστάσεων οι οποίες μπορούν να μιμηθούν την αρρυθμογόνο μυοκαρδιοπάθεια, όπως η υπερφόρτωση όγκου της δεξιάς κοιλίας ή η παρουσία ουλής της δεξιάς κοιλίας.

### **Βαλβιδοπάθειες**

Οι μετρήσεις παρέχουν ακριβείς πληροφορίες όσον αφορά τη σοβαρότητα της βαλβιδικής νόσου. Δύναται να απεικονιστούν τα μέρη του βαλβιδικού μηχανισμού, καθώς και πιθανά συνοδά ευρήματα, όπως μια αορτική διάταση. Η μαγνητική καρδιάς μπορεί να συμβάλει στην ακριβή εκτίμηση της μάζας και των διαστάσεων των καρδιακών κοιλοτήτων, καθώς και στην παρακολούθηση των μεταβολών τους λόγω της επίδρασης της βαλβιδικής νόσου, ή μετά από χειρουργική θεραπεία. Αποτελεί μέθοδο εκλογής για την παρακολούθηση των διαστάσεων και των όγκων των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Μπορεί να πραγματοποιηθεί ακριβή πλανιμέτρηση του στομίου της βαλβίδας καθώς και μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας με ειδικές ακολουθίες ροής. Η εκτίμηση της ανεπάρκειας των κολποκοιλιακών βαλβίδων πραγματοποιείται με έμμεση μέτρηση του παλινδρομούντος όγκου αφαιρώντας τον όγκο ροής από τη μηνοειδή βαλβίδα από τον όγκο παλμού της αντίστοιχης κοιλίας. Όλοι οι ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες μπορούν με ασφάλεια να υποβληθούν σε MRI καρδιάς σε μαγνητικό πεδίο των 1,5

Tesla και οι περισσότεροι και στα 3 Tesla, με ικανοποιητική και διαγνωστική ποιότητα εικόνων, παρά τα παράσιτα λόγω της παρουσίας μεταλλικών μερών. Η μαγνητική παρέχει σημαντικές πληροφορίες σε περιπτώσεις ανεπάρκειας των προσθετικών βαλβίδων, όπως ο παλινδρομούν όγκος και το παλινδρομούν κλάσμα, οι ακριβείς όγκοι και η μάζα των καρδιακών κοιλοτήτων. Σε καποιες περιπτώσεις, είναι εφικτή η εκτίμηση της κινητικότητας των βαλβίδων, καθώς και η παρουσία παραβαλβιδικής ανεπάρκειας

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συμβολής της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) καρδιάς στη διάγνωση της εξ ελαφρών αλυσίδων ανοσοσφαιρινών αμυλοείδωσης (AL-αμυλοείδωση) που προσβάλλει την καρδιά (καρδιακή αμυλοείδωση), με έμφαση στα απεικονιστικά ευρήματα σπληνικής συμμετοχής, καθώς και στη διαφορική διάγνωση άλλων καταστάσεων που συνδέονται με ίνωση του μυοκαρδίου, όπως η χρόνια αορτική στένωση.

## **ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Παρά τους περιορισμούς της, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη σε διεθνές επίπεδο που επιδιώκει τη διερεύνηση της συμβολής της MRI καρδιάς στην ασφαλή διάγνωση της AL-αμυλοείδωσης με καρδιακή και σπληνική συμμετοχή. Αν και η βιοψία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής (gold standard) για τη διάγνωση της, μολαταύτα αποτελεί επεμβατική μέθοδο, που συνδέεται με επιπλοκές. Από την άλλη πλευρά, μέσω της MRI καρδιάς και της ανίχνευσης σπληνικών απεικονιστικών δεικτών θα μπορούσε να τεθεί η διάγνωση της AL-αμυλοείδωσης, χωρίς βιοψία και ιστολογική εξέταση, παρέχοντας παράλληλα ασφαλή διαφορική διάγνωση από άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από υπερτροφία του μυοκαρδίου. Μέσω της μελέτης μας επιδιώκεται η ανάδειξη της MRI καρδιάς ως μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της AL-αμυλοείδωσης, στις περιπτώσεις που αυτή συνοδεύεται από σπληνικές

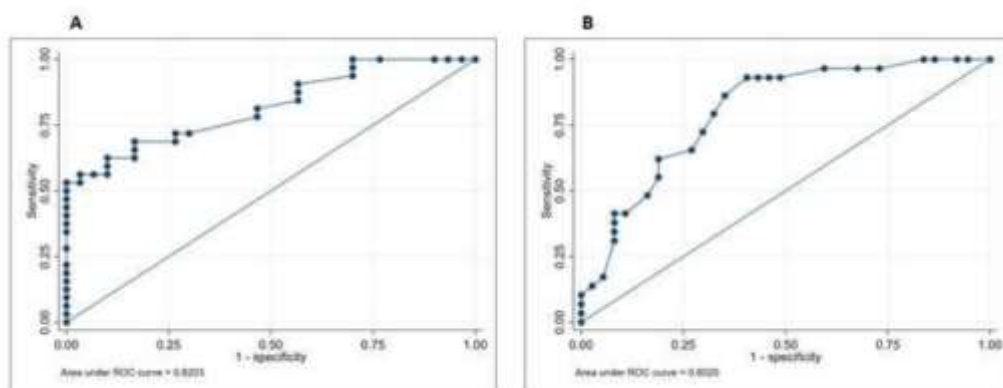
αλλοιώσεις. Ομοχρόνως, αναδεικνύεται η δυνατότητα ακόμη και για διαφορική διάγνωση, μέσω της MRI καρδιάς, άλλων καταστάσεων που συνοδεύονται από ίνωση του μυοκαρδίου.

## **ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ**

### ***Ερευνητικός σχεδιασμός και μεταβλητές***

Επρόκειτο για αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Εξαρτημένη μεταβλητή ήταν η παρουσία απεικονιστικών ευρημάτων σπληνικής συμμετοχής μέσω της MRI καρδιάς, η οποία συνδέεται με την διάγνωση της AL-αμυλοείδωσης. Ανεξάρτητες μεταβλητές ήταν διάφορα δημογραφικά (ηλικία, φύλο), κλινικά (συστολική ΑΠ, διαστολική ΑΠ, επιφάνεια μάζας σώματος) και απεικονιστικά (πάχος τοιχώματος αριστεράς κοιλίας, τελοδιαστολικός όγκος αριστεράς κοιλίας, τελοσυστολικός όγκος αριστεράς κοιλίας, λόγος μάζας αριστεράς κοιλίας/επιφάνειας μάζας σώματος, όγκος παλμού αριστεράς κοιλίας, λόγος παροχής αριστεράς κοιλίας / επιφάνεια μάζας σώματος, κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, T1 native σπληνός, T2 χαρτογραφηση σπληνός, εξωκυττάριος όγκος σπληνός, λόγω έντασης σήματος του σπληνός κατά τις ακολουθία STIR (turbo spin echo σταθμισμένες T2 εικόνες με καταστολή λίπους).





Σχήμα 1: Α και Β

***Επιλογή «ασθενών» - «μαρτύρων», δείγμα μελέτης και συλλογή δεδομένων***

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν συνολικά 66 ασθενείς, εκ των οποίων στην κατηγορία των «ασθενών» συγκαταλέγονται 34 διαδοχικοί ασθενείς με καρδιακή AL αμυλοείδωση που εξετάστηκαν στη Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών που υπάγεται στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα» κατά τη χρονική περίοδο Σεπτέμβριος 2020 έως Νοέμβριος 2021. Στην κατηγορία των «μαρτύρων» συγκαταλέγονται 32 ασθενείς με σοβαρή υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, συνεπεία βαριά αορτικής στένωσης, οι οποίοι δεν έπασχαν από καρδιακή AL-αμυλοείδωση, ούτε πληρούσαν φυσικά κανένα από τα απεικονιστικά μέσω μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου. Οι επιλεγέντες «μάρτυρες» εξομοιώθηκαν με τους «ασθενείς» ως προς την ηλικία, την επιφάνεια μάζας σώματος και το φύλο.

### ***Περιγραφή επεμβατικής διαδικασίας***

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε εξέταση με μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) στην Ερευνητική Μονάδα Ακτινολογίας του 2ου Τμήματος Ακτινολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, χρησιμοποιώντας μαγνητικό τομογράφο 3.0T MRI Philips (Achieva TX), 16 καναλιών XL-Torso2, με πρόσθιο και οπίσθιο πηνίο δέκτη. Η λήψη των εικόνων έγινε με συγχρονισμό με το ΗΚΓ και συγκράτηση της αναπνοής. Το πρωτόκολλο απεικόνισης περιλάμβανε κινηματική απεικόνιση με αναδρομικό ΗΚΓ συγχρονισμό balanced turbo field echo (bTFE) για την αξιολόγηση της λειτουργίας, της μάζας και των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας (LV) και της δεξιάς κοιλίας (RV) (TE/TR = 1.5/3 ms, slice thickness = 8mm without gap, flip angle = 40<sup>0</sup>, acquisition matrix = 185x 183); a ECG triggered black blood T2 STIR to assess myocardium edema (TE/TR = 75ms/2 RR intervals, slice thickness = 10mm, gap = 1mm, flip angle = 90<sup>0</sup>, inversion time delay = 210 ms, acquisition matrix = 200 x 141); τρεις τομές ΗΚΓ triggered mutli echo turbo spin echo combined with black blood pre-pulse to create T2 map images (TR= 2 RR intervals, number of echoes =8, ΔTE=7.7ms, acquisition matrix = 152 x 148); a ECG triggered phase sensitive inversion (PSIR) (TE/TR = 3.0/6.1 ms, acquisition matrix = 200 x 148, slice thickness = 10mm with gap = 2mm, IR value selected after Look-Locker acquisition) 5 και 10 λεπτά μετά την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας; a 2D retrospectively ECG gated phase contrast sequence για να υπολογίσουμε την ροή στην ανιούσα θωρακική αορτή και την πνευμονική αρτηρία (TE/TR = 4.8/2.8 ms, flip angle = 10<sup>0</sup>, slice thickness = 8mm). τρεις τομές βραχέος άξονα πριν (native) και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (LGE) T1 χαρτογραφησης με χρήση modified Look-Locker Inversion recovery (MOLLI) sequence για εκτίμηση των δομικών βλαβών και υπολογισμό του χάρτη εξωκυττάριου όγκου (ECV)

λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα αιματοκρίτη (3 slices, TE/TR = 1.03/2.2, slice thickness = 10mm with gap = 10mm, acquisition matrix = 120 x 180).

### ***Ηθική & δεοντολογία***

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε κατόπιν έγγραφης άδειας από το Συμβούλιο Ηθικής και Δεοντολογίας του ΓΝΑ «Αλεξάνδρα» και της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ. Η ερευνήτρια τήρησε απαρέγκλιτα τις βασικές αρχές ηθικής και δεοντολογίας, όπως εκείνες περιγράφονται στη Διακήρυξη του Helsinki του 1975, όπως αναθεωρήθηκε το 2013. Για το σκοπό της μελέτης δημιουργήθηκε βάση δεδομένων με αντικατάσταση των ονομάτων των συμμετεχόντων στην μελέτη με κωδικοποιημένη αρίθμηση και διατηρήθηκε με αυστηρότητα η εμπιστευτικότητα των δεδομένων που συνελέγησαν. Η συλλογή των δεδομένων έγινε αποκλειστικά για την εξυπηρέτηση του σκοπού της παρούσας μελέτης

### ***Στατιστική ανάλυση***

Για την παρουσίαση των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι διάμεσοι (ενδοτεταρτημοριακό εύρος), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως απόλυτες τιμές (n) με τα αντίστοιχα ποσοστά (%). Εφαρμόστηκε η δοκιμή Shapiro - Francis για να προσδιοριστεί εάν οι εκτιμώμενες παράμετροι ακολουθούν την κανονική κατανομή. Για τη σύγκριση των ποσοτικών και των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η δοκιμασίες t για ανεξάρτητα δείγματα (independent samples t-test) και η δοκιμασία  $\chi^2$  (Chi-square test), αντίστοιχα. Τα δεδομένα που ακολουθούσαν ασύμμετρη κατανομή ελέγχθηκαν μέσω

της δοκιμασίας Kruskal – Wallis. Οι συντελεστές συσχέτισης διατάξεων του Spearman χρησιμοποιήθηκαν για τη διαπίστωση της ισχύος και της κατεύθυνσης των συσχετίσεων ανάμεσα στις μετρούμενες παραμέτρους της MRI καρδιάς. Αξιολογήσαμε τη διαγνωστική χρησιμότητα των σπληνικών παραμετρικών δεικτών της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς για τη διάγνωση της AL-αμυλοείδωσης σε αντιδιαστολή με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας συνεπεία αορτικής στένωσης. Τα κατάλληλα σημεία διαχωρισμού (cut off points) επιλέχθηκαν βάσει της τιμής που ελαχιστοποιεί το τετράγωνο της διαφοράς ανάμεσα στην ευαισθησία και στην ειδικότητα. Η διαγνωστική αξία των εκτιμώμενων παραμέτρων αξιολογήθηκε εφαρμόζοντας ROC ανάλυση. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων εφαρμόστηκε το λογισμικό πρόγραμμα STATA, έκδοση 17.0. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν διπλής κατεύθυνσης και ως αμφίπλευρο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε η τιμή  $p\text{-value} \leq 0,05$ .

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω οι «ασθενείς» και οι «μάρτυρες» εξομοιώθηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο και την επιφάνεια μάζας σώματος. Πράγματι, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1, κατά τη στιγμή της διάγνωσης της αμυλοείδωσης ή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας συνεπεία της αορτικής στένωσης «ασθενείς» και «μάρτυρες» δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά ως προς την ηλικία (67,5 vs 68 έτη,  $p=0,98$ ), το φύλο (άνδρες 61,9% vs 66,7%,  $p=0,2$ ) και την επιφάνεια μάζας σώματος (1,9  $m^2$  και για τις δύο ομάδες,  $p=0,28$ ). Ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην μελέτη η συστολική ΑΠ ήταν

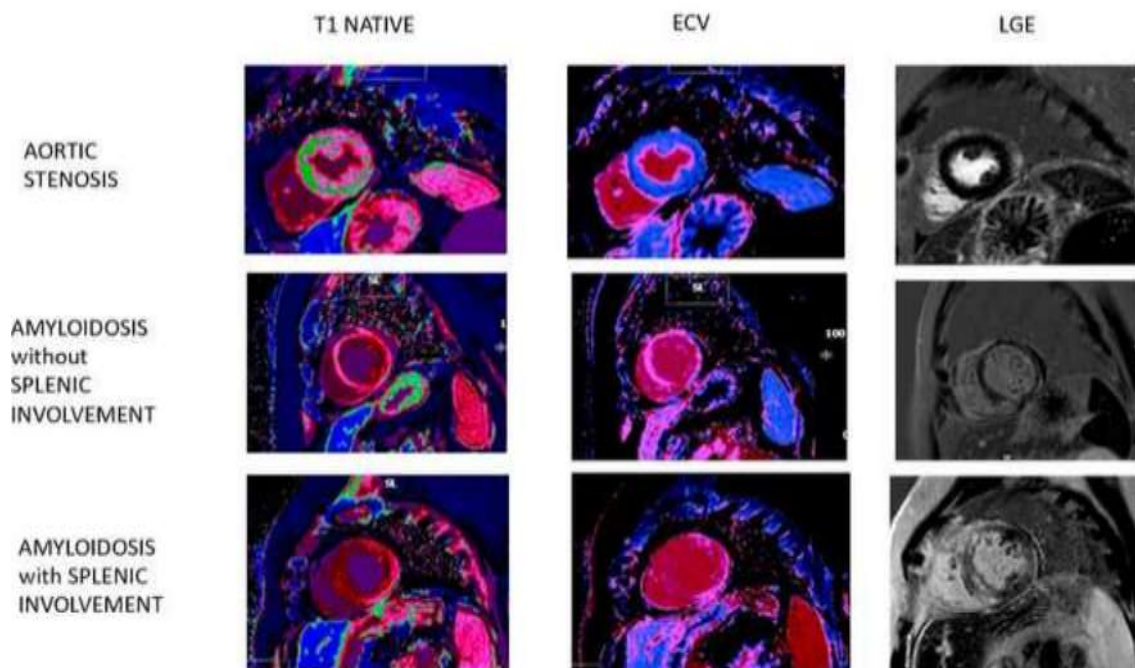
σημαντικά υψηλότερη στους «μάρτυρες» συγκριτικά με τους «ασθενείς» (130 vs 116mmHg, p=0,009).

Στον Πίνακα 1 παρατίθενται και οι απορρέουσες εκ της μαγνητικής τομογραφίας απεικονιστικές παράμετροι των συμμετεχόντων στην μελέτη. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς των δύο ομάδων δεν εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς το πάχος του τοιχώματος, τον δείκτη μάζας και το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς με AL αμυλοείδωση είχαν τυπική όψιμη απορρόφηση γαδολινίου στη χαρτογράφιση T1 και T2 του σπλήνα, η οποία δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά συγκριτικά με τους «μάρτυρες» (T1 χαρτογράφιση 1392,5 ms vs 1391 ms, p=0,9 και T2 χαρτογράφιση 80 ms vs 79,5 ms, p=0,8). Ωστόσο, οι ασθενείς με AL αμυλοείδωση είχαν σημαντικά μεγαλύτερο εξωκυττάριο όγκο στο σπλήνα (47% vs 31%, p<0,001), αλλά και μικρότερο STRIP ratio (1,7 vs 2,7, p<0,001) συγκριτικά με εκείνους που έπασχαν από υπερτροφία αριστεράς κοιλίας συνεπεία αορτικής στένωσης.

<b>Πίνακας 1.</b> Δημογραφικά, κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά «ασθενών» και «μαρτύρων»			
<b>Μεταβλητές</b>	<b>«Ασθενείς» (n=34)</b>	<b>«Μάρτυρες» (n=32)</b>	<b>p-value μεταξύ των δύο ομάδων</b>
Ηλικία (IQR), έτη	67,5 (60-73)	68 (59-76)	0,98
BSA (IQR), m <sup>2</sup>	1,9 (1,6-2)	1,9 (1,8-2,0)	0,28
ΣΑΠ (IQR), mmHg	116 (110-130)	130 (120-145)	<b>0,009</b>
ΔΑΠ (IQR),	70 (70-80)	80 (70-88)	0,14

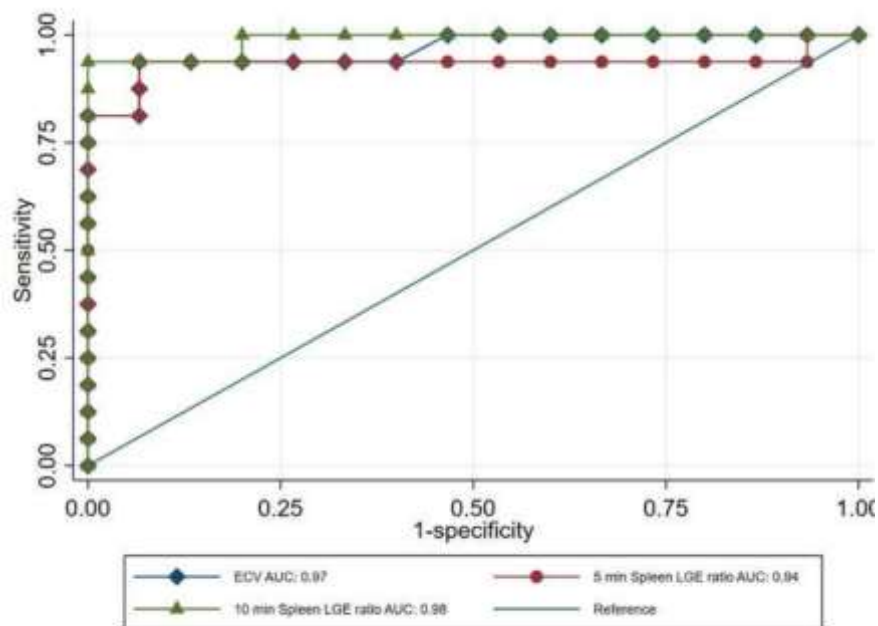
mmHg			
Ανδρες, (%)	61,9	66,7	0,2
Μέγιστο πάχος τοιχώματος ΑΚ (IQR), mm	15 (12-18)	16 (13-17)	0,9
ΑΚ μάζα/ BSA (IQR), g/m <sup>2</sup>	77,5 (59-94)	78,3 (59,3-97,8)	0,8
LV EDV (IQR), ml	144,5 (107-170)	75,4 (57,3-100,1)	<b>&lt;0,001</b>
LV ESV (IQR), ml	56,5 (31-74)	29 (14,8-43,4)	<b>0,001</b>
LV SV (IQR), ml	83 (67-95)	46,6 (39,8-57,3)	<b>0,001</b>
LV CO/BSA (IQR), ml/m <sup>2</sup>	3,2 (0,7)	3,2 (1,3)	0,6
ΚΕΑΚ, (%)	61 (55-71)	65 (54-78)	0,4
T1 σπλήνα, (IQR) ms	1392,5 (1346- 1455)	1391 (1325-1445)	0,9
T2 σπλήνα, (IQR) ms	80 (59-92)	79,5 (71,4-91,5)	0,8
ECV % σπλήνα, (IQR)	47 (32-60)	31 (29-34)	<b>&lt;0,001</b>
STRIP ratio σπλήνα, (IQR)	1,7 (1,4-2,5)	2,7 (2,3-3,5)	<b>&lt;0,001</b>

Ο εξωκυττάριος όγκος στο σπλήνα (ECV spleen) χαρακτηρίζεται από πολύ καλή διαφοροδιαγνωστική ικανότητα ως προς την AL-αμυλοείδωση και την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας συνεπεία αορτικής στένωσης με περιοχή κάτω από την καμπύλη 0,82 [area under the curve – AUC 0,82, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) 0,72-0,82]. Ένα σημείο διαχωρισμού στο 34,15% του εξωκυττάριου όγκου στο σπλήνα είχε ευαισθησία και ειδικότητα 69% και 83%, αντίστοιχα σχετικά με τη διάγνωση της AL-αμυλοείδωσης (Σχήμα 1A). Επιπλέον, ο spleen STRIP ratio φάνηκε πως έχει πολύ καλή διαφοροδιαγνωστική ικανότητα, δοθέντος ότι προέκυψε AUC 0,8 με 95% ΔΕ 0,7-0,9. Ένα σημείο διαχωρισμού στο 2,15 είχε 86% ευαισθησία και 65% ειδικότητα σχετικά με τη διάγνωση της AL αμυλοείδωσης (Σχήμα 1B).



Εικόνα 31: απεικόνιση της καρδιάς και του σπληνός σε χαρτογράφηση T1 NATIVE, ECV και ακολουθία καθυστερημένης σκιαγραφικής ενίσχυσης (LGE)

Ως προς τη σπληνική απεικονιστική συμμετοχή, από το σύνολο των «ασθενών», το ήμισυ εξ αυτών χαρακτηρίζεται από σπληνική συμμετοχή (50%, n=16). Αντιθέτως, κανένας από τους «μάρτυρες» δεν είχε απεικονιστικά ευρήματα μέσω της MRI καρδιάς ενδεικτικά αλλοιώσεων στον σπλήνα. Ο εξωκυττάριος όγκος στο σπλήνα ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με σπληνικές αλλοιώσεις συγκριτικά με τους υπόλοιπους (60% vs 32%, p<0,001). Μάλιστα, ο εξωκυττάριος όγκος στο σπλήνα χαρακτηρίζεται από εξαιρετική διαφοροδιαγνωστική ικανότητα ως προς την ανίχνευση της σπληνικής συμμετοχής με AUC = 0,97, 95%ΔΕ 0,91-1 (Σχήμα 2). Αξιοσημείωτο είναι επίσης το εύρημα ότι ο εξωκυττάριος όγκος στο σπλήνα δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά ανάμεσα στους «ασθενείς» και στους «μάρτυρες» που δεν χαρακτηρίζονταν από σπληνική συμμετοχή και αλλοιώσεις (p=0,78). Ένα σημείο διαχωρισμού στο 46,9% του εξωκυττάριου όγκου στο σπλήνα είχε ευαισθησία και ειδικότητα 46,9% και 94%, αντίστοιχα σχετικά με τη διάγνωση της σπληνικής συμμετοχής (Σχήμα 2).



Σχήμα 2



Ο προτυποποιημένος λόγος όψιμης σπληνικής απορρόφησης γαδολινίου (normalized spleen LGE ratio) στα 5 λεπτά ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς με σπληνικές απεικονιστικές αλλοιώσεις συγκριτικά με τους υπόλοιπους (0,3 vs 0,42) με εξαιρετική διαφοροδιαγνωστική ικανότητα ως προς τη σπληνική συμμετοχή (AUC 0,92, 95%ΔΕ 0,83-1). Ένα σημείο διαχωρισμού στο 0,01 του προτυποποιημένου λόγου όψιμης σπληνικής απορρόφησης γαδολινίου είχε ευαισθησία και ειδικότητα της τάξης του 94% σχετικά με τη διάγνωση της σπληνικής συμμετοχής (Σχήμα 2).

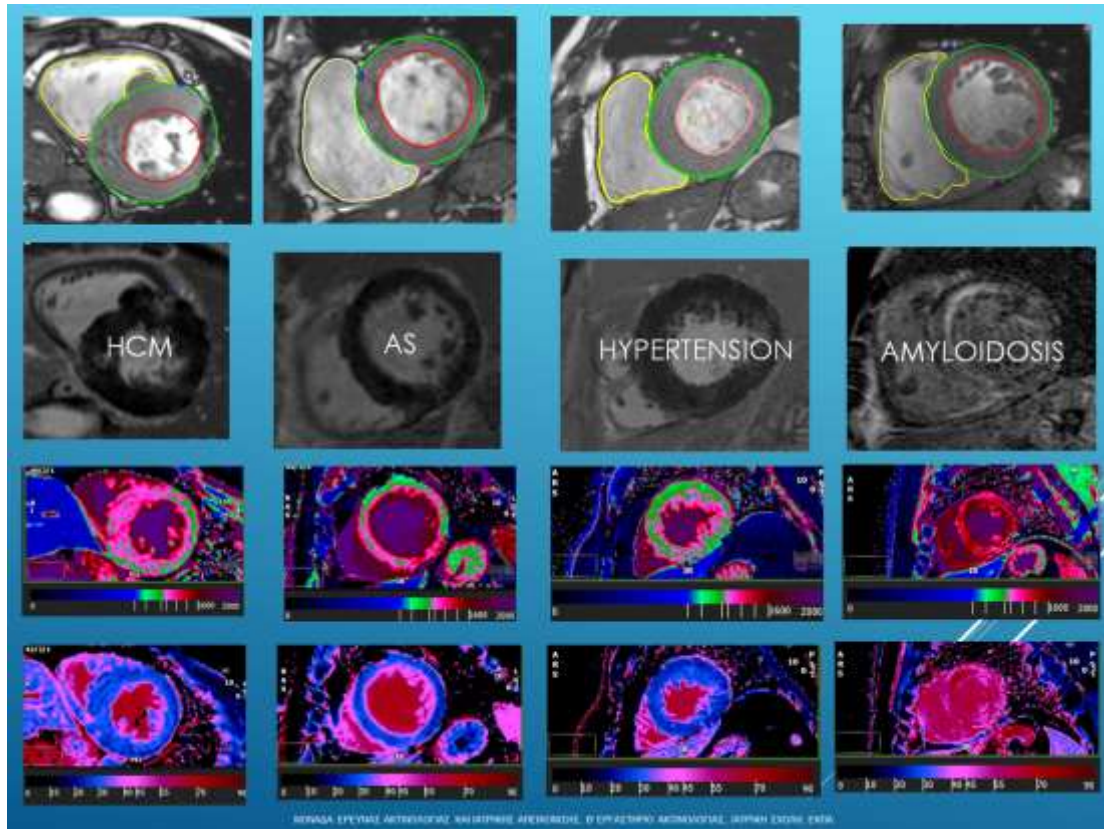
Ομοίως, ο προτυποποιημένος λόγος όψιμης σπληνικής απορρόφησης γαδολινίου (normalized spleen LGE ratio) στα 10 λεπτά ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς με σπληνικές απεικονιστικές αλλοιώσεις συγκριτικά με εκείνους που δεν είχαν (0,45 vs 0,47,  $p < 0,001$ ) με εξαιρετική διαφοροδιαγνωστική ικανότητα ως προς τη σπληνική συμμετοχή (AUC 0,98, 95%ΔΕ 0,95-1). Ένα σημείο διαχωρισμού στο 0,35 του προτυποποιημένου λόγου όψιμης σπληνικής απορρόφησης γαδολινίου είχε ευαισθησία και ειδικότητα 88% και 100% αντίστοιχα, σχετικά με τη διάγνωση της σπληνικής συμμετοχής.

Τέλος, από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον εξωκυττάριο όγκο του σπλήνα και τον λόγο όψιμης σπληνικής απορρόφησης γαδολινίου στους «ασθενείς», δηλαδή στην ομάδα των πασχόντων από AL-αμυλοείδωση, τόσο στα 5 λεπτά (Spearman's rho = - 0,7,  $p < 0,001$ ), όσο και στα 10 λεπτά (Spearman's rho = - 0,72,  $p < 0,001$ ). Δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς την myocardial native T1 ( $p = 0,35$ ) και ECV ( $p = 0,1$ ) ανάμεσα στους πάσχοντες με σπληνικές απεικονιστικές αλλοιώσεις ή χωρίς.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι αμυλοειδώσεις αποτελούν ένα φάσμα ασθενειών που προκαλούνται από εξωκυτταρική εναπόθεση ινιδίων αμυλοειδούς που προέρχονται από πολλές διαφορετικές πρόδρομες πρωτεΐνες. Η καρδιά εμπλέκεται κυρίως σε δύο τύπους αμυλοείδωσης, την αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας (AL) και την αμυλοείδωση (ATTR). Η καρδιακή συμμετοχή σε αυτούς τους ασθενείς συνδέεται με κακή έκβαση λόγω επιπλοκών όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η νόσος αγωγιμότητας.

Ο πιο σημαντικός παράγοντας για τη διάγνωση της αμυλοείδωσης είναι η υποψία της ασθένειας, με την διάγνωση συχνά καθυστερεί και αυτό το γεγονός σχετίζεται με πρώιμη θνησιμότητα, καθώς η καρδιακή προσβολή αποτελεί τον κύριο καθοριστικό παράγοντα της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης και οι ασθενείς σε προχωρημένα στάδια καρδιακής προσβολής παρουσιάζουν την υψηλότερη θνησιμότητα. Καθώς η υπερτροφία του μυοκαρδίου η οποία θα μπορούσε να αποτελεί πρώιμο εύρημα, δεν είναι παθογνωμονικό χαρακτηριστικό αλλά απαντάται και σε έτερα νοσήματα και καταστάσεις, η έρευνα κινείται προς την ανάδειξη άλλων χαρακτηριστικών που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην διάγνωση.



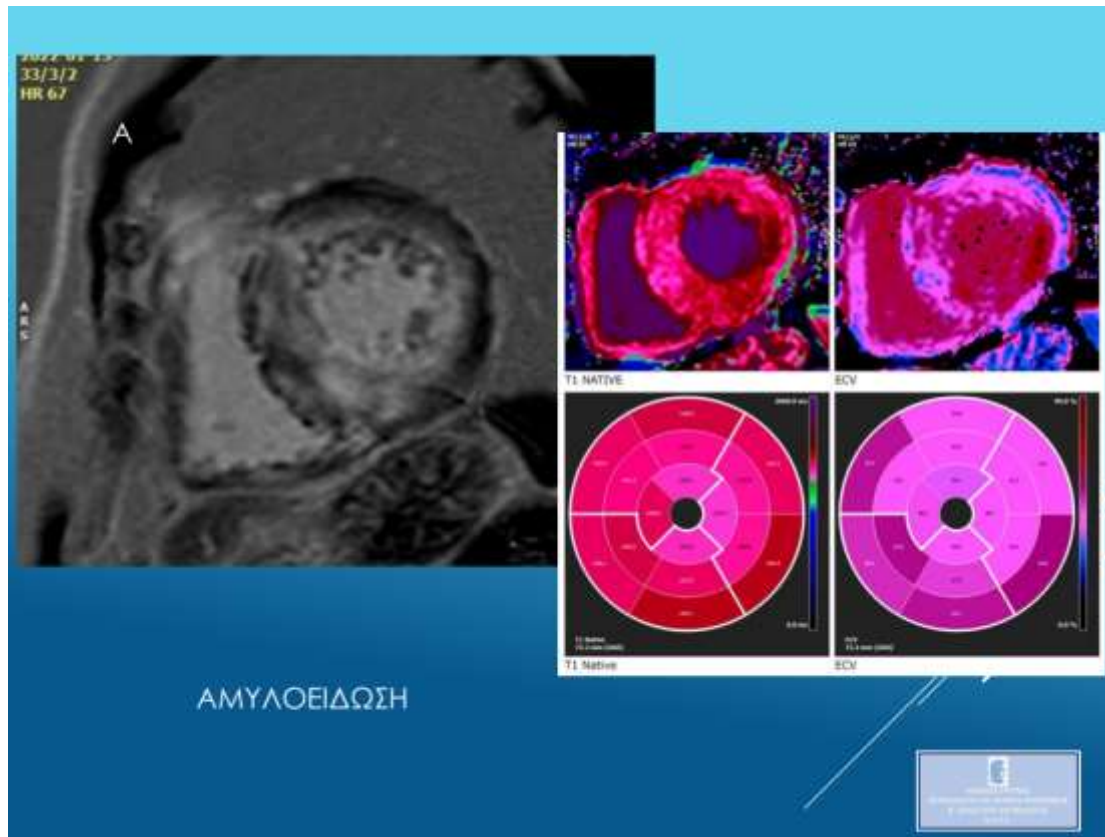
Εικόνα 32: απεικόνιση σε βραχύ άξονα της καρδιάς σε παθήσεις με υπερτροφία μυοκαρδίου, σε κινηματική ακολουθία, σε χαρτογράφηση T1 NATIVE, ECV και ακολουθία καθυστερημένης σκιαγραφικής ενίσχυσης (LGE). HCM: υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, AS: στένωση αορτικής βαλβίδας, HYPERTENSION: υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια, AMYLOIDOSIS: καρδιακή αμυλοείδωση

Ο στόχος της μελέτης μας είναι να παρουσιάσουμε και να συγκρίνουμε χαρακτηριστικά CMR της καρδιακής και σπληνικής προσβολής μεταξύ ασθενών με καρδιακή αμυλοείδωση και εκείνων με σοβαρή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας χωρίς καρδιακή αμυλοείδωση στο πλαίσιο της στένωσης της αορτής καθώς και σε υγιείς μάρτυρες και να προσδιορίσουμε την προγνωστική αξία από αυτές τις παραμέτρους.

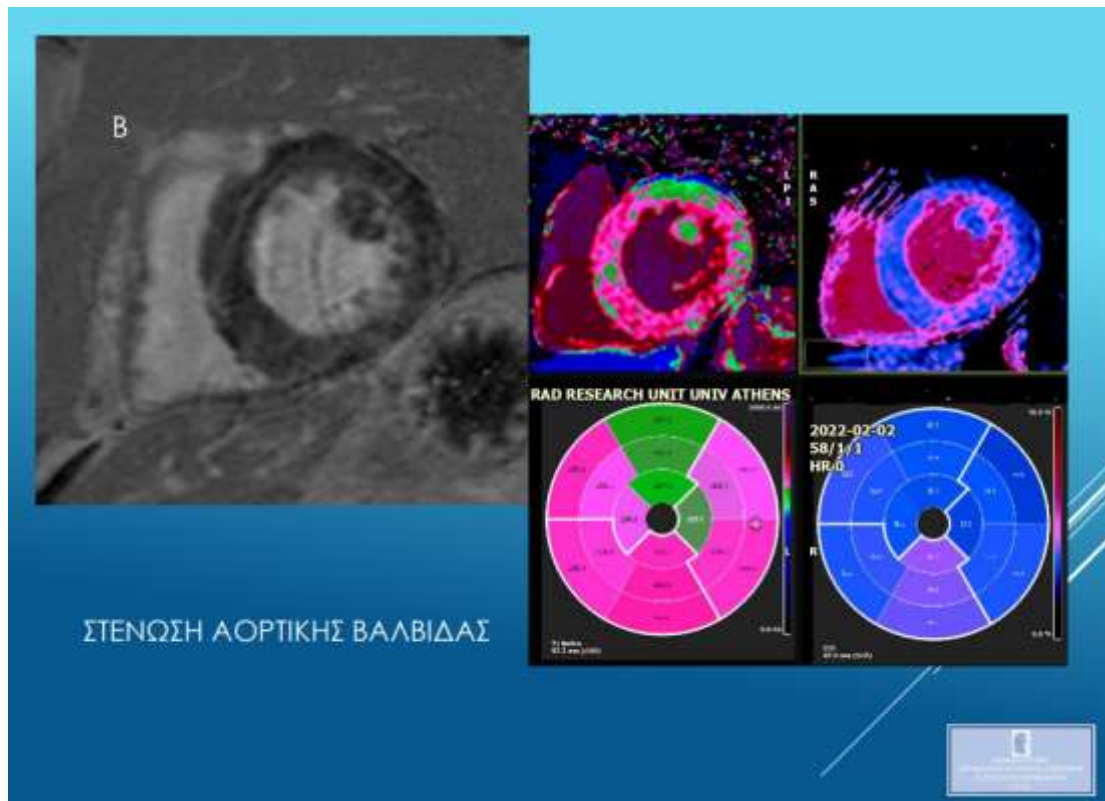
Τα ηχοαριδιογραφικά ευρήματα όπως η υπερτροφία, η διαστολική δυσλειτουργία και η μη φυσιολογική απεικόνιση διαμήκους καταπόνησης σε όλους τους θαλάμους είναι οι αρχικές απεικονιστικές παράμετροι επιλογής που θα οδηγήσουν στη διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης. Ωστόσο, ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς (CMR) μπορεί να εντοπιστούν πριν από την ανάπτυξη υπερτροφίας του μυοκαρδίου. Καθώς η έγκαιρη διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών, οι αναδυόμενες παράμετροι καρδιακού μαγνητικού συντονισμού (CMR) μπορεί να διευκολύνουν την έγκαιρη αναγνώριση αυτής.

Σε αυτήν την μελέτη αξιολογήσαμε την αξία των τεχνικών CMR που δεν βασίζονται μόνο στην καθυστερημένη σκιαγραφική ενίσχυση (LGE), αλλά συμπεριλάβαμε την εγγενή χαρτογράφηση T1, την εγγενή χαρτογράφηση T2 και την μέτρηση του ECV, για τη διαγνωστική και προγνωστική αξιολόγηση ασθενών με καρδιακή αμυλοείδωση. Τα αποτελέσματα CMR ασθενών συγκρίθηκαν με αυτά των ασθενών με LVH-AS και υγιών μαρτύρων και οι διαφορές ήταν σημαντικές για κάθε τιμή που μετρήθηκε. Μαζί, η αύξηση από το φυσιολογικό εύρος αυτών των παραμέτρων δημιουργεί ένα μοναδικό προφίλ CMR για ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση. Η ανάλυση ROC ανέδειξε επίσης την αξία αυτών των παραμέτρων CMR στη διαφορική διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης από άλλες αιτίες σοβαρής υπερτροφίας. Επίσης, η χρήση του ECV του σπλήνα μπορεί να βοηθήσει στον υποτύπο της καρδιακής αμυλοείδωσης, καθώς οι ασθενείς με AL εμφανίζουν σημαντικά αυξημένες τιμές. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της CMR συσχετίστηκαν επίσης με το στάδιο Mayo και τα επίπεδα NT-proBNP των ασθενών που είναι καλά τεκμηριωμένοι προγνωστικοί παράγοντες τόσο για την αμυλοείδωση AL όσο και για

την αμυλοείδωση ATTR. Τέλος, η φυσική χαρτογράφηση T2 βρέθηκε να είναι προγνωστική της επιβίωσης των ασθενών.



Εικόνα 33: Ασθενής με αμυλοείδωση. Απεικόνιση σε βραχύ άξονα της καρδιάς σε χαρτογράφηση T1 NATIVE, ECV και ακολουθία καθυστερημενης σκιαγραφικής ενίσχυσης (LGE).



Εικόνα 34: Ασθενής με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας. Απεικόνιση σε βραχύ άξονα της καρδιάς σε χαρτογράφηση T1 NATIVE, ECV και ακολουθία καθυστερημένης σκιαγραφικής ενίσχυσης (LGE).

Η αξιολόγηση σπληνός με μέτρηση ECV κατά τη διάρκεια της CMR, έχει προταθεί ως ένα νέο διαγνωστικό εργαλείο για την CA που μπορεί να εκτιμήσει το εξωκαρδιακό αμυλοειδές φορτίο, αλλά και να διαδραματίσει κεντρικό ρόλο στη διαφοροποίηση της αμυλοείδωσης AL και ATTR, καθώς η εμπλοκή του σπλήνα είναι σπάνια σε ασθενείς με ATTR αμυλοείδωση. Τα αποτελέσματα της αρχικής μελέτης ήταν ελπιδοφόρα και διεξήχθη μια δεύτερη μελέτη που αξιολόγησε τη χρήση της αναλογίας ECV και STIR σπλήνας για τη διάγνωση της KA με θετικά αποτελέσματα και για τις δύο ECV (47% (CA) έναντι 31% (LVH- AS) και αναλογία STIR<sup>41,47</sup> (CA) έναντι 2,7 (LVH-AS)). Στη μελέτη μας, η ECV της σπλήνας και του

ήπατος ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση, ενώ η αναλογία STIR ήταν σημαντικά χαμηλότερη. Επιπλέον, οι ασθενείς με AL αμυλοείδωση είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ECV σπλήνας σε σύγκριση με ασθενείς με ATTR, με πολύ καλή διαγνωστική απόδοση που καταδεικνύεται μέσω της ανάλυσης ROC, ενισχύοντας την υπόθεση ότι είναι μια παράμετρος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφοροποίηση των δύο τύπων αμυλοείδωσης.

Τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης ήταν τα ακόλουθα:

- α) και στις δύο ομάδες ασθενών της μελέτης («ασθενείς» και «μάρτυρες») ήταν εφικτή μέσω της MRI καρδιάς η απεικόνιση του σπλήνα και η μέτρηση παραμέτρων όπως η χαρτογράφιση T1, T2, καθώς και ο εξωκυττάριος όγκος του σπλήνα,
- β) δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς τις T1 και T2 χαρτογραφήσεις του σπλήνα ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών,
- γ) ο εξωκυττάριος όγκος του σπλήνα και η STRIP ratio ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στους «ασθενείς», αποτελώντας σημαντική διαφοροδιαγνωστική παράμετρο, συγκριτικά με τους πάσχοντες από υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας συνεπεία αορτικής στένωσης («μάρτυρες»),
- δ) ο προτυποποιημένος λόγος όψιμης σπληνικής απορρόφησης γαδολινίου στα 5 και 10 λεπτά αποτελεί εύκολα μετρήσιμο δείκτη, ο οποίος είναι σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς με σπληνικές αλλοιώσεις, αποτελώντας παράλληλα σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό δείκτη της σπληνικής ή μη συμμετοχής.

Η AL-αμυλοείδωση αποτελεί το συχνότερο τύπο συστηματικής αμυλοείδωσης στις αναπτυγμένες χώρες<sup>42</sup>. Στο σπινθηρογράφημα για αμυλοειδές P

του ορού (SAP), το αμυλοειδές του σπληνός ανιχνεύεται πολύ συχνά, σε ποσοστό της τάξης του 80%, στην περίπτωση της AL-αμυλοείδωσης, αλλά σπάνια στις περιπτώσεις ATTR αμυλοείδωσης<sup>53</sup>. Το SAP και η MRI είναι οι πιο κοινές μέθοδοι για την διαπίστωση της εναπόθεσης αμυλοειδούς στα διάφορα όργανα – στόχους, όπως η καρδιά, το ήπαρ και ο σπλήνας<sup>44,45</sup>. Ωστόσο, πολύ λίγα είναι γνωστά σχετικά με τους απεικονιστικούς παραμετρικούς δείκτες της MRI στις περιπτώσεις εναπόθεσης αμυλοειδούς στον σπλήνα<sup>44,47,54-56</sup>.

Η εφαρμογή εξελιγμένων απεικονιστικών μεθόδων για την ανίχνευση αλλοιώσεων στο σπλήνα και προσβολής αυτού είναι εξόχως σημαντική αν σκεφτούμε ότι πρόκειται για μη παρεμβατικές μεθόδους που δεν συνοδεύονται από τις επιπλοκές της βιοψίας, η οποία και σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγίας. Με τον τρόπο αυτό υποθέτουμε ότι θα μπορούσαμε να διαγνώσουμε τις περιπτώσεις AL-αμυλοείδωσης με αξιόπιστο και ταυτόχρονα ασφαλή τρόπο, αλλά και να τις διαφοροδιαγνώσουμε από άλλες καταστάσεις που συνδέονται με ίνωση του μυοκαρδίου και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, όπως η στένωση αορτικής βαλβίδας. Η απεικόνιση του σπληνός είναι εξέταση ρουτίνας κατά την εφαρμογή MRI καρδιάς, με αποτέλεσμα να μπορούσε να καθιερωθεί ως μέθοδος μη επεμβατικής διάγνωσης των περιπτώσεων καρδιακής AL-αμυλοείδωσης. Επιπλέον, η μέτρηση παραμέτρων όπως ο εξωκυττάριος όγκος του σπλήνα, αλλά και η όψιμη απορρόφηση γαδολινίου από τον σπλήνα μπορεί να προσφέρει επιπρόσθετες σημαντικές πληροφορίες σχετικές με το βαθμό σπληνικής προσβολής. Αν και οι μετρήσεις T1 και T2 ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών ήταν συγκρίσιμες, εν τούτοις ο εξωκυττάριος όγκος σπληνός και ο προτυποποιημένος λόγος όψιμης σπληνικής απορρόφησης γαδολινίου διέφεραν σημαντικά, αποτελώντας διαφοροδιαγνωστικά εργαλεία σχετικά με την σπληνική ή μη προσβολή. Μέσω των ανωτέρω



αναφερόμενων παραμετρικών δεικτών καθίσταται εφικτή η διάγνωση της AL-αμυλοείδωσης, δεδομένου ότι οι ασθενείς με ATTR αμυλοείδωση ή ασθενείς με σοβαρή υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας μη πάσχοντες από αμυλοείδωση συνήθως δεν χαρακτηρίζονται από σπληνικές αλλοιώσεις 44.

Προς επίρρωση των ανωτέρω, σε μία προσφάτως δημοσιευθείσα μελέτη 533 ασθενών<sup>44</sup> με πιθανή συστηματική αμυλοείδωση που υποβλήθηκαν σε SAP σπινθηρογράφημα και MRI καρδιάς με T1 χαρτογράφηση διαπιστώθηκε ότι μεταξύ 363 ασθενών με τεκμηριωμένη συστηματική αμυλοείδωση 148 ασθενείς είχαν ηπατικές ή/και σπληνικές αλλοιώσεις και μεταξύ αυτών σχεδόν όλοι είχαν AL αμυλοείδωση, ενώ οι περισσότεροι εξ αυτών χαρακτηρίζονταν από προσβολή του μυοκαρδιακού ιστού. Η εν λόγω μελέτη κατέδειξε για πρώτη φορά ότι η απεικονιστική μέτρηση του εξωκυττάριου όγκου του ήπατος και του σπληνός μέσω της MRI καρδιάς μπορεί να προσδιορίσει το βαθμό εναπόθεσης αμυλοειδούς στο ήπαρ και στο σπλήνα, εύρημα εξόχως σημαντικό όχι μόνο για την ανίχνευση του είδους του αμυλοειδούς, αλλά για τον καθορισμό της πρόγνωσης και της ανταπόκρισης στην εφαρμοζόμενη θεραπεία. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής αποτέλεσαν το έναυσμα και για τη δική μας μελέτη στην προσπάθειά μας, μέσω της απεικόνισης των σπληνικών αλλοιώσεων, η MRI καρδιάς να αποτελέσει αξιόπιστη και ασφαλή μέθοδο για τη διάγνωση της AL-αμυλοείδωσης, ακόμη και χωρίς την εφαρμογή βιοψίας.

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η παρούσα μελέτη είναι εξαιρετικά πρωτότυπη, δοκιμάζοντας μία μη επεμβατική διαδικασία για τη διάγνωση της καρδιακής AL-αμυλοείδωσης και τον

αποκλεισμό άλλων καταστάσεων που σχετίζονται με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και ίνωση του μυοκαρδίου και καταλήγοντας σε ιδιαίτερος ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Είναι πολύ σημαντικό για την ιατρική επιστημονική κοινότητα η μετάβαση σε μη επεμβατικές τεχνικές που θα μπορέσουν να προσφέρουν συγκρίσιμα αποτελέσματα και οφέλη στους ασθενείς συγκριτικά με τις διαθέσιμες επεμβατικές, που εξ ορισμού χαρακτηρίζονται από περισσότερες επιπλοκές και κινδύνους για τους ασθενείς. Μολαταύτα, η μελέτη μας δεν φείδεται περιορισμών. Συγκεκριμένα, ο αναδρομικός χαρακτήρας της μελέτης, η λήψη δεδομένων από ένα και μόνο κέντρο, η απουσία τυχαιοποίησης και το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος αποτελούν τους κυριότερους περιορισμούς που εμποδίζουν την γενίκευση των ευρημάτων μας στο γενικότερο πληθυσμό των ασθενών με AL-αμυλοείδωση. Ενδεχομένως, οι περιορισμοί αυτοί να αύξησαν και την πιθανότητα σφάλματος μεροληψίας κατά τη διεξαγωγή της μελέτης μας.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ**

Αν και η διάγνωση της AL-αμυλοείδωσης μέσω βιοψίας συνεχίζει να αποτελεί την εφαρμοζόμενη μέθοδο εκλογής (gold standard), μολαταύτα η ανάδειξη μιας μη επεμβατικής απεικονιστικής μεθόδου για τον ίδιο σκοπό αποτελεί σημαντική πρόκληση για την επιστημονική ιατρική κοινότητα. Μέσω της παρούσας μελέτης επιχειρήθηκε η ανάδειξη της MRI καρδιάς ως μία εναλλακτική, μη επεμβατική, ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος διάγνωσης της AL-αμυλοείδωσης, στηριζόμενη σε απεικονιστικούς παραμετρικούς δείκτες με έμφαση στην

παραμετρική χαρτογράφηση του σπλήνα. Οι απεικονιστικές αλλοιώσεις του σπλήνα φαίνεται πως χαρακτηρίζονται από πολύ καλή διαγνωστική αξία για τη διαφορική διάγνωση καταστάσεων που συνοδεύονται από υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Πράγματι, η όψιμη απορρόφηση γαδολινίου αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό δείκτη για καταστάσεις που συνδέονται με σπληνικές αλλοιώσεις σε περιπτώσεις ασθενών με AL-αμυλοείδωση. Επιπροσθέτως, η εκτίμηση του εξωκυττάριου όγκου του σπλήνα προσφέρει σημαντικές διαφοροδιαγνωστικές δυνατότητες σχετικά με τον διαχωρισμό της AL-αμυλοείδωσης με άλλες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με υπερτροφία του μυοκαρδίου. Περαιτέρω μελέτη μέσω τυχαιοποιημένων ερευνών με προοπτικό σχεδιασμό και σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών είναι απαραίτητη με στόχο την απόκτηση επιπρόσθετης γνώσης και την εξαγωγή επιστημονικών τεκμηρίων για την διαγνωστική ακρίβεια και αξιοπιστία της MRI καρδιάς.

# **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος: Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) αποτελεί μια βασική εξέταση, κατά την διαγνωστική προσέγγιση της καρδιακής αμυλοείδωσης (CA). Η εξωκαρδιακή προσβολή είναι συχνή στην νόσο εξ ελαφρών αλύσων (AL) και τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να βοηθήσουν περαιτέρω, στη διάγνωσή της. Επιδιώξαμε να διερευνήσουμε τη χρησιμότητα των παραμετρικών μετρήσεων του σπληνός, κατά την διενέργεια της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς (CMR) για τη διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης.

Μέθοδος: Τριάντα τέσσερις ασθενείς με AL αμυλοείδωση και τριάντα δύο ασθενείς με σοβαρού βαθμού υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, στα πλαίσια στενώσεως της αορτικής βαλβίδας (LVH-AS), οι οποίοι εξετάστηκαν με μαγνητική τομογραφία καρδιάς σε μαγνητικό τομογράφο 3T, κατά τη στιγμή της διάγνωσής τους με AL ή LVH-AS αξιολογήθηκαν με χαρτογράφηση T1, T2 (modified Look-Locker inversion recovery), μέτρηση του εξωκυττάριου όγκου (ECV) και μελετη καθυστερημένης σκιαγραφική ενίσχυσης μετά την χορήγηση γαδολινίου (LGE) της καρδιάς και του σπληνός.

Αποτελέσματα: Η ηλικία, ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας, το πάχος τοιχώματος, το κλάσμα εξώθησης και οι διαστάσεις του σπληνός, δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Όλοι οι ασθενείς με AL είχαν καρδιακή συμμετοχή. Η χαρτογράφηση T1 και T2 του σπληνός δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων, αλλά οι ασθενείς με AL είχαν υψηλότερη διάμεση τιμή του εξωκυττάριου όγκου (ECV) του σπληνός από αυτούς με LVH-AS (AL 46,9%, LVH-AS: 31%,

$p < 0,001$ ) και σημαντικά χαμηλότερο λόγο ανάκτησης βραχείας αναστροφής tau (AL: 1,7, LVH-AS : 2,7,  $p < 0,001$ ), αμφότερες οι μετρήσεις είχαν πολύ καλή διαγνωστική απόδοση, ως προς την διάγνωση της AL αμυλοειδωσης. Εντοπίσαμε 16 ασθενείς με AL και προσβολή σπληνός και 16 χωρίς. Το κλάσμα εξωκυττάριου όγκου (ECV) του σπληνός και η «κανονικοποιημένη» αναλογία σπληνός, που ορίζεται ως η αναλογία μέτρησης του σπληνός προς τον σκελετικό μυ κατά την ακολουθία καθυστερημένης σκιαγραφικής ενίσχυσης (LGE), εμφάνισαν ισχυρή συσχέτιση και είχαν εξαιρετική διαγνωστική απόδοση για τη διάκριση εκείνων με συμμετοχή του σπληνός.

Συμπεράσματα: Τα ευρήματά, μας δείχνουν ότι οι παραμετρικές μετρήσεις του σπληνός κατά την διενέργεια της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς, μπορούν να αναγνωρίσουν την συμμετοχή του οργάνου, σε ασθενείς με AL και να τους διαφοροδιάγνωσης από αυτούς χωρίς αμυλοειδωση AL.

## ABSTRACT

Objectives: Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging is a key test in the diagnosis of cardiac amyloidosis (CA). Extracardiac involvement is common in light chain (AL) amyloidosis and MRI findings may assist in its diagnosis. We sought to investigate the utility of splenic CMR parameters for the diagnosis of CA.

Methods: Thirty-four patients with AL amyloidosis and 32 patients with severe left

ventricular hypertrophy in the setting of aortic stenosis (LVH-AS) who completed 3T cardiac MRI at the time of their diagnosis of AL or LVH-AS were assessed with T1, T2 (modified Look-Locker inversion recovery), extracellular volume (ECV) mapping, and late gadolinium enhancement (LGE) imaging of the heart and spleen.

Results: Age, left ventricular mass index, wall thickness, ejection fraction, and splenic dimensions did not differ significantly between groups. All AL patients had cardiac involvement. T1 and T2 spleen mapping did not differ significantly between 139 groups but AL patients had higher median ECV in the spleen than in LVH-AS (AL 46.9%, LVH-AS: 31%,  $p < 0.001$ ), and significantly lower short tau inversion recovery ratio (AL: 1.7, LVH-AS: 2.7,  $p < 0.001$ ) both with very good diagnostic performance to diagnose AL. We identified 16 AL patients with spleen involvement and 16 without. Spleen ECV and “normalized” spleen ratio, defined as the ratio of spleen LGE to muscle values exhibited strong correlation and had excellent diagnostic performance to discriminate those with spleen involvement.

Conclusion: Our findings show that spleen CMR parameters can identify spleen involvement in AL patients and differentiate them from those without AL amyloidosis.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

The undoubtable value of Non-contrast Cardiac Magnetic Resonance Imaging Parameters in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis

ECR 2022

Hypertrophic cardiomyopathy. The multiple faces of the same disease.

ECR 2022

Differentiating Left Ventricular hypertrophic phenotype. CMR lead the way. A single center experience

ESCR 2021

Additional Value of Global Longitudinal Strain by CMR Feature-Tracking in patients with severe Aortic Valve Stenosis

ESCR 2020

Aortic Stenosis in the era of CMR... New insights in an old disease! Learning objectives

ECR 2020

Assessment of myocardial fibrosis by CMR in aortic stenosis. A systematic review of literature.

ESCR 2019



**The Utility of Non-LGE Cardiac Magnetic Resonance Imaging Parameters in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis**

Niki Lama, Alexandros Briasoulis, Nikolaos Kelekis, Efstathios Kastritis

Heart Lung Circ. 2021 Dec;30(12):e137-e138. doi: 10.1016/j.hlc.2021.07.007. Epub 2021 Jul 30.

**The utility of splenic imaging parameters in cardiac magnetic resonance for the diagnosis of immunoglobulin light-chain amyloidosis**

Niki Lama, Alexandros Briasoulis, Efstratios Karavasilis, Kimon Stamatelopoulos, Angeliki Chasouraki, Efthymia Alexopoulou, Stavros Spiliopoulos, Foteini Theodorakakou, Meletios Athanasios Dimopoulos, Efstathios Kastritis, Nikolaos L. Kelekis

Insights into Imaging volume 13, Article number: 55 (2022)

**Diagnostic and Prognostic Value of Non-late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Parameters in Cardiac Amyloidosis.**

Briasoulis A, Lama N, Rempakos A, Theodorakakou F, Stamatelopoulos K, Dimopoulos MA, Kelekis N, Kastritis E.

Curr Probl Cardiol. 2023 Apr;48(4):101573. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101573.

**Outcomes for patients with systemic light chain amyloidosis and Mayo stage 3B disease.**

Theodorakakou F, Briasoulis A, Fotiou D, Petropoulos I, Georgiopoulos G, Lama N, Kelekis N, Repasos E, Migkou M, Stamatelopoulos K, Dimopoulos MA, Kastritis E.

Hematol Oncol. 2023 Oct;41(4):725-732. doi: 10.1002/hon.3135.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Wineski LE. Snell's Clinical Anatomy by Regions. 10th ed. Wolters Kluwer; 2019
2. Weinhaus AJ. Anatomy of the Human Heart. In: Iaizzo PA, ed. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. 3rd ed. Springer International Publishing; 2015: 35-60
3. Μπροκαλάκη Ε. Ανατομική και Φυσιολογία της Καρδιάς. Στο: Μπροκαλάκη – Παναουδάκη Η, συγγρ. Νόσοι της Καρδιάς και Νοσηλευτική Φροντίδα: Ολιστική Προσέγγιση. 2η εκδ. Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος; 2014: 3-15
4. Iaizzo PA, Fitzgerald K. Autonomic Nervous System. In: Iaizzo PA, ed. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. 3rd ed. Springer International Publishing; 2015: 235-250
5. Laske TG, Shrivastav M, Iaizzo PA. The Cardiac Conduction System. In: Iaizzo PA, ed. Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. 3rd ed. Springer International Publishing; 2015: 215-234
6. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier; 2021

7. Γιακουμιδάκης Κ. Αιμοδυναμική Παρακολούθηση. Στο: Μπροκαλάκη – Παναουδάκη Η, συγγρ. Νόσοι της Καρδιάς και Νοσηλευτική Φροντίδα: Ολιστική Προσέγγιση. 2η εκδ. Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος; 2014: 57-77
8. Mărgulescu AD. Assessment of aortic valve disease - a clinician oriented review. *World J Cardiol.* 2017; 9:481-495.
9. Μπροκαλάκη Η, Γιακουμιδάκης Κ. Βαλβιδοπάθειες. Στο: Μπροκαλάκη – Παναουδάκη Η, συγγρ. Νόσοι της Καρδιάς και Νοσηλευτική Φροντίδα: Ολιστική Προσέγγιση. 2η εκδ. Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος; 2014: 331-349
10. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in adults. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 162-72.
11. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-11.
12. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-4.
13. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1220-5.

14. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J.* 2016;37:3515-3522
15. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1002-1012
16. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-43.
17. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. 2017; 376:1321-31.
18. Πάτρης Β. Άμεσες και απότερες επιπτώσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με βαλβιδική ανεπάρκεια ή παραβαλβιδική διαφυγή μετά από διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας. Διδακτορική Διατριβή. Ιωάννινα, Ελλάδα: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Ιατρικής; 2019
19. Pujari SH, Agasthi P. Aortic Stenosis. StarPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
20. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, et al. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med Sci.* 2022;10:32

21. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk for valvular heart disease after treatment for hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv008
22. Vincent F, Ternacle J, Denimal T, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Bicuspid Aortic Valve Stenosis. *Circulation*. 2021;143:1043-1061
23. Yamaura Y, Watanabe N, Shimaya M, et al. Impact of cumulative smoking exposure on subclinical degenerative aortic valve disease in apparently healthy male workers. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e008901
24. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1007-1017
25. Carabello BA. Introduction to Aortic Stenosis. *Circ Res* 2013;113:179-185
26. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021; 43:561-632
27. Hamayak Sisakian. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J Cardiol*. 2014 Jun 26; 6(6): 478–494. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.478

28. Jayanth Ranjit Arnold, Gerry P McCann Cardiovascular magnetic resonance: applications and practical considerations for the general cardiologist. *Heart*. 2020 Feb;106(3):174-181. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314856. Epub 2019 Dec 11.
29. Vanessa M. Ferreira, and Stefan K. Piechnik,CMR Parametric Mapping as a Tool for Myocardial Tissue Characterization. *Korean Circ J*. 2020 Aug;50(8):658-676. <https://doi.org/10.4070/kcj.2020.0157>
30. Myerson SG, Francis J, Neubauer S. Understanding CMR. In: *Cardiovascular Magnetic Resonance (Oxford Specialist Handbooks in Cardiology)*. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2010.
31. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. *Circulation*. 2009;119(3):468-78
32. Cawley PJ, Otto CM. Valvular regurgitation: does cardiovascular magnetic resonance provide additional information compared to echocardiography? *Minerva cardioangiologica*. 2009;57(4):521-35.
33. Austin A. Robinson, Kelvin Chow, and Michael Salerno. Myocardial T1 and ECV Measurement: Underlying Concepts and Technical Considerations. *J Am Coll Cardiol Img*. 2019 Nov, 12 (11\_Part\_2) 2332–2344

34. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:92.

35. Daniel R Messroghli et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* . 2017 Oct 9;19(1):75. doi: 10.1186/s12968-017-0389-8.

36. Eleni Nakou, Rishi K Patel, Marianna Fontana, Chiara Bucciarelli-Ducci Cardiovascular Magnetic Resonance Parametric Mapping Techniques: Clinical Applications and Limitations *Current Cardiology Reports* Pub Date: 2021-11-1 , DOI:10.1007/s11886-021-01607-y

37. Ursula Reiter, Clemens Reiter, Corina Kräuter, Michael Fuchsjäger, Gert Reiter. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 2: Diagnostic potential and applications. *Eur J Radiol*. 2018 Dec;109:235-247. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.10.013. Epub 2018 Oct 21.



38. Salerno M, Kramer CM. Advances in parametric mapping with CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(7):806-22.
39. Schulz-Menger J, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Siegel I, Franke A, Dietz R, et al. Patterns of myocardial inflammation and scarring in sarcoidosis as assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Heart*. 2006;92(3):399-400.
40. Pennell DJ. T2\* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1054:373-8.
41. Picken MM (2020) The pathology of amyloidosis in classification: a review. *Acta Haematol* 143:322–334. <https://doi.org/10.1159/000506696>
42. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M (2020) New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis. *Blood Rev* 40:100636. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100636>
43. Lama N, Briasoulis A, Kelekis N, Kastritis E (2021) The utility of non-LGE cardiac magnetic resonance imaging parameters in the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart Lung Circ* 30:e137–e138. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.07.007>

44. Chacko L, Boldrini M, Martone R et al (2021) Cardiac magnetic resonancederived extracellular volume mapping for the quantification of hepatic and splenic amyloid. *Circ Cardiovasc Imaging*. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.121.012506>

45. Hawkins PN (2002) Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:649–655. <https://doi.org/10.1097/00041552-200211000-00013>

46. Hanlon K, Wilson MR, Kay D, Jackson B, Leach M (2019) Safety and diagnostic yield of splenic core biopsy; a methodical approach using combined Haematology/Radiology assessment in a tertiary referral centre. *Br J Haematol* 186:371–373. <https://doi.org/10.1111/bjh.15867>

47. Ozcan HN, Haliloglu M, Sokmensuer C, Akata D, Ozmen M, Karcaaltincaba M (2017) Imaging for abdominal involvement in amyloidosis. *Diagn Interv Radiol* 23:282–285. <https://doi.org/10.5152/dir.2017.16484>

48. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E et al (2013) A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 121:3420–3427. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-473066>

49. Ternacle J, Krapf L, Mohty D et al (2019) Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 74:2638–2651. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.056>

50. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J et al (2015) Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 168:207–218. <https://doi.org/10.1111/bjh.13156>

51. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV et al (2020) Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 142:e7–e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>

52. Carbone I, Childs H, Aljizeeri A, Merchant N, Friedrich MG (2015) Importance of reference muscle selection in quantitative signal intensity analysis of T2-weighted images of myocardial edema using a T2 ratio method. *Biomed Res Int* 2015:232649. <https://doi.org/10.1155/2015/232649>

53. Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Piers DA et al (2006) Diagnostic performance of <sup>123</sup>I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with

amyloidosis. Am J Med 119(355):e315-324. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.08.043>

54. Yeung J, Sivarajan S, Treibel TA et al (2017) Measurement of liver and spleen interstitial volume in patients with systemic amyloid lightchain amyloidosis using equilibrium contrast CT. Abdom Radiol (NY) 42:2646–2651. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1194-4>

55. Bandula S, Banypersad SM, Sado D et al (2013) Measurement of tissue interstitial volume in healthy patients and those with amyloidosis with equilibrium contrast-enhanced MR imaging. Radiology 268:858–864. <https://doi.org/10.1148/radiol.13121889>

56. Mainenti PP, Camera L, Nicotra S et al (2005) Splenic hypoperfusion as a sign of systemic amyloidosis. Abdom Imaging 30:768–772. <https://doi.org/10.1007/s00261-005-0317-5>