Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Τμήμα Πληροφορικής & Τηλεματικής

Πτυχιακή Εργασία

με θέμα :

Εργαλείο εκτίμησης κινδύνου κολπικής μαρμαρυγής με βάση τη μέτρηση νατριουρητικών πεπτιδίων

Χέλμη Μαρία – Νεφέλη

Επιβλέπων:

Δημητρακόπουλος Γεώργιος

Τριμελής Επιτροπή:
Αναγνωστόπουλος Δημοσθένης
Δημητρακόπουλος Γεώργιος
Νικολαΐδου Μάρα

Αθήνα

Ιούνιος 2013

Περιεχόμενα

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ....5

ΠΕΡΙΛΗΨΗ....6

ABSTRACT....6

ΕΙΣΑΓΩΓΗ....7

Κίνητρο....7

Σκοπός....7

ΔΟΜΗ....9

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ....9

ΕΝΟΤΗΤΑ ΠΡΩΤΗ Η ΚΑΡΔΙΑ....11

1.1. ΓΕΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ....11

1.2. ΤΑ ΤΕΣΣΕΡΑ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ....12

1.2.1 Δεξιός κόλπος....13

1.2.2. Δεξιά κοιλία....13

1.2.3. Αριστερός κόλπος....13

1.2.4. Αριστερή κοιλία....13

1.3. ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ....13

1.4. ΟΙ ΦΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΑΛΜΟΥ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ....15

1.4.1. Διαστολή....15

1.4.2. Κολπική συστολή....15

1.4.3. Κοιλιακή συστολή....15

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ....17

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΟΙ ΙΣΤΟΤΟΠΟΙ....17

ΕΝΟΤΗΤΑ ΔΕΥΤΕΡΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ....18

2.1. ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ....18

2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ....19

2.3. ΜΟΡΦΕΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ....20

2.3.1. Παροξυσμική....20

2.3.2. Χρόνια....21

2.4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ....22

2.4.1. Η υπόθεση πολλαπλών κυματιδίων....22

2.4.2. Εστιακή ΚΜ....23

2.4.3. Γενετική προδιάθεση....23

2.5. ΑΙΤΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ.....23
2.6. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ.....25
2.7. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ.....26
2.7.1. Επιπλοκές στην υγεία του ασθενή.....26
2.7.2. Επιπλοκές στην καθημερινότητα του ασθενή.....26
2.8. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ.....27
2.9. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....28
Καρδιακή συχνότητα vs φλαβοκομβικού ρυθμού.....29
2.9.1. ΕΙΔΗ ΑΝΑΤΑΞΗΣ:.....30
2.9.2. ΆΛΛΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ:.....31
2.9.3. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....31
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....33
ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΟΙ ΙΣΤΟΤΟΠΟΙ.....33
ΕΝΟΤΗΤΑ ΤΡΙΤΗ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ.....34
3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....34
3.2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ (NPS) ΚΑΙ ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΩΝ ΕΙΔΩΝ.....36
3.2.1. Κολπικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο - (ANP, A-type Natriuretic peptide ANP).....36
3.2.2. Ουροδιλατίνη - (Urodilatin).....37
3.2.3. C-τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο - (CNP, C-type Natriuretic Peptide).....38
3.2.4. D-τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο - (DNP, Dendroaspis natriuretic peptide).....39
3.3. ΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ.....40
3.4. ΤΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ (BNP) ΚΑΙ ΤΟ NT-proBNP.....42
3.4.1. Εισαγωγικά Στοιχεία του BNP.....42
3.4.2. Η Βιολογική Δομή και Δημιουργία του BNP και του NT-proBNP.....43
3.4.3. Δράσεις του Εγκεφαλικού Νατριουρητικού Πεπτιδίου (BNP).....44
3.4.4. Σχέση του BNP με τον Υποδοχέα Κάθαρσης και την Ουδέτερη Ενδοπεπτιδάση.....46
3.4.4.1 Ο χρόνος ζωής του BNP και του NT-proBNP.....46

3.4.5. Φυσιολογικά Επίπεδα Τίμων των Νατριουρητικών Πεπτιδίων Στο Αίμα 47
3.5. ΤΑ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΣΤΗ ΚΑΡΔΙΑ 48
3.5.1 Πότε αυξάνονται τα επίπεδα των Νατριουρητικών Πεπτιδίων 48
3.5.2. Τα νατριουρητικά πεπτίδια ως θεραπεία 49
3.5.3. Τα νατριουρητικά πεπτίδια ως βιοδείκτες 50
3.6 ΤΙ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΟΥΝ ΤΑ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΤΟ ΑΙΜΑ 52
3.6.1 Τα κατώφλια 53
3.6.2. Σταθερές τιμές 54
3.6.3. Μεθοδολογία για τη μέτρηση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων 54
3.7. ΤΟ NT-proBNP ΩΣ ΑΝΩΤΕΡΟΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ 55
3.8. ΤΑ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ 57
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 59
ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΟΙ ΙΣΤΟΤΟΠΟΙ 61
ΕΝΟΤΗΤΑ ΤΕΤΑΡΤΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ 63
4.1. ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ 63
4.2. ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ –ΣΤΑΔΙΑ ΚΥΚΛΟΥ ΖΩΗΣ 65
4.3. ΠΑΡΑΔΟΧΕΣ 65
4.4. Use Cases 66
4.5. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΜΕ ΣΕΝΑΡΙΟ ΧΡΗΣΗΣ 85
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 101
ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΟΙ ΙΣΤΟΤΟΠΟΙ 102
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α : ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΓΛΩΣΣΕΣ 103
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β : ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ 103

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ANF	Κολπικός Νατριουρητικός Παράγοντας
ANP	Κολπικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο
BNP	Εγκεφαλικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο ή Β –τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο
CNP	C-τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο
DNP	D-τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο
GC	Γουανυλική κυκλάση
LV	Αριστερή Κοιλία
NEP	Ουδέτερη Ενδοπεπτιδάση
NP	Νατριουρητικό Πεπτίδιο
NPRA	Υποδοχέας Α Νατριουρητικών Πεπτιδίων
NPRB	Υποδοχέας Β Νατριουρητικών Πεπτιδίων
NPRC	Υποδεχέας Κάθαρσης των Νατριουρητικών Πεπτιδίων
NT-proBNP	Ν – τερματικό BNP
SNR	Φλεβοκομβικός Ρυθμός
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΚΑ	Καρδιακή ανεπάρκεια
ΚΜ	Κολπική Μαρμαρυγή
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κολπική μαρμαρυγή, είναι η πιο κοινή κλινική αρρυθμία, έχει επικράτηση πάνω από 2,2 εκατ. στις Ηνωμένες Πολιτείες και πάνω από 6 εκατομμύρια Ευρωπαίοι πάσχουν από τη συγκεκριμένη αρρυθμία. Η συχνότητα είναι υψηλότερη σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, στους οποίους ο κίνδυνος για την ανάπτυξη της ΚΜ σχετίζεται με την προχωρημένη ηλικία και ο επιπολασμός της υπολογίζεται σε τουλάχιστον στο διπλάσιο στα επόμενα 50 χρόνια. Αν και ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων ως προγνωστικός δείκτης δεν είναι ακόμα σαφής, αρκετές έρευνες έχουν αποδείξει πως τα επίπεδα των μετρήσεων των NT-proBNP πεπτιδίων συσχετίζονται στη διάγνωση πιθανής μελλοντικής υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής και στη πρόληψη της. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η δημιουργία μαθηματικού τύπου που θα προβλέπει τη πιθανότητα πιθανής επανεμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής και τη δημιουργία προγράμματος σε λειτουργικό σύστημα Android που θα υπολογίζει και θα αναπαριστά τη πιθανότητα αυτή στον χρήστη.

ABSTRACT

Atrial Fibrillation is the most common sustained arrhythmia in clinical practice and has a prevalence of over 2.2 million in the United States while more than 6 million Europeans suffer from this arrhythmia. Prevalence of Atrial Fibrillation is increased with age and it's estimated to doubled (in best case) in the next fifty years as the population ages. Although the role of natriuretic peptides as prognostic markers is still unclear, many researches proved that the NT-proBP levels may be a valid predictor of the recurrence of Atrial Fibrillation. This research aims to create a mathematical formula that can predict future Atrial Fibrillation and to create an application for Android that calculates and represents the possibility of reccurence based on the above formula.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιά αποτελεί την κινητήρια δύναμη και τον πυρήνα της ζωής του ανθρωπού. Βρίσκεται μέσα στη θωρακική κοιλότητα, ειναι επικαλυπτόμενη από τα πλάγια και κατά το μέγιστο μέρος από μπροστά. Δίνοντας στο αίμα πίεση το ωθεί μέσω των μεγάλων αρτηριών ώστε να φτάνει σε όλα τα όργανα. Όταν το οξυγόνο απορροφηθεί από τους ιστούς, παίρνει πίσω το αίμα από το φλεβικό σύστημα το οποίο διαθέτει χαμηλή περιεκτικότητα σε οξυγόνο, μεταφέροντάς το εκ νέου στην καρδιά.

Σε φυσιολογικές συνθήκες η καρδιά λειτουργεί ρυθμικά και ο καρδιακός παλμός ξεκινά από τον φλεβόκομβο πού εντοπίζεται στο δεξιό κόλπο. Ο φλεβόκομβος πυροδοτεί με ηλεκτρικά ερεθίσματα τη καρδιά που συμβάλλουν στη φυσιολογική λειτουργία της . Ωστόσο σε παθογόνες καταστάσεις όπως στη κολπική μαρμαρυγή, μία αρκετά επικίνδυνης μορφής δυσαρρυθμία, ο κόλπος σταματά να συμβάλλει στην επαρκή πλήρωση των κοιλίων διαταράσσοντας τη κοιλιακή λειτουργία και στη συνέχεια τη καρδιακή παροχή. Ο φλεβοκομβικός ρυθμός παύει να είναι η κινητήρια δύναμη της καρδιάς , η κοιλία και οι αποκρίσεις γίνονται ακανόνιστες με αποτέλεσμα να μην προωθείται σωστά το αίμα προς τα όργανα του οργανισμού και να λιμνάζει στους κόλπους της καρδιάς.

Για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής έχουν εφαρμοστεί πολλές μέθοδοι. Μια από αυτές είναι η πιθανότητα χρήσης των νατριουρητικών πεπτιδίων, για τη πρόβλεψη της πορείας των ασθενών που πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή. Τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι ουσίες που απελευθερώνονται από τα κύτταρα της καρδιάς, όταν τα κύτταρα αυτά πιεσθούν από τις υψηλές πιέσεις που υπάρχουν μέσα στις κοιλίες ή τους κόλπους τότε τα νατριουρητικά πεπτίδια απελευθερώνονται και μπαίνουν στην κυκλοφορία του αίματος. Οι ουσίες αυτές βοηθούν τους νεφρούς να αποβάλλουν το επιπλέον Na ή το νερό που δημιουργούν τα οιδήματα των αρρώστων με καρδιακή ανεπάρκεια.

Κίνητρο

Τα χρόνια νοσήματα όπως οι καρδιοπάθειες απότελουν την κύρια αιτία θνησιμότητας στον κόσμο. Οι ραγδαίες εξελίξεις στις τεχνολογίες της πληροφορικής πάρεχουν πλέον τη δυνατότητα στη δημιουργία εφαρμογών, προγραμμάτων που να εστιάζουν στην αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων και να συνεισφέρουν στην πρόγνωση και τη πρόληψη τους.

Σκοπός

Η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων πιθανόν να είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό της πορείας των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή. Η παρούσα πτυχιακή αποσκοπεί στα ακόλουθα:

Α) στην ανάλυση και τη κατανόηση των εννοιών, της κολπικής μαρμαρυγής και των νατριουρητικών πεπτιδίων,

Β) στη δημιουργία μαθηματικού τύπου που θα συμβάλλει στη πρόγνωση επεισοδίου κόλπικής μαρμαρυγής και στον υπολογισμό πιθανής επανεμφάνισης της , καθώς και

Γ) στην υλοποίηση του τύπου με την κατασκευή ενός ολοκληρομμένου προγράμματος για την εκτίμηση κινδύνου και την πιθανότητα υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής .

ΔΟΜΗ

Το γενικό μέρος της διατριβής περιλαμβάνει βιβλιογραφική επισκόπηση, σύντομη αναφορά για τη καρδιά, αναλυτική περιγραφή της κολπικής μαρμαρυγής, όπως επίσης και τις έννοιες των νατριουρητικών πεπτιδίων και των χρήσεών τους στην ιατρική δίνοντας έμφαση στο BNP και NT-proBNP . Κατόπιν, στο ειδικό μέρος της διατριβής πραγματοποιείται αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με επεισόδιο παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής για τη δημιουργία τύπου που θα υπολογίζει την πιθανότητα υποτροπής και αναλυτική περιγραφή της υλοποίησης του προγράμματος.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ

Καρδιά
Κολπική Μαρμαρυγή
Νατριουρητικά Πεπτίδια
BNP
NT-proBNP
Android operating system

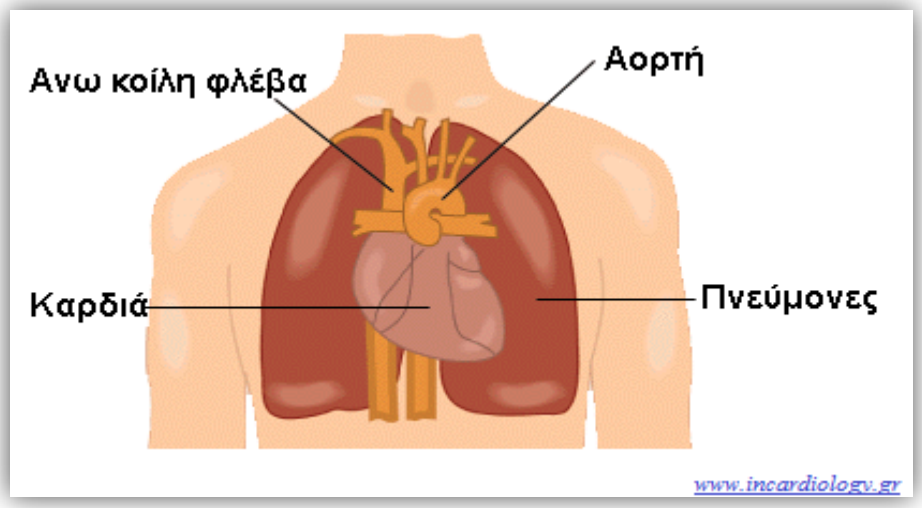
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΝΟΤΗΤΑ ΠΡΩΤΗ
Η ΚΑΡΔΙΑ

1.1. ΓΕΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η καρδιά είναι μία βαλβιδική, μυϊκή αντλία [1] και αποτελεί την κεντρική κινητήρια δύναμη της κυκλοφορίας του αίματος. Παίρνει αίμα από το φλεβικό σύστημα και δίνοντας στο αίμα πίεση, το κάνει να κυκλοφορεί στο εσωτερικό των αρτηριών ώστε να φτάνει σε όλα τα όργανα [1],[2].

Η καρδιά είναι ένα κοίλο μονοφυές μυώδες όργανο, με σχήμα ανεστραμμένης τριγωνικής πυραμίδας [3], και στο μεγέθος περίπου της γροθιάς του ατόμου, στο οποίο ανήκει[9]. Βρίσκεται μέσα στη θωρακική κοιλότητα [8] και καταλαμβάνει τον μέσο μεσοπνευμόνιο χώρο[8][9], φέρεται λοξά από τα δεξιά προς τα αριστερά[9] και, η κορυφή είναι φερόμενη προς τα κάτω, μπροστά και αριστερά [9],[3] έτσι ώστε σχεδόν τα δύο τρίτα της καρδιάς βρίσκονται προς τα αριστερά [9]. Σε αυτή τη θέση η καρδιά είναι επικαλυπτόμενη από τα πλάγια και κατά το μέγιστο μέρος από μπροστά. [8][9]



Εικόνα 1 : Η καρδιά

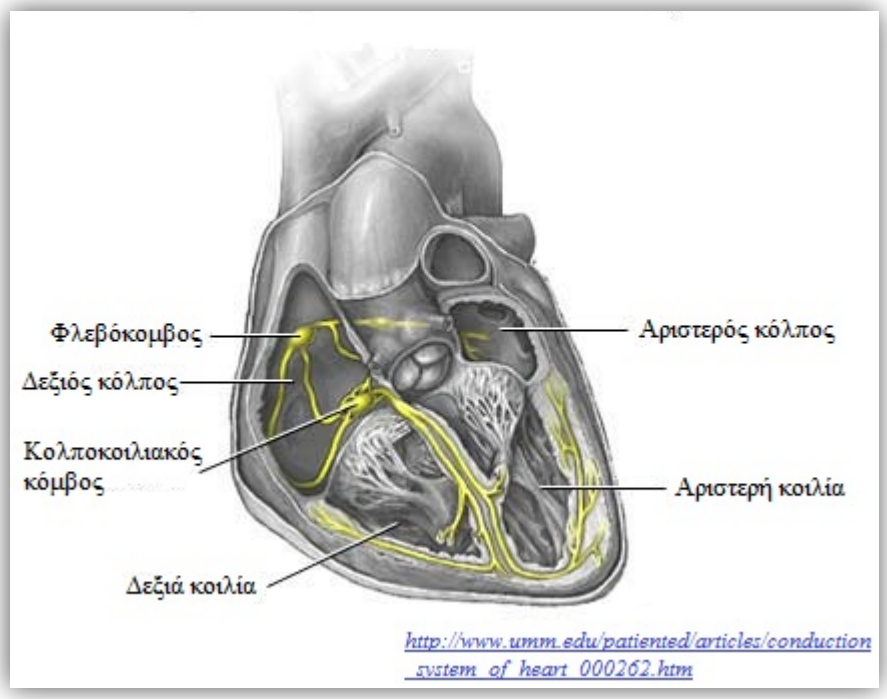
Περιβάλλεται από ινοορογόνο θύλακο, το περικάρδιο [3], ενώ οι εσωτερικές της κοιλότητες καλύπτονται από μια λεπτή μεμβράνη, το ενδοκάρδιο. Ανάμεσα στο περικάρδιο και ενδοκάρδιο βρίσκεται το παχύτερο τοίχωμα της καρδιάς που ονομάζεται μυοκάρδιο και αποτελείται από δυνατές μυϊκές ίνες.[3],[8] Το χρώμα της καρδιάς είναι βαθύ ερυθρό, αλλά η ομοιομορφία του χρώματος διακόπτεται από κίτρινες ραβδώσεις οι οποίες οφείλονται στη συσσώρευση λίπους. [8]

Το βάρος, το μέγεθος και η φορά της φυσιολογικής καρδιάς ποικίλλουν εξαρτώμενα από την ηλικία, το φύλο, τη σωματική διάπλαση, το επικαρδιακό λίπος

και τις αναπνευστικές κινήσεις. Περιγράφεται όμως ότι η καρδιά, μέσης αναπτύξεως ενηλίκου έχει διαστάσεις: από τη βάση προς τη κορυφή 12 εκ., μέγιστη εγκάρσια διάμετρο 8-9 εκ. και προσθιοπίσθια διάμετρο 6 εκ. Το βάρος της στους άντρες ποικίλει από 280 -340γρ. (μ.ο. 300γρ.) και στις γυναίκες από 230 -280γρ. (μ.ο. 250γρ.). Τα τοιχώματα της απαρτίζουν τέσσερις κοιλότητες το δεξιό κόλπο, τη δεξιά κοιλία, τον αριστερό κόλπο και την αριστερή κοιλία.[3]

1.2. ΤΑ ΤΕΣΣΕΡΑ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η καρδιά αποτελείται εσωτερικά από τέσσερις κοιλότητες. Οι δύο είναι πιο μεγάλες και με παχιά τοιχώματα και ονομάζονται κοιλίες και οι άλλες δύο είναι πιο μικρές με λεπτά τοιχώματα και ονομάζονται κόλποι.**[9]** Εσωτερικά τόσο οι κόλποι (επάνω κοιλότητες) μεταξύ τους, όσο και οι κοιλίες (κάτω κοιλότητες) μεταξύ τους, χωρίζονται πλήρως από το μεσοκολπικό και μεσοκοιλιακό διάφραγμα αντίστοιχα. Αντιθέτως, κάθε κόλπος επικοινωνεί με τη σύστοιχη κοιλία, μέσω κολποκοιλιακού τμήματος ή στομίου , εξοπλισμένου με μονόδρομο βαλβιδικό σύμπλεγμα, τη βαλβίδα του κολποκοιλιακού τμήματος.**[3],[8]**



Εικόνα 2 : Η δομή της καρδιάς και το σύστημα αγωγιμότητας

1.2.1. Δεξιός κόλπος

Δέχεται αίμα από την άνω κοίλη φλέβα που μεταφέρει αίμα από το κεφάλι και τα άνω άκρα και τη κάτω κοίλη φλέβα που μεταφέρει αίμα από το κάτω μέρος του σώματος.

Το αίμα αυτό είναι φλεβικό, έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε οξυγόνο.[4] Ο δεξιός κόλπος επικοινωνεί με την δεξιά κοιλία μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου (τριγλώχιν στόμιο). Εκεί υπάρχει η δεξιά κολποκοιλιακή βαλβίδα που ονομάζεται τριγχωλίνα που επιτρέπει τη δίοδο του αίματος από το κόλπο στη κοιλία και αποτρέπει την επαναφορά του αίματος από τη κοιλία στο κόλπο**[**5],[8].

1.2.2. Δεξιά κοιλία

Το αίμα εισέρχεται μέσω της τριγχωλίνας βαλβίδας. Η δεξιά κοιλία επικοινωνεί με το πνευμονικό κορμό μέσω της πνευμονικής αρτηρίας και μεταφέρει το αίμα στους πνεύμονες. Το κοιλιακό τοίχωμα είναι κανονικά 3-5 χιλιοστά πάχος.[1] Η πνευμονική βαλβίδα εμποδίζει την επιστροφή του αίματος από την αρτηρία στη δεξιά κοιλία [8].

1.2.3. Αριστερός κόλπος

Ο αριστερός κόλπος είναι ένας θάλαμος σε σχήμα κουτιού που βρίσκεται στη βάση της καρδιάς και δέχεται το οξυγονωμένο αίμα από τους πνεύμονες (χωρίς να υπάρχουν βαλβίδες) μέσω των τεσσάρων μεγάλων πνευμονικών φλεβών μέσα στα τέσσερα τεταρτημόρια του θαλάμου [1],[4]. Στο κατώτερο τμήμα του κόλπου βρίσκεται το κολποκοιλιακό στόμιο (μιτροειδή στόμιο) και το στέλνει στην αριστερή κοιλία. Σε αυτό το σημείο υπάρχει η μιτροειδής βαλβίδα.[4],[5]

1.2.4. Αριστερή κοιλία

Το αίμα εισέρχεται στην αριστερή κοιλία μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας.[1] Από τη αριστερή κοιλία αρχίζει η μεγαλύτερη αρτηρία του ανθρώπινου οργανισμού η αορτή.[8] Το τοίχωμα της κοιλίας είναι περίπου 10 mm σε πάχος.[1] Η οδός εκροής της αριστερής κοιλίας οδηγεί στην αορτική ρίζα [5] που στέλνει το αίμα σ’ ολόκληρο το σώμα μέσω της αορτής [4]. Το στόμιο της αορτής όπως και στη πνευμονική βαλβίδα κλείνει από μια βαλβίδα που ονομάζεται αορτική βαλβίδα και εμποδίζει την επιστροφή του αίματος από την αορτή στη κοιλία [8].

1.3. ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

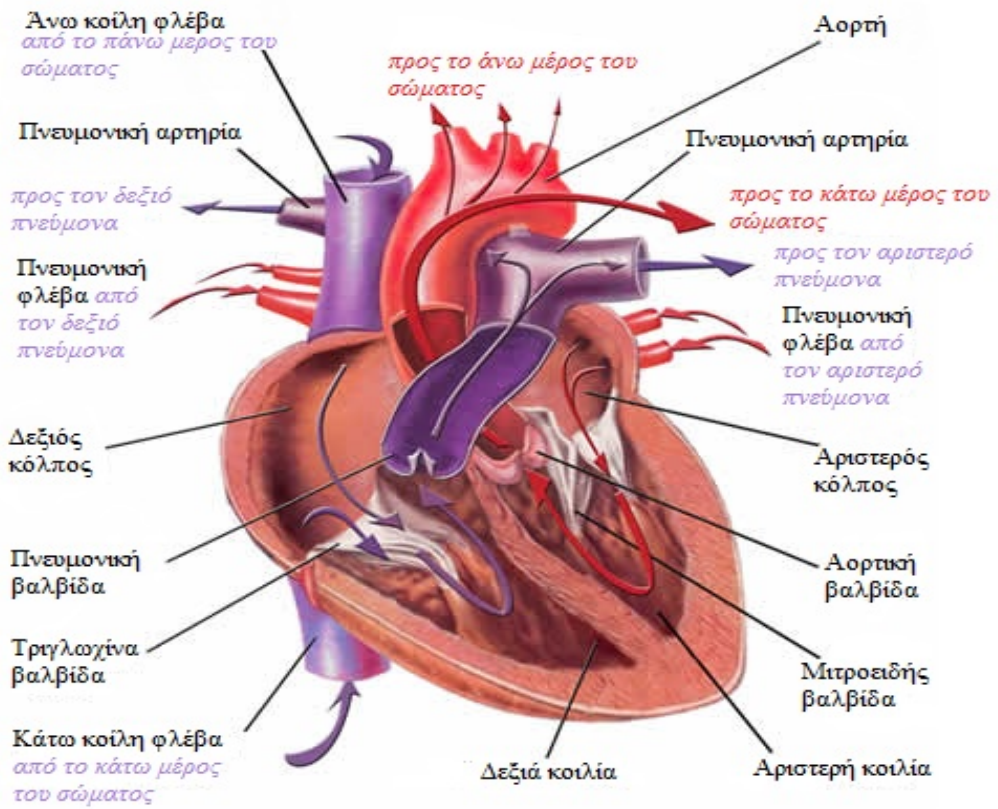
Η καρδιά που λειτουργεί κανονικά παρέχει επαρκή οξυγονωμένο αίμα [6],η επαρκής κυκλοφορία του αίματος είναι θεμελιώδης για τη ζωή και την υγεία [6],[7]. Το αίμα διατηρείται σε σταθερή κυκλοφορία με την αντλητική λειτουργία της καρδιάς, που το αποστέλλει στους πνεύμονες με σκοπό τον εμπλουτισμό του σε οξυγόνο και στη συνέχεια προς το υπόλοιπο σώμα [7]. Η κυκλοφορία του αίματος

παρέχει στον οργανισμό μια σταθερή πηγή οξυγόνου, καθώς επίσης και ένα καύσιμο υπό την μορφή της γλυκόζης, θρεπτικές ουσίες, μεταβολίτες, ορμόνες, δομικά υλικά όπως είναι τα αμινοξέα, και η χοληστερόλη και πολλά άλλα [6],[7] ώστε να καταφέρνει να ανταποκριθεί στιγμή-με-τη στιγμή στις μεταβολικές ανάγκες και να διατηρήσει ένα σταθερό εσωτερικό περιβάλλον στον οργανισμό. Τα δύο βασικά χαρακτηριστικά είναι η συσταλτικότητα και η ρυθμικότητα.[6] .

Η καρδιά μπορεί να χαρακτηριστεί ως μία «διπλή αντλία» αυτο-ρύθμισης ταυτόσημης λειτουργίας που χωρίζεται:

• στη πνευμονική αντλία ή «δεξιά καρδιά», που αποτελείται από τον δεξιό κόλπο και τη δεξιά κοιλία, είναι μια σχετικά χαμηλής πίεσης συστήμα

•στη συστηματική αντλία ή «αριστερή καρδιά», που περιλαμβάνει το αριστερό κόλπο και την αριστερή κοιλία, είναι ένα υψηλής πίεσης συστήμα. Τα δύο συστήματα αντλίας είναι διατεταγμένα σε σειρές [3][5].



http://www.drholdright.co.uk/dynamicpage.php?pg=cardiac-conditions&hd=Cardiac%

Εικόνα 3: Αγωγή της καρδιάς

Κάθε αντλία καρδιά τροφοδοτείται από μία προσαγωγό αιματική ροή, την οποία μεταβάλλει σε απαγωγό αιματική ροή , αλλάζοντας τη φορά της. Το προσαγόμενο αίμα κάθε ροής (δεξιά των κοίλων φλεβών και αριστερά των πνευμονικών φλεβών)

εισέρχεται στον λεπτοτοιχωματικό κόλπο, ο οποίος έχει μόνο μικρή συσταλτική δύναμη. Από τον κόλπο το αίμα ρέει στη σύστοιχη παχυτοιχωματική κοιλία, μέσω – του κολποκοιλιακού τμήματος. Ο ισχυρός μονοδρομικός βαλβιδικός μηχανισμός παρεμποδίζει την παλινδρόμηση του αίματος στους κόλπους. Η συστολή των κοιλίων εξακοντίζει το αίμα της δεξιάς κοιλίας στην πνευμονική αρτηρία και της αριστερής στην αορτή. Η προσαγωγός και η απαγωγός ροή της «δεξιάς καρδιάς» αποτελείται από οξυγωνομένο αίμα, το οποίο διοχετεύεται στο σχετικά χαμηλής αντιστάσεως αγγειακό δίκτυο της πνευμονικής κυκλοφορίας. Αντιθέτως, η προσαγωγός και η απαγωγός ροή της «αριστερής καρδιάς» αποτελείται από οξυγωνομένο αίμα, το οποίο διοχετεύεται στο τεράστιο, σχετικά υψηλής αντιστάσεως , αγγειακό δίκτυο της συστηματικής κυκλοφορίας. Για τον λόγο αυτό τα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας είναι πολύ παχύτερα (τρεις φορές περίπου) από της δεξιάς , η δε γωνία εισόδου – εξόδου της αιματικής ροής , εντός αυτής , είναι οξύτερη. **[3]**

1.4. ΟΙ ΦΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΑΛΜΟΥ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Ο καρδιακός παλμός έχει τρεις φάσεις. Το χρονοδιάγραμμα των φάσεων του καρδιακού παλμού πρέπει να τηρείται με ακρίβεια ανεξάρτητα με το πόσο γρήγορα ή αργά πάλλεται η καρδιά. Ο ρυθμός δίνεται από τα ηλεκτρικά ερεθίσματα τα οποία προέρχονται από τον βηματοδότη της καρδιάς τον φλεβόκομβο. Ο φλεβόκομβος αποτελείται από μια ομάδα νευρικών κυττάρων που βρίσκονται στο δεξιό κόλπο.[7]

1.4.1. Διαστολή

Κατά τη πρώτη φάση του καρδιακού παλμού, που καλείται διαστολή η καρδιά γεμίζει με αίμα. Κατά τον ίδιο χρόνο το αίμα που είχε εξακονιστεί από τη καρδιά κατά τη διάρκεια της προηγούμενης συστολής κινείται προς τη περιφέρεια. Κατά το μεγαλύτερο μέρος της διαστολής το αίμα ρέει μέσα στους κόλπους (τα ανώτερα διαμερίσματα της καρδιάς). Οι κοιλίες γεμίζουν επειδή κατά τη διάρκεια της διαστολής διευρύνονται ενεργητικά και, κατά συνέπεια , βρίσκονται υπό χαμηλότερη πίεση απ’ αυτή στους κόλπους. Στο τέλος της διαστολής οι κοιλίες γεμίζουν με αίμα κατά 80% περίπου. [7]

1.4.2. Κολπική συστολή

Η επόμενη φάση του καρδιακού παλμού καλείται κολπική συστολή. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης οι κόλποι συστέλλονται, προωθώντας έτσι το αίμα που απομένει μέσα τους προς τις κοιλίες. Η κολπική συστολή αρχίζει την επίδραση του ηλεκτρικού ερεθίσματος, που εξαπλώνεται σ’ όλες τις επιφάνειες των κόλπων. [7]

1.4.3. Κοιλιακή συστολή

Στο τέλος της κολπικής συστολής, το ηλεκτρικό ερέθισμα από τον φλεβόκομβο έχει εξαπλωθεί σ’ ένα δεύτερο κόμβο, τον κολποκοιλιακό κόμβο, ο

οποίος βρίσκεται ανάμεσα στους κόλπους και τις κοιλίες. Μετά από μια μικρή καθυστέρηση , η διέγερση περνάει από τον κολποκοιλιακό κόμβο στις κοιλίες. Αυτό οδηγεί στην Τρίτη φάση του καρδιακού παλμού , την κοιλιακή συστολή κατά τη διάρκεια της οποίας οι κοιλίες συστέλλονται. Καθώς οι κοιλίες αρχίζουν να συστέλλονται , η πίεση μέσα τους υπερβαίνουν την πίεση στους κόλπους και οι βαλβίδες ανάμεσα στις κοιλίες και τους κόλπους κλείνουν ερμητικά. Μετά από λίγο οι βαλβίδες στις εξόδους των κοιλίων ανοίγουν και το αίμα εξωθείται προς την πνευμονική αρτηρία και την αορτή προκαλώντας μια υψηλή άνοδο της πίεσης και στις δύο αυτές αρτηρίες.

Στο τέλος της κοιλιακής συστολής αρχίζει ξανά η διαστολή. Οι βαλβίδες στις εξόδους των κοιλίων κλείνουν για να εμποδίσουν την επιστροφή του αίματος στη καρδιά από τις αρτηρίες. Οι βαλβίδες ανάμεσα στους κόλπους και τις κοιλίες ανοίγουν ξανά καθώς η καρδιά αρχίζει να ξαναγεμίζει με αίμα. [7]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] «Anatomy of the heart»**,** Whitaker R. H., 2006.
[2] «Υγεία: Οι μεγάλες καρδιακές παθήσεις της εποχής μας», Γκούμας, Κωτσιόπουλος , 1988, Εκδόσεις Δομική**.**
[3] «Καρδιακές Παθήσεις», Τουτούζας Π., Μπουντούλας Χ. Ν.,1981, εκδόσεις «Γρηγόρης Παρισιάνου»
[4] «Γεροντική καρδιά, ανατομία, φυσιολογία, παθήσεις και ο ρόλος του νοσηλευτή», Πανδριάς Δ., Σαρρή Μ., 2007-2008
[5] «Anatomy of the heart» **,** Mahadevan V., 2004 , The Medecine Publishing Company
[6] «Physiology of the Normal Heart» Wilcken D. E L - THE NORMAL HEART**,** January 2012
[7] « Οικογενειακη Ιατρική Βιβλιοθήκη : Η καρδιά »,Clayman C. B., The American Medical Association., 1993, εκδόσεις Μανιατέα.

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΟΙ ΙΣΤΟΤΟΠΟΙ

[8] http://www.incardiology.gr /
[9] http://www.ebooks4greeks.gr/forum/viewtopic.php?p=171

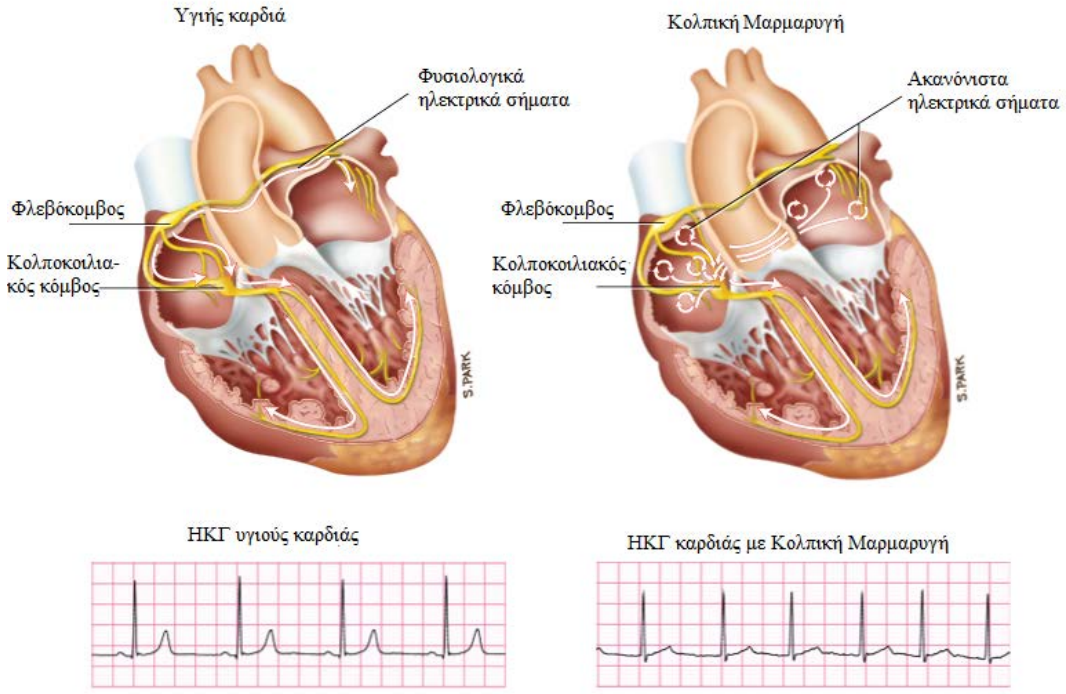
ΕΝΟΤΗΤΑ ΔΕΥΤΕΡΗ
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

2.1. ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Φυσιολογικά, ο καρδιακός παλμός ξεκινά από τον φλεβόκομβο πού εντοπίζεται στο δεξιό κόλπο. Όταν ο φλεβόκομβος πυροδοτεί, η ηλεκτρική δραστηριότητα διασπείρεται κατά μήκος του δεξιού και αριστερού κόλπου, και προκαλεί τη συστολή τους. Τα ερεθίσματα ταξιδεύουν προς τον κολποκοιλιακό κόμβο, ο οποίος είναι ή γέφυρα που επιτρέπει να μεταφερθούν τα ερεθίσματα από τους κόλπους στις κοιλίες. Το ερέθισμα τότε οδεύουν διαμέσου των τοιχωμάτων των κοιλιών, προκαλώντας τη συστολή τους.

Τα φυσιολογικά ηλεκτρικά ερεθίσματα της καρδιάς έχουν ως αποτέλεσμα τη φυσιολογική πλήρωση με αίμα και τη συστολή της καρδιάς [1]. Ωστόσο η κολπική μαρμαρυγή είναι μία κολπική δυσαρυθμία στην οποία υπάρχει μια πλήρης απουσία συντονισμένης κολπικής συστολής ,με συνακόλουθη υποβάθμιση της κολπικής μηχανικής λειτουργίας [2][3][4][5]. Αυτή η αρρυθμία χαρακτηρίζεται στο ΗΚΓ από την απουσία συνεπών κυμάτων P πριν από κάθε σύμπλεγμα QRS, αντ' αυτού υπάρχουν γρήγορες ταλαντώσεις που καταγράφονται ως ακανόνιστα σχηματιζόμενα «f» κύματα και ποικίλουν σε μέγεθος, σχήμα, και σε συγχρονισμό και υπάρχει συνήθως μια ακανόνιστη κοιλιακή συχνότητα [2][3][4][5]. Δηλαδή Ο κόλπος σταματά να συμβάλει καθώς αρχίζει και σχίζεται ή να τρεμουλιάζει και έτσι γίνεται ανεπαρκής η πλήρωση των κοιλίων διαταράσσοντας τη κοιλιακή λειτουργία, και στη συνέχεια, τη καρδιακή παροχή. [4][5][3][2]

Με βάση τα ανωτέρω όταν ο φλεβοκομβικός ρυθμός παύει να είναι η κινητήρια δύναμη της καρδιάς, η κοιλία και οι αποκρίσεις γίνονται ακανόνιστες, αντανακλώντας τη χαοτική ηλεκτρική δραστηριότητα του κόλπου της .Οι ακανόνιστες κοιλιακές συστολές, που έχουν καταστεί είτε υπερβολικά γρήγορες ή πολύ αργές, μειώνουν την καρδιακή αντλία, οδηγώντας σε μια ποικιλία συμπτωμάτων που συνήθως αποδίδονται σε αιμοδυναμικές διακυμάνσεις [4]. Παρόλαυτα αξίζει να σημειωθεί πως η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνά πιο σημαντική ως ένα σημάδι της υποκείμενης νόσου παρά ως μια ασθένεια από μόνη της. [6]



Εικόνα 4 : Απεικόνιση ΚΜ

2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η κολπική μαρμαρυγή έχει αναγνωριστεί ως μία κοινή/συχνή διατηρούμενη καρδιακή αρρυθμία που καταγράφτηκε για πρώτη φορά το 1909 μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος και εμφανίζεται στο 1-2% του γενικού πληθυσμού [7] [8] [2] [4] [9] [10] [11]. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει εμφανές ότι είναι μια σημαντική αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας και είναι η πιο κοινή και σημαντική κλινική αρρυθμία που σχετίζεται με αιτία εισαγωγών στο νοσοκομείο [7] [4].

Μεγάλο μέρος της επιδημιολογίας της κολπικής μαρρμαρυγής προέρχεται από δεδομένα κυρίως από λευκούς πληθυσμούς, καθώς οι πληροφορίες σχετικά με την κολπική μαρμαρυγή από μη-Καυκάσιους πληθυσμούς είναι λιγότερο καλά μελετημένη [9] [8] [2]. Νοσοκομειακά δεδομένα μπορεί να δώσουν μια λανθασμένη εικόνα της κλινικής επιδημιολογίας της κολπικής μαρμαρυγής, δεδομένου ότι μόνο το ένα τρίτο των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή μπορεί στην πραγματικότητα να έχουν εισαχθεί στο νοσοκομείο [2]**.** Ωστόσο με βάση τα υπάρχοντα επιδημιολογικά στοιχεία η κολπική μαρμαρυγή έχει μια επικράτηση πάνω των 2,2 εκατ. στις Ηνωμένες Πολιτείες με 160.000 νέες περιπτώσεις να διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο ενώ είναι η πιο κοινή αιτία εμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου, υπολογίζοντας περίπου 75.000 επεισόδια το χρόνο και οδηγεί στις περισσότερες εισαγωγές νοσοκομείων από οποιαδήποτε άλλη ασθένεια [7] [11] [4]. Παράλληλα πάνω από 6 εκατομμύρια Ευρωπαίοι υποφέρουν από αυτή την αρρυθμία [8].

Η συχνότητα είναι υψηλότερη σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, στους οποίους ο κίνδυνος για την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής σχετίζεται με την προχωρημένη ηλικία και ο επιπολασμός της υπολογίζεται σε τουλάχιστον στο διπλάσιο στα επόμενα 50 χρόνια, καθώς ο πληθυσμός γερνάει [11] [8] [4] [9]. Ο δια βίου κίνδυνος εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής είναι 1 στις 4 (περίπου 25%) μετά την ηλικία των 40 ετών και η συχνότητα εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής φαίνεται να παρουσιάζει αύξηση (13% κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες) [11] [8]. Το 1982, η συχνότητα εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής σε άτομα άνω των 22 ετών ήταν 2%, που είναι ελαφρώς πιο συχνή στους άνδρες (2,2%) από ό, τι στις γυναίκες (1,7%).

Η πιο πρόσφατη καρδιοαγγειακή μελέτη (Cardiovascular Health Study) για τους Αμερικανούς ανέδειξε πως ο επιπολασμός ήταν 0,5% για τους ασθενείς με εύρος ηλικίας 50-59 ετών [3] [1], για άτομα άνω των 65 ετών ανέφερε συχνότητα περίπου 5% [3] και σχεδόν 9% συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς με εύρος ηλικίας 80-89 ετών [3] [1]. Με κάθε δεκαετή αύξηση της ηλικίας αυξάνεται ταυτόχρονα σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης κολπικής μαραμρυγής κατά αναλογίες πιθανοτήτων από 2,1 (1,8 έως 2,5) για τους άνδρες και 2,2 (1,9 έως 2.6) για τις γυναίκες [4]. Αντίθετα, η κολπική μαρμαρυγή είναι πολύ σπάνια σε βρέφη και παιδιά, εκτός αν είναι παρούσα ταυτόχρονη δομική ή συγγενή καρδιοπάθεια [2].

Η κολπική μαρμαρυγή από μόνη της είναι ένας ανεξάρτητος συνεργάτης στη θνησιμότητα, τη νοσηρότητα και την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής. Υπολογίζεται ότι περίπου 3 εκατομμύρια άτομα στις ΗΠΑ θα έχουν κολπική μαρμαρυγή μέχρι το 2020. Επιπρόσθετα, ο Miyasaka και οι συν. υποστήριξαν ότι 15,9 εκατομμύρια άνθρωποι στις ΗΠΑ θα έχουν ΚΜ εώς το 2050, αυτά τα δεδομένα παρέχουν μια προειδοποίηση πως η κολπική μαρμαρυγή είναι σίγουρα η νέα επιδημία [10].

2.3. ΜΟΡΦΕΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Η μεγάλη ποικιλομορφία ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις που παρουσιάζει η κολπική μαρμαρυγή επιφέρει μεγάλη σύγχυση στο διαχωρισμό και την ταξινόμηση των κλινικών μορφών της [12]. Στην τρέχουσα βιβλιογραφία γενικά υποδιαιρείται σε δύο κατηγορίες τη χρόνια και την παροξυσμική:

2.3.1. Παροξυσμική :

Η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή περιγράφει τις περιπτώσεις στις οποίες τα επεισόδια ΚΜ μπορεί να είναι παροξυσμικά και να τερματίζονται αυθόρμητα (συνήθως μέσα σε 48 ώρες [8])[2]. Στην παροξυσμική μορφή της κολπικής μαρμαρυγής, τα επεισόδια είναι συνήθως αυτο-τερματιζόμενα ή επίμονα [3]. Τα τελευταία μπορεί να απαιτήσουν επείγουσα ιατρική, φαρμακευτική ή ηλεκτρική, παρέμβαση αλλά συνήθως τερματίζονται αυθόρμητα (η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, αν και αυτοτερματιζόμενη, μπορεί να είναι επαναλαμβανόμενη και χαρακτηρίζεται από τα γνωρίσματα του όρου «οξεία ΚΜ» [3][4]. Η παροξυσμική ΚΜ εναλλάσσεται με περιόδους φλεβοκομβικού ρυθμού, (το σήμα κατατεθέν της

παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής) [4]. Μια περίοδος των 7 ημερών, έχει προταθεί ως σημείο αποκοπής για να διαφοροποιήσει τη παροξυσμική (<7 ημέρες) από τη χρόνια κολπική μαρμαρυγή (> 7 ημέρες) [3][6][4].

2.3.2. Χρόνια :

Ο όρος χρόνια περιγράφει την κολπική μαρμαρυγή στην οποία τα επεισόδια διαρκούν για αρκετές ημέρες ή χρόνια και αναφέρεται επίσης ως εδραιωμένη (established ΚΜ)[3][12]. Η χρόνια κολπική μαρμαρυγή μπορεί να είναι το τελικό στάδιο της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής [3]. Η διάκρισή της γίνεται με βάση τη διάρκεια του επεισοδίου και τον τρόπο ανάταξης εφόσον αυτός επιτύχει.

- Ο όρος **μόνιμη** σημαίνει ότι η κολπική μαρμαρυγή έχει παρουσία για μεγάλο χρονικό διάστημα (που ορίζεται ως περισσότερο από ένα χρόνο) ή εγκαθιστάται μόνιμα [2][3][12]. Στη περίπτωση της μόνιμης ΚΜ θεωρείται πως η ανάταξη δεν ενδείκνειται ή ότι μία ή πολλές προσπάθειες για την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού έχουν αποτύχει ή όταν ο γιατρός και ο ασθενής έχουν αποφασίσει ότι καμία τέτοια προσπάθεια δε πρέπει να γίνει [6][3][12].
- Η **εμμένουσα** AF συνεχίζεται μέχρι κάποιο μέτρο να ληφθεί (ηλεκτρική ή φαρμακευτική ανάταξη) για την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού που θα έχει και ως αποτέλεσμα τον τερματισμό της [2][6][4]. Ο επιτυχής τερματισμός της ΚΜ δεν μεταβάλλει την κατηγοριοποίηση της εμμένουσας ΚΜ σε αυτούς τους ασθενείς.[2]

Αξίζει να αναφερθούν και οι παρακάτω περιπτώσεις ΚΜ:

- **Μονήρης** ΚΜ είναι ένας χρήσιμος όρος που εισήχθη το 1954 για να περιγράψει ένα σύνδρομο που είχε ήδη αναγνωριστεί. Ορίζεται ως η ΚΜ χωρίς καμία εμφανή δομική καρδιακή νόσο ή συστηματικές νόσους ή οποιαδήποτε άλλη ανιχνεύσιμης αιτιολογία , και ο ασθενής χαρακτιρίζεται από ένα κανονικό κλινικό ιστορικό, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακος και, πιο πρόσφατα, από ένα κανονικό υπερηχοκαρδιογράφημα [2][3][6]. Τα χαρακτηριστικά της μονήρους ΚΜ είναι ταυτόσημα με εκείνα των δευτεροπαθών ΚΜ[12].
- Ένα πρότυπο της **οικογενούς** κολπικής μαρμαρυγής έχει αναγνωριστεί για πάνω από μισό αιώνα και οφείλεται στη κληρονομικότητα ενός γονίδιου [12][6]. Οι πάσχοντες έχουν συνήθως ανατομικά φυσιολογική καρδιά, ώστε αυτή η κατάσταση δεν μπορεί εύκολα να διαχωριστεί από άλλες μορφές των μονήρων ΚΜ. Επομένως, είναι λογικό να το θεωρούν ως ένα υποσύνολο των μονήρων ΚΜ [6]. Τα χαρακτηριστικά της αρρυθμίας παραμένουν όμοια με εκείνα των άλλων μορφών [12].

Ταξινόμηση των υποκατηγοριών της ΚΜ		
Ορισμοί ΄	Κλινικά Χαρακτηριστικά	Μοτίβο
Αρχικό επεισόδιο **Επαναλαμβανόμενη** **(Επεισόδιο που διαγνώστηκε πρώτη φορά)**	**Συμπτωματική** **Ασυμπτωματική (διαγνώστηκε πρώτη φορά)** **Έναρξη άγνωστη (διαγνώστηκε πρώτη φορά)**	**ή μη**
Παροξυσμική Επαναλαμβανόμενη	**Αυτόματη ανάταξη <7 ημερών, συνήθως<48 ωρών**	
Εμμένουσα Επαναλαμβανόμενη	**Μη αυτόματη ανάταξη >7 ημερών** **ή προηγούμενη καρδιοανάταξη**	
Μόνιμη	**Μη τερματιζόμενη** **Τερματιζόμενη αλλά υπήρξε υποτροπή** **Καμία προσπάθεια καρδιοανάταξης**	**Εδραιωμένη**
Πίνακας από S. Le´vy, A. J. Camm, S. Saksena και συν International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation.		

2.4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Υπάρχουν σημαντικά στοιχεία που δείχνουν ότι οι περισσότερες κολπικές μαρμαρυγές σχετίζονται με την επανείσοδο. Σε αντίθεση με άλλες αρρυθμίες στις οποίες ένα μόνο κύκλωμα αναγνωρίζεται [3].

2.4.1. Η υπόθεση πολλαπλών κυματιδίων

Σύμφωνα με την υπόθεση πολλαπλών κυματιδίων, η ΚΜ διαιωνίζεται από τη συνεχή αγωγή πολλών ανεξάρτητων κυματιδίων που διαδίδονται μέσω του κολπικού μυϊκού συστήματος με έναν φαινομενικά χαοτικό τρόπο. Όσο ο αριθμός των μετώπων των κυμάτων δεν μειώνεται κάτω από ένα κρίσιμο επίπεδο, τα πολλαπλά κυματίδια μπορεί να οδηγήσουν στη διατήρηση της παρατεταμένης ΚΜ καθώς προκαλούνται ανατομικές και ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές του κολπικού ιστού (π.χ., παρασυμπαθητική προκαλούμενη βράχυνση της κολπικής ανερεθιστικότητας), [9][8] [14]. Η σύγκρουση, και σύντηξη των μετώπων κύματος τείνουν να μειώνουν τον αριθμός τους.[8 ,14]

Τρία πρότυπα που προκαλούνται από τη κολπική μαρμαρυγή εντοπίστηκαν:
Τύπος Ι : διάδοση μοναδικού ευρέος κυματιδίου χωρίς ιδιαίτερη επιβράδυνση της ταχύτητας αγωγής.[12]
Τύπου ΙΙ : έδειξε ένα ή δύο μέτωπα μη ομοιογενώς μεταδιδόμενων κυμάτων λόγω περιοχών με βραδεία αγωγή ή με αποκλεισμό της αγωγής [12].

Τύπος ΙΙΙ : πολλαπλά κυματίδια ενεργοποίησης πολλαπλασιάζονται σε διαφορετικές κατευθύνσεις [3].

2.4.2. Εστιακή ΚΜ

Η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να έχει εστιακή προέλευση από κάποια μονήρη εστία η οποία εκπολώνεται με ταχύ ρυθμό, αν και πειραματικά δεδομένα δε συνηγορούν για την τεκμηρίωση αυτής της άποψης ως αποκλειστικού μηχανισμού έναρξης της ΚΜ. [12,14]

2.4.3. Γενετική προδιάθεση

Η ΚΜ έχει μία οικογενή συνιστώσα, ειδικά η ΚΜ της πρώιμης εκδήλωσης. Κατά τα τελευταία χρόνια, έχουν ταυτοποιηθεί ότι έχουν κληρονομηθεί πολυάριθμα καρδιακά σύνδρομα που συνδέονται με τη κολπική μαρμαρυγή [8].

2.5. ΑΙΤΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με μια ποικιλία καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι ταυτόχρονες ιατρικές παθήσεις συμβάλλουν στη διαιώνιση της κολπικής μαρμαρυγής και στη προώθηση ενός υποστρώματος που διατηρεί την ΚΜ .[8]

Παρακάτω εμφανίζονται επιγραμματικά ανά κατηγορία οι πιθανές αιτίες εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής:

- **ΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**
  - Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια σταθερή, ισχυρή πρόδρομη της ΚΜ [7][3][8].
  - Η ισχαιμική καρδιοπάθεια είναι λιγότερο πιθανό να συνδέεται με τη κολπική μαρμαρυγή [7].
  - Οι βαλβιδικές καρδιακές παθήσεις βρίσκονται περίπου στο 30% των ασθενών με ΚΜ [2][8][3]. Η ΚΜ που προκαλείται από διάταση του αριστερού κόλπου είναι μια πρώιμη εκδήλωση της μιτροειδούς και / ή παλινδρόμηση. [2]
  - Η στεφανιαία νόσος είναι παρούσα σε ≥ 20% του πληθυσμού της ΚΜ [8][3].
  - Καρδιομυοπάθειες, συμπεριλαμβανομένων των πρωτογενών ηλεκτρικών καρδιακών παθήσεων, φέρουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, ιδιαίτερα σε νέους ασθενείς.[8]
  - Η υπέρταση είναι ένας παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση της ΚΜ (που διαγνώσθηκε για πρώτη φορά) και με επιπλοκές, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο και η συστηματική θρομβοεμβολή [8].
  - Εκ γενετής ασθένεια και η περικαρδίτιδα είναι επίσης γνωστό ότι σχετίζονται

με τη κολπική μαρμαρυγή.
- Η κολπική μαρμαρυγή έχει σταθερά συσχετισθεί με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [7][3].
- Μεσοκολπική επικοινωνία συνδέεται με τη κολπική μαρμαρυγή σε 10-15% των ασθενών σε παλαιότερες έρευνες[8][3].
- Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που συνδέονται με τη κολπική μαρμαρυγή περιλαμβάνουν την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας [7][4].
- Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα τους νέους, η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία άλλης υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας [3].
- Η κολπική μαρμαρυγή είναι επίσης συχνή μετά από χειρουργική επέμβαση, ειδικά σε καρδιοθωρακικές επεμβάσεις , όπως η θωρακοτομή και η αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα [2].
- Άλλες συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς[8].

- **ΑΛΛΕΣ ΟΡΓΑΝΙΚΕΣ ΑΙΤΙΕΣ**

  - Μεταβολικές διαταραχές, μπορεί να παρουσιαστούν με κολπική μαρμαρυγή.[7]
  - Η υποξία, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, το άγχος, και η χειρουργική επέμβαση μπορεί να επισπεύσει την ΚΜ σε ευαίσθητα άτομα.
  - Ο διαβήτης έχει επίσης συσχετισθεί με την εμφάνιση της ΚΜ [2][7][4]. Ο σακχαρώδης διαβήτης που απαιτεί ιατρική θεραπεία βρίσκεται στο 20% των ασθενών με ΚΜ, και μπορεί να συμβάλει στην κολπική βλάβη.[8]
  - Έκδηλη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς μπορεί να είναι η μοναδική αιτία της κολπικής μαρμαρυγής και μπορεί να προδιαθέτει για ΚΜ και σχετιζόμενες επιπλοκές της.[8]
  - Σε μία μελέτη, η παχυσαρκία βρέθηκε να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη ΚΜ και βρίσκεται στο 25% των ασθενών ΚΜ [8].
  - Η πνευμονική εμβολή και η χρόνια πνευμονική νόσος είναι γνωστό ότι προκαλούν ΚΜ[7]
  - Η γήρανση του πληθυσμού αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής [8] και υπάρχει ένας αυξανόμενος επιπολασμός και συχνότητα εμφάνισης της ΚΜ με την αύξηση της ηλικίας[2].
  - Ο δείκτης μάζας σώματος δεν σχετίζεται σε μικρότερο βαθμό στην ανάπτυξη της κολπικής μαρμαρυγής[4].
  - Η χρόνια νεφρική νόσος είναι παρούσα στο 10-15% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή [8].
  - Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) βρίσκεται στο 10-15% στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή[8]

- **ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΑΙΤΙΕΣ**

Πολλές διατροφικές αιτίες και πολλοί παράγοντες του τρόπου ζωής έχουν επίσης συσχετιστεί με τη κολπική μαρμαρυγή. Αυτές περιλαμβάνουν υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ή κατανάλωση καφεΐνης και συναισθηματική ή σωματική καταπόνηση. Στην περίπτωση της αλκοόλης, η ΚΜ μπορεί να αναπτυχθεί ως συνέπεια της υπερβολικής λήψεως οινοπνεύματος σε μια σχετικά σύντομη χρονική περίοδο. Σε μια σειρά από νεότερους ασθενείς (ηλικίας <65 ετών) με νέα εμφάνιση ΚΜ, το αλκοόλ προκάλεσε ή συνέβαλε στην αρρυθμία στο 63% των περιπτώσεων [2].Το κάπνισμα, η άσκηση, το συναισθηματικό στρες, ο πυρετός, η ηλεκτροπληξία, η υποθερμία και το φύλο σχετίζονται με την ανάπτυξη της ΚΜ [4]. Η παχυσαρκία βρίσκεται στο 25% των ασθενών ΚΜ [8]. Η άπνοια κατά τον ύπνο, ειδικά σε συνδυασμό με την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, και τη δομική καρδιακή νόσο, μπορεί να είναι ένας παράγοντας για την παθοφυσιολογική ΚΜ [8].

2.6. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να είναι συμπτωματική ή ασυμπτωματική. Τόσο στη συμπτωματική και την ασυμπτωματική, τα επεισόδια της κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να συμβούν, στον ίδιο ασθενή [3]. Η κλινική παρουσίαση της ΚΜ είναι εξαιρετικά μεταβλητή, και κυμαίνεται από την πλήρη απουσία συμπτωμάτων εώς τη παρουσία συγκοπής, καρδιακής ανεπάρκειας, ή της αιμοδυναμικής κατάρρευσης του οργανισμού [4]. Στους περισσότερους ασθενείς, η κολπική μαρμαρυγή είναι συμπτωματική και αντιπροσωπεύει την πιο κοινή αρρυθμία που είναι υπεύθυνη για νοσηλείες σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη[3].

1) Οι καταγγελίες που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή περιλαμβάνουν τον ταχύ παλμό της καρδιάς που συχνά εκλαμβάνεται ως αίσθημα παλμών (σε κατάσταση ηρεμίας ή / και καθιζάνει από την άσκηση), πόνος στο στήθος, δύσπνοια στην κόπωση, ζάλη και κόπωση [3].

2) Η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να σχετίζεται με ακατάλληλη κοιλιακή χρονοτροπική ανταπόκριση. Σε μερικούς ασθενείς, ένας ανεξέλεγκτος ταχύς καρδιακός ρυθμός μπορεί να επάγει μυοκαρδιοπάθεια κοιλίας [3].

3) Η συγκοπή είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή της κολπικής μαρμαρυγής και είναι ιδιαίτερα συχνή σε ασθενείς με δυσλειτουργία του φλεβόκομβου ή κάποιας δομικής αποφρακτικής καρδιακής νόσου, όπως η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Τα συμπτώματα ποικίλουν ανάλογα με την κοιλιακή συχνότητα, την υποκείμενη λειτουργική κατάσταση της καρδιάς και τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής. Σε μερικούς ασθενείς, η μη κανονικότητα του ρυθμού της καρδιάς φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη γένεση των συμπτωμάτων.[3]

Η δύσπνοια, ο πόνος στο στήθος και το αίσθημα παλμών βρέθηκαν να είναι τα πιο κοινά συμπτώματα που παρουσιάζουν ασθενείς σε εισαγωγές έκτακτης ανάγκης με νέα διάγνωση ή προηγουμένως διαγεγνωσμένη ΚΜ στην Αγγλία ή τις ΗΠΑ. Η

ζαλάδα, η συγκοπή και η κόπωση παρουσιάζονται πιο σπάνια. Αξίζει να σημειωθεί πως σε 2 μελέτες το εγκεφαλικό αναφέρθηκε ως σύμπτωμα της ΚΜ και για τη μόλις εμφανιζόμενη ΚΜ αλλά και για ήδη διεγνωσμένη[2]

2.7. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Οι δυσμενείς επιπτώσεις της ΚΜ είναι το αποτέλεσμα των αιμοδυναμικών αλλαγών που συνδέονται με τον ταχύ και / ή ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, και τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές που σχετίζονται με μία προθρομβωτική κατάσταση ,που συνδέεται με την αρρυθμία [2].

Παρακάτω εμφανίζονται ανά κατηγορία οι επιπτώσεις στην υγεία και τη καθημερινότητα ενός ασθενούς που πάσχει απο κολπική μαραμαρυγη :

2.7.1. Επιπλοκές στην υγεία του ασθενή

- Ποσοστά θανάτου: Η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες για θάνατο [2]. Τα ποσοστά θανάτου διπλασιάζονται από την κολπική μαρμαρυγή, ανεξάρτητα από άλλους γνωστούς προγνωστικούς παράγοντες της θνησιμότητας.[8]
- Καρδιακή παροχή : Η έναρξη της ΚΜ μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της καρδιακής παροχής μέχρι 10-20%, ανεξάρτητα από τη κοιλιακή συχνότητα [2].
- Λειτουργία αριστερής κοιλίας (LV) : Η παρουσία των γρήγορων ακανόνιστων κοιλιακών ρυθμών μπορεί να ωθήσει ήδη σε μία κίνδυνο κοιλία και να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια.[2]
- Καρδιακή ισχαιμία : Μια ανεξέλεγκτη ταχύτητα ΚΜ μπορεί να επισπεύσει μία καρδιακή ισχαιμία.[2]
- Εγκεφαλικό επεισόδιο: Η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με μία προθρομβωτική κατάσταση που οδηγεί σε μια προδιάθεση για σχηματισμό θρόμβου (θρομβογένεση). Αυτή η προθρομβωτική κατάσταση προδιαθέτει για εγκεφαλικά και θρομβοεμβολικά επεισόδια (πέντε φορές μεγαλύτερος κίνδυνος από ό, τι εκείνων των ανθρώπων που δεν έχουν ΚΜ)[2].

2.7.2. Επιπλοκές στην καθημερινότητα του ασθενή

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν σημαντικά φτωχότερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Η ποιότητα ζωής και η ικανότητα άσκησης είναι μειωμένη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή [8]. Η ΚΜ μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένη ανοχή στην άσκηση, καθώς και σε δυσλειτουργία της γνωσιακής λειτουργίας [2].

2.8. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Η ΚΜ μπορεί να παρουσιάσει στη διαμόρφωση της μια ευρεία ποικιλία καρδιακών και μη καρδιακών καταστάσεων, είναι συχνά συμπτωματική και μπορεί να παρουσιαστεί με ασαφή και μη ειδικά συμπτώματα. Πάρα πολύ συχνά, η ΚΜ ανιχνεύεται μόνο μετά αφού ο ασθενής παρουσιάσει σοβαρές επιπλοκές , όπως ένα εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια ή θρομβοεμβολή. Η αρχική διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής εξαρτάται από τη συμμετοχή σε συμπτώματα όπως δύσπνοια, αίσθημα παλμών, συγκοπή / ζάλη ή δυσφορία στο στήθος [2]. Ένα προσεκτικό ιστορικό θα πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή με κολπική μαρμαρυγή για να καθοριστεί η παρουσία και το είδος των συμπτωμάτων, οι συνθήκες εμφάνισής τους, το είδος της κολπικής μαρμαρυγής (για παράδειγμα παροξυσμικής, χρόνιας ή πρόσφατη εκδήλωση), η συχνότητα και η διάρκεια των επεισοδίων της συμπτωματικής κολπικής μαρμαρυγής, η ημερομηνία του πρώτου επεισοδίου, η διάρκεια του τρέχοντος ή τελευταίου επεισόδιου, και η προηγούμενη αγωγή φαρμάκου συμπεριλαμβανομένων της δοσολογίας, της διάρκεια της χορήγησης, το αποτέλεσμα του φαρμάκου και ποσοστό υποτροπής των συμπτωμάτων [3].

Μια πρόκληση που αποτελεί ταυτόχρονα και κλινικό πρόβλημα, είναι η πρόβλεψη και αναγνώριση της προαρρυθμίας νωρίς μετά την έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας, καθώς και την πρόληψη της καθυστερημένης προαρρυθμίας εκτός νοσοκομείου κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας[3].

Παρακάτω παρουσιάζονται περιληπτικά διάφοροι τρόποι διάγνωσης της ΚΜ που χρησιμοποιούνται στη κλινική πράξη:

- Αντικειμενικά ευρήματα : Η εξέταση του ασθενούς με το στηθοσκόπιο αποκαλύπτει την ακανόνιστη διαδοχή του καρδιακού ρυθμού [12].

- Δοκιμασία κοπώσεως : Η δοκιμασία κοπώσεως χρησιμοποιείται στη ΚΜ για να διαπιστωθεί κατά πόσο η φαρμακευτική αγωγή που παρέχεται στον ασθενή είναι ικανή να διατηρήσει τη κοιλιακή συχνότητα μέσα στα όρια της μέγιστης προβλεπόμενης καρδιακής συχνότητας για τα δεδομένα του ασθενή [12].

- Ακτινογραφία θώρακα : Ύστερα από την εισαγωγή πληθώρας νέων τεχνικών, η συμβολή της ακτινογραφίας δεν είναι ίδια με εκείνη των προηγούμενων ετών όσο αναφορά τη παροχή πληροφοριών για τη κατάσταση της καρδιάς, χρησιμοποιείται πλέον κυρίως ως εργαλείο για μια πρώτη εκτίμηση του καρδιοαναπνευστικού συστήματος [12].

- Ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση : Ένας ακανόνιστος παλμός θα πρέπει να αυξήσει πάντα την υποψία ΚΜ. Το ΗΚΓ είναι απαραίτητο για τη καταγραφή , τη

διάγνωση και την ανάλυση της κολπικής μαρμαρυγής [12][8]. (Κάθε αρρυθμία που έχει τα χαρακτηριστικά της κολπικής μαρμαρυγής στο ΗΚΓ και καταγράφεται, για ένα αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα στο12-απαγωγών ΗΚΓ, ή τουλάχιστον για 30 s σε μια λωρίδα ρυθμού, θα πρέπει να θεωρείται ως ΚΜ [12].)

- Συνεχής 24^{η} ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (Holter) : Ορίστηκε κάθε ηλεκτροκαρδιογραφική συσκευή εγγραφής που καταγράφει συνεχώς τη καρδιακή ηλεκτρική δραστηριότητα, ενώ ο ασθενής είναι σε θέση να κινείται σχετικά ελεύθερα χωρίς εμπόδια. Το περιπατητικό ΗΚΓ-περιλαμβάνει το Holter παρακολούθησης αλλά και εμφυτευμένα μέσα καταγραφής όπως προγραμματισμένους βηματοδότες που δημιουργούν μια συνεχή καταγραφή ΗΚΓ [8].

- Ηλεκτροκαρδιογράφημα γεγονότος (Event-ECG) : ορίστηκε κάθε ηλεκτροκαρδιογραφική συσκευή εγγραφής η οποία καταγράφει μόνο συγκεκριμένα γεγονότα, που προσδιορίζονται είτε αυτόματα από ένα πρόγραμμα λογισμικού για την ανίχνευση αρρυθμικών επεισοδίων ή με την έναρξη των συμπτωμάτων (όταν ο ασθενής ενεργοποιεί χειροκίνητα τη συσκευή για τη διάρκεια του συμπτωματικού επεισοδίου) , ή ένας συνδυασμός και των δύο. Η λειτουργία του είναι να καταγράφει τη καρδιακή ηλεκτρική δραστηριότητα, ενώ ο ασθενής είναι σε θέση να κινηθεί σχετικά ελεύθερα χωρίς εμπόδια [2].

Ηχοκαρδιογραφία:

Με το ηχοκαρδιογράφημα μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια το μέγεθος και η λειτουργικότητα των καρδιακών κοιλοτήτων , να εκτιμηθεί η ακεραιότητα των καρδιακών βαλβίδων και πολύ περισσότερο να διερευνηθεί η ύπαρξη ή όχι θρόμβων [12].

- Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα : Χρησιμοποιείται για να εντοπίσει τους παράγοντες κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και θεωρείται υποχρεωτικό για να αποφασίσει για το αν θα χορηγηθεί αντιθρομβωτική θεραπεία [12].
- Η ενδοοισοφαγική ηχοκαρδιογραφία: χρησιμοποιείται για να καθοδηγήσει τη καρδιοανάταξη ,μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και φλεβικής θρομβοεμβολής [12].

2.9. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Δύο είναι οι βασικές θεραπευτικές προσεγγίσεις που ακολουθούνται στη ΚΜ η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού και ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας**.**

- Η ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό :

  Η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού έχει πολλά πιθανά οφέλη , ανακούφιση από τα συμπτώματα των ασθενών, τη βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης και τη πιθανή μείωση του κινδύνου εμβολής. Η αυτόματη ανάταξη του φλεβοκομβικού ρυθμού παρατηρείται σε ποσοστό έως 48% των ασθενών με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή (μέσα σε 24 ώρες) σε ασθενείς με πρόσφατη έναρξη κολπικής μαρμαρυγής. Η διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας της αυτόματης ανάταξης σε φλεβοκομβικό ρυθμό και υπάρχει μία φθίνουσα τάση στην αυθόρμητη μετατροπή με την αύξηση της διάρκειας της κολπικής μαρμαρυγής [3].

- Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής:

  Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας μπορεί να ενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν στην αντιαρρυθμική θεραπεία για την πρόληψη υποτροπών ή ως εναλλακτική θεραπεία για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμου.
  Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής είναι μη επαρκώς καθορισμένος. Μπορεί να κριθεί από κλινικά συμπτώματα, αλλά επίσης και από ΗΚΓ κριτήρια [3].

Καρδιακή συχνότητα vs φλαβοκομβικού ρυθμού

Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας περιλαμβάνει τη χρήση χρονοτροπικών φαρμάκων ή ηλεκτροφυσιολογικές / χειρουργικές επεμβάσεις για τη μείωση του ταχύ καρδιακού ρυθμού (κοιλιακή συχνότητα) που βρίσκεται συχνά σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Μολονότι ο κόλπος συνεχίζει να σκίζεται με αυτή τη στρατηγική, παρ 'όλα αυτά πιστεύεται ότι είναι μια αποτελεσματική θεραπεία, καθώς βελτιώνει τα συμπτώματα και μειώνει τον κίνδυνο που σχετίζεται με τη νοσηρότητα. Ωστόσο, η εμμονή της αρρυθμίας συμβάλλει στην ύπαρξη κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Αυτός ο κίνδυνος μειώνεται με τη χορήγηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων [2].

Ο έλεγχος φλεβοκομβικού ρυθμού περιλαμβάνει τη χρήση της φαρμακολογικής ή ηλεκτρικής καρδιοανάταξης ή ηλεκτροφυσιολογικές / χειρουργικές επεμβάσεις για να μετατρέψει την αρρυθμία που συνδέεται με κολπική μαρμαρυγή σε φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι ασθενείς που η καρδιομετατροπή πραγματοποιήθηκε με επιτυχία γενικά τους έχουν χορηγηθεί αντιαρρυθμικά φάρμακα μακροπρόθεσμα για να βοηθήσει στην πρόληψη της υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής. Οι στρατηγικές ελέγχου του ρυθμού απαιτούν επίσης την κατάλληλη διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας για τη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και θρομβοεμβολικών επεισοδίων [2].

2.9.1. ΕΙΔΗ ΑΝΑΤΑΞΗΣ:

- **Φαρμακολογική ανάταξη:** η φαρμακολογική θεραπεία στοχεύει στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού και μπορεί να παίζει ρόλο σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μικρότερη από 48 ώρες διάρκεια δεδομένου ότι το ποσοστό επιτυχούς μετάταξης πέφτει δραματικά, όταν η αρρυθμία έχει διαρκέσει περισσότερο [3]. Περιλαμβάνει τη χρήση διαφόρων αντιαρρυθμικών φαρμάκων, μερικά από τα οποία μπορούν επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού [2]. Όταν η κολπική μαρμαρυγή υπερβαίνει σε διάρκεια τις 48 ώρες, η τρέχουσα σύσταση είναι η αντιπηκτική θεραπεία για 3 εβδομάδες πριν επιχειρηθεί η μετατροπή αρρυθμίας για την αποτροπή εμβολικών επεισοδίων. Εάν η κολπική μαρμαρυγή επιμένει για περισσότερο από 48 ώρες, η αποτελεσματικότητα της φαρμακολογικης καρδιοανάταξης μειώνεται και ηλεκτρική καρδιομετατροπή είναι η πιο πιθανή θεραπεία για να είναι επιτυχής [3].

Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής παρουσιάζονται επιγραμματικά παρακάτω:

-Φαρμακολογική θεραπεία για την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού
Ομάδα ΙΑ: η κινιδίνη, η δισοπυραμίδη, η προκαϊναμίδη
Ομάδα ΙC: η φλεκαϊνίδη, η προπαφενόνη
Ομάδα ΙΙΙ: η αμιωδαρόνη, η σοταλόλη
Νεότερα αντιαρυθμικά φάρμακα ομάδας ΙΙΙ: η ibutilide, η dofetilide , η azimilide

- Φαρμακολογική θεραπεία τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας
Η διγοξίνη, η διγιτοξίνη, η ουαμπαίνη, οι β-Αγρεγενικοί αναστολείς, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, η βεραπαμίλη, η διλτιαζέμη, η μπεπριδίλη [12].
Η αντιαρρυθμική θεραπεία μετά την ανάταξη πρέπει να συνεχιστεί καθώς οι υποτροπές στη ΚΜ είναι συχνές και με τη θεραπεία τα ποσοστα υποτροπής είναι χαμηλότερα[2].

- **Ηλεκτρική ανάταξη:** μπορεί να ενδείκνυται σε ασθενείς με επίμονο επεισόδιο της κολπικής μαρμαρυγής (μη αυτό-τερματιζόμενο), που σχετίζεται με αιμοδυναμική επιδείνωση, είτε μετά από αποτυχία της φαρμακολογικής καρδιοανάταξης ή ως θεραπεία πρώτης γραμμής [2][3]. Η εξωτερική (διαθωρακική) άμεση ηλεκτρική ανάταξη ρεύματος παραμένει η τεχνική επιλογής για την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή. Τα ποσοστά επιτυχίας απο εξωτερική καρδιοανάταξης κυμαίνονται από 65% έως 90%. Οι ηλεκτρικές εξωτερικές καρδιοανάταξεις είναι μια απλή, αποτελεσματική και ασφαλή τεχνική με την προϋπόθεση ότι εκτελείται υπό κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή [3].

2.9.2. ΆΛΛΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ:

- Αντιπηκτική αγωγή για την αποκατάσταση του κολπικού ρυθμού

Η αντιπηκτική αγωγή είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας για τη προφύλαξη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή [11]. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή διάρκειας 48h ή περισσότερο, χορηγούνται από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα για τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν και ένα μήνα μετά τη καρδιοανάταξη για την αποφυγή του σχηματισμού θρόμβων στους μαρμαραίνοντες κόλπους [12][3]. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η αντιπηκτική αγωγή πριν από την καρδιοανάταξη αποτέλεσε στην λυση στα προβλήμα της δημιουργίας θρόμβου του αριστερού κόλπου και στη μείωση των εμβολικών επιπλοκών μετά από καρδιοανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής. [2]

Μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση συνδυάζει την αντιπηκτικη αγωγή με την ενδοοισοφαγική ηχοκαρδιογραφία [2] σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή περισσότερο από 48 ώρες, μια στρατηγική η οποία μειώνει τη διάρκεια της νοσηλείας και μπορεί να είναι οικονομικά αποδοτική [2][3]. Σε περίπτωση απουσίας ενδοκαρδιακού θρόμβου, γίνεται πρώιμη καρδιοανάταξη. Όταν ένας θρόμβος ανιχνεύεται, λαμβάνεται αντιπηκτικη αγωγή για 6 εβδομάδες ή περισσότερο και η ενδοοισοφαγική ηχοκαρδιογραφία επαναλαμβάνεται. Αν ο θρόμβος παύει να υφίσταται, πραγματοποιείται απευθείας ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Κατά κανόνα, η επιμονή ενός θρόμβου αποτελεί αντένδειξη για την καρδιοανάταξη. Αντιπηκτικά φάρμακα είναι η βαραφίνη και η ασπιρίνη[3]

-Pill-in-the-pocket treatment

Μερικοί ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή μπορεί να έχουν παροξυσμούς σπάνια. Σε αυτούς τους ασθενείς, η συνεχής χρήση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων για την καταστολή παροξυσμών δεν μπορεί να δικαιολογηθεί.[2]

2.9.3. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

- **Cox maze**

Δεδομένου ότι η κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών διαδρομών επανεισόδου τόσο στον αριστερό και στο δεξιό κόλπο , η τεχνική αυτή μειώνει ένα κομμάτι μάζας στον αριστερό και δεξιό κόλπο για την πρόληψη της συντήρησης της κολπικής μαρμαρυγής [13][3]. Ο Cox και οι συν. ανέπτυξαν μια διαδικασία που βασίζεται στην αρχή ενός λαβύρινθου. Αυτή η τεχνική θέτει πολλές κατάλληλες τομές στους κόλπους, και στις κολπικές αποφύσεις εκτέμνει και απομονώνει τις πνευμονικές φλέβες με σκοπό την απόκτηση τμήματων που κανένα εκ των οποίων να είναι αρκετά μεγάλο ώστε να διατηρήσει την κολπική μαρμαρυγή. Επιπλέον, οι τομές αυτές θα κατευθύνουν τους φλεβοκομβικούς παλμούς

σε όλα τα μέρη του κόλπου συμπεριλαμβανομένου του κολποκοιλιακού κόμβου και μπορεί να αποκαταστήσουν τη κολπική συσταλτική λειτουργία. [3]

- **Τεχνητή βηματοδότηση**

Η τεχνητή βηματοδότηση εξελίχθηκε με στόχο να αντιμετωπίσει τις διαταραχές της παραγωγής και αγωγής του ερεθίσματος καθώς και τις συνέπειες αυτών των διαταραχών. Για να αντιμετωπίστουν οι διαταραχές αυτές πραγματοποιούν παράκαμψη του νοσούντος φλεβοκόμβου ή/ και του κολποκοιλιακού κόμβου με την εφαρμογή ηλεκτροδίου βηματοδότησης και την έναρξη της εκπόλωσης από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας [12].
Είδη της τεχνητής βηματοδότησης αποτελούν:
-η μονοεστιακή κολπική ή/και κοιλιακή βηματοδότηση
-πολυεστιακή κολπική βηματοδότηση [12].

- **Κολπικός απινιδωτής**

Ο φλεβοκομβικός ρυθμός μπορεί να αποκατασταθεί με την επαναλαμβανόμενη εξωτερική ηλεκτρική ή φαρμακολογική καρδιοανάταξη [3]. Ο κολπικός απινιδωτής πρόκειται για την εφαρμογή εσωτερικής συσκεύης που πραγματοποιεί επανειλλημένες ηλεκτρικές καρδιομετατροπές με χαμηλή ενέργεια ως εναλλακτική μέθοδο για την αντιμετώπιση των ανθιστάμενων περιπτώσεων ΚΜ [3][12]. Η χρήση ενός κολπικού απινιδωτή με ενεργοποιημένη τη λειτουργία απινιδωτή σχετίζεται με μειωμένη επιβάρυνση της ΚΜ και σε μείωση του αριθμού των εισαγωγών σε νοσοκομείο σε σχέση με όταν η λειτουργία του απινιδωτή είναι απενενεργοποιημένη [2].

- **Τροποποίηση του κολποκοιλιακού κόμβου**

Ο κολποκοιλιακός κόμβος έχει ανατομικές και ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες που επηρεάζουν τη ΚΜ. Στη μέθοδο τροποποίησης του κολποκοιλιακού κόμβου γίνεται προσπάθεια εξεύρεσης περιοχής όπου θα επιτρέπεται η χορήγηση ηλεκτρικής εκκένωσης παράλληλα με την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος χωρίς να δημιουργηθεί βλάβη στον κολποκοιλιακό κόμβο.[12]

- **Κατάλυση του κόλπου**

Αποβλέπει στο να περιορίσει την κολπική μάζα που είναι διαθέσιμη να συντηρήσει τα μικροκυκλώματα επανεισόδου για να εγκατασταθεί η ΚΜ [12]. Η κατάλυση κόλπου πραγματοποιεί καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες και δημιουργεί γραμμικά μη αγώγιμα εμπόδια για την πρόληψη της ενδο-κολπικής επανεισόδου που είναι υπεύθυνη για τη κολπική μαρμαρυγή.[3]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[2] «ATRIAL FIBRILLATION-National clinical guideline for management in primary and secondary care», Rudolf M.,Lip G. ,Camm j. ,Davis M. , Bakhshi L. , Deacon R. , Dewar R. ,Fotherby M., Fisher J., Ford B. , Hughes M., Kendall S., Mann C. , McRobbie D., Nherera L., Rogers S., Rose P., Rose P. , Sayers F., Smith D., Sulke N., 2006, Royal College of Physicians.

[3] «Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management», Le´vy S., Breithardt G.,. Campbell R. W. F, Camm A. J., Daubert J.-C., Allessie M., Aliot E., Capucci A., Cosio F., Crijns H., Jordaens L., Hauer R. N. W., Lombardi F., Lu¨ deritz B. , 1998, European Heart Journal.

[4] « Atrial fibrillation: Epidemiology, Mechanisms, and Management», Sra J, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, Cooley R, Akhtar M.,

[5] «International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation», Le´vy S., Camm A. J., Saksena S., Aliot E., Breithardt G., Crijns H., Davies W., Kay N., Prystowsky E., Sutton R., Waldo A., Wyse D. G., 2003, Elsevier Science Ltd

[6] «Classification of Atrial Fibrillation» Gallagher M. M., Camm J., 1998, Excerpta Medica

[7] «Epidemiology and Mechanism of Atrial Fibrillation and Atrial Fluttter» Carom A.J. , Obel O. A., 1996 , Excerpta Medica

[8] «Guidelines for the management of atrial fibrillation» Camm A. J., Paulus K.,. Lip G. Y.H, Schotten U., Savelieva I., Ernst S., Van Gelder I. C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R. , De Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohloser S. H., Kolh P., Le Heuzey J.-Y. , Ponikowski P., Rutten F. H., 2012, European Heart Journal.

[9] «Management of Atrial Fibrillation: Therapeutic Options and Clinical Decisions» Prystowsky E. N. , 2000, Excerpta Medica.

[10] «Atrial fibrillation—the growing epidemic», Lip G. Y. H., Kakar P., Watson T., 2007

[11] «Atrial Fibrillation in Heart Failure: A Comprehensive Review», Deedwania P. C., Lardizabal J. A., 2010, Elsevier.

[12] «Κολπική μαρμαρυγή από τη σκοπιά του Κλινικού Καρδιολόγου» , Θεοχάρης Κ. ΣΤ. , Καραβίδας Α. Ι., Χαρμπης Π., 2001, Παρισιάνου Α.Ε.

[13] «Management of atrial fibrillation», Lip G. Y. H., Tse H.-F.

[14] «Circulation», Fuster V.,. Rydén L. E., Cannom D. S., Crijns H. J., Curtis A.B., Ellenbogen K. A., Halperin J. L., Le Heuzey J.-Y., Kay G. N., Lowe J. E., Olsson S. B., Prystowsky E.N., Tamargo J.L., Wann S., 2006, American Heart Association.

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΟΙ ΙΣΤΟΤΟΠΟΙ

[1] www.incardiology.gr

ΕΝΟΤΗΤΑ ΤΡΙΤΗ
ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τα νατριουρητικά πεπτίδια (NP) είναι μια οικογένεια πεπτιδικών ορμονών που συντίθενται εντός των κόλπων και των κοιλιών [9,19]. Παράγονται στους καρδιακούς κόλπους και τις κοιλιές σε καταστάσεις διάτασης , καρδιακής ανεπάρκειας , ισχαιμικής βλάβης ή ακόμα και αρρυθμίας [19] και ενεργούν στους διάφορους ιστούς του σώματος [12]. Αποτελούν τους φυσικούς ανταγωνιστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης και εμπλέκονται στη μακροχρόνια ρύθμιση του ισοζυγίου του νατρίου και ύδατος, του όγκου του αίματος και της αρτηριακής πίεσης [9,19] (δηλαδή συμβάλλουν στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και των υγρών του οργανισμού [6]). Οι κύριες βιολογικές δράσεις των παραπάνω πεπτιδίων συνίστανται στην προαγωγή της διούρησης, της νατριούρησης και της αγγειοδιαστολής , στοχεύοντας στη μείωση του εξωκυττάριου όγκου και της αρτηριακής πίεσης. Η καίρια ανατομική τους θέση στους καρδιακούς κόλπους τους δίνει τη δυνατότητα άμεσης «αίσθησης» των μεταβολών του κυκλοφορούντος αίματος. Τα επίπεδα τους στο αίμα είναι ευθέως ανάλογα της βαρύτητας της υποκείμενης βλάβης, γι' αυτό και χρησιμοποιούνται ως δείκτες πρόγνωσης , διάγνωσης αλλά και παρακολούθησης της εφαρμοζόμενης θεραπευτικής αγωγής [19].

Η υπόνοια περί της εκκριτικής ικανότητας του κολπικού μυοκαρδίου υπήρχε από το 1956 [19,1]. Οι πρώτες μελέτες χρησιμοποιώντας το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξαν ότι κόκκοι παρόμοιοι με εκείνους των ενδοκρινών αδένων βρέθηκαν στα κύτταρα των κόλπων [1] , οι οποίοι ονομάστηκαν από τον Αργεντίνο Sergio Benscosme «ειδικά κολπικά κοκκία» (specific atrial granules) [19]. Εκείνη την εποχή, η βασοπρεσίνη και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης- αλδοστερόνης ήταν γνωστά ως ρυθμιστές της νατριούρησης, αλλά θεωρήθηκε ότι υπήρχε και ένας άλλος παράγοντας (που ονομάζεται «τρίτος παράγοντας»), ο οποίος συμμετέχει στην νατριούρηση. Ήταν επίσης γνωστό από μια κλινική άποψη ότι η νατριούρηση συμβαίνει μετά από υπερκοιλιακές επιθέσεις, που πρότεινε ότι αυτός ο «τρίτος παράγοντας» συνδεόταν με την καρδιά [1]. Το 1981 οι Adolfo de Bold και συν. διαπίστωσαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση εκχυλισμάτων κολπικού μυοκαρδίου σε ποντικιά προκαλούσε αύξηση της απέκκρισης νατρίου από τους νεφρούς κατά 30 φορές , αύξηση του όγκου των ούρων κατά 10 φόρες και διπλασιασμό της απέκκρισης καλίου [19]. 'Τρία χρόνια αργότερα η αμινοξική δομή του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου προσδιορίστηκε [7], οι συγγραφείς θεώρησαν ότι στο εκχύλισμα του κόλπου υπήρχε κάποιος νατριουρητικός παράγοντας που τον ονόμασαν κολπικό νατριουρητικό παράγοντα (atrial natriuretic factor, ANF). Το 1988, μια δεύτερη σχετική ένωση προσδιορίστηκε, αυτή ονομάστηκε ως νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου διότι εντοπίστηκε για πρώτη φορά στον εγκέφαλο

χοίρου. Σύντομα κατέστη σαφές, ωστόσο, ότι η κύρια πηγή αυτού του πεπτιδίου ήταν η καρδιακή κοιλία και όχι ο εγκέφαλος, και το νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου ονομάζεται τώρα μερικές φορές Β τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο [7], για να μειώσει τη παραπλανητική φύση της ονοματολογίας του ως νευρικός παράγοντας [1]. Το 1990 ένα τρίτο νατριουρητικό πεπτίδιο προσδιορίστηκε, και προκειμένου να διατηρηθεί η αλφαβητική ονοματολογία ονομάστηκε C τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο. Αν και του τύπου -C νατριουριτικό πεπτίδιο ,όπως του τύπου -Β, αρχικά εντοπίστηκε στο νευρικό σύστημα, αυτό βρέθηκε αργότερα να είναι παρόν σε υψηλή συγκέντρωση στο αγγειακό δένδρο, ειδικά το ενδοθήλιο. [7]

Τα κυριότερα νατριουρητικά πεπτίδια είναι:
- το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP=28 ΑΜΙΝΟΞΕΑ) [19, 6,22,1,9]
- το νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου (BNP=32 ΑΜΙΝΟΞΕΑ) 19, 6,22,1,9]
- το νατριουρητικό πεπτίδιο – C (CNP=22 ΑΜΙΝΟΞΕΑ) 19, 6,22,1,9]
- και το νατριουρητικό πέπτιδιο- D(DNP = 38 αμινοξέα) το οποίο αναλύφθηκε στο στο δηλητήριο του φιδιού green mamba (dendroaspis angusticeps). [19, 6,22]

Εκτός των κύριων νατριουρητικών πεπτιδίων υπάρχουν και άλλα πεπτίδια με παρόμοια δομή και δράση τα οποία παράγονται στο γαστρεντερικό σωλήνα και στους νεφρούς των θηλαστικών και κατώτερων ζώων και είναι :
- η ουροδιλατίνη (urodilatin) ένα 32-πεπτίδιο που παράγεται στους νεφρούς από το ίδιο πρόδρομο μόριο με το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο ,
- η γουανιλίνη (GUANYLIN GN) και η ουρογουανιλίνη (UROGUANYLIN UGN), 15-πεπτίδιο και 16-πεπτίδιο, αντίστοιχα τα οποία παράγονται από το γαστρεντερικό βλεννογόνο ,
- η λεμφογουανιλίνη (lymphoguanylin) ένα 15-πεπτίδιο παρόμοιο με τη γουανιλίνη
- η ουρογουανιλίνη , που διαφέρει στο γεγονός ότι περιέχει μόνο τρία μόρια κυστεΐνης και ανακαλύφθηκε στον σπλήνα του opossum της Αμερικής (Didelphis virginiana)
- και η νεφρογουανιλίνη (renoguanylin) η οποία ανακαλύφθηκε στο νεφρό του χελιού Anguila Japonica
[19].

Ονοματολογία και δομή νατριουρητικών πεπτιδίων

Κύρια νατριουρητικά πεπτίδια
• Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP-99-126): 28 αμινοξέα (παράγεται στο μυοκάρδιο των κόλπων).
• Ουροδιλατίνη (Urodilatin=ANP-95-126): 32 αμινοξέα (παράγεται στους νεφρούς).
• Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP): 32 αμινοξέα (παράγεται στον εγκέφαλο και στο μυοκάρδιο των κοιλιών).
• C-νατριουρητικό πεπτίδιο (CNP): 22 αμινοξέα και 53 αμινοξέα (παράγεται στον εγκέφαλο, στο ενδοθήλιο και στους αυξητικούς χόνδρους).
• D-νατριουρητικό πεπτίδιο (DNP): 38 αμινοξέα (δηλητήριο φιδιού Dendroaspis Angusticeps)
Γουανυλικά πεπτίδια
• Γουανυλίνη (Guanylin): 15 αμινοξέα (παράγεται στον εντερικό βλεννογόνο).
• Ουρογουανυλίνη (Uroguanylin): 16 αμινοξέα (παράγεται στον εντερικό βλεννογόνο και στο νεφρό).
• Λεμφογουανυλίνη (Lymphoguanylin): 15 αμινοξέα (ανακαλύφθηκε στον σελήνα του opossum της Αμερικής Didelphis Virginiana, παράγεται στο λεμφικό ιστό).
• Νεφρογουανυλίνη (Renoguanylin): 16 αμινοξέα (ανακαλύφθηκε στο νεφρό του χελιού Anguila Japonica, παράγεται στον εντερικό βλεννογόνο και στο νεφρό)

Πίνακας από το επιστημονικό άρθρο: "Νατριουρητικά πεπτίδια ο συνδετικός κρίκος της καρδιακής με τη νεφρική και εντερική λειτουργία "
Ελληνική Νεφρολογία 2011

3.2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ (NPS) ΚΑΙ ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΩΝ ΕΙΔΩΝ

Πρόκειται για μια οικογένεια δομικά ομοίων πεπτιδικών νευρορμονών [17] . Το κύριο χαρακτηριστικό της κοινής δομής των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι ένας δακτύλιος, που αποτελείται από 17 αμινοξέα [4][12][19][17], σχηματίζεται από μία ενδομοριακή δισουλφιδική γέφυρα [4][8] μεταξύ δύο υπολειμμάτων κυστεΐνης[8] η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην δραστικότητα τους. Ο δακτύλιος εμφανίζει δύο προεκτάσεις που καταλήγουν σε ένα αμινικό (N- τερματικό) και σε ένα καρβοξυλικό άκρο (C-τερματικό) πέρας [4,22]. Το ενεργό, βιολογικά, πεπτίδιο αποτελεί το καρβοξυλικό πέρας του αρχικά παραγόμενου προ-πεπτιδίου , σε αντίθεση με το αμινικό πέρας του αρχικού πεπτιδίου το οποίο θεωρείται ανενεργό [19]. Τα νατριουρητικά πεπτίδια έχουν πολλά κοινά αμινοξέα, διαφέρουν όμως σημαντικά στη σύνθεση και το μήκος των δύο προεκτάσεων [4]. Εξυπηρετούν ως φυσιολογικοί ρυθμιστικοί ρόλοι στην ομοιόσταση του οργανισμού, επιδρώντας κυρίως στον έλεγχο των υγρών του σώματος και στην πίεση του αίματος [17].

Παρακάτω αναλύονται περιληπτικά τα κύρια είδη των νατριουρητικών πεπτιδίων έκτος του BNP που θα αναλυθεί εκτενέστερα σε άλλη υποενότητα.

3.2.1. Κολπικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο - (ANP, A-type Natriuretic peptide ANP)

Περίπου τρεις δεκαετίες μετά τα αρχικά πειράματα και τις πρόδρομες ανακοινώσεις, το 1984, αναγνωρίσθηκε τελικά η χημική δομή του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (‘atrial natriuretic peptide’, ANP). Το πεπτίδιο αυτό

προέρχεται από ένα πεπτίδιο προ-ορμόνη που απαρτίζεται από 126 αμινοξέα και μάλιστα από το άκρο 'C' της προορμόνης αυτής [18]. Το Pro-ANP διαχωρίζεται σε κολπικά κοκκία αποθήκευσης, και διασπάται μέσα σε ένα 98 αμινοξύ Ν-τερματικό θραύσμα (Ν-τερματικό ANP) και την 28 αμινοξέων ενεργή ορμόνη (ANP), κατά την απελευθέρωση στην κυκλοφορία του αίματος [15].

Πρόκειται για ένα πολυπεπτίδιο 28 συνολικά αμινοξέων , στη χημική δομή του οποίου περιέχεται ένας δακτύλιος 17 αμινοξέων συνδεδεμένος με δισουλφιδικό δεσμό μεταξύ δύο υπολειμμάτων κυστεΐνης, από τα οποία ξεκινούν δύο πεπτιδικοί βραχίονες που αποτελούνται από 5 και 6 αμινοξέα έκαστος, στις απολήξεις των οποίων υπάρχουν ομάδες *–COOH* και *-H2N* αντίστοιχα [18].

Το ANP παράγεται κυρίως από τα μυοκαρδιακά κύτταρα των κόλπων[8][19] στην καρδιά ενός υγιούς ενήλικα [8][4], με μικρές ποσότητες να παράγονται και από τα μυοκύτταρα των κοιλιών[4]. Σε καταστάσεις υπερτροφίας των κοιλίων[19] το ANP ελευθερώνεται από τους κόλπους και τις κοιλίες της καρδιάς, ως απάντηση στο τέντωμα (*stretch*) των τοιχωμάτων [4] , κατά την εμβρυϊκή ζωή και στα νεογνά παράγεται από το μυοκάρδιο των κοιλίων [19][8] με γρήγορη ελάττωση μετά την γέννηση [4]. Παράγεται επίσης και στον υποθάλαμο, από όπου πιστεύεται ότι ελέγχει την αρτηριακή πίεση, την ροή του αίματος μέσω του συμπαθητικού συστήματος, την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης, την συμπεριφορά της δίψας και την καρδιαγγειακή αιμόσταση. Επιπλέον, παράγεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στα οστά και στο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων [4]. Το ANP έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (2-5 λεπτά) [4] για αυτό ο προσδιορισμός του δε χρησιμοποιείται ευρέως για διαγνωστικούς σκοπούς.[19]

3.2.2. Ουροδιλατίνη - (Urodilatin)

Το 1988 οι Schultz – Knappe και οι συν. απομόνωσαν από τα ούρα φυσιολογικών ανθρώπων ένα νατριουρητικό πεπτίδιο όμοιο με το ANP το οποίο διέφερε ως προς το γεγονός ότι είχε 4 αμινοξέα περισσότερα από την πλευρά του Ν-τελικού άκρου, αποτελούμενο συνολικά από 32. Ονομάστηκε ουροδιλατίνη εξ αιτίας του γεγονότος ότι απομονώθηκε στα ούρα [19,4]. Στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι ενώ αποβάλλεται στα ούρα δεν ανευρίσκεται στο αίμα , γεγονός που υποδεικνύει τη δημιουργία του πεπτιδίου στο νεφρό [19,4].

Πειραματικές εργασίες έδειξαν την παραγωγή της στα κύτταρα του άπω νεφρώνα [4]. Στο νεφρό, δρα παρακρινικά στα κύτταρα του αθροιστικού σωληνάριου προκαλώντας νατριούρηση και διούρηση μέσω αναστολής του ευερέθιστου στην αμιλορίδη διαύλου νατρίου. Η αγγειοδιασταλτική της δράση στο νεφρό, εκδηλώνεται με διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου και των τοξοειδών αρτηριών. Στους πνεύμονες προκαλεί διαστολή στην πνευμονική κυκλοφορία και μείωση της ενσφήνωσης των τριχοειδών. Προκαλεί επίσης διαστολή των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των βρογχων [19].

Οι βιολογικές της δράσεις έχουν ως αντικείμενο εφαρμογής στη κλινική πράξη:

- Έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη καρδιακή ανεπάρκεια,
- στην οξεία νεφρική ανεπάρκεια (πτώση της αρτηριακής πίεσης και βραδυκαρδία),
- στη κύρωση του ήπατος, στην αντιμετώπιση των κρίσεων βρογχικού άσθαματος [19]

3.2.3. C-τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο - (CNP, C-type Natriuretic Peptide)

Το 1990 περίπου 9 χρόνια μετά την ανακάλυψη του ANP, του πρώτου νατριουρητικού παράγοντα ανακαλύφθηκε το τρίτο μέλος της οικογένειας αυτών των κολπικών πεπτιδίων που απομονώθηκε επίσης από τον εγκέφαλο και ονομάστηκε νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου C (‘central natriuretic peptide’, CNP) [18][19], σε συνέχεια της ονοματολογίας των 2 ήδη γνωστών πεπτιδίων [19]. Αρχικά απομονώθηκε από τον εγκέφαλο χοίρου. Στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο ενδοθήλιο των αγγείων και στα χονδροκύτταρα όπου εντοπίστηκε η τοπική παραγωγή του. Πιστεύεται, ωστόσο, ότι κυρίαρχη πηγή του είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα [19]. Πράγματι, τόσο το CNP, όσο και ο υποδοχέας του βρίσκονται στο περιφερειακό αγγειακό σύστημα. Αν και το CNP μπορεί επίσης να μετρηθεί στο πλάσμα, τα επίπεδα του είναι πολύ μικρότερα από του ANP ή του BNP [4]. Υπάρχουν δύο γνωστές μορφές του πεπτιδίου CNP, το CNP 53 και το CNP 22, στα μόρια των οποίων επίσης περιέχεται δακτύλιος από 17 αμινοξέα, όπως και στα μόρια των ANP και BNP πεπριδίων [18,8].

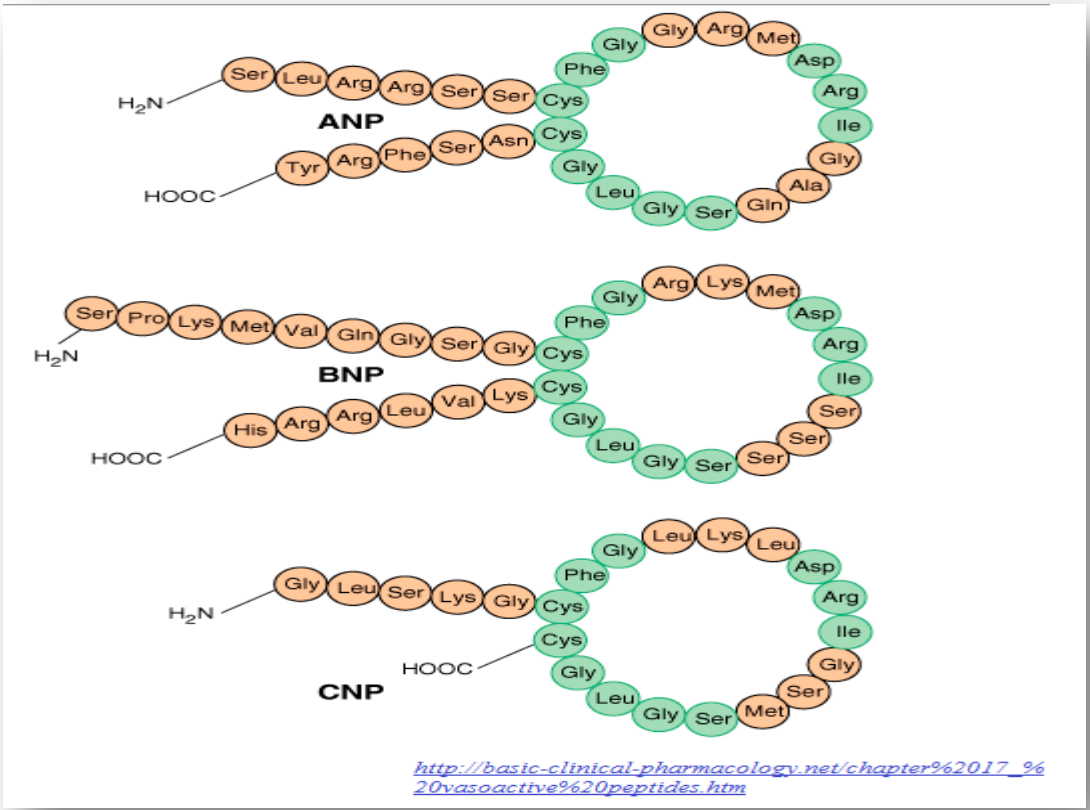
Το πρόδρομο μόριο του CNP (pre-pro-CNP) προερχόμενο από ποντικό αποτελείται και αυτό από 126 αμινοξέα και είναι προϊόν γονιδίου διαφορετικού από αυτό των ANP και BNP πεπτιδίων. Το CNP συντίθεται ως προ-ορμόνη η οποία αποτελείται από 103 αμινοξέα [19], ακολούθως υπόκειται σε ενζυματική διάσπαση και δίνει γένεση στο βιολογικά ενεργό πεπτίδιο μήκους 22-αμινοξέων [19,18,4],(που δε φαίνεται να εξυπηρετεί κάποιο ρόλο καρδιακής ορμόνης όπως τα άλλα δύο NPs [18]) και ένα άλλο μήκους 53-αμινοξέων, το CNP-5 3[4,19,18]. Το CNP είναι το καλύτερα διατηρημένο από τα τρία μέλη των NPs και παρουσιάζει πάνω από 95% ομολογία μεταξύ των μορφών του στον άνθρωπο, το χοίρο ,τον επίμυ [4,18, 19],τα ψάρια και τα ερπετά [4]. Έχει επίσης διατυπωθεί η θεωρία ότι το CNP μπορεί να αποτελεί τον πρόδρομο για την εξέλιξη των υπόλοιπων δύο νατριουρητικών παραγόντων [18].

Το CNP έχει βρεθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, στο αναπαραγωγικό, στο αναπνευστικό και σχεδόν σε όλο το σώμα [4]. Προκαλεί χάλαση των αγγείων των μαλακών μυών, μέσω ενεργοποίησης μεγάλων αγώγιμων ασβεστιοεξαρτώμενων καναλιών καλίου [4]. Η ανακάλυψη της παραγωγής του CNP από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και η αγγειοδιασταλτική και αντι-αυξητική του δράση στα υποκείμενα του ενδοθηλίου λεία μυϊκά κύτταρα οδήγησε στη διατύπωση ότι η τοπική δραστηριότητα του CNP αποτελεί στην ουσία το «το αγγειακό σύστημα των νατριουρητικών πεπτιδίων» (vascular natriuretic peptide

system), το οποίο αντιστρατεύεται τη δράση του ιστικού συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης. [19]

3.2.4. D-τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο - (DNP, Dendroaspis natriuretic peptide)

Πρόσφατα, ο Schweitz και οι συν. , ανέφεραν την απομόνωση ενός πεπτιδίου 38-αμινοξέων [4,8,18], αυτό απομονώθηκε από το δηλητήριο της Πράσινης Mamba (Dendroaspis angusticeps) [8] που παρουσιάζει δομικές ομοιότητες με τα υπόλοιπα τρία κύρια νατριουρητικά πεπτίδια και ονομάστηκε DNP [4,8,18] .
Το πεπτίδιο αυτό αποτελείται από ένα 17-αμινοξέων μήκους δισουλφιδικό δακτυλίδι όμοιο με τα άλλα νατριουρητικά πεπτίδια, ένα 8-αμινοξέων μήκους αμινοτελικό άκρο, και ένα 15- αμινοξέων μήκους καρβοξυτελικό άκρο. Το γονίδιο του DNP δεν έχει κλωνοποιηθεί ούτε στο φίδι ούτε σε οποιοδήποτε θηλαστικό, σε αντίθεση με τα άλλα νατριουρητικά πεπτίδια [8]. Το DNP είναι παρόν στο ανθρώπινο πλάσμα και στο μυοκάρδιο των κόλπων, ενώ αυξάνεται στο πλάσμα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Ο ρόλος του DNP στην ανθρώπινη φυσιολογία και παθολογία δεν έχει προσδιοριστεί επ’ακριβώς, ωστόσο, σύμφωνα με ενδείξεις από επιδράσεις του συνθετικού DNP σε σκύλους, προτείνεται ότι το DNP μπορεί να παίζει ρόλο ως καρδιακό αποσυμφορητικό και λυσιτροπικό πεπτίδιο [4]. Μερικοί συγγραφείς προτείνουν το DNP να είναι ένα πρωτόγονο, προγονικό καρδιακό νατριουρητικό πεπτίδιο, ένας εξελικτικός πρόδρομος του ANP και του BNP [8].



Εικόνα 5 : Βιολογική Δομή των Νατριουρητικών Πεπτιδίων

3.3. ΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ

Τα αμινοξέα στην δακτυλιοειδείς δομής τους είναι εξαιρετικά διατηρημένα, και αυτή η δομή είναι απαραίτητη για την πρόσδεση στους υποδοχείς τους [1]. Τα νατριουρητικά πεπτίδια ρυθμίζουν την καρδιαγγειακή ομοιοστασία [4] «απασχολώντας» τρεις μεμβρανικούς υποδοχείς [1,14,19,12,4,8,11,32] Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί 3 ειδών υποδοχείς : οι A(NPR -A), B(NPR -B) και C(NPR -C)[12,19,4,8, 32] (που μπορούν να χωριστούν σε δύο ομάδες [4]). Κάθε ένας από αυτούς τους υποδοχείς περιέχει μία μονή διαμεμβρανική περιοχή και μία εξωκυτταρική περιοχή δέσμευσης, οι υποδοχείς A και B παρουσιάζουν 44% ομοιολογία στην εξωκυττάρια περιοχή [8]. Η δράση τους δεν είναι ενιαία και τα πεπτίδια ωστόσο παρουσιάζουν αξιοσημείωτη εκλεκτικότητα στη σύνδεση τους με αυτούς [19].

Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει δύο είδη υποδοχέων [4], τους A (NPRA) και B (NPRB). Ο υποδοχέας NPRA ενεργοποιείται από το ANP, BNP, DNP και την ουροδιλατίνη ενώ ο υποδοχέας NPRB συνδέεται με το CNP [12,19,4,11, 32]. Ειδικά σε ότι αφορά το CNP θεωρείται ο φυσικός διεγέρτης του υποδοχέα B προς τον οποίο παρουσιάζει ιδιαίτερη εκλεκτικότητα [19]. Οι υποδοχείς A και B όταν συνδεθούν με τα πεπτίδια –διεγέρτες τους αποκτούν δράση γουανυλική κυκλάσης (GC) [19,4,14,32] και αποτελούν δύο από τα 5 είδη συνδεδεμένων γουανυλικών κυκλασεών σε

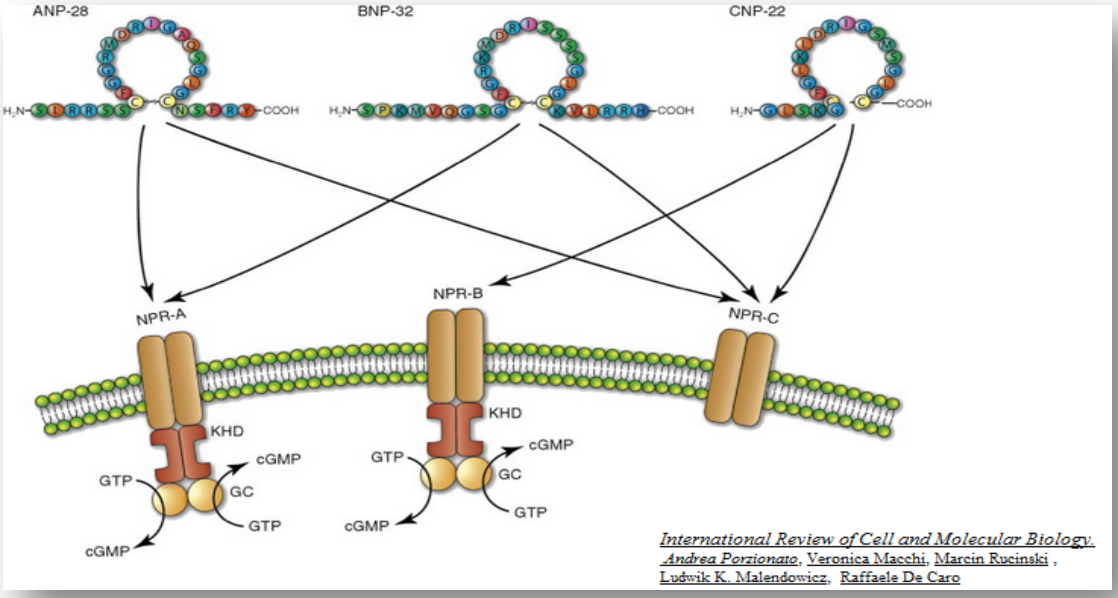
αντιδιαστολή με την διαλυτή γουανυλική κυκλάση που αποτελέι το υπόστρωμα του νιτρικού οξειδίου (NO). [19]

Οι υποδοχείς Α βρίσκονται κατανεμημένοι κυρίως στους νεφρούς ,τα επινιφρίδια ,τους πνεύμονες [19,1,4,8] τον τελικό ειλεό, το λιπώδη ιστό, και την αορτή [18]. Σε μικρότερη πυκνότητα βρίσκονται στον εγκέφαλο στην καρδιά και στις λείες μυικές ίνες των αγγείων [19]. Οι βιολογικές δράσεις που προκύπτουν από την ενεργοποίηση του υποδοχέα Α συνίστανται στην πρόκληση αγγειοδιαστολής στην αύξηση της διούρησης και νατριούρησης στην καταστολή του συστήματος ρενίνης –αλδοστερόνης και στην καταστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της καρδιακής ίνωσης [19].

Οι υποδοχείς Β βρίσκονται σε μεγαλύτερη πυκνότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα ενώ σε μικρότερη πυκνότητα βρίσκονται στο ενδοθήλιο των αρτηριών και των φλεβών όπου φαίνεται ότι το πεπτίδιο CNP ασκεί την αγγειοδιασταλτική και αντιμιτωτική του δράση στους πνεύμονες στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων στη μήτρα και στα χονδροκύτταρα. Οι γνωστές βιολογικές δράσεις του υποδοχέα Β συνίστανται στη πρόκληση αγγειδιαστολής στην καταστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και την αύξηση των μακρών οστών.[19]

Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τους υποδοχείς C (NPRC), οι οποίοι καλούνται υποδοχείς «κάθαρσης» [12,19,4, 32], αφού η κύρια αποστολή του συνίστανται στη σύνδεση με τα πεπτίδια, στην κάθαρση και τον μεταβολισμό των νατριουρητικών πεπτιδίων, ενώ έχει μικρότερη χημική συγγένεια με το BNP [14,19,1]. Είναι βιολογικά ανενεργείς [4], στερούνται γουανυλοκυκλάσης [8] και όλα τα πεπτίδια συνδέονται με τον συγκεκριμένο υποδοχέα C [12,19,11, 32]. Ο υποδοχέας C απαντάται σε πληθώρα ιστών όπως οι νεφροί, τα επινιφρίδια , τον εγκεφαλικό φλοιό, τους πνεύμονες, τη καρδιά [1,4,8,19], στη παρεγκεφαλίδα το μεσεντέριο πλακούντας , το τοίχωμα των φλεβών, τις λείες μυϊκές ίνες της αορτής , το ενδοθήλιο της αορτής κλπ . [19] και τα περιφερικά αγγεία [4].

Εκτός από τους υποδοχείς C, στην απομάκρυνση των νατριουρητικών πεπτιδίων συμμετέχει και η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (NEP) [12,4,11,1], ένα ένζυμο που εκφράζεται σε διάφορους ιστούς και αναγνωρίζει όλα τα νατριουρητικά πεπτίδια παρόλο που έχει μια μεγαλύτερη χημική συγγένεια με το CNP από ό, τι με το ANP ή BNP [1]. Η NEP καταλύει την αντίδραση διάσπασης των νατριουρητικών πεπτιδίων και της ουροδιλατίνης [11,12,4], αλλά και άλλων πεπτιδικών ορμονών, όπως της αδρενομεδουλίνης και της βραδυκινίνης.[4]



Εικόνα 6 : Υποδόχείς Νατριουρητικών Πεπτιδίων

3.4. ΤΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ (BNP) ΚΑΙ ΤΟ NT-proBNP

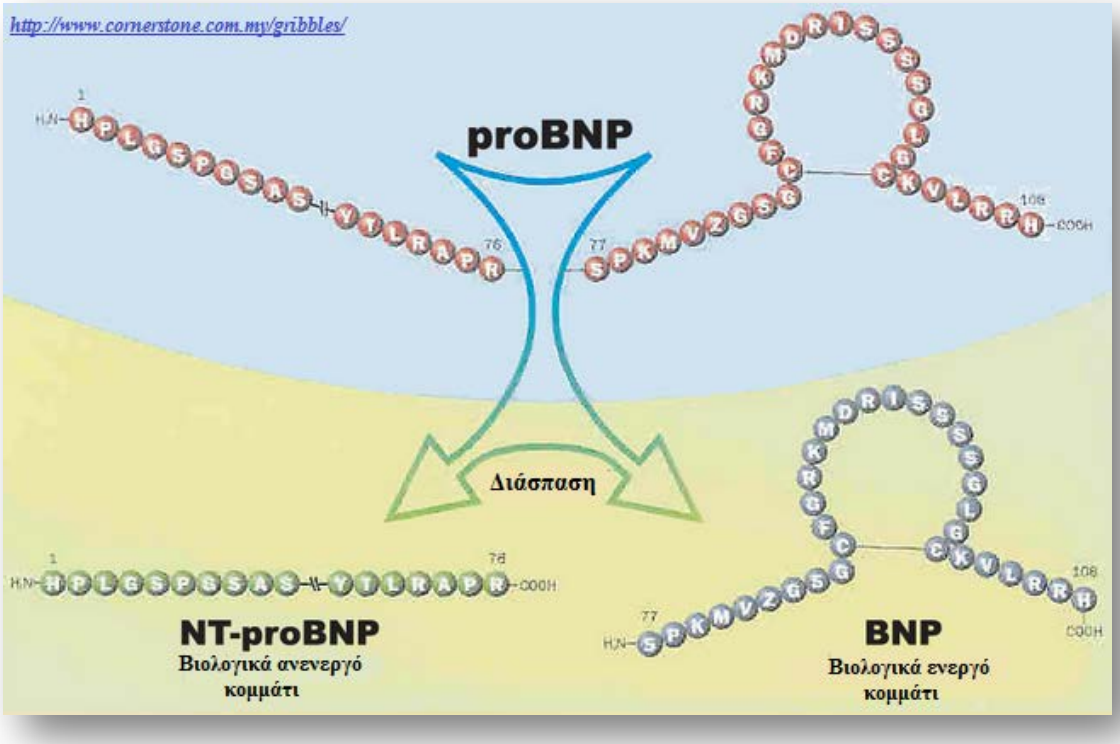
3.4.1. Εισαγωγικά Στοιχεία του BNP

Το 1988 οι Suldoh *et al.*, ανακάλυψαν το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο στον εγκέφαλο χοίρου με βιολογικές ιδιότητες και δομικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά του ANP (Suldoh *et al.*, 1988), [18,19,17]. Στη συνέχεια, έρευνες απέδειξαν ότι παρόλο που το BNP απομονώθηκε πρώτα από τον εγκέφαλο βρίσκεται σε μικρό βαθμό στους κόλπους της καρδιάς [18,19,4] και σε αφθονία στις κοιλίες [18,19,17,1] και μάλιστα σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες αυτών του ΚΝΣ [18]. Μετέπειτα μετονομάστηκε ως Β-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου [1,3], ώστε να αντικατοπτρίζει καλύτερα τη θέση του στην οικογένεια των πεπτιδίων και να μειώσει επίσης την παραπλανητική φύση της ονοματολογίας του ως νευρικό παράγοντα [1]. Η πλειοψηφία των ερευνών υποστηρίζει πως η κύρια πηγή παραγωγής του είναι το μυοκάρδιο των κοιλίων [17,3,4], ωστόσο υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν πως στην υγιή καρδιά τόσο το ANP και το BNP παράγονται στους κόλπους και μόνο σε παθογόνες καταστάσεις υπάρχει έκκριση τους και από τις κοιλίες [22].

Το BNP στους ανθρώπους μπορεί να παραχθεί και από τον εγκέφαλο, τα επινεφρίδια, [4,6] τους πνεύμονες, τα νεφρά και την αορτή σε μικρότερες ποσότητες από αυτές που παράγονται στους κόλπους της καρδιάς [4]. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι και οι καρδιακοί ινοβλάστες μπορούν επίσης να παράγουν το BNP [8].

3.4.2. Η Βιολογική Δομή και Δημιουργία του BNP και του NT-proBNP

Το BNP συντίθεται αρχικά στα μυοκαρδιακά κύτταρα της αριστερής κοιλίας [17] και παράγεται κατά ριπές στην καρδιά [8] ως pre-pro-ορμόνη (πρόδρομο μόριο [17]) αποτελούμενη από 134 αμινοξέα [4,17, 16]. Το pre-proBNP μετατρέπεται σε pro-BNP αποτελούμενο από 108 αμινοξέα [4,16,19,6,8,21], το οποίο αποθηκεύεται στα εκκριτικά κοκκία [19]. Κατά την έκκριση του, το pro-BNP υφίσταται ενζυματική διάσπαση [4,19], χωρίζεται σε αναλογία 1: 1 [16,20] και δίνει τη γένεση του σε 2 πεπτίδια: στο 32-αμινόξεων βιολογικά ενεργό BNP με χρόνο ημίσειας ζωής 20-22 λεπτών, και το βιολογικά αδρανές τμήμα 76-αμινοξέων, που καλείται NT-proBNP και έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής που αντιστοιχεί στα 60 λεπτά [19,4,16,6,8,22,24]. Η βιολογική δομή του εγκεφαλικού πεπτιδίου (‘brain natriuretic peptide’, BNP), διατηρεί , την ίδια κοινή δομή με τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας των πεπτιδικών ορμονών όπως προαναφέρθηκε και παραπάνω (δηλαδή από έναν δακτύλιο 17 αμινοξέων συνδεδεμένο με δισουλφιδικό δεσμό μεταξύ δύο υπολειμμάτων κυστεΐνης [18, 4,12,19,17,8] , μία αμινοτελική ουρά των εννέα αμινοξέων (N -τερματικό άκρο) και μία καρβοξυτελική ουρά των 6 αμινοξέων (C-τερματικό άκρο) [8,22]). Τα 2 τμήματα ελευθερώνονται σε ισότιμες ποσότητες στο αιμα [19]. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μια στενή συσχέτιση μεταξύ του NT-proBNP και BNP, όμως συχνές αποκλίσεις σε μεμονωμένους ασθενείς, ωστόσο, δείχνουν επίσης ότι και οι δύο δείκτες δεν είναι ούτε κλινικά ούτε φυσιολογικά απολύτως ισοδύναμες. [10]



Εικόνα 7 : Διάσπαση της προδρόμου πρωτεΐνης Β-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP). Δημιουργία BNP και NT-proBNP

3.4.3. Δράσεις του Εγκεφαλικού Νατριουρητικού Πεπτιδίου (BNP)

Τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι ουσίες που απελευθερώνονται από τα κύτταρα της καρδιάς των κοιλιών ή των κόλπων [5]. Όταν τα κύτταρα αυτά πιεσθούν από τις υψηλές πιέσεις που υπάρχουν μέσα στις κοιλίες ή τους κόλπους (τελοδιαστολικές πιέσεις), τότε τα νατριουρητικά πεπτίδια απελευθερώνονται και μπαίνουν στην κυκλοφορία του αίματος. Οι ουσίες αυτές βοηθούν τους νεφρούς να αποβάλλουν το επιπλέον Na ή το νερό που δημιουργούν τα οιδήματα των αρρώστων με καρδιακή ανεπάρκεια.[5]

Οι κεντρικές και περιφερικές δράσεις του BNP συνίστανται αφ'ενός στην καταστολή του αισθήματος δίψας, αναστολή έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, φλοιοτρόπου ορμόνης και καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, αφ'ετέρου στην νατριούρηση, στην αγγειοδιαστολή και στην αναστολή παραγωγής αλδοστερόνης [6]. Ενδιαφέρον ωστόσο παρουσιάζουν οι δράσεις του BNP που δεν έχουν σχέση με αυτές του ANP, όπως οι αντι-μιτογενετικές του ιδιότητες έναντι των ινοβλαστών [18,6], που δρουν στα λεία μυϊκά κύτταρα και το ενδοθήλιο. [6]

Ειδικότερα:

Τα νατριουρητικά πεπτίδια, ιδιαίτερα το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP), σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την καρδιακή λειτουργία [2]. Η δράση του BNP στην κυκλοφορία συνεπάγεται:

1) ανακατανομή του αίματος στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο, περαιτέρω δε ελάττωση του προφορτίου, της λειτουργίας της καρδιάς και της αρτηριακής πίεσης. [6,22]
2) Το BNP όμοια με το ANP είναι ένας ισχυρός, νατριουρητικός, διουρητικός παράγοντας [16,2,17,18,6] και ελαττώνει τον ενδοαγγειακό όγκο του αίματος [6],
3) αύξηση του τόνου των αγγείων [6,22] και αναστολή έκκρισης κατεχολαμινών,
4) αναστολή της αντανακλαστικής ταχυκαρδίας λόγω ελάττωσης του κυκλοφορούντος αίματος μέσω διέγερσης των περιφερικών ταση εϋποδοχέων [6].

Επιπλέον, για την προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος, το BNP αναστέλλει, την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, των μυοκαρδιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων, (δηλαδή εμποδίζει την καρδιακή ίνωση [18]) περιορίζοντας :
- την υπερτροφία του μυοκαρδίου στην υπέρταση και την καρδιακή ανεπάρκεια,
- καθώς επισής, την ινώδη μεταπλασία και αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου [6].

Το BNP στο ουροποιητικό σύστημα:
1) Ανταγωνίζεται τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης. [18,17,2,6,4,22]
2) Ανταγωνίζεται την αντιδιουρητική ορμόνη με την αναστολή επαναρρόφησης ύδατος και ηλεκτρολυτών και
3) αναστέλλει την επαναρρόφηση άλατος στα αθροιστικά σωληνάρια. [6]
4) αυξάνει τον ρυθμό της σπειραματικής διήθησης[4]

Οι δράσεις του BNP στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου επίσης παράγονται στον εγκέφαλο, ενισχύουν τις αντίστοιχες δράσεις στην περιφέρεια, μειώνοντας την πρόσληψη ύδατος και άλατος συμπληρώνοντας τη νατριουρητική τους δράση στο ουροποιητικό και αυξάνοντας το ενδοαγγειακό φλεβικό δίκτυο.[6]

Ορμονικές Επιδράσεις

Τα NPS ασκούν ανασταλτική επίδραση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, όπως ήδη αναφέρθηκε. Έχει περιγραφεί, επίσης, ένας συνδυασμός αλληλεπιδράσεων μεταξύ της ενδοθηλίνης και των NPS, με την ενδοθηλίνη να διεγείρει την απελευθέρωση του ANP, μέσω αύξησης της αρτηριακής πίεσης, ενώ τα ίδια τα ANP και BNP αναστέλλουν την απελευθέρωση της ενδοθηλίνης [4].

Όσο αναφορά τον βιολογικό ρόλο του NT-proBNP δεν είναι ακόμα καλά κατανοητός[2]. Αυτά τα πεπτίδια διαφέρουν επίσης όσον αφορά τη βιολογική ημίσεια

ζωή τους σε σχέση με το BNP, in vitro σταθερότητα, και τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην κάθαρση τους [2].

3.4.4. Σχέση του BNP με τον Υποδοχέα Κάθαρσης και την Ουδέτερη Ενδοπεπτιδάση

Οι δύο πρώτοι υποδοχείς (NPR-A, NPR-B) όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη υποενότητα ανευρίσκονται στους πνεύμονες, τους νεφρούς, το δέρμα, τα αιμοπετάλια και τις προσυναπτικές νευρικές ίνες, κυρίως, όμως, απαντώνται στο μυοκάρδιο (κοιλίες και κόλποι) [6]. Ο υποδοχέας για το BNP φαίνεται να είναι κυρίως ο NPR-A, αλλά ενεργοποιεί τον υποδοχέα σε ασθενέστερο βαθμό σε σχέση με το ANP, κατά 10 περίπου φορές [18,6] ενώ εμφανίζει κυτταρικές δράσεις με τον δεύτερο υποδοχέα σε μεγάλες συγκεντρώσεις [6]. Η σχετικά χαμηλή συγγένεια του BNP για το NPR-A έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι ένας πρόσθετος ειδικός υποδοχέας γουανυλικής κυκλάσης για τον BNP μπορεί να παίζει ρόλο[8].

Ο τρίτος υποδοχέας NPR-C αντιπροσωπεύει το 90% των υποδοχέων και εδράζεται στο τοίχωμα των αγγείων, τους πνεύμονες, τα επινεφρίδια και τους νεφρούς, έχει δε ως σκοπό την κάθαρση των νατριουρητικών πεπτιδίων και την απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία [6]. Η σειρά προτίμησης στη σύνδεση του υποδοχέα με τα πεπτίδια έχει ως εξής : ANP>= CNP> BNP [19]. Στον άνθρωπο, η μικρότερη συγγένεια αλληλεπίδρασης του BNP με τον υποδοχέα κάθαρσης έναντι του ANP εξηγεί σε μεγάλο βαθμό την υψηλότερη τιμή χρόνου ημιζωής του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (22 λεπτά περίπου) στο πλάσμα σε σχέση με αυτή του κολπικού νατρουρητικού πεπτιδίου (Mukoyama *et al.,* 1992) [18,19,8]. Ωστόσο οι *D. Marsiliani, F. Buccelleti και συν.* υποστηρίζουν πως η σειρά προτίμησης στη σύνδεση του υποδοχέα κάθαρσης με τα πεπτίδια είναι ANP> BNP>CNP καθιστώντας το C- τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο αυτό με τη μεγαλύτερη αντοχή έναντι του υποδοχέα κάθαρσης [22].

3.4.4.1 Ο χρόνος ζωής του BNP και του NT-proBNP

Σε φυσιολογικά άτομα, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της NT- proBNP και BNP είναι παρόμοιες. Και τα δύο απελευθερώνεται συνεχώς από την καρδιά και είναι ανιχνεύσιμα σε πικομοριακές συγκεντρώσεις στο φλεβικό αίμα υγιών ατόμων [8].

Το BNP εκκρίνεται με πιο σταθερό τρόπο, και αντιδρά λιγότερο στις ελάχιστες μεταβολές της καρδιαγγειακής ομοιόστασης, αναστέλλεται λιγότερο από τα συστήματα εκκαθάρισης και έχει μια πιο σταθερή συγκέντρωση στον χρόνο [22].
Το NT- proBNP όμως έχει ακόμα καλύτερη επίδοση σε σχέση με το χρόνο. Συγκεκριμένα ο χρόνος ημιζωής του BNP είναι 20-22 λεπτά και του NT- proBNP είναι 60 – 120 λεπτά για αυτό στη κλινική πράξη μετρούνται τα επίπεδα του NT-

proBNP [19,8,12,20,21,22] για την ανίχνευση της ενεργοποίησης του NP συστήματος [22].

Το NT- proBNP σχετίζεται με τις κλινικές μεταβλητές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, το μόριο του έχει μεγαλύτερη διάρκεια ζωής και είναι σταθερό για τουλάχιστον 7 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου και μπορεί να διατηρηθεί για 5 ημέρες στο ψυγείο σε θερμοκρασία 4-8^{0}C. Επιπλέον, τα επίπεδά του δεν επηρεάζονται από τον καρδιακό ρυθμό και τη θέση του σώματος των ασθενών ή την προηγούμενη έκθεσή τους σε στρεσογόνες καταστάσεις [6,2]. Ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής του NTproBNP δείχνει ότι είναι περισσότερο [10,24] σταθερό [24] και ανεξάρτητο στις δια- και ενδο-ατομικές διαφοροποιήσεις. Σε αντιθεση, τα μόρια του BNP είναι ασταθή σε θερμοκρασία δωματίου και η αποικοδόμηση τους αρχίζει αμέσως μετά την λήψη του αίματος. Αν δεν επεξεργαστεί, αυτό μπορεί να προκαλέσει μόνο διακυμάνσεις ημέρα με την ημέρα στα Β-τύπου νατριουρητικά πεπτίδια [10].

3.4.5. Φυσιολογικά Επίπεδα Τίμων των Νατριουρητικών Πεπτιδίων Στο Αίμα

Τα βασικά επίπεδα του BNP στο πλάσμα υγιών ανθρώπων κυμαίνονται μεταξύ 5 και 50 pg/ ml ενώ τα επίπεδα του NT-proBNP μεταξύ 7 και 160 pg/ml [19] , ενώ οι Daniles B. και Maisel A. αναφέρουν πως οι φυσιολογικές τιμές των πεπτιδίων σε για νέους, υγιείς ενήλικες, στο 90% είναι για το BNP <25 pg / ml και το NTproBNP <= 70 pg / ml[12].

Τα επίπεδα των παραπάνω πεπτιδίων για την οριοθέτηση, εκ του ασφαλούς, παθολογικών καταστάσεων είναι για το BNP >100 pg/ml και για το NT-proBNP>125 pg/ml. Για άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών παθολογικά θεωρούνται τα επίπεδα 450>pg/ml. Είναι σημαντικό να έχουμε υπ'όψιν ότι τα επίπεδα κυμαίνονται αναλόγως της ηλικίας, του φύλου και του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης. Η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου επιβάλλει την αναπροσαρμογή των επιπέδων των πεπτιδίων σε υψηλότερα επίπεδα συγκεκριμένα για το BNP πάνω από 125 pg/ml και για NT-proBNP πάνω από 250 pg/ml.

Ειδικά όσο αναφορά τα επίπεδα του NT-proBNP ως δείκτης διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς του τμήματος επειγόντων περιστατικών θεωρούνται μεν διαγνωστικές τιμές >450 pg/ml αλλά εάν πρόκειται για ασθενείς μεγαλύτερους των 59 ετών τότε τα όρια ασφαλείας ανέρχονται στα 900 pg/ml [19]. Γενικώς τιμές κάτω των 300 αποκλείουν τη καρδιακή ανεπάρκεια [19].

3.5. ΤΑ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΣΤΗ ΚΑΡΔΙΑ

Τα νατριουρητικα πεπτίδια περίπου 20 χρόνια από την ανακάλυψη τους έχουν πλέον εδραιωθεί ως βασικοί παράγοντες στη ρύθμιση του ενδοαγγειακού όγκου και της καρδιαγγειακής αιμόστασης και ήταν κρίσιμοι παράγοντες στη δημιουργία ενός νέου τομέα της καρδιολογικής ενδοκρινολογίας. Τα νατριουρητικά πεπτίδια όχι μόνο διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καρδιαγγειακή φυσιολογία [1] αλλά παράλληλα μπορούν να έχουν κλινική αξία κατά δύο διαφορετικούς τρόπους.

- Πρώτον τα νατριουρητικά πεπτίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπευτικοί παράγοντες.

-Δεύτερον οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα μπορεί να δώσει πολύτιμες διαγνωστικές πληροφορίες σχετικά με τη καρδιακή λειτουργία και δομή [7].

3.5.1 Πότε αυξάνονται τα επίπεδα των Νατριουρητικών Πεπτιδίων

Το ANP αποθηκεύεται σε εκκριτικά κοκκία στα μυοκαρδιακά κύτταρα των κόλπων [19,12,17,22] και απελευθερώνεται ακόμα και με μικρές ωθήσεις όπως η άσκηση [12]. Σε αντίθεση η αποθηκευτική ικανότητα BNP στις κοιλίες [17,12,19,16,2,8,22,3] είναι πολύ περιορισμένη [3] καθώς το BNP φαίνεται να μη αποθηκεύεται σε εκκριτικά κοκκία αλλά να παράγεται ως άμεση αντίδραση σε καταστάσεις επείγουσας προσαρμογής σε οξεία αύξηση της τοιχωματικής τάσης των κοιλίων [17,12,19,16,2,8,22] ή ενεργοποιεί τους τασηοϋποδοχείς [2]. Οι συγκεντρώσεις του δραστικού BNP και του NT-ProBNP στον ορό και το πλάσμα υγιών ατόμων είναι όμοιες [6].

Ο ρυθμός σύνθεσης και έκκρισης των πεπτιδίων BNP / NT-ProBNP αυξάνει πρωτίστως σε καταστάσεις που συνοδεύονται από αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις [6,22] των τοιχωμάτων των κοιλίων της καρδιάς [22] , όπως και σε άλλες καρδιακές και μη καρδιακές παθογόνες καταστάσεις (οι οποίες αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα) με αποτέλεσμα να αυξάνονται δραματικά τα επίπεδα τους στο πλάσμα [10]. Χαρακτηριστικά σε δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας οι τιμές του NT-ProBNP μπορεί να είναι δεκαπλάσιες και πλέον από αυτές του BNP [6]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το 70% όλης της καρδιακής παραγωγής BNP παράγεται από τις κοιλίες, ενώ σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις το ποσοστό αυτό φτάνει το 88% [4].

Καρδιακές Παθήσεις	**Μη καρδιακές παθήσεις**
αριστερής κοιλίας,[6]	πνευμονική εμβολή[19,22]

υπερτροφία της αριστερής κοιλίας , [6,19,13]	πνευμονική υπέρταση[19,22]
υπερφόρτιση της δεξιάς κοιλίας, [6]	σκληροδερμία [6]
αρτηριακή υπέρταση ,[6]	ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, [6,]
αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, [6]	ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση[10]
διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια [12,22],	χρόνια και οξεία πνευμονική καρδία,[6]
συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια[2,6,19],	κίρρωση του ήπατος[6,12]
ολική καρδιακή ανεπάρκεια,[6]	νεφρική ανεπάρκεια[6,12,22]
υπερτασική καρδιοπάθεια[2,6,19],	ισχαιμικά, εγκεφαλικά επεισόδια[6]
συγγενείς καρδιοπάθειες[6]	σακχαρώδης διαβήτης,[6]
διατατική [2],υπερτροφική [2,6]και περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια[6]	υπερθυρεοειδισμός[12,19,22],
CAD[10,12,22] (ακόμα και σε απουσία ταυτόχρονης καρδιακής νόσου[12]),	σοβαρή σήψη ή σηπτικό σοκ [12,10,19],
βαλβιδικές ασθένειες,[10,19,22],	υποξεία,[6,2]
οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου[13,19,6,10],	αναιμία [10,12],κληρονομικές αιμοσφαιρινοπάθειες,
ασταθή στηθάγχη, [6]	χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)[22]
στένωση της αορτής, [6]	Γλυκοκορτικοειδή[22]
Ταχυκαρδία[22]	
κολπική μαρμαρυγή[2,6,19] ή μονήρη κολπική μαρμαρυγή[10]	

3.5.2. Τα νατριουρητικά πεπτίδια ως θεραπεία

Η Εγκυκλοπαίδεια Britannica ορίζει ως θεραπευτική "τη θεραπεία και τη φροντίδα ενός ασθενούς για το σκοπό τόσο της πρόληψη αλλά και την καταπολέμηση της ασθένειας". Με αυτά τα κριτήρια τα νατριουρητικά πεπτίδια έχουν ήδη εδραιώσει τη θέση τους και τη χρήση τους στη κλινική πράξη- ειδικά το ANP και το BNP [14].
Ως ορμόνες και παράγοντες με παρακρινή δράση που ρυθμίζουν τον ενδοαγγειακό όγκο, την πίεση του αίματος, τη νατριούρηση, τη διούρηση [18,19,9] και την ανάπτυξη των οστών, [18, 14] η ουσιαστική χρήση των NPs, ως θεραπευτικά μέσα

είναι πολλά υποσχόμενη [18]. Οι αρχικές μελέτες αφορούσαν στα ANP και BNP ως ενδεχόμενους θεραπευτικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, της υπέρτασης και της νεφρικής ανεπάρκειας [18]. Πλέον συνθετικές μορφές και των δύο αυτών πεπτιδίων έχουν εγκριθεί σε ορισμένες χώρες για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Η έκταση της χρησιμότητάς τους, όμως, είναι υπό αμφισβήτηση, λόγο των περιορισμένων νεφρικών εφαρμογών τους, ενώ μελέτες βρίσκονται υπό εξέλιξη για να καθορίσουν την πιο αποδοτική χρήση αυτών των πεπτιδίων [14].

Η χορήγηση συνθετικού ANP, κλινικά γνωστού ως αναριτίδη (anaritide), με την εμπορική ονομασία 'Carperitide', σε ασθενείς με υπέρταση ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οδήγησε σε αυξημένη απέκκριση άλατος και ύδατος και μείωσε την αρτηριακή πίεση. Η παρατεταμένη έγχυση αναριτίδης (48ωρη) προκάλεσε ευεγερτικά αιμοδυναμικά αποτελέσματα, χωρίς εθισμό. Αντιφατικά ήταν τα αποτελέσματα όμως από τη χρήση της αναριτίδης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και δεν εμφάνισε βελτίωση στους ασθενείς με βαριά νέκρωση των νεφρικών σωληναρίων. Παρόλα αυτά, μια μεταγενέστερη αναφορά επισήμανε ότι η χορήγηση ANP σε ασθενείς με οξεία ισχαιμική νεφρική ανεπάρκεια, που προκαλείται μεταγχερητικά, βελτίωσε τη λειτουργία των νεφρών .

Το ανθρώπινο ανασυνδυασμένο BNP, γνωστό και ως 'νισεριτίδη', με την εμπορική ονομασία 'Natrecor', μιμείται τις δράσεις του ενδογενούς BNP και έχει φανεί ότι προκαλεί ισχυρή αγγειοδιαστολή με αύξηση στη νατριούρηση και τη διούρηση, αλλά και συμβάλλει στη μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης και της ενδοθηλίνης στο αίμα ασθενών με καρδιακή δυσλειτουργία. Επομένως, το BNP αναδείχθηκε ως νέο μέσο για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Ο U.S. FDA (Food and Drug Administration) ενέκρινε τη χρήση BNP (nesiritide) για τη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας το 2001 και εξαιτίας του χρόνου ημιζωής της νισεριτίδης, που είναι μεγαλύτερος, θεωρείται πιο αποτελεσματικό φάρμακο σε σχέση με τη αναριτίδη (ANP). Δυστυχώς , η εκτεταμένη χρήση νισεριτίδης έχει υποστεί εξονυχιστική έρευνα λόγω της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης νεφρικής βλάβης και παθολογικών καταστάσεων κρίσιμων για τη ζωή ασθενών που μακροχρόνια ακολουθούν τη θεραπευτική αγωγή [18]. Επιπρόσθετες κλινικές μελέτες απαιτούνται για να αξιολογηθούν τα οφέλη, οι κίνδυνοι και οι παράμετροι που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη για τη χορήγηση του BNP. Πρόσφατα, οι Heywood και συν. μέτρησαν την έγχυση νεσιριτίδης στο νεφρό σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς και παρατήρησαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα παραγωγής cGMP (Heywood et al., 2006). [18]

3.5.3. Τα νατριουρητικά πεπτίδια ως βιοδείκτες στη καρδιά

Για ένα βιοδείκτη για να είναι πολύτιμος στη κλινική πρακτική θα πρέπει να είναι σε θέση να μετρηθεί γρήγορα με ακρίβεια, με ένα λογικό κόστος, [15] και να βοηθά:

α) στη διάγνωση,

β) να οριοθετεί την πρόγνωση [4]
γ) και στη καθοδήγηση για τη διαχείρηση της ασθένειας από την οποία πάσχει ο ασθενής [15,4]. Ιδανικά, ένας δείκτης σε ανάγκη επείγουσας περίθαλψης, είναι απαραίτητο να αποσαφηνίζει τον κίνδυνο, χωρίς ενδοιασμούς, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν τυχόν λάθη [4]. Το BNP και το N-τερματικό BNP εκπληρώνουν τα περισσότερα από αυτά τα κριτήρια σε ασθενείς με υποψία καρδιακής ανεπάρκειας. Το BNP προβλέπει τη κατάσταση της ασθένειας και την πρόγνωση καλύτερα από το ANP ή το N-τερματικό ANP [15].

Πριν συνεχίσουμε κρίνεται απαραίτητο να γίνει σαφές πως στην καρδιολογία αποτελεί αξίωμα ότι όλες οι καρδιοπάθειες στο τελικό τους στάδιο καταλήγουν κατά κανόνα σε καρδιακή ανεπάρκεια. Όταν η καρδιά ανεπαρκεί, αδυνατεί να στείλει το απαραίτητο αίμα για τη θρέψη των οργάνων και των ιστών του σώματος. Στο αίμα αυτό περιέχονται όλοι οι ουσιώδεις παράγοντες για τη θρέψη και ιδιαίτερα το οξυγόνο.[5]

Τα νατριουρητικά πεπτίδια αποτελούν ευαίσθητους [17] και σημαντικούς βιοχημικούς δείκτες για την εκτίμηση διαγνωστικών προβλημάτων και τη διαχείριση διαγνωστικών διλημμάτων στη μελέτη [6] της καρδιακής δυσλειτουργίας σε ενήλικες ασθενείς [6,17]. Παρόλο που και τα 2 καρδιακά νατριουρητικά πεπτίδια αυξάνουν σε ενήλικες με καρδιακή ανεπάρκεια, το BNP αποτελεί πιο ειδικό και ευαίσθητο δείκτη σε σύγκριση με το ANP για την πρώιμη αναγνώριση δυσλειτουργίας των κοιλίων [17], τόσο της αριστερής όσο και της δεξιάς κοιλίας, περιλαμβανομένης της πνευμονικής κυκλοφορίας [6], σύμφωνα με τα ευρήματα μελετών [17].

Πλέον τα επίπεδα πλάσματος του Β τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου καθώς και του τερματικού κλάσματος NT-proBNP έχουν αναγνωριστεί ως ευαίσθητοι δείκτες εκτίμησης του βαθμού επιβάρυνσης της συστολικής λειτουργίας των κοιλίων της καρδιάς και γενικότερα της καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες [17]. Τόσο το BNP και το NT-proBNP μπορούν να παραγγελθούν επικουρικά στη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και στην εκτίμηση της βαρύτητας της. Προς το παρόν οι μόνοι δείκτες διάγνωσης αυτής της παθογόνου κατάστασης είναι τα συμπτώματα της όπως το οίδημα κάτω άκρων, η δύσπνοια και η εύκολη κόπωση, εκ παραλλήλου με ακτινογραφία [25]. Η δύσπνοια, ως κύρια κλινική συνδρομή της καρδιακής ανεπάρκειας, της χρόνιας και της οξείας πνευμονικής καρδίας αλλά και της πνευμονικής υπέρτασης, παρουσιάζει εντυπωσιακά χαμηλή ειδικότητα (50%-70%) στη διάγνωση των ανωτέρω παθήσεων, ειδικώτερα στη περίπτωση της ΚΑ [6]. Η διαφοροποιήση των ασθενών που η δύσπνοια τους οφείλεται σε πνευμονική αιτολογία ή καρδιαλογική αιτιολογία μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στη κλινική εικόνα [12]. Τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι ο μόνος βιοχημικός δείκτης της καρδιακής λειτουργίας [1] και μπορούν να βοηθήσουν ουσιαστικά όχι μόνο στην τεκμηρίωση του ότι η δύσπνοια οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και στην παρακολούθηση της θεραπείας του ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια [5].

Η Βιοχημική διάγνωση είναι μη επεμβατική, γρήγορη, εύκολη (π.χ. μη-τεχνική) και οικονομικά αποδοτική. Μη καρδιολόγοι πιθανό θα επωφεληθούν περισσότερο από τη χρήση αυτού του δείκτη. Τα κυκλοφορούντα καρδιακά νατριουρητικά επίπεδα είναι καταλληλότερο να χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικός

δείκτης μαζί με άλλες μεθόδους προσυμπτωματικού ελέγχου, όπως η ακτινογραφία θώρακος και το ηλεκτροκαρδιογράφημα (που αποτελούν την απεικόνιση και τις ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους αντίστοιχα). Θα πρέπει να επιτρέπουν για μια περιεκτική και βελτιωμένη διάγνωση της καρδιακής κατάστασης παρόμοια με την παρούσα συνδυασμένη χρήση βιοχημικών μεθόδων, απεικόνισης και ηλεκτροφυσιολογικών τεχνικών [1]. Ήδη μελέτες στη βιβλιογραφία αναφέρουν πως η μέτρηση των NT- proBNP / BNP στο τμήμα επειγόντων περιστατικών βελτίωσε όχι μόνο την αξιολόγηση και τη θεραπεία των ασθενών με οξεία δύσπνοια αλλά μείωσε μέχρι και το χρόνο, την απαλλαγή και το συνολικό κόστος της θεραπείας.[10]

Πάντως, δε θα πρέπει να διαφεύγει της προσοχής, ότι το BNP σχετίζεται κυρίως με τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ το ANP συνδέεται με τη λειτουργία των κόλπων [6]

3.6 ΤΙ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΟΥΝ ΤΑ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΤΟ ΑΙΜΑ

Τα επίπεδα στο πλάσμα BNP συσχετίζονται καλύτερα με την σοβαρότητα της ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας. Τα τελευταία χρόνια , η χρήση των επιπέδων BNP ως διαγνωστικοί, θεραπευτικοί και προγνωστικοί παράγοντες έχουν εδραιωθεί στη κλινική πράξη. Η BNP έκκριση και τα κυκλοφορούντα επίπεδα έχουν αναφερθεί να συσχετίζονται με επιμέρους συστατικά της καρδιακής λειτουργίας, ωστόσο δεδομένων των ιδιοτήτων ως μια καρδιαγγειακή ορμόνη που εκκρίνεται κυρίως από την καρδιά σε απόκριση προς τα νευροορμονικά και τα αιμοδυναμικά ερεθίσματα, είναι πιθανόν ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα του καρδιακού νατριουρητικού πεπτιδίου αντικατοπτρίζουν την καρδιακή κατάσταση ως σύνολο και θα είναι χρήσιμα στην κατανόηση καταστάσεων στις οποίες υπάρχει καρδιακής φόρτιση. [1]

Η ποσοτική αξιολόγηση των κυκλοφορούντων επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων έχει δειχθεί να έχει σημαντική σημασία αφού μπορούν να βοηθήσουν :

- Στη διάγνωση μιας καρδιακής δυσλειτουργίας, η οποία δεν είναι ακόμα ανιχνεύσιμη με τις καθιερωμένες διαγνωστικές μεθόδους, (όπως την ηχοκαρδιογραφία ή τη μαγνητική τομογραφία), καθώς τα ήπια αυξημένα επίπεδα του NTproBNP / BNP μπορεί να αντικατοπτρίζουν κάποια καρδιακή δυσλειτουργία. Στις περιπτώσεις που τα πεπτίδια είναι αρκετά αυξημένα συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης της ΚΑ [5]. Παραλλαγές στα ενδο-ατομικά επίπεδα NTproBNP / BNP θα μπορούσαν κάλλιστα να αντικατοπτρίζουν τις πραγματικές βιολογικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στο καρδιακό σύστημα και η κλινική πράξη δεν είναι ακόμα σε θέση να παρατηρήσει με τις τρέχουσες κλινικές μεθόδους [10]
- Τα NP επίπεδα κυμαίνονται ανάλογα με τις αλλαγές στις πιέσεις πλήρωσης του μυοκαρδίου. Τα επίπεδα της παρακολούθησης μπορεί να είναι χρήσιμα για την αξιολόγηση της προόδου των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με στόχο τη μείωση αυτή της πίεσης τοιχώματος [12]. Όταν η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ήδη

διαγεγνωσμένη τα αυξημένα επίπεδα NT-proBNP / BNP στο αίμα σηματοδοτούν ότι η ανεπάρκεια δεν εξελίσσεται καλά, οπότε συμβάλλουν σημαντικά στη πρόληψη της ασθένειας αφού βοηθούν στην απόφαση αλλαγής της θεραπείας [5]. Χαρακτηριστικά οι Daniels και Maisel αναφέρουν πως η χρήση των επιπέδων NP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για να ασκηθούν πιο επιθετικές θεραπείες που αποσκοπούν στη μείωση της κοιλιακής πίεσης στα τοιχώματα. [12].

- Μπορούν να βοηθήσουν ως προγνωστικός δείκτης για το αν ο ασθενής ανταποκρίνεται στην θεραπεία που του χορηγείται καθώς υπάρχει μια σημαντική ατομική διακύμανση στα πεπτίδια σε ασθενείς με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια. Οι αλλαγές περίπου του 50% και 66% για το NTproBNP και BNP , αντίστοιχα, από εβδομάδα σε εβδομάδα απαιτούνται για να υποδείξει μια αλλαγμένη κλινική κατάσταση. Αυτές οι σειριακές αλλαγές των επιπέδων των πεπτιδίων κατά την παρακολούθηση του ασθενούς βοηθάνε στην ερμηνεία αν ο ασθενής αποκρίνεται στη θεραπεία ή τη κλινική κατάσταση [10].
- Η αύξηση των πεπτιδίων αυτών στο πλάσμα έχει συσχετισθεί με το μέγεθος και την ένταση του ερεθίσματος στη καρδιακή δυσλειτουργία. Πολλά καρδιακά νοσήματα συνοδεύονται από αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης ανάλογα με την σοβαρότητα του νοσήματος, γεγονός που αυξάνει και την ένταση της έκκρισης των πεπτιδίων [6,1]. Ως εκ τούτου, τα επίπεδα των πεπτιδίων στο πλάσμα έχουν έμμεσα αντίκτυπο στην όξυνση του προβλήματος και είναι ανάλογα της βαρύτητας και της πρόγνωσης της νόσου και επιτρέπουν την διάκριση των αρχικών σταδίων ή και των ήπιων μορφών της [6]. Χαρακτηριστικά μελέτες αναφέρουν πως ασθενείς με υψηλότερες τιμές NT-proBNP πριν την είσοδο τους στο νοσοκομείο και κατά το εξιτήριο έχουν χειρότερη πρόγνωση συγκριτικά με αυτούς που παρουσιάζουν αξιόλογες μειώσεις, κατά την διάρκεια της θεραπείας. (Με άλλα λόγια, ο χρόνος που απαιτείται για να επανέλθει ο οργανισμός στη φυσιολογική κατάσταση, είναι μεγαλύτερος από αυτό που αναμενόταν, παρόλο τον μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και των δύο πεπτιδίων)[4]. Ακόμα και στις περιπτώσεις που οι ασθενείς πάσχουν από σοβαρή σήψη ή σοκ και τα επίπεδα των NP αυξάνονται αξιοσημείωτα πολύ υψηλότερα, παρατηρήθηκε ότι οι τιμές των πεπτιδίων ήταν πολύ υψηλότερες σε αυτούς που απεβίωσαν από ότι σε αυτούς που επιβίωσαν [12]. Σε ασθενείς που έχουν λάβει εξιτήριο από το νοσοκομείο, η αύξηση των επιπέδων των NP μπορεί να είναι ένας σημαντικός δείκτης για την επανεισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Μία αύξηση των επιπέδων κατά 50% σε σχέση με τη τιμή της σταθερής κατάστασης του ασθενή μπορεί να αποτελεί ένα λογικό σημείο αναφοράς για να γίνει προσπάθεια εντοπισμού συμπτωμάτων σε πιθανή υποτροπή της ασθένειας και ο ασθενής να ξεκινήσει μια πιο επιθετική θεραπεία για τη πρόληψη της [12].

3.6.1 Τα κατώφλια

Για τη διάγνωση παθολογικών καταστάσεων με βάση τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων έχουν τεθεί κάποια κατάλληλα όρια (κατώφλια) ανάλογα με τη κάθε παθογόνο κατάσταση που λαμβάνει χώρα στον οργανισμό. Όταν η

μέτρηση του proBNP και του NT-proBNP εισήχθη στην κλινική πρακτική, δεν υπήρχε εξέταση αίματος για την ΚΑ ενώ ταυτόχρονα υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί που μεταβάλλουν τα επίπεδα των τιμών τους.

Αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν τον ορισμό των κατάλληλων ορίων. Ωστόσο οι περιορισμοί της μέτρησης των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι πλέον γνωστή(υψηλότερα επίπεδα στις γυναίκες, σε μεγαλύτερα άτομα και μικρότερα σε παχύσαρκους κ.α.).

Λόγω αυτής της μεταβλητότητας, μερικοί υποστηρίζουν ότι αν οι μετρούμενες τιμές είναι αξιόπιστες, τότε χρειάζεται να μειωθούν στο μισό ή να διπλασιαστούν για να υπάρξει σαφής αλλαγή [4]. Οπότε πλέον έχουν γεννηθεί απορίες ποια πρέπει να είναι αυτά τα κατάλληλα όρια αφού υπάρχει μία μεγάλη ποικιλία μεταβλητών να επηρεάζει τα επίπεδα των NP.

3.6.2. Σταθερές τιμές

Με βάση τα παραπάνω για τους ασθενείς που ακολουθούνται τακτικά από τη κλινική πρακτική, είναι περισσότερο επωφελές να καθοριστεί το "όριο αναφοράς των επιπέδων NP " για τον κάθε ασθενή [12, 25.,22], δηλαδή το επίπεδο BNP ή NT-proBNP που αντιστοιχεί στη βελτιστοποιημένη ρευστή τους κατάσταση. Γνωρίζοντας τα επίπεδα NP που αντιστοιχούν στο «όριο αναφοράς» ενός ασθενούς, θα μπορούσε να είναι χρήσιμο για τη διαχείριση της ασθένειας τόσο στους ενδονοσοκομειακούς όσο και στους εξωτερικούς ασθενείς (επειδή τα βασικά επίπεδα NP μπορεί να ποικίλουν σε κάθε ασθενή ανάλογα με τη σοβαρότητα της ασθένειας του).

Η τιμή του «ορίου αναφοράς» θα μπορούσε να αποδειχθεί πιο χρήσιμη από ό, τι τα παραδοσιακά σημεία αποκοπής στα άτομα εκείνα που παρακολουθούνται στενά ως εξωτερικοί ασθενείς και τα επίπεδα NP τείνουν να παραμένουν υψηλά [12]. Σημαντικές αποκλίσεις πάνω από τη τιμή αυτή μπορεί να υποδεικνύουν παροξύνσεις της ΚΑ [12, 25, 22] και να βοηθήσει στη διάγνωσή τους [12, 25], ενώ σε ασθενείς που τα επίπεδα των τιμών είναι πολύ χαμηλότερα από τη τιμή «του ορίου αναφοράς» θα μπορούσε να σηματοδοτήσει έναν ασθενή ενδοαγγειακά εξαντλημένο[12.].

3.6.3. Μεθοδολογία για τη μέτρηση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων

Τα NP δε χρειάζεται να μετριούνται κάθε μέρα κατά τη παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο, ωστόσο αν τα επίπεδα δε μειώνονται κατά τη παραμονή του είναι ένας δυσοίωνος προγνωστικός δείκτης.

Πιο σημαντικό από τις επαναλαμβονόμενες μετρήσεις των NP σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι να μετρηθούν τα επίπεδα αμέσως πριν αποχωρήσουν από το νοσοκομείο. Αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική ως προς τη πρόβλεψη για την έκβαση του ασθενούς, για ένα σύντομο ή πιο απώτερο αποτέλεσμα ανεξάρτητα από

τις αρχικές μετρήσεις επιπέδων των BNP, NT-proBNP πεπτιδίων ή των ηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων. Παράλληλα οι μετρήσεις των επιπέδων των πεπτιδίων που πραγματοποιούνται πριν από το εξιτήριο μπορούν να βοηθήσουν στην προσαρμογή της έντασης της φροντίδας του ασθενούς μετέπειτα [12]. Χαρακτηριστικά σε μια μελέτη από 114 ασθενείς που είχαν εισαχθεί με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σε άτομα με προ-απαλλαγή και τα επίπεδα BNP ήταν > 700 pg / ml οι πιθανότητες ήταν 15 φορές περισσότερες για επικείμενον θανάτου ή για επαναεισαγωγή στο νοσοκομείο μέσα σε 6 μήνες, σε σύγκριση με εκείνους που τα επίπεδα BNP ήταν <350 pg / ml κατά την έξοδο. [12].

3.7. ΤΟ NT-proBNP ΩΣ ΑΝΩΤΕΡΟΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ

Πρέπει να αναφερθεί πως στη βιβλιογραφία η διαγνωστική αξία σε σύγκριση μεταξύ του BNP και του NT-proBNP είναι αμφιλεγόμενη. Στη κλινική πράξη το BNP και το NT-proBNP είναι εναλλάξιμα ως επί το πλείστον καθώς πολλές ασθένειες ταυτόχρονα επηρεάζουν αυτά τα δύο πεπτίδια σε διαφορετικό βαθμό, και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν πως σε κάποιες κλινικές περιπτώσεις ένας από τους δύο δείκτες έχει ανώτερη προγνωστική αξία από τον άλλον ενώ κάποιες άλλες μπορεί να υποστηρίζουν πως είναι ισάξια [10].

Όσο αφορά την αναλυτική απόδοση, αρκετές πρόσφατες μελέτες ευνοούν τις NT-proBNP αναλύσεις. Το NT-proBNP φαίνεται ευκολότερο να αξιολογηθεί, έχει ένα χρόνο ανάλυσης της μισής ώρας [10],(λόγο της μεγαλύτερης ημίσειας ζωής του [6]), ανεξαρτησία στις δια- και ενδο-ατομικές διαφοροποιήσεις και είναι πιο ευαίσθητο και ακριβές από τις BNP αναλύσεις. Επιπλέον, απαιτεί ένα μικρό όγκο δείγματος,[10] και έχει καλή σταθερότητα [10,6]. Οι NT-proBNP εργαστηριακές αναλύσεις κοστίζουν κατά μέσο όρο 40% λιγότερο από ό, τι οι BNP αναλύσεις.

Μια ευνοϊκή επίδραση στη διαχείριση και το κόστος αναμένεται από την εφαρμογή αυτού του διαγνωστικού τεστ στην κλινική πρακτική [10] και κατατάσσει το ανωτέρω μόριο στους πλέον αξιόπιστους βιοχημικούς δείκτες της παθολογίας του καρδιαγγειακού συστήματος [6]. Ωστόσο μόνο τα αποτελέσματα περαιτέρω κλινικών μελετών θα είναι σίγουρα σε θέση να απαντήσουν αν τα BNP ή NTproBNP είναι ανώτερα για το κλινικό περιβάλλον κάθε ατόμου [10].

Παρακάτω παραθέτονται επιγραμματικά σε ποιες περιπτώσεις έχει ανώτερη προγνωστική αξία ο κάθε δείκτης :

- Για το BNP

Οι Ray και συν. βρήκαν μια υψηλότερη ακρίβεια του BNP για τη διάγνωση καρδιακού οιδήματος σε ασθενείς από 65 ετών και άνω.[10]

- Για το NT-proBNP

- Υπάρχουν αναφορές πως το NT-proBNP έχει βρεθεί να είναι καλύτερο για διάγνωση ήπιας συστολικής ή της διαστολικής ΚΑ. Όμως Το BNP είναι πιο ευαίσθητο και αντιδρά ταχύτερα στις οξείες αιμοδυναμικές αλλαγές από το NT-proBNP λόγω του μικρότερου χρόνου ημίσειας ζωής του. Μόνο τα αποτελέσματα περαιτέρω κλινικών μελετών θα είναι σίγουρα σε θέση να απαντήσουν αν τα BNP ή τα NT-proBNP είναι ανώτερα για το κλινικό περιβάλλον κάθε ατόμου. [10]
-Επίσης μερικοί συγγραφείς έχουν πρόσφατα δηλώσει ότι το NT-proBNP φαίνεται να είναι ανώτερο από το BNP για την αξιολόγηση (όταν υπάρχουν υποψίες) για οξεία ΚΑ σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.[10]
- Μερικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι το NT-proBNP μπορεί να έχει πλεονέκτημα στην ανίχνευση ασθενών με ήπια ή ασυμπτωματική καρδιακή νόσο.
-Πρόσφατα, αρκετές νέες μικρές συγκριτικές μελέτες πρότειναν ότι η NT-proBNP μέτρηση μπορεί να έχει ένα πλεονέκτημα έναντι του BNP στην ανίχνευση των ασθενών με ήπια ή ασυμπτωματικά δομικά καρδιακά νοσήματα.[10]
-Οι Hunt και συν. πρότειναν πρώτοι το NT-proBNP για την ανίχνευση της LV δυσλειτουργίας, διότι έχει υψηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση της στο πρώιμο στάδιο λόγω της μεγαλύτερης του ημίσειας-ζωής του.
-Το NT-proBNP έχει ανώτερη ευαισθησία σε περιπτώσεις με ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ οι Fuat και συν. αναφέρουν πως όταν χρησιμοποιείται για μεθόδος παρακολούθησης για τη πορεία της ασθένειας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δήλωσαν ότι τα NT-proBNP λειτουργούν οριακά καλύτερα από το BNP. Στους συμπτωματικούς ασθενείς το NT-proBNP και το BNP έχουν την ίδια ευαισθησία και ακρίβεια στην αξιολόγηση [10]
-Το NTproBNP φαίνεται να συσχετίζεται με την σοβαρότητα της ΚΑ καλύτερα από το BNP και να είναι πιο ευαίσθητος δείκτης.[10]
-Μια πρόσφατη μελέτη υποδεικνύει ότι τα επίπεδα πλάσματος NT-proBNP μπορεί να έιναι ανώτερα από το BNP για την εκτίμηση της ασθένειας της νόσου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.[10]
-Στη νεφρική δυσλειτουργία, η οποία είναι διαδεδομένη σε ηλικιωμένους, υπάρχει μια πιο εμφανή αύξηση στα NTproBNP επίπεδα σε σύγκριση με το επίπεδο BNP.[10]

- Ασθένειες που τα BNP και NTproBNP είναι ισάξιοι προγνωστικοί δείκτες:

-Σε γενικές γραμμές, τα BNP και NT-proBNP συσχετίζονται πολύ καλά σε ασθενείς με υποψία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και μπορεί να χρησιμεύσουν για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου μετά από ένα καρδιακό επεισόδιο. [10]
-Τα BNP και NT-proBNP μπορούν να θεωρηθούν ως ποσοτικοί δείκτες της ΚΑ που συνοψίζουν την έκταση της συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας της LV. Η διαγνωστική αξία των δύο πεπτιδίων σε σύγκριση μεταξύ τους παραμένει αμφιλεγόμενη στη βιβλιογραφία, καθώς υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι το NT-proBNP είναι καταλληλότερο. [10]
-BNP και NTproBNP είναι αυξημένα μετά από καρδιακή ισχαιμία, και τα δύο πεπτίδια παρουσιάζουν διακριτά προφίλ πλάσματος μετά από οξύ έμφραγμα του

μυοκαρδίου. Η αποτυχία του πλάσματος NT-proBNP να πέσει στις 30 ημέρες μετά την εκδήλωση δείχνει κακή πρόγνωση. [10]
-Αρκετές μελέτες (BNP, PRIDE, REDHOT, BASEL, IMPROVE-CHF, ICON) απέδειξαν την χρησιμότητα τόσο του BNP και του NTproBNP στην διαφορική διάγνωση της οξείας δύσπνοιας.[10]

NT-proBNP οι ασθένειες που χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης

Η διεθνής βιβλιογραφία καταγράφει, ότι το NT-ProBNP μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές, που ακολουθούν:

I. Οι τιμές του NT-ProBNP στον ορό ή το πλάσμα αποτελούν προγνωστικό δείκτη δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή της καρδιακής ανεπάρκειας της αριστερής κυρίως αλλά και της δεξιάς κοιλίας.
II. Το NT-ProBNP είναι χρήσιμος δείκτης για τη διάκριση και ερμηνεία κλινικών εκδηλώσεων καρδιακής ή μη καρδιακής προέλευσης.
III. Ο προσδιορισμός του NT-ProBNP δύναται να συμβάλλει στην επιλογή ατόμων με συμπτωματική ή ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.
IV. Οι μεταβολές των τιμών του NT-ProBNP μπορούν να είναι χρήσιμες στην αξιολόγηση της επιτυχούς θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ υπάρχουν ενδείξεις, ότι το NT-ProBNP είναι κατάλληλο για την αξιολόγηση της επαναδιαμόρφωσης των αγγείων.

Πέραν των ανωτέρω ενδείξεων, πρόσφατες μελέτες συνηγορούν, ότι η διαγνωστική χρήση των νατριουρητικών πεπτιδίων μπορεί να μειώσει το κόστος νοσηλείας των ασθενών με διαγνωσθείσα, ήδη εγκατεστημένη, καρδιακή ανεπάρκεια.[6]

3.8. ΤΑ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων πιθανόν να είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό της πορείας ασθενών με κολπική μαρμαρυγή. Όλες οι βιβλιογραφικές έρευνες κατέληξαν πως υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επίπεδων των BNP και των NT-proBNP πεπτιδίων και της κολπικής μαρμαρυγής καθώς σε περίπτωση εμφάνισης ή επανεμφάνισης της ΚΜ τα επίπεδα των τιμών των πεπτιδίων αυξάνονται και ξεπερνούν τις φυσιολογικές τιμές ενός υγιού ατόμου [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30]. Παράλληλα υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν πως τα NT-proBNP πεπτίδια αποτέλεσαν το πιο ισχυρό προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής [21,23, 30], ωστόσο ο ρόλος τους δεν είναι ακόμα πλήρως ξεκάθαρος [23].

Τα αποτελέσματα των μελετών ανέδειξαν πως τα NT-proBNP πεπτίδια ήταν σε θέση να διαγνώσουν την εμφάνιση ΚΜ αφού τα επίπεδα τιμών τους ήταν πολύ υψηλά [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27,28] :

1) σε ασθενείς που είτε υπέστησαν κάποιο επεισόδιο ΚΜ για πρώτη φορά [21, 23]
2) είτε υπήρξε επανεμφάνιση της ΚΜ [20, 23, 25]

καθώς και στις δύο περιπτώσεις οι ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα πεπτιδίων σε σύγκριση με εκείνους που είχαν φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό [20, 21 ,22]. Τα επίπεδα όμως των πεπτιδίων δε σχετίζονται με τη διάρκεια της ΚΜ [20] ούτε μπορούν να προβλέψουν αν η καρδιοανάτξη ενός ασθενή θα επιτευχθεί [26]. Φαίνεται όμως να αντανακλούν την υπερφόρτωση όγκου του κόλπου και το κολπικό τέντωμα που λαμβάνει χώρα στη καρδιά [28] .

Ακόμα στην πλειονότητα των ερευνών παρατηρήθηκε οτι τα επίπεδα των πεπτιδίων μειώθηκαν μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού [20, 21, 22, 24,26, 29] ενώ οι Tveit A. και οι συν. παρατήρησαν πως στις περισσότερες περιπτώσεις που οι ασθενείς είχαν μεγάλη διαφορά μεταξύ των επιπέδων πριν και μετά την καρδιοναταξη δεν είχαν επανεμφάνιση της ΚΜ σε σχέση με εκείνους εκείνους που είχαν μικρή διαφορά ανάμεσα στις δύο μετρήσεις [26].

Μια πιθανή εξήγηση για τη σχέση μεταξύ της ύπαρξης των υψηλών επιπέδων των NT-proBNP πεπτιδίων και της κολπικής μαρμαρυγής ίσως να αποτελεί η παρουσία της υψηλης πιέσης της καρδιακής πλήρωσης και των καρδιακών ανωμαλιών που δημιουργούνται από την εμφάνιση της (όπως η κολπική διεύρυνση) [21] ή ακόμα και η ίδια η ύπαρξη της κολπικής μαρμαρυγής να σηματοδοτεί την αύξηση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων [21].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] «The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system», Suzuki T. , Yamazaki Ts., Yazaki Y., 2000, Elsevier Science

[2] «Μελέτη των επιπέδων του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) σε ασθενείς με συστηματική σκληροδερμία και πνευμονική υπέρταση» , Δημητρούλας Θ., Σφέτσιος Τ., Πλιάκος Χ., Καρβούνης Χ., Κολιάκος Γ., Δημητρούλα Χ., Σέττας Λ., 2006.

[4] «Μέτρηση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (pro-BNP) σε γενικό πληθυσμό: Μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Συσχέτιση με άλλους βιοχημικούς δείκτες και διατροφικές συνήθειες», Κατσαγώνη Χ., 2008

[6] «ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ Β-ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟΥ ΠΕΠΤΙΔΙΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΕΞΙΑ ή ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ», Αγκομαχαλέλης Ι. Ν. , 2010

[7] «Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use?», Struthers A. D., 1998.

[8] «Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects», Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M., 2004, Elsevier.

[9] «Role of natriuretic peptides in cardiovascular surgery», Shimada M., Ejaz A. A. , Beaver T. M., 2009,Expert Reviews

[10] «BNP or NTproBNP? A clinician's perspective», Steiner J., Guglin M., 2008, Elsevier Science

[11] «Role of the Natriuretic Peptide System in Cardiorenal Protection.», McFarlane S. I., Winer N., Sowers J. R., 2003, American Medical Association.

[12] «Natriuretic Peptides» Daniels L. B., Maisel A. S., 2007, Journal of the American College of Cardiology

[13] «Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly», Wallen T., Landahl St., Hedner Th., Nakao K., Saito Y., 1997.

[14] «Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications», Potter L. R., Yoder A. R., Flora D. R., Antos L. K. , Dickey D. M., 2009, Spinger.

[15] «B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease.», de Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H., 2003, The Lancet

[16] «Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure» , Palazzuoli A.,

Gallotta M., Quatrini I., Nuti R., 2010, Dovepress.

[17] ΣΗΜΑΣΙΑ Β ΤΥΠΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΣΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ, Καυγά Μ., Βαρλάμης Γ. , 2011.

[18] «Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο ως αγγειογενετικός παράγοντας», ΚΟΥΚΑΛΙΩΤΗΣ Α. Γ., 2008.

[19] ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ : Ο ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΣ ΚΡΙΚΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΜΕ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ, Ε. Κουλουρίδης και Ι. Κουλουρίδης, 2011, Ελληνική Νεφρολογία .

[20] «Natriuretic peptides and atrial fibrillation» MARSILIANI D., BUCCELLETTI F., CARROCCIA A., GILARDI E., GENTILONI SILVERI N., FRANCESCHI F., 2010.

[21] «N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort», Asselbergs F.W. , van den Berg M.P., Bakker S.J., Signorovitch J.E., Hillege H.L., van Gilst, D.J. van Veldhuisen W.H., 2008 , Netherland Heart Journal.

[22] «Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia--the Find-AF study.» Wachter R, Lahno R, Haase B, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Wohlfahrt J, Gelbrich G, Görlitz A, Kermer P, Vollmann D, Hasenfuß G, Gröschel K,Stahrenberg R., 2012.

[23] «N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Is a Major Predictor of the Development of Atrial Fibrillation The Cardiovascular Health Study.» Patton K. K.,. Ellinor P. T, Heckbert S. R., Christenson R. H., DeFilippi Ch., Gottdiener J. S., Kronmal R. A, 2009, American Heart Association

[24] «N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: a marker of reverse atrial remodelling and successful ablation.»,Solheim E., Off M.K., Hoff P.I., De Bortoli A., Schuster P., Ohm O.J., Chen J., 2011, Spinger.

[25] «Baseline NT-Pro-BNP Levels and Arrhythmia Recurrence in Outpatients Undergoing Elective Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation: A Survival Analysis» , Sanna T., Sonaglioni A., Pieroni M., Dello Russo A., Pelargonio G. , Casella M., Zichichi Ev., La Torre G., Narducci M. L., Bellocci F, 2009, Indian Pacing anf Electrophysioly Journal.

[26] «Candesartan, NT-proBNP and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion» Tveit A., Seljeflot I., Grundvold I., Abdelnoor M., Arnesen H., Smith P., 2007, Elsevier.

[27] «Effect of atrial fibrillation on plasma NT-proBNP in chronic heart failure.» Corell P., Gustafsson F., Kistorp C., Madsen L.H., Schou M., Hildebrandt P., 2007, Elsevier

[28] «Natriuretic peptide levels predict recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation.», den Uijl D.W., Delgado V., Tops L.F., Ng A.C., Boersma E., Trines S.A., Zeppenfeld K., Schalij M.J., van der Laarse A., Bax J.J., 2011, American Heart Journal

[29] «Predictive value of plasma Nt-proBNP and body mass index for recurrence of atrial fibrillation after cardioversion.» Freynhofer MK, Jarai R, Höchtl T, Bruno V, Vogel B, Aydinkoc K, Nürnberg M, Wojta J, Huber K., 2011, Elsevier

[30] «Atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as independent predictors of prognosis in systolic heart failure.» Dini FL, Gabutti A, Passino C, Fontanive P, Emdin M, De Tommasi SM., 2008, Elsevier .

[31] «NT-ProBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation.», Möllmann H, Weber M, Elsässer A, Nef H, Dill T, Rixe J, Schmitt J, Sperzel J, Hamm CW., 2008

[32] «International Review of Cell and Molecular Biology», Porzionato A., Macchi V., Rucinski M., Malendowicz L. K., De Caro R., 2013, Elsevier

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΟΙ ΙΣΤΟΤΟΠΟΙ

[3] http://www.clinical.bioiatriki.gr/analysis/pdfs/b36.pdf
[5] http://www.iatronet.gr/article.asp?art_id=7850

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΝΟΤΗΤΑ ΤΕΤΑΡΤΗ
ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

4.1. ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη σύνταξη της παρούσας μελέτης, ήταν οι μετρήσεις σε δείγμα ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε καρδιολογική κλινική. Ως εκ τούτου πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη στηριγμενή σε αποτελέσματα εξετάσεων 33 ασθενών .

Τα πορίσματα αφορούν ασθενείς που νοσηλεύθηκαν με επεισόδιο παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Μετρήθηκαν τα επίπεδα NT- proBNP κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο , καθώς και μετά την ανάταξη του φλεβοκομβικού ρυθμού. Το 51,61% των ασθενών είχαν ηλικία μεταξύ 60 και 79 ετών, η οποία αποδεικνύεται ως η πρώτη υποψήφια ηλικιακή ζώνη για επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής, ενώ ακολουθεί ηλικιακά η ομάδα μεταξύ 20 και 39 ετών με συχνότητα εμφάνισης 22,56%. Επιπρόσθετα το 62,5% των ασθενών διαγνώστηκαν με αρτηριακή υπέρταση και το 59,37% είχαν μέγεθος κόλπου μεγαλύτερο των 4cm.

Από τους 33 ασθενείς οι 16 ξαναπαρουσίασαν επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής ένω οι υπόλοιποι παρέμειναν σε SNR γεγονός που καθιστά την έρευνα περισσότερο αξιόπιστη. Στους 16 ασθενείς που είχαν υποτροπή της ΚΜ το 87,5 % είχε υπέρταση, ενώ το ποσοστό που δεν ξανα είχαν υποτροπή της ΚΜ και έιχαν υπέρταση ήταν 37,5%. Σε ασθενείς με μέγεθος κόλπου μεγαλύτερο των 4cm το 81,25% είχε επανεμφάνιση ΚΜ ενώ το 37, 5% ειχε μέγεθος κόλπου> 4cm και μη επανεμφάνιση της ΚΜ.

Ο μέσος όρος της τιμής του νατριουρητικού πεπτιδίου πριν την καρδιοανάταξη στους ασθενείς που υποτροπίασαν ήταν 961,375 , αντίστοιχα στους ασθενείς που δεν υποτροπίασαν η μέση τιμή του ίδιου πεπτιδίου ήταν 281,562. Δηλαδή παρατηρείται πως ο μέσος όρος των νατριουρητικών πεπτιδίων των ασθενών που επανεμφάνισαν ΚΜ είναι υψηλότερος σε σχέση με εκείνους που παρέμειναν σε SNR γεγονός που παρατηρήθηκε και στην έρευνα των Shin,K., Jaekel,Ph. και συν. και ίσως χρήζει περισσότερης μελέτης.

Ο μέσος όρος της τιμής του νατριουρητικού πεπτιδίου μετά τη καρδιανάταξη στους ασθενείς που υποτροπίασαν ήταν 667,812 , ενώ στους ασθενείς που δεν υποτροπίασαν ήταν 173,625.

Έχοντας ως σημείο αποκοπής των νατριουρητικών πεπτιδίων 324 pg/ml, το 75% των ασθενών που τα επίπεδα τους ήταν >324 επανεμφάνισαν επεισόδιο ΚΜ, ένω μόλις το 6,25% που είχαν επίπεδα υψηλότερα από το 324pg/ml δεν παρουσίασαν επεισόδιο ΚΜ.

Με βάση το ως άνω δείγμα οδηγούμεθα στο συμπέρασμα ότι οι παράμετροι εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής είναι η Ηλικία, η Αρτηριακή Υπέρταση, το

Μέγεθος του Αριστερού Κόλπου και τα Επίπεδα των Νατριουρητικών Πεπτιδίων, οι οποίες παράμετροι μπορούν να αποδοθούν μαθηματικά με τον τύπο :

RESULT=0,52*nt2 + 0,23*hyper + 0,17*size + 0,08*age

Όπου :
nt2 – τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων
hyper – η υπέρταση
size – το μέγεθος του κόλπου
age- η ηλικία

If RESULT *>500, then Prob>90%*

If 250< RESULT *<500, then 50%<Prob<90%*

If RESULT *<250, then* RESULT *<50%*

	NT-PROBNP>324 (=13)	NT-PROBNP<324 (=19)
Υποτροπή_ΚΜ (=16)	12	4
SNR (=16)	1	15

	Μέγεθος _Κόλπου>4 (=19)	Μέγεθος_Κόλπου<=4 (=13)
Υποτροπή_ΚΜ (=16)	13	2
SNR (=16)	6	10

	Υπέρταση=YES (=20)	Υπέρταση =NO (=12)
Υποτροπή_ΚΜ (=16)	14	2
SNR (=16)	6	10

	Ηλικία>=62 (=19)	Ηλικία<62 (=13)
Υποτροπή_ΚΜ (=16)	12	4
SNR (=16)	7	9

Πίνακες με στατιστικά στοιχεία

4.2. ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ –ΣΤΑΔΙΑ ΚΥΚΛΟΥ ΖΩΗΣ

Θα χρειαστεί να μιλήσουμε για το κύκλο ζωής ενός Πληροφοριακού συστήματος προτού προχωρήσουμε παρακάτω στην εργασία μας, καθώς ολόκληρη η δομή της βασίστηκε στα βήματα που περιγράφονται παρακάτω.

Έχει γίνει αποδεχτός καθώς βάζει δομή στη διαδικασία της ανάπτυξης, είναι απλός με καθορισμένα βήματα, διευκολύνει τη διαχείριση της διαδικασίας της ανάπτυξης και έχει δοκιμαστεί. Δεν υπάρχει ένας μόνο κοινά αποδεχτός
κύκλος ζωής αλλά πολλές εκδοχές.

1. Διερευνητική Μελέτη:

Γίνεται εντοπισμός του πραγματικού προβλήματος και αναφέρονται οι υπάρχουσες εναλλακτικές λύσεις. Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας όπου το έργο είναι μικρό και σαφώς διατυπωμένο δεν είναι απαραίτητη.

2. Μελέτη Σκοπιμότητας:

Εξετάζεται κατά πόσο η υλοποίηση μιας λύσης είναι εφικτή, γίνεται εξέταση των εναλλακτικών τρόπων υλοποίησης και σύγκριση του κόστους με το όφελος ώστε να περιγραφεί η τελική λύση προς υλοποίηση. Κύριος στόχος είναι πάντα η αύξηση των εσόδων / μείωση εξόδων βελτιώνοντας παράλληλα τις παρεχόμενες υπηρεσίες.

3. Ανάλυση Απαιτήσεων:

Περιγράφεται το τι πρέπει να κάνει το σύστημα ανεξάρτητα της τεχνολογίας υλοποίησης. Αναλυτικότερα περιγράφονται οι βασικές λειτουργίες του συστήματος και οι ειδικές του απαιτήσεις.

4. Σχεδιασμός Συστήματος:

Γίνεται αναλυτική περιγραφή του πώς θα είναι το σύστημα με τεχνικές προδιαγραφές υλικού και λογισμικού.

5. Υλοποίηση:

Γίνεται τεκμηρίωση του υλικού του λογισμικού και των διαδικασιών.

6. Εγκατάσταση:

Έλεγχος για ικανοποιητική λειτουργία του συστήματος.

7. Λειτουργία - Συντήρηση – Διαχείριση

[22, 23, 24]

4.3. ΠΑΡΑΔΟΧΕΣ

Για την δημιουργία του ζητούμενου πληροφοριακού συστήματος έπρεπε να γίνουν ορισμένες παραδοχές. Θεωρούμε λοιπόν:

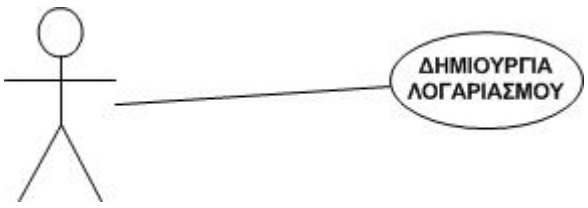
1. Κάθε γιατρός έχει ένα δικό του μοναδικό κωδικό που του έχει χορηγηθεί από το υπουργείο Υγείας ώστε να αναγνωρίζεται από το σύστημα.
2. Κάθε ασθενής έχει ένα δικό του μοναδικό κωδικό (ΑΜΚΑ).
3. Όλοι οι γιατροί έχουν ένα προσωπικό λογαριασμό ηλεκτρονικού ταχυδρομείου.

4. Όλοι οι χρήστες του συστήματος διαθέτουν συσκευή με λειτουργικό σύστημα android με οθόνη 5.4΄ ιντσών και άνω
5. Η ανθεκτικότητα του συστήματος σε εξωτερικές επιθέσεις θεωρείται δεδομένη.

4.4. Use Cases

Έχοντας καταγράψει τις απαιτήσεις για την εφαρμογή θα αναφέρουμε τώρα περιπτώσεις χρήσης του συστήματος. Κάθε διακριτή χρήση του συστήματος καλείται περίπτωση χρήσης και ξεκινάει μετά από απαίτηση κάποιου χρήστη. Για κάθε έναν από τους διακριτούς στόχους θα πρέπει να καθορίσουμε πώς το σύστημα βοηθάει το χρήστη να τους εκπληρώσει και ποιές ενέργειες καλείται να εκτελέσει ο ίδιος. Το μοντέλο περιπτώσεων χρήσης αποτελείται τόσο από λεκτική περιγραφή των περιπτώσεων χρήσης όπου περιγράφεται λεπτομερώς η λογική της κάθε περίπτωσης όσο και από τα UML διαγράμματα όπου απεικονίζεται το κάθε use case. Αναλυτική περιγραφή της λογικής του κάθε use case γίνεται με χρήση διαγραμμάτων δραστηριοτήτων (activity diagrams). Τα διαγράμματα αυτά υποστηρίζουν την επιλογή (συνθήκες) την επανάληψη και τον συγχρονισμό.

USE CASE 1: Δημιουργία Λογαριασμού



Περίπτωση χρήσης: Δημιουργία Λογαριασμού

Περιγραφή: Ο χρήστης αφού έχει κατεβάσει κι εγκαταστήσει την εφαρμογή στο κινητό του επιθυμεί να δημιουργήσει προσωπικό λογαριασμό.

Ροή:

- **Περίπτωση επιτυχίας δημιουργία λογαριασμού:**

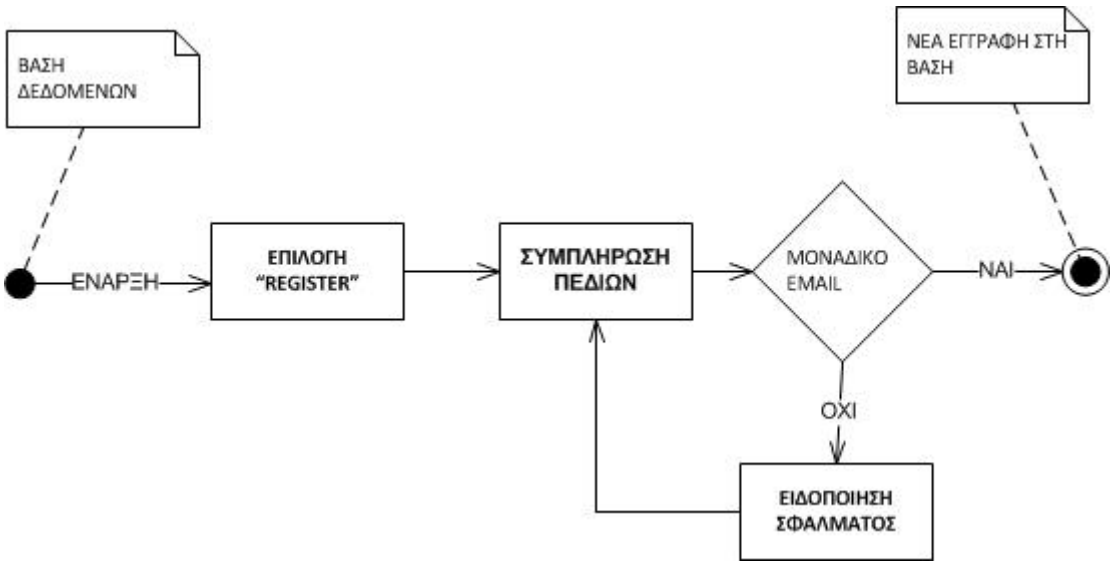
1. Ο χρήστης επιλέγει το “Register”
2. Ο χρήστης καλείται να συμπληρώσει τα πεδία:

- Username
- Password
- Email
- Doctor Id (το μοναδικό αναγνωριστικό που έχει από το Υπουργείο Υγείας)
- Να επιλέξει μια προκαθορισμένη ερώτηση ασφαλείας και
- Να συμπληρώσει την απάντηση που επιθυμεί.

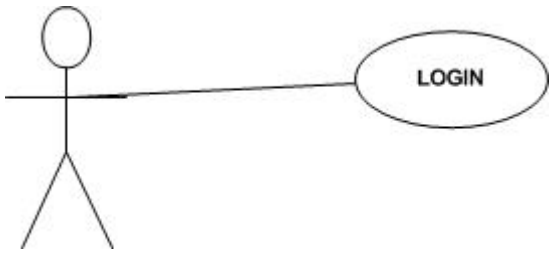
3. Ο λογαριασμός του Ιατρού δημιουργείται. Σε περίπτωση αποτυχίας ζητείται από τον χρήστη να ξαναεισάγει τα στοιχεία του

Περιορισμοί - Input - Output:

Περιορισμοί	Δεν μπορεί να υπάρχει το ίδιο email χρήστη και doctor Id δύο φορές στη βάση tvn xrhst;vn
Input	Τα στοιχεία.
Output	Μήνυμα επιτυχίας ή αποτυχίας



USE CASE 2: Login



Περίπτωση χρήσης: Εισαγωγή στην Εφαρμογή

Περιγραφή: Ο χρήστης αφού έχει κατεβάσει κι εγκαταστήσει την εφαρμογή στο κινητό του επιθυμεί να εισαχθεί σε αυτήν

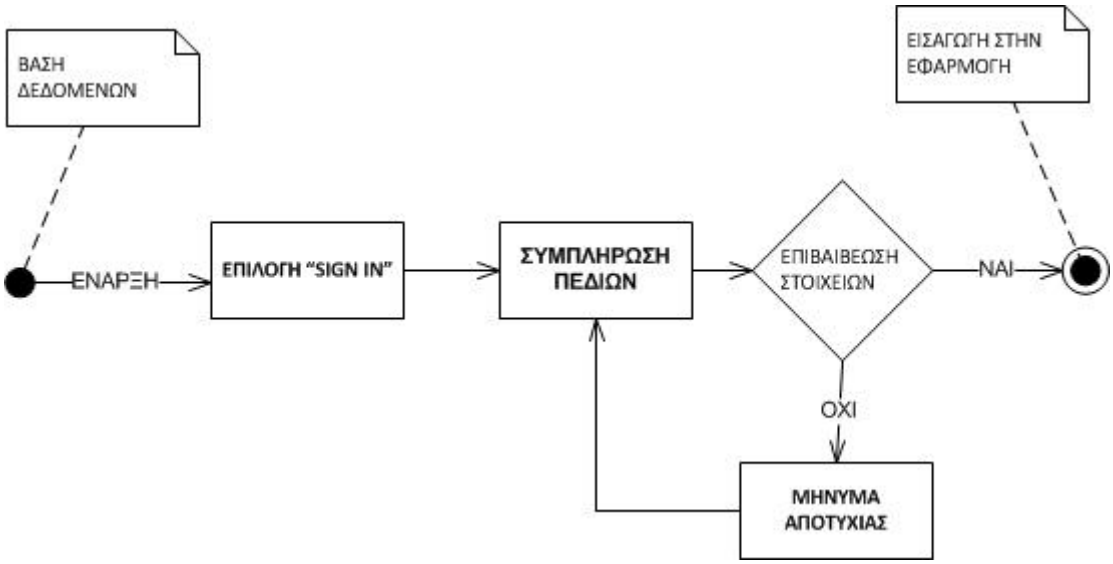
Ροή:

- **Περίπτωση επιτυχίας εισαγωγής λογαριασμού:**

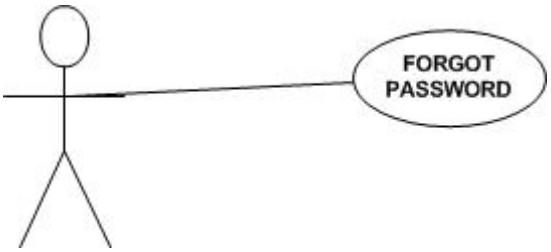
1. Ο χρήστης επιλέγει το "Sign In"
2. Ο χρήστης καλείται να συμπληρώσει τα πεδία:
   - Password
   - Email
3. Η εφαρμογή ελέγχει την εγκυρότητα των συνθηματικών. Εάν τα διαπιστευτήρια είναι έγκυρα πραγματοποιείται εισαγωγή. Σε αντίθετη περίπτωση εμφανίζει μήνυμα αποτυχίας

Περιορισμοί - Input - Output:

Περιορισμοί	Πρέπει να εισαχθούν το email και το password
Input	Τα στοιχεία.
Output	Μήνυμα επιτυχίας ή αποτυχίας



USE CASE 3: Ανάκτηση Λογαριασμού



Περίπτωση χρήσης: Ανάκτηση Κωδικού

Περιγραφή: Ο χρήστης καθώς δεν θυμάται τα συνθηματικά του επιθυμεί να τα ανακτήσει

Ροή:

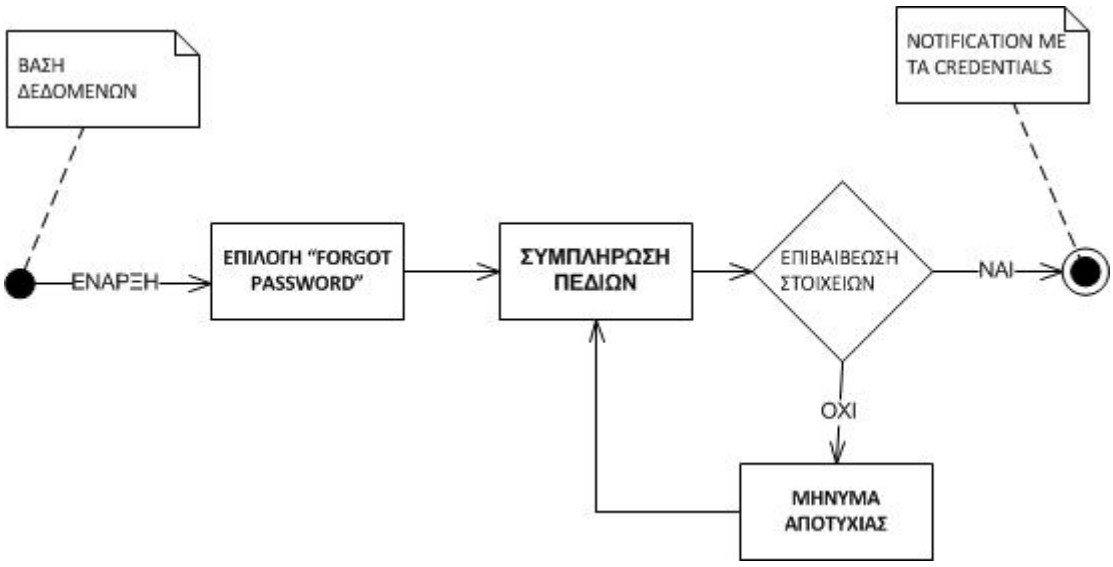
1. Ο χρήστης επιλέγει το "FORGOT PASSWORD"
2. Ο χρήστης καλείται να συμπληρώσει τα πεδία:
    - Doctor ID

- Να επιλέξει την ερώτηση ασφαλείας που είχε ορίσει κατά την εγγραφή.
- Να απαντήσει στην ερώτηση

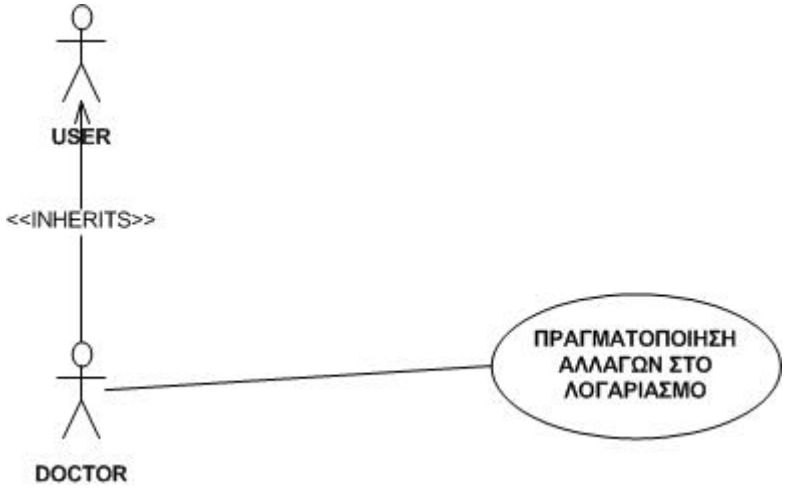
3. Η εφαρμογή ελέγχει την εγκυρότητα των στοιχείων. Εάν τα στοιχεία είναι έγκυρα η εφαρμογή εμφανίζει στο χρήση με notification το email και το κωδικό του. Σε αντίθετη περίπτωση εμφανίζει μήνυμα αποτυχίας και αν επιθυμεί ο χρηστής τα ξαναεισάγει.

Περιορισμοί - Input - Output:

Περιορισμοί	Ο χρήστης πρέπει να έχει δημιουργήσει λογαριασμό. Ο χρήστης πρέπει να συμπληρώσει τα απαραίτητα στοιχεία.
Input	Τα στοιχεία.
Output	Τα συνθηματικά ή μήνυμα αποτυχίας



USE CASE 4: Αλλαγή Στοιχείων



Περίπτωση χρήσης: Αλλαγή προσωπικών στοιχείων

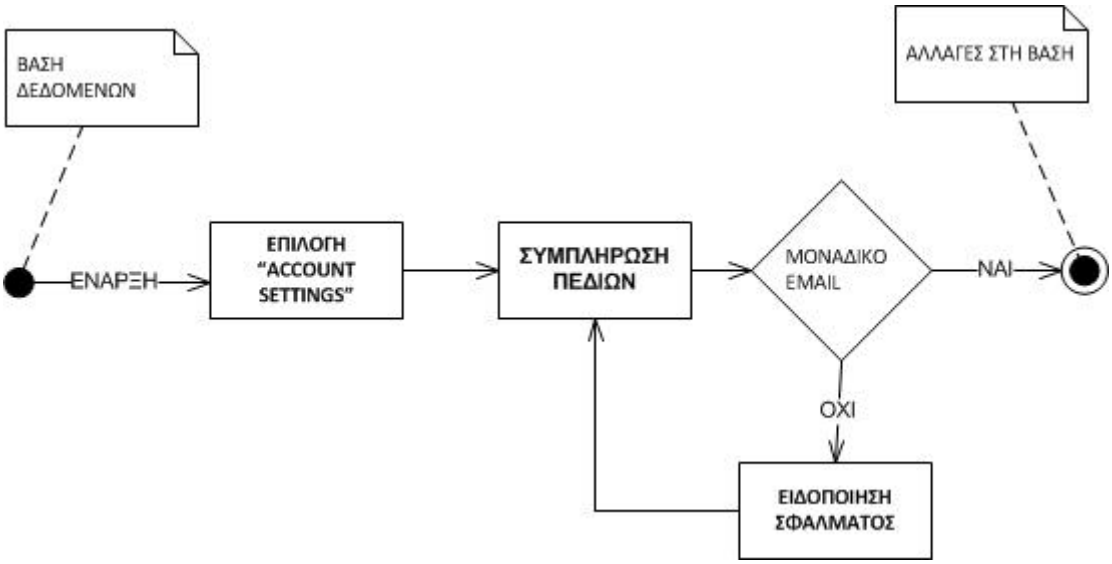
Περιγραφή: Ο χρήστης επιθυμεί να αλλάξει τα στοιχεία του όπως το email και το κωδικό του

Ροή:

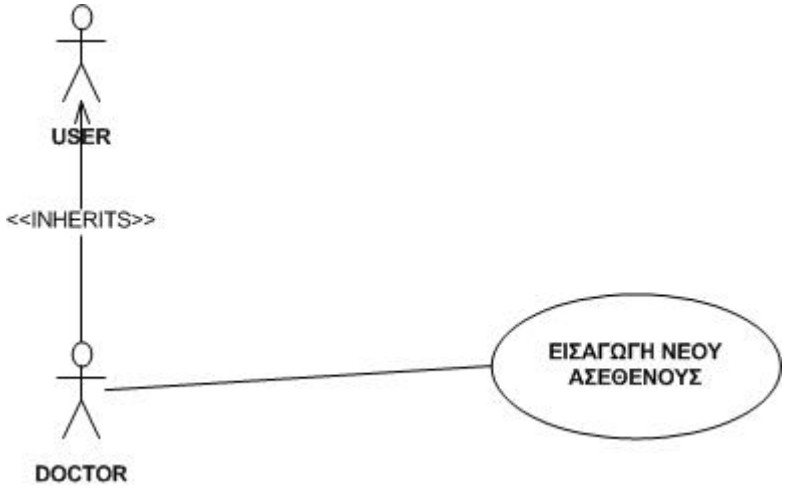
1. Ο χρήστης από τη κεντρική σελίδα επιλέγει το "Account Settings"
2. Η εφαρμογή εμφανίζει τα στοιχεία που είχε δώσει ο χρήστης κατά τη δημιουργία λογαριασμού συμπληρωμένα.
3. Ο χρήστης πραγματοποιεί τις αλλαγές που επιθυμεί.
4. Ο χρήστης πατάει το "Make Changes" και οι αλλαγές αποθηκεύονται.

Περιορισμοί - Input - Output:

Περιορισμοί	Ο χρήστης πρέπει να έχει εισαχθεί στην εφαρμογή. Ο χρήστης πρέπει να συμπληρώσει τα νέα στοιχεία που θέλει να εισάγει.
Input	Τα στοιχεία.
Output	Μήνυμα επιτυχίας ή προειδοποίηση σε λάθος.



USE CASE 5: Εισαγωγή Ασθενούς



Περίπτωση χρήσης: Εισαγωγή Ασθενούς

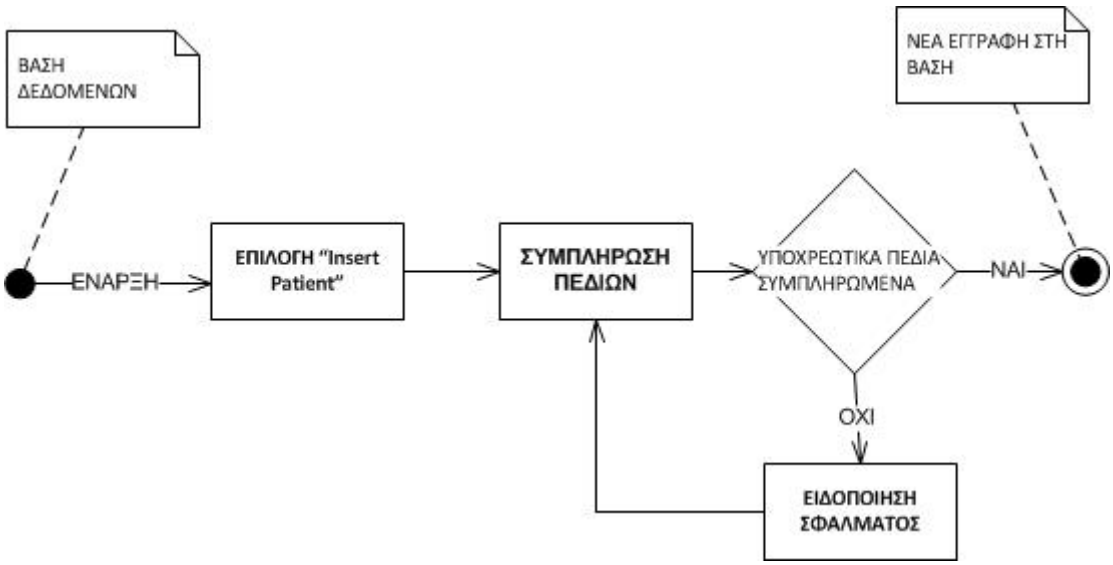
Περιγραφή: Ο χρήστης επιθυμεί να εισάγει στην εφαρμογή ένα νέο ασθενή.

Ροή:

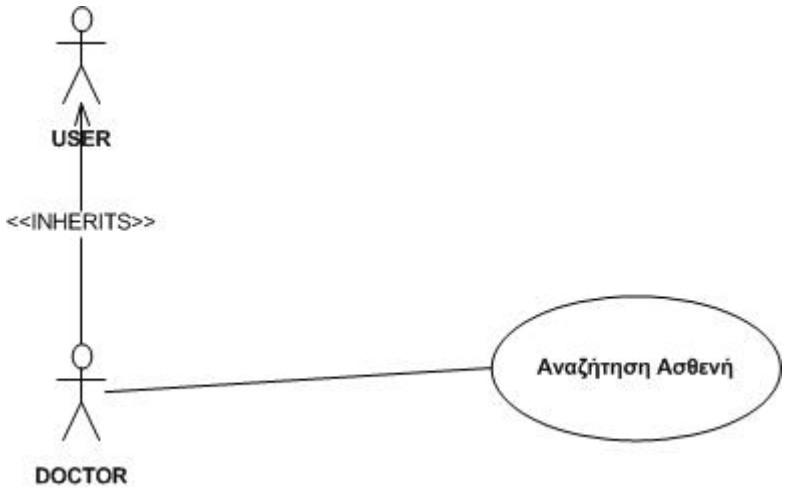
1. Ο χρήστης από τη κεντρική σελίδα επιλέγει το “Insert New Patient” ή έχει τη δυνατότητα από τη λίστα με τους ασθενείς να πατήσει το κουμπί που βρίσκεται δίπλα από τη μπάρα αναζήτησης ασθενών.
2. Η εφαρμογή εμφανίζει μια νέα φόρμα που ο ιατρός καλείται να συμπληρώσει. Ενδεικτικά στοιχεία είναι το όνομα, το επώνυμο, το ΑΜΚΑ κτλ.
3. Ο χρήστης επιλέγει το “Insert Patient”
4. Αν όλα τα υποχρεωτικά πεδία έχουν συμπληρωθεί σωστά τότε πραγματοποιείται νέα εγγραφή στη βάση αλλιώς εμφανίζεται μήνυμα αποτυχίας.

Περιορισμοί - Input - Output:

Περιορισμοί	Ο χρήστης πρέπει να έχει εισαχθεί στην εφαρμογή. Ο χρήστης πρέπει να συμπληρώσει τα απαραίτητα στοιχεία.
Input	Τα στοιχεία.
Output	Μήνυμα επιτυχίας ή προειδοποίηση σε λάθος.



USE CASE 6: Εμφάνιση Ασθενών



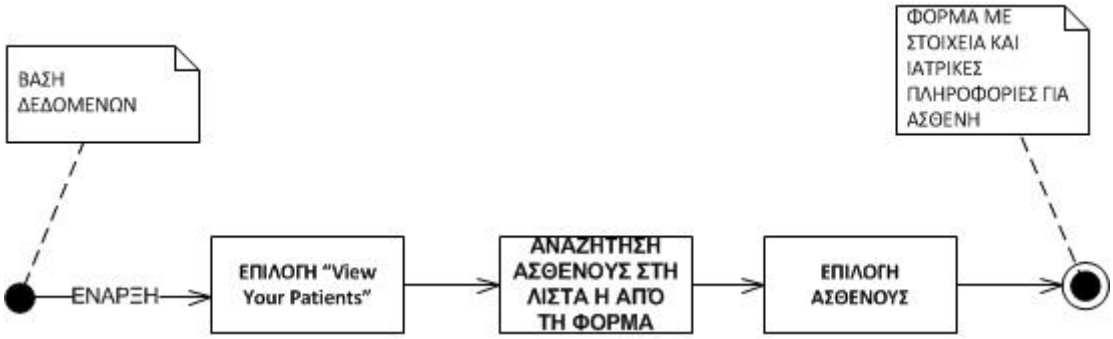
Περίπτωση χρήσης: Ο ιατρός επιθυμεί να δει στοιχεία για κάποιον ασθενή που έχει καταγράψει.

Ροή:

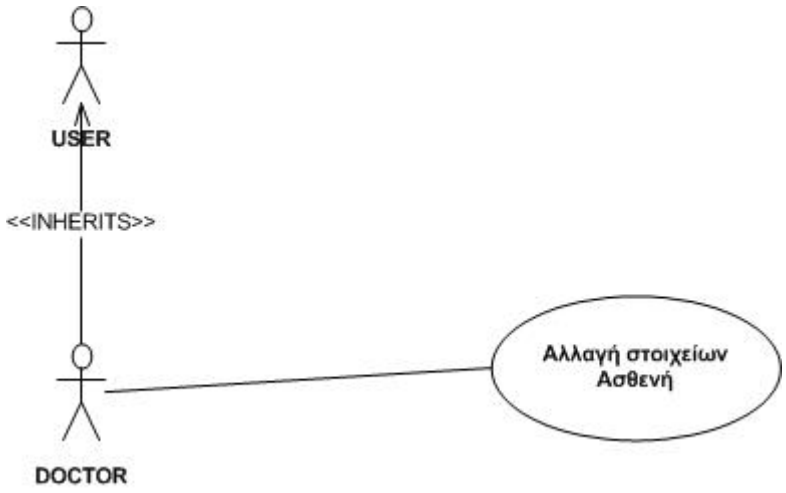
1. Ο χρήστης από τη κεντρική σελίδα επιλέγει το "View Your Patients"
2. Η εφαρμογή εμφανίζει σε μία λίστα όλους τους ασθενής που έχει καταγράψει ο ιατρός.
3. Ο ιατρός μπορεί εάν το επιθυμεί να αναζητήσει κάποιον συγκεκριμένο ασθενή από την ειδική μπάρα αναζήτησης.
4. Ο ιατρός επιλέγει τον ασθενή που επιθυμεί και η εφαρμογή εμφανίζει σε νέα οθόνη τα στοιχεία του και τις ιατρικές πληροφορίες που παράγει αυτόματα.

Περιορισμοί - Input - Output:

Περιορισμοί	Ο χρήστης πρέπει να έχει εισαχθεί στην εφαρμογή. Ο χρήστης πρέπει να έχει καταγράψει ένα τουλάχιστον ασθενή.
Input	-
Output	Νέα πρόγνωση



USE CASE 7: Αλλαγή στοιχείων Ασθενούς



Περίπτωση χρήσης: Ο ιατρός επιθυμεί να αλλάξει κάποια στοιχεία για ένα συγκεκριμένο ασθενή.

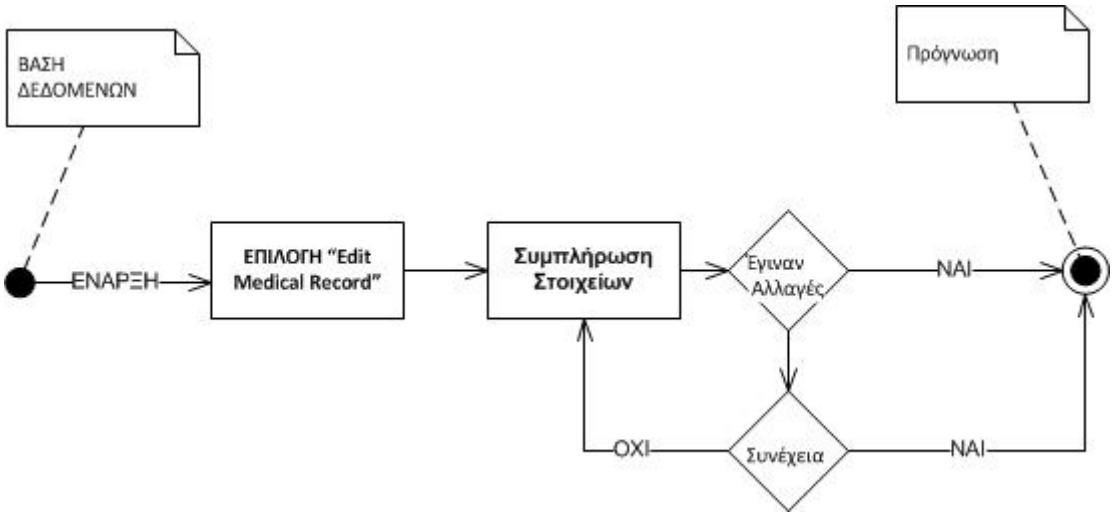
Ροή:

1. Ο χρήστης από τη κεντρική σελίδα επιλέγει το "View Your Patients"
2. Η εφαρμογή εμφανίζει σε μία λίστα όλους τους ασθενείς που έχει καταγράψει ο ιατρός.
3. Ο ιατρός μπορεί εάν το επιθυμεί να αναζητήσει κάποιον συγκεκριμένο ασθενή από την ειδική μπάρα αναζήτησης.
4. Ο ιατρός επιλέγει τον ασθενή που επιθυμεί και η εφαρμογή εμφανίζει σε νέα οθόνη τα στοιχεία του και τις ιατρικές πληροφορίες που παράγει αυτόματα.
5. Ο ιατρός επιλέγει το "Edit Medical Record"
6. Η εφαρμογή εμφανίζει μια φόρμα με τα τρέχοντα στοιχεία συμπληρωμένα.
7. Ο ιατρός πραγματοποιεί τις αλλαγές που επιθυμεί.

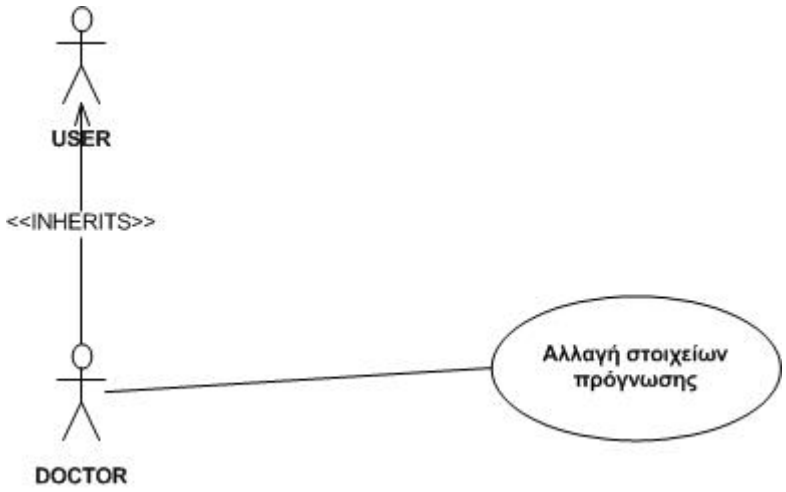
8. Ο ιατρός επιλέγει το “Update Patient”
9. Εάν οι αλλαγές που έχει πραγματοποιήσει ο ιατρός είναι σωστές τότε η εφαρμογή εμφανίζει αυτόματα μια οθονή με τις αλλαγές και τη πρόγνωση του ασθενή. Εάν τα δεδομένα που έχει εισάγει είναι λάθος τότε εμφανίζεται και το αντιστοιχο προειδοποιητικό μήνυμα. Εάν ο ιατρός έχει εισάγει ίδιες ημερομηνίες και στο παρελθόν τότε η εφαρμογή των ενημερώνει ότι υπάρχει ήδη πρόγνωση και τον ρωτά εάν θέλει να συνεχίσει.

Περιορισμοί - Input - Output:

Περιορισμοί	Ο χρήστης πρέπει να έχει εισαχθεί στην εφαρμογή. Ο χρήστης πρέπει να έχει καταγράψει ένα τουλάχιστον ασθενή.
Input	Νέα στοιχεία
Output	Νέα πρόγνωση.



USE CASE 8: Νέες μετρήσεις Πρόγνωσης



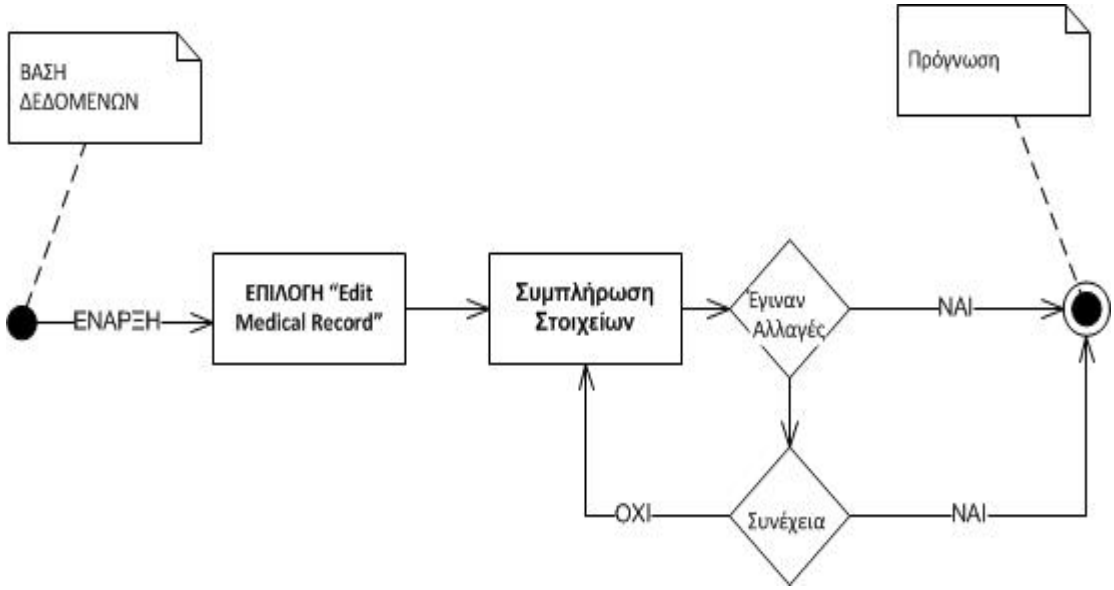
Περίπτωση χρήσης: Ο ιατρός επιθυμεί να αλλάξει μετρήσεις σχετικές με την πρόγνωση

Ροή:

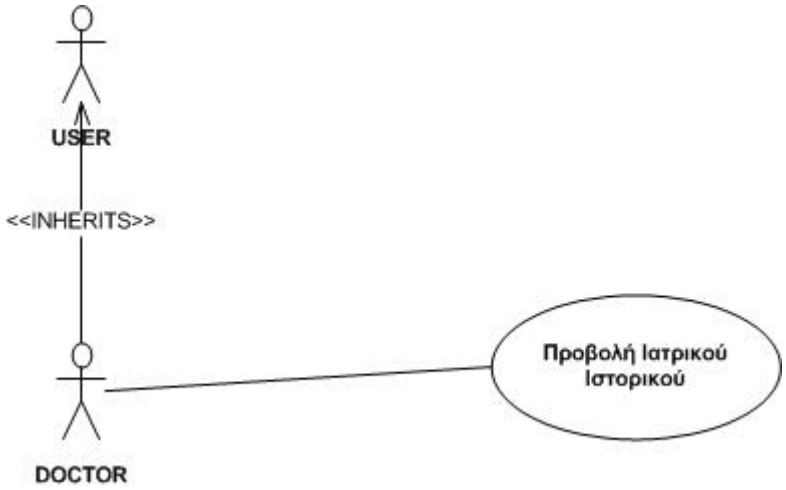
1. Ο χρήστης από τη κεντρική σελίδα επιλέγει το "View Your Patients"
2. Η εφαρμογή εμφανίζει σε μία λίστα όλους τους ασθενείς που έχει καταγράψει ο ιατρός.
3. Ο ιατρός μπορεί εάν το επιθυμεί να αναζητήσει κάποιον συγκεκριμένο ασθενή από την ειδική μπάρα αναζήτησης.
4. Ο ιατρός επιλέγει τον ασθενή που επιθυμεί και η εφαρμογή εμφανίζει σε νέα οθόνη τα στοιχεία του και τις ιατρικές πληροφορίες που παράγει αυτόματα.
5. Ο ιατρός επιλέγει το "New Patient's Prognosis"
6. Η εφαρμογή εμφανίζει μια φόρμα με τα στοιχεία επικοινωνίας του ασθενή (με επεξεργάσιμα) και με τις τρέχοντες μετρήσεις συμπληρωμένες (επεξεργάσιμες).
7. Ο ιατρός πραγματοποιεί τις αλλαγές που επιθυμεί.
8. Ο ιατρός επιλέγει το "New Prognosis"
9. Εάν οι αλλαγές που έχει πραγματοποιήσει ο ιατρός είναι σωστές τότε η εφαρμογή εμφανίζει αυτόματα μια οθονή με τις αλλαγές και τη πρόγνωση του ασθενή. Εάν τα δεδομένα που έχει εισάγει είναι λάθος τότε εμφανίζεται και το αντιστοιχο προειδοποιητικό μήνυμα. Εάν ο ιατρός έχει εισάγει ίδιες ημερομηνίες και στο παρελθόν τότε η εφαρμογή των ενημερώνει ότι υπάρχει ήδη πρόγνωση και τον ρωτά εάν θέλει να συνεχίσει.

Περιορισμοί - Input - Output:

Περιορισμοί	Ο χρήστης πρέπει να έχει εισαχθεί στην εφαρμογή. Ο χρήστης πρέπει να έχει καταγράψει ένα τουλάχιστον ασθενή.
Input	Νέα στοιχεία
Output	Νέα πρόγνωση.



USE CASE 9: Προβολή Ιατρικού Ιστορικού



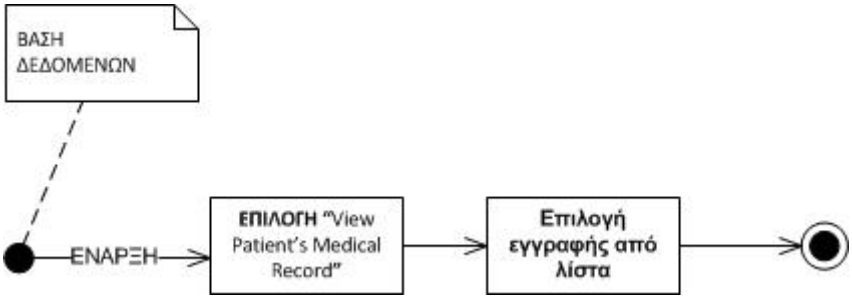
Περίπτωση χρήσης: Ο ιατρός επιθυμεί να δει το ιατρικό ιστορικό ενός συγκεκριμένου ασθενή

Ροή:

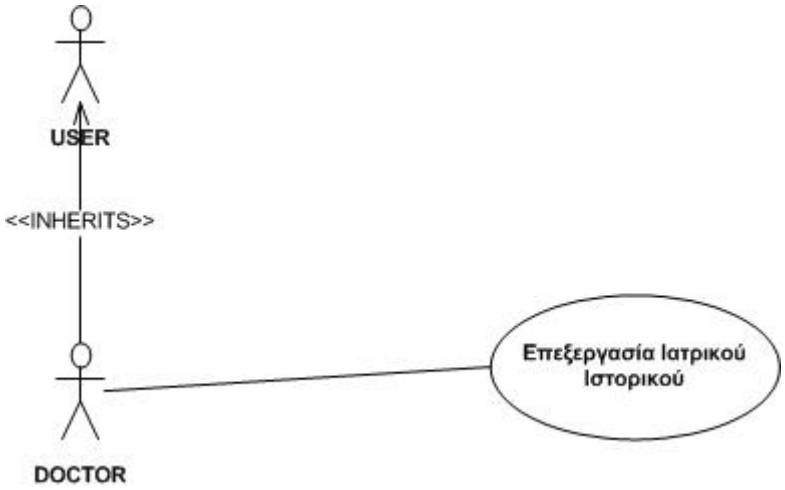
1. Ο χρήστης από τη κεντρική σελίδα επιλέγει το "View Your Patients"
2. Η εφαρμογή εμφανίζει σε μία λίστα όλους τους ασθενής που έχει καταγράψει ο ιατρός.
3. Ο ιατρός μπορεί εάν το επιθυμεί να αναζητήσει κάποιον συγκεκριμένο ασθενή από την ειδική μπάρα αναζήτησης.
4. Ο ιατρός επιλέγει τον ασθενή που επιθυμεί και η εφαρμογή εμφανίζει σε νέα οθόνη τα στοιχεία του και τις ιατρικές πληροφορίες που παράγει αυτόματα.
5. Ο ιατρός επιλέγει το "View Patient's Medical History"
6. Η εφαρμογή εμφανίζει σε μια λίστα όλες τις μετρήσεις που έχουν γίνει για το συγκεκριμένο ασθενή από τον ιατρό ανά ημερομηνία.
7. Επιλέγοντας πάνω σε μια εγγραφή η εφαρμογή εμφανίζει αναλυτικότερες πληροφορίες.

Περιορισμοί - Input - Output:

Περιορισμοί	Ο χρήστης πρέπει να έχει εισαχθεί στην εφαρμογή. Ο χρήστης πρέπει να έχει καταγράψει ένα τουλάχιστον ασθενή.
Input	-
Output	Ιατρικό ιστορικό.



USE CASE 10: Επεξεργασία Ιατρικού Ιστορικού



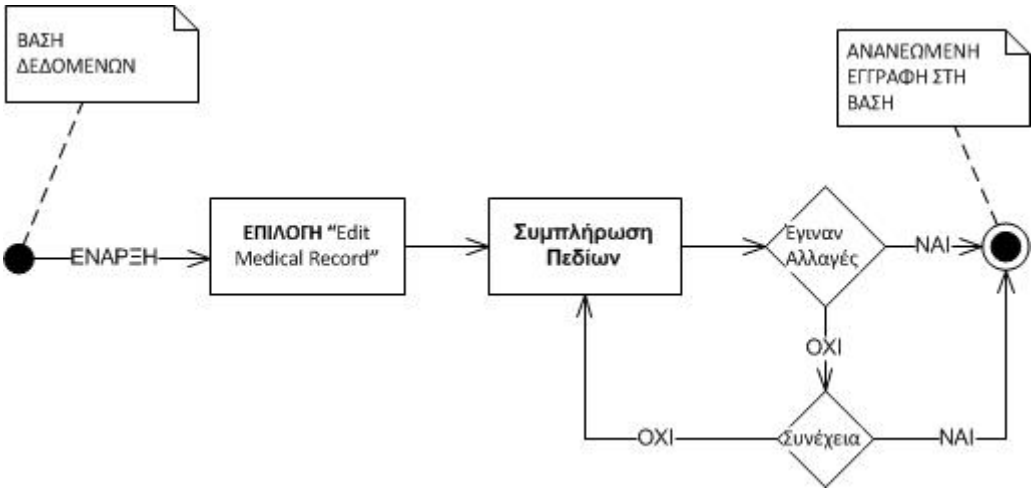
Περίπτωση χρήσης: Ο ιατρός επιθυμεί να πραγματοποιήσει αλλαγές στο ιατρικό ιστορικό ενός συγκεκριμένου ασθενή

Ροή:

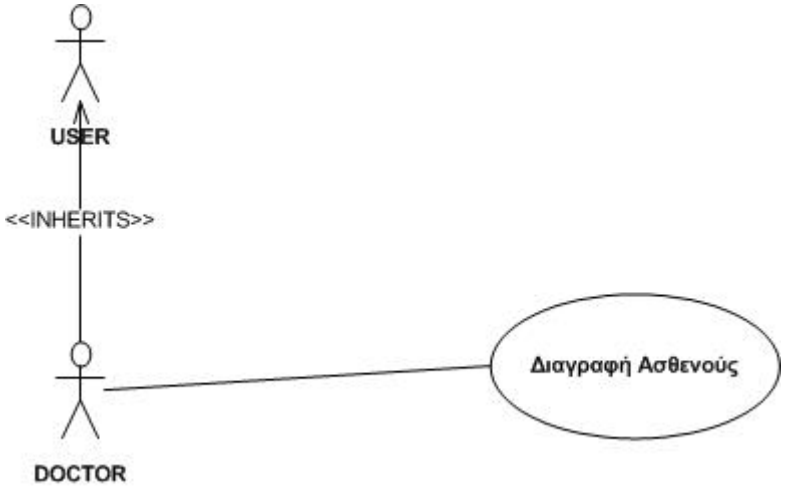
1. Ο χρήστης από τη κεντρική σελίδα επιλέγει το “View Your Patients”
2. Η εφαρμογή εμφανίζει σε μία λίστα όλους τους ασθενείς που έχει καταγράψει ο ιατρός.
3. Ο ιατρός μπορεί εάν το επιθυμεί να αναζητήσει κάποιον συγκεκριμένο ασθενή από την ειδική μπάρα αναζήτησης.
4. Ο ιατρός επιλέγει τον ασθενή που επιθυμεί και η εφαρμογή εμφανίζει σε νέα οθόνη τα στοιχεία του και τις ιατρικές πληροφορίες που παράγει αυτόματα.
5. Ο ιατρός επιλέγει το “View Patient’s Medical History”
6. Η εφαρμογή εμφανίζει σε μια λίστα όλες τις μετρήσεις που έχουν γίνει για το συγκεκριμένο ασθενή από τον ιατρό ανά ημερομηνία.
7. Επιλέγοντας πάνω σε μια εγγραφή η εφαρμογή εμφανίζει αναλυτικότερες πληροφορίες.
8. Ο Ιατρός επιλέγει το “Edit Medical Record”
9. Στην νέα οθόνη τα ήδη υπάρχοντα στοιχεία είναι συμπληρωμένα.
10. Ο ιατρός πραγματοποιεί τις αλλαγές που θέλει και επιλέγει το “Make Changes”
11. Εάν οι αλλαγές που έχει πραγματοποιήσει ο ιατρός είναι σωστές τότε η εφαρμογή εμφανίζει αυτόματα μια οθονή με τις αλλαγές ποθ πραγματοποιήθηκαν. Εάν τα δεδομένα που έχει εισάγει είναι λάθος τότε εμφανίζεται και το αντιστοιχο προειδοποιητικό μήνυμα. Εάν ο ιατρός έχει εισάγει ίδιες ημερομηνίες και στο παρελθόν τότε η εφαρμογή των ενημερώνει ότι υπάρχει ήδη πρόγνωση και τον ρωτά εάν θέλει να συνεχίσει.

Περιορισμοί - Input - Output:

Περιορισμοί	Ο χρήστης πρέπει να έχει εισαχθεί στην εφαρμογή. Ο χρήστης πρέπει να έχει καταγράψει ένα τουλάχιστον ασθενή.
Input	Νέα στοιχεία, μετρήσεις.
Output	Ανανεωμένη εγγραφή στη βάση



USE CASE 11: Διαγραφή Ασθενούς



Περίπτωση χρήσης: Ο ιατρός επιθυμεί να διαγράψει έναν ασθενή κι όσα στοιχεία τον αφορούν από τη λίστα.

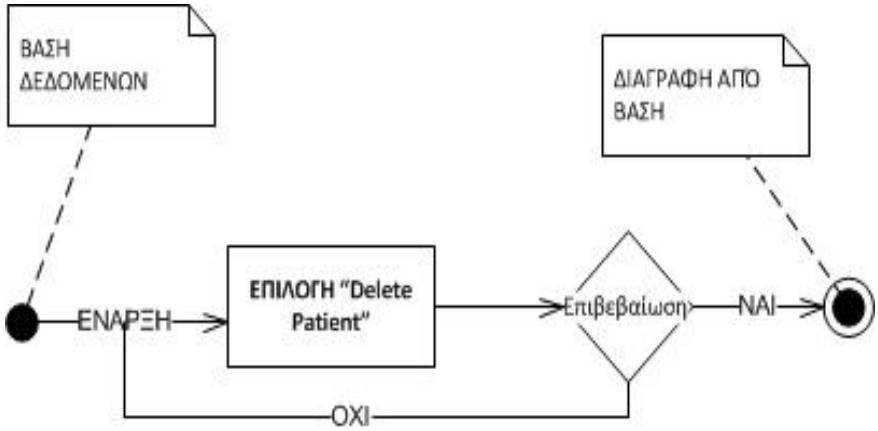
Ροή:

1. Ο χρήστης από τη κεντρική σελίδα επιλέγει το "View Your Patients"

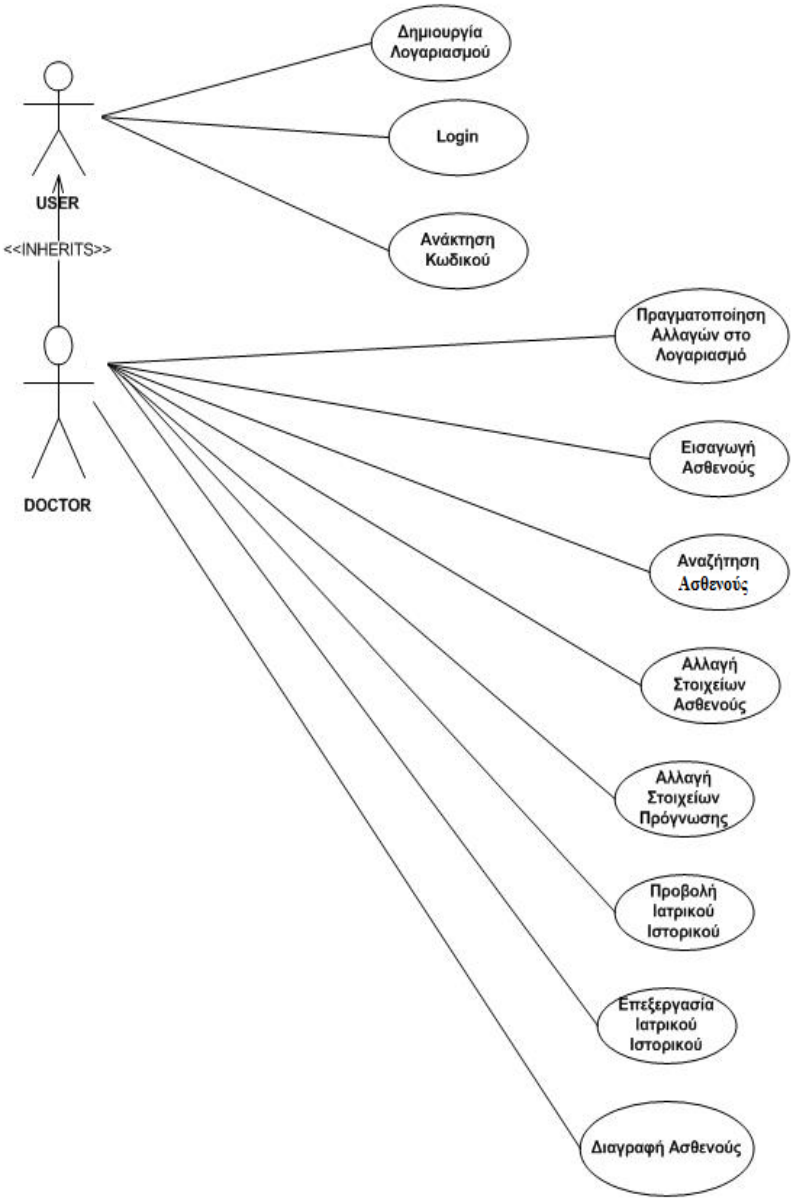
2. Η εφαρμογή εμφανίζει σε μία λίστα όλους τους ασθενείς που έχει καταγράψει ο ιατρός.
3. Ο ιατρός μπορεί εάν το επιθυμεί να αναζητήσει κάποιον συγκεκριμένο ασθενή από την ειδική μπάρα αναζήτησης.
4. Ο ιατρός επιλέγει τον ασθενή που επιθυμεί και η εφαρμογή εμφανίζει σε νέα οθόνη τα στοιχεία του και τις ιατρικές πληροφορίες που παράγει αυτόματα.
5. Ο ιατρός επιλέγει το "Delete Patient"
6. Η εφαρμογή ζητά επιβεβαίωση.
7. Η διαγραφή πραγματοποιείται.

Περιορισμοί - Input - Output:

Περιορισμοί	Ο χρήστης πρέπει να έχει εισαχθεί στην εφαρμογή. Ο χρήστης πρέπει να έχει καταγράψει ένα τουλάχιστον ασθενή.
Input	-
Output	Διαγραφή εγγραφής από τη βάση.



Συνολική διαγραμματική ανασκόπηση



4.5. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΜΕ ΣΕΝΑΡΙΟ ΧΡΗΣΗΣ

Στο κεφάλαιο αυτό θα απεικονίσουμε μέσω screenshots το σύστημα που σχεδιάσαμε και αναπτύξαμε. Προκειμένου να γίνει ολοκληρωμένη και πιο κατανοητή η λειτουργία του προγράμματος, η απεικόνιση θα γίνει μέσω σεναρίου χρήσης. Η ροή των οθονών έχει περιγραφεί προηγουμένως.

Πριν συνεχίσουμε πρέπει να τονιστεί πως :

1. Όποια πεδία έχουν αστερίσκο είναι υποχρεωτικά

2. σε κάθε οθόνη που θα εμφανίζεται στον χρήστη υπάρχουν πάντα κάποια συγκεκριμένα κουμπιά που θα παραμένουν αμετάβλητα. Αυτά είναι:
   2.1. ένα κουμπί βοηθείας που θα του εξηγεί κάποια βήματα που πρέπει να ακουλουθήσει σε περίπτωση που συναντήσει κάποια δυσκολία
   2.2. και στο action bar που θα υπάχουν πάντα δεξιά το log out κουμπί και αριστερά το κουμπί που θα τον οδηγεί στη κεντρική σελίδα της εφαρμογής.

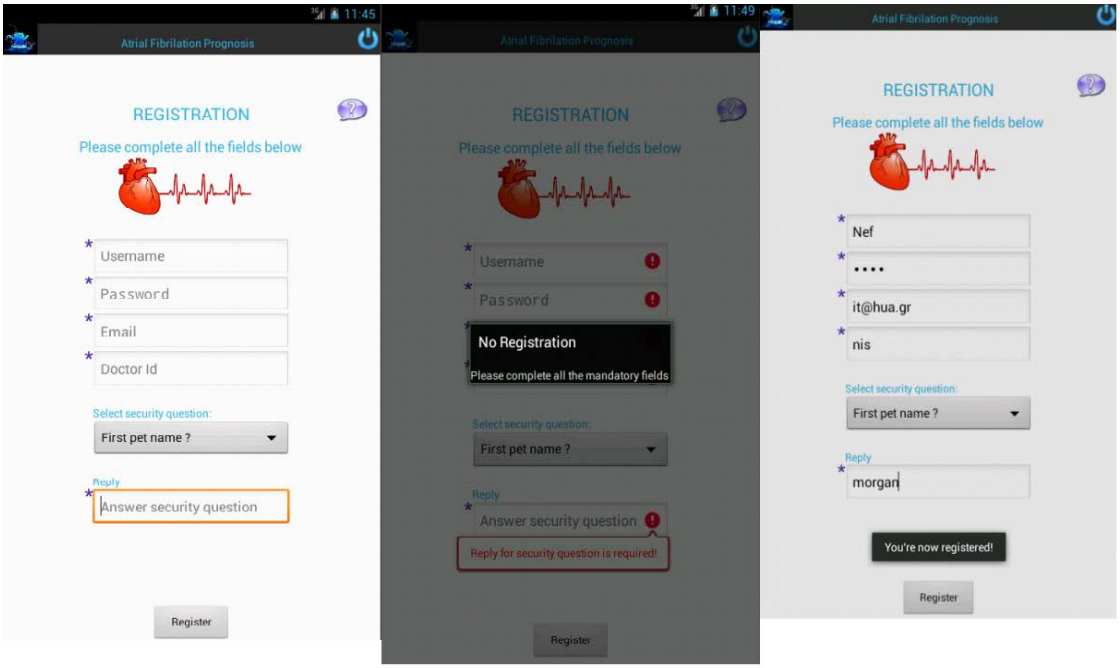
3. Ακομά κάποια πεδία για να γίνουν δεκτά από το πρόγραμμα πρέπει να έχουν συγκεκριμένη μορφη
   3.1 Ο κωδικός του χρήστη πρέπει να έχει τουλάχιστον 4 ψηφία
   3.2 Οι διευθύνσεις πρέπει να έχουν τη μορφή " street number"
   3.3 Οι ημερομηνίες γίνονται δεκτές μόνο αν έχουν τη μορφή " yyyy/mm/dd"
   3.4 Η ημερομηνία των πεπτιδίων μετά την καρδιοανάταξη πρέπει να προηγείται της ημερομηνίας πριν τη καρδιοανάταξη
   3.5 Τα επίπεδα των πεπτιδίων πριν τη καρδιοανάταξη και η ημερομηνία που πραγματοποιήθηκε η μετρησή τους γίνονται δεκτά εφόσον έχουν συμπληρωθεί ΚΑΙ τα δύο αυτά πεδία, αλλιώς προτείνεται στον χρήστη να τα αφήσει κενά.

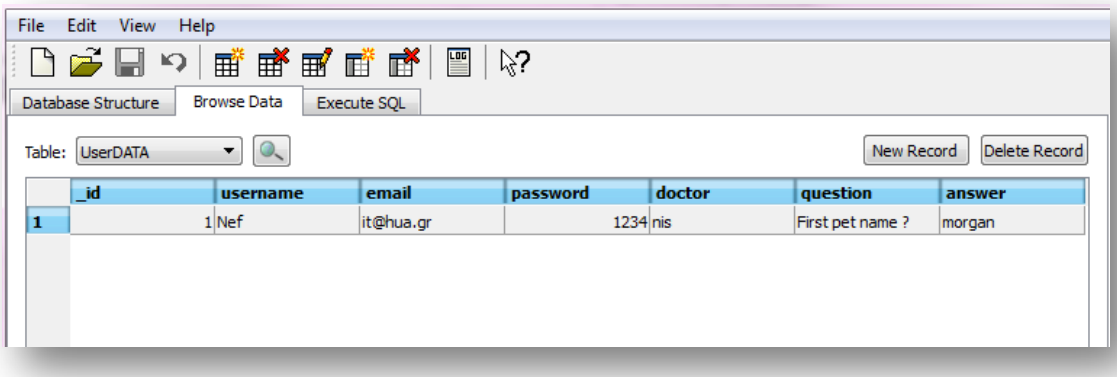
4. Ο χρήστης δε μπορεί να εισάγει στον λογαριασμό του πάνω από μια φόρα έναν ασθενή με το ίδιο ΑΜΚΑ. Ωστόσο αν συνδεθεί ένας διαφορετικός χρήστης στην εφαρμογή τότε μπορεί να εισάγει έναν ασθενή που το ΑΜΚΑ του προϋπάρχει ήδη στη βάση αρκεί να μην είναι καταχωρημένος ως δικός του ασθενής.

Ο χρήστης εγκαθιστά την εφαρμογή του στο κινητό και τη τρέχει. Η πρώτη οθόνη που εμφανίζεται είναι το λογότυπο της εφαρμογής και ο χρήστης περιμένει μερικα δευτερόλεπτα μέχρι να ξεκινήσει η εφαρμογή.

Αφού περάσουν μερικά δευτερόλεπτα εμφανίζεται στον χρήστη αυτόματα η επόμενη οθόνη που ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να επιλέξει είτε να εγγραφεί στο πρόγραμμα ή να συνδεθεί εάν έχει ήδη έναν λογαριασμό.

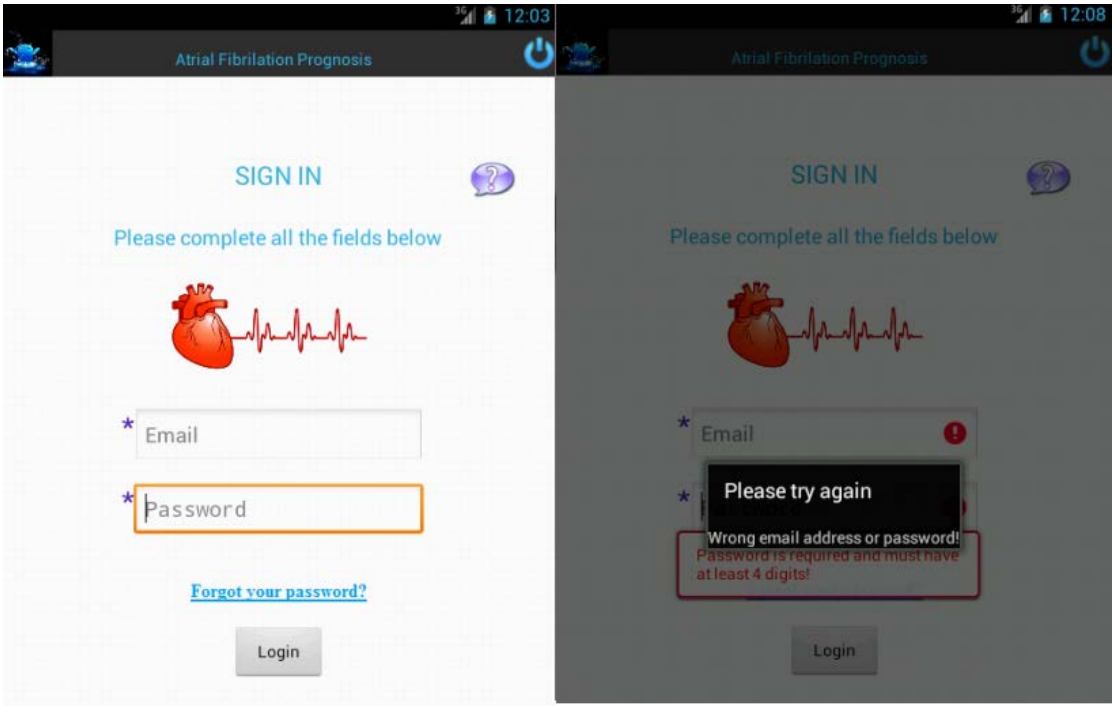
Αν ο χρήστης δεν διαθέτει κάποιο λογαριασμό στην εφαρμογή, τότε χρειάζεται να εγγραφεί και να συμπληρώσει όλα τα πεδία που έχουν αστερισκό. Έαν το email ή το αναγνωριστικό του ιατρού υπάρχουν ήδη στη βάση τότε η εγγραφή δε γίνεται να πραγματοποιηθεί και εμφανίζεται ένα μήνυμα λάθους ή υποδείξεις σε όποια πεδία δεν είναι σωστά συμπληρωμένα. Μόλις πραγματοποιηθεί η εγγραφή ο χρήστης καταχωρείται στη βάση.





Βάση των χρηστών

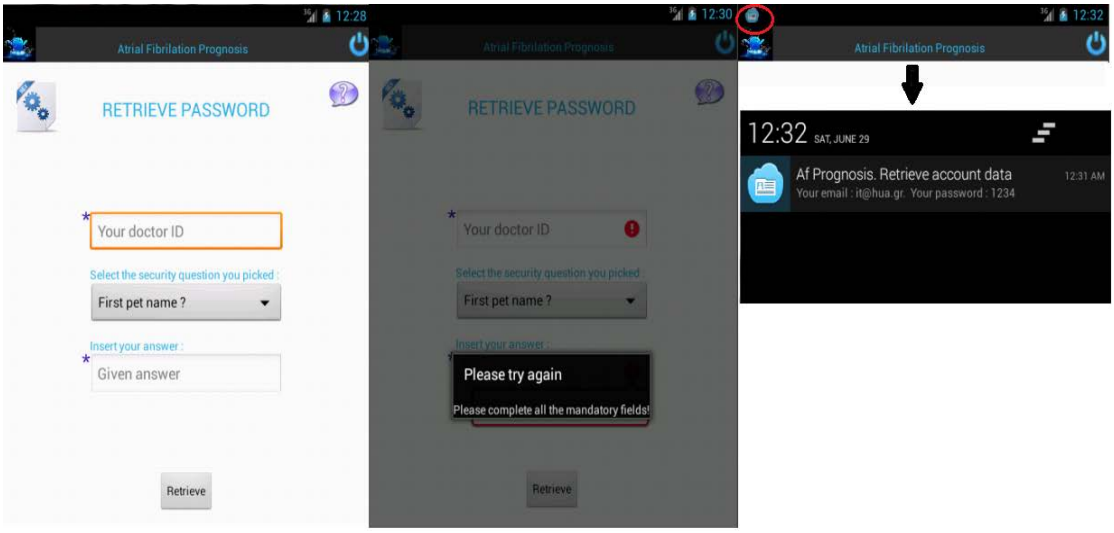
Αν ο χρήστης έχει ήδη λογαριασμό στην εφαρμογή και επιλέξει να συνδεθεί τότε εμφανίζεται η οθόνη σύνδεσης. Πρέπει να εισάγει το email του (που είναι μοναδικό) και το κωδικό που έχει επιλέξει κατά την εγγραφή του. Σε περίπτωση λάθους (παράδειγμα λάθος στοιχεία ή μη υπαρκτός χρήστης) εμφανίζονται υποδείξεις στα αντίστοιχα πεδία ή κάποιο προειδοποιητικό μήνυμα



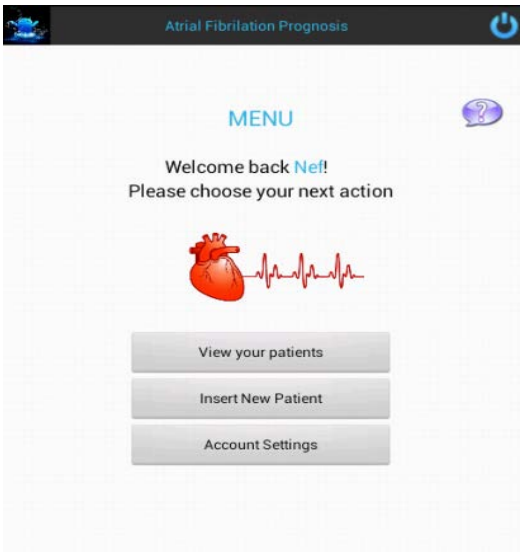
Σε περίπτωση που ο χρήστης έχει ξεχάσει τα στοιχεία του έχει τη δυνατότητα να τα ανακτήσει. Έχοντας πατήσει το "Forgot Password" ο χρήστης θα μπορεί να ανακτήσει τα στοιχεία του δίνοντας :

- Το κωδικό που διαθέτει ως ιατρός ,
- την ερώτηση ασφαλείας που επέλεξε
- και τη απάντηση που έδωσε κατά την εγγραφή του.

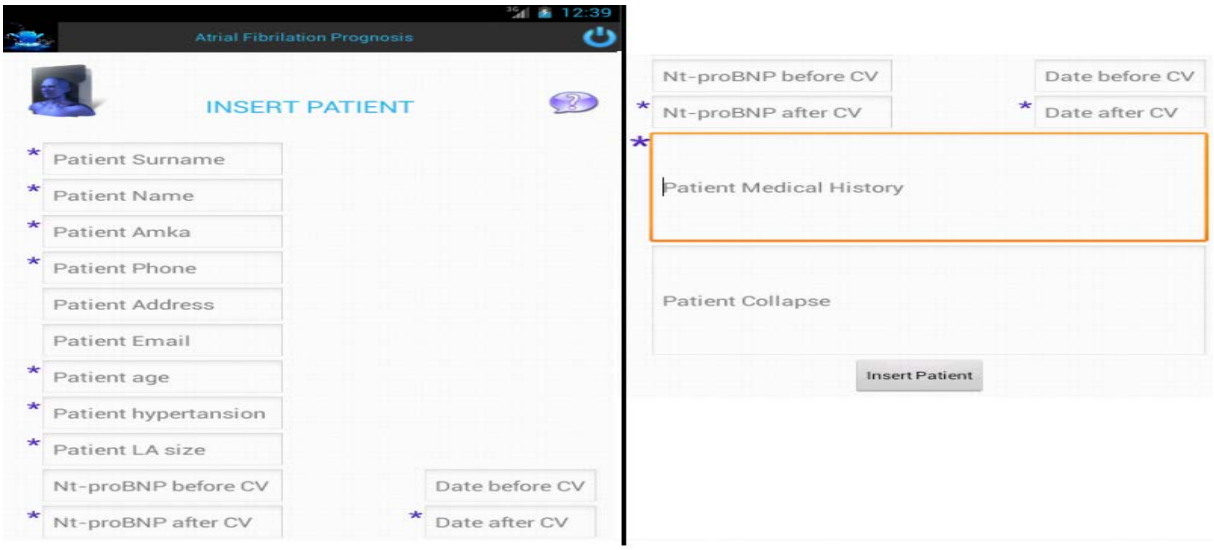
Όλα τα πεδία είναι υποχρεωτικά αν δεν επιτευχθεί η ανάκτηση των στοιχείων θα εμφανιστει το αντίστοιχο προειδοπητικό μήνυμα. Αν τα στοιχεία που δώσει ο χρήστης είναι σωστά τότε στην οθόνη θα εμφανιστεί ένα notification με το email και το κωδικό που του ανήκει.

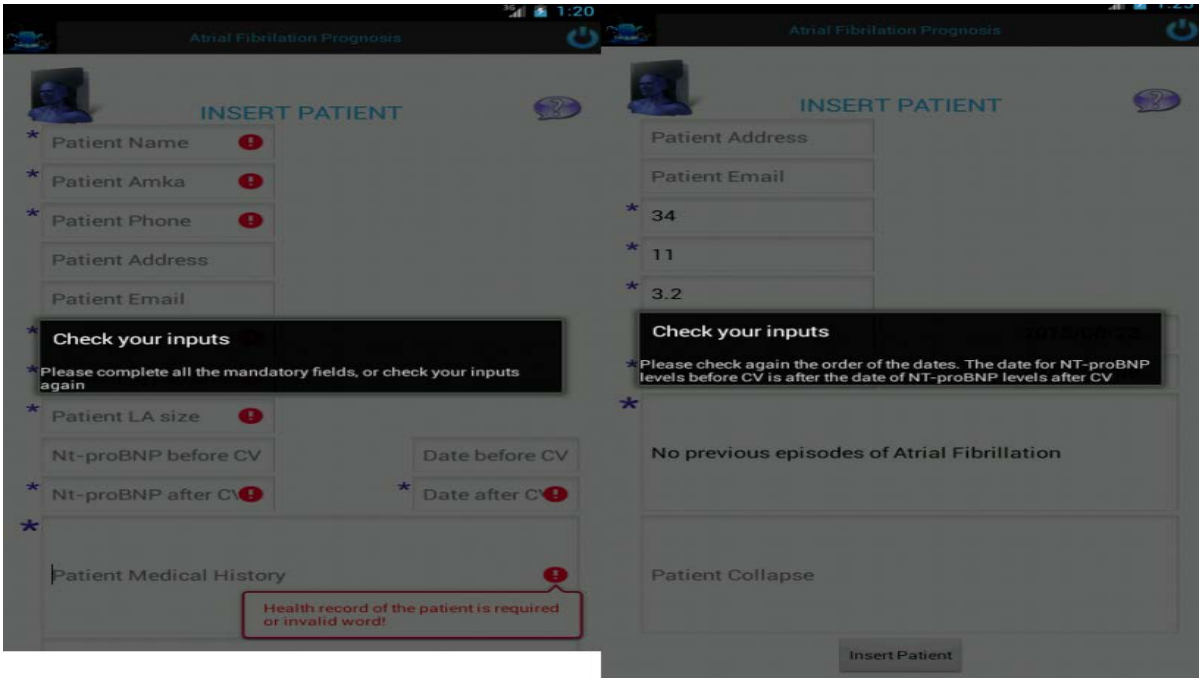


Αν ο χρήστης συνδεθεί επιτυχώς στην εφαρμογή τότε εμφανίζεται αυτόματα η οθόνη με το μενού επιλογών. Μπορεί να επιλέξει είτε να δει όλους τους ασθενείς που έχει εισάγει μέχρι στιγμής (View your Patients) είτε να εισάγει έναν νέο ασθενή (Insert New Patient) ή να επεξεργαστεί τα στοχεία του λογαριασμού του(Acount Settings)

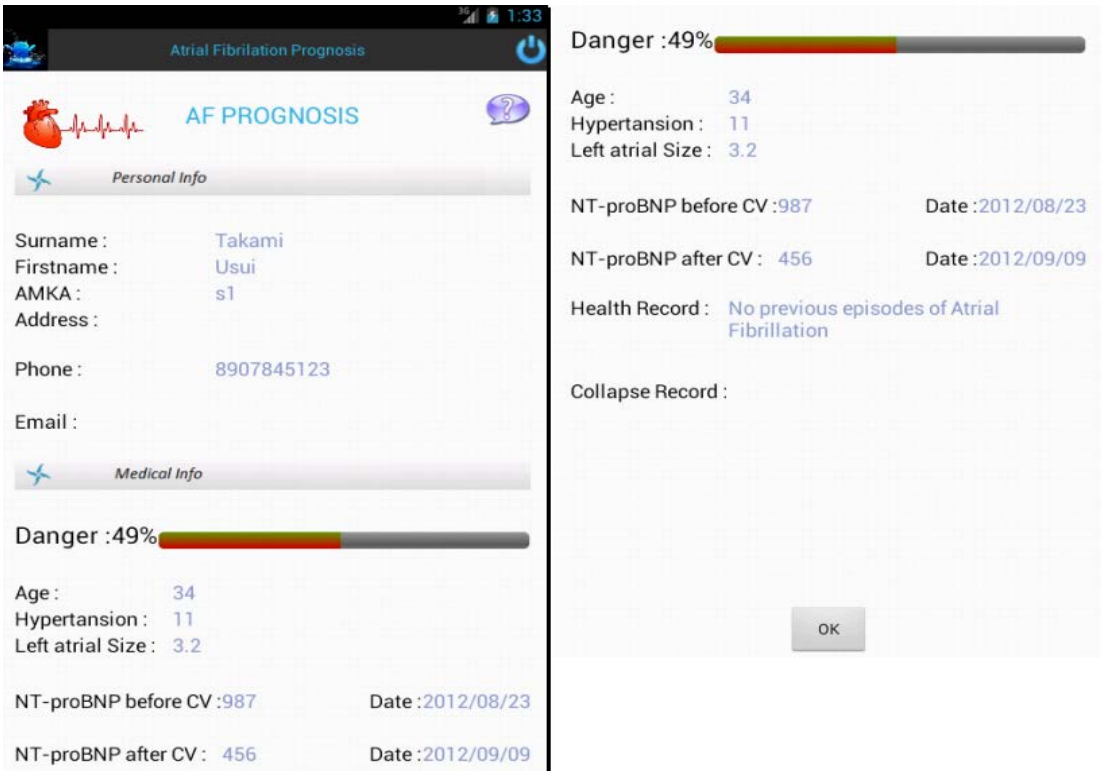


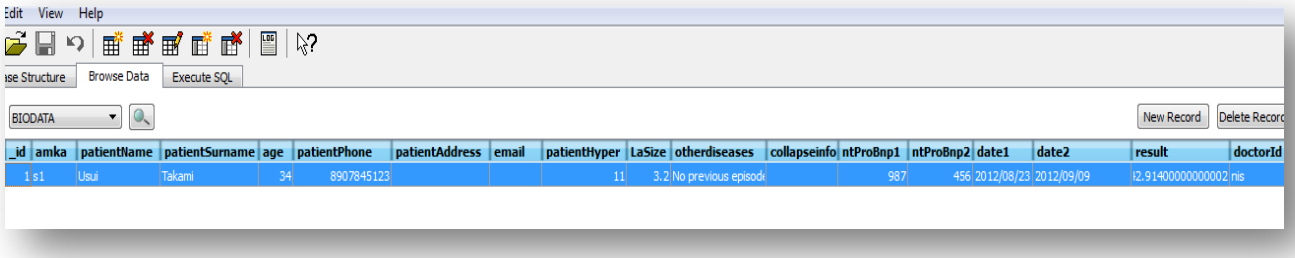
Αν ο χρήστης διαλέξει να εισάγει έναν νέο αθενή τοτέ θα του εμφανιστεί αυτόματα μια νέα οθόνη που θα χρειαστεί να συμπληρώσει κάποια στοιχεία (κάθε πεδίο αναφέρει και τα αντίστοιχα στοιχεία που χρειάζεται να εισάγει ο χρήστης σε κάθε περίπτωση). Πρέπει να σημειωθεί πως αν ο χρήστης συμπληρώσει τα επίπεδα των πεπτιδίων πριν τη καρδιοανάταξη πρέπει να συμπληρώσει υποχρεωτικά και τη ημερομηνία που έγινε η μέτρηση. Ακόμα η ημερομηνια των πεπτιδίων μέτα την καρδιοανάταξη πρέπει να προηγείται της ημερομηνίας των μετρήσεων πριν τη καρδιοανάταξη αλλιώς δε θα γίνουν δεκτές. Σε περίπτωση οποιουδήποτε λάθους η εφαρμογή θα εμφανίσει και το αντίστοιχο προειδοποιητικό μήνυμα.


12:39
Atrial Fibrilation Prognosis
INSERT PATIENT
Patient Surname
Patient Name
Patient Amka
Patient Phone
Patient Address
Patient Email
Patient age
Patient hypertansion
Patient LA size
Nt-proBNP before CV
Date before CV
Nt-proBNP after CV
Date after CV
Patient Medical History
Patient Collapse
Insert Patient

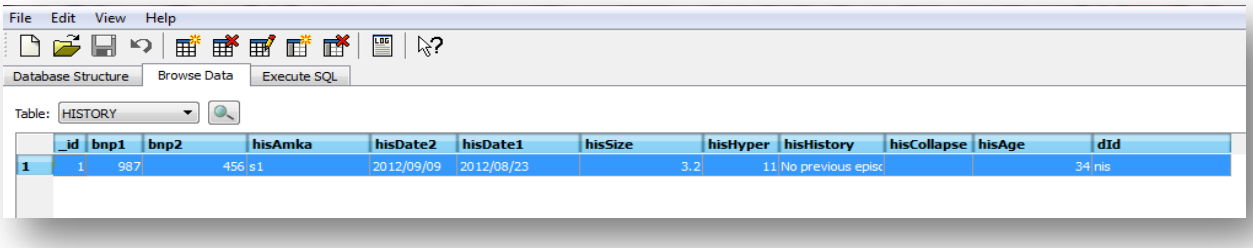

1:20
Atrial Fibrilation Prognosis
INSERT PATIENT
Patient Name
Patient Amka
Patient Phone
Patient Address
Patient Email
Check your inputs
Please complete all the mandatory fields, or check your inputs again
Patient LA size
Nt-proBNP before CV
Date before CV
Nt-proBNP after CV
Date after CV
Patient Medical History
Health record of the patient is required or invalid word!
Patient Address
Patient Email
34
11
3.2
Check your inputs
Please check again the order of the dates. The date for NT-proBNP levels before CV is after the date of NT-proBNP levels after CV
No previous episodes of Atrial Fibrillation
Patient Collapse
Insert Patient

Όταν ο χρήστης εισάγει επιτυχώς έναν ασθενή τότε εκχωρείται στη βάση και εμφανίζεται αυτόματα η οθόνη με τη πρόγνωση του ασθενή. Εκεί ο χρήστης μπορεί να βρει όλα τα στοιχεία επικοινωνίας και τα ιατρικά δεδομένα που είχε εισάγει καθώς και το ποσοστό κινδύνου υποτροπής. Αν ο χρήστης επιθυμεί να βγει από την οθόνη παταεί είτε το κουμπί "OK" είτε κάποιο από τα κουμπιά που βρίσκονται στο action bar .





Βάση των ασθενών ύστερα την εισαγωγή νέου ασθενή

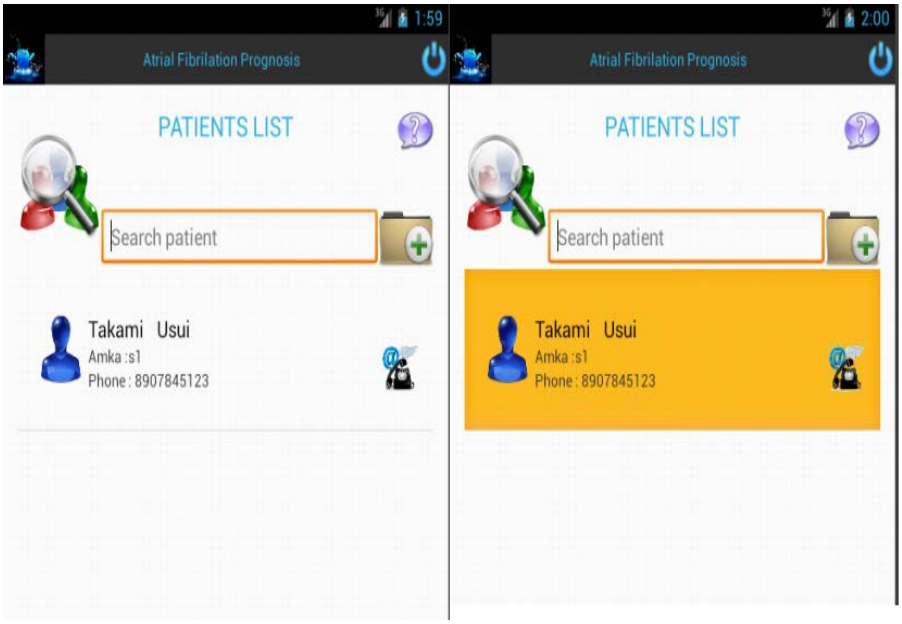


Βάση ιστορικού ασθενή ύστερα από την εισαγωγή νέου ασθενή

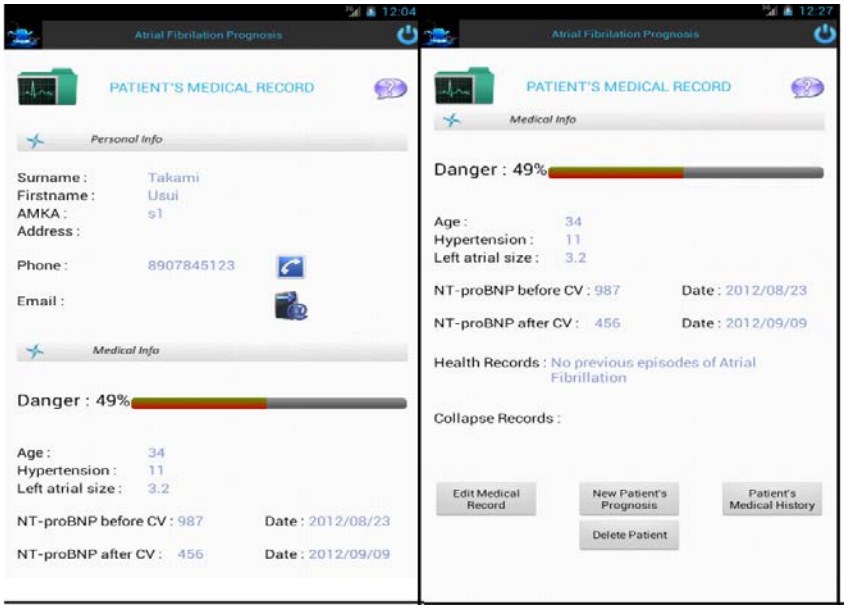
Αν ο χρήστης θελήσει να αναζητήσει κάποιον ασθενή που έχει εισάγει στη βάση μπορεί να μεταβεί στη λίστα αναζήτησης ασθενών. Στην οθόνη αυτή τυπώνονται όλοι οι ασθενείς που έχει εισάγει ο ιατρός στο πρόγραμμα, αν η λίστα με τους ασθενείς είναι μεγαλή τοτέ ο χρηστής μπορεί να χρησιμοποιήσει τη μπάρα αναζήτησης (η αναζήτηση μπορεί να γίνει είτε ως προς το ΑΜΚΑ του ασθενή , ή το όνομα ή το επίθετο). Μολις ο χρήστης πληκτρολογήσει στη μπάρα αναζήτησης θα εμφανιστούν όλοι ασθενείς που τα στοιχεία τους περιέχουν το γράμμα ή τη λέξη που πληκτρολόγεισαι.

Αν ο χρήστης θέλησει να προσθέσει κάποιον ασθενή και βρίσκεται στην οθόνη με την λίστα ασθενών μπορεί να πατήσει το κουμπί που υπάρχει δεξιά από τη μπάρα αναζήτησης και αυτόματα θα εμφανιστεί η οθόνη που πραγματοποιείται η προσθήκη νέου ασθενή.

Τέλος αν ο ιατρός επιθυμεί να δει λεπτομερή στοιχεία κάποιου ασθενή τότε μπορεί να πατήσει πάνω σε αυτόν και θα εμφανιστούν περαιτέρω λεπτομέρειες.



Αν ο χρήστης επιλέξει κάποιον ασθενή από τη λίστα τότε θα του εμφανιστεί η οθόνη με τα εκτενή στοιχεία του. Ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να καλέσει ή να στείλει email στον ασθενή εφόσον έχει καταχωρήσει κάποιο. Από αυτή την οθόνη ακόμα μπορεί να διορθώσει είτε τα στοιχεία που έχει έκχωρήσει για τον ασθενή (Edit Medical Record) είτε να κάνει μια νέα πρόγνωση και να εισάγει νέες μετρήσεις στο χρήστη (New Patient's Prognosis) είτε να δει το ιστορικό με όλες τις προηγούμενες μετρήσεις (Patient's Medical Prognosis) ή να διαγράψει τον ασθενή όπου θα διαγραφει ταυτόχρονα και το όλο το ιστορικό του (Delete Patient)

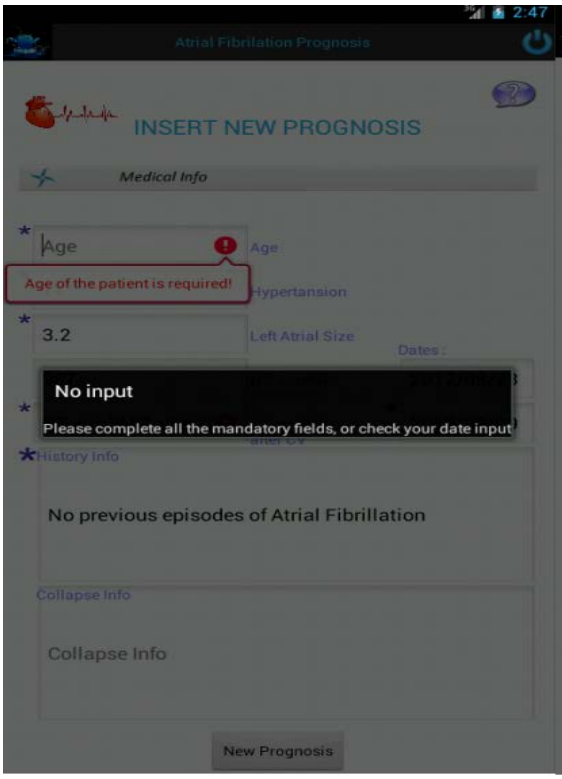


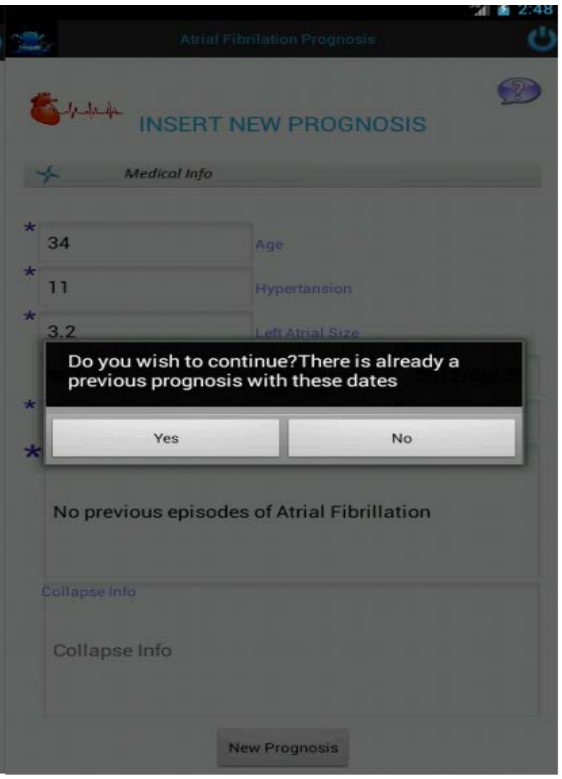
1. Νέα πρόγωση

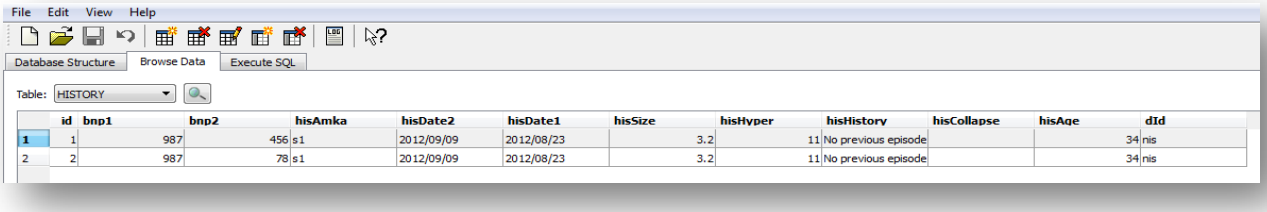
Εάν ο χρήστης επιλέξει την εισαγωγή νέας πρόγνωσης , αυτόματα εμφανίζεται η οθόνη νέας πρόγνωσης με όλα τα στοιχεία επικοινωνίας του ασθενή (μη επεξεργάσιμα) και τα πεδία των μετρήσεων (επεξεργάσιμα) που είναι συμπληρωμένα με τις τιμές των μετρήσεων της τελευταίας πρόγνωσης. Σε περίπτωση που τα στοιχεία που έχει δώσει ο χρήστης είναι λάθος ή δεν επαρκούν τότε η εφαρμογή θα βγάλει και το αντίστοιχο προειδοποητικό μήνυμα . Αν η εφαρμογή βρει στη βάση του ιστορικού του ασθενή πως υπάρχουν οι ίδιες ημερομηνίες τότε βγάζει ενά μήνυμα επιβεβαίωσης για το αν θέλει να συνεχίσει ο χρήστης. Αν η εισαγωγή της νέα πρόγνωσης είναι επιτυχής τοτέ εμφανίζεται αυτόματα η οθόνη πρόγνωσης υποτροπής για ΚΜ.

2:42
Atrial Fibrilation Prognosis
INSERT NEW PROGNOSIS
Personal Info
Surname : Takami
Name : Usui
Amka : s1
Address :
Phone : 8907845123
Email :
Medical Info
34
Age
11
Hypertansion
3.2
Left Atrial Size
Dates :
987
NT-proBNP before CV
2012/08/23
456
NT-proBNP after CV
2012/09/09

INSERT NEW PROGNOSIS
Medical Info
34
Age
11
Hypertansion
3.2
Left Atrial Size
Dates :
987
NT-proBNP before CV
2012/08/23
456
NT-proBNP after CV
2012/09/09
History Info
No previous episodes of Atrial Fibrillation
Collapse Info
Collapse Info
New Prognosis


2:47
Atrial Fibrilation Prognosis
INSERT NEW PROGNOSIS
Medical Info
Age
Age
Age of the patient is required!
Hypertansion
3.2
Left Atrial Size
Dates :
No input
Please complete all the mandatory fields, or check your date input
History Info
No previous episodes of Atrial Fibrillation
Collapse Info
Collapse Info
New Prognosis


2:48
Atrial Fibrilation Prognosis
INSERT NEW PROGNOSIS
Medical Info
34
Age
11
Hypertansion
3.2
Left Atrial Size
Do you wish to continue?There is already a previous prognosis with these dates
Yes
No
No previous episodes of Atrial Fibrillation
Collapse Info
Collapse Info
New Prognosis

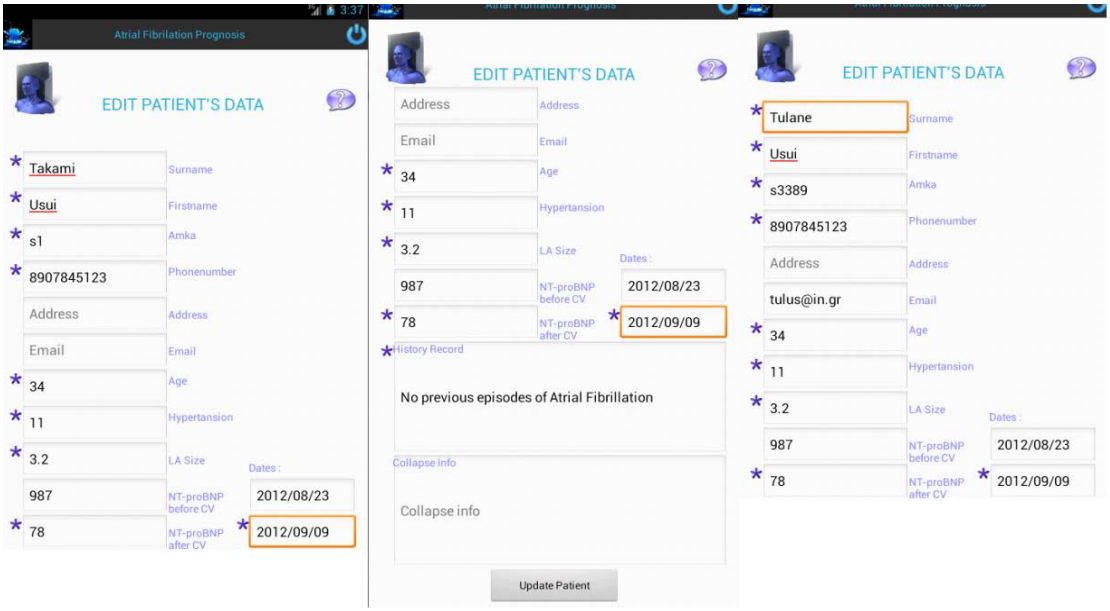


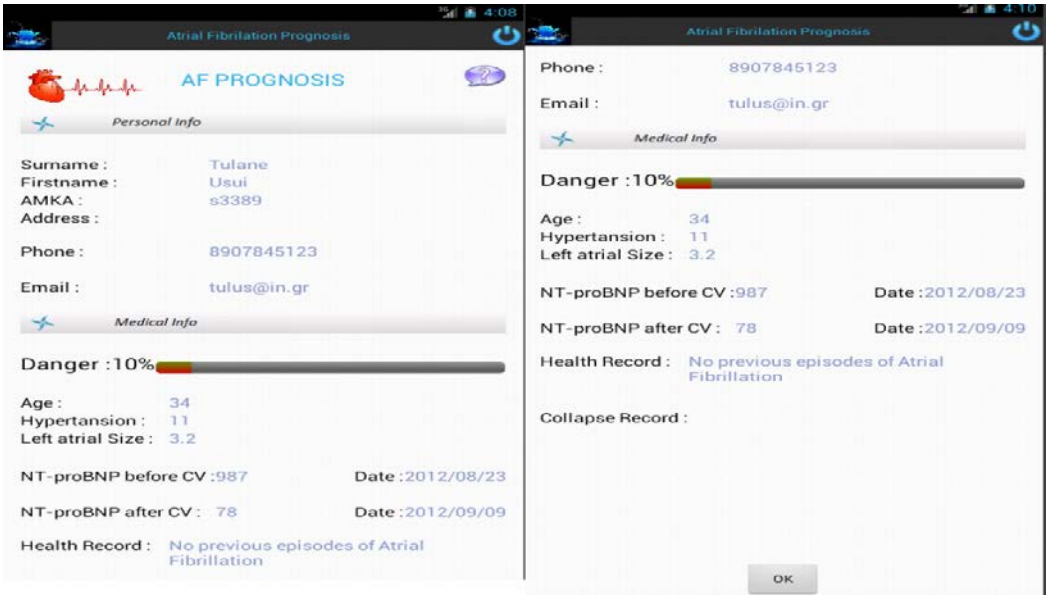
Εικόνα με τη βάση ιστορικού ασθενή ύστερα από την εισαγωγή νέας πρόγνωσης

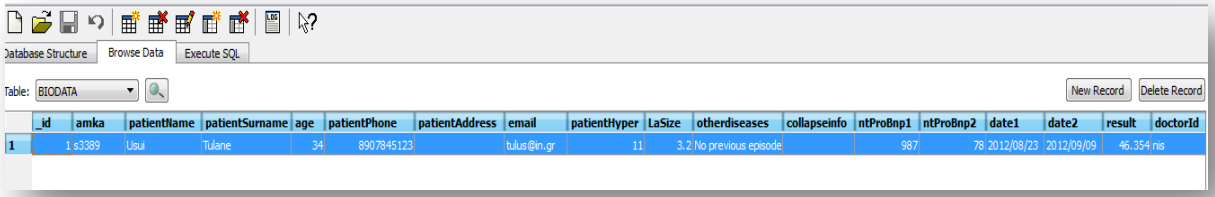
2. Επεξεργασία στοιχείων του ασθενή

Αν ο χρήστης επιλέξει την επεξεργασία στοίχειων του ασθενή τότε θα του εμφανιστεί μια όθονη που θα περιλαμβάνει μια φορμά παρόμοια με εκείνη της εισαγωγής νέου ασθενή, ισχύουν οι ίδιοι περιορισμοί , η μόνη διαφορά που υπάρχει είναι πως στα πεδία θα εμφανίζονται τα στοιχεία από τη τελευταία πρόγνωση που πραγματοποιήθηκε. Εάν η επεξεργασία των δεδομένων είναι επιτυχής θα εμφανιστεί αυτόματα η οθόνη πρόγνωσης που θα εμφανίζει ολά τα στοιχεία του ασθενή μαζί με τις αλλαγές που έχουν υλοποιηθεί.

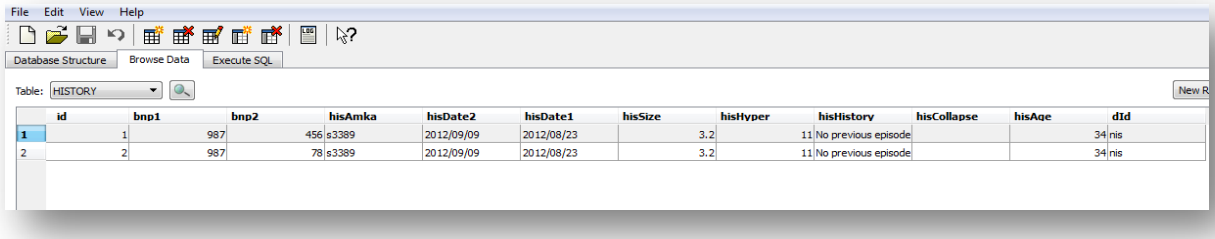
Εάν ο χρήστης αλλάξει το ΑΜΚΑ του ασθενή τότε και στη βάση δεδομένων με το ιστορικό του ασθενή, σε όλες τις εγγραφές του θα αλλάξει η στήλη με το ΑΜΚΑ. Ακόμα με την επεξεργασία ενός ασθενή ανανεώνονται τα στοιχεία της τελευταίας εγγραφής που έχουν καταχωρηθεί στο ιστορικό του ασθενή.







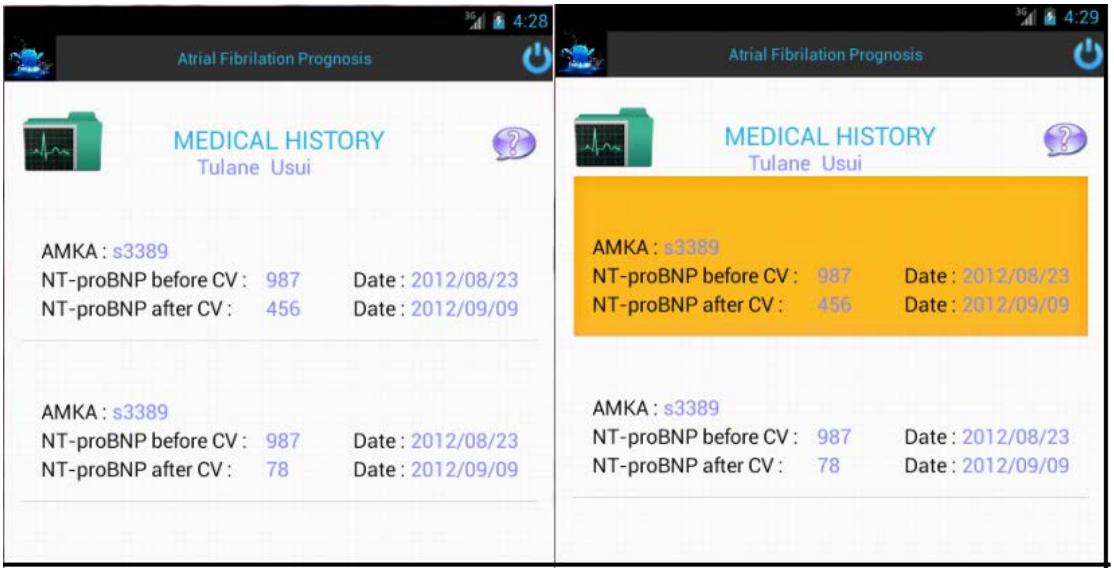
Βάση ασθενών μετά απο την επεξεργασία



Βάση ιστορικού μετά από την επεξεργασία

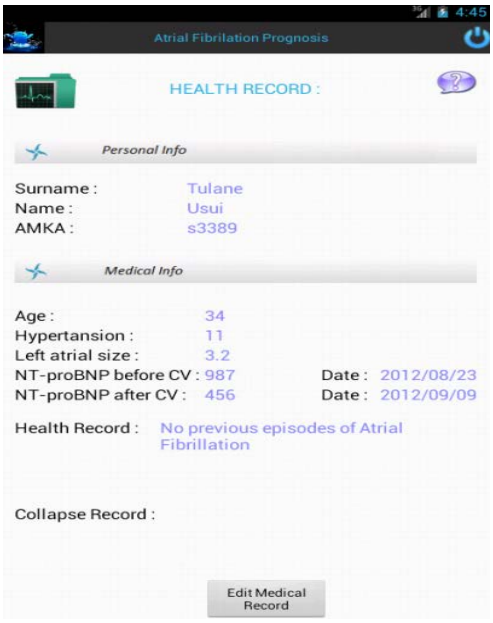
3. <u>Εμφάνιση όλων των μετρήσεων του ασθενή</u>

Αν ο χρήστης επιλέξει την εμφάνιση του ιστορικού ενός ασθενή τότε εμφανίζεται αυτόματα μια λίστα που περιλαμβάνει όλες τις μετρήσεις που έχουνε πραγματατοποιηθεί για αυτόν. Αν ο χρήστης πάτησει πάνω σε μια μέτρηση τότε θα εμφανιστεί μια νέα οθόνη με εκτενέστερες πληροφορίες σχετικά με τη μέτρηση αυτή.



3.1 Εμφάνιση συγκεκριμένης μέτρησης από το ιστορικό

Αν ο χρήστης επιλέξει κάποια μέτρηση από το ιστορικό του ασθενή τότε εμφανίζονται περεταίρω λεπτομέρειες της μέτρησης αυτής . Αν θελήσει να επεξεργαστεί τα δεδομένα της συγκεκριμένης μέτρησης τότε μπορεί να πατήσει το κουμπί " Edit Medical Record" για να μεταβεί στη λειτουργία επεξεργασίας.

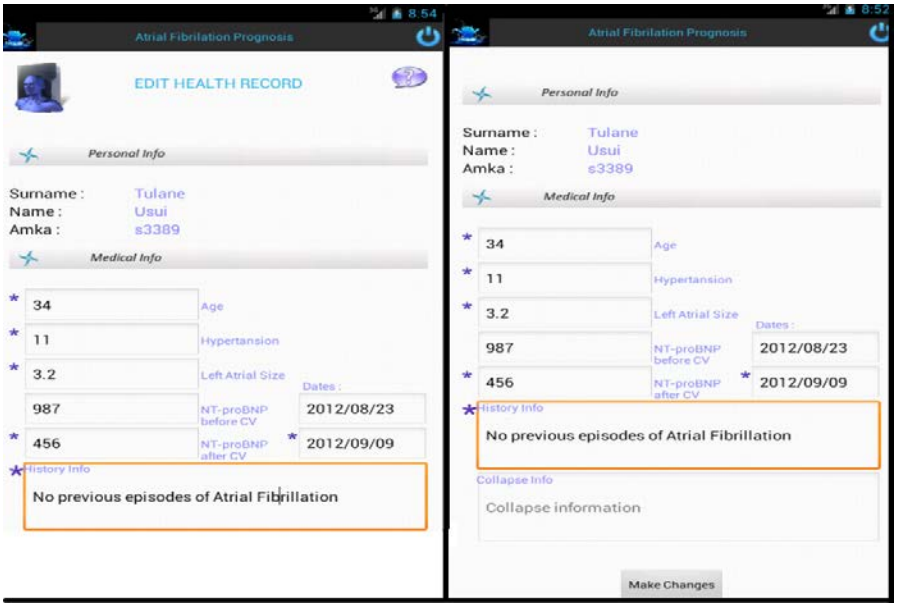


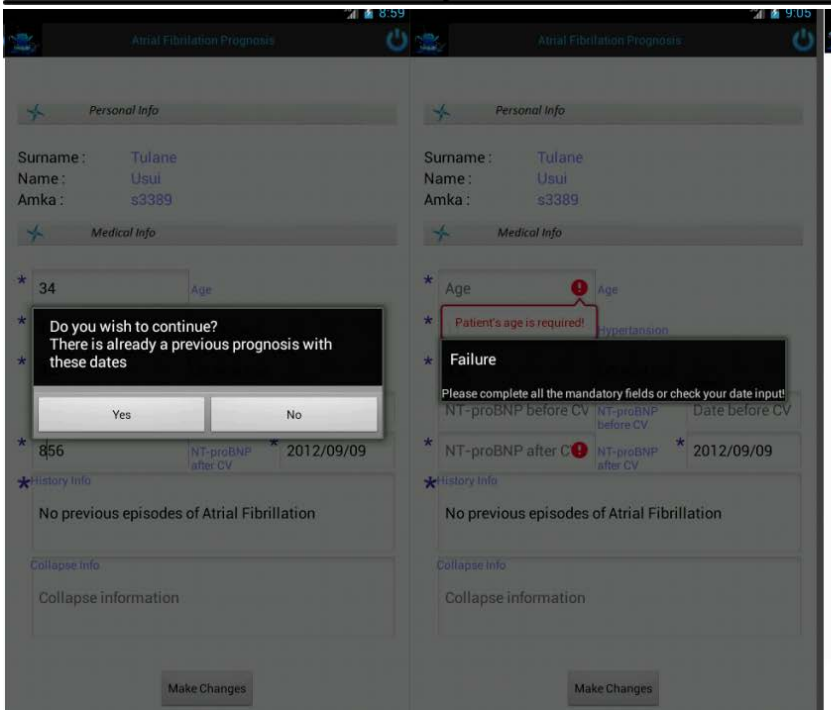
3.2 Επεξεργασία Ιστορικού

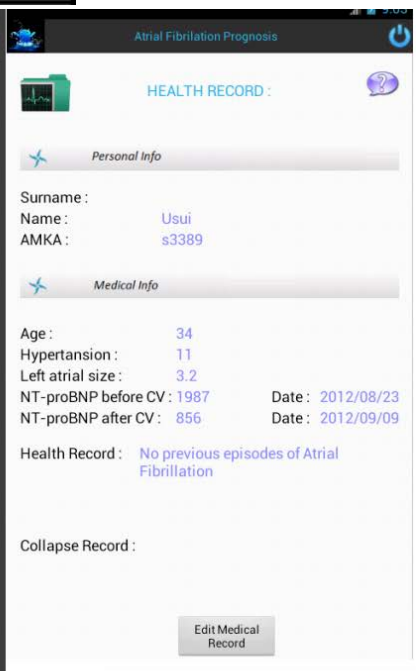
Αν ο χρήστης επιλέξει την επεξεργασία μιας μέτρησης από το ιστορικό, έχει τη δυνατότητα να επεξεργαστεί όλα τα ιατρικά δεδομένα της μέτρησης αυτής.

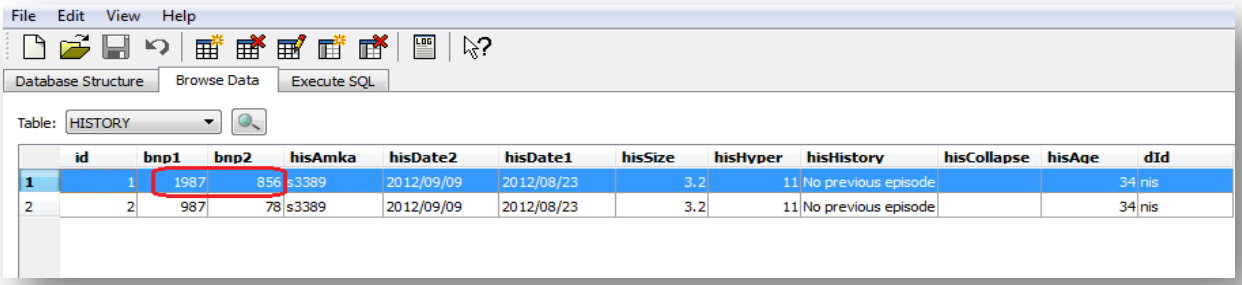
Όταν ο χρήστης ολοκληρώσει την επεξεργασία των δεδομένων της μέτρησης, γίνεται έλεγχος στη βάση αν υπάρχουν ήδη αυτές οι ημερομηνίες

στο ιστορικό του ασθενή, εάν προϋπάρχουν οι ημερομηνίες τότε εμφανίζεται ένα μήνυμα ειδοποίησης στον χρήστη που τον ενημερώνει ότι υπάρχουν και άλλες μετρήσεις με τις συγκεκριμένες ημερομηνίες και αν θέλει να ολοκληρώσει την ενέργεια του.









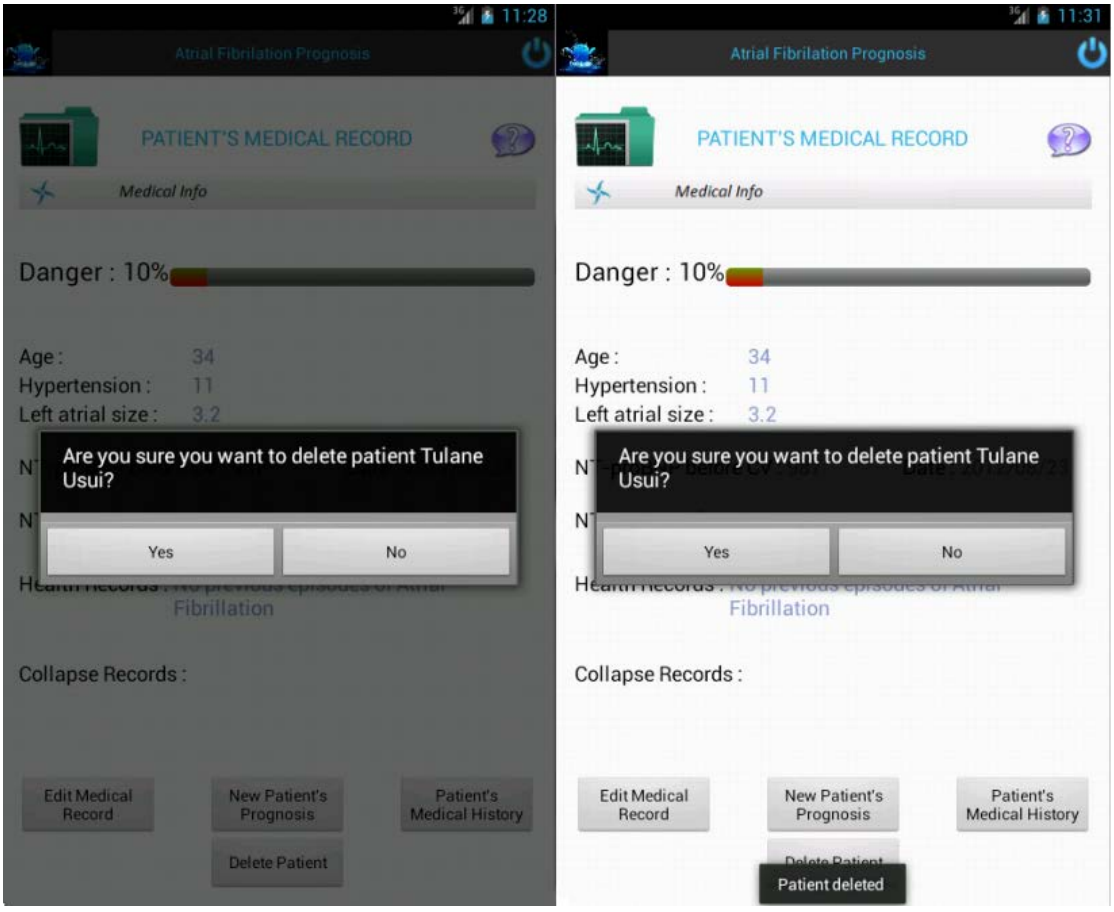
	id	bnp1	bnp2	hisAmka	hisDate2	hisDate1	hisSize	hisHyper	hisHistory	hisCollapse	hisAge	dId
1	1	1987	856	s3389	2012/09/09	2012/08/23	3.2	11	No previous episode		34	nis
2	2	987	78	s3389	2012/09/09	2012/08/23	3.2	11	No previous episode		34	nis

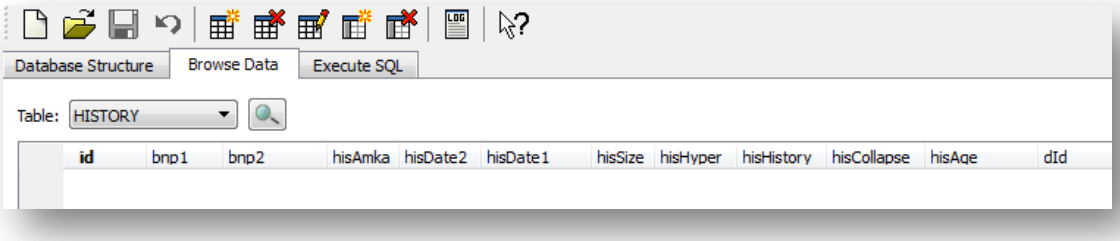
Βάση με το ιστορικό του ασθενή ύστερα από την επεξεργασία μιας μέτρησης

4. Διαγραφή ενός ασθενή

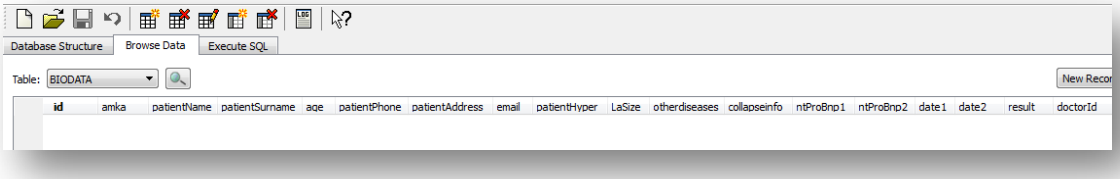
Αν ο χρήστης θελήσει να διαγράψει έναν ασθενή, πατώντας το κουμπί " Delete Patient " , στην οθόνη θα εμφανιστεί στον χρήστη ένα μήνυμα ειδοποίησης που θα τον ρωτάει αν θέλει να ολοκληρώσει την ενέργεια του.

Αν ο χρήστης αποφασίσει να διαγράψει τον ασθενή, ο ασθενής διαγράφεται από τη βάση των ασθενών καθώς διαγράφεται και όλο το ιστορικό του.





Βάση με το ιστορικό, μετά από τη διαγραφή



Βάση ασθενών, μετά από τη διαγραφή

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] «Epidemiology and New Predictors of Atrial Fibrillation After Coronary Surgery» , Arribas-Leal J. M., Pascual-Figal D. A., Tornel-Osorio P. L., Gutiιrrez-Garcva F., Garcva-Puente del Corral J. J., Ray-Lσpez V. G., Valdıs-Chavarrv M., Arcas-Mecaa R., 2007.

[2] «Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion», Shin DI, Jaekel K, Schley P, Sause A, Müller M, Fueth R, Scheffold T, Guelker H, Horlitz M., 2005.

[3] «N-Terminal-proBrain natriuretic peptide measurement at presentation to identify patients with recent onset of atrial fibrillation», Meune C, Wahbi K, Vermillet A, Guerin S, Aelion H, Weber S, Chenevier-Gobeaux C., 2011.

[4] «B−type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation — clinical significance»,Wozakowska-Kapłon B, Bartkowiak R, Grabowska U, Janiszewska G., 2010.

[5] «Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction», Linssen GC, Rienstra M, Jaarsma T, Voors AA, van Gelder IC, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, 2011, European Heart Journal.

[6] Relation of atrial fibrillation burden and N-terminal pro-brain natriuretic peptide.
Plitt DC, Chung EH, Mounsey JP, Schwartz JD, Pursell IW, Gehi AK., 2013, Elvesier.

[7] The predictive value of plasma brain natriuretic peptide for the recurrence of atrial fibrillation six months after external cardioversion.
Ari H, Binici S, Ari S, Akkaya M, Koca V, Bozat T, Gürdoğan M.,2008

[8]N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide And Atrial Fibrillation
Thejus J., Francis J., 2009, Indian Pacing Electrophysiology Journal.

[9] «Natriuretic peptides and atrial fibrillation» MARSILIANI D., BUCCELLETTI F., CARROCCIA A., GILARDI E., GENTILONI SILVERI N., FRANCESCHI F., 2010.

[10] «N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort», Asselbergs F.W. , van den Berg M.P., Bakker S.J., Signorovitch J.E., Hillege H.L., van Gilst, D.J. van Veldhuisen W.H., 2008 , Netherland Heart Journal.

[11] «Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia--the Find-AF study.» Wachter R, Lahno R, Haase B, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Wohlfahrt J, Gelbrich G, Görlitz A, Kermer P, Vollmann D, Hasenfuß G, Gröschel K,Stahrenberg R., 2012.

[12] «N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Is a Major Predictor of the Development of Atrial Fibrillation The Cardiovascular Health Study.» Patton K. K.,. Ellinor P. T, Heckbert S. R., Christenson R. H., DeFilippi Ch., Gottdiener J. S., Kronmal R. A, 2009, American Heart Association

[13] «N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: a marker of reverse atrial remodelling and successful ablation.»,Solheim E., Off M.K., Hoff P.I., De Bortoli A., Schuster P., Ohm O.J., Chen J., 2011, Spinger.
[14] «Baseline NT-Pro-BNP Levels and Arrhythmia Recurrence in Outpatients Undergoing Elective Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation: A Survival Analysis» , Sanna T., Sonaglioni A., Pieroni M., Dello Russo A., Pelargonio G. , Casella M., Zichichi Ev., La Torre G., Narducci M. L., Bellocci F, 2009, Indian Pacing anf Electrophysioly Journal.
[15] «Candesartan, NT-proBNP and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion» Tveit A., Seljeflot I., Grundvold I., Abdelnoor M., Arnesen H., Smith P., 2007, Elsevier.
[16] «Effect of atrial fibrillation on plasma NT-proBNP in chronic heart failure.» Corell P., Gustafsson F., Kistorp C., Madsen L.H., Schou M., Hildebrandt P., 2007, Elsevier
[17] «Natriuretic peptide levels predict recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation.», den Uijl D.W., Delgado V., Tops L.F., Ng A.C., Boersma E., Trines S.A., Zeppenfeld K., Schalij M.J., van der Laarse A., Bax J.J., 2011, American Heart Journal
[18] «Predictive value of plasma Nt-proBNP and body mass index for recurrence of atrial fibrillation after cardioversion.» Freynhofer MK, Jarai R, Höchtl T, Bruno V, Vogel B, Aydinkoc K, Nürnberg M, Wojta J, Huber K., 2011, Elsevier
[19] «Atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as independent predictors of prognosis in systolic heart failure.» Dini FL, Gabutti A, Passino C, Fontanive P, Emdin M, De Tommasi SM., 2008, Elsevier .
[20] «NT-ProBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation.», Möllmann H, Weber M, Elsässer A, Nef H, Dill T, Rixe J, Schmitt J, Sperzel J, Hamm CW., 2008
[21] «International Review of Cell and Molecular Biology», Porzionato A., Macchi V., Rucinski M., Malendowicz L. K., De Caro R., 2013, Elsevier
[25] Τα επίπεδα nt pro-BNP ως προγνωστικός δείκτης υποτροπής σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας μετά από ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΟΙ ΙΣΤΟΤΟΠΟΙ

[22] http://www.mech.upatras.gr/~nikos/mis-ii/notes/notes-01.pdf
[23] http://aetos.it.teithe.gr/~ikotini/texnologia%20logismikoy.pdf
[24] http://psifiakoskosmos.files.wordpress.com/2009/12/beskoukis1.pdf

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α : ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΓΛΩΣΣΕΣ

Στο παράρτημα αυτό θα αναφέρουμε εργαλεία και τις γλώσσες προγραμματισμού
που χρησιμοποιήθηκαν για τον σχεδιασμό και την υλοποίηση της παρούσας εργασίας.

1. Visio

Επίσημη Ιστοσελίδα: http://office.microsoft.com/en-us/visio/

2. Eclipse

Επίσημη Ιστοσελίδα: http://www.eclipse.org/

3. XML

Ιστοσελίδα: http://www.w3.org/XML/

4. SQLite

Επίσημη Ιστοσελίδα: http://www.sqlite.org/

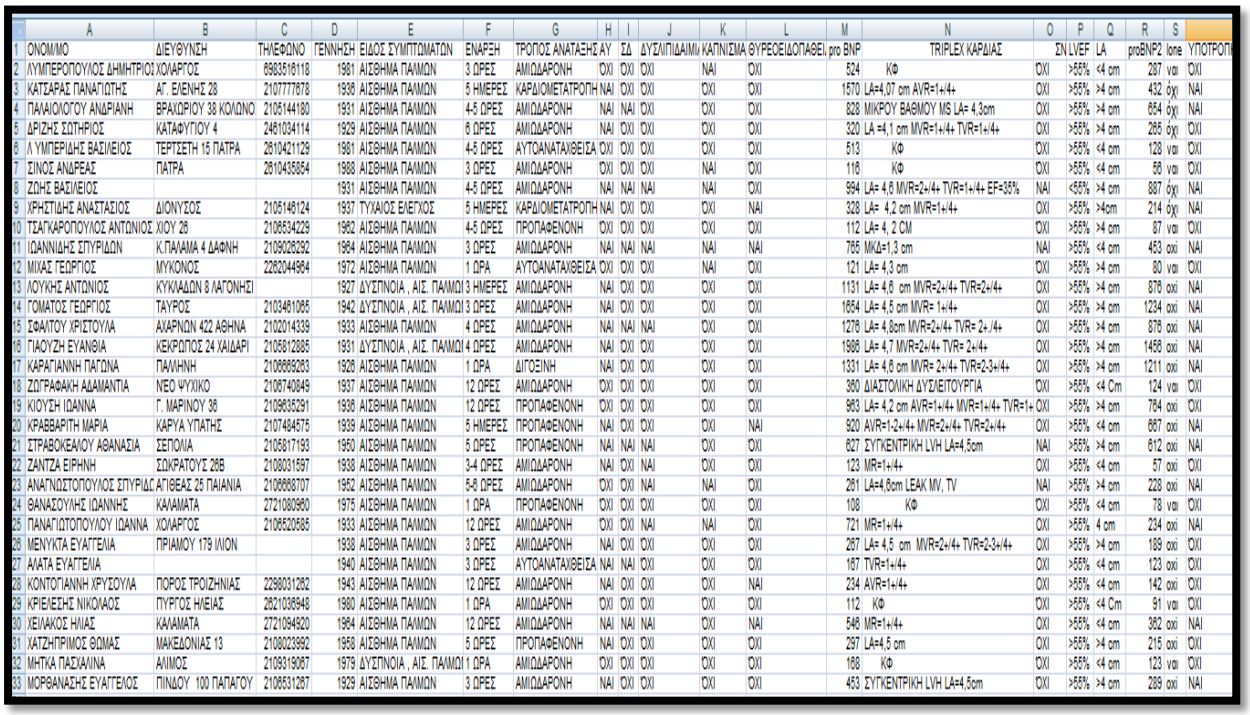
5. SPSS

Επίσημη Ιστοσελίδα: http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/

6. Sqlite Database Browser

Επίσημη Ιστοσελίδα: http://sqlitebrowser.sourceforge.net/

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β : ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	
1	ΟΝΟΜΜΟ	ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ	ΤΗΛΕΦΩΝΟ	ΓΕΝΝΗΣΗ	ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ	ΕΝΑΡΞΗ	ΤΡΟΠΟΣ ΑΝΑΤΑΞΗΣ ΑΥ	ΣΔ	ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙ	ΚΑΠΝΙΣΜΑ	ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙ	pro BNP	TRIPLEX ΚΑΡΔΙΑΣ	ΣΝ	LVEF	LA	proBNP2	Ione	ΥΠΟΤΡΟΠ	
2	ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ	ΧΟΛΑΡΓΟΣ	6983516118	1981	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	3 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	524	ΚΦ	ΟΧΙ	>55%	<4 cm	287	ναι	ΟΧΙ	
3	ΚΑΤΣΑΡΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ	ΑΓ. ΕΛΕΝΗΣ 28	2107777678	1936	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	5 ΗΜΕΡΕΣ	ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	1570	LA=4,07 cm AVR=1+/4+	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	432	όχι	ΝΑΙ	
4	ΠΑΛΑΙΟΛΟΓΟΥ ΑΝΔΡΙΑΝΗ	ΒΡΑΧΩΡΙΟΥ 38 ΚΟΛΩΝΟ	2105144180	1931	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	4-5 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	828	ΜΙΚΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ MS LA= 4,3cm	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	664	όχι	ΝΑΙ	
5	ΔΡΙΖΗΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ	ΚΑΤΑΦΥΓΙΟΥ 4	2461034114	1929	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	6 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	320	LA =4,1 cm MVR=1+/4+ TVR=1+/4+	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	265	όχι	ΟΧΙ	
6	Λ ΥΜΠΕΡΙΔΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ	ΤΕΡΤΣΕΤΗ 15 ΠΑΤΡΑ	2810421129	1981	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	4-5 ΩΡΕΣ	ΑΥΤΟΑΝΑΤΑΧΘΕΙΣΑ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	513	ΚΦ	ΟΧΙ	>55%	<4 cm	128	ναι	ΟΧΙ	
7	ΣΙΝΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ	ΠΑΤΡΑ	2810436864	1988	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	3 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	116	ΚΦ	ΟΧΙ	>55%	<4 cm	58	ναι	ΟΧΙ	
8	ΖΩΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ			1931	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	4-5 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	994	LA= 4,6 MVR=2+/4+ TVR=1+/4+ EF=36%	ΝΑΙ	<55%	>4 cm	887	όχι	ΝΑΙ	
9	ΧΡΗΣΤΙΔΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ	ΔΙΟΝΥΣΟΣ	2105146124	1937	ΤΥΧΑΙΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	5 ΗΜΕΡΕΣ	ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	328	LA= 4,2 cm MVR=1+/4+	ΟΧΙ	>55%	>4cm	214	όχι	ΝΑΙ	
10	ΤΣΑΓΚΑΡΟΠΟΥΛΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ	ΧΙΟΥ 28	2108634229	1962	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	4-5 ΩΡΕΣ	ΠΡΟΠΑΦΕΝΟΝΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	112	LA= 4, 2 CM	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	87	ναι	ΟΧΙ	
11	ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ	Κ.ΠΑΛΑΜΑ 4 ΔΑΦΝΗ	2106026282	1964	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	3 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	785	ΜΚΩ=1,3 cm	ΝΑΙ	>55%	<4 cm	463	οχι	ΝΑΙ	
12	ΜΙΧΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	ΜΥΚΟΝΟΣ	2282044984	1972	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	1 ΩΡΑ	ΑΥΤΟΑΝΑΤΑΧΘΕΙΣΑ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	121	LA= 4,3 cm	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	80	ναι	ΟΧΙ	
13	ΛΟΥΚΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ	ΚΥΚΛΑΔΩΝ 8 /ΑΓΩΝΗΣΙ		1927	ΔΥΣΠΝΟΙΑ , ΑΙΣ. ΠΑΛΜΩΝ	3 ΗΜΕΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	1131	LA= 4,6 cm MVR=2+/4+ TVR=2+/4+	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	876	οχι	ΝΑΙ	
14	ΓΟΜΑΤΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ	ΤΑΥΡΟΣ	2103461065	1942	ΔΥΣΠΝΟΙΑ , ΑΙΣ. ΠΑΛΜΩΝ	3 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	1654	LA= 4,5 cm MVR= 1+/4+	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	1234	οχι	ΝΑΙ	
15	ΣΦΑΙΤΟΥ ΧΡΙΣΤΟΥΛΑ	ΑΧΑΡΝΩΝ 422 ΑΘΗΝΑ	2102014339	1933	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	4 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	1276	LA= 4,8cm MVR=2+/4+ TVR= 2+/4+	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	876	οχι	ΝΑΙ	
16	ΓΙΑΟΥΖΗ ΕΥΑΝΘΙΑ	ΚΕΚΡΩΠΟΣ 24 ΧΑΙΔΑΡΙ	2105812885	1931	ΔΥΣΠΝΟΙΑ , ΑΙΣ. ΠΑΛΜΩΝ	4 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	1966	LA= 4,7 MVR=2+/4+ TVR= 2+/4+	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	1468	οχι	ΝΑΙ	
17	ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ ΠΑΓΩΝΑ	ΠΑΛΛΗΝΗ	2106669283	1926	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	1 ΩΡΑ	ΔΙΓΟΞΙΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	1331	LA= 4,6 cm MVR= 2+/4+ TVR=2-3+/4+	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	1211	οχι	ΝΑΙ	
18	ΖΩΓΡΑΦΑΚΗ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑ	ΝΕΟ ΨΥΧΙΚΟ	2106740849	1937	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	12 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	360	ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	ΟΧΙ	>55%	<4 Cm	124	ναι	ΟΧΙ	
19	ΚΙΟΥΣΗ ΙΩΑΝΝΑ	Γ. ΜΑΡΙΝΟΥ 36	2106935291	1936	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	12 ΩΡΕΣ	ΠΡΟΠΑΦΕΝΟΝΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	963	LA= 4,2 cm AVR=1+/4+ MVR=1+/4+ TVR=1+	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	764	οχι	ΟΧΙ	
20	ΚΡΑΒΒΑΡΙΤΗ ΜΑΡΙΑ	ΚΑΡΥΑ ΥΠΑΤΗΣ	2107484575	1939	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	5 ΗΜΕΡΕΣ	ΠΡΟΠΑΦΕΝΟΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	920	AVR=1-2+/4+ MVR=2+/4+ TVR=2+/4+	ΟΧΙ	>55%	<4 cm	667	οχι	ΝΑΙ	
21	ΣΤΡΑΒΟΚΕΛΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ	ΣΕΠΟΛΙΑ	2105817193	1950	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	5 ΩΡΕΣ	ΠΡΟΠΑΦΕΝΟΝΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	627	ΣΥΓΚΕΝΤΡΙΚΗ LVH LA=4,5cm	ΝΑΙ	>55%	>4 cm	612	οχι	ΝΑΙ	
22	ΖΑΝΤΖΑ ΕΙΡΗΝΗ	ΣΩΚΡΑΤΟΥΣ 26Β	2108031597	1938	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	3-4 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	123	MR=1+/4+	ΟΧΙ	>55%	<4 cm	57	οχι	ΟΧΙ	
23	ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩ	ΑΓΙΘΕΑΣ 25 ΠΑΙΑΝΙΑ	2106668707	1962	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	5-6 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	281	LA=4,8cm LEAK MV, TV	ΝΑΙ	>55%	>4 cm	228	οχι	ΝΑΙ	
24	ΘΑΝΑΣΟΥΛΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	ΚΑΛΑΜΑΤΑ	2721080960	1975	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	1 ΩΡΑ	ΠΡΟΠΑΦΕΝΟΝΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	108	ΚΦ	ΟΧΙ	>55%	<4 cm	78	ναι	ΟΧΙ	
25	ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ	ΧΟΛΑΡΓΟΣ	2106520585	1933	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	12 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	721	MR=1+/4+	ΟΧΙ	>55%	4 cm	234	οχι	ΝΑΙ	
26	ΜΕΝΥΚΤΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ	ΠΡΙΑΜΟΥ 179 ΙΛΙΟΝ		1938	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	3 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	287	LA= 4,5 cm MVR=2+/4+ TVR=2-3+/4+	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	189	οχι	ΟΧΙ	
27	ΑΛΑΤΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ			1940	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	3 ΩΡΕΣ	ΑΥΤΟΑΝΑΤΑΧΘΕΙΣΑ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	167	TVR=1+/4+	ΟΧΙ	>55%	<4 cm	123	οχι	ΟΧΙ	
28	ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ	ΠΟΡΟΣ ΤΡΟΙΖΗΝΙΑΣ	2298031282	1943	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	12 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	234	AVR=1+/4+	ΟΧΙ	>55%	<4 cm	142	οχι	ΟΧΙ	
29	ΚΡΙΕΛΕΣΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	ΠΥΡΓΟΣ ΗΛΕΙΑΣ	2821036948	1980	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	1 ΩΡΑ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	112	ΚΦ	ΟΧΙ	>55%	<4 Cm	91	ναι	ΟΧΙ	
30	ΧΕΙΛΑΚΟΣ ΗΛΙΑΣ	ΚΑΛΑΜΑΤΑ	2721094920	1964	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	12 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	546	MR=1+/4+	ΟΧΙ	>55%	<4 cm	362	οχι	ΝΑΙ	
31	ΧΑΤΖΗΓΡΙΜΟΣ ΘΩΜΑΣ	ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ 13	2108023992	1958	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	5 ΩΡΕΣ	ΠΡΟΠΑΦΕΝΟΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	297	LA=4,5 cm	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	215	οχι	ΟΧΙ	
32	ΜΗΤΚΑ ΠΑΣΧΑΛΙΝΑ	ΑΛΙΜΟΣ	2109319087	1979	ΔΥΣΠΝΟΙΑ , ΑΙΣ. ΠΑΛΜΩΝ	1 ΩΡΑ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	188	ΚΦ	ΟΧΙ	>55%	<4 cm	123	ναι	ΟΧΙ	
33	ΜΟΡΦΑΝΑΣΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ	ΠΙΝΔΟΥ 100 ΠΑΠΑΓΟΥ	2106631287	1929	ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ	3 ΩΡΕΣ	ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	453	ΣΥΓΚΕΝΤΡΙΚΗ LVH LA=4,5cm	ΟΧΙ	>55%	>4 cm	289	οχι	ΝΑΙ	