

Το μυοκάρδιο σε χειμερία νάρκη

Η.Ι. Ρεντούκας,
Γ.Α. Λάζαρος

Καρδιολογική Κλινική, Περιφερειακό
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Γ. Γεννηματάς»

Λέξεις ευρετηρίου

Επαναιμάτωση
Μυοκάρδιο σε χειμερία νάρκη
Στεφανιαία νόσος
Στεφανιαία ροή

Hibernating myocardium

Abstract at the end of the article

Ο όρος *μυοκάρδιο σε χειμερία νάρκη* αντιστοιχεί στο διεθνώς καθιερωμένο όρο *hibernating myocardium* και υποδηλώνει την οφειλόμενη στη μείωση της στεφανιαίας ροής έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, με σκοπό την εξοικονόμηση ενέργειας από το ισχαιμικό μυοκάρδιο.¹ Η έγκαιρη επαναιμάτωση του δυσλειτουργούντος μυοκαρδίου, με οποιαδήποτε μέθοδο και εάν επιτευχθεί, προκαλεί βελτίωση της συσπαστικότητάς του ή, παραμένοντας στον όρο της λαθροβίωσης, την αφύπνισή του.² Ο βαθμός της λειτουργικής αποκατάστασης του πάσχοντος τοιχώματος, που αποτελεί αναγκαία και ικανή συνθήκη για να χαρακτηριστεί ως ευρισκόμενο σε χειμερία νάρκη, τελικά εξαρτάται από τις παθολογοανατομικές αλλοιώσεις σε κυτταρικό επίπεδο, οι οποίες είναι τόσο εντονότερες, όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση και η χρονική διάρκεια της προηγηθείσας ισχαιμίας.³ Έτσι, σε συνάρτηση πάντοτε και με την επιτυχία της επαναιμάτωσης, η αποκατάσταση του πάσχοντος μυοκαρδίου μπορεί να είναι σε άλλοτε άλλο βαθμό επιτυχής.³

Οι πρώτες κλινικές παρατηρήσεις σχετικά με τη βελτίωση της συσπαστικότητας μετά από επέμβαση επαναιμάτωσης ανάγονται στο 1973, οπότε και αναφέρθηκαν περιπτώσεις ασθενών με χρόνια ισχαιμία και επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, η οποία αποκαταστάθηκε πλήρως μετά από επιτυχή αορτοστεφανιαία παράκαμψη.⁴ Ο όρος *hibernation* χρησιμοποιήθηκε πέντε χρόνια αργότερα από τους Diamond et al, στο σχολιασμό πειραματικής μελέτης που αφορούσε τη μετεκτακτοσυστολική ενίσχυση της συσπαστικότητας σε ισχαιμικό μυοκάρδιο σκύλων.⁵ Εκείνος όμως που μελέτησε συστηματικότερα το φαινόμενο ήταν ο Rahim-

toola, ο οποίος «υιοθέτησε» τον όρο *hibernation* και για πρώτη φορά υποστήριξε την άποψη ότι η μειωμένη συσπαστικότητα δεν οφείλεται σε μειωμένο ενεργειακό υπόστρωμα αλλά σε προσαρμοστική «προς τα κάτω ρύθμιση» (*down regulation*) του μεταβολισμού του μυοκαρδιακού ιστού, με σκοπό την αυτοπροστασία του.⁴ Η παραπάνω υπόθεση της «ενεργειακής εφεδρείας» αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η χορήγηση ινοτρόπων παραγόντων, όπως η δοβουταμίνη, προκαλεί βελτίωση της συστολικής λειτουργίας στο πάσχον τμήμα, χωρίς ταυτόχρονα να προκληθεί καμία μεταβολή της αιματικής ροής προς αυτό.⁶ Η προσωρινή βελτίωση όμως της αντλητικής καρδιακής λειτουργίας προκαλεί σοβαρή διαταραχή της κυτταρικής ομοιόστασης, η οποία, εφόσον παραταθεί, προκαλεί το θάνατο του κυττάρου.⁷ Σε κυτταρικό επίπεδο, στο μυοκάρδιο σε χειμερία νάρκη τα επίπεδα της κρεατινικής φωσφοκινάσης, ο λόγος ADP/ATP, η κρεατίνη, τα ανόργανα φωσφορικά και το ενδοκυττάριο pH διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα μέσω του μηχανισμού της μείωσης των ενεργειακών αναγκών.^{3,6} Αντίθετα, σε περιπτώσεις οξείας μείωσης της στεφανιαίας ροής, όπου ο προαναφερθείς προσαρμοστικός μηχανισμός δεν ενεργοποιείται, οι ίδιοι κυτταρικοί βιοχημικοί δείκτες εμφανίζονται επηρεασμένοι.^{3,6} Ωστόσο, παρά την «έξυπνη» ενεργειακή διαχείριση, στο λαθροβιούν μυοκάρδιο παρατηρούνται εκφυλιστικές αλλοιώσεις, οι οποίες κατά κύριο λόγο συνίστανται σε μείωση των συστατών πρωτεϊνών ακτίνης και τιπίνης (πρωτεΐνη των μυοϊνιδίων, η οποία δρα ως τρίτο νημάτιο μαζί με την ακτίνη και τη μυοσίνη, με κύρια λειτουργία την παροχή ελαστικότητας στο σαρκομερίδιο), αύξηση του κολλαγόνου και παρουσία πολυάριθμων μικρών μιτο-

χονδρίων με χαρακτηριστικό σχήμα ντόνατ (doughnut like).⁶ Η συνολική εικόνα του μυοκαρδίου θυμίζει εμβρυϊκό φαινότυπο και υποδηλώνει αποδιαφοροποίηση του μυοκαρδιακού κυττάρου.⁸ Οι αλλοιώσεις αυτές πιστεύεται ότι είναι σε άλλοτε άλλο βαθμό αναστρεψίμες και πιθανότατα αντανακλούν προσαρμοστική ατροφία (άλλωστε, η ίδια ιστολογική εικόνα παρατηρείται και σε περιπτώσεις παρατεταμένης μυϊκής αχρησίας).^{6,9}

Οι ακριβείς μηχανισμοί, οι οποίοι συντελούν στην εμφάνιση και διατήρηση του φαινομένου του μυοκαρδίου σε χειμερία νάρκη, δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί. Υπάρχουν ενδείξεις ότι κεντρικό ρόλο στη γένεση του φαινομένου κατέχει το ασβέστιο και, συγκεκριμένα, υπάρχουν ενδείξεις διαταραγμένης διακίνησης μέσω των διαύλων του, που αντανακλά στη δύναμη συστολής.¹⁰ Επίσης, σύμφωνα με πρόσφατες αναφορές, συμμετοχή στο φαινόμενο πιθανότατα έχουν και εναλλακτικοί μηχανισμοί νέκρωσης, όπως η απόπτωση.¹¹ Το ποσοστό όμως των αποπτωτικών κυττάρων παρουσιάζει ευρεία διακύμανση στις διάφορες μελέτες, γεγονός που δεν μας επιτρέπει να καθορίσουμε τον ακριβή της ρόλο.¹¹ Ωστόσο, παρά το αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με το φαινόμενο του μυοκαρδίου σε χειμερία νάρκη, οι υπεύθυνοι μηχανισμοί, τουλάχιστον επί του παρόντος, δεν έχουν διευκρινιστεί.⁶

Στο μυοκάρδιο σε χειμερία νάρκη, σύμφωνα με την κλασική άποψη του Rahimtoola, η μείωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας οφείλεται στη χρόνια υποάρδευση του πάσχοντος τοιχώματος στα πλαίσια της αποφρακτικής νόσου των στεφανιαίων αρτηριών. Κατά συνέπεια, σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, υπάρχει συμφωνία ανάμεσα στη στεφανιαία ροή και τη συστολική απόδοση του μυοκαρδίου, που αμφότερα μειώνονται.¹² Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, η κλασική αυτή άποψη αναμφίβολα ισχύει σε βραχεία επεισόδια ισχαιμίας (δηλαδή, σε περιπτώσεις «οξέως» hibernation), που αναπαράγονται σε πειραματικά μοντέλα με βραχείας διάρκειας και ελεγχόμενη μείωση της στεφανιαίας ροής.³ Φαίνεται όμως ότι σε μεγαλύτερης διάρκειας ισχαιμική προσβολή του μυοκαρδίου τα δεδομένα είναι διαφορετικά. Συγκεκριμένα, από πειραματικές μελέτες σε χοίρους φαίνεται ότι ενώ σε ένα αρχικό στάδιο ισχαιμίας διάρκειας 90 περίπου min η μείωση της ροής και της συσπαστικότητας βαίνουν παράλληλα (perfusion-contraction matching), σε παράταση της ισχαιμίας πέραν αυτού του χρονικού ορίου (δηλαδή, σε υποξύ-χρόνιο hibernation) η συσπαστικότητα μειώνεται περαιτέρω και περισσότερο δυσανάλογα σε σχέση με τη στεφανιαία ροή, η οποία είτε παραμένει ελαφρά επηρεασμένη, είτε είναι εντός φυσιολογικών ορίων (perfusion-contraction mismatch).^{3,13} Πράγματι, μελέτες με τομογραφία

εκπομπής ποζιτρονίων (PET) κατέδειξαν ότι σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με μυοκάρδιο σε χειμερία νάρκη η στεφανιαία ροή είναι εντός φυσιολογικών ορίων, γεγονός που αντιτίθεται στις κλασικές απόψεις.¹⁴ Στις προαναφερθείσες περιπτώσεις, εφόσον δεν υπάρχει μείωση της στεφανιαίας ροής, είναι λογικό, πάντα στα πλαίσια της στεφανιαίας νόσου και της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, να υπεισέρχεται ένας εναλλακτικός μηχανισμός υπεύθυνος για τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Από τις θεωρίες που έχουν διατυπωθεί, φαίνεται ότι επικρατέστερη είναι εκείνη που υποστηρίζει ότι ευθύνεται η μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας.¹⁵ Σύμφωνα με αυτή, το μυοκάρδιο που αρδεύεται από στεφανιαία αρτηρία με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση, ενώ δεν ισχαιμεί σε συνθήκες ηρεμίας, ισχαιμεί σε κάθε περίπτωση αυξημένης ενεργειακής απαίτησης, στην οποία, ελλείψει εφεδρειών, δεν μπορεί να αντεπεξέλθει. Κατά συνέπεια, τελικά, ο μηχανισμός πρόκλησης του hibernating μυοκαρδίου είναι εκείνος του επαναλαμβανόμενου stunning (υπενθυμίζεται ότι ως stunning ή αποπληξία του μυοκαρδίου ορίζεται η μείωση της συσπαστικότητας, η οποία επιμένει παρά την αποκατάσταση της αιματικής ροής).¹⁵⁻¹⁸ Έτσι, με βάση τη θεωρία του επαναλαμβανόμενου stunning, η μείωση της στεφανιαίας ροής, τουλάχιστον σε βασικές συνθήκες, δεν είναι αναγκαία προϋπόθεση για την εκδήλωση hibernation του μυοκαρδίου. Τελικά, όπως έχει αποδειχθεί και σε πειραματικά μοντέλα αλλά και στον άνθρωπο, τα δύο ισχαιμικά σύνδρομα stunning και hibernation συχνά συνυπάρχουν στην ίδια καρδιά και συνεισφέρουν το καθένα ξεχωριστά στην εκδήλωση δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου.⁶ Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι η κλασική και η νεότερη θεώρηση, σε τελική ανάλυση, δεν αναιρούν η μία την άλλη, αλλά αλληλοσυμπληρώνονται. Μάλιστα, φαίνεται να υπάρχει συγκεκριμένη χρονική αλληλουχία προσαρμοστικών μηχανισμών με μετάβαση από το φαινότυπο του απόπληκτου μυοκαρδίου σε εκείνον του μυοκαρδίου σε χειμερία νάρκη, οπότε στις δυσλειτουργικές αυτές περιοχές η στεφανιαία ροή μπορεί να είναι (ανάλογα με το φαινότυπο) είτε φυσιολογική είτε μειωμένη.¹⁴ Στον ίδιο όμως ασθενή, φαίνεται από συγκεκριμένα στοιχεία ότι στη δυσλειτουργούσα περιοχή υπάρχει σχετική μείωση της στεφανιαίας ροής σε σύγκριση με απομακρυσμένες μυοκαρδιακές περιοχές αναφοράς (με φυσιολογική λειτουργικότητα).¹² Η ύπαρξη τόσο διαφορετικών τάσεων (stunning, hibernation, απόπτωση κ.λπ.), που συνυπάρχουν στον ίδιο ιστό, που με κάθε τρόπο επιδιώκει τη βελτίωση του ανατομικού και ενεργειακού του υποστρώματος, φέρει στη μνήμη των συγγραφέων τη δυσαρμονία που επικρατούσε στην κατασκευή του πύργου της Βαβέλ. Κατά συνέπεια, ίσως η χρησιμοποίηση του όρου “Babel myocardium” θα έ-

δινε έμφαση στις διαφορετικές τάσεις (όχι πλέον γλωσσικές αλλά κυκλοφορικές-μεταβολικές-ανατομικές), που συνυπάρχουν και εναλλάσσονται στον ίδιο ιστό.

Τα κλινικά σύνδρομα, στα οποία έχει τεκμηριωθεί η ύπαρξη μυοκαρδίου σε χειμερία νάρκη, περιλαμβάνουν τη χρονία σταθερή στηθάγχη, την ασταθή στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με ή χωρίς συνοδές εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας και το σύνδρομο ALCAPA, το οποίο συνίσταται σε ανώμαλη έκφυση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας από την πνευμονική αρτηρία.¹ Η ανάδειξη του φαινομένου έχει κρίσιμη σημασία στις περιπτώσεις ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας, οι οποίες είναι συχνά ανθεκτικές στην εφαρμογή συντηρητικής θεραπείας, αλλά και στις οποίες οι επεμβάσεις επαναιμάτωσης, παρά το αρχικά αυξημένο κόστος σε περιεχειρητική θνητότητα, συντελούν στη βελτίωση όχι μόνο της μυοκαρδιακής συσπαστικότητας αλλά και της πρόγνωσης.^{1,19} Στην υποομάδα ασθενών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και κλάσμα εξώθησης <30% (υποομάδα που κατά τεκμήριο ευνοείται από την επαναιμάτωση), σε ποσοστό έως και 52% διαπιστώθηκαν, σε ικανή έκταση, περιοχές του μυοκαρδίου σε χειμερία νάρκη.²⁰ Επιπρόσθετα, στο 11% των ασθενών που παραπέμπονται για μεταμόσχευση καρδιάς έχει τεκμηριωθεί λαθροβιού μυοκάρδιο.²¹

Οι διαγνωστικές δοκιμασίες που έχουν εφαρμοστεί για την ανάδειξη του μυοκαρδίου σε χειμερία νάρκη είναι το δισδιάστατο ηχοκαρδιογράφημα, η δυναμική ηχοκαρδιογραφία με δοβουταμίνη, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου με sestamibi ή θάλλιο (στα πλαίσια του οποίου πρέπει να πραγματοποιείται και επαναχορήγηση-reinjection), ο μαγνητικός συντονισμός (MRI) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET).^{6,19} Από τις προαναφερθείσες τεχνικές, το PET εμφανίζεται να έχει την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα, δε-

δομένου ότι επιτρέπει την ταυτόχρονη μελέτη αιμάτωσης και μεταβολικής δραστηριότητας. Δυστυχώς, η παραπάνω μέθοδος δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, ενώ το κόστος της είναι ιδιαίτερα υψηλό.¹⁹ Ο μαγνητικός συντονισμός είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος, καθώς παρέχει την πλέον εμπειριστατωμένη μελέτη της τμηματικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, αλλά και αυτός, τουλάχιστον επί του παρόντος, έχει πολύ περιορισμένη εφαρμογή.¹⁹ Οι σπινθηρογραφικές μελέτες αιμάτωσης και η δυναμική ηχοκαρδιογραφία αποτελούν τις πλέον διαδεδομένες μελέτες για την ανάδειξη βιωσιμότητας, με την πρώτη να έχει άριστη αρνητική προγνωστική αξία και τη δεύτερη να υπερφέρει ως προς την ειδικότητα και τη θετική προγνωστική αξία, πάντα σε ό,τι αφορά τη βελτίωση της συστολικής απόδοσης του δυσλειτουργούντος τμήματος του μυοκαρδίου.¹⁹

Συμπερασματικά, στο ευρισκόμενο σε χειμερία νάρκη μυοκάρδιο υπάρχει προσαρμοστική έκπτωση της συσπαστικότητας, η οποία αποσκοπεί στη διατήρηση της ακεραιότητας και βιωσιμότητας του μυοκαρδίου σε καταστάσεις παρατείνουσας ισχαιμίας. Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, η αιματική ροή προς το δυσλειτουργούν μυοκάρδιο μπορεί να είναι είτε φυσιολογική είτε μειωμένη, με συνέπεια να συνυπάρχουν φαινότυποι μυοκαρδίου σε χειμερία νάρκη και απόπληκτου μυοκαρδίου. Η έκπτωση της μυοκαρδιακής λειτουργικότητας είναι δυναμικά αναστρέψιμη με παρεμβάσεις επαναιμάτωσης και ο βαθμός της αποκατάστασής της εξαρτάται από τη διάρκεια και τη βαρύτητα της υποκείμενης ισχαιμίας. Η αναγνώριση του μυοκαρδίου σε χειμερία νάρκη είναι κρίσιμης σημασίας για τη διάσωση μυοκαρδιακού ιστού σε κίνδυνο και αποτελεί μια από τις ισχυρότερες προκλήσεις της σύγχρονης Καρδιολογίας. Δυστυχώς, όμως, σύμφωνα με την άποψη των ειδικών στο αντικείμενο, τουλάχιστον επί του παρόντος, το μυοκάρδιο σε χειμερία νάρκη είναι πιθανότερο να διαλάθει παρά να αναγνωρισθεί.⁶

ABSTRACT

Hibernating myocardium

E.I. RENTOUKAS, G.A. LAZAROS

Department of Cardiology, "G. Gennimatas" General Hospital of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(1):35-38

The concept of hibernation implies a down regulation of contractile function as an adaptation to a reduction in myocardial blood flow which serves to maintain myocardial integrity and viability during persistent ischemia. Viable, chronically dysfunctional myocardium may have normal or reduced resting flow. The ischemia-induced ventricular dysfunction, at least initially, is reversible as early reperfusion of the myocardium results in restoration of normal metabolism and contraction. Myocardial hibernation has been documented in patients with angina (chron-

ic stable and/or unstable), acute myocardial infarction, heart failure and/or severe left ventricular dysfunction, and anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. Established diagnostic tests for its recognition include dobutamine echocardiography, thallium and sestamibi scintigraphy and positron emission tomography. Revascularization, either by surgery or by interventional catheter techniques, if performed in time, has been shown to improve or normalize the abnormal left ventricular function at rest.

Key words: Coronary artery disease, Coronary flow, Hibernating myocardium, Revascularization

Βιβλιογραφία

1. RAHIMTOOLA SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med* 1999, 50:75–86
2. RAHIMTOOLA SH. A perspective of the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985, 72(Suppl V):V123–V135
3. ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ ΕΚ. Παθοφυσιολογία του ευρισκόμενου σε χειμερία νάρκη μυοκαρδίου (hibernated myocardium). *Καρδιολογία* 2000, 1:73–75
4. CHATTERJEE K, SWAN HJ, PARMLEY WW, SUSTAITA H, MARCUS HS, MATLOFF J. Influence of direct myocardial revascularization on left ventricular asynergy and function in patients with coronary heart disease with and without previous myocardial infarction. *Circulation* 1973, 47:276–278
5. DIAMOND GA, FORESTER JS, LUZ PL, WYATT HL, SWAN HJ. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978, 95:204–209
6. SCHULTZ R, HEUSCH G. Hibernating myocardium. *Heart* 2000, 84:587–594
7. SCHULTZ R, GUTH BD, PIEPER K, MARTIN C, HEUSCH G. Recruitment of an inotropic reserve in moderately ischemic myocardium at the expense of metabolic recovery: a model of short-term hibernation. *Circ Res* 1992, 70:1282–1295
8. BORGES M, AUSMA J. Structural aspects of the chronic hibernating myocardium in man. *Basic Res Cardiol* 1995, 90:44–46
9. ELSASSER A, SCHAPER J. Hibernating myocardium: adaptation or degeneration? *Basic Res Cardiol* 1995, 90:47–48
10. KITAKAZE M, MARBAN E. Cellular mechanism of the modulation of contractile function by coronary perfusion pressure in ferret hearts. *J Physiol* 1989, 414:455–472
11. FREUDE B, MASTERS TN, KOSTIN S, ROBICSEK F, SCHAPER J. Cardiomyocyte apoptosis in acute and chronic conditions. *Basic Res Cardiol* 1998, 93:85–89
12. HEUSCH G. Hibernating myocardium. *Physiol Res* 1998, 78:1055–1085
13. SCHULTZ R, ROSE J, VAHLHAUS C. No maintenance of perfusion-contraction matching during 24 hours sustained moderate myocardial ischemia in pigs (abstract). *FASEB J* 1997, 11:A432
14. FALLAVOLLITA JA, CANTY JM Jr. Differential 18F-2-deoxyglucose uptake in viable dysfunctional myocardium with normal resting perfusion: evidence for chronic stunning in pigs. *Circulation* 1999, 99:2798–2805
15. REDWOOD SR, FERRARI R, MARBER MS. Myocardial hibernation and stunning: from physiological principles to clinical practice. *Heart* 1998, 80:218–222
16. CAMICI PG, RIMOLDI O. Myocardial hibernation vs repetitive stunning in patients. *Cardiol Rev* 1999, 7:39–43
17. CANTY JM, FAVOLITA JA. Resting myocardial flow in hibernating myocardium: validating animal models of pathophysiology. *Am J Physiol* 1999, 131:440–450
18. BOLI R. Myocardial “stunning” in man. *Circulation* 1992, 86:1671–1691
19. CASTRO PF, BOURGE RC, FOSTER RE. Evaluation of hibernating myocardium in patients with ischemic heart disease. *Am J Med* 1998, 104:69–77
20. AL MOHAMMAD A, MAHY GR, NORTON MY. Prevalence of hibernating myocardium in patients with severely impaired ischaemic left ventricles. *Heart* 1998, 80:559–564
21. RAHIMTOOLA SH. Hibernating myocardium. A brief article. *Basic Res Cardiol* 1995, 90:38–40

Corresponding author:

E.I. Rentoukas, 20 G. Afxentiou street, GR-152 36 Athens, Greece