

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**  
**Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Β. ΒΑΣΙΛΙΚΟΣ**

---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΕΤΟΣ: 2021-2022**

**ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 4585**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ**  
**ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΑΥΤΗΣ ΣΤΗ ΣΥΓΚΟΠΗ**  
**ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΔΟΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ**

**ΜΕΛΑΝΗ Σ. ΣΩΤΗΡΙΑΔΟΥ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΕΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2022**

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**  
**Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Β. ΒΑΣΙΛΙΚΟΣ**

---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΕΤΟΣ: 2021-2022**

**ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 4585**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ**  
**ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΑΥΤΗΣ ΣΤΗ ΣΥΓΚΟΠΗ**  
**ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΔΟΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ**

**ΜΕΛΑΝΗ Σ. ΣΩΤΗΡΙΑΔΟΥ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΕΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2022**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<b>ΦΡΑΓΚΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ</b>	<b>ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ</b>
<b>ΒΑΣΙΛΙΚΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ</b>
<b>ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ</b>	<b>ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ</b>

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<b>ΦΡΑΓΚΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ</b>	<b>ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ</b>
<b>ΒΑΣΙΛΙΚΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ</b>
<b>ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ</b>	<b>ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ</b>
<b>ΕΥΘΥΜΙΑΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ</b>
<b>ΔΟΥΜΑΣ ΜΙΧΑΗΛ</b>	<b>ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ</b>
<b>ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ</b>	<b>ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ</b>
<b>ΓΚΙΚΑ ΕΛΕΝΗ</b>	<b>ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ</b>

«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ.  
δεν υποδηλοί αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως»

Νόμος 5343/32, άρθρο 202 παρ. 2 και ν. 1268/82, άρθρο 50

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

**ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗΣ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΜΕΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

**ΠΑΝΤΕΛΗΣ ΖΕΜΠΕΚΑΚΗΣ**



## Περιεχόμενα

Ευρετήριο εικόνων, διαγραμμάτων και πινάκων.....	σελ. 10
Εικόνες.....	σελ. 10
Διαγράμματα.....	σελ. 12
Πίνακες.....	σελ. 12
<b>Συχνότερα χρησιμοποιούμενες συντομογραφίες.....</b>	σελ. 14
<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....</b>	σελ. 16
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....</b>	σελ. 18
<b><u>Α' ΜΕΡΟΣ – ΓΕΝΙΚΟ</u>.....</b>	σελ. 22
<b>Κεφάλαιο 1: Συγκοπή.....</b>	σελ. 24
1.1 Εισαγωγή.....	σελ. 24
1.2 Ορισμός Συγκοπής.....	σελ. 24
1.3 Ταξινόμηση Συγκοπής.....	σελ. 26
1.3.1 Νευροκαρδιογενής ή Αντανακλαστική Συγκοπή.....	σελ. 26
1.3.2 Ορθοστατική Υπόταση (ΟΥ).....	σελ. 27
i) Ταξινόμηση Ορθοστατικής Υπότασης.....	σελ. 27
ια) Κλασσική Ορθοστασική Υπόταση.....	σελ. 27
ιβ) Άμεση Ορθοστατική Υπόταση.....	σελ. 27
ιγ) Καθυστερημένη (Προοδευτική) Ορθοστατική Υπόταση.....	σελ. 27
ιδ) Νευρογενής Ορθοστατική Υπόταση.....	σελ. 27
ιε) Σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POTS).....	σελ. 28
ii) Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός Ορθοστατικής Υπότασης / POTS.....	σελ. 28
1.3.3 Καρδιογενής Συγκοπή.....	σελ. 29
1.3.4 Συγκοπή Αγνώστου Αιτιολογίας.....	σελ. 29

1.4	Κλινική Αξιολόγηση / Διαστρωμάτωση Κινδύνου.....	σελ. 32
1.5	Έκβαση Συγκοπής .....	σελ. 38
<b>Κεφάλαιο 2: ATP και αδενosίνη, υποδοχείς αδενosίνης: Βιοχημεία</b>		
	<b>και μεταβολισμός.....</b>	σελ. 39
2.1	ATP, Αδενosίνη και Υποδοχείς Αδενosίνης: Βιοχημεία, Δράσεις, Μεταβολισμός.....	σελ. 39
2.2	Δράσεις της Αδενosίνης στο Ερεθισματοαγωγό Σύστημα της Καρδιάς και τον Αγγειακό Τόνο.....	σελ. 40
<b>Κεφάλαιο 3: Παθοφυσιολογία της Νευροκαρδιογενούς</b>		
	<b>Συγκοπής.....</b>	σελ. 42
3.1	Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί Νευροκαρδιογενούς Συγκοπής.....	σελ. 42
3.2	Ο ρόλος του ATP, της Αδενosίνης και των Υποδοχέων Αδενosίνης στην Παθοφυσιολογία της Νευροκαρδιογενούς Συγκοπής.....	σελ. 43
<b>Κεφάλαιο 4: Η Δοκιμασία Ανάκλισης.....</b>		
4.1	Ιστορική Αναδρομή, Πρωτόκολλα Δοκιμασίας Ανάκλισης.....	σελ. 46
4.2	Ενδείξεις, Έκβαση Δοκιμασίας Ανάκλισης.....	σελ. 47
4.3	Ο ρόλος του μόνιμου Βηματοδότη στη Νευροκαρδιογενή Συγκοπή, σε σχέση με την έκβαση της Δοκιμασίας Ανάκλισης.....	σελ. 50
4.4	Κλινική χρησιμότητα και ασφάλεια της Δοκιμασίας Ανάκλισης.....	σελ. 52
<b>Κεφάλαιο 5: Η Δοκιμασία ATP / Αδενosίνης.....</b>		
5.1	Ιστορική Αναδρομή.....	σελ. 54
5.2	Πρωτόκολλα δοκιμασίας χορήγησης εξωγενούς Αδενosίνης.....	σελ. 54
5.3	Ο ρόλος της Δοκιμασίας Αδενosίνης (ΔΑΔ) στον Παθοφυσιολογικό μηχανισμό της συγκοπής.....	σελ. 56

<b>Κεφάλαιο 6: Η έκφραση Υποδοχέων A2A και η Αδενοσίνη Πλάσματος σε ασθενείς με Νευροκαρδιογενή Συγκοπή.....</b>	<b>σελ. 58</b>
<b>6.1</b> Οι A1 και A2 υποδοχείς της Αδενοσίνης.....	<b>σελ. 58</b>
<b>6.2</b> Συγκέντρωση της Αδενοσίνης και των Υποδοχέων αυτής σε ασθενείς με νευροκαρδιογενή συγκοπή και συσχέτιση με την έκβαση της δοκιμασίας Ανάκλισης και Αδενοσίνης.....	<b>σελ. 59</b>
<b>6.3</b> Κατηγοριοποίηση ασθενών με Νευροκαρδιογενή συγκοπή ανάλογα με την έκβαση της Δοκιμασίας Ανάκλισης και Αδενοσίνης.....	<b>σελ. 62</b>
<b>Κεφάλαιο 7: Η θεραπευτική προσέγγιση και αντιμετώπιση ασθενών με συγκοπή.....</b>	<b>σελ. 64</b>
<b>Κεφάλαιο 8: Μελέτη και ανάλυση υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων σε ασθενείς με Νευροκαρδιογενή Συγκοπή.....</b>	<b>σελ. 71</b>
<b><u>B' ΜΕΡΟΣ – ΕΙΔΙΚΟ</u>.....</b>	<b>σελ. 76</b>
<b>ΕΝΟΤΗΤΑ Α'.....</b>	<b>σελ. 78</b>
<b>1.</b> Εισαγωγή- Σκοπός Ερευνητικής Μελέτης.....	<b>σελ. 78</b>
<b>2.</b> Υλικό- Μεθοδολογία Ερευνητικής Μελέτης.....	<b>σελ. 80</b>
<b>3.</b> Μεθοδολογία Διενέργειας Δοκιμασίας Ανάκλισης και Αδενοσίνης.....	<b>σελ. 82</b>
<b>4.</b> Μέτρηση Αδενοσίνης.....	<b>σελ. 84</b>
<b>4α.</b> (HILIC) UPLC-MS/MS ανάλυση.....	<b>σελ. 86</b>
<b>5.</b> Μέτρηση Υποδοχέων Αδενοσίνης.....	<b>σελ. 87</b>
<b>6.</b> Μελέτη και Ανάλυση Υπερηχοκαρδιογραφικών Παραμέτρων.....	<b>σελ. 88</b>
<b>7.</b> Στατιστική Ανάλυση.....	<b>σελ. 90</b>
<b>ΕΝΟΤΗΤΑ Β'.....</b>	<b>σελ. 92</b>
<b>1.</b> Αποτελέσματα.....	<b>σελ. 92</b>
<b>1.1</b> Αποτελέσματα από τους αλγορίθμους ένταξης και διερεύνησης του πληθυσμού.....	<b>σελ. 92</b>
<b>1.2</b> Αποτελέσματα από τη δημογραφική ανάλυση και τη μελέτη του πληθυσμού ανά φύλο.....	<b>σελ. 95</b>



1.3 Αποτελέσματα από τη μελέτη του πληθυσμού ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι πρόδρομης συμπτωματολογίας κατά τα συγκοπτικά επεισόδια.....	σελ. 97
1.4 Αποτελέσματα από τη συγκριτική ανάλυση των διαφόρων κλινικών μορφών συγκοπής ως προς την αδενοσίνη πλάσματος, τη ΔΑΝ και τη ΔΑΔ .....	σελ. 101
1.5 Αποτελέσματα από τη μελέτη της αδενοσίνης και την σχέση της με τις ΔΑΝ και ΔΑΔ .....	σελ. 107
1.6 Αποτελέσματα από τη μελέτη των Α2Α υποδοχέων.....	σελ. 111
1.7 Αποτελέσματα από την υπερηχοκαρδιογραφική ανάλυση των αριστερών και δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων σε σχέση με την αδενοσίνη, τις ΔΑΝ και ΔΑΔ και την ηλικία έναρξης συγκοπής.....	σελ. 114
2. Συζήτηση.....	σελ. 126
3. Συμπεράσματα.....	σελ. 137
4. Περιορισμοί.....	σελ. 139
5. Σύνοψη διατριβής.....	σελ. 142
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	σελ. 144
<b>ABSTRACT</b> .....	σελ. 146
<b>Δημοσιεύσεις/ Ανακοινώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό</b> .....	σελ. 148
<b>Βιβλιογραφία</b> .....	σελ. 152
<b>Παραρτήματα</b>	
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I</b> Φυλλάδια Διαγνωστικής προσέγγισης / ερωτηματολόγια... ..	σελ. 165
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II</b> Συγκατάθεση ασθενούς.....	σελ. 169
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III</b> Συγκεντρωτικοί Πίνακες από τη μελέτη των υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων και των συσχετίσεων με τις ΔΑΝ, ΔΑΔ, ΑΠΛ, Α2Α.....	σελ. 174

## Ευρετήριο εικόνων, διαγραμμάτων και πινάκων

### Εικόνες

Εικόνα 1.	Δράσεις της αδενοσίνης στην καρδιά και τον αγγειακό τόνο.....	σελ. 41
Εικόνα 2.	Μηχανισμός δράσης των ATP και AD στη νευροκαρδιογενή συγκοπή.....	σελ. 45
Εικόνα 3.	Θέση ανάκλισης/ Χρησιμότητα δοκιμασίας ανάκλισης.....	σελ. 49
Εικόνα 4.	Θετική ΔΑΔ με ασυστολία>6sec και υψηλού βαθμού κ.κ. αποκλεισμό >25 sec.....	σελ. 56
Εικόνα 5.	Η ρύθμιση και δραστικότητα των A1 και A2 υποδοχέων της αδενοσίνης.....	σελ. 60
Εικόνα 6.	2D Speckle tracking στον αριστερό κόλπο.....	σελ. 74
Εικόνα 7.	Ηλικία ασθενών σε έτη, στο σύνολο και ανά φύλο.....	σελ. 95
Εικόνα 8.	Συνδυαστική έκβαση μεταξύ ΔΑΝ και ΔΑΔ, απόλυτος αριθμός ασθενών ανά κατηγορία.....	σελ.96
Εικόνα 9.	Σχέση μεταξύ έκβασης ΔΑΔ και παρουσίας (Ναι ή Όχι) πρόδρομης συμπτωματολογίας .....	σελ. 98
Εικόνα 10.	Σχέση μεταξύ έκβασης ΔΑΝ και παρουσίας (Ναι ή Όχι) πρόδρομης συμπτωματολογίας .....	σελ. 99
Εικόνα 11.	Κατανομή % ασθενών με βάση την εμφάνιση πρόδρομων συμπτωμάτων, ανά φύλο.....	σελ. 100
Εικόνα 12.	Επίπεδα αδενοσίνης κατά τη συγκοπή σε διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής.....	σελ. 102
Εικόνα 13.	Επίπεδα αδενοσίνης σε ύπτια θέση, άμεσα μετά την ανάκλιση και κατά τη συγκοπή, σε διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής.....	σελ. 103
Εικόνα 14.	Έκβαση της δοκιμασίας αδενοσίνης σε ασθενείς με συγκοπή θέσης.....	σελ. 104
Εικόνα 15.	Έκβαση δοκιμασίας ανάκλισης σε ασθενείς με συγκοπή θέσης.....	σελ. 105
Εικόνα 16.	Έκβαση δοκιμασίας ανάκλισης σε διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής.....	σελ. 106

Εικόνα 17.	Συσχέτιση των βασικών επιπέδων αδενοσίνης πλάσματος με την έκβαση της δοκιμασίας ανάκλισης.....	σελ. 108
Εικόνα 18.	A2A και χρονική στιγμή θετικοποίησης της ΔΑΝ.....	σελ. 112
Εικόνα 19.	Μέση ηλικία ασθενών ανά υποομάδα ηλικίας έναρξης συγκοπής.....	σελ. 115
Εικόνα 20.	Αριθμός ασθενών ανά ομάδα ηλικίας έναρξης συγκοπής, ανά φύλο.....	σελ. 116
Εικόνα 21.	Έκβαση δοκιμασίας ανάκλισης, αριθμός ασθενών ανά ομάδα.....	σελ. 117
Εικόνα 22.	Διαστάσεις και συστολική απόδοση αριστερής κοιλίας, ανά ομάδα.....	σελ. 118
Εικόνα 23.	Μάζα και πάχος τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας, ανά ομάδα.....	σελ. 118
Εικόνα 24.	Μετρήσεις διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας, ανά ομάδα.....	σελ. 119
Εικόνα 25.	Μετρήσεις από τη μελέτη του αριστερού κόλπου, ανά ομάδα.....	σελ. 120
Εικόνα 26.	Μετρήσεις με 2D Speckle Tracking, Strain στον αριστερό κόλπο, ανά ομάδα.....	σελ. 121
Εικόνα 27.	Μελέτη επιμήκους παραμόρφωσης αριστερού κόλπου/ strain rate με 2D Speckle Tracking.....	σελ. 122
Εικόνα 28.	Μετρήσεις με 2D Speckle Tracking, Strain rate, στον αριστερό κόλπο, ανά ομάδα.....	σελ. 122
Εικόνα 29.	Μετρήσεις από τη μελέτη στον δεξιό κόλπο, ανά ομάδα.....	σελ. 124
Εικόνα 30.	Συχνότητα % >3 υποτροπών, ανά ομάδα.....	σελ. 125

## Διαγράμματα

Διάγραμμα ροής 1. Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας..... σελ. 93

Διάγραμμα ροής 2. Κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη..... σελ. 94

## Πίνακες

Πίνακας 1. Ταξινόμηση συγκοπής..... σελ. 30

Πίνακας 2. Καναδική βαθμονόμηση κινδύνου συγκοπής..... σελ. 35

Πίνακας 3. Διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με συγκοπή..... σελ. 37

Πίνακας 4. Κατηγορίες θετικής έκβασης δοκιμασίας ανάκλισης..... σελ. 47

Πίνακας 5. Πρωτόκολλα δοκιμασίας χορήγησης εξωγενούς ATP/αδενοσίνης..... σελ. 55

Πίνακας 6. Θεραπεία της Νευροκαρδιογενούς / Αντανακλαστικής συγκοπής..... σελ. 66

Πίνακας 7. Υποομάδες ασθενών με συγκοπή..... σελ. 70

Πίνακας 8. Συσχέτιση πρόδρομης συμπτωματολογίας με την ΑΠΛ και τους Α2Α..... σελ. 97

Πίνακας 9. Επίπεδα αδενοσίνης σε ύπτια θέση, άμεσα μετά την ανάκλιση και κατά τη συγκοπή, σε ασθενείς με διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής..... σελ. 101

Πίνακας 10. Έκβαση δοκιμασίας αδενοσίνης σε ασθενείς με διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής..... σελ. 103

Πίνακας 11. Έκβαση δοκιμασίας ανάκλισης σε ασθενείς με διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής..... σελ. 104

Πίνακας 12. Σύγκριση αδενοσίνης σε ύπτια θέση μεταξύ ασθενών με συγκοπή και υγιών μαρτύρων..... σελ. 107

Πίνακας 13. Επίπεδα αδενοσίνης σε ύπτια θέση, άμεσα μετά την ανάκλιση και κατά τη συγκοπή, σε ασθενείς με διαφορετικές απαντήσεις στην δοκιμασία ανάκλισης..... σελ. 109

Πίνακας 14. Συσχέτιση της ΑΠΛ σε ύπτια θέση και ανάκλιση με την έκβαση της ΔΑΔ..... σελ. 110

- Πίνακας 15. Σύγκριση των A2A σε ύπτια θέση μεταξύ ασθενών με συγκοπή και υγιών μαρτύρων..... σελ. 111
- Πίνακας 16. Επίπεδα A2A της αδενοσίνης σε διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής..... σελ. 113
- Πίνακας 17. Inter- observer και intra- observer (variability) μεταβλητότητα στις μετρήσεις του αριστερού κόλπου..... σελ. 123

## Συχνότερα χρησιμοποιούμενες συντομογραφίες

**A2A:** Υποδοχείς A2A αδενοσίνης (A2AR)

**ΑΠΛ:** Αδενοσίνη Πλάσματος

**ΔΑΔ:** Δοκιμασία Αδενοσίνης (ADT)

**ΔΑΝ:** Δοκιμασία Ανάκλισης (Tilt Table Test, HUTT)

**ΝΚΣ:** Νευροκαρδιογενής συγκοπή

**ΟΥ:** Ορθοστατική Υπόταση

**AD:** Adenosine Diphosphate

**ATP:** Adenosine Triphosphate

**E:** Early transmitral flow velocity

**E':** Early diastolic mitral annular tissue velocity

**E/A:** E/A transmitral flow velocity ratio

**EF:** Ejection Fraction

**EPS:** Electrophysiological study (ΗΦΜ)

**ILR:** Implantable Loop Recorder

**2DSTE:** Two Dimensional Speckle Tracking Echocardiography

**IVC:** Inferior vena cava diameter

**IVSD:** Intraventricular septal end diastolic diameter

**LAEF:** Left atrial ejection fraction

**LA SR:** Left atrial strain rate

**LA strain:** Left atrial strain

**LA Vol:** Left atrial volume (max, index)

**LVEDD:** Left ventricular end diastolic diameter

**LVEDV:** Left ventricular end diastolic volume

**LVEF:** Left ventricular ejection fraction

**LVESD:** Left ventricular end systolic diameter

**LVESV:** Left ventricular end systolic volume

**LV GLS:** Left ventricular global longitudinal strain

**LV Mass Index:** Left ventricular mass index

**NPS:** Non- prodromes syncope

**OH:** Orthostatic Hypotension

**PASP:** Pulmonary artery systolic pressure

**POTS:** Postural Tachycardia Syndrome

**RAEF:** Right atrial ejection fraction

**RA Vol:** Right atrial volume (min, max)

**RV Base:** Right ventricular basal diameter

**SNRT:** Sinus Node Recovery Time

**SS:** Situational syncope

**SSS:** Sick Sinus Syndrome

**TAPSE:** Tricuspid annular plane systolic excursion

**TLOC:** Transient Loss of Consciousness

**VVS:** Vasovagal Syncope

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η συγκοπή αποτελεί μία από τις συνηθέστερες αιτίες προσέλευσης ασθενών τόσο στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών όσο και στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία και συχνό αίτιο εισαγωγής στο νοσοκομείο. Μια πληθώρα διαγνωστικών δοκιμασιών χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση και διερεύνηση ασθενών με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας ωστόσο, αρκετά συχνά και παρά τον ενδελεχή έλεγχο, μπορεί να μην ανευρίσκεται σαφής αιτία, γεγονός το οποίο οδηγεί και σε μη στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση της κλινικής αυτής οντότητας.

Ο ρόλος της αδενοσίνης και των υποδοχέων της στην παθοφυσιολογία και διαγνωστική διερεύνηση της συγκοπής, αποτελεί αντικείμενο επιστημονικών μελετών κατά την τελευταία εικοσαετία. Στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη συγκοπή, επισημαίνεται ο ρόλος της παραγωγής ενδογενούς αδενοσίνης και η κλινική οντότητα της συγκοπής από αυξημένη ευαισθησία στην αδενοσίνη, πεδία τα οποία όπως αναφέρεται βρίσκονται υπό έρευνα.

Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχει προηγούμενο μέτρησης της αδενοσίνης και των υποδοχέων της στον ορό ασθενών με συγκοπή. Τα δεδομένα όμως είναι περιορισμένα τόσο σε σχέση με τον αριθμό των μελετών όσο και με τον συνολικό αριθμό των ασθενών που μελετήθηκαν.

Επιπλέον, η δοκιμασία χορήγησης εξωγενούς αδενοσίνης συνεχίζει να αποτελεί αμφιλεγόμενο διαγνωστικό εργαλείο στην επιλογή των ασθενών που ενδεχόμενα χρήζουν βηματοδότησης προς αντιμετώπιση των συγκοπτικών επεισοδίων, λόγω χαμηλής προγνωστικής αξίας και αλληλοαντικρουόμενων αποτελεσμάτων από τις προηγηθείσες ερευνητικές εργασίες. Ωστόσο, ο ρόλος της ως διαγνωστικού εργαλείου αποκάλυψης της ασυστολίας ως παθογενετικού μηχανισμού της συγκοπής και ενδεχόμενης θεραπευτικής αντιμετώπισης με εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη, επισημαίνεται στις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2021 για τη βηματοδότηση στη νευροκαρδιογενή συγκοπή.

Όσον αφορά στη δοκιμασία ανάκλισης, κατέχει ένδειξη IIA για διαγνωστικούς λόγους και IIB για ερευνητικούς σκοπούς στις τελευταίες οδηγίες



της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη συγκοπή. Προτείνεται σε ασθενείς με ισχυρή υπόνοια νευροκαρδιογενούς συγκοπής, με στόχο την αναπαραγωγή του παθοφυσιολογικού μηχανισμού που τη διέπει, την εκπαίδευση των ασθενών στην αντιμετώπιση των συγκοπικών συμβάντων και τη διαφορική διάγνωση με το σύνδρομο ταχυκαρδίας στην όρθια θέση (POTS), την ψυχογενή συγκοπή ή την απώλεια συνείδησης στα πλαίσια επιληπτικών σπασμών.

Το αντικείμενο της συγκεκριμένης Διδακτορικής Διατριβής έχει επιστημονικό ενδιαφέρον καθώς στοχεύει να διασαφηνίσει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της συγκοπής και να προσδιορίσει περαιτέρω τη σημασία των δοκιμασιών ανάκλισης και αδενοσίνης στη διαγνωστική διερεύνηση και διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με συγκοπή χωρίς εμφανή υποκείμενη καρδιοπάθεια. Επιπλέον, δίνεται ιδιαίτερη βαρύτητα στη συσχέτιση της έκβασης των δοκιμασιών αυτών με την ενδογενή αδενοσίνη και την έκφραση των A2A υποδοχέων της, για τα οποία τα δεδομένα που υπάρχουν είναι περιορισμένα και προς το παρόν αμφιβόλου διαγνωστικής αξίας, παρά τη διαρκή έρευνα στο πεδίο αυτό.

Τέλος, διερευνήθηκε με τη χρήση υπερηχοκαρδιογραφίας ο ρόλος μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών των καρδιακών κοιλοτήτων στην παθοφυσιολογία της συγκοπής, και ιδιαίτερα σε συνάρτηση με τη δοκιμασία ανάκλισης, τη δοκιμασία αδενοσίνης, την αδενοσίνη πλάσματος και τους υποδοχείς της.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Καμία ερευνητική δραστηριότητα δεν πραγματοποιείται με επιτυχία αν δεν χαρακτηρίζεται από ομαδική εργασία και συνεισφορά. Όπως και καμία ομαδική εργασία δεν δύναται να διεκπεραιωθεί αν δεν συντονίζεται από τον κατάλληλο Επικεφαλής. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στο πρόσωπο του Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας Νικόλαου Φραγκάκη, χωρίς τη συμβολή του οποίου δεν θα είχε πραγματοποιηθεί η παρούσα Διδακτορική Διατριβή. Μία ερώτηση σχετικά με το αν θα ενδιαφερόμουν για ερευνητική δραστηριότητα, από το πρώτο κιάλας διάστημα έναρξης της ειδικεύσής μου στη Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, βρήκε αντίκρισμα αργότερα στη σύλληψη της κατάλληλης ιδέας. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την ενθάρρυνση, την καθοδήγηση, την επίλυση κάθε δυσκολίας που προέκυπτε, τη θέληση να μοιραστεί την πολύχρονη εμπειρία του μαζί μου όχι μόνο ως δάσκαλος αλλά και ως συνεργάτης.

Επίσης, ένα ευχαριστώ είναι πολύ λίγο για τη βοήθεια και υποστήριξη που μου προσέφερε ο Ακαδημαϊκός Υπότροφος στη Γ' Καρδιολογική Κλινική Αντώνιος Αντωνιάδης. Από την πρώτη στιγμή στάθηκε δίπλα μου ως βοηθός σε ο,τιδήποτε του ζητήθηκε αλλά και ως φίλος. Του εύχομαι ολόψυχα οι γνώσεις του και το ήθος του να του ανοίξουν πολλούς λαμπρούς δρόμους.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας Χριστόδουλο Παπαδόπουλο για τη συνεισφορά του, ειδικά στο αντικείμενο της Υπερηχοκαρδιογραφίας, για την ενθάρρυνση, καθοδήγηση και ψυχολογική στήριξη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας Δούμα Μιχαήλ, για την παροχή του Εργαστηρίου διενέργειας της Δοκιμασίας Ανάκλισης της Β'ΠΠ.

Τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Καρδιολογίας Βασίλειο Βασιλικό, ο οποίος υπήρξε Δάσκαλος από τα πρώτα βήματά μου στην Καρδιολογία και συνεχίζει να με στηρίζει ως σήμερα και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας Θεόδωρο Καραμήτσο για την υποστήριξή του.

Ευχαριστώ θερμά όλους τους Ειδικούς και Ειδικευόμενους, το λοιπό προσωπικό και την Γραμματεία της Γ' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, για την ομαδική διαχείριση των ασθενών και την πρόσθετη

υποστήριξη. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Ειδικευόμενο Καρδιολογίας στη Γ' Καρδιολογική Κλινική Σταύρο Βεργόπουλο, ο οποίος υπήρξε συνεργάτης μου από την αρχή εκπόνησης της παρούσας ερευνητικής δραστηριότητας.

Η συνεισφορά του Εργαστηρίου υπήρξε ουσιώδης για την προετοιμασία των κατάλληλων διαλυμάτων, την επεξεργασία και ανάλυση των δειγμάτων και την εξαγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Ευχαριστω θερμά:

- Τον Καθηγητή Χημείας Γεώργιο Θεοδωρίδη και την Διδάκτωρ-Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια- Επιστημονικό Συνεργάτη Χριστίνα Βιργιλίου (Τμήμα Αναλυτικής Χημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης).
- Την Επίκουρη Καθηγήτρια Ελένη Γκίκα (Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης).
- Τον Βιοπαθολόγο, Διευθυντή και Επιστημονικό Υπεύθυνο του Εργαστηρίου Ανάλυση Σπύρο Γέρου, την Βιολόγο, Υπεύθυνη του βιοχημικού και ορμονολογικού τμήματος Ίριδα Μπαλαούρη και τον Βιολόγο, Υπεύθυνο του τμήματος κυτταρομετρίας ροής Δημήτριο Μπουγιουκλή (Ανάλυση Ιατρική Α.Ε. Διαγνωστικά - Ερευνητικά Ιατρεία). Ιδιαίτερα ευχαριστώ την Ίριδα Μπαλαούρη καθώς στάθηκε ως συνεργάτης και φίλη δίπλα μου, με αμεσότητα και διάθεση για επίλυση κάθε ζητήματος που προέκυψε όσον αφορά στην ανάλυση και στα αποτελέσματα των δειγμάτων.

Τις ευχαριστίες μου και στα λοιπά μέλη της επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.

Τελευταίους, μα όχι λιγότερο σημαντικούς, ευχαριστώ τους γονείς μου, χωρίς την αγάπη, τη στήριξη και την προσφορά των οποίων δεν θα είχα φτάσει εδώ που βρίσκομαι και τον σύντροφό μου, του οποίου η καθημερινή ψυχική ενδυνάμωση και ουσιαστική υποστήριξη, με βοήθησαν στην περάτωση της Διδακτορικής μου Διατριβής.

Σας ευχαριστώ όλους και με δύναμη και θάρρος προχωράω στην Ιατρική Επιστήμη και στη Ζωή.

**«Στους γονείς οφείλομεν το ζην, στους δε διδασκάλους το ευ ζην»**

**- Μέγας Αλέξανδρος, 356-323 π.Χ. -**



# **Α' ΜΕΡΟΣ - ΓΕΝΙΚΟ**



## **Κεφάλαιο 1: Συγκοπή**

### **1.1 Εισαγωγή**

Η συγκοπή αποτελεί σύνηθες κλινικό συμβάν με 10ετή επιπολασμό περίπου 6%, ποσοστό υποτροπής 20% ενώ ο επιπολασμός της ως κύριο σύμπτωμα στα τμήματα των επειγόντων κυμαίνεται από 0,8% έως 2,4%. Η συνολική επίπτωση της συγκοπής κατά τη διάρκεια της ζωής υπερβαίνει το 35%. Μία πληθώρα διαγνωστικών δοκιμασιών χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση και διερεύνηση ασθενών με συγκοπή ωστόσο, στο 1/3 περίπου των ασθενών δεν ανευρίσκεται σαφής αιτία παρά τη λεπτομερή διερεύνηση.<sup>(1, 2)</sup>

Η στρατηγική στην αξιολόγηση των ασθενών με συγκοπτικά επεισόδια, κυρίως εκείνων με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας, περιλαμβάνει την εισαγωγή εργαλείων διαστρωμάτωσης κινδύνου. Τα εργαλεία αυτά στοχεύουν στην αξιολόγηση του ενδεχόμενου κινδύνου των ασθενών κατά την εξέτασή τους στον χώρο των Επειγόντων περιστατικών, στην επιλογή εκείνων που χρήζουν νοσηλείας, στην εκτίμηση σε σχέση με την πρόγνωση, την πιθανότητα εμφάνισης υποτροπών και τέλος, στην επιλογή κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης.<sup>(3, 4)</sup>

### **1.2 Ορισμός Συγκοπής**

Ως συγκοπή (syncope) ορίζεται η παροδική και πλήρης απώλεια συνείδησης, λόγω παροδικής υποάρδευσης και υποξίας που επέρχεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Χαρακτηρίζεται από αιφνίδια, ταχεία εμφάνιση, μικρή διάρκεια και άμεση πλήρη αποκατάσταση.<sup>(2, 5, 6)</sup>

Παλαιότερα, η συγκοπή οριζόταν ως μια παροδική κατάσταση απώλειας συνειδήσεως που χαρακτηριζόταν από αυτόματη ανάκτηση της συνείδησης σε ύπτια θέση (1992, Tilt Table Study). Ο ορισμός ωστόσο αυτός δεν πληρούσε κλινικά κριτήρια αλλά ήταν προσαρμοσμένος στα ευρήματα της δοκιμασίας ανάκλισης, στην οποία υποβάλλονταν οι ασθενείς, οπότε και εγκαταλείφθηκε.<sup>(7)</sup>



Η συγκοπή μοιράζεται πολλά κλινικά χαρακτηριστικά με άλλες καταστάσεις απώλειας συνείδησης. Ως εκ τούτου, τίθεται συχνά η ανάγκη διαφορικής διάγνωσης από πολλές άλλες διαταραχές που μιμούνται τη συγκοπή. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας του 2018 για τη συγκοπή, κερδίζει έδαφος ο ορισμός Παροδική απώλεια συνείδησης (Transient Loss of Consciousness - TLOC). Ο ορισμός αυτός είχε προταθεί και σε παλαιότερες οδηγίες του 2004 και 2009.<sup>(3)</sup>

Ως TLOC ορίζεται μια κατάσταση πραγματικής ή φαινομενικής απώλειας συνείδησης, που χαρακτηρίζεται από αμνησία κατά την περίοδο της απώλειας συνείδησης, διαταραχές κινητικότητας, απώλεια απόκρισης και μικρή διάρκεια.<sup>(2, 3)</sup> Οι δύο κύριες κατηγορίες της TLOC είναι η «λόγω κάκωσης κεφαλής» και η «μη τραυματική». Στην ομάδα της TLOC συμπεριλαμβάνονται καταστάσεις με διαφορετικούς υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Κατά συνέπεια, κριτήριο για τη συγκοπή αποτελεί η εγκεφαλική υποξία, για τις επιληπτικές κρίσεις η ανώμαλη υπερβολική εγκεφαλική δραστηριότητα, για την ψυχογενή TLOC η ψυχολογική διαδικασία της μετατροπής και για την τραυματική TLOC κάποιος εμφανής τραυματισμός, συνήθως κεφαλής, που προκαλεί έκπτωση του επιπέδου συνείδησης.<sup>(3)</sup>

Τέλος, ο ορισμός της προσυγκοπής (presyncope) χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει συμπτώματα και σημεία που εμφανίζονται πριν από την απώλεια της συνείδησης. Να σημειωθεί ότι η προσυγκοπή χρησιμοποιείται συχνά για να περιγράψει μια κατάσταση που συμπεριλαμβάνει τα πρόδρομα συμπτώματα της συγκοπής αλλά τελικά δεν ακολουθείται από πλήρη απώλεια συνείδησης.<sup>(3)</sup>

## 1.3 Ταξινόμηση Συγκοπής

### 1.3.1 Νευροκαρδιογενής ή Αντανακλαστική Συγκοπή

Η νευρογενώς διαμεσολαβούμενη συγκοπή (ΝΚΣ) ή αναφερόμενη και ως αντανακλαστική συγκοπή, αποτελεί τη συχνότερη μορφή συγκοπής και μπορεί να είναι αγγειοκατασταλτικού, καρδιοανασταλτικού ή μικτού τύπου. Συμβαίνει συνήθως σε νέους ενήλικες, σε συνθήκες αυξημένης θερμοκρασίας, με συγχρωτισμό, μετά από συναισθηματικό stress, σε πόνο ή στη θέα αίματος, μεταγευματικά, μετά από ούρηση ή αφόδευση. Συνήθως δεν συνυπάρχει δομική καρδιακή νόσος και τα συγκοπτικά επεισόδια παρατηρούνται κατά την όρθια θέση, μετά από στροφή της κεφαλής ή άσκηση ενώ σχεδόν ποτέ δεν παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της άσκησης ή σε ύπτια θέση.<sup>(2, 3)</sup>

Η ΝΚΣ αναφέρεται σε μία ετερογενή ομάδα καταστάσεων, κατά τις οποίες παρατηρείται μία σχετικά αιφνίδια εισβολής διαταραχή της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Αποτέλεσμα είναι η πτώση της αρτηριακής πίεσης, η επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας, η εγκεφαλική υποξία και τελικά η εκδήλωση συγκοπής. Περιγράφεται καλύτερα ως ένα αντανακλαστικό του αυτόνομου νευρικού συστήματος με προσαγωγές και απαγωγές νευρικές ίνες. Ο βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός έγκειται σε καταστολή της αγγειοσυσπαστικής δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ταυτόχρονη ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος, γεγονός που οδηγεί σε υπόταση και συνοδό βραδυκαρδία. Ο βαθμός της βραδυκαρδίας ποικίλλει, από μικρή ελάττωση της καρδιακής συχνότητας ως και ασυστολία αρκετών δευτερολέπτων. Όλο το αντανακλαστικό πυροδοτείται είτε από κεντρικού τύπου ερεθίσματα, όπως για παράδειγμα η θέα αίματος ή το αίσθημα του φόβου είτε από περιφερικά ερεθίσματα, όπως η παρατεταμένη ορθοστασία ή η διέγερση του καρωτιδικού βολβού. Περαιτέρω ανάλυση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη ΝΚΣ θα ακολουθήσει στη συνέχεια, καθώς αυτή αποτελεί και τη βασική εκδήλωση συγκοπής που πραγματεύεται η παρούσα διδακτορική διατριβή.<sup>(3, 8)</sup>

### **1.3.2 Ορθοστατική Υπόταση (ΟΥ)**

#### **i) Ταξινόμηση Ορθοστατικής Υπότασης**

##### **ια) Κλασσική Ορθοστατική Υπόταση**

Ορίζεται ως μία εμμένουσα μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, τουλάχιστον κατά 20 mmHg ή ελάττωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10 mmHg μέσα σε 3 λεπτά από τη λήψη όρθιας θέσης ή κατά τη διάρκεια διενέργειας δοκιμασίας ανάκλισης σε τουλάχιστον 60° κλίση. Αποτελεί κλινικό εύρημα και μπορεί να είναι συμπτωματική ή ασυμπτωματική. Σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης απαιτείται ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης 30 mmHg καθώς η ορθοστατική υπόταση πρέπει να εκτιμάται πάντοτε σε σχέση με την αρτηριακή πίεση αναφοράς του ασθενούς.

(3, 8)

##### **ιβ) Άμεση Ορθοστατική Υπόταση**

Παρατηρείται άμεση μείωση της συστολικής Α.Π. >40mmHg και ακολούθως άμεση, αυτόματη και ταχεία επαναφορά της στα φυσιολογικά επίπεδα με αποτέλεσμα η υπόταση και τα συμπτώματα να διαρκούν < 30sec.<sup>(8)</sup>

##### **ιγ) Καθυστερημένη (Προοδευτική) Ορθοστατική Υπόταση**

Αποδίδεται στη μείωση των αντανακλαστικών μηχανισμών αντιρρόπησης, όπως είναι η αύξηση της καρδιακής συχνότητας επί μειωμένου προφορτίου, η οποία παρατηρείται συνήθως στα ηλικιωμένα άτομα. Χαρακτηρίζεται από μια αργή και προοδευτική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης επί όρθιας στάσης του ατόμου. Η απουσία αντανακλαστικής βραδυκαρδίας, την διαφοροποιεί από την αντανακλαστική συγκοπή.<sup>(8)</sup>

##### **ιδ) Νευρογενής Ορθοστατική Υπόταση**

Αποτελεί υποκατηγορία της ΟΥ η οποία οφείλεται σε δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και όχι απλώς σε εξωγενείς παράγοντες (π.χ. αφυδάτωση ή φάρμακα). Χαρακτηρίζεται από εξασθένηση της ελεγχόμενης από τασεοϋποδοχείς αγγειοσύσπασης των σκελετικών μυών και της σπλαχνικής κυκλοφορίας και οφείλεται σε βλάβες στις οποίες εμπλέκονται κεντρικά ή περιφερειακά αυτόνομα νεύρα (άνοια, νόσος Parkinson κ.τ.λ.).<sup>(9)</sup>

### **ιε) Σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POTS)**

Παρατηρείται μεγάλη αύξηση του καρδιακού ρυθμού, συνήθως σε νεαρές γυναίκες, με συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης, χωρίς εκδήλωση συγκοπής.<sup>(8, 10)</sup>

### **ii) Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός Ορθοστατικής Υπότασης / POTS**

Η ορθοστατική υπόταση προκαλείται κατά την έγερση του ατόμου, οπότε λόγω της βαρύτητας το αίμα λιμνάζει στα κάτω άκρα με αποτέλεσμα να μειώνεται ο κυκλοφορούν όγκος αίματος και τελικά να προκαλείται πτώση της αρτηριακής πίεσης. Οι τασεοϋποδοχείς της καρδιάς και του καρωτιδικού σωματίου, με την πτώση της αρτηριακής πίεσης και με κεντρομόλα σήματα προς τον εγκέφαλο, προκαλούν αύξηση του τόνου του συμπαθητικού ώστε να αυξηθεί η καρδιακή συχνότητα. Επιπλέον προκαλείται αγγειοσύσπασση και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων με επακόλουθο την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η κατάργηση του παραπάνω ομοιοστατικού μηχανισμού, από οποιαδήποτε αιτία, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ορθοστατικής υπότασης.<sup>(8)</sup>

Στην περίπτωση του POTS, μέσα στα πρώτα 10 λεπτά ή άμεσα κατά την ανάκλιση, παρατηρείται απρόσφορη αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 30 σφ/λεπτό ή καρδιακή συχνότητα με σφ>130/λεπτό. Πρόκειται για πιθανή διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος ενώ σε νεαρούς ασθενείς έχει ενοχοποιηθεί και η μικρού μεγέθους καρδιά που θα μπορούσε να ευθύνεται για μειωμένο όγκο αίματος. Οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα όπως ζάλη, αίσθημα παλμών, τρόμο, γενικευμένη αδυναμία, θάμπος όρασης, δυσανεξία σε άσκηση, λιποθυμία ή χαρακτηριστική ακροκυάνωση κάτω άκρων. Ο μηχανισμός του POTS, προσομοιάζει τη διαταραχή ομοιόστασης που συμβαίνει κατά την ορθοστατική υπόταση ωστόσο, σε αυτήν την περίπτωση, κατά τη διάρκεια της συμπτωματολογίας δεν παρατηρείται πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης >20mm Hg σε όρθια θέση.<sup>(11-13)</sup> Να σημειωθεί ότι προκειμένου να τεθεί η διάγνωση του POTS, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή που θα μπορούσε να αποτελεί αιτία της ταχυκαρδίας και φυσικά θα πρέπει να εκλείπουν αναστρέψιμα αίτια

ταχυκαρδίας όπως η αναιμία, ο υπερθυρεοειδισμός, ψυχοκινητικές διαταραχές και άλλα. (5, 10-13)

### **1.3.3 Καρδιογενής Συγκοπή**

Συγκοπικό επεισόδιο καρδιακής αιτιολογίας επέρχεται όταν η ίδια η καρδιά, για ποικίλους λόγους, αδυνατεί να καλύψει τις απαιτήσεις του οργανισμού σε O<sub>2</sub>, είτε σε ηρεμία είτε κατά την σωματική άσκηση. Όλες οι καρδιακές παθήσεις είναι δυνατόν κάτω από ορισμένες συνθήκες να προκαλέσουν συγκοπικό επεισόδιο, συχνότερα όμως αυτό μπορεί να παρατηρηθεί σε διαταραχές του ρυθμού (σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, ταχυαρρυθμίες, βραδυαρρυθμίες, κοιλιακές αρρυθμίες, δυσλειτουργία βηματοδότη), διαυλοπάθειες, αποφρακτικές παθήσεις του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, βαλβιδοπάθειες, στεφανιαία νόσο, διατατική μυοκαρδιοπάθεια, μυοκαρδίτιδα, πνευμονική εμβολή, πνευμονική υπέρταση, επιπωματισμό, καρδιακούς όγκους, συγγενείς καρδιοπάθειες και άλλες σπανιότερες καταστάσεις.<sup>(3)</sup>

### **1.3.4 Συγκοπή Αγνώστου Αιτιολογίας**

Ορίζεται ως η συγκοπή για την οποία δεν μπορεί να προσδιοριστεί σαφής αιτία κατά την αρχική εκτίμηση από εξειδικευμένο προσωπικό. Η αρχική αυτή εκτίμηση περιλαμβάνει πλήρες ιστορικό, κλινική εξέταση και ηλεκτροκαρδιογράφημα αλλά συχνά δεν περιορίζεται μόνο σε αυτά.<sup>(10)</sup>

Η βασική ταξινόμηση της συγκοπής, όπως έχει περιγραφεί παραπάνω, συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 1**).

## Πίνακας 1: Ταξινόμηση συγκοπής

<b>Ταξινόμηση συγκοπής</b>
<b>Αντανακλαστική/ Νευροκαρδιογενής συγκοπή</b>
<b>Αγγειοκινητική:</b>
- ορθοστατική VVS: σε όρθια και λιγότερο συχνά σε καθιστή θέση
- συναισθηματική διαταραχή: φόβος, πόνος (σωματικός ή σπλαχνικός), καθετηριασμός, φοβία αίματος
<b>Περιστασιακή/ Θέσης:</b>
- ούρηση
- γαστρεντερική διέγερση (κατάποση, αφόδευση)
- βήχας, φτάρνισμα
- μετά την άσκηση
- άλλες περιπτώσεις (γέλιο, παίξιμο πνευστού οργάνου, άρση βάρους)
<b>Σύνδρομο καρωτιδικού κόλπου</b>
Άτυπες μορφές (χωρίς πρόδρομα συμπτώματα ή/και χωρίς εμφανείς πυροδότες ή/και άτυπη κλινική εικόνα)
<b>Συγκοπή που οφείλεται σε ΟΥ</b>
<i>Η υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από λίμναση του αίματος στο φλεβικό δίκτυο κατά τη διάρκεια άσκησης (προκαλούμενη από άσκηση), μετά από γεύματα (μεταγευματική υπόταση), και μετά από παρατεταμένη κλινήρη θέση.</i>
<b>ΟΥ προκαλούμενη από φάρμακα (η συχνότερη αιτία ΟΥ):</b>
- π.χ., αγγειοδιασταλτικά, διουρητικά, φαινοθειαζίνη, αντικαταθλιπτικά
<b>Μείωση [δραστικού κυκλοφορούντος] όγκου:</b>
- αιμορραγία, διάρροια, έμετος, κλπ.
<b>Πρωτοπαθής ανεπάρκεια αυτόνομου νευρικού συστήματος (νευρογενής ΟΥ):</b>
- Αμιγής αυτόνομη ανεπάρκεια, ατροφία πολλαπλών συστημάτων, νόσος Parkinson, άνοια με σωμάτια Lewy
<b>Δευτεροπαθής ανεπάρκεια αυτόνομου νευρικού συστήματος (νευρογενής ΟΥ):</b>
- διαβήτης, αμυλοείδωση, τραυματισμοί νωτιαίου σωλήνα, αυτοάνοση αυτόνομη νεφροπάθεια, παρανεοπλασματικά σύνδρομα, νεφρική ανεπάρκεια

<b>Καρδιακή συγκοπή</b>
<b>Αρρυθμία ως πρωτογενής αιτία:</b>
Βραδυκαρδία:
- δυσλειτουργία φλεβοκόμβου (συμπεριλαμβανομένου συνδρόμου βραδυκαρδίας/ταχυκαρδίας)
- διαταραχή κολποκοιλιακής αγωγιμότητας
Ταχυκαρδία:
- υπερκοιλιακή
- κοιλιακή
<b>Δομικές παθήσεις της καρδιάς:</b> στένωση αορτής, οξύ έμφραγμα/ισχαιμία μυοκαρδίου, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακές μάζες (μύξωμα, όγκοι, κλπ.), νόσοι περικαρδίου /επιπωματισμός, συγγενείς ανωμαλίες στεφανιαίων αρτηριών, δυσλειτουργία προσθετικής βαλβίδας
<b>Καρδιοπνευμονικά αίτια και νόσοι μεγάλων αγγείων:</b> πνευμονική εμβολή, οξύς διαχωρισμός αορτής, πνευμονική υπέρταση

BP= αρτηριακή πίεση, ΟΥ= ορθοστατική υπόταση, POTS= σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας, VVS= αγγειοκινητική συγκοπή

*Τροποποιημένος από Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;39(21):1883-948.*

## 1.4 Κλινική Αξιολόγηση / Διαστρωμάτωση Κινδύνου

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του επεισοδίου απώλειας συνείδησης συνήθως προκύπτουν από το ιστορικό που λαμβάνεται είτε από τους ίδιους τους ασθενείς είτε από αυτόπτες μάρτυρες. Όταν ένας ασθενής παρουσιάσει πιθανή απώλεια συνείδησης, η λήψη ιστορικού θα πρέπει να μας διαφωτίσει στο αν πραγματικά πρόκειται για επεισόδιο συγκοπής ή όχι. Συχνά, με την λήψη ιστορικού μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί η συγκοπή από άλλες μορφές TLOC σε περίπου 60% των περιπτώσεων.<sup>(3, 5)</sup>

Η TLOC είναι πιθανώς: i) νευροκαρδιογενής συγκοπή όταν υπάρχουν σημεία και συμπτώματα που αφορούν σε αντανακλαστική συγκοπή, όπως η αναγνώριση πρόδρομων συμπτωμάτων, η εμφάνιση του επεισοδίου σε όρθια θέση, η συγκοπή θέσης, η παρουσία εκλυτικών παραγόντων, η άμεση αποκατάσταση, η απουσία συνήθως τραυματισμού και αρκετά συχνά το θετικό ατομικό αναμνηστικό για εκδήλωση παρόμοιων επεισοδίων, ii) συγκοπή λόγω ορθοστατικής υπότασης επιβεβαιώνεται σε όρθια θέση κατά την κλινική εξέταση ενώ υπάρχει ιστορικό ενδεικτικό χαμηλής φλεβικής επαναφοράς, απώλειας δραστικού όγκου ή λήψης φαρμάκων, iii) καρδιογενής συγκοπή, η οποία εκδηλώνεται ανεξάρτητα από τη θέση του ασθενούς, δεν συνοδεύεται από πρόδρομα συμπτώματα, μπορεί να προκληθεί τραυματισμός και η αποκατάσταση να μην είναι άμεση. Γνωστό ιστορικό αρρυθμιών ή δομικής καρδιοπάθειας θα μας διαφωτίσει ωστόσο, μπορεί να πρόκειται για οξεία δομική βλάβη όπως για παράδειγμα μία οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία. Επίσης, είναι χρήσιμο να γίνει αναφορά στις κρίσεις Adams Stokes, όπου η αιφνίδια απώλεια συνείδησης συμβαίνει λόγω αιφνίδιων μεταβολών του καρδιακού ρυθμού που οδηγούν σε πτώση καρδιακής παροχής ενώ χαρακτηριστική είναι η άμεση και πλήρης επανάκτηση των αισθήσεων. Σε αυτήν την περίπτωση σε ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας και ακόμη περισσότερο με χρήση συσκευών συνεχούς καταγραφής του ρυθμού, μπορεί να ανιχνευθεί εκσεσημασμένη βραδυκαρδία ή ασυστολία >3sec, διαταραχές κ/κ αποκλεισμού τύπου Mobitz II ή πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κοιλιακές ή υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες, εναλλαγές LBBB με RBBB, Long ή Short QT, δυσλειτουργία βηματοδότη ή απινιδωτή.<sup>(2, 3, 5)</sup>



Πάντοτε η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνεται από άλλες μορφές TLOC όπως τραύμα κεφαλής, επιληπτικές κρίσεις ή ψυχογενή αίτια. Το σημείο αφετηρίας της διαγνωστικής αξιολόγησης μεταξύ TLOC και της εικαζόμενης συγκοπτικής φύσης της απώλειας συνείδησης αλλά και της περαιτέρω αξιολόγησης των μορφών συγκοπής, είναι η αρχική αξιολόγηση η οποία αποτελείται από:<sup>(2, 3)</sup>

- Προσεκτική λήψη ιστορικού λαμβάνοντας υπόψιν τις παρούσες και προηγούμενες εκδηλώσεις συγκοπής, καθώς και στοιχεία από αυτόπτες μάρτυρες, αυτοπροσώπως ή μέσω τηλεφωνικής συνέντευξης.
- Φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων της ΑΠ σε ύπτια και όρθια θέση
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).

Με βάση αυτά τα ευρήματα, μπορούν να πραγματοποιηθούν πρόσθετες εξετάσεις όταν απαιτείται:

- Άμεση παρακολούθηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), καταγραφή ρυθμού 24 ωρών επί μαγνητοταινίας (HOLTER ρυθμού 24 ωρών) ή εμφυτεύσιμος καταγραφέας αγκύλης (ILR) όταν υπάρχει υποψία αρρυθμίας.
- Υπερηχοκαρδιογράφημα, όταν υπάρχει γνωστή δομική καρδιακή νόσος, δεδομένα που υποδηλώνουν δομική καρδιακή νόσο, ή συγκοπή δευτερογενής από καρδιαγγειακή αιτία.
- Μάλαξη καρωτιδικού βολβού (CSM) σε ασθενείς ηλικίας > 40 ετών.
- Δοκιμασία ανάκλισης όταν υπάρχει υποψία ανακλαστικής συγκοπής ή συγκοπής από ορθοστατική υπόταση.
- Αιματολογικές εξετάσεις όταν υπάρχει κλινική ένδειξη, π.χ. αιματοκρίτης ή αιμοσφαιρίνη όταν υπάρχει υποψία αιμορραγίας, κορεσμός οξυγόνου και ανάλυση αερίων αίματος όταν υπάρχει υπόνοια υποξίας, τροπονίνη όταν υπάρχει υποψία καρδιακής ισχαιμίας ή δ-διμερή (D-Dimers) όταν η πνευμονική η εμβολή είναι πιθανή.<sup>(2, 3)</sup>

Η διαστρωμάτωση κινδύνου είναι σημαντική:

(1) για την αναγνώριση ασθενών χαμηλού κινδύνου που μπορούν να αποδεσμευτούν με οδηγίες/επαρκή εκπαίδευση. Συνήθως πρόκειται για ασθενείς με τυπική αντανακλαστική συγκοπή και μικρό αριθμό υποτροπών.

(2) για την αναγνώριση ασθενών με πιθανό υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο που απαιτούν επείγουσα διερεύνηση.<sup>(3)</sup>

Στην μελέτη EGSYS 2, 9,2% των ασθενών με συγκοπή εμφάνισαν θάνατο από κάθε αιτία κατά τη διάρκεια μέσης παρακολούθησης 614 ημερών. Στο 82% είχε παρατηρηθεί παθολογικό ΗΚΓ /καρδιοπάθεια κατά την αρχική τους εκτίμηση. Αντίθετα, μόνο 6 θάνατοι (3%) συνέβησαν σε ασθενείς χωρίς εμφανή καρδιακή νόσο. Τα ευρήματα αυτά τονίζουν την αξία της διαστρωμάτωσης κινδύνου στην αντιμετώπιση και έκβαση των ασθενών με συγκοπή.<sup>(14)</sup>

Προς αυτή την κατεύθυνση χρησιμοποιούνται στον χώρο των Επειγόντων ως εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου διάφορα risk scores, όπως η Καναδική βαθμονόμηση κινδύνου συγκοπής. Η τελευταία αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για τον εντοπισμό ασθενών με συγκοπή, οι οποίοι διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης σοβαρού δυσμενούς επεισοδίου εντός 30 ημερών από την αποδέσμευσή τους από το τμήμα επειγόντων περιστατικών <sup>(15)</sup> **(Πίνακας 2)**.

Ένα ακόμη score με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα ως προς την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και του κινδύνου υποτροπών, είναι το San Francisco Syncope Rule. Κριτήρια διαστρωμάτωσης κινδύνου σε αυτό το score αποτελούν το ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, η τιμή Hct<30%, ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές όπως πρωτοεμφανιζόμενες ΗΚΓ μεταβολές ή διαταραχές ρυθμού, η δύσπνοια και η ΣΑΠ<90mmHg. Η χρήση αυτών των εργαλείων βοηθάει, εκτός από την εκτίμηση του κινδύνου υποτροπών, στη στρατηγική θεραπευτικής αντιμετώπισης και στην ελάττωση του αριθμού νοσηλειών προς διερεύνηση των συγκοπτικών επεισοδίων.<sup>(4)</sup>

## Πίνακας 2: Καναδική βαθμονόμηση κινδύνου συγκοπής

Προδιάθεση για αντανακλαστική συγκοπή (εκλυόμενη σε θερμό πολυπληθή χώρο, παρατεταμένη ορθοστασία, φόβο, συναίσθημα ή πόνο): -1
Ιστορικό καρδιοπάθειας: +1
Καταγραφή συστολικής πίεσης (BP) στο Τμήμα Επειγόντων (ED): 180 mmHg: +2
Αύξηση τροπονίνης (>99ου εκατοστημορίου του φυσιολογικού πληθυσμού): +2
Παθολογικός Άξονας QRS (<-30 ή >100): +1
Διάρκεια QRS > 130 ms : +1
Διορθωμένο διάστημα QT > 480 ms: +2
Διάγνωση στο ED: Αντανακλαστικού τύπου συγκοπή: -2
Διάγνωση στο ED: Καρδιακή συγκοπή: +2
<b>Βαθμολογία <math>\geq 4</math>:</b> υψηλός εκτιμώμενος κίνδυνος δυσμενών επιπτώσεων (13-20%)
<b>Βαθμολογία <math>\geq 6</math>:</b> πολύ υψηλός εκτιμώμενος κίνδυνος δυσμενών επιπτώσεων (29-84%)

*Τροποποιημένος από Thiruganasambandamoorthy V, Kwong K, Wells GA, Sivilotti MLA, Mukarram M, Rowe BH, et al. Development of the Canadian Syncope Risk Score to predict serious adverse events after emergency department assessment of syncope. CMAJ. 2016;188(12):E289-E98.*

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι πιθανότερο να έχουν συγκοπή καρδιακής αιτιολογίας. Υπάρχουν ωστόσο και ασθενείς που κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά δεν εμφανίζουν στοιχεία καρδιογενούς συγκοπής ωστόσο, εισάγονται στο νοσοκομείο προς διερεύνηση λόγω του αυξημένου αριθμού υποτροπών.<sup>(3, 4)</sup>

Οι δομικές καρδιακές παθήσεις και η πρωτοπαθής αρρυθμιολογική νόσος αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (SCD) και ευθύνονται για αυξημένη ολική θνησιμότητα σε ασθενείς με εκδήλωση συγκοπής. Οι ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο είναι πιθανότερο να έχουν ανακλαστική συγκοπή και να έχουν εξαιρετική πρόγνωση. Η ορθοστατική υπόταση συνδέεται με δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, λόγω της

βαρύτητας των συνυπαρχόντων νοσημάτων, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>(3)</sup>

Η διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με συγκοπτικά επεισόδια συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 3**):

### Πίνακας 3: Διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με συγκοπή

<b>ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>
<b>ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΝΟΣΗΛΕΙΑ</b>
<b>Σοβαρή δομική καρδιοπάθεια ή Στεφανιαία νόσος</b> (καρδιακή ανεπάρκεια, χαμηλό κλάσμα εξώθησης, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου)
<b>Κλινικά ή ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ύποπτα για αρρυθμιολογική αιτιολογία συγκοπής</b>
Συγκοπή σε άσκηση ή ύπτια θέση
Αίσθημα παλμών κατά τη συγκοπή
Οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου
Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία
Διδεσμιδικός αποκλεισμός (RBBB με αριστερό πρόσθιο ή οπίσθιο ημισκελικό αποκλεισμό ή LBBB) ή διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας με QRS>120ms
Φλεβοκομβική βραδυκαρδία<50 σφ./λεπτό ή φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός απουσία φαρμάκων με αρνητική χρονότροπη δράση ή χρόνια φυσική δραστηριότητα
Εικόνα προδιέγερσης στο QRS
Βραχύ ή μακρό QT
Μορφολογία RBBB με ανάσπαση ST V1-V3 (Brugada)
Αρνητικά T σε δεξιές προκάρδιες, κύμα ε, όψιμα μεταδυναμικά, ενδείξεις ARVC
<b>Σημαντικές συννοσηρότητες</b>
Σοβαρή αναιμία
Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

*Τροποποιημένος από Task Force for the D, Management of S, European Society of C, European Heart Rhythm A, Heart Failure A, Heart Rhythm S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J. 2009;30(21):2631-71.*

## 1.5 Έκβαση Συγκοπής

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με στόχο την πρόληψη της υποτροπής της συγκοπής καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τον μηχανισμό της συγκοπής και όχι από την αιτιολογία της. Η βραδυκαρδία αποτελεί συχνό μηχανισμό συγκοπής. Ωστόσο, η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη, αν και αποτελεί θεραπεία για βραδυαρρυθμίες, έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα εάν στον μηχανισμό της συγκοπής συνυπάρχει υπόταση. Η θεραπεία της συγκοπής λόγω αγγειοκαταστολής ή ορθοστατικής υπότασης είναι λιγότερο σαφής επειδή οι ειδικές θεραπείες είναι λιγότερο αποτελεσματικές. Η διαχείριση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση των ιδιαίτερων παραγόντων κινδύνου που εμφανίζει ο κάθε ασθενής. Οι υποτροπές συγκοπτικών επεισοδίων συχνά μειώνονται αυτόματα μετά από ιατρική αξιολόγηση, ακόμη και ελλείψει συγκεκριμένης θεραπείας. Γενικά, η συγκοπή επανεμφανίζεται σε < 50% των ασθενών εντός 1 – 2 ετών. Η μείωση φαίνεται να είναι πιο εμφανής όταν υπάρχει έλλειψη ενός σαφούς ανατομικού/δομικού υποστρώματος για συγκοπή, όπως στην περίπτωση ανακλαστικής συγκοπής και συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας. Ο λόγος για αυτήν τη μείωση δεν είναι γνωστός. Έχουν παρασχεθεί αρκετές πιθανές κλινικές, στατιστικές, και ψυχολογικές εξηγήσεις και φαίνεται πως πολλοί παράγοντες πιθανώς να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο. Όποιος και αν είναι ο λόγος, η δυνατότητα αυτόματης βελτίωσης έχει σημαντική πρακτική σημασία για τη θεραπεία, η οποία μπορεί να καθυστερήσει ειδικά σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Ως συνέπεια της αυτόματης ύφεσης των συγκοπτικών επεισοδίων είναι οποιαδήποτε θεραπεία για την πρόληψη της συγκοπής να φαίνεται αποτελεσματικότερη από ό,τι πραγματικά είναι, γεγονός που καθιστά τα αποτελέσματα των δεδομένων σχετικά με τις θεραπευτικές επιλογές αμφισβητήσιμα.<sup>(3)</sup>

## **Κεφάλαιο 2: ATP και αδενοσίνη, υποδοχείς αδενοσίνης: Βιοχημεία και μεταβολισμός**

### **2.1 ATP, Αδενοσίνη και Υποδοχείς Αδενοσίνης: Βιοχημεία, Δράσεις, Μεταβολισμός**

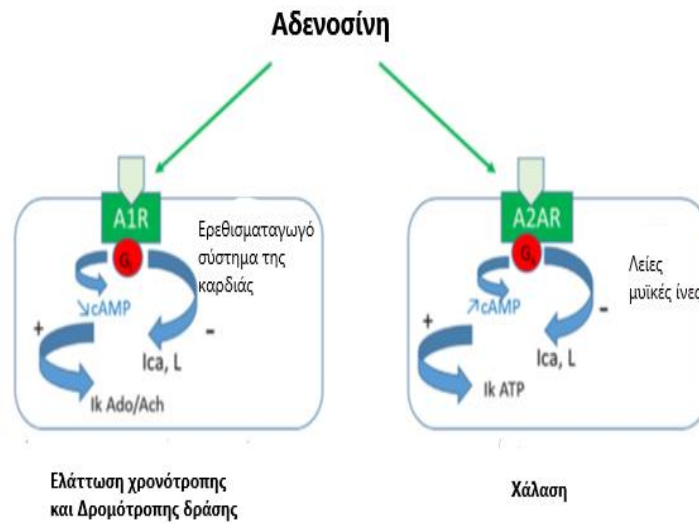
Το ATP (Τριφωσφορική αδενοσίνη) είναι ένα ενδογενές τριφωσφορικό νουκλεοτίδιο, παρόν σε όλους τους τύπους κυττάρων και αποτελεί το φυσικό μόριο πρόδρομο της AD (Διφωσφορική αδενοσίνη), ενός πουρινικού νουκλεοτιδίου που σχηματίζεται από αδενοσίνη και ριβόζη. Το ATP έχει διαφορετικές δράσεις στον ενδοκυττάριο και τον εξωκυττάριο χώρο και λειτουργεί ως συνένζυμο σε πολλές θεμελιώδεις κυτταρικές διεργασίες ενδοκυττάρια και ως μοριακός μεσολαβητής μεταξύ των κυττάρων εξωκυττάρια. Πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν αυξημένο κυτταρικό σχηματισμό της AD όταν αυξάνεται είτε η τοπική μεταβολική ανάγκη ή όταν μειωθεί η αιματική ροή και η παροχή οξυγόνου, ειδικά στους ιστούς που βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στην οξειδωτική φωσφορυλίωση για παραγωγή ενέργειας.<sup>(16)</sup> Η AD και η ATP ασκούν τα φυσιολογικά τους σηματοδοτικά αποτελέσματα μέσω της σύνδεσης με δύο πουρινεργικούς υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη, που ονομάζονται υποδοχείς αδενοσίνης P1 και υποδοχείς ATP ή υποδοχείς P2. Οι υποδοχείς P1 είναι υποδοχείς πρωτεϊνών G και ταξινομούνται περαιτέρω σε A1R, A2AR, A2BR και A3R. Όσον αφορά τους υποδοχείς P2, έχουν εντοπιστεί δύο υποτύποι: P2X οι οποίοι είναι διάυλοι ιόντων και P2Y που συνδέονται με G πρωτεΐνες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του εξωκυττάρια ATP είναι εξαιρετικά βραχύς καθώς αποδομείται ταχέως σε ADP, AMP και AD, η τελευταία με τη σειρά της μεταφέρεται στη συνέχεια πίσω στο κυτταρόπλασμα.<sup>(16-19)</sup>

## 2.2 Δράσεις της Αδενοσίνης στο Ερεθισματοαγωγό Σύστημα της Καρδιάς και τον Αγγειακό Τόνο

Στο σύστημα αγωγής της καρδιάς, το ATP και η AD ασκούν αρνητική χρονότροπη και δρομότροπη επίδραση, καταστέλλοντας τον αυτοματισμό του φλεβοκόμβου και παρατείνοντας την αγωγιμότητα μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου. Η ενδοφλέβια χορήγηση AD σε ανθρώπους προκαλεί φλεβοκομβική βραδυκαρδία και φλεβοκομβική παύση. Η αδενοσίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό σε υψηλές συγκεντρώσεις, καθώς και μετάθεση περιοχής της κολπικής ενεργοποίησης από την περιοχή του κόλπου προς την περιοχή της τελικής ακρολοφίας (*crista terminalis*). Είναι ενδιαφέρον ότι το δεμάτιο του His, τα σκέλη του και οι ίνες Purkinje εμφανίζουν ακόμα πιο έντονη μείωση του αυτοματισμού τους μετά τη χορήγηση της AD. Όσον αφορά στην αρνητική δρομότροπη δράση της AD, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει το διάστημα A–H με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, κυρίως λόγω της καταστολής του κυτταρικού δυναμικού δράσης, ενώ δεν έχει καμία επίδραση στο διάστημα H–V. Σε κυτταρικό επίπεδο, η AD προκαλεί υπερπόλωση στο δυναμικό ηρεμίας σε όλη τη μεμβράνη, μείωση της κλίσης της επαναπόλωσης της φάσης 4 του δυναμικού ενεργείας και μείωση της πιθανής διάρκειας δράσης του δυναμικού ενέργειας. Η εξωγενής χορήγηση ATP ή/και AD είναι σε γενικές γραμμές πολύ καλά ανεκτή. Είτε καρδιακές είτε εξωκαρδιακές παρενέργειες (δηλ. έξαψη του προσώπου, κεφαλαλγία, δυσφορία στο στήθος) διαρκούν για λιγότερο από 1 λεπτό και σπανίως είναι κλινικά ανησυχητικές. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί παρόξυνση προϋπάρχοντος βρογχικού άσθματος, κολπική μαρμαρυγή λόγω της βράχυνσης της κολπικής ανερέθιστης περιόδου ενώ η πιο σοβαρή προαρρυθμική δράση που περιγράφεται μετά τη χορήγηση της AD είναι η εισαγόμενη από βραδυκαρδία πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, ειδικά σε ασθενείς με σύνδρομο μακρού QT.<sup>(16, 20, 21)</sup> **(Εικόνα 1)**



## Εικόνα 1: Δράσεις της αδενοσίνης στην καρδιά και τον αγγειακό τόνο



Η εικόνα δείχνει τις δράσεις της αδενοσίνης στην καρδιά και τον αγγειακό τόνο με μορφή διαγραμμάτων. Στο ερεθισματογωγό σύστημα, η αδενοσίνη συνδέεται με υποδοχείς τύπου 1 (A 1) με αποτέλεσμα μια σειρά από αρνητικές χρονοτροπικές και δρομοτροπικές επιδράσεις: (1) ενεργοποιώντας το ρεύμα εισόδου K (IK, ADO), μειώνοντας το επίπεδο κυκλικού AMP (cAMP) μέσω πρωτεΐνης G (G<sub>i</sub>). Αυτό το ρεύμα ενεργοποιείται επίσης από την ακετυλοχολίνη μέσω του διαμεμβρανικού υποδοχέα ο οποίος δεν απεικονίζεται στο παρόν σχήμα (2) άμεση δράση στα κανάλια ασβεστίου τύπου L (ICA, L). Στις λείες μυϊκές αγγειακές ίνες, η αδενοσίνη συνδέεται με τον τύπο 2A (A2A) υποδοχέων και προκαλεί χάλαση: (I) με αύξηση του επιπέδου cAMP μέσω μιας πρωτεΐνης G (G<sub>s</sub>), οδηγώντας σε ATP ενεργοποίηση καναλιού K (II) ισχυρά αναστέλλοντας τους διαύλους ασβεστίου τύπου L (φαινόμενο αναστολέα ασβεστίου).  
*Συντομογραφίες* : β1r = βήτα ένας υποδοχείς, A1R = άλφα 1 υποδοχείς, ACH = ακετυλοχολίνη, Camp = κυκλικό amr, ICA = ρεύμα ασβεστίου, IK = ρεύμα καλίου, ADO = αδενοσίνη.

*(Προσαρμογή από Βιβλιογραφία) Richard Sutton, DSc, MBBS, Jean-Claude Deharo, MD Michele Brignole, MD, Mohamed H. Hamdan, MD, Emerging concepts in diagnosis and treatment of syncope by pacing, Trends in Cardiovascular Medicine 28 (2018) 421–426*

## Κεφάλαιο 3: Παθοφυσιολογία της Νευροκαρδιογενούς Συγκοπής

### 3.1 Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί Νευροκαρδιογενούς Συγκοπής

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η συγκοπή συμβαίνει σε πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (συστολική ΑΠ 60 mmHg ή και χαμηλότερη), με συνέπεια την μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Η διάρκεια του φαινομένου είναι σύντομη, έως 6-8 δευτερόλεπτα. Η συστηματική ΑΠ ρυθμίζεται από την καρδιακή παροχή και τις συστηματικές περιφερειακές αγγειακές αντιστάσεις. Χαμηλές περιφερειακές αντιστάσεις μπορεί να προκαλούνται από απρόσφορη αντανακλαστική δραστηριότητα, υπεύθυνη για αγγειοδιαστολή και βραδυκαρδία. Έχει επίσης αναφερθεί ότι ανάλογη αγγειοδιαστολή και βραδυκαρδία μπορεί να προκληθεί από πρωτογενή ή δευτερογενή ανεπάρκεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Χαμηλή καρδιακή παροχή μπορεί να προκληθεί από αντανακλαστική βραδυκαρδία, αρρυθμία, δομική καρδιοπάθεια και ανεπαρκή φλεβική επαναφορά λόγω ελάττωσης δραστικού ενδοαγγειακού όγκου ή λίμνασης του αίματος στο φλεβικό δίκτυο.<sup>(22)</sup>

Στην περίπτωση της νευροκαρδιογενούς συγκοπής, προτείνεται ο παρακάτω παθοφυσιολογικός μηχανισμός: η αρχική πτώση του δραστικού όγκου και της αρτηριακής πίεσης, επάγουν τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος μέσω απελευθέρωσης κατεχολαμινών. Η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας αρχικά αυξάνεται με αποτέλεσμα την ελάττωση του διαστολικού όγκου πλήρωσής της. Η διαδικασία αυτή διαμεσολαβείται από ενεργοποίηση καρδιοπνευμονικών τασεο- και χημειο-υποδοχέων της αριστερής κοιλίας, η αρχική ενεργοποίηση του συμπαθητικού ακολουθείται από καταστολή του και συνδιέγερση του παρασυμπαθητικού. Συνέπεια αυτού του νευροκαρδιογενούς αντανακλαστικού είναι μια παράδοξη αντίδραση αγγειοδιαστολής και βραδυκαρδίας, με απότοκο την εκδήλωση προσυγκοπής και συγκοπής (αντανακλαστικό Bezold–Jarisch) .<sup>(22, 23)</sup>

### 3.2 Ο ρόλος του ATP, της Αδενοσίνης και των Υποδοχέων Αδενοσίνης στην Παθοφυσιολογία της Νευροκαρδιογενούς Συγκοπής

Η εξωγενής χορήγηση ATP μιμείται τον μηχανισμό εκδήλωσης του αντανακλαστικού της νευροκαρδιογενούς συγκοπής, προκαλώντας αρχικά μια συμπαθητική ενεργοποίηση μέσω της άμεσης ενεργοποίησης των καρδιακών διεγερτικών συμπαθητικών ινών, ακολουθούμενης από την ενεργοποίηση των παρασυμπαθητικών αισθητηριακών νευρικών ινών που εντοπίζονται στην αριστερά κοιλία. Η τελευταία τελικά ενεργοποιεί ένα καρδιοκαρδιακό κεντρικό βαγοτονικό κατασταλτικό αντανακλαστικό. Η AD αντίθετα από την ATP, δεν έχει καμία επίδραση στο παρασυμπαθητικό. Η AD προκαλεί μια διαρκή καταστολή του συμπαθητικού, η οποία σε ευαίσθητα άτομα καταλήγει τελικά σε νευροκαρδιογενή συγκοπή. <sup>(21, 24)</sup>

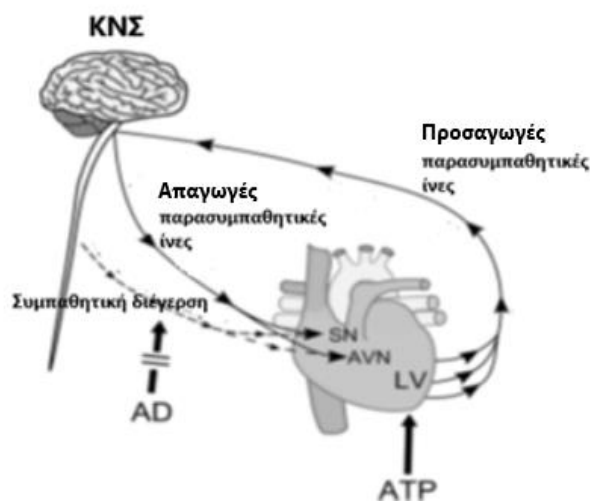
Ως εκ τούτου, έχει προταθεί η υπόθεση, ότι η ενδογενής παραγωγή ATP και AD μπορεί να σχετίζεται με την κλινική εκδήλωση συγκοπής και η εξωγενής τους χορήγηση θα μπορούσε να προκαλέσει τα συμπτώματα σε ασθενείς με νευροκαρδιογενή συγκοπή ή συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας. Προς υποστήριξη αυτής της άποψης, οι ασθενείς με θετική δοκιμασία ανάκλισης, φαίνεται να έχουν υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα AD και υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων των AD και της εμφάνισης της συγκοπής. Επίσης, οι ασθενείς με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας και θετική δοκιμασία ανάκλισης παρουσιάζουν μια υπερέκφραση του υποδοχέα AD A2AR <sup>(21, 25, 26)</sup> **(Εικόνα 2)**.

Πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ της νευροκαρδιογενούς συγκοπής και της ονομαζόμενης "συγκοπής ευαίσθητης στην αδενοσίνη". Σε συγκοπή ευαίσθητη σε αδενοσίνη, μια εγγενής απελευθέρωση της αδενοσίνης, μέσω των δρομοτροπικών επιδράσεων της, αποκλείει τον κολποκοιλιακό κόμβο και οδηγεί σε παρατεταμένη ασυστολία. Πρόκειται συνήθως για γυναίκες μέσης ηλικίας (>40 έτη), με μικρής διάρκειας συγκοπτικά επεισόδια, απουσία εκλυτικών παραγόντων και προδρομής συμπτωματολογίας. Οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας συνήθως εμφανίζουν θετική δοκιμασία εξωγενούς χορήγησης αδενοσίνης. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη μεταξύ των δύο οντοτήτων, πιθανώς λόγω των κοινών παθοφυσιολογικών οδών και μπορεί να

παρατηρηθεί και θετική απόκριση και στις δύο δοκιμασίες (ΔΑΔ και ΔΑΝ) σε ορισμένους ασθενείς. <sup>(21, 24, 27)</sup>

Σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, η λειτουργία του φλεβοκόμβου επιβραδύνεται / αναστέλλεται σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι σε φυσιολογικά άτομα ως απόκριση στην χορήγηση ATP / Αδενοσίνης. Αυτό το εύρημα θέτει την υπόθεση είτε αυξημένης ευαισθησίας των πουρινικών υποδοχέων ή δευτερεύουσας απόκρισης σε αυξημένα επίπεδα παραγωγής ενδογενούς αδενοσίνης που μπορεί να υπάρχουν στο σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου. Αντίθετα, ασθενείς με νευροκαρδιογενή συγκοπή χωρίς εμφανή διαταραχή στη λειτουργία του φλεβοκόμβου, εμφανίζουν φυσιολογική απάντηση στην χορήγηση ATP / Αδενοσίνης. <sup>(21, 25, 26, 28)</sup>

## Εικόνα 2: Μηχανισμός δράσης των ATP και AD στη νευροκαρδιογενή συγκοπή



Το ATP μιμείται τον μηχανισμό της νευροκαρδιογενούς συγκοπής, εισάγοντας αρχικά μια συμπαθητική ενεργοποίηση ακολουθούμενη από την ενεργοποίηση παρασυμπαθητικών νευρικών τελικών ινών στην αριστερή κοιλία, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί ένα καρδιακικό κεντρικό κατασταλτικό αντανακλαστικό. Η AD, σε αντίθεση με το ATP δεν έχει βαγοτονική δραστηριότητα αλλά προκαλεί επίμονη καταστολή του συμπαθητικού συστήματος που οδηγεί σε αρνητική χρονότροπη / δρομότροπη καρδιακή επίδραση και μπορεί να προκαλέσει νευροκαρδιογενή συγκοπή.

*(Προσαρμογή από Βιβλιογραφία) Fragakis N, Antoniadis A, Saviano M et al. The use of adenosine and adenosine triphosphate testing in the diagnosis, risk stratification and management of patients with syncope: Current evidence and future perspectives. International Journal of Cardiology 2015;185 :267–273*

## Κεφάλαιο 4: Δοκιμασία Ανάκλισης

### 4.1 Ιστορική Αναδρομή, Πρωτόκολλα Δοκιμασίας Ανάκλισης

Από την εισαγωγή της δοκιμασίας ανάκλισης (tilt test) το 1986, πολλά πρωτόκολλα έχουν προταθεί με παραλλαγές στην αρχική φάση σταθεροποίησης, τη διάρκεια, τη γωνία ανάκλισης και τη φαρμακολογική πρόκληση. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι η δοκιμασία με χορήγηση νιτρογλυκερίνης (TNG), χρησιμοποιώντας 300 – 400 mg υπογλώσσια TNG μετά από 20 min δοκιμασίας απουσία φαρμάκου και η δοκιμασία με χαμηλή δόση ενδοφλέβιας χορήγησης ισοπροτερενόλης, η οποία χρησιμοποιεί προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις ισοπροτερενόλης με στόχο την αύξηση της μέσης καρδιακής συχνότητας κατά 20 – 25% πάνω από την αρχική καρδιακή συχνότητα (συνήθως < 3 μg/min). Προηγείται φάση παθητικής ανάκλισης 20-30 min δίχως χορήγηση φαρμάκου. Η δοκιμασία ξεκινάει με τον ασθενή σε ύπτια θέση, σε ειδική κλίνη κι έπειτα τοποθέτηση του ασθενούς σε θέση ανάκλισης 60-70°. Η δοκιμασία πραγματοποιείται σε συνθήκες σκοτεινού και ήσυχου θαλάμου προς αποφυγή παραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εγρήγορση του ασθενούς και κατά συνέπεια την έκβαση της εξέτασης. Καθ' όλη την διάρκεια της δοκιμασίας, η οποία εκτελείται από έμπειρο εξειδικευμένο προσωπικό, πραγματοποιείται συνεχής καταγραφή αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας.<sup>(3, 29-31)</sup> Η παρεμβατική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης έχει εγκαταλειφθεί και η καταγραφή μπορεί να είναι συνεχής και μη παρεμβατική μέσω χρήσης της φωτοπληθυσμογραφίας από το δάχτυλο του ασθενούς (συσκευή Finapres). Εναλλακτικά και επί απουσίας διαθεσιμότητας της συσκευής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί βραχιόνιος περιχειρίδα σφυγμομανόμετρου.<sup>(30, 32)</sup> Η εξέταση διακόπτεται οποιαδήποτε στιγμή ο ασθενής εκδηλώσει συγκοπή ή προσυγκοπή.<sup>(29, 31)</sup>

Το συνολικό ποσοστό θετικότητας σε ασθενείς με συγκοπή έχει υπολογιστεί σε 66% για το πρωτόκολλο TNG και 61% για το πρωτόκολλο ισοπροτερενόλης.<sup>(3, 29)</sup> Σε μια μελέτη ορόσημο του ομίλου Westminster βρέθηκε ότι το 67% των ασθενών με ΝΚΣ συγκοπή εκδήλωσε θετική ΔΑΝ σε σύγκριση με το 10% των υγιών μαρτύρων.<sup>(33)</sup> Σχετικά με το πρωτόκολλο χορήγησης ισοπροτερενόλης, έχει περιγραφεί από τον Flammang και τους

συνεργάτες του θετικότητα της ΔΑΝ 57%.<sup>(34)</sup> Παλαιότερα, έχει χρησιμοποιηθεί και η ίδια η αδενοσίνη ως μέσο πρόκλησης συγκοπής κατά την ενεργητική φάση της ΔΑΝ, ωστόσο η ευαισθησία της ΔΑΝ με χορήγηση αδενοσίνης εκτιμήθηκε χαμηλότερη από την αντίστοιχη της ισοπροτερενόλης.<sup>(35)</sup>

#### 4.2 Ενδείξεις, Έκβαση Δοκιμασίας Ανάκλισης

Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της θετικής απάντησης στη δοκιμασία ανάκλισης, περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα: **(Πίνακας 4)** <sup>(3, 30)</sup>

#### Πίνακας 4: Κατηγορίες θετικής έκβασης δοκιμασίας ανάκλισης

<b>ΤΥΠΟΣ 1: Μικτή απάντηση</b>
Η καρδιακή συχνότητα ελαττώνεται κατά το συγκοπικό επεισόδιο, όχι όμως <40 σφ/λεπτό ή αν μειωθεί κάτω από αυτό το όριο, η βραδυκαρδία διαρκεί <10 sec. Η αρτηριακή πίεση ελαττώνεται πριν από τη μείωση της καρδιακής συχνότητας
<b>ΤΥΠΟΣ 2Α: Καρδιοανασταλτική απάντηση χωρίς ασυστολία</b>
Η καρδιακή συχνότητα ελαττώνεται κατά το συγκοπικό επεισόδιο <40 σφ/λεπτό για >10 sec. Αν καταγραφεί ασυστολία, διαρκεί <3 sec. Η αρτηριακή πίεση ελαττώνεται πριν από τη μείωση της καρδιακής συχνότητας
<b>ΤΥΠΟΣ 2Β: Καρδιοανασταλτική απάντηση με ασυστολία</b>
Κατά τη διάρκεια της συγκοπής καταγράφεται ασυστολία >3sec. Η καρδιακή συχνότητα ελαττώνεται πριν ή ταυτόχρονα με την πτώση της αρτηριακής πίεσης
<b>ΤΥΠΟΣ 3: Αγγειοκατασταλτική απάντηση</b>
Η καρδιακή συχνότητα δεν ελαττώνεται > 10% της μέγιστης τιμής της κατά τη διάρκεια του συγκοπικού επεισοδίου

*Τροποποιημένος από Michele Brignole et al, ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope European Heart Journal (2018) 39, 1883–1948*

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για τη συγκοπή, η δοκιμασία ανάκλισης (ΔΑΝ) έχει ένδειξη Ια για διαγνωστικούς σκοπούς και ΙΙβ προς εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με την αναπαραγόμενη συμπτωματολογία. Με ένδειξη ΙΙβ χρησιμοποιείται και για ερευνητικούς σκοπούς. Έχει περιορισμούς ως προς την

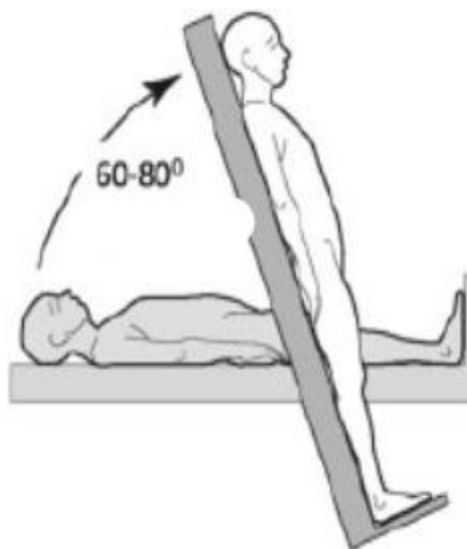
ευαισθησία και ειδικότητα, σε απόλυτη συνάρτηση με τις συνθήκες ορθής πραγματοποίησης της δοκιμασίας.<sup>(3, 31)</sup> Όπως έχει αναφερθεί, σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, το συνολικό ποσοστό θετικότητας σε ασθενείς με συγκοπή ήταν 66% για το πρωτόκολλο TNG και 61% για το πρωτόκολλο ισοπροτερενόλης. Το αντίστοιχο ποσοστό θετικότητας σε άτομα χωρίς συγκοπή (controls) κυμαινόταν από 11 – 14%.<sup>(3)</sup>

Ο μηχανισμός πρόκλησης της συγκοπής μετά από παραμονή σε θέση ανάκλισης αναπαράγει εκείνον της κλινικής εκδήλωσης της συγκοπής. Η δοκιμασία θα πρέπει να διενεργείται: (i) για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση νευροκαρδιογενούς συγκοπής σε ασθενείς στους οποίους η διάγνωση αυτή είναι πιθανή, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε με την αρχική αξιολόγηση και (ii) για την αξιολόγηση διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ιδίως για την αναπαραγωγή της καθυστερημένης ορθοστατικής υπότασης (η οποία δεν μπορεί να ανιχνευθεί με απλή έγερση λόγω της καθυστερημένης έναρξής της) και του συνδρόμου ορθοστατικής ταχυκαρδίας (POTS). Η ΔΑΝ μπορεί επίσης να βοηθήσει στον διαχωρισμό της συγκοπής από ψυχογενή σύνδρομα ή επιληπτικούς σπασμούς<sup>(3, 30, 31)</sup> **(Εικόνα 3)**.

Η δοκιμασία έχει περιορισμένη αξία στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων θεραπειών για τη συγκοπή. Ωστόσο, είναι αποδεκτή ως ένα χρήσιμο εργαλείο για να αποδείξει την ευαισθησία του ασθενούς σε αντανακλαστικό νευροκαρδιογενούς συγκοπής, ειδικά σε αγγειοκατασταλτική απόκριση, προκειμένου να δρομολογηθεί κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς.<sup>(3, 30, 34, 36, 37)</sup>



### Εικόνα 3: Θέση ανάκλισης/ Χρησιμότητα δοκιμασίας ανάκλισης



**Διαγνωστική Χρησιμότητα:** 1. Αναπαραγωγή συμπτωμάτων συγκοπής, 2. Αναγνώριση αιμοδυναμικών χαρακτηριστικών- μικτού, καρδιοανασταλτικού ή αγγειοκατασταλτικού τύπου απάντησης, 3. Συνεισφορά βραδυκαρδίας / ασυστολίας ή αγγειοκαταστολής στην απώλεια συνείδησης.

**Μετρήσεις:** ΗΚΓ, Αρτηριακή πίεση- σφύξεις, κατ' επίκληση ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), βίντεο, δείκτες εγκεφαλικής αιμάτωσης.

**Χρησιμότητα στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων:** έγκαιρη κατανόηση συμπτωμάτων, καθησυχασμός, χειρισμοί εκγύμνασης αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταφορά σε ασφαλή θέση προστασίας- ύπτια θέση, πιθανό όφελος από εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη.

**(Προσαρμογή από Βιβλιογραφία)** Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, Gert van Dijk J, Abe H, Brignole M, et al. Tilt testing remains a valuable asset. *Eur Heart J.* 2021.

Το τελικό σημείο της θετικής δοκιμασίας ανάκλισης είναι η αναπαραγωγή των συμπτωμάτων συγκοπής ή προσυγκοπής, παράλληλα με την εμφάνιση συγκεκριμένων σημείων ανάλογα με την εκάστοτε αιτιολογία και παθοφυσιολογία. Έτσι, η εμφάνιση συμπτωμάτων μπορεί να συνδυάζεται με επαγωγή ανακλαστικής υπότασης / βραδυκαρδίας, ορθοστατική υπόταση, POTS ή με εκδηλώσεις από την ψυχική σφαίρα που υποδηλώνουν ψυχογενή συγκοπή.<sup>(3)</sup>

Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι το είδος της απόκρισης που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανάκλισης στο εργαστήριο, δεν αποτελεί απόλυτο προγνωστικό του τύπου της απόκρισης που μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια αυτόματης συγκοπής. Μελέτες οι οποίες συνέκριναν τις παραμέτρους που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια θετικής ΔΑΝ με εκείνες που καταγράφηκαν από εμφυτεύσιμο καταγραφέα αγκύλης (ILR) κατά τη διάρκεια αυτόματης συγκοπής, στους ίδιους πάντοτε ασθενείς, έχουν διαπιστώσει ότι η καρδιοανασταλτική απάντηση στο εργαστήριο προβλέπει σχετικά υψηλή πιθανότητα παρόμοιας βραδυκαρδιακής έκβασης κατά τη διάρκεια αυτόματης συγκοπής. Ωστόσο, η εμφάνιση αγγειοκατασταλτικής ή μεικτής απόκρισης, δεν αποκλείει καρδιοανασταλτικού τύπου αυτόματη συγκοπή. Τέλος, μια αρνητική απάντηση στην δοκιμασία ανάκλισης δεν αποκλείει πάντοτε τη νευροκαρδιογενή συγκοπή ως αιτία συγκοπής και θα πρέπει να γίνεται συνεκτίμηση με το ιστορικό και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών προκειμένου να τεθεί με μεγαλύτερη ασφάλεια η ορθή διάγνωση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα φάρμακα και τυχόν συννοσηρότητες θα μπορούσαν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της δοκιμασίας ανάκλισης, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς, οπότε η λήψη τους θα πρέπει να τροποποιείται ή τουλάχιστον να λαμβάνεται υπόψιν κατά τη διαγνωστική διερεύνηση συγκοπής και κατά τη ΔΑΝ σε αυτούς τους ασθενείς. (3, 30, 36, 37)

#### **4.3 Ο ρόλος του μόνιμου βηματοδότη στη Νευροκαρδιογενή Συγκοπή, σε σχέση με την έκβαση της Δοκιμασίας Ανάκλισης**

Η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη, συχνά θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να ωφελήσει ασθενείς με νευροκαρδιογενή συγκοπή, ειδικά σε περιπτώσεις όπου μια καρδιοανασταλτική απάντηση είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση συγκοπής. Αρχικά είχε κερδίσει έδαφος η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη, με βάση όμως μελέτες οι οποίες είχαν αρκετά μειονεκτήματα ως προς την μεθοδολογία τους. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, είτε έλαβαν μόνιμο βηματοδότη είτε όχι, οπότε η ελάττωση των υποτροπών στην ομάδα που έλαβε μόνιμη βηματοδότηση θα μπορούσε να αποδοθεί σε 'Placebo effect' της ίδιας της βηματοδότησης και όχι σε πραγματική μείωση των υποτροπών λόγω του βηματοδότη. (3, 20, 38)

Τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες, όπως η 'The Second Vasovagal Pacemaker Study (VPSII)' και η 'Vasovagal Syncope and Pacing (SYNPACE)'<sup>(38, 39)</sup>, συμπεριέλαβαν ασθενείς με αγγειοκατασταλτική συγκοπή οι οποίοι έλαβαν μόνιμο βηματοδότη. Σε αυτές τις μελέτες δεν υπήρχαν μειονεκτήματα ως προς τη μεθοδολογία σε σχέση με παλαιότερες μελέτες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν DDDR βηματοδότη αλλά τυχαιοποιήθηκαν ως προς τη ρύθμιση λειτουργίας του βηματοδότη, η μία ομάδα σε ενεργό λειτουργία και η άλλη σε ανενεργό. Επίσης, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της βηματοδότησης κατά την επαγόμενη από την δοκιμασία ανάκλισης νευροκαρδιογενή συγκοπή. Γενικά, φάνηκε ότι η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη δεν είναι αποτελεσματική όταν δεν υπάρχει ασυστολία. Η βηματοδότηση φάνηκε να έχει κάποια θέση σε ασθενείς που η συγκοπή οφείλεται σε καρδιοανασταλτικό μηχανισμό, ειδικά όταν υπάρχει ασυστολία και σε ασθενείς ηλικίας >40 ετών, αλλά όχι σε συγκοπή οφειλόμενη σε αγγειοκαταστολή.<sup>(38, 39)</sup> Σε ασθενείς με συγκοπή και καταγεγραμμένη ασυστολία τη στιγμή της συγκοπής, δύο μελέτες, οι 'Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE)-3' και 'Multicentre Syncope Unit Project (SUP) 2 study'<sup>(40, 41)</sup>, έδειξαν μείωση των υποτροπών σε ασθενείς που έλαβαν βηματοδότη, ειδικά επί επιβεβαιωμένης ασυστολίας/ καρδιοκαταστολής. Στις τελευταίες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες οδηγίες για τη βηματοδότηση του 2021, φαίνεται ότι η εκδήλωση καρδιοκατασταλτικής απάντησης κατά τη διενέργεια της ΔΑΝ, αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως προς την απόφαση εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη, σε ασθενείς με ηλικία >40 ετών, ειδικά σε απουσία πρόδρομης συμπτωματολογίας ή/και πολλαπλές υποτροπές συγκοπτικών επεισοδίων.<sup>(42)</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι αν η αγγειοκαταστολή εμφανίζεται παράλληλα με τη βραδυκαρδία/ ασυστολία, η κατ' επίκληση βηματοδότηση μπορεί να μην είναι αρκετή για την πρόληψη της συγκοπής.<sup>(3, 20, 38)</sup> Δυστυχώς, όταν η αγγειοκαταστολή και η καρδιοαναστολή επιδρούν την ίδια στιγμή, δεν είναι συνήθως εφικτό να ποσοτικοποιηθεί ο βαθμός στον οποίο ο κάθε μηχανισμός συμβάλλει στην εγκεφαλική υποξία. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της συγκοπής σε δοκιμασία ανάκλισης με ταυτόχρονη συνεχή ηλεκτροεγκεφαλογραφική παρακολούθηση, είναι δυνατόν να προσδιοριστεί πότε αρχίζει η ασυστολία και πότε συμβαίνει η έναρξη της TLOC. Έτσι, εάν η ασυστολία αρχίσει μετά την

έναρξη της TLOC, δεν μπορεί να είναι η κύρια αιτία της. Ομοίως, εάν η ασυστολία αρχίζει μέσα σε 3 s προ της TLOC, η βραδυκαρδία είναι απίθανο να είναι η αιτία της συγκοπής. Από την άλλη πλευρά, εάν η ασυστολία αρχίζει > 3 s πριν από την TLOC, υπάρχει μια ισχυρή πιθανότητα ότι η βραδυκαρδία συνέβαλε στην TLOC. Τέλος, όταν η δοκιμασία ανάκλισης θετικοποιείται σε διάστημα μικρότερο από 19,5 λεπτά της διενέργειάς της, το εύρημα αυτό μπορεί να προβλέψει μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής συγκοπής στο μέλλον. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως σημαντική παράμετρος κλινικής πρόβλεψης για μελλοντική επανεμφάνιση της συγκοπής.<sup>(43, 44)</sup>

#### **4.4 Κλινική χρησιμότητα και ασφάλεια της Δοκιμασίας Ανάκλισης**

Η παθητική δοκιμασία ανάκλισης είναι πολύ ασφαλής και εμφάνιση θανάτου κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας δεν έχει αναφερθεί ποτέ. Ορισμένα επεισόδια πολύ παρατεταμένης ασυστολίας έχουν καταγραφεί (διάρκεια ασυστολίας 20 – 30 s δεν είναι σπάνια), αλλά ο καρδιακός ρυθμός επανέρχεται αμέσως μόλις ο ασθενής επιστρέψει σε ύπτια θέση. Ορισμένες σπάνια απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες έχουν περιγραφεί, αλλά μόνο με την πρόκληση με ισοπροτερενόλη και τη συνύπαρξη ισχαιμικής καρδιακής νόσου ή συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου. Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας υπάρχει πάντοτε άμεσα διαθέσιμος εξωτερικός απινιδωτής. Επίσης, ως αποτέλεσμα των σπάνιων αυτών προαρρυθμικών δράσεων προτείνεται αποφυγή της χορήγησης της ισοπροτερενόλης ως μέσο πρόκλησης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, ανεξέλεγκτη υπέρταση, αποκλεισμό αριστερού σκέλους, σημαντική αορτική στένωση ή γνωστές κοιλιακές αρρυθμίες. Σε δοκιμασία ανάκλισης με νιτρογλυκερίνη, έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κεφαλαλγία. Η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής αν και σπανια, έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από μια θετική δοκιμασία ανάκλισης. Ωστόσο, είναι συνήθως σύντομης διάρκειας και αυτοανατασσόμενη.<sup>(3, 30, 36, 37, 44)</sup>

Η παρουσία συμπτωμάτων και η συχνότητα προσυγκοπτικών / συγκοπτικών επεισοδίων πριν τη διενέργεια δοκιμασίας ανάκλισης, αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα πρώιμης υποτροπής και μετά από τη διενέργειά της. Σε έναν πληθυσμό ασθενών με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας που υπεβλήθη σε

ΔΑΝ, η εμφάνιση καρδιοανασταλτικής απόκρισης με πολύ παρατεταμένη ασυστολία (> 30 δευτερόλεπτα) παρατηρήθηκε σπάνια (0,5%). Το χαμηλό ποσοστό αυτής της έκβασης κατά τη ΔΑΝ θα μπορούσε να συνδεθεί με πιο ευνοϊκή πρόγνωση ως προς την θνησιμότητα.<sup>(44-46)</sup>

Αξίζει να σημειωθεί και πάλι, ότι η δοκιμασία ανάκλισης, πέρα από τη χρησιμότητά της στη διαφορική διάγνωση της νευροκαρδιογενούς συγκοπής από άλλες αιτίες λιποθυμίας, αλλά και στην αποσαφήνιση των μηχανισμών που διέπουν τη συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας, συνεισφέρει και στην εκπαίδευση των ασθενών. Οι ασθενείς εκπαιδεύονται στην αναγνώριση των πρόδρομων συμπτωμάτων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας και έτσι είναι ικανοί να τα αναγνωρίσουν και να αναπτύξουν μηχανισμούς αποτροπής της συγκοπής στην καθημερινή ζωή ώστε να μειωθούν οι υποτροπές. Αυτό γίνεται εμφανές και από τη χαμηλή θετικότητα της δοκιμασίας ανάκλισης όταν αυτή επαναληφθεί για δεύτερη ή τρίτη φορά, καθώς ο υποψιασμένος για τα συμπτώματα ασθενής αναπτύσσει μηχανισμούς αποτροπής της συγκοπής. Ωστόσο, σε σοβαρές περιπτώσεις εκδήλωσης νευροκαρδιογενούς συγκοπής, δεν δύναται να αποτραπεί η αναπαραγωγή συμπτωμάτων και αναπαράγεται θετική δοκιμασία ακόμη και όταν αυτή επαναλαμβάνεται για δεύτερη ή τρίτη φορά.<sup>(31)</sup>

## Κεφάλαιο 5: Δοκιμασία ATP - Αδενοσίνης

### 5.1 Ιστορική Αναδρομή

Το 1997 οι Flammang et al<sup>(24)</sup>, πρότειναν τη δοκιμασία χορήγησης ATP ως χρήσιμο εργαλείο για τη διερεύνηση της αιτίας της συγκοπής αγνώστου αιτιολογίας. Ανέφεραν ότι σε υψηλό ποσοστό αυτών των ασθενών, η έγχυση ATP προκαλεί κολποκοιλιακό αποκλεισμό για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ό, τι σε μάρτυρες. Παρά τα αποτελέσματα αυτά, η δοκιμασία δεν απέκτησε ποτέ μεγάλη δημοφιλία και αμφισβητήθηκε από ορισμένες μελέτες που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ATP δεν ταίριαζαν απόλυτα με τα ευρήματα που προέκυπταν από καταγραφές ILR κατά τη διάρκεια αυτόματης συγκοπής.<sup>(47-49)</sup> Με βάση τις τελευταίες Κατευθυντήριες οδηγίες για τη συγκοπή του 2018, το ενδιαφέρον για αυτήν τη δοκιμασία εστιάζεται στην αποκάλυψη παροδικού υψηλού βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού ή συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου, σε ειδικές ομάδες ασθενών με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας, αν και γενικά η δοκιμασία δεν εντάσσεται στον διαγνωστικό αλγόριθμο στην καθημερινή πρακτική (ένδειξη III).<sup>(3, 25)</sup> Πρόσφατα, ωστόσο, στις Ευρωπαϊκές οδηγίες του 2021 για τη βηματοδότηση σε ασθενείς με αντανakλαστική συγκοπή >40 ετών, ειδικά σε πολλαπλές υποτροπές και απουσία πρόδρομης συμπτωματολογίας, η δοκιμασία έχει ενταχθεί στον διαγνωστικό αλγόριθμο της νευροκαρδιογενούς συγκοπής και έχει αναβαθμιστεί σε ένδειξη IIB για εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη επί θετικότητάς της. Επιπλέον, η βηματοδότηση ενδείκνυται (ένδειξη I) στην περίπτωση συγκοπής ευαίσθητης στην αδενοσίνη.<sup>(42)</sup>

### 5.2 Πρωτόκολλα δοκιμασίας χορήγησης εξωγενούς Αδενοσίνης

Η δοκιμασία εκτελείται υπό συνεχή παρακολούθηση με ΗΚΓ, απαιτεί ενδοφλέβια έγχυση μίας δόσης εφόδου 20 mg ATP ή 0,15 mg/kg αδενοσίνης η οποία ακολουθείται από ταχεία εφάπαξ χορήγηση 20 ml φυσιολογικού ορού <sup>(21)</sup> **(Πίνακας 5)**. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα έξαψης του προσώπου, παροδικής αίσθησης θερμότητας ή θωρακικής δυσφορίας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα ή σοβαρή

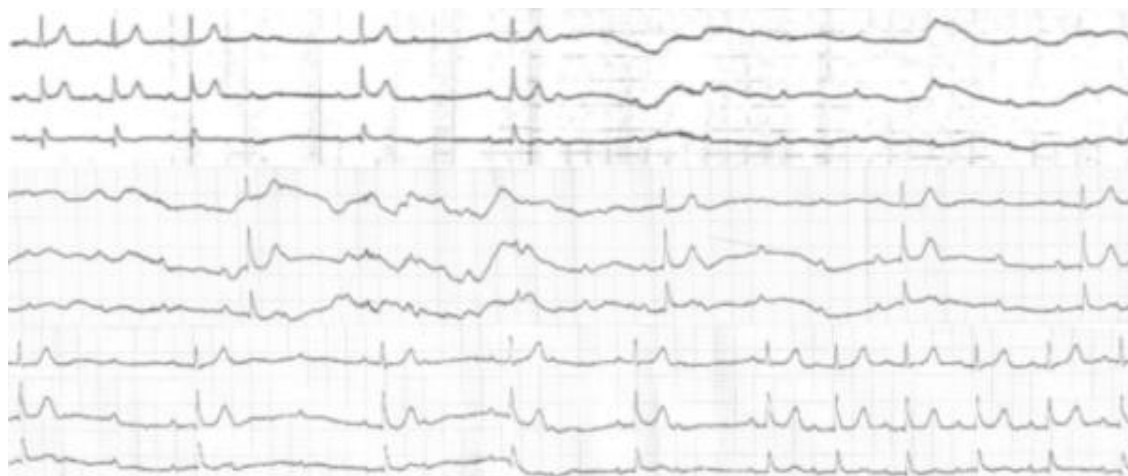
αναπνευστική νόσο. Πρόκειται για ασφαλή δοκιμασία ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθεί κολπική μαρμαρυγή ή πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία σε ασθενείς με σύνδρομο μακρού QT. Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας εξωγενούς χορήγησης ATP / αδενοσίνης ορίζεται θετικό όταν ακολουθεί μία από τις δύο ακόλουθες εκβάσεις: (i) > 10 s υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός που προκαλείται είτε από ελάττωση του αυτοματισμού του φλεβοκόμβου είτε από αμιγή κολποκοιλιακό αποκλεισμό με εμφάνιση διευρυσμένων QRS συμπλεγμάτων (ii) καρδιακή παύση > 6 sec (**Εικόνα 4**).<sup>(21, 24, 25, 50)</sup>

**Πίνακας 5: Πρωτόκολλα δοκιμασίας χορήγησης εξωγενούς ATP/ αδενοσίνης**

Δοκιμασία	Δοκιμασία ATP	Δοκιμασία αδενοσίνης
Θέση ασθενούς	ύπτια	ύπτια
Φάρμακο	ATP	αδενοσίνη
Δοσολογία	20mg σε 10 ml N/S ακολουθούμενη από 20ml N/S	0,15mg/kg ακολουθούμενη από 20ml N/S
Οδός χορήγησης	εφάπαξ χορήγηση σε κεντρική φλέβα <3 sec	εφάπαξ χορήγηση σε κεντρική φλέβα <3 sec
Μετρήσεις έκβασης δοκιμασίας	max PP, PR και διάρκειας 3ου βαθμού κ.κ αποκλεισμού	ADSNRT

*Τροποποιημένος από Fragakis N, Antoniadis A, Saviano M et al. The use of adenosine and adenosine triphosphate testing in the diagnosis, risk stratification and management of patients with syncope: Current evidence and future perspectives. International Journal of Cardiology 2015; 185:267–273*

**Εικόνα 4: Θετική ΔΑΔ με ασυστολία >6sec και υψηλού βαθμού κ.κ αποκλεισμό >25 sec**



*Sotiriadou M, Antoniadis AP, Fragakis N, Vassilikos V. Is the Adenosine Test Obsolete in the Clinical Assessment of Syncope of Unknown Origin? Arrhythmia & Electrophysiology Review. 2021;10(4):230-4.*

### **5.3 Ο ρόλος της Δοκιμασίας Αδενοσίνης (ΔΑΔ) στον Παθοφυσιολογικό μηχανισμό της συγκοπής**

Ο ρόλος της ΔΑΔ στην αποσαφήνιση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της συγκοπής παραμένει αμφιλεγόμενος. Οι περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών, διαθέτουν ποικίλη ερευνητική μεθοδολογία και στερούνται καλά σταθμισμένων ομάδων ελέγχου από την άποψη της ηλικίας. Ο ρόλος της ΔΑΔ για την εμφάνιση παροξυσμικών επεισοδίων κολποκοιλιακού αποκλεισμού ως υποκείμενης αιτία της συγκοπής αγνώστου αιτιολογίας είναι αμφισβητούμενος, κυρίως λόγω της σχετικά ανεπαρκούς συσχέτισης μεταξύ της ATP/ ΔΑΔ -προκαλούμενης από τον κολποκοιλιακό αποκλεισμό συγκοπής και των ΗΚΓ ευρημάτων κατά τη διάρκεια αυτόματης αιφνίδιας συγκοπής. Ωστόσο, η διαγνωστική ακρίβεια παρουσιάζεται υψηλότερη σε συγκεκριμένες υποομάδες. Σε ασθενείς με δυσλειτουργία φλεβοκόμβου, η δοκιμασία είναι τουλάχιστον συγκρίσιμη με τη διαγνωστική τιμή CSNRT, γεγονός που υποδηλώνει ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική μη επεμβατική δοκιμασία για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση σε ασθενείς με υποψία συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου. Τυπικά, συγκοπή ευαίσθητη στην αδενοσίνη εκδηλώνεται κυρίως σε μέσης ή μεγάλη ηλικίας άτομα και συχνότερα γυναικείου φύλου.



Επειδή τα επεισόδια σχεδόν πάντα συμβαίνουν αιφνίδια χωρίς πρόδρομα συμπτώματα, η απώλεια της συνείδησης συχνά οδηγεί σε πτώσεις που προκαλούν τραυματισμό. Η έλλειψη ιστορικού σαφούς αντανακλαστικής συγκοπής ή συγκοπής θέσης, η απουσία πρόδρομων συμπτωμάτων και η απουσία παραγόντων πυροδότησης, χαρακτηρίζουν αυτήν τη μορφή συγκοπής και σαφώς την διαφοροποιούν από τη νευροκαρδιογενή συγκοπή. Επίσης, παρά τη σχετικά προχωρημένη ηλικία, οι δομικές καρδιακές παθήσεις συνήθως απουσιάζουν ή, εάν υπάρχουν, είναι ήπιες και κυρίως οφείλονται σε μακροχρόνια υπέρταση.<sup>(21, 25)</sup>

Η επίδραση της αδενοσίνης στον κολποκοιλιακό κόμβο AV οφείλεται κυρίως στη διέγερση των υποδοχέων A1 υψηλής-συγγένειας, οι οποίοι είναι πολύ πιο πυκνοί στον κολποκοιλιακό κόμβο (ΚΚ) σε σχέση με τον φλεβόκομβο. Όπως και πολλοί άλλοι υποδοχείς της επιφάνειας των κυττάρων, έτσι και ο αριθμός των καρδιακών υποδοχέων A1 της αδενοσίνης υπόκειται σε ρύθμιση προς τα πάνω (up-regulation) ή προς τα κάτω (down-regulation) όταν ο καρδιακός ιστός εκτίθεται χρονίως σε χαμηλές ή αυξημένες συγκεντρώσεις του αγωνιστή υποδοχέα αδενοσίνης (δηλ. αδενοσίνη), αντίστοιχα. Μία παροδική απελευθέρωση της ενδογενούς αδενοσίνης θα μπορούσε να είναι επαρκής για να μπλοκάρει την αγωγιμότητα στον κολποκοιλιακό κόμβο όταν ένας μεγάλος αριθμός των υψηλής συγγένειας A1 υποδοχέων στον ΚΚ είναι διαθέσιμος (ασθενείς με χαμηλή βασική αδενοσίνη πλάσματος).<sup>(17-19, 21, 25)</sup>

Η υπερευαισθησία στην αδενοσίνη είναι σπάνια, αντιστοιχεί δε περίπου στο 3% των ασθενών που οδηγούνται για διερεύνηση συγκοπής αγνώστου αιτιολογίας. Λόγω αυτών των δεδομένων, η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη με βάση τη θετική ΔΑΔ γίνεται ακόμη πιο αμφίβολη, αν και τα πρόσφατα δεδομένα είναι πολλά υποσχόμενα και ο ρόλος της ΔΑΔ κερδίζει έδαφος στις τελευταίες οδηγίες για τη βηματοδότηση στη νευροκαρδιογενή συγκοπή.<sup>(42)</sup> Είναι σαφές ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα ώστε να διαπιστωθεί εάν η ΔΑΔ μπορεί να υιοθετηθεί ευρέως ως αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος στην διερεύνηση της συγκοπής αγνώστου αιτιολογίας. Η θέσπιση κατάλληλων κριτηρίων για την κατάλληλη επιλογή των ασθενών που είναι πιθανόν ευαίσθητοι σε αυτήν τη δοκιμασία μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική ακρίβεια και να βοηθήσει στην ταυτοποίηση των ασθενών με τον υψηλότερο κίνδυνο που θα μπορούσαν και να επωφεληθούν από εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη.<sup>(27, 51-53)</sup>

## **Κεφάλαιο 6: Έκφραση Υποδοχέων A2A Αδενοσίνης και Αδενοσίνη πλάσματος σε ασθενείς με Νευροκαρδιογενή Συγκοπή**

### **6.1 Οι A1 και A2 υποδοχείς της Αδενοσίνης**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αδενοσίνη ασκεί τις βιολογικές της δράσεις διαμέσου πουρινεργικών υποδοχέων, οι οποίοι αποτελούν G πρωτεΐνες. Οι υποδοχείς αυτοί είναι οι A1, A2A, A2B και A3A. Οι A1 εκφράζουν υψηλή συνδεσιμότητα προς την αδενοσίνη ενώ οι A2A, A2B και A3A σχετικά χαμηλότερη συγγένεια προς την αδενοσίνη. Στην καρδιά, οι A1 υποδοχείς βρίσκονται στις αισθητικές καρδιακές ίνες, ανιχνεύτηκαν στο μυοκάρδιο των κόλπων και των κοιλιών πειραματόζων και διαμεσολαβούν τη μη-αδρενεργική, μη-χολινεργική νευροδιαβίβαση. Τόσο οι A1 όσο και οι A2 ανιχνεύονται και σε επικαρδιακές αισθητικές απολήξεις της αριστερής κοιλίας. Οι A2A εκφράζονται στα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος, φαίνεται να διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο στη νευροκαρδιογενή συγκοπή και έχουν υπάρξει μελέτες οι οποίες έχουν ποσοτικοποιήσει τις συγκεντρώσεις των υποδοχέων αυτών στο αίμα. Η έκφραση των υποδοχέων A1 δεν έχει διερευνηθεί καθώς αυτοί δεν εκφράζονται σε κύτταρα περιφερικού αίματος και επομένως μπορούμε να μιλούμε για συσχετίσεις που τους αφορούν μόνο υποθετικά.<sup>(16-19)</sup>

## 6.2 Συγκέντρωση της Αδενοσίνης και των Υποδοχέων αυτής σε ασθενείς με νευροκαρδιογενή συγκοπή και συσχέτιση με την έκβαση της δοκιμασίας Ανάκλισης και Αδενοσίνης

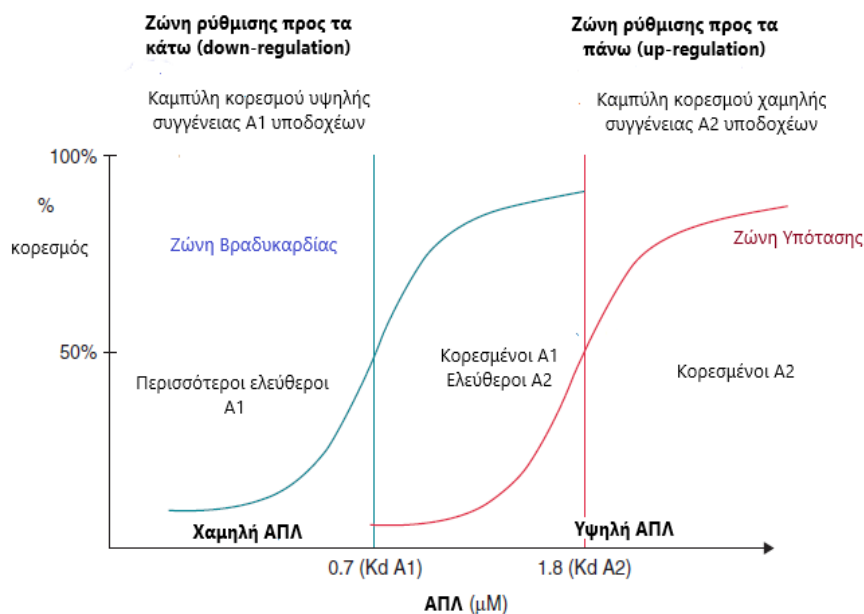
Με βάση τη βιβλιογραφία, φαίνεται να υπάρχει αυξημένη έκφραση των υποδοχέων A2A σε ασθενείς με νευροκαρδιογενή συγκοπή και θετική δοκιμασία ανάκλισης.<sup>(54)</sup> Ωστόσο, τόσο η συγγένεια των υποδοχέων για την αδενοσίνη όσο και το σχετικό ποσό mRNA, δηλαδή η σύνθεση υποδοχέων, φαίνεται να είναι παρόμοια και στις δύο κατηγορίες ασθενών, αυτών με αρνητική δοκιμασία ανάκλισης και εκείνων με θετική δοκιμασία ανάκλισης.<sup>(55)</sup>

Σχετικά με τα επίπεδα αδενοσίνης πλάσματος (ΑΠΛ), παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα κατά την έναρξη της δοκιμασίας ανάκλισης, σε ύπτια θέση, σε ασθενείς με θετική δοκιμασία ανάκλισης σε σχέση με εκείνα των ασθενών που εμφάνισαν αρνητική δοκιμασία. Μια περαιτέρω αύξηση της ΑΠΛ παρατηρήθηκε επίσης κατά τη διάρκεια παραμονής σε θέση ανάκλισης καθώς και τη στιγμή της συγκοπής. Επιπλέον φαίνεται πως όσο υψηλότερη είναι η ΑΠΛ, τόσο πιο έκδηλη η πρόδρομη συμπτωματολογία κατά τη διάρκεια της ΔΑΝ και τόσο πιο πρόωμη η εμφάνιση συγκοπής. Αντιθέτως, σε ασθενείς με αρνητική δοκιμασία ανάκλισης, παρουσιάζονται σταθερά χαμηλές τιμές ΑΠΛ πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανάκλισης, σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε μια θετική δοκιμασία.<sup>(48, 54, 56)</sup>

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων A1 διαμεσολαβεί την καρδιοκαταστολή μέσω αρνητικών χρονοτροπικών και ινοτροπικών επιδράσεων και είναι κυρίως υπεύθυνη για βραδυκαρδία ή/και ασυστολία. Αποτελούν υψηλής συγγένειας για την αδενοσίνη υποδοχείς και χαμηλή συγκέντρωση αδενοσίνης είναι ικανή να τους ενεργοποιήσει. Η ενεργοποίηση των υποτύπων A2A και A2B διαμεσολαβεί την αγγειακή χάλαση. Οι A2A συγκεκριμένα, αποτελούν χαμηλής συγγένειας για την αδενοσίνη υποδοχείς και υψηλές συγκεντρώσεις αδενοσίνης που βρίσκουν κορεσμένους τους A1, ενεργοποιούν τους A2A, οι οποίοι καθώς εντοπίζονται στο αγγειακό τοίχωμα των περιφερικών αγγείων, ευθύνονται κυρίως για αγγειοδιαστολή και υπόταση κατά τη διάρκεια της συγκοπής. Σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις, ενεργοποιούνται όλοι οι υποδοχείς, γεγονός που προκαλεί συνεργικές

επιδράσεις με αποτέλεσμα καρδιοκαταστολή και αγγειοδιαστολή (**Εικόνα 5**).<sup>(56, 57)</sup>

### Εικόνα 5: Η ρύθμιση και δραστικότητα των A1 και A2 υποδοχέων της αδενοσίνης



(Προσαρμογή από Βιβλιογραφία) Brignole M, Groppelli A, Brambilla R, Caldara GL, Torresani E, Parati G, et al. Plasma adenosine and neurally mediated syncope: ready for clinical use. *Eurpace*. 2020;22(6):847-53.

Η παρατήρηση του αυξημένου αριθμού των A2A υποδοχέων σε ασθενείς με νευροκαρδιογενή συγκοπή και θετική δοκιμασία ανάκλισης είναι πιθανό να οφείλεται στην αρχική υψηλή έκλυση αδενοσίνης και σε ένα φαινόμενο αύξησης της ρύθμισης της πυκνότητας των υποδοχέων αυτών. Επιπλέον, έχει αναφερθεί πρόσφατα ότι η εξωκυτταρική αδενοσίνη ενεργοποιεί τον υποδοχέα A2A, ο οποίος με τη σειρά του διευκολύνει την απελευθέρωση της αδενοσίνης μέσω της ενεργοποίησης των μεταφορέων νουκλεοτιδίων. Έτσι, φαίνεται ότι ακολουθεί ένας φαύλος κύκλος στην ρύθμιση και δραστηριότητα μεταξύ αδενοσίνης και A2A υποδοχέων, ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στους ασθενείς με συγκοπή και θετική ΔΑΝ. Είναι πιθανό ότι τα υψηλά επίπεδα ΑΠΛ εκφράζουν την αιτία και όχι το αποτέλεσμα της συγκοπής που προκαλείται κατά την ανάκλιση. Η δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερων τιμών ΑΠΛ και του βραχύτερου χρόνου εμφάνισης

συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανάκλισης υποδηλώνει επίσης μια αιτιώδη σχέση. Η υψηλή έκφραση των υποδοχέων A2A σε έδαφος υψηλών επιπέδων εξωκυττάριας αδενοσίνης θα μπορούσε να διαδραματίσει ρόλο και στην επανεμφάνιση των συγκοπτικών επεισοδίων. Από την άλλη πλευρά, καθώς δεν υπάρχει διαφορά στο ποσό mRNA που βρέθηκε μεταξύ των ασθενών με θετική δοκιμασία ανάκλισης σε σύγκριση με τους ασθενείς με αρνητική δοκιμασία ανάκλισης, είναι πιθανό ότι η αύξηση των υποδοχέων αδενοσίνης δεν σχετίζεται με διαδικασία αυξημένης σύνθεσης αλλά με ρύθμιση της πυκνότητας και δραστηριότητάς τους ανάλογα με τη βασική αδενοσίνη πλάσματος.<sup>(48, 54, 55, 58)</sup>

Όπως αναφέρθηκε, υψηλότερη τιμή αδενοσίνης πλάσματος παρατηρήθηκε σε ασθενείς με θετική σε σχέση με αρνητική ΔΑΝ. Από την άλλη, η ΑΠΛ ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με θετική σε σχέση με αρνητική ΔΑΔ. Η αδενοσίνη ορού εμφανίζεται χαμηλότερη σε ασθενείς με θετική ΔΑΔ και αρνητική ΔΑΝ και υψηλότερη σε ασθενείς με θετική ΔΑΝ και αρνητική ΔΑΔ. Οι ασθενείς στους οποίους οι δύο δοκιμασίες ήταν θετικές ή αρνητικές είχαν ενδιάμεσες τιμές αδενοσίνης πλάσματος. Η χαμηλή αδενοσίνη πλάσματος συσχετίστηκε με υψηλότερη πιθανότητα θετικής ΔΑΔ και το υψηλό επίπεδο ΑΠΛ συσχετίστηκε με υψηλότερη πιθανότητα θετικής δοκιμασίας ανάκλισης. Η έκφραση των υποδοχέων A2A ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με θετική ΔΑΔ και αρνητική ΔΑΝ και υψηλότερη σε ασθενείς με αρνητική ΔΑΔ και θετική ΔΑΝ.<sup>(54-57, 59)</sup>

Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ευαισθησία στη δοκιμασία ανάκλισης και αδενοσίνης σε ασθενείς με νευροκαρδιογενή συγκοπή θα μπορούσε να συσχετιστεί με διαφορετικό πουρινεργικό γενετικό προφίλ των ασθενών αυτών. Ωστόσο, ο συχνότερος πολυμορφισμός των A2A υποδοχέων αδενοσίνης 1083 T>C δεν φάνηκε να συνδέεται με τη θετικότητα της δοκιμασίας ανάκλισης και ο προτεινόμενος ρόλος των υποδοχέων αυτών στην προδιάθεση για νευροκαρδιογενή συγκοπή δεν έχει επιβεβαιωθεί και χρήζει διερεύνησης.<sup>(60)</sup> Ο γονότυπος CC των A2A θα μπορούσε να συσχετιστεί με χαμηλότερη συμπαθητική δραστηριότητα και θετική έκβαση δοκιμασίας ανάκλισης.<sup>(59, 60)</sup>

Συμπερασματικά, είναι επιβεβαιωμένο ότι η διέγερση των A1 υποδοχέων σχετίζεται με βραδυκαρδία, ενώ η διέγερση των A2A οδηγεί κυρίως

σε αγγειοδιαστολή. Αυτό μας οδηγεί στην διάκριση δύο ξεχωριστών ομάδων ασθενών: μία με χαμηλή τιμή αδενοσίνης πλάσματος και χαμηλή A2A έκφραση και με θετική ΔΑΔ και μια άλλη με υψηλή τιμή αδενοσίνης πλάσματος, υψηλή έκφραση A2A και θετική ΔΑΝ. Η υπόθεσή μας είναι ότι οι ασθενείς στην πρώτη ομάδα μπορεί να είναι ευαίσθητοι έστω στη μικρή αύξηση των επιπέδων αδενοσίνης που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης αδενοσίνης, λόγω της ενεργοποίησης των υψηλής συγγένειας υποδοχέων αδενοσίνης (κυρίως A1), οδηγώντας σε βραδυκαρδία. Οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην εξωγενή χορήγηση αδενοσίνης, επειδή το μεγαλύτερο μέρος της υψηλής συγγένειας υποδοχέων A1 μπορεί να έχει απευαισθητοποιηθεί από τη χρόνια έκθεση σε υψηλή τιμή ενδογενούς αδενοσίνης. Επιπλέον, η μικρή αύξηση της αδενοσίνης ορού που παρουσιάζεται μετά τη χορήγηση αδενοσίνης είναι πιθανώς ανεπαρκής για την ενεργοποίηση της χαμηλής συγγένειας υποδοχέων αδενοσίνης (κυρίως A2A), αλλά αυτοί οι υποδοχείς εξακολουθούν να ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανάκλισης λόγω της ισχυρής αύξησης των επιπέδων ενδογενούς αδενοσίνης που εμφανίζεται κατά την διάρκεια αυτής της δοκιμασίας και τελικά προκαλείται αγγειοδιαστολή. <sup>(49, 61)</sup>

### **6.3 Κατηγοριοποίηση ασθενών με Νευροκαρδιογενή συγκοπή ανάλογα με την έκβαση της Δοκιμασίας Ανάκλισης και Αδενοσίνης**

Οι δοκιμασίες ανάκλισης και αδενοσίνης, θα μπορούσαν να προσδιορίσουν διαφορετικά υποσύνολα ασθενών με νευροκαρδιογενή συγκοπή. Η δοκιμασία ανάκλισης τείνει να είναι θετική σε νεότερους ασθενείς και των δύο φύλων ενώ η δοκιμασία αδενοσίνης σε ηλικιωμένες γυναίκες. <sup>(49, 58, 62, 63)</sup>

Η συγκοπή λόγω εξωγενών (ή λειτουργικών) μηχανισμών σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιά, πιθανόν να περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα παθοφυσιολογικών οδών εκτός από την οδό της αδενοσίνης. Μια πτυχή αυτού του φάσματος περιλαμβάνει τους μηχανισμούς του αυτόνομου νευρικού συστήματος που διέπουν την τυπική νευροκαρδιογενή συγκοπή και τη συγκοπή που προκαλείται κατά την ανάκλιση. Μια άλλη πτυχή είναι η συγκοπή που προκαλείται από ιδιοπαθή παροξυσμικό κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Σε

αυτό το πλαίσιο, πρόσφατα περιγράφηκαν περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται από χαμηλή ΑΠΛ και θετική ΔΑΔ υποδεικνύοντας ότι η ενισχυμένη ευαισθησία του κολποκοιλιακού κόμβου στην αδενοσίνη ήταν η αιτία του αποκλεισμού. Μια τελευταία μελέτη που αφορούσε σε έναν επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών με μακρό ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων φάνηκε να συσχετίζει τη συγκοπή με τεκμηριωμένο παροξυσμικό κολποκοιλιακό αποκλεισμό που χαρακτηρίζεται από ξαφνική έναρξη χωρίς αλλαγή στο διάστημα ΡΡ. Η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση δεν έδειξε ευρήματα εξέλιξης σε μόνιμο κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Η μέση τιμή της ΑΠΛ σε αυτούς τους ασθενείς ήταν επίσης τέσσερις φορές χαμηλότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φλεβοκομβική παύση λόγω κλασικής αντανακλαστικής συγκοπής. Σε ασθενείς με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας, φυσιολογικό ΗΚΓ και απουσία δομικής καρδιακής πάθησης, οι χαμηλές προς φυσιολογικές τιμές ΑΠΛ υποδηλώνουν ιδιοπαθή κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ενώ οι υψηλές τιμές ΑΠΛ υποδηλώνουν τυπική αντανακλαστική συγκοπή.<sup>(62, 63)</sup>

## Κεφάλαιο 7: Η θεραπευτική προσέγγιση και αντιμετώπιση ασθενών με συγκοπή

Παρά την καλοήγη πορεία της, η επαναλαμβανόμενη και απρόβλεπτη νευροκαρδιογενής συγκοπή μπορεί να επηρεάσει την καθημερινότητα των ασθενών. Ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης αυτών των ασθενών είναι η μη φαρμακολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης, της τροποποίησης του τρόπου ζωής και της διαβεβαίωσης σχετικά με την καλοήγη φύση της νόσου. Επιπλέον θεραπεία μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς με σοβαρές μορφές, ιδίως όταν η πολύ συχνή εκδήλωση συγκοπής επηρεάζει την ποιότητα ζωής, όταν υποτροπιάζουσα συγκοπή χωρίς ή με πρόδρομα συμπτώματα βραχείας διάρκειας εκθέτει τον ασθενή σε κίνδυνο τραυματισμού και όταν η συγκοπή συμβαίνει κατά τη διάρκεια μιας δραστηριότητας υψηλού κινδύνου (π.χ. οδήγηση, λειτουργία μηχανήματος, πτήση ή ανταγωνιστικός αθλητισμός και άλλα). Μόνο το 14% του πληθυσμού με αντανακλαστική συγκοπή που οδηγείται προς περαιτέρω διερεύνηση σε εξειδικευμένες μονάδες συγκοπής μπορεί να χρειαστεί πρόσθετη θεραπεία. Σε γενικές γραμμές, η θεραπευτική αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των συγκοπτικών επεισοδίων αλλά και την ψυχροσύνθεση και συνεργασία του ασθενούς.<sup>(2, 3)</sup>

Τα μέτρα εκπαίδευσης και τροποποίησης του τρόπου ζωής δεν έχουν αξιολογηθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά υπάρχει συναίνεση για την εφαρμογή τους ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε όλες τις περιπτώσεις. Αυτά περιλαμβάνουν διαβεβαίωση σχετικά με την καλοήγη φύση της νόσου, εκπαίδευση σχετικά με την ενδεχόμενη αποφυγή προδιαθεσικών παραγόντων και καταστάσεων (π.χ. αφυδάτωση ή/και ζεστό συνωστισμένο περιβάλλον) και έγκαιρη αναγνώριση των πρόδρομων συμπτωμάτων, με σκοπό ο ασθενής να μεταφερθεί άμεσα σε ύπτια θέση ή σε καθιστή αν η ύπτια δεν είναι δυνατή. Συνιστάται επίσης αυξημένη πρόσληψη των από του στόματος υγρών. Έχει προταθεί συμπλήρωμα άλατος σε δόση 120 mmol/ημέρα NaCl. Σε γενικές γραμμές, > 50% των ασθενών με υποτροπιάζοντα επεισόδια συγκοπής κατά τα 1 ή 2 έτη πριν από την αξιολόγηση, δεν εμφανίζουν επαναλαμβανόμενες υποτροπές κατά τα επόμενα 1 ή 2 έτη και, σε όσους δε παρουσιάζονται



υποτροπές, το φορτίο της συγκοπής μειώνεται κατά > 70% σε σύγκριση με την προηγούμενη περίοδο. Η επίδραση της εκπαίδευσης και του εφησυχασμού είναι πιθανώς ο πιθανότερος λόγος για τη μείωση του φορτίου της συγκοπής. Η προσεκτική αποφυγή των παραγόντων που μειώνουν την ΑΠ, δηλαδή οποιωνδήποτε αντιυπερτασικών παραγόντων, νιτρωδών, διουρητικών, νευροληπτικών, αντικαταθλιπτικών ή ντοπαμινεργικών φαρμάκων, είναι το κλειδί για την πρόληψη της υποτροπής της συγκοπής. Οι ισομετρικές μυϊκές συσπάσεις αυξάνουν την καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της φάσης της επικείμενης ανακλαστικής συγκοπής. Σε νεαρούς ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα και με υποτροπιάζοντα αγγειοκινητικά συμπτώματα που προκαλούνται σε όρθια θέση, προτείνεται η στάση σε όρθια θέση για προοδευτικά αυξανόμενη περίοδο (λεγόμενη εκπαίδευση ανάκλισης) ως μέτρο για τη μείωση των υποτροπών της συγκοπής. Η φαρμακευτική θεραπεία εξετάζεται σε ασθενείς που έχουν υποτροπιάζουσα συγκοπή παρά την εκπαίδευση και τροποποίηση του τρόπου ζωής. Πολλά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί στη θεραπεία της νευροκαρδιογενούς συγκοπής π.χ. φλοϋδροκορτιζόνη, άλφα-αγωνιστές κ.λ.π. ωστόσο με αμφιλεγόμενα ως απογοητευτικά αποτελέσματα. Ενώ τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά σε μεμονωμένες μελέτες ή βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες, αρκετές μακροπρόθεσμες μελέτες με εικονικό φάρμακο δεν έδειξαν όφελος από το εκάστοτε δραστικό φάρμακο έναντι του εικονικού φαρμάκου, με ορισμένες εξαιρέσεις. (2, 3, 64)

Σχετικά με τη θέση της μόνιμης βηματοδότησης σε ασθενείς με αντανεκλαστική συγκοπή, αυτή περιορίζεται σε ασθενείς άνω των 40 ετών με αυξημένη συχνότητα υποτροπών και κίνδυνο τραυματισμού, εφόσον διαπιστωθεί ότι κύρια αιτία της εκδήλωσης συγκοπής είναι η ασυστολία και όχι η υπόταση. Σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα ασθενών με αυτά τα χαρακτηριστικά συγκοπτικών επεισοδίων, η βηματοδότηση ενδείκνυται σε σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτιδικού βολβού, σε σοβαρές βραδυαρρυθμίες, σε εκσεσημασμένη καρδιοκαταστολή κατά τη δοκιμασία ανάκλισης και με βάση τις τελευταίες οδηγίες σε θετική ΔΑΔ (ένδειξη IIB) και ασυστολία που προκαλείται λόγω αυξημένης ευαισθησίας στην αδενοσίνη. (3, 40, 41)

Η θεραπεία της αντανεκλαστικής συγκοπής συνοψίζεται στον **Πίνακα 6**:

**Πίνακας 6: Θεραπεία της Νευροκαρδιογενούς/ Αντανακλαστικής συγκοπής**

<b>Κατευθυντήριες οδηγίες ACC/AHA/HRS 2017 για την Αντανακλαστική Συγκοπή (VVS)</b>
Εκπαίδευση ασθενών ως προς τη διάγνωση και πρόγνωση της VVS I-C
Φυσικοί χειρισμοί αντιστάθμισης πίεσης σε ασθενείς με μακρά σχετικά περίοδο πρόδρομης συμπτωματολογίας IIa-B
Μιδοδρίνη, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα VVS χωρίς ιστορικό υπέρτασης, καρδιακής ανεπάρκειας ή κατακράτησης υγρών IIa-B
Η χρησιμότητα της ορθοστατικής εκπαίδευσης είναι αβέβαιη σε ασθενείς με συχνές υποτροπές VVS IIb-B
Φλοϋδροκορτιζόνη, σε υποτροπιάζουσα VVS και ανεπαρκή ανταπόκριση στην πρόσληψη ύδατος/ άλατος, εκτός αν αντενδείκνυται η χορήγησή της IIb-B
Βήτα- αποκλειστές, σε ασθενείς ηλικίας 42 ετών ή μεγαλύτερους για υποτροπιάζουσα VVS IIb-B
Αυξημένη πρόσληψη ύδατος/ άλατος, εκτός αν έχει αντένδειξη IIb-C
Μείωση ή διακοπή αντιϋπερτασικής αγωγής, όταν επιτρέπεται IIb-C Χορήγηση εκλεκτικών αναστολέων σεροτονίνης για υποτροπιάζουσα VVS IIb-C
Βηματοδότηση δύο κοιλοτήτων σε ασθενείς ηλικίας 40 ετών ή μεγαλύτερους, σε υποτροπιάζουσα VVS, που εμφανίζουν παρατεταμένες αυτόματες παύσεις IIb-B
Μόνιμη βηματοδότηση σε καρδιοανασταλτικό ή μικτό Σύνδρομο καρωτιδικού κόλπου (CSS), σε ασθενείς που εμφανίζουν παρατεταμένες αυτόματες παύσεις IIa-B
Βηματοδότηση δύο κοιλοτήτων όταν ενδείκνυται βηματοδότηση για άλλες αιτίες IIb-B

<b>Κατευθυντήριες οδηγίες 2018 ESC για τη θεραπεία της Αντανακλαστικής συγκοπής</b>
Επεξηγήσεις σχετικά με τη διάγνωση, καθησυχασμός, επεξήγηση του κινδύνου υποτροπής και σύσταση για αποφυγή των «πυροδοτών» και προδιαθεσικών παραγόντων I-B
Τροποποίηση ή διακοπή της αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με αγγειοκινητική συγκοπή, εάν είναι εφικτό IIa-B
Ισομετρικοί φυσικοί χειρισμοί σε ασθενείς με πρόδρομα συμπτώματα, ηλικίας <60 ετών IIa-B
Εξάσκηση σε ανάκλιση, για την εκπαίδευση νέων σε ηλικία ασθενών IIb-B
Φλοϋδροκορτιζόνη, σε νέους ηλικιακά ασθενείς με ορθοστατική μορφή VVS, χαμηλές τιμές αρτηριακής πίεσης και απουσία αντένδειξης για το φάρμακο IIb-B
Μιδοδρίνη, σε ασθενείς με ορθοστατική VVS IIb-B
Δεν ενδείκνυνται β- αποκλειστές III-A
Καρδιακή βηματοδότηση για μείωση υποτροπών σε ασθενείς ηλικίας >40 ετών, με αυτόματες τεκμηριωμένες συμπτωματικές ασυστολικές παύσεις >3 s ή ασυμπτωματικές παύσεις >6 s που οφείλονται σε φλεβοκομβική παύση, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ή σε συνδυασμό και των δύο IIa-B
Καρδιακή βηματοδότηση για ελάττωση υποτροπών σε ασθενείς με καρδιοανασταλτικό σύνδρομο καρωτιδικού κόλπου με ηλικία >40 ετών και υποτροπιάζουσα συχνή αιφνίδια συγκοπή IIa-B
Καρδιακή βηματοδότηση για μείωση υποτροπών σε ασθενείς με ασυστολία που συμβαίνει κατά τη δοκιμασία ανάκλισης, ηλικία >40 ετών με συχνές υποτροπές απρόβλεπτης συγκοπής IIb-B
Καρδιακή βηματοδότηση για μείωση συγκοπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά συγκοπής ευαίσθητης στην αδενοσίνη IIb-B

Καρδιακή βηματοδότηση δεν ενδείκνυται όταν δεν υπάρχει τεκμηριωμένη καρδιοανασταλτική απάντηση III-B
<b>Κατευθυντήριες οδηγίες 2021 ESC για τη βηματοδότηση στην Αντανακλαστική συγκοπή (ειδικά σε πολλαπλές, σοβαρές υποτροπές, μη προβλεψιμες)</b>
Καρδιακή βηματοδότηση σε ασθενείς >40 ετών με τεκμηριωμένη αιφνίδια ασυστολία που συμβαίνει κατά τη συγκοπή ή οφείλεται σε αυξημένη ευαισθησία στην αδενοσίνη IIb-B
Καρδιακή βηματοδότηση σε ασθενείς με καρδιοανασταλτικό σύνδρομο καρωτιδικού κόλπου και ηλικία >40 ετών I-A
Καρδιακή βηματοδότηση σε ασθενείς με ηλικία >40 ετών και ασυστολία στη δοκιμασία ανάκλισης I-A
Καρδιακή βηματοδότηση σε ασθενείς με ηλικία >40 ετών και θετική δοκιμασία αδενοσίνης (IIB) IIb-B
Δεν ενδείκνυται βηματοδότηση σε μη τεκμηριωμένη συγκοπή/ καρδιοκαταστολή/ ασυστολία III-B

**Τροποποιημένος από:**

1. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(5):e39-e110.
2. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883-948.
3. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427-520.

Επιπλέον, έχουν αρχίσει να πραγματοποιούνται και διερευνάται ο ρόλος της επέμβασης κατάλυσης (**Radiofrequency Ablation**) προς αντιμετώπιση ανθεκτικών μορφών ΝΚΣ, ειδικά στις περιπτώσεις

καρδιοκαταστολής. Η πνευμονογαστρική νεύρωση στην καρδιά παρέχεται κυρίως μέσω γαγγλίων που εντοπίζονται στο κολπικό τοίχωμα και το επικαρδιακό λίπος κοντά στον φλεβόκομβο και τον κολποκοιλιακό κόμβο. Αυτά τα καρδιακά γάγγλια νευρώνουν τον φλεβόκομβο και τον κολποκοιλιακό κόμβο, ελέγχοντας έτσι την παρασυμπαθητική δραστηριότητα στην καρδιά. Περιορισμένες μελέτες παρατήρησης και αναφορές περιπτώσεων, έχουν δείξει ότι αν αυτά τα γάγγλια καταστρέφονταν μέσω κατάλυσης, μια έντονη βραδυκαρδιακή απάντηση θα μπορούσε να αποτραπεί και να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της ΝΚΣ, ειδικά σε συγκοπή από καρδιοκαταστολή. Περαιτέρω έρευνα στο πεδίο αυτό απαιτείται για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας κατάλυσης των γαγγλίων αυτών και την υιοθέτηση του ablation ως θεραπευτικής αντιμετώπισης της ανθεκτικής ΝΚΣ.<sup>(3, 65-67)</sup>

Όπως έχει αναλυθεί παραπάνω, ασθενείς με συγκοπή δύνανται να διαφέρουν ως προς το πουρινεργικό τους προφίλ. Τελευταία, η υπόθεση αυτή κερδίζει έδαφος και ως προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με βάση την ενδογενή αδενosίνη και τους υποδοχείς της. Έτσι, οι ασθενείς μπορούν να διαχωριστούν στις ακόλουθες υποομάδες:<sup>(61)</sup>

1. Κατηγορία χαμηλής αδενosίνης: αφορά σε ασθενείς με συγκοπή, συνήθως χωρίς δομική καρδιακή νόσο, με χαμηλά επίπεδα ενδογενούς αδενosίνης στο πλάσμα και χαμηλή έκφραση των A2A. Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν αρνητική ΔΑΝ και θετική ΔΑΔ. Τα χαμηλά επίπεδα αδενosίνης τους καθιστούν αρκετά ευαίσθητους σε οποιαδήποτε αύξηση της αδενosίνης, οδηγώντας σε συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα, ιδιοπαθή κολποκοιλιακό αποκλεισμό, βραδυκαρδία ή ασυστολία, που προκαλείται κυρίως από διέγερση των υψηλής συγγένειας για την αδενosίνη A1 που δεν είναι κορεσμένοι σε συνθήκες χαμηλής ΑΠΛ. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η προσφορά ανταγωνιστών υποδοχέων αδενosίνης ή της ίδιας της αδενosίνης, όπως ανταγωνιστές ξανθίνης, θα ήταν επωφελής για την αποτροπή επαναλαμβανόμενων συμβάντων. Η θεοφυλλίνη είναι επίσης αρκετά ελπιδοφόρα σε αυτήν την υποομάδα ασθενών, ειδικότερα στην πρόληψη του ιδιοπαθούς κ.κ αποκλεισμού, στην αποφυγή της θεραπείας με βηματοδότη ή στη λειτουργία ως θεραπείας γεφύρωσης μέχρι την εμφύτευση βηματοδότη.<sup>(54, 57, 61, 68)</sup>

2. Κατηγορία υψηλής αδενοσίνης: αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως την λεγόμενη τυπική νευροκαρδιογενή συγκοπή. Χαρακτηρίζονται από απουσία δομικών καρδιακών παθήσεων, συγκοπή με προδρόμα συμπτώματα, θετική ΔΑΝ και αρνητική ΔΑΔ. Τα υψηλά επίπεδα αδενοσίνης στο πλάσμα δεν μπορούν να επηρεάσουν τον ήδη κορεσμένο A1 υποδοχέα, ωστόσο, η επίδραση στους A2A, οι οποίοι φαίνεται να είναι υπερβολικά εκφρασμένοι, προκαλεί την αγγειοδιαστολή που ακολουθεί την κολπική διέγερση και τη συμπαθητική καταστολή, οδηγώντας σε συγκοπή. Αυτοί οι ασθενείς δεν φαίνεται να επωφελούνται από ανταγωνιστές υποδοχέων αδενοσίνης ή εμφύτευση βηματοδότη και προτείνονται άλλες στρατηγικές που στοχεύουν κυρίως σε εκπαιδευτικές δεξιότητες. Φαρμακευτικές θεραπείες όπως φλουδροκορτιζόνη ή μιδοδρίνη<sup>(3, 64, 69)</sup> θα είχαν μερικό όφελος, δείχνοντας ότι ακρογωνιαίος λίθος της πρόληψης της νευροκαρδιογενούς συγκοπής παραμένουν οι εκπαιδευτικές δεξιότητες που αφορούν στο αυτόνομο νευρικό σύστημα.<sup>(3, 54, 61)</sup>

Οι επιμέρους κατηγορίες ασθενών με τα χαρακτηριστικά τους και την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση συνοψίζονται στον **Πίνακα 7**.

**Πίνακας 7: Υποομάδες ασθενών με συγκοπή.**

	<b>Ομάδα 1:</b> Συγκοπή διαμεσολαβούμενη από την αδενοσίνη	<b>Ομάδα 2:</b> Νευροκαρδιογενής συγκοπή
<b>Ασθενείς</b>	Μεγαλύτερη ηλικία, γυναίκες	Μικρότερη ηλικία
<b>ΑΠΛ</b>	Χαμηλή	Υψηλή
<b>A2A</b>	Χαμηλή	Υψηλή
<b>Δράση μέσω</b>	A1	A2A
<b>ΔΑΔ</b>	Θετική	Αρνητική
<b>ΔΑΝ</b>	Αρνητική	Θετική
<b>Θεραπεία</b>	Ανταγωνιστές ξανθίνης, θεοφυλλίνη, βηματοδότηση	Εκπαίδευση, μιδοδρίνη, φλουδροκορτιζόνη κ.τ.λ

*Μετάφραση από Sotiriadou M, Antoniadis AP, Fragakis N, Vassilikos V. Is the Adenosine Test Obsolete in the Clinical Assessment of Syncope of Unknown Origin? Arrhythmia & Electrophysiology Review. 2021;10(4):230-4.*

## Κεφάλαιο 8: Μελέτη και ανάλυση υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων σε ασθενείς με Νευροκαρδιογενή Συγκοπή

Στην παρούσα ερευνητική μελέτη και στα πλαίσια διερεύνησης της συγκοπής αγνώστου αιτιολογίας, διενεργείται στους ασθενείς πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη για διαγνωστικούς σκοπούς. Μελετώνται επίσης υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες μηχανικών και λειτουργικών ιδιοτήτων της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας όπως και του αριστερού και δεξιού κόλπου. Παρακάτω, θα αναφερθούν και θα περιγραφούν εν συντομία οι υπερηχοκαρδιογραφικές αυτές παράμετροι.

Όσον αφορά στην εκτίμηση της αριστερής κοιλίας, αυτή συμπεριλαμβάνει μετρήσεις που αντιπροσωπεύουν τις διαστάσεις της, τη συστολική και διαστολική λειτουργία της. Το φυσιολογικό μέγεθος της αριστερής κοιλίας, όπως αυτό μετράται στην επιμήκη παραστερνική λήψη στην τελοδιαστολή, υπολογίζεται σε LVEDD (Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας) < 5,3 εκ. για τις γυναίκες και < 5,9 εκ. για τους άντρες. Μετρώντας και την LVESD (Τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας) μπορεί να υπολογιστεί η συστολική της απόδοση, το λεγόμενο κλάσμα εξώθησης ( EF) = (Τελοδιαστολική διάμετρος- τελοσυστολική διάμετρο)/ Τελοδιαστολική διάμετρο, με φυσιολογικές τιμές >55%. Από την επιμήκη παραστερνική λήψη μπορεί να εκτιμηθεί το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVSd) με φυσιολογική τιμή <1,1 εκ. αλλά και η μάζα της αριστερής κοιλίας, η οποία προσαρμοσμένη με τον δείκτη επιφανείας σώματος θα πρέπει να είναι < 89ml/m<sup>2</sup> για τις γυναίκες και <103 ml/m<sup>2</sup> για τους άντρες. Η συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας δύναται να υπολογιστεί και με τη μέθοδο Simpson's από υπολογισμούς των τελοδιαστολικών και τελοσυστολικών όγκων της αριστερής κοιλίας σε κορυφαία τομή τεσσάρων, τριών και δύο κοιλοτήτων και χρησιμοποιώντας τον ίδιο τύπο υπολογισμού του κλάσματος εξώθησης.<sup>(70)</sup>

Η υπερηχοκαρδιογραφία, μετράει με έμμεσο τρόπο τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, από παραμέτρους ενδεικτικές των πιέσεων μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας. Οι μετρήσεις αυτές πραγματοποιούνται με χρήση του παλμικού (PW) και του συνεχούς (CW) Doppler. Με χρήση του PW στον μιτροειδικό δακτύλιο, υπολογίζονται τα κύματα

E: μέγιστη ταχύτητα πρῶιμης διαμιτροειδικῆς ροῆς και A: μέγιστη ταχύτητα ὄψιμης διαμιτροειδικῆς ροῆς. Από αυτές προκύπτει ο λόγος E/A με φυσιολογική τιμή  $\geq 0,8$ . Τιμές  $<0,8$  αντιστοιχούν σε διαστολική δυσλειτουργία παράτασης χάλασης,  $0,8-1,5$  σε ψευδοφυσιολογικό τύπο και  $>2$  σε περιοριστική φυσιολογία. Ένας επιπλέον δείκτης είναι ο χρόνος επιβράδυνσης (DT), ο οποίος υπολογίζεται ως το χρονικό διάστημα από την κορυφή της ταχύτητας E ως τη βασική γραμμή, με φυσιολογικές τιμές  $<200$  ms. Τέλος, με χρήση του ιστικού Doppler στον μιτροειδικό δακτύλιο, υπολογίζεται η ταχύτητα ε' με φυσιολογική τιμή στον διαφραγματικό δακτύλιο  $\geq 8$ cm/s και στον πλάγιο  $\geq 10$ cm/s. Από τον λόγο E/ε', με φυσιολογική τιμή  $\leq 8$ , διαταραχή χάλασης  $\leq 8$ , ψευδοφυσιολογικοποίηση 9-14 και περιοριστική φυσιολογία  $\geq 13$ , προκύπτουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαστολική λειτουργία της αριστερῆς κοιλίας.<sup>(71)</sup>

Η δεξιά κοιλία είναι διαφορετική από την αριστερή κοιλία, τόσο στην ανατομία της όσο και στη λειτουργικότητά της. Το μέγεθός της πρέπει να είναι μικρότερο από της αριστερῆς κοιλίας, με εγγύς διάμετρο στον χώρο εξόδου της (RVOT) στον επιμήκη παραστερνικό άξονα  $<3,3$  εκ., άπω διάμετρο RVOT  $< 2,7$  εκ. και βασική διάμετρο σε κορυφαία λήψη 4 κοιλοτήτων στη διαστολή  $<4,2$  εκ. Το πάχος της, υπολογιζόμενο σε υποξιφοειδική λήψη στο ύψος της τριγλώχινας βαλβίδας και χρονικά στην κορυφή του κύματος R στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, πρέπει να είναι  $<5$ mm. Η συστολική της λειτουργία εξαρτάται κυρίως από την επιμήκη μυοκαρδιακή βράχυνση. Αυτή εκτιμάται από την TAPSE, η οποία αποτελεί μέτρηση της μετατόπισης του δακτυλίου της τριγλώχινας και εκτιμά την διαφορά στην μετατόπιση της βάσης της δεξιάς κοιλίας κατά την διαστολή και συστολή. Η φυσιολογική τιμή της TAPSE εκτιμάται  $>1,7$  cm. Η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας, εκτιμάται σε γενικές γραμμές, εκτός εξαιρέσεων όπως η σοβαρή ανεπάρκεια τριγλώχινας, από τη συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (PASP), για τον υπολογισμό της οποίας χρησιμοποιείται η εξίσωση Bernoulli. Ο υπολογισμός γίνεται από τον τύπο  $PASP=4 \times (\text{μέγιστη ταχύτητα πίδακα ανεπάρκειας τριγλώχινας})^2 + \text{μέση πίεση δεξιού κόλπου}$  και η φυσιολογική τιμή είναι  $<35$ mmHg.<sup>(72)</sup>

Προς εκτίμηση των διαστάσεων αλλά και της συστολικῆς απόδοσης του αριστερού και δεξιού κόλπου, στην παρούσα διδακτορική διατριβή, χρησιμοποιούνται οι τελοδιαστολικοί και τελοσυστολικοί ὄγκοι τους,

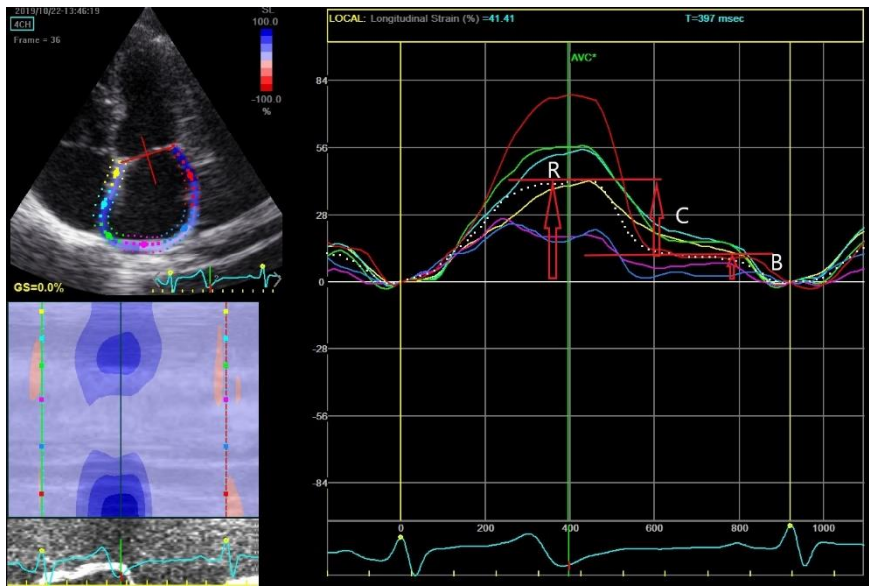


υπολογιζόμενοι από την κορυφαία λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων. Από τους όγκους αυτούς, με την μέθοδο Simpson και κατά αναλογία με τη μεθοδολογία υπολογισμού του κλάσματος εξώθησης στην αριστερή κοιλία, υπολογίζεται το κλάσμα εξώθησης του αριστερού και δεξιού κόλπου. Για την εκτίμηση της μέσης πίεσης του δεξιού κόλπου, υπολογίζεται η διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας (IVC), η οποία αποτελεί 'δεξαμενή' προς τον δεξιό κόλπο και οι διαστάσεις της αλλά και η αναπνευστική της διακύμανση εκτιμούν την αιμοδυναμική κατάσταση της δεξιάς καρδιάς. Η IVC έχει φυσιολογική διάμετρο <2,1εκ. και αναπνευστική διακύμανση >50% σε βαθιά εισπνοή.<sup>(72)</sup>

Ιδιαίτερη θέση στην υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη που διενεργείται στους ασθενείς της παρούσας διδακτορικής έρευνας, κατέχουν οι νεότερες τεχνικές εκτίμησης των μηχανικών ιδιοτήτων με προσδιορισμό της επιμήκους παραμόρφωσης στην αριστερή κοιλία αλλά και στον αριστερό κόλπο. (GLS-Global longitudinal strain-speckle tracking).<sup>(72, 73)</sup>

Η συνολική τιμή GLS της αριστερής κοιλίας υπολογίζεται από εκτίμηση του GLS σε κορυφαία λήψη τεσσάρων, τριών και δύο κοιλοτήτων. Στον αριστερό κόλπο και με 2D Speckle tracking σε τομή κορυφαία 4 κοιλοτήτων υπολογίζονται το reservoir (R) του αριστερού κόλπου το οποίο μετράται ως η κορυφαία θετική τιμή επιμήκους παραμόρφωσης κατά την κοιλιακή συστολή, ενώ το Strain κατά την πρώιμη και όψιμη διαστολή αντίστοιχα αναφέρονται στο Conduit (C) και το Booster- Contraction (B) που αφορούν σε λειτουργία του κόλπου ως αντλίας <sup>(73, 74)</sup> **(Εικόνα 6)**.

**Εικόνα 6: 2D Speckle tracking στον αριστερό κόλπο**



Οι τεχνικές με χρήση Speckle tracking τόσο στην αριστερή κοιλία όσο και στον αριστερό κόλπο κερδίζουν ολοένα και περισσότερο έδαφος καθώς μπορούν με ακρίβεια να εκτιμήσουν τις μηχανικές ιδιότητες των τελευταίων. Επιπρόσθετα, αποτελούν συχνά σε τελευταίες μελέτες ιδιαίτερους δείκτες θνητότητας και θνησιμότητας. Ιδιαίτερα στον αριστερό κόλπο, οι νεότερες αυτές τεχνικές μπορούν να εκτιμήσουν τη διαστολική λειτουργία του αριστερού κόλπου καθώς φαίνεται ότι παράμετροι όπως ο όγκος και η διαστολική λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου αποτελούν πια προγνωστικούς παράγοντες καρδιαγγειακών συμβάντων. Ειδικά, το Reservoir του αριστερού κόλπου, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας πρόγνωσης σε γυναίκες κυρίως ως προς την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων.<sup>(73)</sup>

Με βάση τα παραπάνω, διερευνάται συμπληρωματικά στα πλαίσια της δικής μας ερευνητικής μελέτης στους ασθενείς με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας και απουσία δομικής καρδιοπάθειας, αν οι ιδιαίτερες μηχανικές ιδιότητες των δεξιών και αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων, θα μπορούσαν να αποτελέσουν παράγοντες που συμμετέχουν τόσο στην παθοφυσιολογία όσο και στην πρόγνωση των ασθενών με συγκοπτικά επεισόδια.<sup>(73, 74)</sup>



## **Β' ΜΕΡΟΣ - ΕΙΔΙΚΟ**



## ΕΝΟΤΗΤΑ Α΄

### 1. Εισαγωγή - Σκοπός Ερευνητικής Μελέτης

Στην παρούσα Διδακτορική διατριβή, διερευνήθηκε αν τα επίπεδα αδενοσίνης πλάσματος (ΑΠΛ) και των υποδοχέων A2A της αδενοσίνης, σε ασθενείς με συγκοπή επί απουσίας δομικής καρδιοπάθειας, διαφοροποιούνται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των συγκοπτικών επεισοδίων και την απάντηση στις δοκιμασίες Ανάκλισης και Αδενοσίνης.

Επιπλέον, μελετήθηκε η σημασία των μηχανικών και λειτουργικών ιδιοτήτων των καρδιακών κοιλοτήτων στην παθοφυσιολογία της νευροκαρδιογενούς συγκοπής. Ως εκ τούτου, διερευνήθηκε η επίδραση των ανατομικών και λειτουργικών υπερηχοκαρδιογραφικών χαρακτηριστικών τόσο των αριστερών όσο και των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, στην ηλικία εμφάνισης της συγκοπής, στις υποτροπές των συγκοπτικών επεισοδίων και στην έκβαση της ΔΑΝ.

Με βάση τη βιβλιογραφία, υπάρχει προηγούμενο μέτρησης της αδενοσίνης και των υποδοχέων της στον ορό ασθενών με συγκοπή. Τα δεδομένα που υπάρχουν όμως είναι περιορισμένα όπως και ο συνολικός αριθμός των ασθενών που μελετήθηκαν.<sup>(54, 56, 59-61)</sup> Η ιδιαίτερη αστάθεια του μορίου της αδενοσίνης, που απαιτεί η λήψη της να πραγματοποιείται άμεσα και σε ειδικό διάλυμα (Stop solution) προκειμένου να αποφευχθεί ο ταχύτατος μεταβολισμός της, πιθανότατα εξηγεί την απουσία εκτεταμένων δεδομένων στη διεθνή βιβλιογραφία. Για την παρούσα ερευνητική μελέτη, παρασκευάστηκε και χρησιμοποιήθηκε ειδικό διάλυμα stop solution (βλ. Μέτρηση Αδενοσίνης), το οποίο επέτρεψε να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά ο περιορισμός του εξωκυτταρικού σχηματισμού και μεταβολισμού της που λαμβάνουν χώρα ταχύτατα.

Το αντικείμενο της συγκεκριμένης Διδακτορικής διατριβής έχει επιστημονικό ενδιαφέρον καθώς στοχεύει να διασαφηνίσει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της συγκοπής και να προσδιορίσει περαιτέρω την αξία των δοκιμασιών ανάκλισης και αδενοσίνης στη διαγνωστική

διερεύνηση και διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με συγκοπή χωρίς υποκείμενη καρδιοπάθεια.

Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν :

1. Η συγκέντρωση των επιπέδων αδενοσίνης στο πλάσμα ασθενών με συγκοπή σε συνθήκες ηρεμίας και σε διάφορες φάσεις της δοκιμασίας ανάκλισης.

2. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της έκφρασης των υποδοχέων A2A της αδενοσίνης στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος.

3. Οι δομικές και λειτουργικές ιδιότητες του αριστερού κόλπου, της αριστερής κοιλίας καθώς και των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, όπως αυτές προκύπτουν από τη χρήση βασικών αλλά και νεότερων υπερηχογραφικών τεχνικών.

#### **Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία:**

Η συσχέτιση των επιπέδων αδενοσίνης πλάσματος και των υποδοχέων A2A της αδενοσίνης με την έκβαση των δοκιμασιών ανάκλισης και αδενοσίνης, σε ασθενείς με συγκοπή επί απουσίας δομικής καρδιοπάθειας.

#### **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:**

- i) Η συσχέτιση κλινικών χαρακτηριστικών των συγκοπτικών επεισοδίων, όπως για παράδειγμα η εμφάνιση ή όχι πρόδρομης συμπτωματολογίας, οι κλινικές μορφές της συγκοπής (π.χ. αμιγής νευροκαρδιογενής συγκοπή, συγκοπή θέσης, αιφνίδια συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα, κ.τ.λ.) και η συχνότητα των υποτροπών, με τα επίπεδα αδενοσίνης πλάσματος, τους υποδοχείς A2A της αδενοσίνης, την έκβαση της ΔΑΝ και της ΔΑΔ .
- ii) Η διερεύνηση της χρησιμότητας των ΔΑΔ, ΔΑΝ, των A2A και της ΑΠΛ, στην τελική διάγνωση του κλινικού τύπου συγκοπής.
- iii) Υπερηχοκαρδιογραφικές μηχανικές και λειτουργικές ιδιότητες αριστερών και δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων, προκειμένου να αναδειχθούν πιθανοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες που θα

μπορούσαν να συσχετισθούν με την κλινική εκδήλωση της συγκοπής, την έκβαση της ΔΑΝ, την ΑΠΛ και τους Α2Α των ασθενών.

- iv) Στα πλαίσια της υπερηχοκαρδιογραφικής ανάλυσης, διερευνήθηκε ειδικά η υπόθεση διαφορετικής παθοφυσιολογίας της συγκοπής σε δύο προκαθορισμένες και με βάση την ηλικία των 35 ετών ομάδες ασθενών, σύμφωνα με τα δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη συμπτωμάτων Syncore και τη μελέτη POST.<sup>(75, 76)</sup> Η ηλικία των 35 ετών, πέραν του γεγονότος ότι μεθοδολογικά φάνηκε στη μελέτη μας να αποτελεί στατιστικώς σημαντική διχοτόμο ως προς τα συμπεράσματα που αφορούν στον υπό μελέτη πληθυσμό, έχει χρησιμοποιηθεί επίσης, εκτός από τις παραπάνω μελέτες, ως ηλικιακό όριο σε σχέση με τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με συγκοπή αλλά και ως ηλικιακό όριο επιδείνωσης της συμπτωματολογίας και αναζήτησης ιατρικής διερεύνησης και αντιμετώπισης.<sup>(3, 77)</sup>

## 2. Υλικό - Μεθοδολογία Ερευνητικής Μελέτης

Η ερευνητική μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να διενεργηθεί σε ασθενείς της Γ' Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Θ Ιπποκράτειου, που εμφανίζουν συγκοπτικά επεισόδια και 1) έχουν διερευνηθεί είτε σε προγενέστερο χρόνο (αναδρομικοί ασθενείς), 2) είτε σε πραγματικό χρόνο (προοπτικοί ασθενείς), με δοκιμασίες διερεύνησης συγκοπής (ακολουθήθηκε πλήρης διαγνωστικός αλγόριθμος καθώς και ειδικό ερωτηματολόγιο με ατομικά στοιχεία και στοιχεία του ιστορικού συγκοπής). Κατά συνέπεια, στη μελέτη εντάχθηκε κάθε ασθενής που κατά το χρονικό διάστημα 4/2018-2/2021, διερευνήθηκε για συγκοπτικά επεισόδια από τη Γ' Καρδιολογική Κλινική. Ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο, διαταραχές ρυθμού/ αγωγιμότητας, νευρολογικά ή άλλα νοσήματα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν συγκοπή, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Λόγω της πολύ μειωμένης προσέλευσης αναδρομικών ασθενών, η οποία δε θα ήταν δυνατό να συνεισφέρει σε ασφαλή στατιστικά συμπεράσματα, η μελέτη τελικά διενεργήθηκε μόνο σε προοπτικούς ασθενείς.

**Ασθενείς που διερευνήθηκαν σε πραγματικό χρόνο:** Οι ασθενείς στα πλαίσια νοσηλείας τους για συγκοπτικά επεισόδια υπεβλήθησαν σε λήψη



ιστορικού και διαγνωστικές εξετάσεις σύμφωνα με τον αλγόριθμο διερεύνησης συγκοπής που τηρείται στη Γ' Καρδιολογική Κλινική. Κατά τη διαδικασία ανάκλισης πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία σε ύπτια θέση, στην άμεση ανάκλιση και τη στιγμή του επεισοδίου συγκοπής (εφόσον εκδηλώθηκε συγκοπή). Χρησιμοποιήθηκε ειδικό διάλυμα (Stop solution) για την ταχεία λήψη αδενοσίνης προκειμένου να μην μεταβολιστεί το μόριό της και τα δείγματα παραδίδονταν άμεσα σε εξωτερικό εργαστήριο.

Δείγματα αίματος για τον υπολογισμό των υποδοχέων A2A των μονοκυττάρων ελήφθησαν σε ύπτια θέση, σε συνθήκες ηρεμίας και προ της διενέργειας των δοκιμασιών ανάκλισης και αδενοσίνης. Αντιστοιχη δειγματοληψία, τόσο για την αδενοσίνη όσο και για τους υποδοχείς A2A, αποκλειστικά σε συνθήκες ηρεμίας, διενεργήθηκε σε 20 υγιείς μάρτυρες, άτομα δηλαδή που δεν είχαν εμφανίσει συγκοπή κατά το παρελθόν (ομάδα control) .

Στα πλαίσια διερεύνησης της αιτιολογίας της συγκοπής, κάθε ασθενής υπεβλήθη σε συγκεκριμένο διαγνωστικό αλγόριθμο, ο οποίος περιελάμβανε λεπτομερές ιστορικό, κλινική εξέταση, έλεγχο για ορθοστατική υπόταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα, μάλαξη καρωτιδικού βολβού, Holter ρυθμού 24 ωρών, ΔΑΝ, ΔΑΔ και εφόσον η διάγνωση παρέμενε αδιευκρίνιστη ή για λόγους διαστρωμάτωσης κινδύνου, ηλεκτροφυσιολογική μελέτη ή/και εμφυτεύσιμο καταγραφέα αγκύλης .

Ο πληθυσμός της μελέτης, διαχωρίστηκε επίσης σε 3 υποκατηγορίες σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά των συγκοπτικών επεισοδίων. Η ομάδα 1 συμπεριέλαβε ασθενείς με τυπική ΝΚΣ επαγόμενη από πυροδοτικούς παράγοντες όπως η παρατεταμένη ορθοστασία, η θερμότητα, ο πόνος, η συναισθηματική φόρτιση και κατά την εκδήλωση της οποίας υπήρχαν συμπτώματα και σημεία από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ζάλη, εφίδρωση, ναυτία κ.τ.λ). Η ομάδα 2 συμπεριέλαβε ασθενείς χωρίς πρόδρομη συμπτωματολογία προ της εκδήλωσης συγκοπής και η ομάδα 3, την κατηγορία ασθενών με συγκοπή θέσης (ούρηση, αφόδευση, βήχας, γέλιο και άλλα).

Όλοι οι ασθενείς όφειλαν να απέχουν από λήψη ουσιών που ανταγωνίζονται την αδενοσίνη τουλάχιστον 24 ώρες πριν τη δειγματοληψία (π.χ. τσάι, καφές, σοκολάτα). Επιπλέον πραγματοποιήθηκε ανάλυση υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων (μηχανική του αριστερού κόλπου και λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας, υπερηχογραφική μελέτη δεξιών καρδιακών

κοιλοτήτων) σε όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη (όπως έχει αναφερθεί οι εξετάσεις διενεργήθηκαν στα πλαίσια ειδικού αλγορίθμου διερεύνησης συγκοπής, βλ. **Παράρτημα I**).

Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν πλήρως για τον σκοπό της μελέτης, το σύνολο των διαγνωστικών εξετάσεων/ αιμοληψιών στις οποίες επρόκειτο να υποβληθούν και υπέγραψαν αναλυτικό έντυπο συγκατάθεσης (βλ. **Παράρτημα II**).

Η ερευνητική μελέτη δεν είναι παρεμβατική, δεν χορηγήθηκε φάρμακο. Ελήφθη έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειου, από την Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων και από την επιτροπή Βιοηθικής του Α.Π.Θ. Η μελέτη δεν χρηματοδοτήθηκε, συνεργαζόμενα εργαστήρια για την επεξεργασία και ανάλυση των δειγμάτων αποτελούν το Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας Α.Π.Θ., το Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας Α.Π.Θ. και το εργαστήριο Analysis Medical A.E.

### **3. Μεθοδολογία Διενέργειας Δοκιμασίας Ανάκλισης και Αδενοσίνης**

Οι Δοκιμασίες Ανάκλισης και Αδενοσίνης πραγματοποιήθηκαν με βάση τα υπάρχοντα από τη βιβλιογραφία πρωτόκολλα.<sup>(3, 21, 29)</sup>

**Πρωτόκολλο Δοκιμασία ανάκλισης:** χρησιμοποιείται ειδική κλίνη με δυνατότητα ανάκλισης και επαναφοράς σε οριζόντια θέση με τη βοήθεια απομακρυσμένου διακόπτη που τον χειρίζεται ο εξεταστής. Άμεσα με την τοποθέτηση στην ειδική αυτή κλίνη, ο ασθενής προσδέεται με ιμάντες προκειμένου να μην τραυματιστεί σε περίπτωση εκδήλωσης συγκοπής κατά την ανάκλιση. Επίσης συνδέεται περιχειρίδα χειροκίνητου πιεσόμετρου και αφού ληφθεί ΗΚΓ ηρεμίας, παραμένουν συνδεδεμένες οι απαγωγές των άκρων του ηλεκτροκαρδιογράφου. Ηλεκτρόδια εξωτερικού απινιδωτή παραμένουν συνδεδεμένα σε λειτουργία monitoring στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα του ασθενούς καθόλη τη διάρκεια της εξέτασης. Τίθενται δύο φλεβικές γραμμές προκειμένου να υπάρχει οδός iv χορήγησης υγρών και φαρμάκων αλλά και οδός αιμοληψίας για την άμεση λήψη αίματος και εισαγωγή στο ειδικό φιαλίδιο

με το stop solution για τη μέτρηση της ΑΠΛ. Οι ασθενείς, πριν τη διενέργεια της δοκιμασίας, απέχουν από λήψη υγρών ή τροφής για τουλάχιστον 6 ώρες.

Η δοκιμασία ξεκινά με τον ασθενή σε ύπτια θέση για 10 λεπτά και στη συνέχεια ο ασθενής τοποθετείται σε θέση ανάκλισης στις 70°. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 20 λεπτών (παθητική φάση της δοκιμασίας) και κάθε 5 λεπτά, παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός και ελέγχονται τα συμπτώματα του ασθενούς. Σε περίπτωση μη εκδήλωσης συγκοπής, η εξέταση συνεχίζεται για επιπλέον 20 λεπτά, αφού πρώτα ο ασθενής επανέλθει και πάλι σε ύπτια θέση, με ταυτόχρονη έγχυση διαλύματος ισοπροτερενόλης (σε συγκέντρωση διαλύματος 0,004 mg/ml (2mg ισοπροτερενόλης σε 500 ml N/S 0,9%) και σε ρυθμό χορήγησης με έναρξη 1μγ/ λεπτό, προοδευτικά αυξανόμενο με στόχο την αύξηση της καρδιακής συχνότητας στο 125-130% εκείνης που έχει καταγραφεί σε θέση ανάκλισης. Ακολουθεί έλεγχος καρδιακής συχνότητας, αρτηριακής πίεσης και συμπτωματολογίας και πάλι ανά 5 λεπτά και για μέγιστη διάρκεια 20 λεπτά. Καθόλη τη διάρκεια της εξέτασης, η παρακολούθηση των ζωτικών παραμέτρων πραγματοποιείται με μη επεμβατικές μεθόδους. Η καρδιακή συχνότητα παρακολουθείται συνεχώς μέσω χρήσης εξωτερικού συνδεδεμένου απινιδωτή σε λειτουργία monitoring ενώ κάθε 5 λεπτά ή τη στιγμή εκδήλωσης συμπτωμάτων, καταγράφεται ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η αρτηριακή πίεση καταγράφεται ανά 5 λεπτά και τη στιγμή της συγκοπής. Η εξέταση πραγματοποιείται σε σκοτεινό και ήσυχο θάλαμο από εξειδικευμένο προσωπικό.<sup>(3, 29)</sup> Οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της εξέτασης εκδηλωθεί συγκοπή ή έντονα προσυγκοπικά συμπτώματα ο ασθενής επαναφέρεται σε ύπτια θέση και η δοκιμασία τερματίζεται. Η θετική έκβαση της δοκιμασίας μπορεί να είναι αγγειοκατασταλτικού, καρδιοανασταλτικού ή μικτού τύπου όπως οι εκβάσεις αυτές έχουν περιγραφεί αναλυτικά στο Γενικό μέρος της παρούσας Διδακτορικής διατριβής.

Τα επίπεδα αδενοσίνης πλάσματος ΑΠΛ σε μmol/L (μM), εκτιμήθηκαν σε τρεις χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της Δοκιμασίας Ανάκλισης: κατά την έναρξη της δοκιμασίας σε ύπτια θέση, αμέσως μετά την ανάκλιση και κατά τη στιγμή εμφάνισης συγκοπής, σε περιπτώσεις θετικής ΔΑΝ. Το δείγμα αίματος, σε κάθε χρονική στιγμή, ελήφθη από έναν φλεβικό καθετήρα, ο οποίος τοποθετήθηκε τουλάχιστον μία ώρα πριν τη διενέργεια της εξέτασης, προκειμένου ο ασθενής να είναι ήρεμος, πριν από την έναρξη της ΔΑΝ. Το

λαμβανόμενο δείγμα εισήχθη αμέσως στο φιαλίδιο με το διάλυμα σταθεροποίησης έτσι ώστε η αδενοσίνη να μην αποδομηθεί. Για τεχνικούς λόγους, η λήψη δείγματος για τη μέτρηση της ΑΠΛ δεν κατέστη εφικτή σε 5 ασθενείς κατά τη φάση ανάκλισης και 8 ασθενείς κατά τη συγκοπή.

Η δοκιμασία Αδενοσίνης διενεργήθηκε την ίδια ημέρα με τη ΔΑΝ, σε ύπτια θέση υπό συνεχή παρακολούθηση με ΗΚΓ, παρακολούθηση συμπτωματολογίας και μέτρηση αρτηριακής πίεσης στην αρχή και στο τέλος της δοκιμασίας. Τοποθετήθηκε φλεβοκαθετήρας σε μεγάλης διαμέτρου φλέβα ώστε να μπορεί να πραγματοποιηθεί ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση αδενοσίνης σε δοσολογία 0,15 mg/kg, ακολουθούμενη από έγχυση 20 ml φυσιολογικού ορού 0,9%. Πάντοτε υπήρχε διαθέσιμη ατροπίνη και εξωτερικός απινιδωτής, για ενδεχόμενη παρατεταμένη βραδυκαρδία, ασυστολία, κολπική μαρμαρυγή ή κοιλιακή ταχυκαρδία. Η δοκιμασία θεωρήθηκε θετική σε περίπτωση ασυστολίας 6 δευτερολέπτων ή υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό για χρονικό διάστημα ίσο ή μεγαλύτερο από 10 δευτερόλεπτα.

#### **4. Μέτρηση Αδενοσίνης**

Η αδενοσίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες, λειτουργώντας ως εξωκυττάριο ρυθμιστικό μόριο και φαίνεται από μελέτες ότι εμπλέκεται και στην παθοφυσιολογία καρδιακών, νευρολογικών παθήσεων καθώς και στην εκδήλωση της νευροκαρδιογενούς συγκοπής.<sup>(78-81)</sup> Ωστόσο, ελάχιστα γνωρίζουμε για τα επίπεδα συγκέντρωσης αδενοσίνης στο ανθρώπινο αίμα ή παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα αδενοσίνης, κυρίως λόγω τεχνικού περιορισμού κατά τη συλλογή αίματος. Ο σύντομος χρόνος ημιζωής της κυκλοφορούσας αδενοσίνης, ο οποίος μετράται σε δευτερόλεπτα, καθιστά δυσχερή τη συλλογή δειγμάτων και την ανίχνευση της αδενοσίνης.<sup>(82)</sup> Ως εκ τούτου έχουν αναπτυχθεί διάφορα πρωτόκολλα συλλογής για την πρόληψη του μεταβολισμού της αδενοσίνης. Ειδικά φιαλίδια 'Vacutainers' επιτρέπουν την άμεση ανάμειξη φλεβικού αίματος με ειδικό διάλυμα 'Stop Solution', που εμποδίζει την πρόσληψη αδενοσίνης από τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο διάλυμα περιέχει διπυριδαμόλη, ερυθρο - 9 - (2 - υδροξυ - 3 - αννυλο) αδενίνη (ΕΗΝΑ) και ηπαρίνη σε 0,9% φυσιολογικό ορό.<sup>(83)</sup> Εκτός από stop solution, στη

βιβλιογραφία έχει προταθεί επίσης η απλή κατακρήμνιση πρωτεϊνών με υπερχλωρικό οξύ για την αποτελεσματική ποσοτικοποίηση της αδενοσίνης στο αίμα. Ωστόσο, πειράματα επικύρωσης της μεθόδου, αποκάλυψαν ότι οι συγκεντρώσεις αδενοσίνης σε δείγματα αποπρωτεϊνοποιημένου αίματος ήταν ασταθείς.<sup>(84)</sup>

Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία πολυάριθμες μέθοδοι για την ποσοτικοποίηση της αδενοσίνης χρησιμοποιώντας HPLC (Υγρή Χρωματογραφία υψηλής πίεσης) με UV (υπεριώδη ακτινοβολία) ή με ανίχνευση φθορισμού, MS (φασματομετρία μαζών) και ανίχνευση MS/MS. Μεταξύ αυτών, μόνο λίγες δημοσιεύσεις αναφέρουν την ποσοτικοποίηση της αδενοσίνης στο πλάσμα, ενώ οι περισσότερες δημοσιεύσεις αναφέρονται στην ποσοτικοποίηση της αδενοσίνης είτε σε μέσο κυτταρικών ιστών εγκεφάλου είτε σε άλλους ιστούς. Η LC-MS/MS (Υγρή Χρωματογραφία - Φασματομετρία μαζών) μπορεί να θεωρηθεί ως η μέθοδος εκλογής για την ανίχνευση της αδενοσίνης αφού προσφέρει αυξημένη ευαισθησία σε σύγκριση με την ανίχνευση υπεριώδους ακτινοβολίας και δεν απαιτεί παραγωγοποίηση δείγματος σε σύγκριση με την ανίχνευση φθορισμού.<sup>(85-90)</sup>

Η προετοιμασία του 'Stop solution', η επεξεργασία και ανάλυση των δειγμάτων αδενοσίνης της παρούσας μελέτης, πραγματοποιήθηκαν από το Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Η λήψη των δειγμάτων έγινε επίσης βάσει οδηγιών του συγκεκριμένου εργαστηρίου, προκειμένου με ασφάλεια να ληφθεί από τον ορό των ασθενών το ασταθές μόριο της αδενοσίνης.<sup>(91)</sup>

Το Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας υιοθέτησε μια απλή μέθοδο για την επεξεργασία των δειγμάτων αίματος και την ανάπτυξη μιας γρήγορης και αποτελεσματικής υδρόφιλων αλληλεπιδράσεων χρωματογραφικής μεθόδου παράλληλα με φασματομετρία μαζών, για την ανάλυση αδενοσίνης στο αίμα των ασθενών. Η μέθοδος επικυρώθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της βιοαναλυτικής βιομηχανίας και βρέθηκε ακριβής και ευαίσθητη και με ικανοποιητική πιστότητα, επιτρέποντας έτσι την εφαρμογή της στην ανάλυση πραγματικών κλινικών δειγμάτων.<sup>(91, 92)</sup> Η μέθοδος προκατεργασίας, επεξεργασίας και ανάλυσης των δειγμάτων περιγράφεται παρακάτω:

Όλοι οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι υψηλής ανάλυσης LC/MS. Το ακετονιτρίλιο και η μεθανόλη ελήφθησαν από την Carlo Erba (Val de Reuil, Γαλλία). Το ύδωρ υπέστη καθαρισμό (18,2 ΜΩ) στη συσκευή Milli-Q, Millipore Purification System (Merck Darmstadt, Γερμανία). Το φορμικό αμμώνιο και το φορμικό οξύ και υψηλής καθαρότητας αδενοσίνη (>99%) αγοράστηκαν από τη Sigma Aldrich (Gillingham, Dorset UK). Όλα τα άλλα πρότυπα που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ήταν αναλυτικής ή υψηλότερης ποιότητας και ελήφθησαν από διάφορους προμηθευτές.

Τα πρότυπα αδενοσίνης προετοιμάστηκαν από προϋπάρχοντα διαλύματα έπειτα από διάλυση με ακετονιτρίλιο: ύδωρ, 95:5 v/v. Η συγκέντρωση του τυπικού διαλύματος επεξεργασίας κυμαίνεται από 0,005 ως 2 µg/ml. Παρασκευάστηκε μητρικό διάλυμα αδενοσίνης συγκέντρωσης 1000 µg/mL σε MeOH: H<sub>2</sub>O, 50:50 v/v και αποθηκεύτηκε στους -22°C. Τα πρότυπα διαλύματα εργασίας παρασκευάστηκαν με αραιώση αυτού του μητρικού διαλύματος σε ακετονιτρίλιο – νερό 95:5% v/v. Για την ποσοτικοποίηση πραγματικών δειγμάτων χρησιμοποιήθηκε εξωτερική καμπύλη βαθμονόμησης εννέα σημείων σε συγκεντρώσεις 0,005, 0,01, 0,018, 0,03, 0,09, 0,3, 0,6, 1,2, 2 µg/mL.

6 ml παγωμένου-κρύου ακετονιτριλίου: ύδατος (95:5, 10 mM μυρμηγκικού αμμωνίου) προστίθενται σε φιαλίδιο vacutainer με 3ml αίματος το οποίο αναρροφάται πολύ γρήγορα, ώστε να δημιουργηθεί εκχύλισμα αδενοσίνης χωρίς αυτή να αποδομηθεί. Ακολουθεί ανακίνηση των δειγμάτων σε θερμοκρασία δωματίου για 1 λεπτό και φύλαξη στους -4° C. Πριν την ανάλυση, τα δείγματα επαναφέρονται σε θερμοκρασία δωματίου και φυγοκεντρώνονται για 10 λεπτά (4676 x g) στους 4°C. Ένα τμήμα του υπερκείμενου μεταφέρεται (280µL) σε φιαλίδιο LC/MS και εξατμίζεται μέχρι ξηρού υπό ρεύμα αζώτου. Τα ξηρά εκχυλίσματα υπόκεινται σε επανασύσταση με 70ml ακετονιτριλίου: ύδατος (95:5 v/v, 10mM μυρμηγκικού αμμωνίου).<sup>(91)</sup>

#### **4α. (HILIC) UPLC-MS/MS ανάλυση**

Ο χρωματογραφικός διαχωρισμός πραγματοποιήθηκε σε στήλη Acquity BEH Amide (2,1 mm x 150 mm, 1,7 µm) (Waters Ltd, Elstree UK), σε σύστημα Acquity UPLC (Waters Corporation Millford, USA) υπό βαθμιδωτή

έκλυση. Το σύστημα κινητής φάσης αποτελούνταν από διαλύτη A: ακετονιτρίλιο-νερό 95:5 (v/v) και διαλύτη B: νερό: ακετονιτρίλιο 70:30 (v/v), αμφότεροι που περιείχαν 10 mM μυρμηκικό αμμώνιο. Ο ρυθμός ροής ήταν 0,5 mL/min. Η θερμοκρασία της στήλης ρυθμίστηκε στους 40 °C.

Πραγματοποιήθηκε φασματομετρία μαζών σε σύστημα Xevo TQD (Waters) με εφαρμογή ιονισμού ηλεκτροψεκασμού σε θετική λειτουργία. Η μετάβαση MRM 268>136 m/z με τάση κώνου και ενέργεια σύγκρουσης 20 και 15 V εφαρμόστηκε για τον ποσοτικό προσδιορισμό της αδενοσίνης. Άλλες παράμετροι συντονισμού ορίστηκαν ως εξής: τριχοειδής τάση +3,5 kV, θερμοκρασίες μπλοκ και αποδιαλύτωσης 150 °C και 350 °C αντίστοιχα, ροή αερίου αποδιαλύτωσης 650 L/h και ροή αερίου κώνου 50 L/h.<sup>(91)</sup>

## 5. Μέτρηση Υποδοχέων Αδενοσίνης

Οι υποδοχείς αδενοσίνης συλλέχτηκαν με απλή αιμοληψία σε φιαλίδιο γενικής αίματος, στη Γ' Καρδιολογική Κλινική και σε ύπτια θέση ηρεμίας, όπως έχει περιγραφεί παραπάνω, με βάση τις οδηγίες που δόθηκαν από το Εργαστήριο 'Ανάλυση Ιατρική Α.Ε. Διαγνωστικά - Ερευνητικά Ιατρεία'. Τα δείγματα μεταφέρθηκαν και ακολούθησε επεξεργασία και ανάλυσή τους από το παραπάνω εργαστήριο. Η μέθοδος ανάλυσης <sup>(93, 94)</sup>περιγράφεται παρακάτω:

Προσθέτουμε 100 μl ολικού αίματος σε ένα σωληνάριο 15x75mm και προσθέτουμε 10 μl από τα αντισώματα CD45 και CD14. Το πρώτο αντίσωμα είναι ένα ολικό λευκοκυτταρικό αντίσωμα, ενώ το δεύτερο συνδέεται με τα μονοκύτταρα. Ανάδευση και επώαση για 15 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και σε σκοτεινό θάλαμο. Κατόπιν προσθέτουμε 2ml NH<sub>4</sub>CL (χλωριούχο αμμώνιο), αναδεύουμε και επωάζουμε για 10 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, σε σκοτεινό θάλαμο. Το χλωριούχο αμμώνιο καταστρέφει τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Κατόπιν φυγοκεντρούμε στις 2000 στροφές για 5 λεπτά και ρίχνουμε το υπερκείμενο. Προσθέτουμε 2-3 ml PBS, PH 7,4 και φυγοκεντρούμε πάλι στις 2000 στροφές για 5 λεπτά. Ρίχνουμε το υπερκείμενο. Προσθέτουμε 20 μl διάλυμα αδενοσίνης, στο δείγμα μας, αναδεύουμε και επωάζουμε για 20 λεπτά σε θερμοκρασία 37° C σε υδατόλουτρο. Στη συνέχεια προσθέτουμε πάλι 2-3 ml PBS και φυγοκεντρούμε όπως παραπάνω, ρίχνουμε το υπερκείμενο και προσθέτουμε 2 μl ANTI-

ADENOSINE αντίσωμα. Αναδεύουμε και επωάζουμε για 20 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και σε σκοτεινό θάλαμο. Προσθέτουμε εν συνεχεία 2-3 ml PBS, φυγοκεντρούμε, ρίχνουμε το υπερκείμενο και προσθέτουμε πάλι PBS 500 ml. Αναδεύουμε και αναλύουμε το δείγμα στον κυτταρομετρητή ροής.

## **6. Μελέτη και Ανάλυση Υπερηχοκαρδιογραφικών Παραμέτρων**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διεξοδική και λεπτομερή υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη στο εργαστήριο ηχοκαρδιογραφίας της Γ' Καρδιολογικής Κλινικής σε χρονικό διάστημα που δεν απείχε των 2 ωρών από τη διενέργεια της ΔΑΝ. Οι υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα εμπορικά διαθέσιμο σύστημα υπερήχων Vivid S5 (GE Healthcare, Horton, Norway). Οι μετρήσεις, συμπεριλαμβανομένου του 2DSTE, έγιναν εκτός σύνδεσης (off line), χρησιμοποιώντας ένα εμπορικά διαθέσιμο πακέτο λογισμικού υπερήχων (EchoPAC GE, έκδοση 113, GE Healthcare, Milwaukee, WI).

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε σε κατάσταση ηρεμίας σε αριστερή πλάγια θέση υπό σταθερές αιμοδυναμικές συνθήκες. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό κατά τη στιγμή της μελέτης. Για την τελική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν μέσες τιμές (μέσος όρος τριών μετρήσεων) για όλες τις παραμέτρους.

Οι διαστάσεις και οι όγκοι της αριστερής κοιλίας, η μάζα αριστερής κοιλίας, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Biplane Simpson), η ταχύτητα του κύματος E και A, η αναλογία E / A, ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E, ο λόγος E / e' και οι όγκοι του αριστερού κόλπου (ελάχιστοι και μέγιστοι όγκοι στο τέλος της διαστολής και συστολής αντίστοιχα) αντιπροσωπεύουν βασικούς δείκτες ανατομικής και μηχανικής απόδοσης των αριστερών κοιλοτήτων. Επιπλέον, η λειτουργία της συστολικής απόδοσης του αριστερού κόλπου αξιολογήθηκε με το κλάσμα εξώθησής του (LAEF). Η βασική διάμετρος της δεξιάς κοιλίας στο τέλος της διαστολής, οι ελάχιστοι και μέγιστοι όγκοι της, οι δείκτες TAPSE και PASP, οι όγκοι του δεξιού κόλπου, το κλάσμα εξώθησης του δεξιού κόλπου (RAEF) και οι διαστάσεις της



κάτω κοίλης φλέβας, αντιπροσωπεύουν βασικούς δείκτες ανατομικής και μηχανικής απόδοσης των δεξιών κοιλοτήτων.

Η τεχνική 2DSTE χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της μηχανικής παραμόρφωσης του αριστερού κόλπου, με μέτρηση της επιμήκους παραμόρφωσης του αριστερού κόλπου και του ρυθμού παραμόρφωσης. Η αριστερή κολπική παραμόρφωση είναι μια διαδικασία κυκλική που μπορεί να χωριστεί σε τρεις διαφορετικές φάσεις: reservoir (λειτουργία δεξαμενής), conduit (λειτουργία αγωγού), contraction ή booster (λειτουργία συστολής). Για κάθε φάση μπορεί να προκύψει μια ειδική τιμή παραμόρφωσης και ρυθμού παραμόρφωσης του αριστερού κόλπου, χρησιμοποιώντας την τεχνολογία 2DSTE.

Η έναρξη του συμπλέγματος QRS χρησιμοποιήθηκε ως σημείο αναφοράς για την ανάλυση της παραμόρφωσης του αριστερού κόλπου. Η καμπύλη της αριστερής κολπικής παραμόρφωσης, αποτελείται από δύο κορυφές που αντιστοιχούν στη λειτουργία της δεξαμενής/ Reservoir (πρώτη κορυφή μεταξύ του κύματος R και T - τελική συστολή) και της κολπικής συσταλτικής λειτουργίας ξεκινώντας από το κύμα P (τελική διαστολή). Η διαφορά μεταξύ του reservoir και της τιμής του contraction, αντιπροσωπεύει την τιμή της φάσης του conduit. Οι τιμές του ρυθμού παραμόρφωσης μετρήθηκαν ανάλογα κατά τη διάρκεια των τριών διαφορετικών φάσεων.

Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε κατά τη λήψη της υπερηχογραφικής εικόνας ώστε να αποφευχθεί η συμμετοχή των πνευμονικών φλεβών και του ωτίου του αριστερού κόλπου στη χαρτογράφηση του τοιχώματος του ενδοκαρδίου του αριστερού κόλπου, χρησιμοποιώντας και τις δύο κορυφαίες προβολές των τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων. Χρησιμοποιήθηκε η λειτουργία ζουμ για την απόκτηση εικόνων και έγινε ειδική προσπάθεια για τη λήψη εικόνων με ρυθμό πάνω από 50 καρέ ανά δευτερόλεπτο.

Διεξήχθη λεπτομερής χαρτογράφηση του ενδοκαρδίου του αριστερού κόλπου, ξεκινώντας από τη δομή του μιτροειδικού δακτυλίου κοντά στο διάφραγμα, στην προβολή 4 κοιλοτήτων και ξεκινώντας οπίσθια στην προβολή 2 κοιλοτήτων. Το αριστερό κολπικό τοίχωμα χωρίστηκε σε 6 διαφορετικά τμήματα, με βάση τις ρυθμίσεις του λογισμικού. Ως ρυθμός αριστερής κολπικής παραμόρφωσης, θεωρήθηκε ο μέσος όρος των τιμών που λήφθηκαν στην προβολή 4 ή 2 κοιλοτήτων. Αναλύσαμε και αποκτήσαμε δεδομένα

παραμόρφωσης με επαρκή ποιότητα σε τουλάχιστον 4 από τα 6 τμήματα ανά προβολή. Όλα τα δεδομένα που προέκυψαν από τις καμπύλες κατανομής συγκεντρώθηκαν και κατόπιν ανάλυσης ελήφθη τελικά μία μόνο τιμή για τα reservoir, conduit και LA contraction για κάθε ασθενή.

Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες και την πρόσφατη τεκμηρίωση στη βιβλιογραφία.<sup>(70, 74)</sup>

## 7. Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές συνοψίζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές ως απόλυτες τιμές και ποσοστά επί του συνόλου. Ο έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών έχει πραγματοποιηθεί με τις δοκιμασίες Kolmogorov – Smirnov και Shapiro – Wilk. Η σύγκριση μεταξύ κανονικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με το Student's t-test ενώ σε περίπτωση μη κανονικά κατανομημένων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-Whitney U. Οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών διερευνήθηκαν με τον υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης  $r$  του Pearson στην περίπτωση των κανονικά κατανομημένων μεταβλητών, και του συντελεστή συσχέτισης  $r_s$  του Spearman, στην περίπτωση των μη κανονικά κατανομημένων μεταβλητών. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίζεται το 0,05. Οι στατιστικές αναλύσεις και η παρουσίαση των δεδομένων πραγματοποιήθηκαν με τα προγράμματα SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), GraphPad Prism, (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) και Microsoft Office 365 Excel.



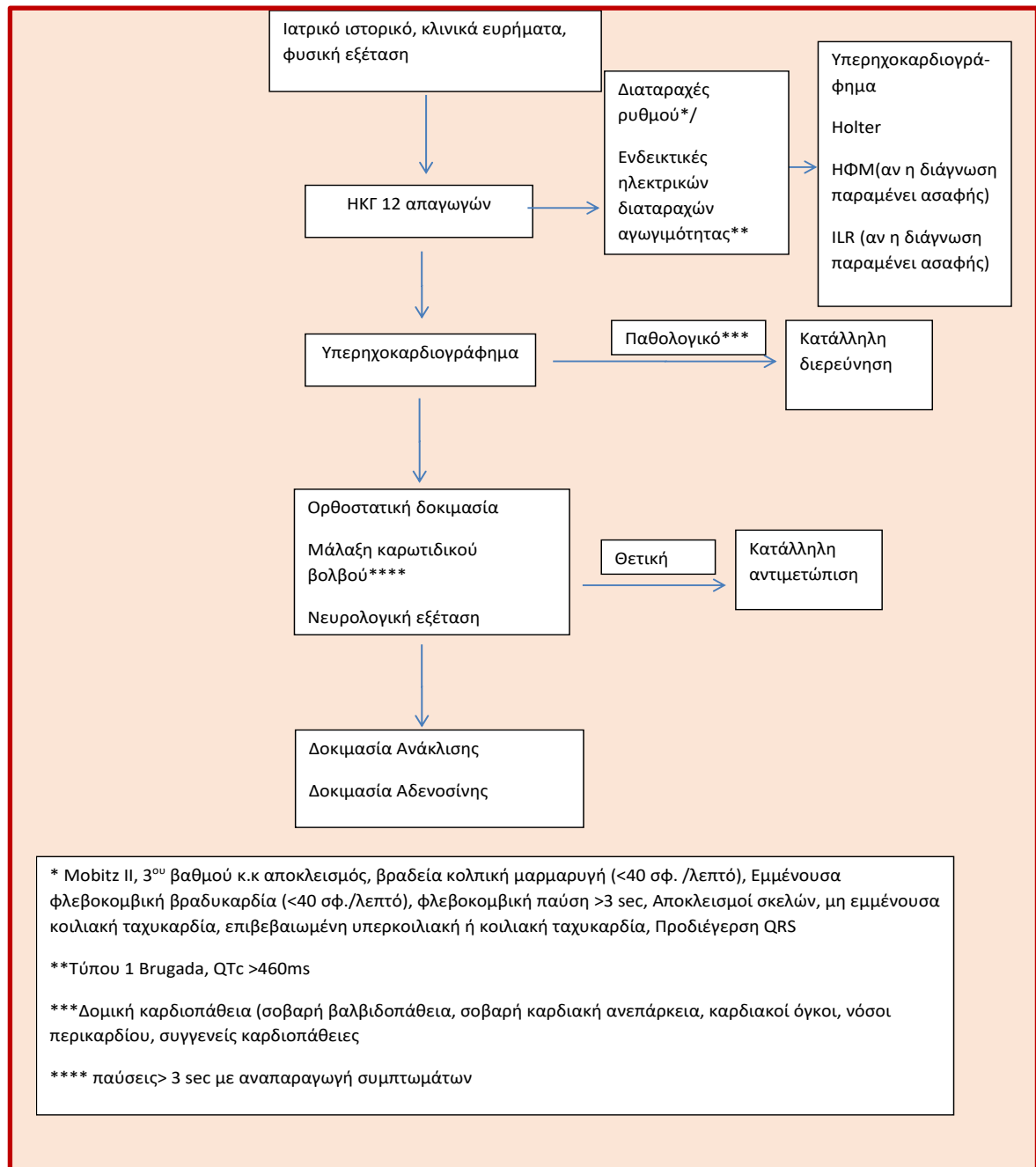
## ΕΝΟΤΗΤΑ Β΄

### 1. Αποτελέσματα

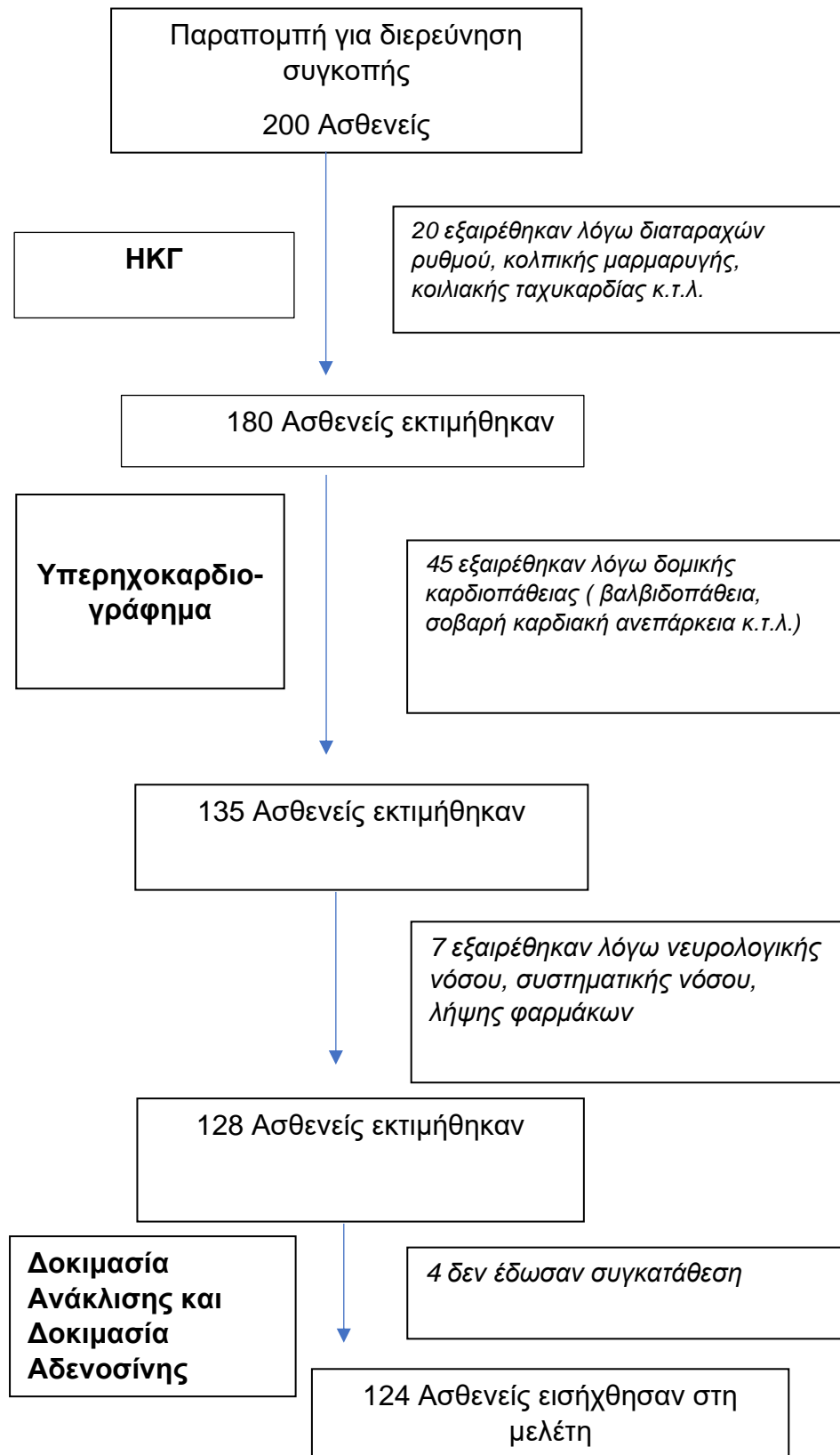
#### 1.1 Αποτελέσματα από τους αλγορίθμους ένταξης και διερεύνησης του πληθυσμού

Κατά τα έτη 2018-2021, εκτιμήθηκαν 200 συνεχείς ασθενείς στην Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκράτειου Γ.Ν.Θ., προς διερεύνηση συγκοπής αγνώστου αιτιολογίας, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με συμπτώματα ενδεικτικά πιθανής νευροκαρδιογενούς συγκοπής. Οι ασθενείς που εμφάνιζαν δομική καρδιακή βλάβη ή διαταραχή ρυθμού που θα μπορούσε να θεωρηθεί υπεύθυνη για τα συγκοπτικά επεισόδια, εξαιρέθηκαν της παρούσας μελέτης. Επίσης, εξαιρέθηκαν ασθενείς με νευρολογικά ή άλλα εξωκαρδιακά νοσήματα, τα οποία θα μπορούσαν να αποτελούν γενεσιουργό αιτία των συγκοπτικών επεισοδίων. Το **Διάγραμμα ροής 1** δείχνει την ανά βήμα διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών που ακολουθήθηκε, ενώ το **Διάγραμμα ροής 2** απεικονίζει τα κριτήρια και την τελική ένταξη 124 ασθενών στην μελέτη.

## Διάγραμμα ροής 1: Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας



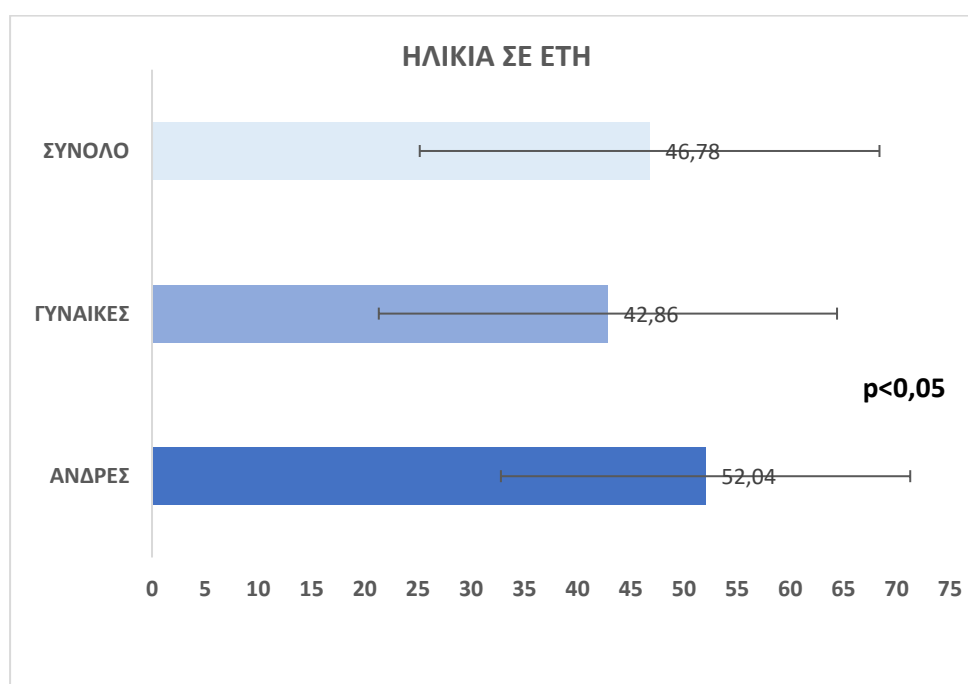
## Διάγραμμα ροής 2: Κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη



## 1.2 Αποτελέσματα από τη δημογραφική ανάλυση και τη μελέτη του πληθυσμού ανά φύλο

Από τους 124 ασθενείς που εντάχθηκαν, 71 ήταν γυναίκες και 53 άντρες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $46,78 \pm 21,61$  έτη, με τις γυναίκες να εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικά μικρότερη ηλικία  $42,86 \pm 21,54$  έτη, σε σχέση με την ηλικία των αντρών  $52,04 \pm 19,24$  έτη ( $p < 0,05$ ) (Εικόνα 7).

**Εικόνα 7: Ηλικία ασθενών σε έτη, στο σύνολο και ανά φύλο**

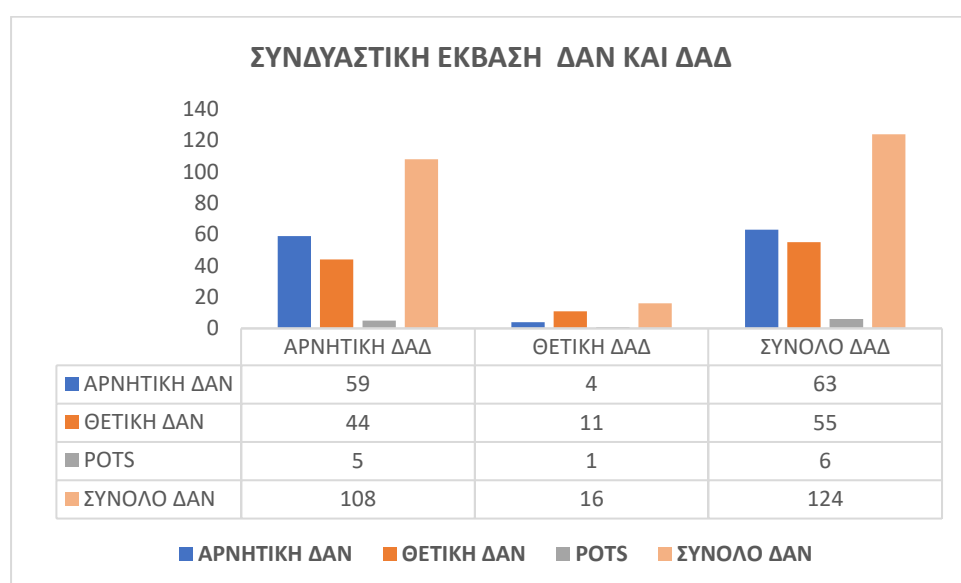


Όσον αφορά στον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ/ BMI), οι γυναίκες εμφάνιζαν χαμηλότερο ΔΜΣ σε σχέση με τους άντρες,  $24,56 \pm 5,03$  έναντι  $27,09 \pm 3,73$ , ( $p < 0,01$ ).

Συγκοπτικά επεισόδια με τραυματισμό εκδήλωσε το 62% των ασθενών. Στο γυναικείο φύλο παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα συγκοπτικών επεισοδίων με τραυματισμό σε σύγκριση με τους άντρες, 39,4% έναντι 22,6%, αντίστοιχα ( $p < 0,05$ ). Ανάλογα, παρατηρήθηκε συχνότερα έναρξη εμφάνισης συγκοπτικών επεισοδίων σε ηλικία  $< 35$  ετών στις γυναίκες έναντι των αντρών, 54,9% έναντι 32,1%,  $p < 0,05$ .

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν και στις δύο δοκιμασίες, ΔΑΝ και ΔΑΔ. Η ΔΑΔ είχε θετική έκβαση στο 12,9% και η ΔΑΝ στο 44,4% του συνόλου των ασθενών. Το 48% εξ αυτών παρουσίασαν αρνητική έκβαση και στις δύο δοκιμασίες, 9% θετική έκβαση τόσο στη ΔΑΔ όσο και στη ΔΑΝ, 34% εμφάνισε θετική ΔΑΝ και αρνητική ΔΑΔ και 3% αρνητική ΔΑΝ και θετική ΔΑΔ. Σε 6 ασθενείς παρατηρήθηκε POTS κατά τη ΔΑΝ, με έναν εκ των οποίων να εμφανίζει παράλληλα θετική ΔΑΔ. **(Εικόνα 8).**

**Εικόνα 8: Συνδυαστική έκβαση μεταξύ ΔΑΝ και ΔΑΔ, απόλυτος αριθμός ασθενών ανά κατηγορία**



Μεταξύ των ασθενών με θετική ΔΑΝ, 22 ασθενείς εμφάνισαν μικτού τύπου απάντηση (40% των επί των θετικών ΔΑΝ), 19 αγγειοκατασταλτική (35%) και 14 (25%) καρδιοανασταλτική απάντηση. Σε 28 ασθενείς η ΔΑΝ θετικοποιήθηκε στην παθητική φάση και σε 27 ασθενείς στην φάση χορήγησης ισοπροτερενόλης.

Η ΔΑΔ ήταν συχνότερα θετική στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, σε ποσοστό 19,1% έναντι 6,1%,  $p < 0,05$ , ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς την έκβαση της ΔΑΝ σε σχέση με τη θετικότητα της στα δύο φύλα (θετική στο 49,3% των γυναικών έναντι 37,7% στους άντρες).



### 1.3 Αποτελέσματα από τη μελέτη του πληθυσμού ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι πρόδρομης συμπτωματολογίας κατά τα συγκοπτικά επεισόδια

Κατά τη μελέτη του πληθυσμού σε σχέση με την εμφάνιση πρόδρομης συμπτωματολογίας ή όχι κατά τη διάρκεια των συγκοπτικών επεισοδίων, δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ της ΑΠΛ και των Α2Α σε ύπτια θέση,  $p=0,34$  και  $0,142$ , αντίστοιχα. Οι τιμές των ΑΠΛ και Α2Α σε ύπτια θέση, φαίνονται στον Πίνακα 8.

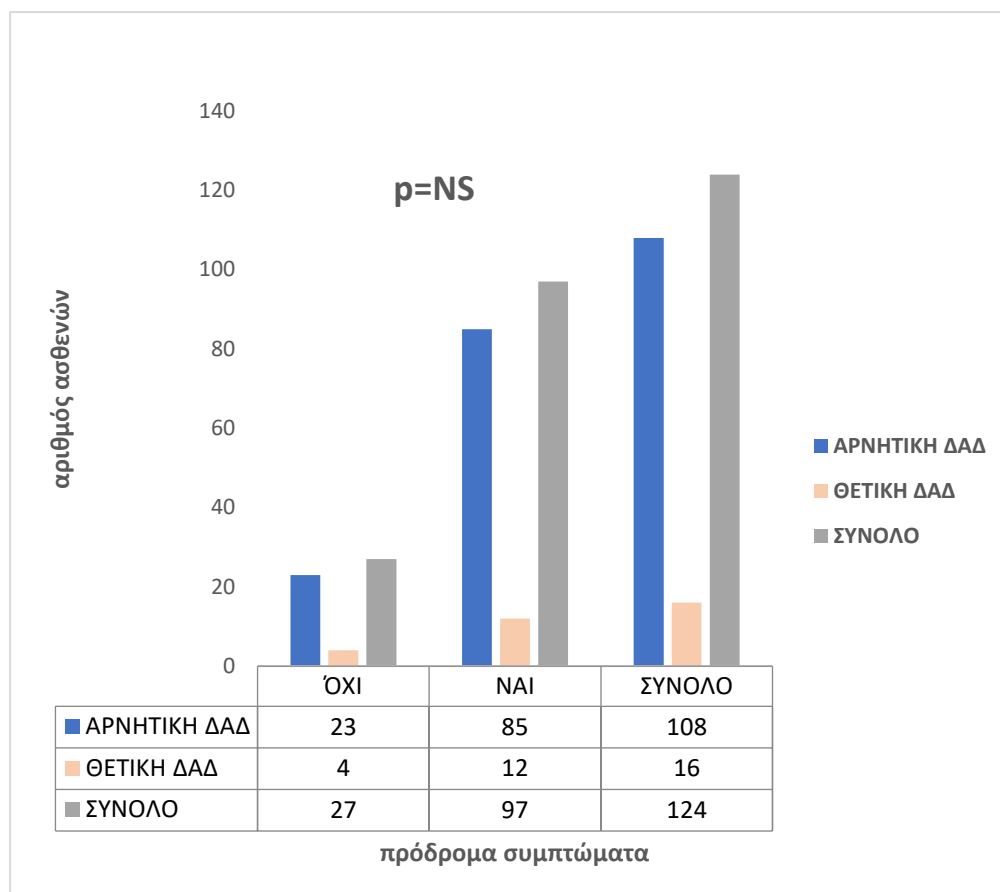
**Πίνακας 8: Συσχέτιση πρόδρομης συμπτωματολογίας με την ΑΠΛ και τους Α2Α**

ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ		ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ ΥΠΤΙΑ ( $\mu\text{M}$ )	ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗΣ (MFI)
ΟΧΙ	N	23	23
	Mean	0,58	150,30
	Std. Deviation	1,19	271,01
ΝΑΙ	N	101	101
	Mean	0,23	69,25
	Std. Deviation	0,32	91,23
Σύνολο	N	124	124
	Mean	0,30	84,06
	Std. Deviation	0,63	143,57

**N=** Αριθμός ασθενών, **Mean=** Μέσος όρος, **Std. Deviation=** Τυπική απόκλιση

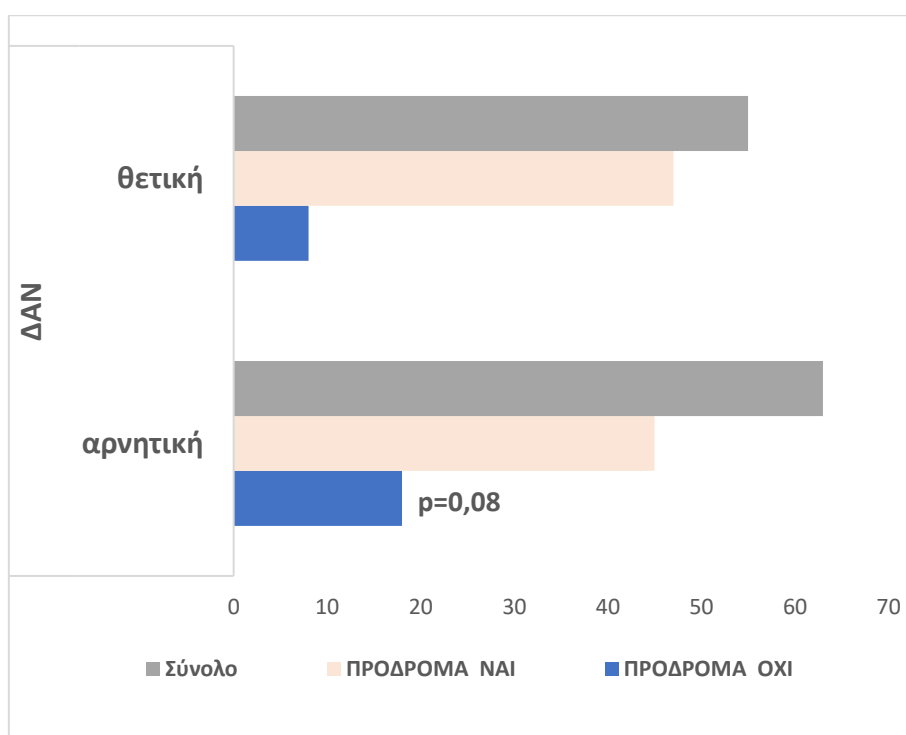
Μελετήθηκε επίσης πιθανή συσχέτιση μεταξύ πρόδρομης συμπτωματολογίας και έκβασης της ΔΑΔ, χωρίς να προκύψει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ πρόδρομων ή όχι συμπτωμάτων και θετικής ή αρνητικής ΔΑΔ (Εικόνα 9).

**Εικόνα 9: Σχέση μεταξύ έκβασης ΔΑΔ και παρουσίας (Ναι ή Όχι) πρόδρομης συμπτωματολογίας**



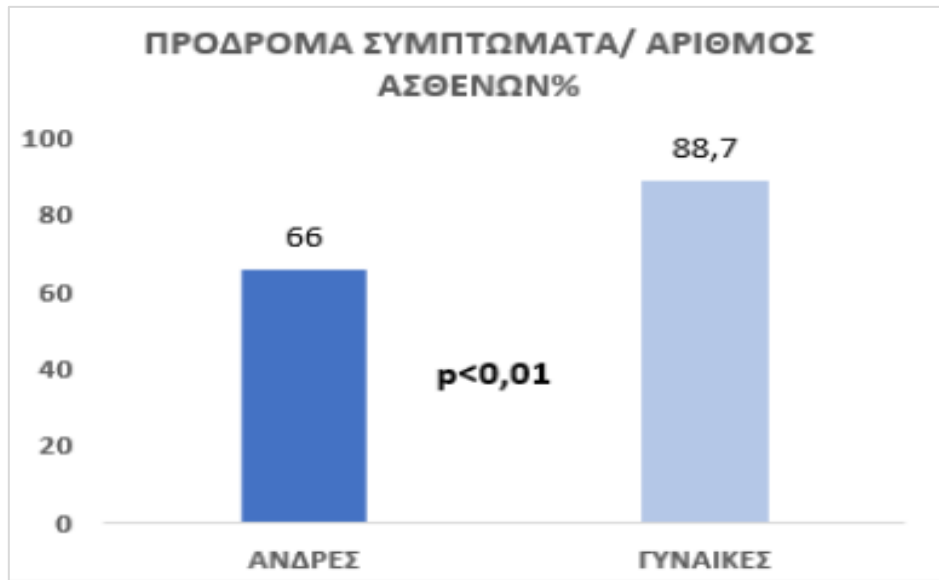
Κατά τη μελέτη της πρόδρομης συμπτωματολογίας σε σχέση με την έκβαση της ΔΑΝ, δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ θετικής ή αρνητικής ΔΑΝ και παρουσίας ή απουσίας πρόδρομων συμπτωμάτων. Παρατηρήθηκε απλά μία τάση αρνητικής ΔΑΝ σε ασθενείς χωρίς πρόδρομη συμπτωματολογία,  $p=0,08$  (**Εικόνα 10**). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με POTS.

**Εικόνα 10: Σχέση μεταξύ έκβασης ΔΑΝ και παρουσίας (Ναι ή Όχι) πρόδρομης συμπτωματολογίας**



Σχετικά με την εμφάνιση πρόδρομης συμπτωματολογίας σε σχέση με το φύλο, οι γυναίκες φάνηκε να εμφανίζουν συχνότερα πρόδρομα συμπτώματα σε σχέση με τους άντρες, 88,7% έναντι 66,0%,  $p < 0,01$  (Εικόνα 11).

**Εικόνα 11: Κατανομή % ασθενών με βάση την εμφάνιση πρόδρομων συμπτωμάτων, ανά φύλο**



## 1.4 Αποτελέσματα από τη συγκριτική ανάλυση των διαφόρων κλινικών μορφών συγκοπής ως προς την αδενοσίνη πλάσματος, τη ΔΑΝ και τη ΔΑΔ

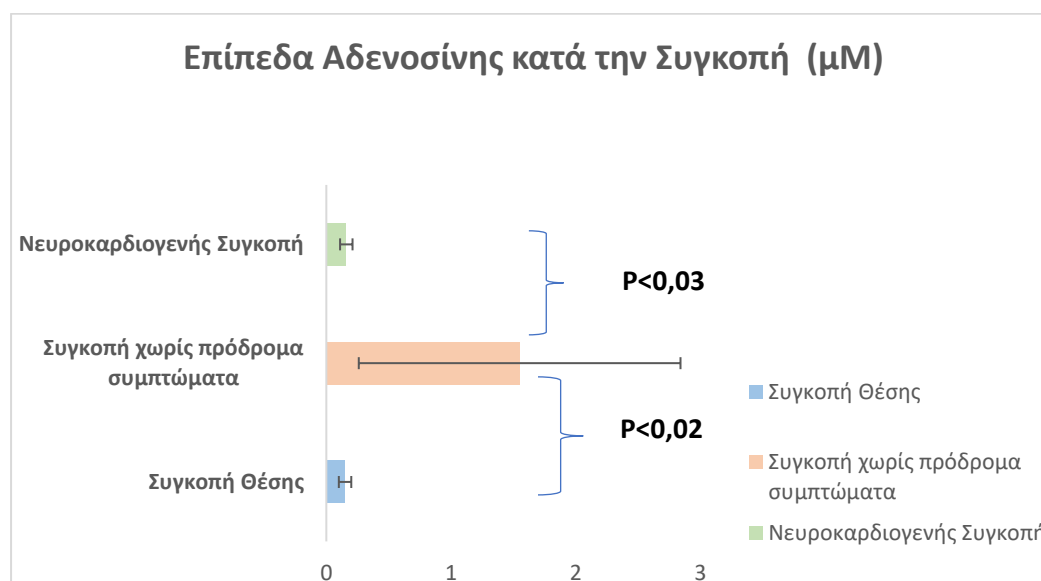
Η ΝΚΣ, η συγκοπή θέσης και η συγκοπή με απουσία πρόδρομης συμπτωματολογίας, συγκρίθηκαν ως προς την ΑΠΛ και την έκβαση των ΔΑΝ και ΔΑΔ. Κατά την διάρκεια της συγκοπής στη ΔΑΝ, φάνηκε ότι τα επίπεδα ΑΠΛ ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής χωρίς πρόδρομη συμπτωματολογία σε σχέση με τους ασθενείς με τυπική ΝΚΣ ( $p=0,03$ ) και με εκείνους που εμφάνισαν συγκοπή θέσης ( $p=0,02$ ) (Πίνακας 9, Εικόνα 12).

**Πίνακας 9: Επίπεδα αδενοσίνης σε ύπτια θέση, άμεσα μετά την ανάκλιση και κατά τη συγκοπή, σε ασθενείς με διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής**

			A	B	Γ	ρ	ρ	P
			Αδενοσίνη Ύπτια	Αδενοσίνη Ανάκλιση	Αδενοσίνη Συγκοπή	A vs B	A vs Γ	B vs Γ
1	Νευροκαρδιο γενής Συγκοπή	N	58	55	20	<b>0,02</b>	0,62	0,38
		Mean ± Std. Error	0,23 ± 0,04	0,35 ± 0,10	0,16 ± 0,05			
2	Συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα	N	18	18	5	0,47	<b>0,04</b>	0,08
		Mean ± Std. Error	0,47 ± 0,25	0,54 ± 0,33	1,55 ± 1,29			
3	Συγκοπή Θέσης	N	48	46	22	0,16	0,40	0,48
		Mean ± Std. Error	0,32 ± 0,10	0,22 ± 0,04	0,15 ± 0,05			
<b>p 1 vs 2</b>			0,41	0,72	<b>0,03</b>			
<b>p 1 vs 3</b>			0,93	0,93	0,78			
<b>p 2 vs 3</b>			0,40	0,62	<b>0,02</b>			
Σύνολο		N	124	119	47			
		Mean ± Std. Error	0,30 ± 0,06	0,32 ± 0,06	0,31 ± 0,15			

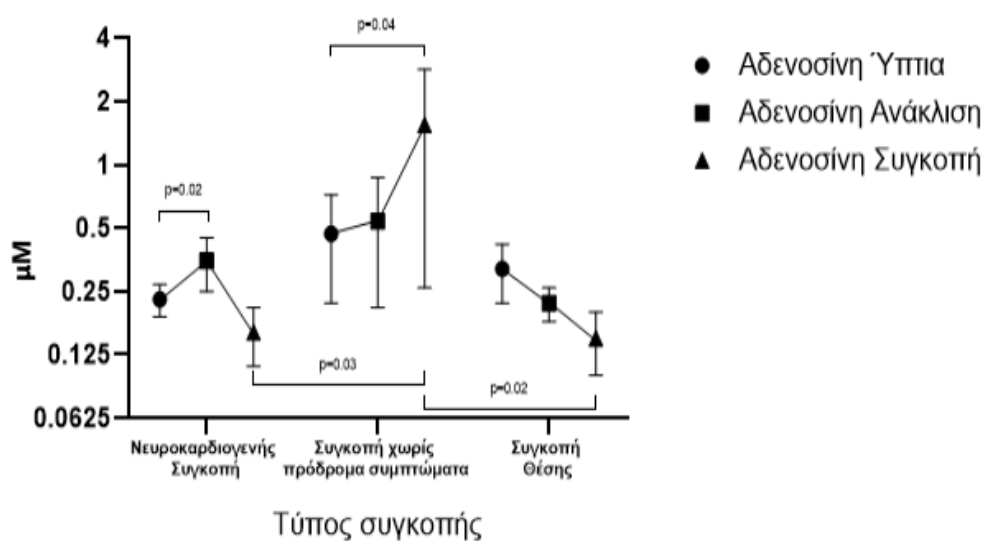
**N=** Αριθμός ασθενών, **Mean=** Μέσος όρος, **Std. Error=** Τυπικό σφάλμα

**Εικόνα 12: Επίπεδα Αδενοσίνης κατά τη συγκοπή σε διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής**



Σε ασθενείς με ΝΚΣ, η ΑΠΛ παρουσίασε αύξηση από την ύπτια θέση στη θέση ανάκλισης ( $p=0,02$ ). Σε ασθενείς χωρίς πρόδρομα συμπτώματα, τα επίπεδα ΑΠΛ παρουσίασαν αύξηση από την ύπτια θέση ως τη στιγμή της συγκοπής ( $p=0,04$ ). Επίσης, σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε μια αυξητική τάση της ΑΠΛ από τη θέση ανάκλισης ως τη θέση συγκοπής ( $p=0,08$ ) **(Εικόνα 13)**.

**Εικόνα 13: Επίπεδα αδενοσίνης σε ύπτια θέση, άμεσα μετά την ανάκλιση και κατά τη συγκοπή, σε διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής**

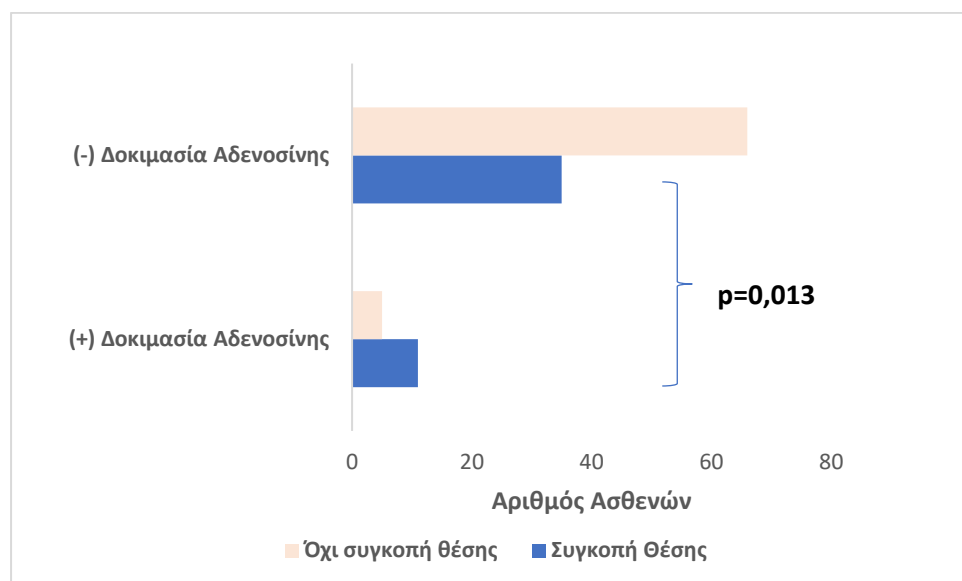


Η Δοκιμασία Αδενοσίνης, εμφάνισε στατιστικώς σημαντική θετική έκβαση στη συγκοπή θέσης, αναλογία πιθανοτήτων OR 4,15 (1,43 με 1,30),  $p=0,013$  (Πίνακας 10, Εικόνα 14).

**Πίνακας 10: Έκβαση δοκιμασίας αδενοσίνης σε ασθενείς με διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής**

		Νευροκαρδιο-γενής Συγκοπή	Συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα	Συγκοπή Θέσης	Σύνολο
Δοκιμασία Αδενοσίνης	Αρνητική	54	17	37	108
	Θετική	4	1	11	16
Σύνολο		58	18	48	124

**Εικόνα 14: Έκβαση της δοκιμασίας αδενοσίνης σε ασθενείς με συγκοπή θέσης**



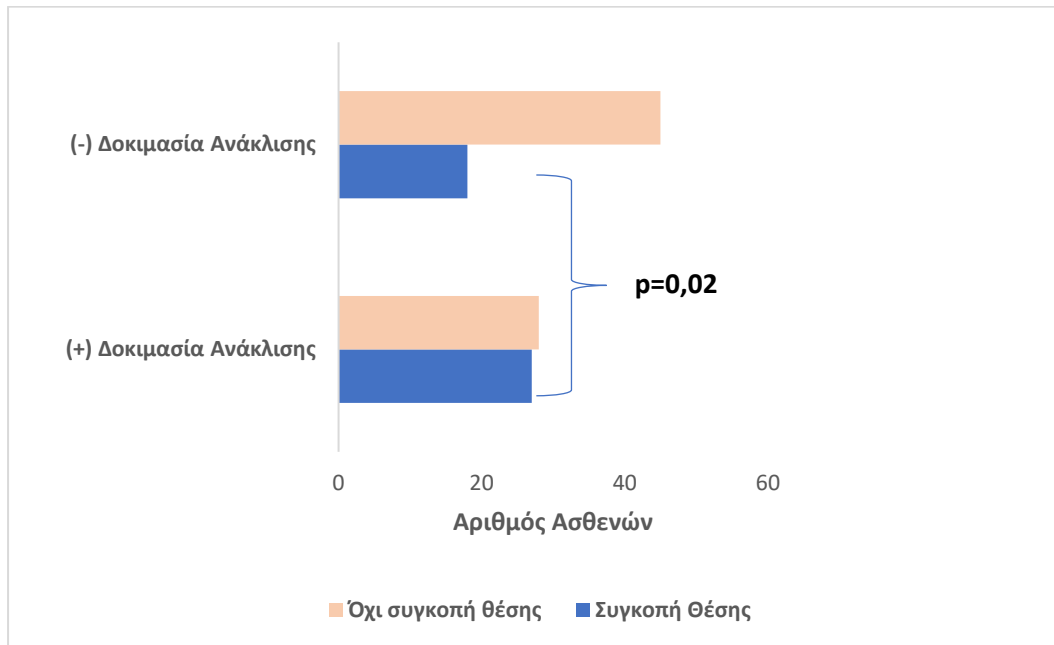
Η Δοκιμασία Ανάκλισης εμφανίστηκε πιο συχνά θετική σε ασθενείς με συγκοπή θέσης OR 2,41 (1,16 με 5,31),  $p=0,02$  (Πίνακας 11, Εικόνα 15).

**Πίνακας 11: Έκβαση δοκιμασίας ανάκλισης σε ασθενείς με διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής**

		Νευροκαρδιογενής συγκοπή	Συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα	Συγκοπή θέσης	Σύνολο
Δοκιμασία Ανάκλισης	Αρνητική	33	12	18	63
	Θετική	22	6	27	55
	POTS	3	0	3	6
Σύνολο		58	18	48	124



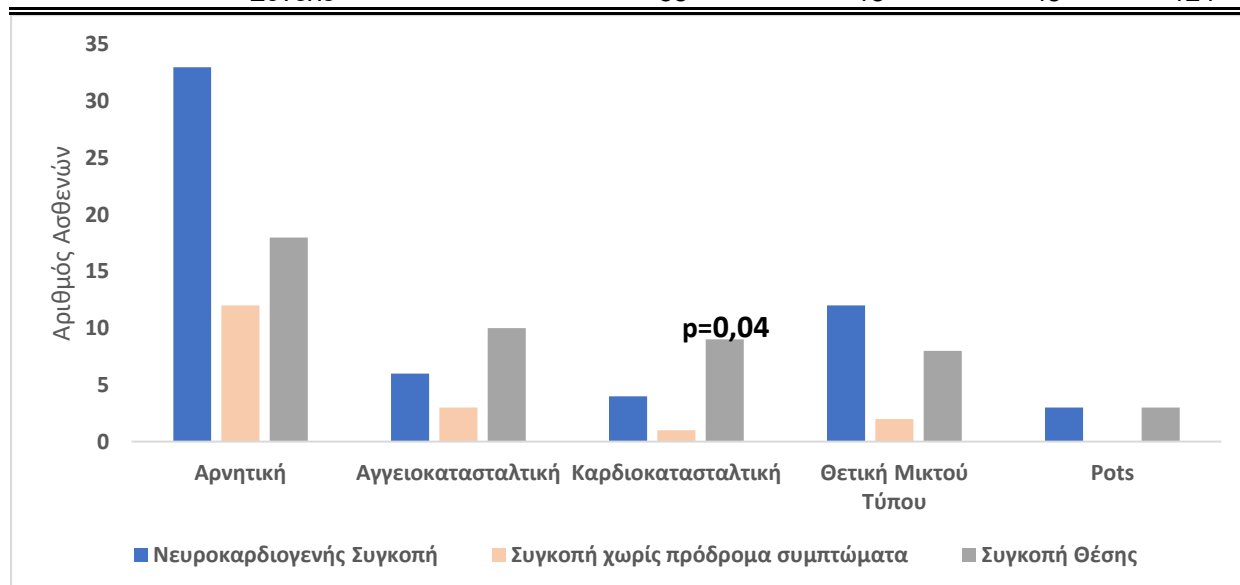
Εικόνα 15: Έκβαση δοκιμασίας ανάκλισης σε ασθενείς με συγκοπή θέσης



Από την εκτίμηση των διαφόρων τύπων θετικής ΔΑΝ, προέκυψε ότι η θετική καρδιοκατασταλτική απάντηση ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με συγκοπή θέσης OR 3,40, 95% CI 1,05 με 9,56,  $p=0,04$  (Εικόνα 16).

**Εικόνα 16: Έκβαση δοκιμασίας ανάκλισης σε διαφορετικές κλινικές μορφές συγκοπής**

		Νευροκαρδιογενής συγκοπή	Συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα	Συγκοπή Θέσης	Σύνολο
Δοκιμασία Ανάκλισης	Αρνητική	33	12	18	63
	Θετική	6	3	10	19
	Αγγειοκατασταλτική				
	Θετική	4	1	9	14
	Καρδιοκατασταλτική				
	Θετική Μικτού Τύπου	12	2	8	22
	PoTS	3	0	3	6
Σύνολο		58	18	48	124



## 1.5 Αποτελέσματα από τη μελέτη της αδενοσίνης και την σχέση της με τις ΔΑΝ και ΔΑΔ

Η ΑΠΛ των ασθενών της μελέτης, σε ύπτια θέση, συγκρίθηκε με την ΑΠΛ 20 μαρτύρων. Από τη σύγκριση αυτή προέκυψε ότι ασθενείς με συγκοπτικά επεισόδια εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη βασική ΑΠΛ σε ύπτια θέση σε σχέση με υγιείς μάρτυρες,  $p < 0,001$ . Οι τιμές ΑΠΛ φαίνονται στον Πίνακα 12.

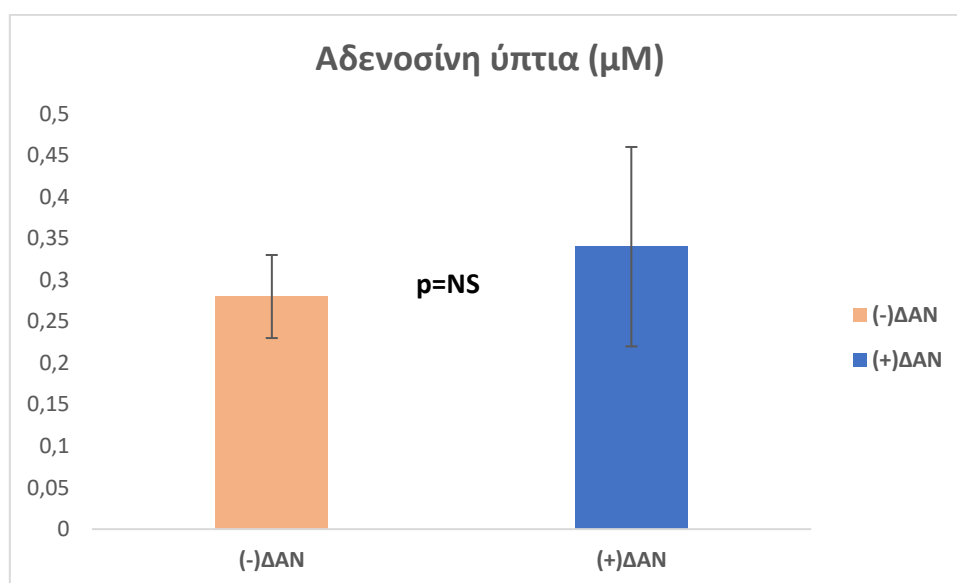
**Πίνακας 12. Σύγκριση αδενοσίνης σε ύπτια θέση μεταξύ ασθενών με συγκοπή και υγιών μαρτύρων**

ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ ΥΠΤΙΑ ( $\mu\text{M}$ )		
Ασθενείς	N	124
	Mean	0,31
	Std. Deviation	0,64
Μάρτυρες	N	20
	Mean	0,03
	Std. Deviation	0,03
Σύνολο	N	144
	Mean	0,29
	Std. Deviation	0,62

**N=** Αριθμός ασθενών, **Mean=** Μέσος όρος, **Std. Deviation=** Τυπική απόκλιση

Σε σχέση με την έκβαση της ΔΑΝ, τα βασικά επίπεδα ΑΠΛ σε ύπτια θέση δεν παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με αρνητική ΔΑΝ έναντι αυτών με θετική ΔΑΝ ( $0,28 \pm 0,05$  έναντι  $0,34 \pm 0,12$ ,  $p=0,23$ ) (Εικόνα 17).

**Εικόνα 17: Συσχέτιση των βασικών επιπέδων αδενοσίνης πλάσματος με την έκβαση της δοκιμασίας ανάκλισης**



Από την εκτίμηση διαφορετικών τύπων θετικής ΔΑΝ προέκυψε ότι ασθενείς με θετική αγγειοκατασταλτικού τύπου απάντηση, εμφάνισαν μία στατιστικώς σημαντική αύξηση στα επίπεδα ΑΠΛ από την ύπτια στη θέση Ανάκλισης ( $p=0,002$ ) αλλά και στατιστικώς σημαντική αύξηση από την ύπτια θέση ως τη συγκοπή ( $p=0,01$ ) (Πίνακας 13).

**Πίνακας 13: Επίπεδα αδενοσίνης σε ύπτια θέση, άμεσα μετά την ανάκλιση και κατά τη συγκοπή, σε ασθενείς με διαφορετικές απαντήσεις στη δοκιμασία ανάκλισης**

		A	B	Γ	ρ A vs B	ρ A vs Γ	ρ B vs Γ	
		Αδενοσίνη Ύπτια	Αδενοσίνη Ανάκλιση	Αδενοσίνη Συγκοπή				
1	Θετική Αγγειοκατασταλτικού Τύπου Δοκιμασία Ανάκλισης	N	19	19	15	0,002	0,01	0,53
		Mean ± Std. Error	0,32 ± 0,24	0,42 ± 0,28	0,70 ± 0,55			
2	Θετική Καρδιοανασταλτικού Τύπου Δοκιμασία Ανάκλισης	N	14	11	11	0,56	0,33	0,72
		Mean ± Std. Error	0,33 ± 0,13	0,25 ± 0,10	0,25 ± 0,09			
3	Θετική Μικτού Τύπου Δοκιμασία Ανάκλισης	N	22	22	21	0,61	0,75	0,85
		Mean ± Std. Error	0,36 ± 0,19	0,14 ± 0,04	0,13 ± 0,04			
<b>p 1 vs 2</b>			0,16	0,76	0,76			
<b>p 1 vs 3</b>			0,30	0,10	0,29			
<b>p 2 vs 3</b>			0,79	0,23	0,31			
<b>Σύνολο</b>		N	55	52	47			
		Mean ± Std. Error	0,34 ± 0,12	0,26 ± 0,10	0,32 ± 0,15			

**N=** Αριθμός ασθενών, **Mean=** Μέσος όρος, **Std. Error=** Τυπικό σφάλμα

Σε όλους τους ασθενείς, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση της ΑΠΛ μεταξύ ύπτιας θέσης και ανάκλισης (Spearman's rho 0,69,  $p < 0,001$ ), μεταξύ ύπτιας και συγκοπής (Spearman's rho 0,61,  $p < 0,001$ ) και μεταξύ ανάκλισης και συγκοπής (Spearman's rho 0,78,  $p < 0,001$ ). Σε ασθενείς με θετική ΔΑΝ παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της ΑΠΛ στην ύπτια θέση και κατά τη την ανάκλιση (Spearman's rho 0,61,  $p < 0,001$ ) καθώς και μεταξύ των επιπέδων ΑΠΛ στην ανάκλιση και κατά τη συγκοπή (Spearman's rho 0,78,  $p < 0,001$ ). Επίσης, σε ασθενείς με θετική ΔΑΝ, σημειώθηκε θετική συσχέτιση και μεταξύ της ΑΠΛ στην ύπτια θέση και κατά τη συγκοπή (Spearman's rho 0,59,  $p$

<0,001). Κατά τη διάρκεια της ΔΑΝ, τόσο σε ύπτια, όσο και σε θέση ανάκλισης και κατά τη συγκοπή, δεν παρατηρήθηκε θετική ή αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΑΠΛ και Α2Α . Έχει παρατηρηθεί μόνο μια τάση για αντίστροφη συσχέτιση της ΑΠΛ, σε ύπτια θέση, με την χρονική στιγμή εκδήλωσης συγκοπής κατά τη ΔΑΝ (Spearman's rho -0,24, p=0,07) δηλαδή, χαμηλές τιμές ΑΠΛ σχετίστηκαν με καθυστερημένη θετική απάντηση στη ΔΑΝ.

Η βασική ΑΠΛ αλλά και η ΑΠΛ στην ανάκλιση, δεν παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με θετική έναντι αρνητικής ΔΑΔ. Οι τιμές της ΑΠΛ σε ύπτια θέση και ανάκλιση σε σχέση με την έκβαση της ΔΑΔ απεικονίζονται στον Πίνακα 14.

**Πίνακας 14. Συσχέτιση της ΑΠΛ σε ύπτια θέση και ανάκλιση με την έκβαση της ΔΑΔ**

ΔΑΔ (-,+)		ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ ΥΠΤΙΑ ( $\mu\text{M}$ )	ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ ΑΝΑΚΛΙΣΗ ( $\mu\text{M}$ )
Αρνητική	N	108	104
	Mean	0,22	0,24
	Std. Deviation	0,28	0,32
Θετική	N	16	15
	Mean	0,45	0,16
	Std. Deviation	1,12	0,16
Σύνολο	N	124	119
	Mean	0,25	0,23
	Std. Deviation	0,49	0,30

**N=** Αριθμός ασθενών, **Mean=** Μέσος όρος, **Std. Deviation=** Τυπική απόκλιση

Ωστόσο, ασθενείς με πολύ χαμηλή αδενοσίνη πλάσματος (στη χαμηλότερη από πέντε κατηγορίες που προσδιορίστηκαν βάσει επιπέδων ΑΠΛ), πιο συχνά παρουσίασαν θετική ΔΑΔ (αναλογία πιθανοτήτων [OR] 4,08, 95% Διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 1,40 με 13,13, p<0,05).

## 1.6 Αποτελέσματα από τη μελέτη των A2A υποδοχέων

Ο αριθμός A2A στα μονοκύτταρα των ασθενών της μελέτης, σε ύπτια θέση, συγκρίθηκε με τον αριθμό A2A 20 μαρτύρων, οι οποίοι και πάλι εξετάσθηκαν σε ύπτια θέση. Από τη σύγκριση αυτή προέκυψε ότι ασθενείς με συγκοπτικά επεισόδια εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο αριθμό A2A σε ύπτια θέση σε σχέση με υγιείς μάρτυρες,  $p < 0,001$ . Οι τιμές των A2A απεικονίζονται στον **Πίνακα 15**.

**Πίνακας 15. Σύγκριση των A2A σε ύπτια θέση μεταξύ ασθενών με συγκοπή και υγιών μαρτύρων**

		ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗΣ A2A MFI
Ασθενείς	N	124
	Mean	83,89
	Std. Deviation	144,95
Μάρτυρες	N	20
	Mean	1,58
	Std. Deviation	0,33
Σύνολο	N	144
	Mean	77,20
	Std. Deviation	140,72

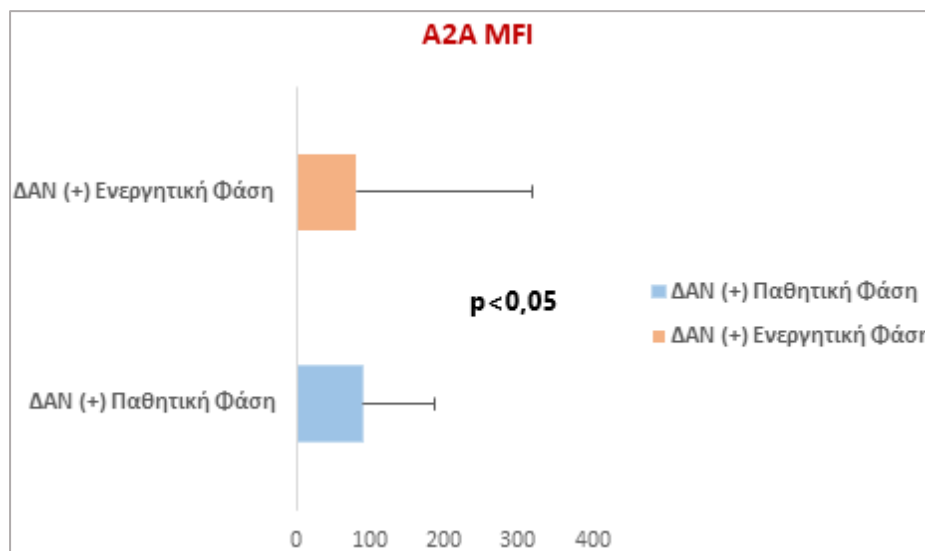
**N=** Αριθμός ασθενών, **Mean=** Μέσος όρος, **Std. Deviation=** Τυπική απόκλιση

Τα επίπεδα των A2A δεν φαίνεται να εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά σε ασθενείς με αρνητική ΔΑΝ έναντι αυτών με θετική ΔΑΝ ( $78,35 \pm 12,89$  έναντι  $82,68 \pm 26,96$ ,  $p=0,13$ ).

Μία αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ επιπέδων A2A και χρονικής στιγμής συγκοπής (Spearman's rho  $-0.38$ ,  $p=0.006$ ). Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με θετική ΔΑΝ, εκείνοι με έναρξη συγκοπής στη φάση πρόκλησης με ισοπρεναλίνη ( $> 20$  λεπτά), δηλαδή μεταγενέστερη έκφραση θετικής απάντησης, εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα A2A σε σχέση με αυτούς που

εκδήλωσαν θετική ΔΑΝ πρώιμα στην παθητική φάση της δοκιμασίας ( $80,88 \pm 238,98$  έναντι  $89,43 \pm 96,08$  MFI,  $p < 0,05$ ) (Εικόνα 18).

**Εικόνα 18: A2A και χρονική στιγμή θετικοποίησης της ΔΑΝ**



Σε σχέση με τις κλινικές μορφές συγκοπής, ασθενείς με συγκοπή θέσης, εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα υποδοχέων A2A της Αδενοσίνης σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΝΚΣ ( $p=0,04$ ). Δεν βρέθηκαν διαφορές στα επίπεδα υποδοχέων A2A της Αδενοσίνης μεταξύ των άλλων ομάδων (Πίνακας 16).



**Πίνακας 16: Επίπεδα A2A υποδοχέων της αδενοσίνης σε διαφορετικούς τύπους συγκοπής**

		<b>A2A Υποδοχείς Αδενοσίνης</b>	
<b>1</b>	<b>Νευροκαρδιογενής συγκοπή</b>	N	58
		Mean ± Std. Error	65,73 ± 13,32
<b>2</b>	<b>Συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα</b>	N	18
		Mean ± Std. Error	152,07 ± 96,10
<b>3</b>	<b>Συγκοπή Θέσης</b>	N	48
		Mean ± Std. Error	91,71 ± 15,23
<b>p 1 vs 2</b>			0,59
<b>p 1 vs 3</b>			<b>0,04</b>
<b>p 2 vs 3</b>			0,50
<b>Σύνολο</b>		N	124
		Mean ± Std. Error	85,49 ± 14,02

**N=** Αριθμός ασθενών, **Mean=** Μέσος όρος, **Std. Error=** Τυπικό σφάλμα

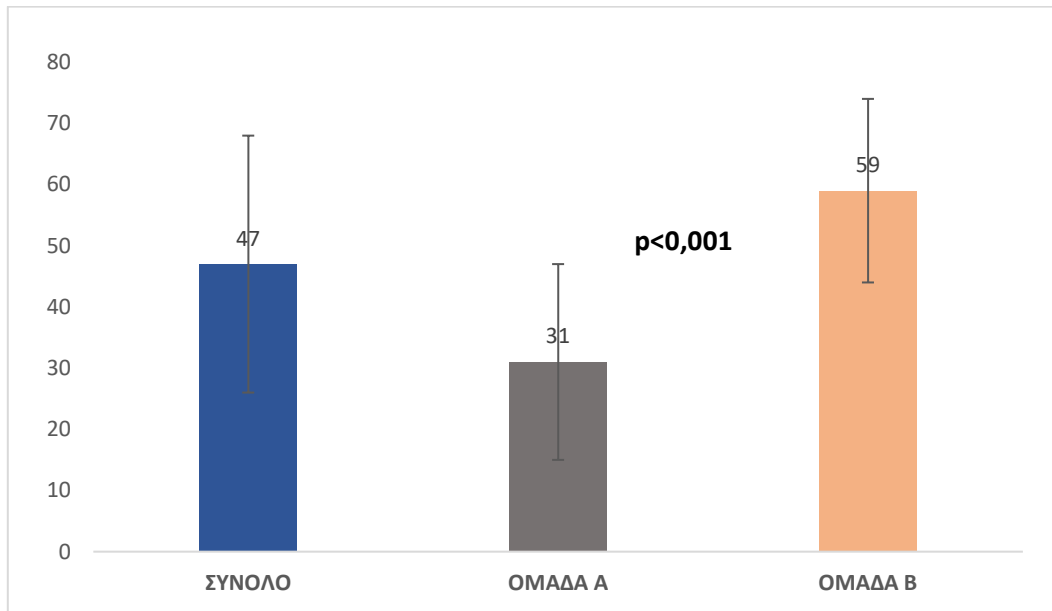
## **1.7 Αποτελέσματα από την υπερηχοκαρδιογραφική ανάλυση των αριστερών και δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων σε σχέση με την αδενοσίνη, τις ΔΑΝ και ΔΑΔ και την ηλικία έναρξης συγκοπής**

Οι ασθενείς της μελέτης μας υποβλήθηκαν σε πλήρη υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. Τα ευρήματα της υπερηχογραφικής ανάλυσης, συσχετίστηκαν με την ΑΠΛ σε ύπτια θέση, σε ανάκλιση και κατά τη συγκοπή, με τους Α2Α, την έκβαση στη ΔΑΝ και ΔΑΔ. Ο συνολικός πληθυσμός, προς καλύτερη ανάλυση των υπερηχογραφικών δεδομένων που θα μπορούσαν να συσχετίζονται με συγκεκριμένους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, διαχωρίστηκε σε δύο υποομάδες, ανάλογα με την ηλικία έναρξης των συγκοπτικών επεισοδίων και πιο συγκεκριμένα, η ομάδα Α συμπεριέλαβε ασθενείς με ηλικία έναρξης συγκοπής <35 έτη και η ομάδα Β >35 έτη. Αυτός ο διαχωρισμός, όπως έχει επεξηγηθεί και στη μεθοδολογία της μελέτης, πραγματοποιήθηκε καθώς φαίνεται από τη βιβλιογραφία ότι ασθενείς με πρωιμότερη εκδήλωση συγκοπής είναι δυνατόν να διαφέρουν ως προς τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της τελευταίας σε σχέση με έναρξη της συμπτωματολογίας σε γηραιότερους ασθενείς.<sup>(75)</sup>

Κατά τη στατιστική ανάλυση των επιπέδων ΑΠΛ σε ύπτια θέση, ανάκλιση και συγκοπή και σε σχέση με τα ευρήματα της υπερηχογραφικής μελέτης, δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις που θα μπορούσαν να έχουν συγκεκριμένη παθοφυσιολογική ερμηνεία. Σε ανάλογα συμπεράσματα οδήγησε και η επεξεργασία των δεδομένων όσον αφορά στους Α2Α και την έκβαση της ΔΑΔ, χωρίς να υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις αυτών με τις υπερηχογραφικές μετρήσεις.

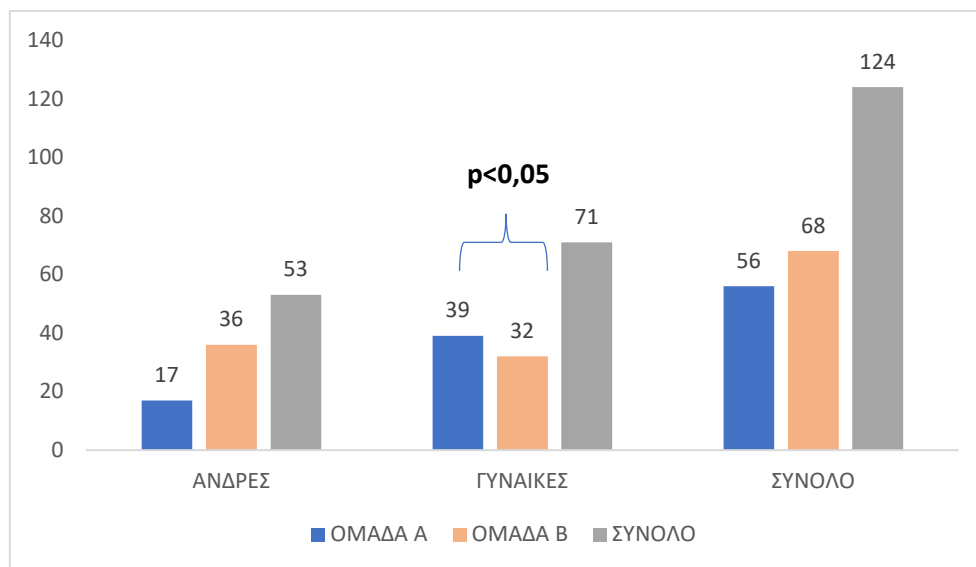
Η μέση ηλικία του συνολικού πληθυσμού ήταν  $47 \pm 21$  έτη, της ομάδας A  $31 \pm 16$  έτη και της ομάδας B  $59 \pm 15$  έτη,  $p < 0,001$  (Εικόνα 19).

**Εικόνα 19: Μέση ηλικία ασθενών ανά υποομάδα ηλικίας έναρξης συγκοπής**



Από τους 124 ασθενείς, 56 ανήκαν στην ομάδα Α και 68 στην ομάδα Β. Από τους 56 ασθενείς της ομάδας Α, 39 ήταν γυναίκες ενώ από τους 68 ασθενείς της ομάδας Β, 32 ήταν γυναίκες,  $p < 0,05$  (Εικόνα 20).

**Εικόνα 20: Αριθμός ασθενών ανά ομάδα ηλικίας έναρξης συγκοπής, ανά φύλο**

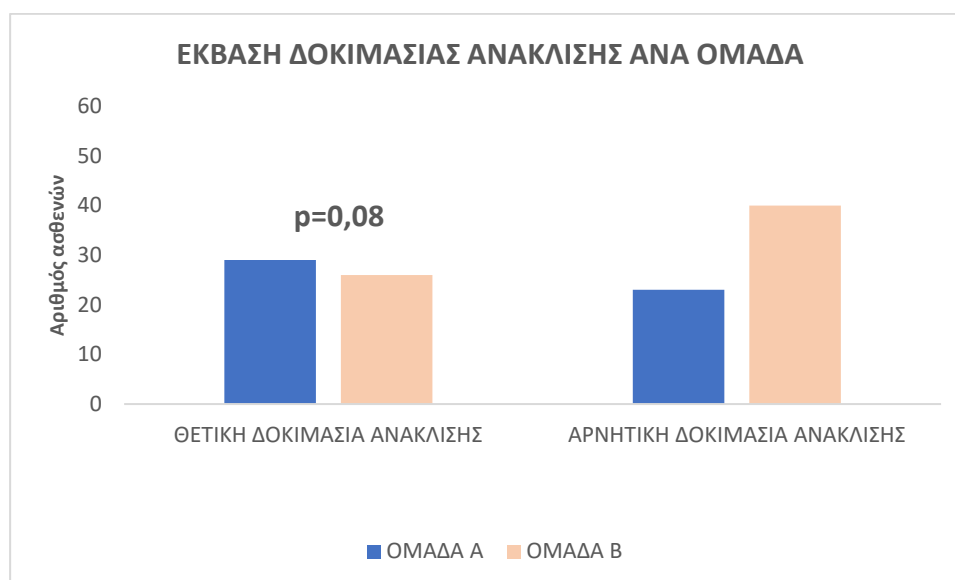


Στους ασθενείς που διερευνήθηκαν, καταγράφηκαν και οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τυχόν συννοσηρότητες, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα ευρήματα της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης. Το 24% των ασθενών έπασχε από αρτηριακή υπέρταση, το 21% από υπερλιπιδαιμία και το 15% από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επίσης, όσον αφορά στην αρτηριακή υπέρταση, καταχωρήθηκε η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς, καθώς θα μπορούσε να τροποποιήσει την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών, τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και την έκβαση της ΔΑΝ. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς απήχαν από τη λήψη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής τις τελευταίες τουλάχιστον 24 ώρες, οπότε τόσο η ΔΑΝ όσο και η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη που διενεργήθηκε πριν από αυτήν, δεν επηρεάστηκαν ιδιαίτερα από τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Επιπλέον, το 50% του συνόλου των ασθενών δεν ελάμβαναν καμία αντιυπερτασική αγωγή. Μεταξύ των αντιυπερτασικών, ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών ελάμβανε συνδυασμό αντιυπερτασικής αγωγής, β-αποκλειστές και ανταγωνιστές μετατρεπτικού ενζύμου ή υποδοχέων της

αγγειοτενσίνης II, χωρίς ωστόσο να σημειώνεται στατιστικώς σημαντική διαφορά της μιας κατηγορίας ή συνδυασμού έναντι της άλλης.

Η έκβαση κατά τη ΔΑΝ συνεκτιμήθηκε με τα υπερηχογραφικά ευρήματα που προέκυψαν από τον διαχωρισμό των ασθενών σε υποομάδες με βάση την ηλικία έναρξης συγκοπής, καθώς πιθανές συσχετίσεις θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν συγκεκριμένους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανά ομάδα και ανά έκβαση της ΔΑΝ. Από τα ευρήματα της ΔΑΝ, παρατηρήθηκε τάση θετικότητάς της στην ομάδα Α σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Β (56 έναντι 39%,  $p=0.08$ ) (**Εικόνα 21**).

**Εικόνα 21: Έκβαση δοκιμασίας ανάκλισης, αριθμός ασθενών ανά ομάδα**

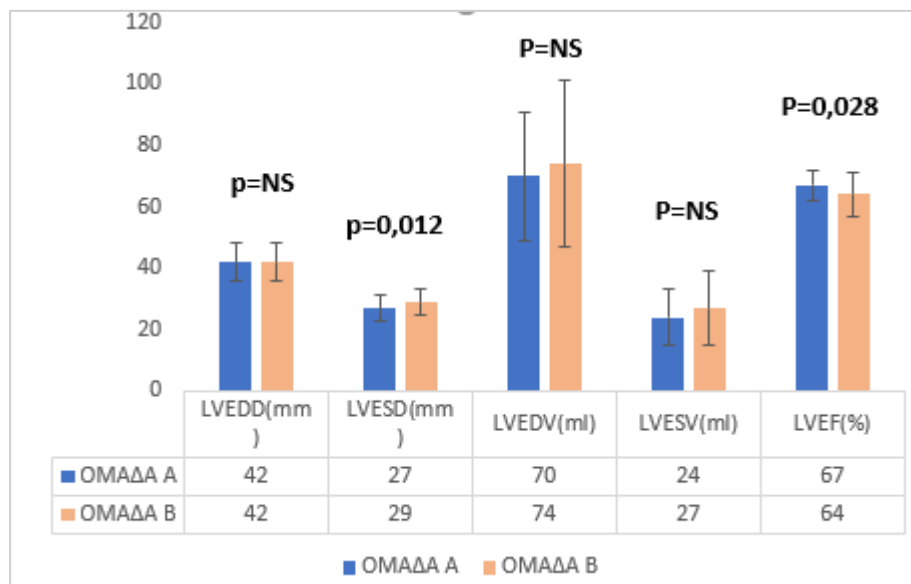


Στα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα από τη μελέτη της αριστερής κοιλίας (LV) των ασθενών, ανά υποομάδα παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα:

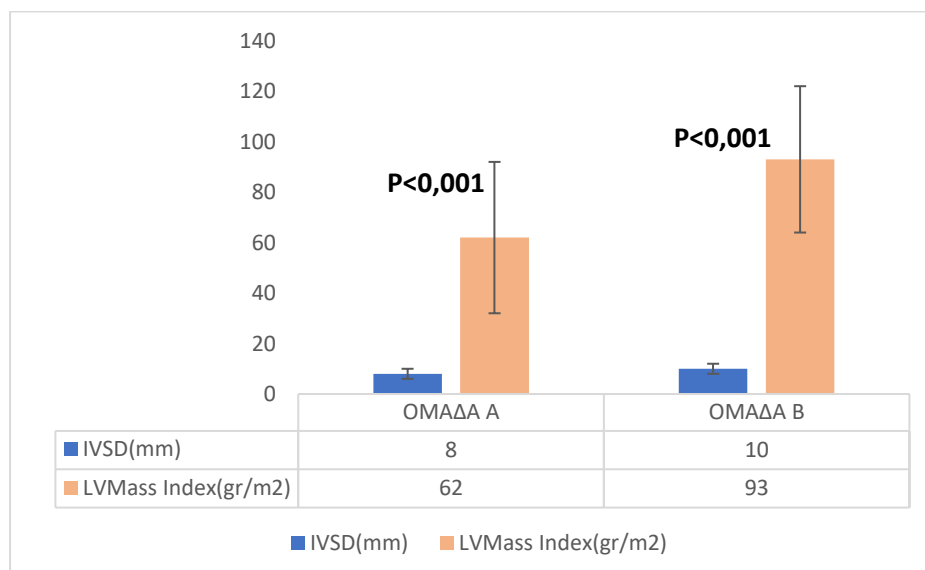
Η ομάδα Α εμφάνισε μικρότερη τελοσυστολική διάμετρο σε σχέση με την ομάδα Β ( $27\pm 4$  έναντι  $29\pm 4$  mm,  $p=0,012$ ) ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας στις δύο ομάδες. Το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος εμφανίστηκε στατιστικώς σημαντικά μικρότερο στην ομάδα Α σε σχέση με την ομάδα Β ( $8\pm 2$  έναντι  $10\pm 2$  mm,  $p<0,001$ ) και ανάλογα ευρήματα προέκυψαν ως προς τον δείκτη μάζας της

αριστερής κοιλίας,  $62 \pm 30$  στην ομάδα A σε σχέση με  $93 \pm 29$  g/m<sup>2</sup> στην ομάδα B,  $p < 0,001$ . Η συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας όπως αυτή εκφράζεται από το κλάσμα εξώθησης, EF%, ήταν υψηλότερη στην ομάδα A,  $67 \pm 5\%$  σε σχέση με την ομάδα B με EF  $64 \pm 7\%$ ,  $p = 0,028$  (Εικόνα 22, Εικόνα 23).

**Εικόνα 22: Διαστάσεις και συστολική απόδοση αριστερής κοιλίας, ανά ομάδα**



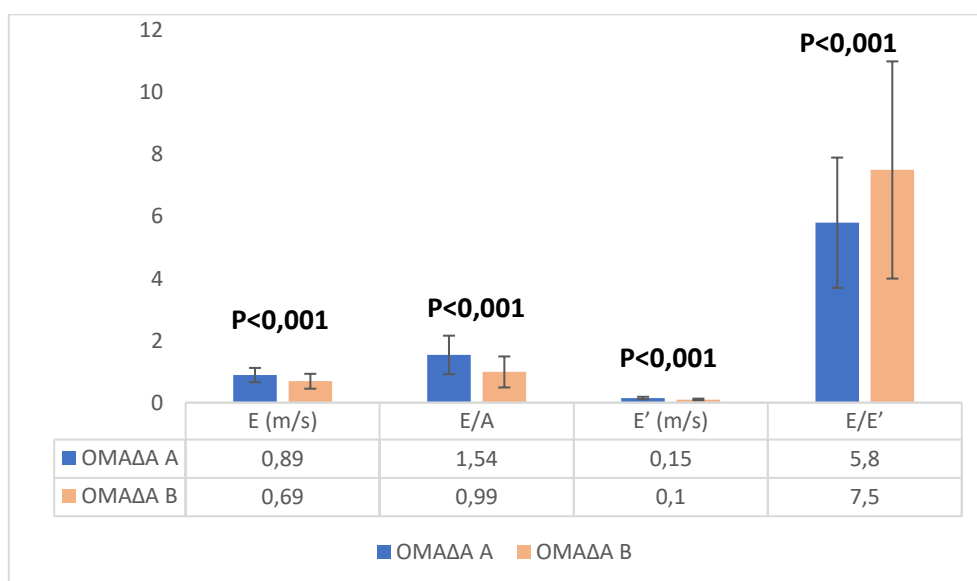
**Εικόνα 23: Μάζα και πάχος τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας, ανά ομάδα**



Από τη μελέτη της αριστερής κοιλίας με νεότερες τεχνικές, η επιμήκης παραμόρφωση υπολογίστηκε στην ομάδα A και την ομάδα B, χωρίς όμως να σημειώνεται στατιστικώς σημαντική διαφορά ( $-21,8 \pm 5,1\%$  έναντι  $-19,0 \pm 2,7\%$ ).

Ως προς τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, η ομάδα A χαρακτηρίστηκε από καλύτερη διαστολική λειτουργία σε σχέση με την ομάδα B. Έτσι, στην ομάδα A παρατηρήθηκε υψηλότερο κύμα E, καλύτερος λόγος E/A, και χαμηλότερο E' από τις μετρήσεις του ιστικού Doppler στον μιτροειδικό δακτύλιο. Επιπλέον, οι διαστολικές πιέσεις πλήρωσης εκφραζόμενες από το E/E' ήταν χαμηλότερες στην ομάδα A σε σχέση με την ομάδα B ( $5,8 \pm 2,1$  έναντι  $7,5 \pm 3,5$ ,  $p < 0,001$ ). Σχετικά με τον χρόνο επιβράδυνσης DT, δεν παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, ωστόσο και πάλι μετρήθηκε σχετικά χαμηλότερος στην ομάδα A σε σχέση με την ομάδα B,  $212 \pm 64$  έναντι  $223 \pm 59$  msec, αντίστοιχα (Εικόνα 24).

**Εικόνα 24: Μετρήσεις διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας, ανά ομάδα**

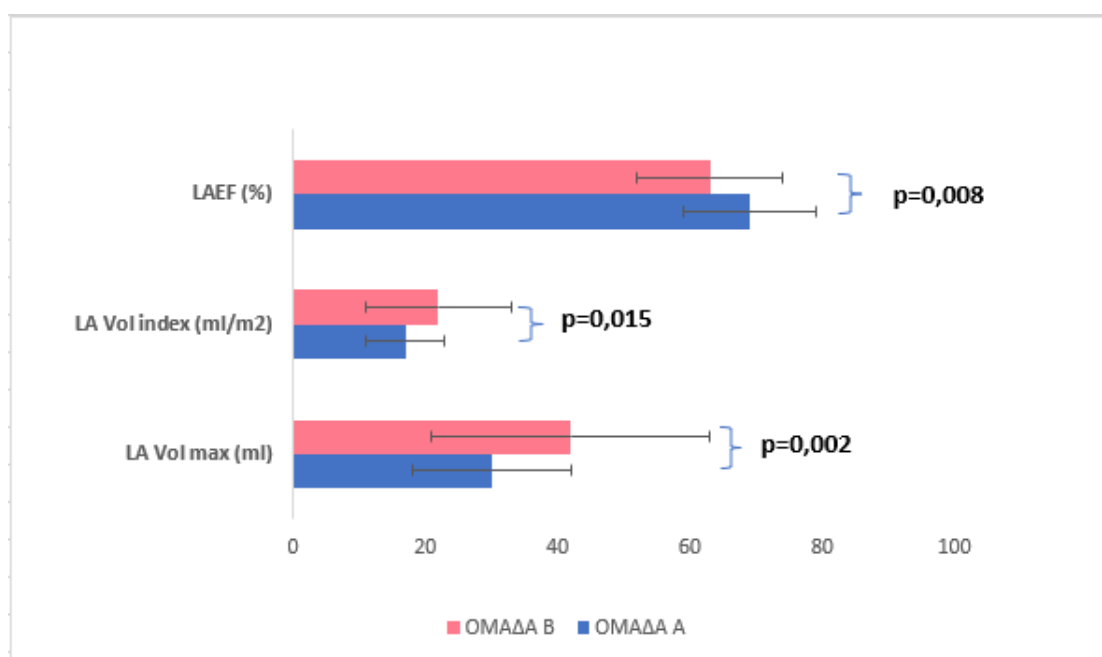


Ιδιαίτερη θέση στην υπερηχογραφική μελέτη του πληθυσμού μας, κατέχουν οι μετρήσεις από την μελέτη του αριστερού κόλπου (LA), στα πλαίσια εκτίμησης των ιδιοτήτων του αλλά και ως εκτίμηση του προφορτίου των ασθενών πριν την διενέργεια της δοκιμασίας Ανάκλισης. Οι μετρήσεις και πάλι

εκτιμήθηκαν στις δύο ομάδες που δημιουργήθηκαν βάσει της ηλικίας έναρξης της συγκοπής.

Ο μέγιστος όγκος του αριστερού κόλπου υπολογίστηκε χαμηλότερος στην ομάδα A σε σχέση με την ομάδα B, πιο συγκεκριμένα στην ομάδα A  $30 \pm 12$  έναντι  $42 \pm 21$  ml στην ομάδα B,  $p=0,002$ . Ο δείκτης όγκου αριστερού κόλπου/ δείκτη επιφανείας σώματος, ήταν και πάλι μικρότερος στην ομάδα A  $17 \pm 6$  σε σχέση με την ομάδα B που είναι  $22 \pm 11$  ml/m<sup>2</sup>,  $p=0,015$ . Ως εκ τούτου, προκύπτει ότι οι ασθενείς της ομάδας A χαρακτηρίζονται από χαμηλότερο προφορτίο σε σχέση με εκείνους της ομάδας B. Η ομάδα A εμφάνισε καλύτερη συστολική απόδοση του αριστερού κόλπου σε σχέση με την ομάδα B ( $69 \pm 10$  έναντι  $63 \pm 11$  %,  $p=0,008$ ) (Εικόνα 25).

**Εικόνα 25: Μετρήσεις από τη μελέτη του αριστερού κόλπου, ανά ομάδα**

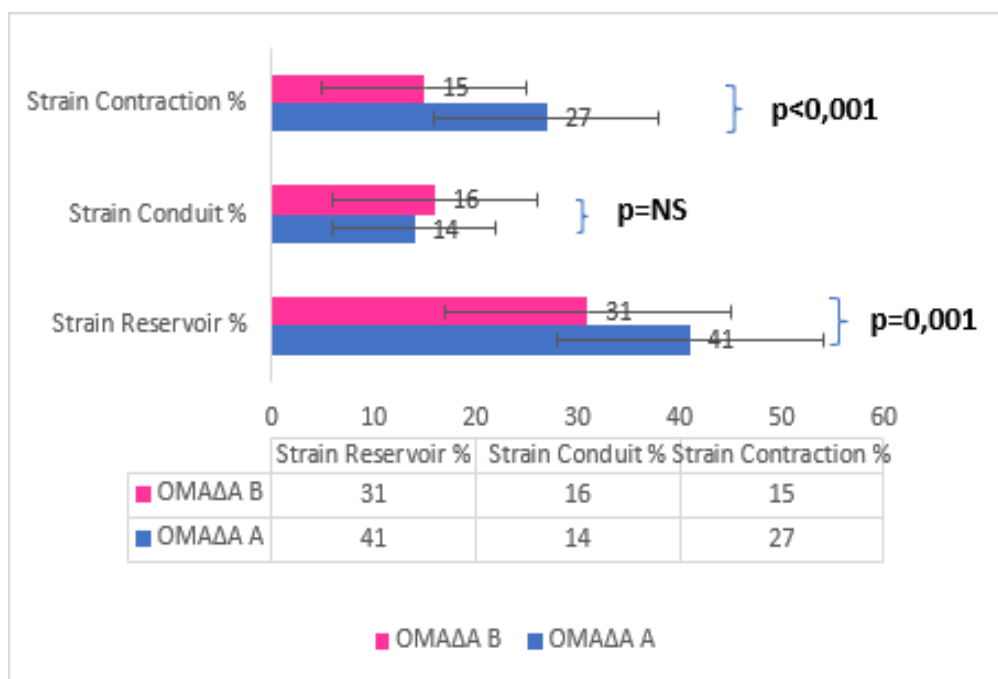


Για τη μελέτη του αριστερού κόλπου, όπως έχει ήδη περιγραφεί, χρησιμοποιήθηκαν και νεώτερες τεχνικές που αφορούν στην χρήση του 2D speckle tracking. Η μέγιστη παραμόρφωση του αριστερού κόλπου εκτιμήθηκε στην φάση του reservoir (λειτουργία δεξαμενής) ενώ υπολογίστηκαν και τα conduit (λειτουργία αγωγού) και booster/ contractile (φάση συστολής) του αριστερού κόλπου.



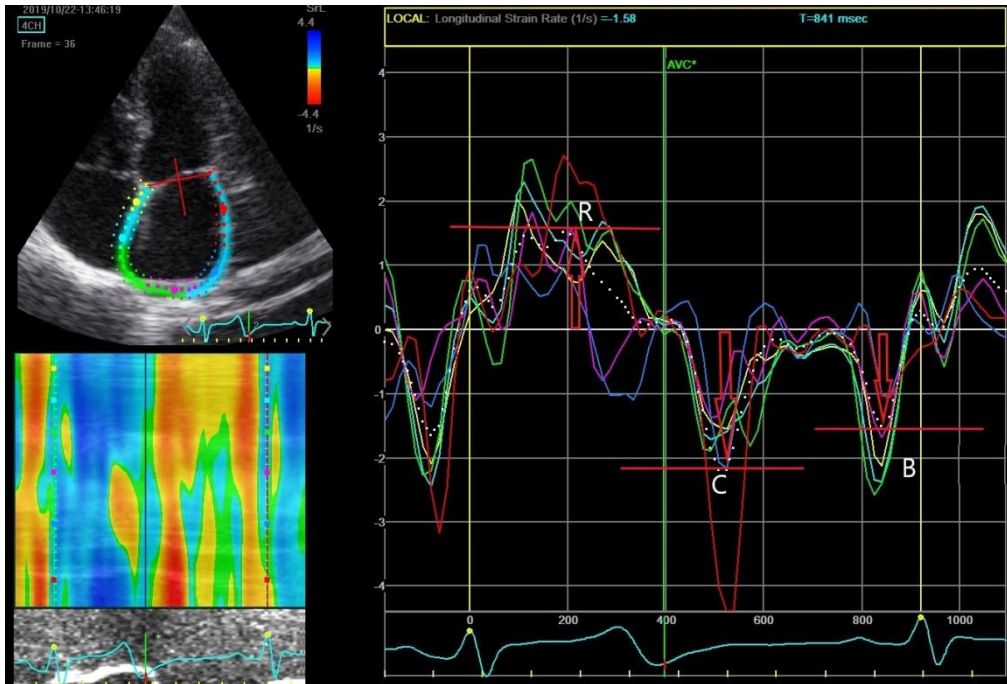
Το Reservoir και το Contraction του αριστερού κόλπου εμφανίστηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα A σε σχέση με την ομάδα B ( $41 \pm 13$  έναντι  $31 \pm 14$  %,  $p=0,001$  και  $27 \pm 11$  έναντι  $15 \pm 10$  %,  $p<0,001$ ), αντίστοιχα. Στην φάση του Conduit, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, με τιμές  $14 \pm 8\%$  για την ομάδα A και  $16 \pm 10\%$  για την ομάδα B (Εικόνα 26).

**Εικόνα 26: Μετρήσεις με 2D Speckle Tracking, Strain στον αριστερό κόλπο, ανά ομάδα**

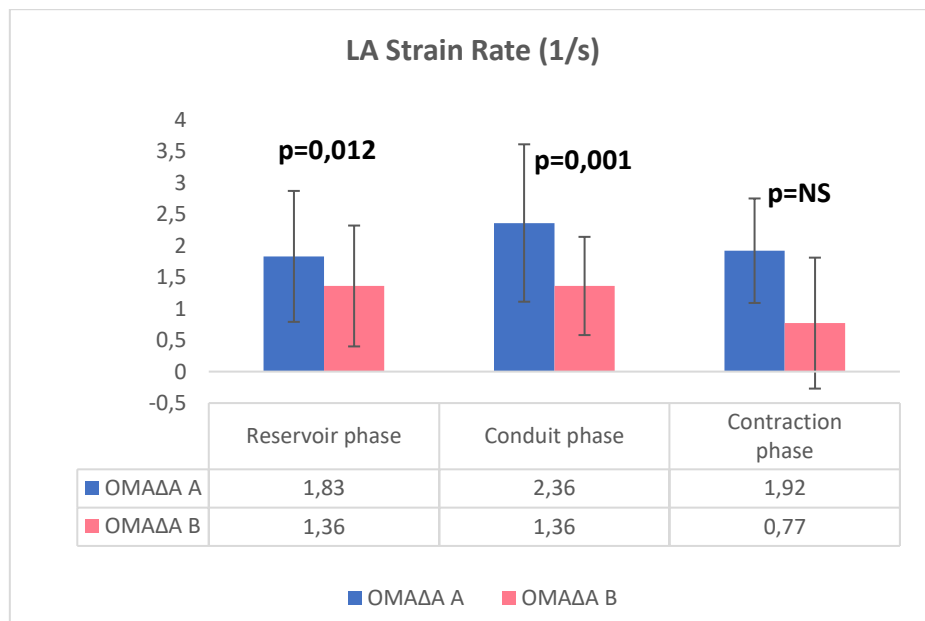


Επίσης, με 2D Speckle Tracking στον αριστερό κόλπο, υπολογίστηκε και το Strain rate στις αντίστοιχες φάσεις. Κατά την φάση reservoir και conduit, η ομάδα A παρουσίασε υψηλότερες τιμές Strain rate σε σχέση με την ομάδα B ( $1,83 \pm 1,04$  έναντι  $1,36 \pm 0,96$  1/s,  $p=0,012$  και  $2,36 \pm 1,25$  έναντι  $1,36 \pm 0,78$  1/s,  $p=0,001$ ), αντίστοιχα. Από τις τιμές των strain και strain rate του αριστερού κόλπου, φαίνεται ότι η ομάδα A εμφανίζει καλύτερες μηχανικές ιδιότητες αριστερού κόλπου σε σχέση με την ομάδα B (Εικόνα 27, Εικόνα 28).

**Εικόνα 27: Μελέτη επιμήκου παραμόρφωσης αριστερού κόλπου/ strain rate με 2D Speckle Tracking**



**Εικόνα 28: Μετρήσεις με 2D Speckle Tracking, Strain Rate, στον αριστερό κόλπο, ανά ομάδα**



Οι μεταβολές στις μετρήσεις μεταξύ των παρατηρητών, inter-observer και intra-observer για τις μετρήσεις του strain και strain rate στον αριστερό κόλπο, απεικονίζονται στον **πίνακα 17**.

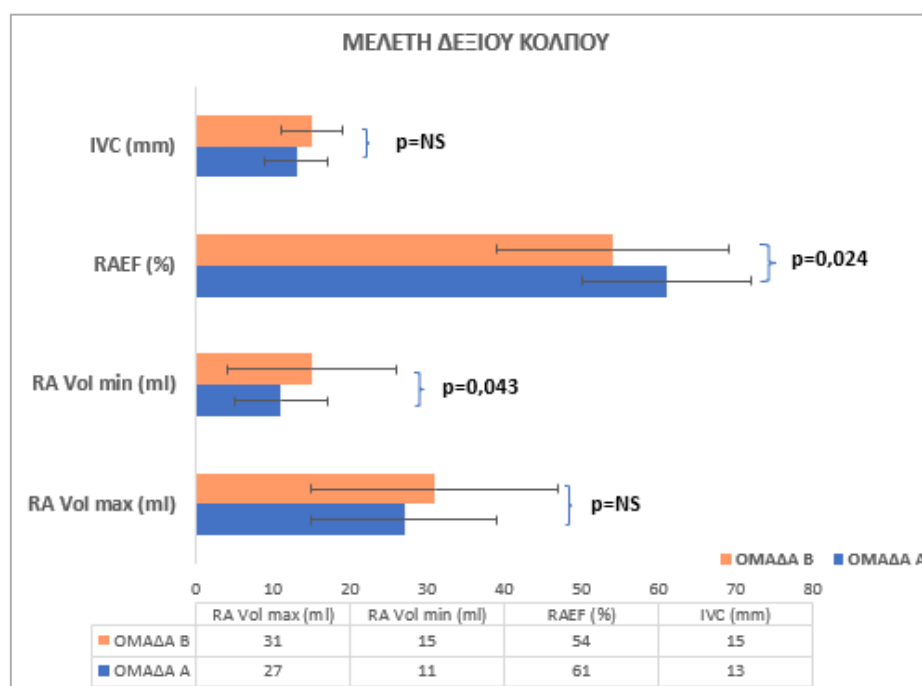
**Πίνακας 17: Inter-observer και intra-observer (variability) μεταβλητότητα στις μετρήσεις του αριστερού κόλπου**

	Inter-observer variability		Intra-observer variability	
	Intra-class correlation	95% CI	Intra-class correlation	95% CI
<b>LA strain</b>	0.971	0.873-0.995	0.858	0.493-0.955
<b>LA strain rate</b>	0.890	0.661-0.978	0.890	0.761-0.968

Από τη μελέτη της δεξιάς κοιλίας (RV), δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις, μεταξύ των δύο ομάδων. Από τη μέτρηση στη βάση της δεξιάς κοιλίας, η διάμετρος στην ομάδα A ήταν  $30 \pm 6$ mm και στην ομάδα B  $31 \pm 7$ mm. Η μετατόπιση του τριγωνχινικού δακτυλίου TAPSE σε cm, υπολογίστηκε σε  $2,27 \pm 0,28$ cm στην ομάδα A και στην ομάδα B  $2,22 \pm 0,42$ cm. Η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας εκτιμήθηκε έμμεσα από την συστολική πίεση της πνευμονικής PASP. Η τελευταία, μετρήθηκε  $19,5 \pm 5,6$  και  $19,7 \pm 7,6$  mmHg αντίστοιχα στις δύο ομάδες, μην παρουσιάζοντας στατιστικώς σημαντική διαφορά.

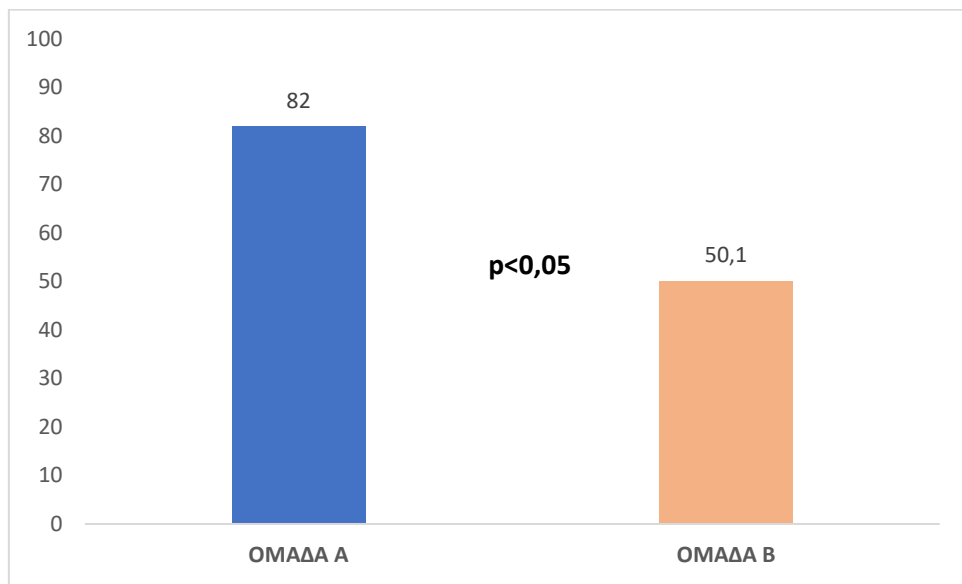
Από τις μετρήσεις του δεξιού κόλπου (RA), δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς τον μέγιστο όγκο (RA vol max) και ως προς την διάμετρο της κάτω κοίλης φλέβας, η οποία αποτελεί έμμεσο δείκτη των πιέσεων πλήρωσης του δεξιού κόλπου. Στην ομάδα A ο ελάχιστος όγκος του δεξιού κόλπου (RA vol min) σε ml και η συστολική απόδοση του δεξιού κόλπου (RAEF %), εμφάνισαν στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα B ( $11 \pm 6$  έναντι  $15 \pm 11$ ,  $p=0,043$  και  $61 \pm 11$  έναντι  $54 \pm 15$ ,  $p=0,024$ , αντίστοιχα). Οι επιμέρους μετρήσεις, ανά ομάδα, απεικονίζονται συγκεντρωτικά στην **εικόνα 29**.

**Εικόνα 29: Μετρήσεις από τη μελέτη στον δεξιό κόλπο, ανά ομάδα**



Όταν ο πληθυσμός της μελέτης χωρίστηκε σε δύο επιπλέον ομάδες ανάλογα με τον αριθμό των υποτροπών συγκοπτικών επεισοδίων (<3 έναντι >3 σε αριθμό), διαπιστώθηκε ότι το 82,0% των ασθενών στην Ομάδα Α (έναρξη συγκοπής σε ηλικία <35 έτη) παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά περισσότερες υποτροπές (> 3) έναντι 50,1% στην Ομάδα Β (έναρξη συγκοπής σε ηλικία >35 έτη), (odds ratio [OR] 3,6, 95% Διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 1,47 με 8,23,  $p < 0,05$ ). Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι ασθενείς με έναρξη της συγκοπής πρώιμα, σε ηλικία < 35 έτη, εμφανίζουν μεγαλύτερο αριθμό υποτροπών (**Εικόνα 30**).

**Εικόνα 30: Συχνότητα % >3 υποτροπών, ανά ομάδα**



## 2. Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα που έχουν προκύψει από την ερευνητική μας μελέτη, αφορούν στα αποτελέσματα των ΑΠΛ, ΔΑΝ, ΔΑΔ και Α2Α, σε σχέση με τις κλινικές μορφές συγκοπής.

Ειδικότερα, σε ασθενείς χωρίς ή με ελάχιστη πρόδρομη συμπτωματολογία, παρατηρήθηκαν πολύ υψηλότερα επίπεδα ΑΠΛ τη στιγμή της συγκοπής κατά τη ΔΑΝ, τόσο συγκρινόμενα με αυτά των ασθενών με ΝΚΣ ( $p=0,03$ ) όσο και σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα ασθενών με συγκοπή θέσης ( $p=0,02$ ) (**Πίνακας 9, Εικόνα 12**). Επιπλέον, στην ίδια ομάδα ασθενών, παρατηρήθηκε αύξηση της ΑΠΛ από την ύπτια θέση ως τη συγκοπή ( $p=0,04$ ) και μια τάση αύξησης της ΑΠΛ από τη θέση ανάκλισης σε σχέση με τη συγκοπή ( $p=0,08$ ) (**Πίνακας 9, Εικόνα 13**).

Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνουν ότι η ΑΠΛ δεν είναι μόνο ένας σημαντικός παράγοντας που μπορεί να προκαλέσει συγκοπή, όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες από άλλους ερευνητές<sup>(34, 35, 53)</sup>, αλλά επίσης ότι η κλινική εκδήλωση της συγκοπής εξαρτάται πιθανώς από τα επίπεδα και τον ρυθμό μεταβολής της κυκλοφορούσας ΑΠΛ. Οι δύο ομάδες, η ΝΚΣ και η συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα, χαρακτηρίζονται από παρόμοια βασικά επίπεδα ΑΠΛ ωστόσο, επιδεικνύουν διαφορετικά προφίλ απελευθέρωσης ΑΠΛ κατά τη διάρκεια της ΔΑΝ. Η σταδιακή απελευθέρωση αδρενοσίνης σε ασθενείς με ΝΚΣ δύναται να παρέχει τον κρίσιμο χρόνο για την ανάπτυξη πρόδρομων συμπτωμάτων, ενώ στην ομάδα της συγκοπής χωρίς πρόδρομη συμπτωματολογία, τα ταχέως παραγόμενα υψηλά επίπεδα ΑΠΛ, οδηγούν σε αιφνίδια συμπτωματολογία με απουσία πρόδρομων συμπτωμάτων.

Η υπερβολική απελευθέρωση της ΑΠΛ στην ομάδα των ασθενών με συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα είναι πιθανόν ικανή να ενεργοποιήσει τόσο τους υποδοχείς Α1Α όσο και τους Α2Α. Άλλωστε, γνωρίζουμε ότι σε υψηλές συγκεντρώσεις ΑΠΛ ( $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ ) ενεργοποιούνται όλοι οι υποδοχείς αδρενοσίνης (Α1Α και Α2Α, **βλ. Εικόνα 5**)<sup>(49, 56, 61, 95)</sup>, προάγοντας συνεργική δράση αγγειοδιαστολής και καρδιοκαταστολής κατά τη συγκοπή και κατά την έκβαση θετικής ΔΑΝ. Από την άλλη πλευρά, στην περίπτωση της νευροκαρδιογενούς συγκοπής, η μικρότερη και βραδύτερη αύξηση της ΑΠΛ,

φαίνεται να δρα κυρίως μέσω της ενεργοποίησης των A2A που εντοπίζονται στο αγγειακό τοίχωμα, προκαλώντας κυρίως αγγειοκαταστολή και υπόταση. Αυτό αποτελεί εύρημα που έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία και χαρακτηρίζει ασθενείς με τυπική νευροκαρδιογενή συγκοπή.<sup>(54, 61, 96)</sup>

Στη συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα, με βάση τη βιβλιογραφία, τα βασικά ΑΠΛ είναι γενικά χαμηλά. Ανάλογα χαμηλή αναμένεται και η έκφραση των A2A υποδοχέων της αδενοσίνης.<sup>(54, 57, 97)</sup> Στη δική μας μελέτη, δεν επιβεβαιώθηκε η υπόθεση ότι η απουσία πρόδρομων συμπτωμάτων χαρακτηρίζει ασθενείς με «χαμηλή αδενοσίνη», ενώ οι ασθενείς με πρόδρομα είναι ασθενείς με «υψηλή αδενοσίνη», όπως προκύπτει από την υπάρχουσα βιβλιογραφία.<sup>(57, 61, 98)</sup> Επίσης, οι βασικές τιμές A2A, δεν φάνηκε να συσχετίζονται στη μελέτη μας με την παρουσία ή όχι πρόδρομης συμπτωματολογίας. Τα αποτελέσματά μας είναι συμβατά κυρίως με την υπόθεση της ενεργοποίησης των υποδοχέων ως αποτέλεσμα της υπερβολικής απελευθέρωσης της αδενοσίνης αντί της ανοδικής ρύθμισης των υποδοχέων λόγω των πολύ χαμηλών αρχικών τιμών κυκλοφορίας της ΑΠΛ.<sup>(55)</sup>

Επιπλέον, δε φάνηκε σημαντική εξάρτηση μεταξύ πρόδρομων συμπτωμάτων και των ΔΑΔ και ΔΑΝ, πέραν μίας τάσης αρνητικής ΔΑΝ σε ασθενείς δίχως πρόδρομη συμπτωματολογία,  $p=0,08$  (**Πίνακας 8, Εικόνες 9 ,10**). Αυτή η ασθενής συσχέτιση μεταξύ απουσίας πρόδρομων συμπτωμάτων και αρνητικής ΔΑΝ, έχει περιγραφεί και στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.<sup>(57)</sup>

Παρόλο που σε άτομα με ΝΚΣ και συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα η ΑΠΛ αυξάνεται στατιστικώς σημαντικά στην ανάκλιση, υποδηλώνοντας την ενεργό συμμετοχή της αδενοσίνης στο μηχανισμό της συγκοπής, καμία μεταβολή δεν παρατηρήθηκε ως προς την ΑΠΛ στην ομάδα ασθενών με συγκοπή θέσης, υποδηλώνοντας έναν διαφορετικό μηχανισμό ενεργοποίησης της συγκοπής σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>(95)</sup> Αυτό το εύρημα έρχεται σε συμφωνία με την επικρατούσα θεωρία των προσαγωγών και απαγωγών νευρογενών αντανεκλαστικών που κυριαρχούν στον μηχανισμό της συγκοπής θέσης, σε αντίθεση με την ΝΚΣ συγκοπή όπου η αδενοσίνη και οι υποδοχείς διαδραματίζουν τον κεντρικό ρόλο.<sup>(95, 98)</sup>

Όσον αφορά στη σχέση μεταξύ ΔΑΝ, ΔΑΔ και διαφορετικών κλινικών μορφών συγκοπής, υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις μόνο στην κατηγορία της συγκοπής θέσης. Η ΔΑΔ, πιο συχνά είχε θετική έκβαση στη

συγκοπή θέσης, σε σχέση με τους άλλους τύπους συγκοπής, αναλογία πιθανοτήτων OR 4,15 (1,43- 11,30),  $p=0,013$  (**Πίνακας 10, Εικόνα 14**). Στην ίδια κατηγορία ασθενών, η ΔΑΝ εμφανίστηκε επίσης πιο συχνά θετική, OR 2,41 (1,16- 5,31),  $p=0,02$  (**Πίνακας 11, Εικόνα 15**). Επιπλέον, από την εκτίμηση των διαφόρων τύπων θετικής ΔΑΝ, προέκυψε ότι η θετική καρδιοκατασταλτική απάντηση ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με συγκοπή θέσης, OR 3,40, 95% CI 1,05 - 9,56,  $p=0,04$  (**Εικόνα 16**).

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες έχουν αναφέρει παρόμοιο υψηλό ποσοστό θετικής απάντησης στη ΔΑΝ σε συγκοπή θέσης.<sup>(99)</sup> Η ΝΚΣ και η συγκοπή θέσης, φαίνεται ότι μοιράζονται έναν κοινό αντανακλαστικό μηχανισμό που διαφέρει μόνο ως προς τον πυροδοτικό παράγοντα και το προσαγωγό τμήμα του αντανακλαστικού τόξου. Επομένως, θα μπορούσαμε να προβλέψουμε ένα υψηλό ποσοστό θετικών ΔΑΝ σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, το υψηλό ποσοστό θετικής ΔΑΔ, δεν έχει αναφερθεί προηγουμένως στη συγκοπή θέσης. Από τις μελέτες ISSUE 2 και ISSUE 3, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ιστορικό συγκοπής θέσης, παρουσίασαν επεισόδιο ασυστολίας καταγεγραμμένο στο ILR.<sup>(10, 41, 98)</sup> Ασυστολικές παύσεις τεκμηριώθηκαν επίσης σε μια σειρά αναφορών περιπτώσεων (case reports) που είχαν συγκοπή θέσης.<sup>(100-102)</sup> Κατά συνέπεια, η καρδιοαναστολή αναμένεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό της συγκοπής θέσης. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει το υψηλό ποσοστό θετικής ΔΑΔ καθώς και το υψηλότερο ποσοστό θετικής καρδιοανασταλτικής ΔΑΝ σε αυτή την ομάδα ασθενών όπως προέκυψε από τα ευρήματα της μελέτη μας.<sup>(34)</sup> Αναμφίβολα χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση ως προς τον ρόλο της ΑΠΛ στη συγκοπή θέσης, καθώς αποτελεί πεδίο το οποίο δεν έχει διερευνηθεί πλήρως.<sup>(23)</sup>

Κατά τη σύγκριση της βασικής ΑΠΛ των ασθενών με συγκοπή με την ΑΠΛ υγιών μαρτύρων, όπως επιβεβαιώνεται και από τη βιβλιογραφία,<sup>(55)</sup> παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη ΑΠΛ στους ασθενείς με συγκοπή (**Πίνακας 12**). Τα βασικά επίπεδα ΑΠΛ σε ύπτια θέση δεν συσχετίστηκαν στη μελέτη μας με την κλινική μορφή συγκοπής. Ωστόσο, σε όλους τους ασθενείς όπως και στην περίπτωση ασθενών με θετική ΔΑΝ, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση της ΑΠΛ από την ύπτια θέση ως τη θέση



ανάκλισης, από την ανάκλιση ως τη συγκοπή αλλά και από την ύπτια θέση ως και κατά τη διάρκεια της συγκοπής. Αυτό το εύρημα έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία και επιβεβαιώνει για μία ακόμη φορά τον σημαντικό ρόλο της αύξησης της αδενοσίνης ως βασικού πυροδότη εκδήλωσης της συγκοπής και θετικοποίησης της ΔΑΝ.<sup>(54, 56)</sup> Ειδικότερα, ασθενείς με θετική αγγειοκατασταλτικού τύπου απάντηση, εμφάνισαν μία στατιστικώς σημαντική αύξηση στα επίπεδα ΑΠΛ από την ύπτια στη θέση ανάκλισης ( $p=0,002$ ) αλλά και στατιστικώς σημαντική αύξηση από την ύπτια θέση ως τη συγκοπή ( $p=0,01$ ). Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη θεωρία της αύξησης ΑΠΛ σε τέτοια συγκέντρωση, ώστε βρίσκοντας κορεσμένους τους A1A, να επιδρά κυρίως μέσω ενεργοποίησης των A2A. Οι τελευταίοι, δρώντας κυρίως στο αγγειακό τοίχωμα, επιφέρουν αγγειοδιαστολή, υπόταση και κατά συνέπεια αγγειοκαταστολή κατά τη θετική ΔΑΝ (**Πίνακας 13**).<sup>(16, 54, 61)</sup>

Επίσης, ασθενείς της μελέτης μας με πολύ χαμηλή βασική ΑΠΛ (στην χαμηλότερη από τις πέντε κατηγορίες που προσδιορίστηκαν), πιο συχνά παρουσίασαν θετική ΔΑΔ (αναλογία πιθανοτήτων [OR] 4,08, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 1,40-13,13,  $p<0,05$ ), εύρημα το οποίο έχει παρατηρηθεί και σε προγενέστερες μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, σε αυτές τις μελέτες, χαμηλή βασική ΑΠΛ συνδέθηκε με θετική ΔΑΔ και αρνητική ΔΑΝ. Επιπλέον, σε ασθενείς με συγκοπή, θετική ΔΑΔ και παρουσία ιδιοπαθούς παροξυντικού κολποκοιλιακού αποκλεισμού, παρατηρήθηκε ακόμη και 4 φορές χαμηλότερη βασική ΑΠΛ σε σύγκριση με ασθενείς που εκδήλωσαν ασυστολία στα πλαίσια τυπικής ΝΚΣ.<sup>(1, 53, 54, 59)</sup>

Τέλος, σχετικά με τη μέθοδο LC -MS/MS που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας για τον προσδιορισμό της αδενοσίνης, φαίνεται ότι παρέχει αξιόπιστο και ακριβή προσδιορισμό της αδενοσίνης σε δείγματα αίματος, σε εύρος συγκέντρωσης 0,005 - 2  $\mu\text{g/ml}$ . Η διαδικασία συλλογής και προετοιμασίας δειγμάτων που ακολουθήθηκε είναι απλή σε σύγκριση με προηγούμενες αναφερόμενες μεθόδους και " Stop solutions" που έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν. Οι συνθήκες χρωματογραφίας και φασματομετρίας μαζών βελτιστοποιήθηκαν για να επιτευχθούν τα κατάλληλα επίπεδα ακρίβειας, ευαισθησίας και ευρωστίας.<sup>(83, 85, 88, 91)</sup>

Οι ασθενείς με συγκοπή, παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα A2A σε σχέση με υγιείς μάρτυρες ( $p<0,001$ ), το οποίο έχει

περιγραφεί και στη βιβλιογραφία (**Πίνακας 15**).<sup>(55)</sup> Παρόλα αυτά, τα βασικά επίπεδα A2A δεν φάνηκε να συσχετίζονται με την έκβαση της ΔΑΝ. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της ΑΠΛ σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο σε σχέση με τους A2A.

Όπως έχει προαναφερθεί, τα αποτελέσματά μας σε σχέση με τους A2A, συνδέονται περισσότερο με τη θεωρία ενεργοποίησής τους από την ΑΠΛ παρά από τη θεωρία της προς τα πάνω ή προς τα κάτω ρύθμισης των υποδοχέων βάσει των αρχικών ΑΠΛ. Επιπρόσθετα, είναι πιθανό τα αποτελέσματα από τη μελέτη των A2A να έχουν επηρεαστεί και από τη φυλετική κατανομή των ασθενών της μελέτης μας. Ο Mitro και οι συνεργάτες του, σε μια μεγάλη μελέτη με 347 ασθενείς και τα 2/3 αυτών γυναίκες, διαπίστωσαν ότι ο πιο συνηθισμένος γονιδιακός πολυμορφισμός που ρυθμίζει την έκφραση των A2A, ο πολυμορφισμός 1083 T> C, δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη θετική ΔΑΝ και ο προτεινόμενος ρόλος του στη ΝΚΣ δεν έχει επιβεβαιωθεί. Μόνο ο πολυμορφισμός CC σχετίζεται με χαμηλότερη συμπαθητική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ΔΑΝ και θα μπορούσε να ταιριάζει στον πληθυσμό της μελέτης μας που αποτελείται από περισσότερες γυναίκες παρά άνδρες.<sup>(60, 103, 104)</sup> Συνεπώς, η μη διαφοροποίηση στην έκφραση των A2A ανάλογα με την έκβαση της ΔΑΝ, θα μπορούσε να σχετίζεται με την φυλετική κατανομή των ασθενών μας, δηλαδή το γυναικείο φύλο και γονιδιακούς πολυμορφισμούς που υπερτερούν και είναι υπεύθυνοι για την έκφραση των A2A.

Ένα εύρημα που προέκυψε από τη μελέτη των A2A, είναι ότι σε ασθενείς με θετική ΔΑΝ, εκείνοι με έναρξη συγκοπής στη φάση πρόκλησης με ισοπρεναλίνη (> 20 λεπτά), εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα A2A ( $80,88 \pm 238,98$  έναντι  $89,43 \pm 96,08$  MFI,  $p < 0,05$ ), που σημαίνει μεταγενέστερη έκφραση θετικής απάντησης. Προηγούμενες δημοσιεύσεις, έδειξαν ότι όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα A2A, τόσο πιο νωρίς συμβαίνει η συγκοπή.<sup>(49, 56, 103)</sup> Έτσι, χαμηλά επίπεδα A2A στους ασθενείς της μελέτης μας, φαίνεται ότι σχετίζονται με μια ομάδα ασθενών με καθυστερημένη θετική απάντηση κατά τη ΔΑΝ, η οποία προκαλείται μόνο μετά από τη χορήγηση ισοπροτερενόλης και δεν συμβαίνει νωρίτερα στην παθητική φάση.<sup>(55, 56, 59)</sup>

Επίσης, στην περίπτωση της συγκοπής θέσης, παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση A2A (**Πίνακας 16**), η οποία έχει περιγραφεί περιορισμένα στη βιβλιογραφία.<sup>(98)</sup> Μολονότι, δεν έχει αποσαφηνιστεί ο ακριβής ρόλος των

υποδοχέων A2A και της αδενοσίνης στην παθοφυσιολογία του μηχανισμού της συγκοπής θέσης σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, (54, 95, 98, 103) τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμβάλλουν προς την κατεύθυνση αυτή.

Γνωρίζουμε ότι η ΝΚΣ αποτελεί τη συχνότερη αιτία συγκοπής, ειδικά σε νεαρή ηλικία ασθενών, ενώ με την πάροδο της ηλικίας και ειδικά σε ηλικίες μεγαλύτερες των 70 ετών εμφανίζονται και καρδιακά αίτια συγκοπής, συχνά συνοδευόμενα από πτώσεις. Κατά συνέπεια, είναι λογικό οι ασθενείς της μελέτης μας, με συμπτωματολογία ενδεικτική ΝΚΣ και απουσία δομικής καρδιακής βλάβης, να χαρακτηρίζονται από νεαρή ηλικία και ειδικότερα μέση ηλικία <70 ετών.<sup>(105, 106)</sup>

Από τη βιβλιογραφία, σε ασθενείς με ΝΚΣ, έχει περιγραφεί αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης συγκοπτικών επεισοδίων στις γυναίκες, με έναρξη σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τους άντρες, όπως και εμφάνιση μεγαλύτερου αριθμού υποτροπών στο γυναικείο φύλο. Επιπλέον, οι υποτροπές αυτές φαίνεται να συνοδεύονται από μεγαλύτερης έντασης και συχνότητας εκδήλωση πρόδρομων συμπτωμάτων σε σχέση με τους άντρες<sup>(105-108)</sup> αλλά και με συχνότερη εμφάνιση τραυματισμών. Το τελευταίο θα μπορούσε να οφείλεται στην πιο συνήθη παρουσία παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού στο γυναικείο φύλο αλλά και στη μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπών σε σχέση με τους άντρες.<sup>(62, 109, 110)</sup> Τα παραπάνω ανευρέθηκαν και στη δική μας μελέτη. Όπως έχει αναφερθεί, οι γυναίκες εμφάνισαν μικρότερη ηλικία σε σχέση με τους άντρες αλλά και μικρότερη ηλικία έναρξης της συγκοπής. Συγκεκριμένα, το 54,9% των γυναικών εκδήλωσαν το πρώτο συγκοπτικό επεισόδιο σε ηλικία <35 ετών σε σύγκριση με το 32,1 % των αντρών. Σχετικά με την πρόδρομη συμπτωματολογία, η συχνότερη εμφάνισή της στο γυναικείο φύλο επιβεβαιώθηκε σε ποσοστό 88,7% έναντι του 66% που παρατηρήθηκε στους άντρες. Επιπλέον, στο γυναικείο φύλο παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα συγκοπτικών επεισοδίων με τραυματισμό σε σύγκριση με τους άντρες, 39,4% έναντι 22,6%, αντίστοιχα ( $p < 0,05$ ).

Στη μελέτη μας, οι γυναίκες εμφάνισαν χαμηλότερο ΔΜΣ σε σχέση με τους άντρες. Ο δείκτης μάζας σώματος, φαίνεται ότι σχετίζεται με την εκδήλωση νευροκαρδιογενούς συγκοπής. Ασθενείς με χαμηλό ΔΜΣ, όπως έχει δειχθεί και σε προηγούμενες μελέτες, παρουσιάζουν κακή ανοχή στην όρθια θέση με

εκδήλωση πρόδρομης συμπτωματολογίας.<sup>(111, 112)</sup> Επιπλέον, ο χαμηλός ΔΜΣ έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση του Συνδρόμου Ορθοστατικής Ταχυκαρδίας σε παιδιά και ενήλικες ενώ από την άλλη πλευρά, ο αυξημένος ΔΜΣ παρουσιάζεται ως προστατευτικός παράγοντας έναντι της εμφάνισης ΝΚΣ.<sup>(111-113)</sup>

Ως προς την έκβαση της ΔΑΝ, στη δική μας μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο ιστοπροτερενόλης, η δοκιμασία είχε θετική έκβαση στο 44,4% του πληθυσμού μας, πιο συγκεκριμένα θετικότητα 49,3% στις γυναίκες και 37,7% στους άντρες. Στην αντίστοιχη μελέτη του Deharo και των συνεργατών του, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 46 συνεχείς ασθενείς, 59% των ασθενών εμφάνισαν θετική ΔΑΝ, η οποία διενεργήθηκε χωρίς φαρμακευτική πρόκληση.<sup>(54)</sup> Στη μελέτη των A2A του Carrega και των συνεργατών, με πληθυσμό παρόμοιας ηλικίας με τον δικό μας, 48% από τους 33 ασθενείς εμφάνισαν θετική ΔΑΝ<sup>(56)</sup>, ποσοστό που προσεγγίζει τον δικό μας βαθμό θετικότητας, ενώ σε μια παρόμοια μελέτη σε έναν μικρό πληθυσμό 16 ασθενών, το ποσοστό θετικότητας της ΔΑΝ υπολογίστηκε σε 59%.<sup>(55)</sup> Σε μια μεγαλύτερη μελέτη, όπου ο αριθμός των εξεταζόμενων ήταν 105 ασθενείς με συγκοπή, η θετικότητα της ΔΑΝ άγγιξε το 49%<sup>(103)</sup> ενώ σε μία άλλη από τους ίδιους ερευνητές το αντίστοιχο ποσοστό θετικότητας ήταν 42%.<sup>(59)</sup> Στη μεγάλη μελέτη του Mitro και των συνεργατών, με συμμετοχή 347 ασθενών, το ποσοστό θετικότητας της ΔΑΝ ήταν 59% ενώ η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε με χρήση νιτρογλυκερίνης στη φάση πρόκλησης.<sup>(60)</sup> Κατά συνέπεια, η θετικότητα της ΔΑΝ στη δική μας ερευνητική μελέτη, φαίνεται να προσεγγίζει τα αντίστοιχα ποσοστά αρκετών μελετών, κυρίως αυτών που περιλαμβάνουν πληθυσμό παρόμοιας ηλικίας και φυλετικής κατανομής. Αναμφίβολα τεχνικοί λόγοι και η ίδια η ιδιοσυγκρασία του ασθενούς, μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση της δοκιμασίας.<sup>(114)</sup> Επιπλέον, τα επίπεδα της ΑΠΛ, η έκφραση των A2A και η έκβαση της ΔΑΔ, θα μπορούσαν να αποκαλύψουν τυχόν επιπλέον μηχανισμούς που εμπεριέχονται στον μηχανισμό της συγκοπής, ειδικά όταν αυτή εκδηλώνεται εκτός εργαστηρίου υπό φυσικές συνθήκες.

Ως προς την έκβαση της ΔΑΔ, στον πληθυσμό που μελετήθηκε, ήταν θετική στο 12,9% των ασθενών και πιο συγκεκριμένα συχνότερα θετική στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, σε ποσοστό 19,1% έναντι 6,1%,  $p < 0,05$ ,

αντανακλώντας πιθανώς έναν πληθυσμό γυναικών μέσης ηλικίας που θα μπορούσαν να πάσχουν από συγκοπή διαμεσολαβούμενη από την αδενοσίνη και πιθανή εμφάνιση ιδιοπαθούς πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού. (53, 63, 110) Από τη βιβλιογραφία, η θετικότητα της ΔΑΔ εκτιμάται σε 11 - 15%, σε ασθενείς με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας, στους οποίους προ της διενέργειας της ΔΑΔ, συνήθως έχει προηγηθεί και ΔΑΝ με αρνητική έκβαση. (34, 63, 115) Το αντίστοιχο ποσοστό στη δική μας μελέτη υπολογίστηκε μόλις στο 3% ενώ η θετικότητα και στις δυο δοκιμασίες, ΔΑΝ και ΔΑΔ, εκτιμήθηκε στο 9%, με αντίστοιχο ποσοστό από τη βιβλιογραφία 4-21% **(Εικόνα 8)**. (34, 63, 115)

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΝΚΣ εμφανίζουν το πρώτο λιποθυμικό στην εφηβεία ή στην πρώιμη ενηλικίωση. (116, 117) Υποθέσαμε λοιπόν, ότι τα συγκοπτικά επεισόδια σε νεότερες ηλικίες μπορεί να έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τους μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς και αυτό θα μπορούσε να έχει επιπτώσεις στη διαχείρισή τους. (118) Η μελέτη POST έδειξε διαφορετική ανταπόκριση των ηλικιωμένων ασθενών με αγγειοκατασταλτική συγκοπή στη θεραπεία με β- αποκλειστή σε σύγκριση με τους νεότερους, υποδηλώνοντας διαφορετικό υποκείμενο μηχανισμό συγκοπής. Διερευνήσαμε αυτήν την υπόθεση και συγκρίθηκαν οι υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι σε δύο προκαθορισμένες και με κριτήριο την ηλικία των 35 ετών ομάδες ασθενών, σύμφωνα με την μεθοδολογία και τα αποτελέσματα των μελετών Syncore Symptom Study και την POST. (75, 76)

Σε σχέση με την έκβαση της ΔΑΝ στις δύο ομάδες (ομάδα Α<35 και ομάδα Β>35 ετών), παρατηρήθηκε τάση θετικότητας της ΔΑΝ στην ομάδα Α σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Β (56 έναντι 39%,  $p=0,08$ ), δηλαδή στην ομάδα με πρωιμότερη έναρξη συμπτωμάτων και στην οποία η πλειοψηφία των ασθενών αφορά σε γυναίκες νεότερης ηλικίας **(Εικόνα 21)**.

Το κύριο εύρημα από την υπερηχοκαρδιογραφική ανάλυση δομικών και λειτουργικών παραμέτρων τόσο των δεξιών όσο και των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων, είναι ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν το πρώτο συγκοπικό επεισόδιο ΝΚΣ σε νεότερη ηλικία, εμφανίζουν καλύτερη συστολική λειτουργία LA και RA και καλύτερη διαστολική λειτουργία LV σε σύγκριση με τα άτομα που άρχισαν να έχουν επεισόδια ΝΚΣ σε μεγαλύτερη ηλικία. (118)

Ο αριστερός κόλπος διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας και στη συνολική καρδιακή απόδοση μέσω της λειτουργίας του ως δεξαμενής (Reservoir), αγωγού (Conduit) και της συστολικής λειτουργίας του (Contractile). Το κλάσμα εξώθησης του LA που εκτιμήθηκε με 2D υπερηχοκαρδιογραφία, βρέθηκε υψηλότερο σε ασθενείς της ομάδας A καθώς και η μηχανική λειτουργία του όπως αξιολογήθηκε από το 2D STE. Η δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία δίνει μια ακριβή εκτίμηση της λειτουργίας του LA, ωστόσο το LA Strain προσθέτει μεγαλύτερη αξία στην εκτίμηση της λειτουργίας του LA και την εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης της LV, καθώς είναι λιγότερο εξαρτώμενο από το προφορτίο του LA.<sup>(119)</sup> Σε σύγκριση με φυσιολογικές τιμές αναφοράς για το LA Strain κατά τη φάση της δεξαμενής, του αγωγού και της συστολής (39,4%, 23% και 17,4% αντίστοιχα)<sup>(120)</sup>, οι ασθενείς της ομάδας A είχαν 41%, 14% και 27% και οι ασθενείς της ομάδας B, 31%, 16% και 15%, αντίστοιχα. Αυτό το εύρημα μπορεί κάλλιστα να υποδηλώνει μια υπερ-φυσιολογική απόδοση του LA κατά τη διάρκεια της συστολής σε ασθενείς της ομάδας A και τη σημαντική συμβολή αυτής της φάσης στην πλήρωση της LV υπό κανονικές συνθήκες πλήρωσης (**Εικόνα 26**).<sup>(118)</sup>

Είναι αποδεκτό ότι, κατά την αρχική φάση της ΝΚΣ, λαμβάνει χώρα μια αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα με ένα κύμα απελευθέρωσης κατεχολαμινών (επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη). Υπάρχουν αναφορές ότι εμφανίζεται μια τάση μεγαλύτερης κυκλοφορίας επινεφρίνης σε νεότερους σε σύγκριση με μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς με συγκοπή και θετική ΔΑΝ.<sup>(121, 122)</sup> Επειδή οι β-αδρενεργικές ιδιότητες της επινεφρίνης προκαλούν αγγειοδιαστολή και μετατόπιση του δραστικού όγκου στις σπλαχνικές φλέβες, αναμένεται να προκύψει μεγαλύτερη μείωση του προφορτίου και επομένως εμφάνιση συμπτωματολογίας συγκοπής στα νεότερα άτομα, δεδομένης της μεγαλύτερης συμβολής του προφορτίου στην πλήρωση της LV.<sup>(123)</sup> Αντίθετα, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με θετική ΔΑΝ, εμφανίζουν μικρότερη αύξηση της επινεφρίνης πριν από τη συγκοπή με μειωμένη αναλογία επινεφρίνης/νορεπινεφρίνης, διατηρώντας συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις υψηλότερες σε σχέση με νεότερους ασθενείς.<sup>(122)</sup> Επιπλέον, αυτό μπορεί να εξηγήσει την τάση για θετική ΔΑΝ που παρατηρήθηκε στην ομάδα A σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας B, αν και δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα.

Παρόλο που η επικρατούσα θεωρία για τη ΝΚΣ υποστηρίζει μια αύξηση της κοιλιακής συσταλτικότητας που οδηγεί σε ενεργοποίηση των καρδιακών μηχανικών υποδοχέων, αρκετές άλλες αναφορές υποδεικνύουν το σενάριο μιας παράδοξης μείωσης της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με αγγειοκατασταλτική συγκοπή.<sup>(22, 124)</sup> Οι Liu και συνεργάτες, αναφέρθηκαν στις μειώσεις της τελο-συστολικής τάσης, του καρδιακού δείκτη και του τελο-διαστολικού όγκου της LV, ως προγνωστικών δεικτών θετικής ΔΑΝ.<sup>(125)</sup> Οι Goel et al, ανέφεραν επίσης μια παράδοξη μείωση του strain της LV σε ενήλικες με ΝΚΣ και θετική ΔΑΝ.<sup>(126)</sup> Οι κόλποι, οι οποίοι είναι πλούσιοι σε νεύρωση, θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ανεπαρκώς κατά τη διάρκεια της κολπικής ενεργοποίησης οδηγώντας σε μείωση της καρδιακής παροχής. Αυτό το μοτίβο θα μπορούσε να έχει πιο έντονο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα σε ασθενείς της ομάδας A, που επιδεικνύουν υπερ-φυσιολογική συσταλτικότητα του LA η οποία υποδηλώνει μια κρίσιμη συμβολή αυτής της συγκεκριμένης φάσης της συστολής στη διαστολική πλήρωση της LV. Κάτι τέτοιο είναι συμβατό με τα ευρήματα των Moon και των συνεργατών, οι οποίοι περιέγραψαν μειωμένο όγκο αριστερού κόλπου σε ασθενείς με θετική ΔΑΝ και ισχυρίστηκαν ότι ένα περιορισμένο ενδοκαρδιακό απόθεμα όγκου παίζει σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό της ΝΚΣ.<sup>(127)</sup> Αν και διαπιστώσαμε μόνο μια τάση προς θετική ΔΑΝ στους ασθενείς της ομάδας A, τα αποτελέσματά μας (μικρός LA και μικρή LV) είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα των Moon και των συνεργατών του.

Η λειτουργία των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων στην αγγειοκατασταλτική συγκοπή δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.<sup>(128)</sup> Στη δική μας μελέτη, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς της ομάδας A έχουν μικρότερο ελάχιστο όγκο RA και καλύτερη λειτουργικότητα σε σχέση με την ομάδα B, στοιχεία που δείχνουν τη συνεισφορά των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων στο προφορτίο και την καρδιακή παροχή της LV (**Εικόνα 29**). Όταν η μείωση του προφορτίου είναι εκσεσημασμένη, όπως συμβαίνει σε ασθενείς της ομάδας A λόγω υπερβολικής συγκέντρωσης αίματος στα σπλαγχνικά αγγεία, η συμβολή του RA στο προφορτίο της LV μειώνεται περαιτέρω, γεγονός το οποίο μπορεί να είναι κρίσιμο για την εκδήλωση συγκοπής σε συνθήκες υποογκαιμικού στρες.<sup>(127)</sup>

Στη μελέτη μας, η πρώιμη διαστολική μιτροειδική ταχύτητα και ο λόγος E/A ήταν υψηλότερα σε ασθενείς της Ομάδας A και συσχετίστηκαν με χαμηλότερη ταχύτητα του κύματος E' στο TDI στον μιτροειδικό δακτύλιο, αντανακλώντας μια «πιο υγιή» διαστολική λειτουργία της LV. Η μεγαλύτερη υπερτροφία που εντοπίστηκε σε ασθενείς της Ομάδας B μπορεί να ευθύνεται για αυτή τη διαφορά αν και βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων (**Εικόνα 23, 24**).

Οι κλινικές προεκτάσεις των ευρημάτων της μελέτης σχετίζονται με την παρατήρηση ότι οι ασθενείς που βιώνουν συγκοπτικά επεισόδια σε νεότερες ηλικίες, φαίνεται να έχουν καλύτερη μηχανική λειτουργία και των δύο κόλπων και αυτό να εκφράζει υψηλότερη συμβολή αυτών των καρδιακών κοιλοτήτων στο προφορτίο της LV. Αυτό σημαίνει ότι οποιαδήποτε σημαντική μείωση του προφορτίου σε συνδυασμό με μείωση της κολπικής μηχανικής απόδοσης, ως αποτέλεσμα της δράσης του πνευμονογαστρικού, μπορεί να έχει σοβαρό αρνητικό αντίκτυπο στην καρδιακή παροχή με αποτέλεσμα εκδήλωση συγκοπτικών επεισοδίων. Επομένως, οι νεότεροι ασθενείς, οι οποίοι φάνηκε να εμφανίζουν και πιο πολλές υποτροπές, είναι πιθανό να επωφεληθούν περισσότερο από θεραπείες διατήρησης προφορτίου, όπως αυξημένη πρόσληψη υγρών από το στόμα και/ή θεραπεία με αλατοκορτικοειδή για αύξηση της κατακράτησης υγρών.<sup>(118)</sup>

Μία επιπρόσθετη θεραπευτική προέκταση των ευρημάτων μας και ιδιαίτερα σε απουσία πρόδρομης συμπτωματολογίας σε ασθενείς που έχουν αυξημένα επίπεδα ΑΠΛ κατά τη στιγμή της συγκοπής κατά την ΔΑΝ, υποδηλώνοντας έναν μηχανισμό συγκοπής που προκαλείται από την αδενοσίνη, αποτελούν οι παράγοντες που λειτουργούν ως ανταγωνιστές της αδενοσίνης και οι οποίοι θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποτρέψουν ή να μειώσουν τις υποτροπές συγκοπής. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζει περαιτέρω την πρόσφατη πρόταση για χρήση θεοφυλλίνης ή άλλων ανταγωνιστών ξανθίνης σε ασθενείς με συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα, παρόλο που τα αποτελέσματά μας δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν την θεωρία της χαμηλής αρχικής ΑΠΛ σε αυτή την ομάδα ασθενών.<sup>(61, 68)</sup>



### 3. Συμπεράσματα

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη μελέτη των A2A και της ΑΠΛ σε ασθενείς με συγκοπή και απουσία δομικής καρδιοπάθειας, πάντοτε σε συσχέτιση με τις ΔΑΔ και ΔΑΝ, αλλά και με διαφορετικούς τύπους συγκοπής, καθώς και αυτά που έχουν εξαχθεί από την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη των ίδιων ασθενών, θα μπορούσαν να συνοψισθούν στα παρακάτω:

- Στη συγκοπή χωρίς πρόδρομη συμπτωματολογία, η απότομη και μεγάλου βαθμού αύξηση της αδενοσίνης, φαίνεται να κατέχει κυρίαρχο ρόλο ως εκλυτικός παράγοντας εκδήλωσης συγκοπτικού επεισοδίου. Η ιδιαίτερη αυτή απάντηση της αδενοσίνης πιθανώς να δικαιολογεί και την απουσία πρόδρομων συμπτωμάτων, δεδομένου ότι η αύξηση της αδενοσίνης που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της ΔΑΝ στη φάση της συγκοπής, ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στην κατηγορία ασθενών με συγκοπή χωρίς πρόδρομη συμπτωματολογία.
- Στην τυπική ΝΚΣ και κατά τη ΔΑΝ, η αύξηση της αδενοσίνης από ύπτια θέση σε θέση ανάκλισης (σε μικρότερο βαθμό από αυτήν της συγκοπής χωρίς πρόδρομη συμπτωματολογία), φαίνεται να λειτουργεί επίσης ως πυροδότης του μηχανισμού εκδήλωσης συγκοπής και πιο συγκεκριμένα σχετίζεται συχνότερα με θετική αγγειοκατασταλτικού τύπου απάντηση κατά τη ΔΑΝ.
- Από την εκτίμηση διαφορετικών τύπων θετικής ΔΑΝ προέκυψε ότι ασθενείς με θετική αγγειοκατασταλτικού τύπου απάντηση, εμφάνισαν μία στατιστικώς σημαντική αύξηση στα επίπεδα ΑΠΛ από την ύπτια στη θέση Ανάκλισης ( $p=0,002$ ) αλλά και στατιστικώς σημαντική αύξηση από την ύπτια θέση ως τη συγκοπή ( $p=0,01$ ) (**Πίνακας 13**).
- Σε ασθενείς με συγκοπή θέσης, παρατηρήθηκε συχνότερα θετική ΔΑΔ και θετική καρδιοκατασταλτικού τύπου ΔΑΝ. Η συνύπαρξη αυτών των δύο εκβάσεων, καθώς και η αυξημένη έκφραση A2A, θα μπορούσε να προσδιορίσει πιθανώς μια ομάδα ασθενών που θα επωφελούνταν από πιθανή εμφύτευση βηματοδότη.

- Τα βασικά επίπεδα ΑΠΛ και Α2Α των ασθενών με συγκοπή εμφανίζονται στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα από τα αντίστοιχα υγιών μαρτύρων σε ύπτια θέση επιβεβαιώνοντας την σημασία της αδενοσίνης και των υποδοχέων της στην παθοφυσιολογία της συγκοπής.
- Στο γυναικείο φύλο παρατηρείται πιο πρώιμη, σε σχέση με την ηλικία, έναρξη συγκοπής όπως και παρουσία περισσότερων υποτροπών.
- Στους νεότερους ασθενείς (Ομάδα Α <35 ετών) παρατηρείται αυξημένος αριθμός υποτροπών σε σχέση με την Ομάδα Β (>35 ετών).
- Παρατηρείται μια υπερ-φυσιολογική απόδοση του αριστερού κόλπου κατά τη διάρκεια της συστολής σε νεότερους ασθενείς με συγκοπτικά επεισόδια, όπως αυτή εκτιμάται και από νεότερες τεχνικές στην μελέτη του LA. Η συμβολή αυτής της φάσης στην πλήρωση της LV υπό κανονικές συνθήκες πλήρωσης, είναι αρκετά σημαντική.
- Οι ασθενείς που εμφάνισαν το πρώτο συγκοπικό επεισόδιο ΝΚΣ σε νεότερη ηλικία (<35 έτη), εμφανίζουν καλύτερη συστολική λειτουργία LA και RA και καλύτερη διαστολική λειτουργία LV σε σύγκριση με τα άτομα που άρχισαν να έχουν επεισόδια ΝΚΣ σε μεγαλύτερη ηλικία.
- Η καλύτερη μηχανική λειτουργία και των δύο κόλπων σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη συγκοπής, μπορεί να εκφράζει την υψηλότερη συμβολή αυτών των καρδιακών κοιλοτήτων στο προφορτίο της LV. Αυτό σημαίνει ότι οποιαδήποτε σημαντική μείωση του προφορτίου θα μπορούσε να είναι κρίσιμη για την εκδήλωση συγκοπής σε αυτήν την κατηγορία ασθενών.
- Η LC-MS/MS (Υγρή Χρωματογραφία - Φασματομετρία μαζών) που σχεδιάστηκε από το Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης αποκλειστικά για την παρούσα ερευνητική μελέτη, θα μπορούσε να αποτελέσει μέθοδο εκλογής για την ανίχνευση της αδενοσίνης αίματος, ειδικά σε ασθενείς με συγκοπή.

## 4. Περιορισμοί

Οι περιορισμοί της μελέτης μας συνοψίζονται ως ακολούθι:

- Λίγες μελέτες έχουν πραγματευτεί το αντικείμενο της παρούσας Διδασκαρικής Διατριβής και τα αποτελέσματά μας έχουν συγκριθεί με τα ευρήματα από αυτές τις μελέτες. Αναμφίβολα, η σύγκριση με μεγαλύτερο αριθμό μελετών και επί μεγαλύτερου πληθυσμού, θα ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα.
- Παρόλο που αποκλείστηκαν ασθενείς με υποκείμενη δομική καρδιακή νόσο ή εμφανείς διαταραχές αγωγιμότητας, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα λανθάνουσας νόσου φλεβοκόμβου ή διαταραχής κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, η οποία μπορεί να συνέβαλε στη θετικότητα της ΔΑΔ.
- Η μέτρηση των υποδοχέων αφορά μόνο στους A2A, καθώς οι A1A λόγω εντόπισή τους στον καρδιακό μυ είναι αδύνατο να προσδιοριστούν.
- Η αναντιστοιχία μεταξύ του αριθμού των ασθενών της μελέτης και του αριθμού δειγμάτων ΑΠΛ, οφείλεται στην αδυναμία λήψης δειγμάτων αίματος σε λίγους ασθενείς (5 ασθενείς στη θέση ανάκλισης και 8 κατά τη συγκοπή), λόγω τεχνικών περιορισμών όπως ακατάλληλο δείγμα, κατάρρευση περιφερικής φλέβας ή κλινική αστάθεια κατά τη διάρκεια της συγκοπής κατά τη ΔΑΝ. Τα αποτελέσματα της ΔΑΝ δεν παρουσίασαν διαφορά στους ασθενείς όπου η αιμοληψία δεν ήταν δυνατή, επομένως τα αποτελέσματα της μελέτης πιθανότατα δεν επηρεάστηκαν.
- Η μέτρηση των A2A πραγματοποιήθηκε μόνο σε ύπτια θέση ηρεμίας και όχι κατά την ανάκλιση ή την συγκοπή, ακολουθώντας ωστόσο την χρονική στιγμή μέτρησης προηγούμενων μελετών που έχουν πραγματευτεί την έκφραση των A2A.
- Οι μάρτυρες είναι υγιείς ενήλικες, χωρίς ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων. Ωστόσο, δεν αποκλείεται να εκδήλωναν θετική ΔΑΔ ή ΔΑΝ, σε περίπτωση διενέργειας των τελευταίων, χωρίς φυσικά μια τέτοια έκβαση να έχει συσχέτιση με το ελεύθερο ιστορικό τους.

Κατά συνέπεια, αφού δεν πραγματοποιήθηκε ΔΑΝ, η ΑΠΛ αυτών των ασθενών προσδιορίστηκε μόνο σε ύπτια θέση.

- Η ευαισθησία της ΔΑΝ εξαρτάται από τεχνικά ζητήματα όπως την παρουσία ηρεμίας, σκοτεινού θαλάμου, την ήρεμη ψυχολογική κατάσταση των ασθενών, τα οποία και επιτεύχθηκαν στον βαθμό που αυτό ήταν εφικτό. Επίσης, η έκβαση της ΔΑΝ θα μπορούσε ενδεχομένως να είναι διαφορετική, σε περίπτωση επανάληψης της δοκιμασίας.
- Οι μετρήσεις των ζωτικών σημείων κατά τη διενέργεια της ΔΑΝ πραγματοποιήθηκαν με μη παρεμβατικές μεθόδους και κατά συνέπεια δεν ήταν συνεχείς αλλά ανά διαστήματα των 5 λεπτών.
- Δεν πραγματοποιήθηκαν υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες κατά τη στιγμή της ΔΑΝ για τεχνικούς κυρίως λόγους. Επομένως, οι αιμοδυναμικές μεταβολές απλώς εικάζονται και δεν αποδεικνύονται. Ωστόσο, η ηχοκαρδιογραφία πραγματοποιήθηκε προ της ΔΑΝ, υπό κανονικές συνθήκες προφορτίου και σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση και με αποχή από φαρμακευτικές ουσίες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών.
- Επιπλέον, πρέπει να ληφθεί υπόψιν η μεταβλητότητα όσον αφορά τους διαφορετικούς σταθμούς υπερήχων και τις διαφορετικές αναλύσεις του strain. Παρόλο που πρόσφατες δημοσιεύσεις έχουν αναφέρει τυποποίηση της τεχνικής καθώς και φυσιολογικό εύρος τιμών για το strain του LA, φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική διακύμανση μεταξύ των αναλυτών και πρέπει να ληφθεί υπόψιν αυτός ο περιορισμός.<sup>(129)</sup> Τα αποτελέσματα στη δική μας μελέτη αναλύθηκαν με το λογισμικό Echopac, ωστόσο δεν πρέπει να γενικεύονται και πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή.
- Ο ορισμός της ηλικίας των 35 ετών ως ορίου για περαιτέρω κατηγοριοποίηση του πληθυσμού της μελέτης σε δύο ομάδες βασίστηκε σε αποτελέσματα προηγούμενων δημοσιεύσεων.<sup>(130)</sup>
- Επιπλέον, υπήρχε μια διαφορά ως προς την κυριαρχία φύλου μεταξύ των δύο ομάδων που θα μπορούσε να επηρεάσει τα

αποτελέσματά μας. Οι γυναίκες είχαν μια μεγαλύτερη εκπροσώπηση στον πληθυσμό μας, ένα εύρημα που ωστόσο είναι συχνό στις μελέτες για τη συγκοπή.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι αντίστοιχοι περιορισμοί έχουν παρατηρηθεί και κατά τον σχεδιασμό προγενέστερων μελετών στο αντικείμενο και δεν φαίνεται να επηρεάζουν τα αποτελέσματα της παρούσας Ερευνητικής Μελέτης και κατ' επέκταση Διδακτορικής Διατριβής.

## 5. Σύνοψη Διατριβής

Στην παρούσα Διδακτορική Διατριβή, διερευνήθηκε αν τα επίπεδα της αδενοσίνης πλάσματος (ΑΠΛ) και των υποδοχέων A2A της αδενοσίνης, σε ασθενείς με συγκοπή και απουσία δομικής καρδιοπάθειας, διαφοροποιούν την απάντηση στις δοκιμασίες Ανάκλισης και Αδενοσίνης και αν υπάρχει συσχέτιση αυτών με τα χαρακτηριστικά των συγκοπτικών επεισοδίων. Επίσης, μελετήθηκαν υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι των ιδίων ασθενών, οι οποίες και συσχετίστηκαν με την ΑΠΛ, τους A2A, τις ΔΑΔ και ΔΑΝ και τις κλινικές μορφές συγκοπής, προκειμένου να αποσαφηνιστεί αν δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των καρδιακών κοιλοτήτων θα μπορούσαν να διαφωτίσουν την παθοφυσιολογία της ΝΚΣ.

Από τη μελέτη των ΑΠΛ και A2A και τη συσχέτιση με τις ΔΑΝ και ΔΑΔ, προέκυψαν σημαντικά συμπεράσματα για υποομάδες ασθενών με τυπική ΝΚΣ, συγκοπή χωρίς πρόδρομη συμπτωματολογία και συγκοπή θέσης. Σε θετική αγγειοκατασταλτική ΔΑΝ, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση της ΑΠΛ κατά την ανάκλιση και τη συγκοπή, τονίζοντας τον ρόλο της αδενοσίνης ως βασικού εκλυτικού παράγοντα της αγγειοκαταστολής κατά τη ΝΚΣ. Ειδικά για τη συγκοπή χωρίς πρόδρομη συμπτωματολογία αναδείχτηκε ο κρίσιμος ρόλος της υπερβολικής και απότομης αύξησης της ΑΠΛ, μιας τέτοιου βαθμού αύξησης που δεν παρατηρήθηκε στις άλλες κλινικές μορφές συγκοπής, ως πυροδοτικού παράγοντα εκδήλωσης συγκοπής αλλά και ως βασικού αιτίου υπεύθυνου για την απουσία του κατάλληλου χρονικού διαστήματος που απαιτείται ώστε οι ασθενείς να αντιληφθούν τα πρόδρομα συμπτώματα. Δεδομένου του ρόλου της αδενοσίνης, ασθενείς που εκφράζουν αυτήν την κλινική μορφή συγκοπής, θα επωφελούνταν πιθανώς από ανταγωνιστές αδενοσίνης. Η συγκοπή θέσης, με θετική καρδιοανασταλτική ΔΑΝ, θετική ΔΑΔ και υπερέκφραση A2A, συνεχίζει να αποτελεί ιδιαίτερη κλινική οντότητα ανεξάρτητη της αδενοσίνης, η οποία απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτής της υποκατηγορίας θα μπορούσε να αποτελεί η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη.

Επιπλέον, από την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, προέκυψαν δεδομένα σχετικά με τη συνεισφορά των καρδιακών κοιλοτήτων, ειδικά του αριστερού και δεξιού κόλπου, στο προφορτίο και την πυροδότηση του

μηχανισμού της ΝΚΣ, σε σχέση με την ηλικία έναρξης των συγκοπτικών επεισοδίων. Παρατηρήθηκε μια υπερ-φυσιολογική συστολική απόδοση του αριστερού κόλπου σε νεότερους ασθενείς με συγκοπτικά επεισόδια, καλύτερη συστολική λειτουργία του RA, μεγάλη συμμετοχή των κόλπων στην πλήρωση της LV και καλύτερη διαστολική λειτουργία της LV, σε σύγκριση με τα άτομα που άρχισαν να εκδηλώνουν επεισόδια ΝΚΣ σε μεγαλύτερη ηλικία. Κατά συνέπεια, σε ασθενείς με έναρξη συγκοπής σε μικρότερη ηλικία, η μεγάλη αυτή συμβολή των πλούσιων σε νεύρωση και καλύτερης μηχανικής λειτουργίας κόλπων, φαίνεται να είναι κριτικής σημασίας για τη διατήρηση του προφορτίου και του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου. Οποιαδήποτε σημαντική μείωση του προφορτίου θα μπορούσε να πυροδοτήσει τον μηχανισμό εκδήλωσης συγκοπής σε αυτήν την πολύ ευαίσθητη στην ελάττωση του προφορτίου κατηγορία ασθενών. Αυτό το εύρημα, θα μπορούσε να κατευθύνει την θεραπευτική στρατηγική αντιμετώπισης αυτής της κατηγορίας ασθενών προς τον σημαντικό ρόλο της ενυδάτωσης και των ασκήσεων εκγύμνασης του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Τόσο τα συμπεράσματα από τη μελέτη των ΑΠΛ και Α2Α σε σχέση με τις ΔΑΝ και ΔΑΔ, όσο και τα ευρήματα της υπερηχοκαρδιογραφικής ανάλυσης, θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην πιο ακριβή διάγνωση της συγκοπής επί απουσίας δομικής καρδιοπάθειας και να καθοδηγήσουν τις στρατηγικές θεραπευτικής αντιμετώπισης.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή – Σκοπός

Στην παρούσα Διδακτορική Διατριβή, διερευνήθηκε αν τα επίπεδα Αδενοσίνης πλάσματος (ΑΠΛ) και των υποδοχέων A2A αδενοσίνης, σε ασθενείς με συγκοπή απουσία δομικής καρδιοπάθειας, θα μπορούσαν να προσδιορίσουν την έκβαση της Δοκιμασίας Ανάκλισης (ΔΑΝ) και της Δοκιμασίας Αδενοσίνης (ΔΑΔ) και αν σχετίζονται με την κλινική μορφή συγκοπής. Μελετήθηκαν επιπλέον πιθανές συσχετίσεις ανατομικών και λειτουργικών υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων με την κλινική εκδήλωση της συγκοπής.

### Υλικό – Μέθοδος

Εντάχθηκαν 124 προοπτικοί ασθενείς (μέση ηλικία  $47 \pm 21$  έτη, 71 γυναίκες) με συγκοπή χωρίς δομική καρδιοπάθεια, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΔΑΝ και ΔΑΔ βάσει καθορισμένων από τη βιβλιογραφία πρωτοκόλλων. Η ΑΠΛ μετρήθηκε ( $\mu\text{M}$ ) κατά τη ΔΑΝ σε ύπτια θέση, ανάκλιση και κατά τη συγκοπή (σε θετική ΔΑΝ), με χρήση Υγρής Χρωματογραφίας- Φασματομετρίας μαζών. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την κλινική εκδήλωση της συγκοπής σε τυπική νευροκαρδιογενή συγκοπή (ΝΚΣ), συγκοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα και συγκοπή θέσης. Οι A2A των μονοκυττάρων μετρήθηκαν σε ύπτια θέση μέσω Κυτταρομετρίας ροής. Δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε σε 20 υγιείς μάρτυρες για τον προσδιορισμό των ΑΠΛ και A2A σε ύπτια θέση ηρεμίας. Οι ασθενείς, κατά την ανάλυση υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων, διαχωρίστηκαν στην ομάδα με έναρξη συγκοπής σε ηλικία μικρότερη των 35 ετών (ομάδα Α,  $n=56$ ) και σε εκείνους με ίση ή μεγαλύτερη των 35 ετών (ομάδα Β,  $n=68$ ).

### Αποτελέσματα

Τα βασικά επίπεδα A2A και ΑΠΛ βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με συγκοπή σε σχέση με μάρτυρες ( $p < 0,001$ ). Κατά τη ΔΑΝ, ασθενείς χωρίς πρόδρομη συμπτωματολογία, εμφάνισαν κατά τη συγκοπή απότομη και υψηλότερη αύξηση ΑΠΛ σε σχέση με ΝΚΣ ή συγκοπή θέσης ( $p=0,03$  και  $p=0,02$ ), αντίστοιχα. Σε ΝΚΣ, η ΑΠΛ παρουσίασε αύξηση από την ύπτια σε θέση ανάκλισης ( $p=0,02$ ). Στη συγκοπή θέσης, παρατηρήθηκε



συχνότερα θετική ΔΑΔ ( $p=0,013$ ), θετική καρδιοανασταλτικού τύπου ΔΑΝ ( $p=0,04$ ) και αυξημένη έκφραση A2A. Σε θετική αγγειοκατασταλτική ΔΑΝ, παρατηρήθηκε αύξηση στην ΑΠΛ από την ύπτια σε θέση ανάκλισης ( $p=0,002$ ) και ως τη συγκοπή. Η ομάδα Α παρουσίασε χαμηλότερο δείκτη όγκου αριστερού κόλπου ( $17\pm 6$  έναντι  $22\pm 11$  ml/m<sup>2</sup>,  $p=0,015$ ), υψηλότερο κλάσμα εξώθησης αριστερού κόλπου ( $69\pm 10$  έναντι  $63\pm 11\%$ ,  $p=0,008$ ), υψηλότερα strain reservoir και contraction αριστερού κόλπου ( $41\pm 13$  έναντι  $31\pm 14\%$ ,  $p=0,001$  και  $27\pm 11$  έναντι  $15\pm 10\%$ ,  $p<0,001$ ), αντίστοιχα, υψηλότερα strain rate reservoir και conduit αριστερού κόλπου ( $1,83\pm 1,04$  έναντι  $1,36\pm 0,96$  1/s,  $p=0,012$ ,  $2,36\pm 1,25$  έναντι  $1,36\pm 0,78$  1/s,  $p=0,001$ ), αντίστοιχα. Η ομάδα Α, ήταν πιο πιθανό να εμφανίσει >3 υποτροπές συγκοπτικών επεισοδίων ( $82,0\%$  έναντι  $50,1\%$ ,  $p<0,05$ ) και παρουσίασε τάση θετικότητας στη ΔΑΝ ( $p=0,08$ ).

### **Συμπεράσματα**

Στη συγκοπή χωρίς πρόδρομη συμπτωματολογία, η απότομη και μεγάλου βαθμού αύξηση της αδενοσίνης, φαίνεται να κατέχει κυρίαρχο ρόλο ως εκλυτικός παράγοντας εκδήλωσης συγκοπτικού επεισοδίου. Στη συγκοπή θέσης, η οποία φαίνεται να μην διαμεσολαβείται από την αδενοσίνη, η αυξημένη έκφραση A2A, θετική ΔΑΔ και καρδιοκατασταλτικού τύπου ΔΑΝ, υποδηλώνουν μια ομάδα ασθενών με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Σε πρώιμη (<35 ετών) εμφάνιση συγκοπής, οποιαδήποτε ελάττωση του προφορτίου σε συνδυασμό με μείωση της υπερφυσιολογικής κολπικής μηχανικής απόδοσης, θα μπορούσε να οδηγήσει σε εκδήλωση συγκοπτικών επεισοδίων. Τα επίπεδα ΑΠΛ και A2A χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης καθώς θα μπορούσαν να προσδιορίσουν ειδικές υποομάδες ασθενών με συγκοπή απουσία δομικής καρδιοπάθειας και να κατευθύνουν τη διαστρωμάτωση κινδύνου και την θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με συγκοπή.

## **Title: Study of Adenosine Plasma Levels (ADP) and Adenosine Receptors (A2R) in Syncopal Patients without structural heart disease.**

### **ABSTRACT**

#### **Introduction – Purpose**

The aim of the present study was to examine and correlate Adenosine plasma levels (APL) and Adenosine A2A receptors with different responses to HUTT, ADT and different clinical forms of syncope, in syncope without structural heart disease. We also examined the effects of anatomical and functional echocardiographic features on Adenosine Test (ADT), Tilt Table Test (HUTT), ADP, A2A and clinical forms of syncope.

#### **Material – Method**

124 prospective patients ( $47 \pm 21$  years, 71 women) were enrolled and underwent HUTT and ADT. Patients were divided into three clinical groups, vasovagal syncope (VVS), syncope without prodromes (NPS), situational syncope (SS) and two groups according to the age of onset of syncope, <35 years (group A) and  $\geq 35$  years of age (group B). HUTT and ADT were performed per standard protocols. APL ( $\mu\text{M}$ ) was measured in supine position, after tilting and, in positive HUTT, at syncope, by means of Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (HILIC-MS/MS). We examined A2A in supine position (Flow cytometry). APL and A2A were examined on 20 healthy controls in supine position.

#### **Results**

ADT was positive in 12.9% and HUTT in 44.4% of patients. Patients' baseline A2A and APL levels were higher than controls. Patients with NPS had higher APL at syncope during HUTT than VVS or SS patients ( $p=0.03$  and  $p=0.02$ ), respectively. In VVS, APL showed an increase from supine to tilting position ( $p = 0.02$ ). SS patients exhibited an increased expression of A2A, a positive ADT ( $p=0.013$ ) and a positive cardioinhibitory HUTT ( $p=0.04$ ). In positive vasodepressive HUTT, an increase in APL was observed from supine to tilting position ( $p=0.002$ ). Group A showed lower left atrial volume index ( $17 \pm 6$  vs  $22$

$\pm 11$  ml / m<sup>2</sup>,  $p = 0.015$ ), higher left atrial ejection fraction ( $69 \pm 10$  vs  $63 \pm 11\%$ ,  $p=0.008$ ) , higher maximum left atrial strain (reservoir phase  $41 \pm 13$  vs  $31 \pm 14\%$ ,  $p=0.001$ , contraction phase  $27 \pm 11$  vs  $15 \pm 10\%$ ,  $p<0.001$ ) and higher maximum left atrial strain rate (reservoir phase  $1.83 \pm 1.04$  vs  $1.36 \pm 0.96$  1 / s,  $p=0.012$ , conduit phase  $2.36 \pm 1.25$  vs  $1.36 \pm 0.78$  1 / s,  $p = 0.001$ ). Group A were more likely to have >3 recurrences of syncope ( $82.0\%$  vs  $50.1\%$ ,  $p<0.05$ ) and a trend to positive HUTT.

## **Conclusions**

In NPS, a sharp and large increase in adenosine plays a dominant role as a trigger factor for syncope. An increase in APL is also present in VVS. In SS, which does not appear to be mediated by adenosine, an elevated A2A expression, positive ADT, and cardioinhibitory positive HUTT, suggest a specific group of patients. Patients with early onset of syncope, show better functional properties of the left atrium and greater involvement of the atria in the filling of the left ventricle, indicating an increased susceptibility of this group to preload reduction triggering the mechanism of syncope. APL and A2A levels could identify specific subgroups of syncopal patients without structural heart disease and lead to the appropriate risk stratification and targeted therapeutic options.

## Δημοσιεύσεις/ Ανακοινώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό

Από την παρούσα Διδακτορική Διατριβή προέκυψαν οι ακόλουθες δημοσιεύσεις:

- Sotiriadou M, Papadopoulos CE, Antoniadis AP, Roumelis P, Vergopoulos S, Konstantinidis P, Pagkourelis ED, Tzikas S, Fragakis N, Vassilikos V. **The impact of atrial mechanical function on age-dependent presentation of neurocardiogenic syncope.** Clin Cardiol. 2021 Oct;44(10):1440-1447. doi: 10.1002/clc.23704. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34374094. IF: 2,882
- Melani Sotiriadou, Antonios P. Antoniadis, Nikolaos Fragakis, Vassilios Vassilikos. **Is the Adenosine test obsolete in the clinical assessment of syncope of unknown origin?** Arrhythmia & Electrophysiology Review; 2021;10(4):230-4. doi: <https://doi.org/10.15420/aer.2021.39>. IF: 2,73
- Christina Virgiliou, Nikolaos Fragakis, Melani Sotiriadou, Vassilios Vassilikos, Spiros Gerou, Georgios Theodoridis, Helen Gika. **HILIC-MS/MS Analysis of Adenosine in Patient Blood.** Separations 2021;8(11):222. <https://doi.org/10.3390/separations8110222>. IF: 2,77
- Soulaïdopoulos S, Arsenos P, Doundoulakis I, Tsiachris D, Antoniou CK, Dilaveris P, Fragakis N, Sotiriadou M, et al. **Syncope associated with supraventricular tachycardia: Diagnostic role of implantable loop recorders.** Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021 Sep;26(5):e12850. doi: 10.1111/anec.12850. Epub 2021 May 6. IF: 1,468
- Nikolaos Fragakis, Antonios P. Antoniadis, Melani Sotiriadou, Christina Virgiliou, Iris Ballauri, Helen G. Gika, Dimitrios Bougiouklis, Spyros Gerou, Charalampos Lazaridis, Stavros Vergopoulos, Constantinos Bakogiannis, Christodoulos E. Papadopoulos, Georgios A. Theodoridis, Theodoros D. Karamitsos, Vassilios Vassilikos. **Distinct Pattern of Adenosine Release During Head-Up Tilt Table Test in Syncope Without Prodromes**

Υπεβλήθη στο EUROPACE 29/12/2021

**Σε συνέδρια στο εξωτερικό (και στα αντίστοιχα βιβλία περιλήψεων) πραγματοποιήθηκαν οι παρακάτω ανακοινώσεις:**

- M. Sotiriadou, A. Antoniadis, S. Vergopoulos, P. Konstantinidis, C. Bakogiannis, A. Karamanolis, C. Virgiliou, E. Gkika, G. Theodoridis, I. Mpalaouri, D. Mpougiouklis, S. Gerou, C. Papadopoulos, N. Fragakis, V. Vassilikos. Adenosine plasma levels and Adenosine Receptor levels determine the outcome of Adenosine test and head-up tilt test in syncopal patients with a normal heart. (ESC 2021)
- M Sotiriadou, A Antoniadis, S Vergopoulos, C Lazaridis, P Konstantinidis, C Bakogiannis, C Virgiliou, E Gkika, G Theodoridis, I Mpalaouri, D Mpougiouklis, S Gerou, C Papadopoulos, N Fragakis, V Vassilikos. Baseline adenosine plasma levels indicate differential response to adenosine test and head-up tilt test in syncopal patients. (ESC 2020)
- P. Roumelis , A. Antoniadis , M. Sotiriadou , E. Pagkourelis , P. Konstantinidis , M. Meletidou , C. Bakogiannis , M. Toumpourleka , A. Boulmpou , P. Kyriakou , C. Papadopoulos , N. Fragakis , V. Vassilikos. Early-onset and recurrent reflex syncope is associated with left ventricular diastolic filling and left atrial function Properties. (ESC 2020)
- M Sotiriadou, A Antoniadis, S Vergopoulos, C Lazaridis, P Konstantinidis, C Bakogiannis, C Virgiliou, E Gkika, G Theodoridis, I Mpalaouri, D Mpougiouklis, S Gerou, C Papadopoulos, N Fragakis, V Vassilikos. Adenosine plasma levels may determine tilt table test outcome in syncopal patients with prodromal symptoms. (ESC 2019)
- M Sotiriadou, AP Antoniadis, S Vergopoulos, C Lazaridis, P Konstantinidis, C Bakogiannis, C Virgiliou, E Gkika, G Theodoridis, I Mpalaouri, D Mpougiouklis, S Gerou, C Papadopoulos, N Fragakis, V Vassilikos. Positive Tilt Table Test is associated with Adenosine plasma levels but not with Adenosine receptors in patients with syncope. (EHRA 2019)

**Σε συνέδρια στην Ελλάδα έχουν πραγματοποιηθεί οι παρακάτω ανακοινώσεις και ομιλίες και δημοσιεύσεις των εργασιών στα βιβλία περιλήψεων:**

- Τα βασικά επίπεδα Αδενοσίνης πλάσματος και οι υποδοχείς Αδενοσίνης διαφοροποιούν την απάντηση στις δοκιμασίες Αδενοσίνης και Ανάκλισης σε ασθενείς με νευροκαρδιογενή συγκοπή. (42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο)
- Η συσχέτιση υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων με την εξαρτώμενη από την ηλικία εμφάνιση της νευροκαρδιογενούς συγκοπής. (42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο)
- Μ. Σωτηριάδου (Ομιλία): Μελέτη των επιπέδων αδενοσίνης πλάσματος και των υποδοχέων αδενοσίνης σε ασθενείς με συγκοπή και απουσία οργανικής καρδιοπάθειας. (Πανελλήνια Σεμινάρια Ομάδων Εργασίας 2020)
- Τα βασικά επίπεδα Αδενοσίνης πλάσματος διαφοροποιούν την απάντηση στις δοκιμασίες Αδενοσίνης και Ανάκλισης σε ασθενείς με συγκοπή. (10<sup>ο</sup> Επιστημονικό Τμήματος Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ)
- Η πρώιμη έναρξης και υποτροπιάζουσα συγκοπή σχετίζεται με τη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας και την λειτουργία του αριστερού κόλπου. (10<sup>ο</sup> Επιστημονικό Τμήματος Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ)
- Τα βασικά επίπεδα Αδενοσίνης πλάσματος διαφοροποιούν την απάντηση στις δοκιμασίες Αδενοσίνης και Ανάκλισης σε ασθενείς με συγκοπή. (41<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο)
- Η πρώιμη έναρξης και υποτροπιάζουσα συγκοπή σχετίζεται με τη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας και τη λειτουργία του αριστερού κόλπου. (41<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο)
- Το δυναμικό του επάρματος QRS διαφέρει ανάλογα με την απάντηση στις δοκιμασίες ανάκλισης και αδενοσίνης σε ασθενείς με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας. (40<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο)
- Η σημασία της διαστολικής λειτουργίας των αριστερών κοιλοτήτων στην παθοφυσιολογία του μηχανισμού της αντανεκλαστικής συγκοπής. (40<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο)

- Κακοήθης παρατεταμένη ασυστολία 9 δευτερολέπτων, σε δοκιμασία ανάκλισης σε ασθενή με νευροκαρδιογενή συγκοπή. (40<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο)
- Το δυναμικό του επάρματος QRS στις δοκιμασίες ανάκλισης και αδενοσίνης σε ασθενείς με συγκοπή αγνώστου αιτιολογίας. (12ο IICE)
- Η επίδραση της διαστολικής καρδιακής λειτουργίας στην αντανακλαστική συγκοπή. (12ο IICE)
- Η θετική δοκιμασία ανάκλισης σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα αδενοσίνης ορού αλλά όχι με αυξημένους υποδοχείς αδενοσίνης σε ασθενείς με συγκοπή (18ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο ΚΕΒΕ)
- Η επίδραση της διαστολικής καρδιακής λειτουργίας στην αντανακλαστική συγκοπή. (9<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Τμήματος Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ)
- Η Θετική Δοκιμασία Ανάκλισης σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα αδενοσίνης ορού αλλά όχι με αυξημένους υποδοχείς αδενοσίνης σε ασθενείς με συγκοπή. (8<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Τμήματος Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ)
- Το σύμπλεγμα QRS ως προγνωστικός παράγοντας απάντησης στις δοκιμασίες ανάκλισης και αδενοσίνης σε ασθενείς με συγκοπή χωρίς δομική καρδιοπάθεια (8<sup>ο</sup> Επιστημονικό Τμήματος Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ)
- Ο ρόλος της αδενοσίνης πλάσματος και υποδοχέων A2A της αδενοσίνης στη διαγνωστική διερεύνηση ασθενών με συγκοπή (39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο)
- Το ύψος και η μεταβλητότητα του δυναμικού του επάρματος QRS ως προγνωστικός παράγων απάντησης στις δοκιμασίες ανάκλισης και αδενοσίνης σε ασθενείς με συγκοπή χωρίς δομική καρδιοπάθεια (39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο)
- Επίπεδα αδενοσίνης πλάσματος και υποδοχείς A2A της αδενοσίνης σε ασθενείς με συγκοπή (**11<sup>ο</sup> IICE-2<sup>ο</sup> Βραβείο**)
- Η επίδραση της διαστολικής καρδιακής λειτουργίας στην αντανακλαστική συγκοπή (11<sup>ο</sup> IICE)

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Cheung JW, Stein KM, Markowitz SM, Iwai S, Guttigoli AB, Shah BK, et al. Significance of adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope. *Heart Rhythm*. 2004;1(6):664-8.
2. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):e39-e110.
3. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-948.
4. Quinn J, McDermott D, Stiell I, Kohn M, Wells G. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes. *Ann Emerg Med*. 2006;47(5):448-54.
5. Task Force for the D, Management of S, European Society of C, European Heart Rhythm A, Heart Failure A, Heart Rhythm S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631-71.
6. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136(5):e60-e122.
7. Derek SC, Satish RR, Robert SS. Vasovagal Syncope in 2016: The Current State of the Faint. *Commentary- Interventional Cardiology*. 2016;8(4).
8. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69-72.



9. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1294-309.
10. Arnold AC, Ng J, Raj SR. Postural tachycardia syndrome - Diagnosis, physiology, and prognosis. *Auton Neurosci*. 2018;215:3-11.
11. Fu Q, Vangundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Jain M, Hastings JL, et al. Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2858-68.
12. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation*. 2013;127(23):2336-42.
13. Sheldon RS, Grubb BP, 2nd, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):e41-63.
14. Ungar A, Del Rosso A, Giada F, Bartoletti A, Furlan R, Quartieri F, et al. Early and late outcome of treated patients referred for syncope to emergency department: the EGSYS 2 follow-up study. *Eur Heart J*. 2010;31(16):2021-6.
15. Thiruganasambandamoorthy V, Kwong K, Wells GA, Sivilotti MLA, Mukarram M, Rowe BH, et al. Development of the Canadian Syncope Risk Score to predict serious adverse events after emergency department assessment of syncope. *CMAJ*. 2016;188(12):E289-E98.
16. Fenouillet E, Mottola G, Kipson N, Paganelli F, Guieu R, Ruf J. Adenosine Receptor Profiling Reveals an Association between the Presence of Spare Receptors and Cardiovascular Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23).
17. Sheth S, Brito R, Mukherjea D, Rybak LP, Ramkumar V. Adenosine receptors: expression, function and regulation. *Int J Mol Sci*. 2014;15(2):2024-52.
18. Burnstock G, Pelleg A. Cardiac purinergic signalling in health and disease. *Purinergic Signal*. 2015;11(1):1-46.
19. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):207-28.
20. Sutton R, Deharo JC, Brignole M, Hamdan MH. Emerging concepts in diagnosis and treatment of syncope by pacing. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(6):421-6.

21. Fragakis N, Antoniadis AP, Saviano M, Vassilikos V, Pappone C. The use of adenosine and adenosine triphosphate testing in the diagnosis, risk stratification and management of patients with syncope: current evidence and future perspectives. *Int J Cardiol.* 2015;183:267-73.
22. Jardine DL, Wieling W, Brignole M, Lenders JWM, Sutton R, Stewart J. The pathophysiology of the vasovagal response. *Heart Rhythm.* 2018;15(6):921-9.
23. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ.* 2004;329(7461):336-41.
24. Flammang D, Church T, Waynberger M, Chassing A, Antiel M. Can adenosine 5'-triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syndrome? *Circulation.* 1997;96(4):1201-8.
25. Flammang D, Chassing A, Donal E, Hamani D, Erickson M, McCarville S. Reproducibility of the adenosine-5'-triphosphate test in vasovagal syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(11):1161-6.
26. Mittal S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Rohatgi S, Lerman BB. Induction of neurally mediated syncope with adenosine. *Circulation.* 1999;99(10):1318-24.
27. Fragakis N, Iliadis I, Sidopoulos E, Lambrou A, Tsaritsaniotis E, Katsaris G. The value of adenosine test in the diagnosis of sick sinus syndrome: susceptibility of sinus and atrioventricular node to adenosine in patients with sick sinus syndrome and unexplained syncope. *Europace.* 2007;9(8):559-62.
28. Fragakis N, Antoniadis AP, Korantzopoulos P, Kyriakou P, Koskinas KC, Geleris P. Sinus nodal response to adenosine relates to the severity of sinus node dysfunction. *Europace.* 2012;14(6):859-64.
29. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):e43-e80.
30. Cheshire WP, Jr., Goldstein DS. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine. *Clin Auton Res.* 2019;29(2):215-30.
31. Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, Gert van Dijk J, Abe H, Brignole M, et al. Tilt testing remains a valuable asset. *Eur Heart J.* 2021.

32. Scheen AJ, Geronooz I, Marchand M. [Finapres, efficient technique in the assessment of orthostatic hypotension, autonomic neuropathy, and vasovagal syncope]. *Rev Med Liege*. 2001;56(8):577-82.
33. Kenny RA, O'Shea D, Parry SW. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. *Heart*. 2000;83(5):564-9.
34. Flammang D, Erickson M, McCarville S, Church T, Hamani D, Donal E. Contribution of head-up tilt testing and ATP testing in assessing the mechanisms of vasovagal syndrome: preliminary results and potential therapeutic implications. *Circulation*. 1999;99(18):2427-33.
35. Shen WK, Hammill SC, Munger TM, Stanton MS, Packer DL, Osborn MJ, et al. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):146-54.
36. Blanc JJ. Clinical laboratory testing: what is the role of tilt-table testing, active standing test, carotid massage, electrophysiological testing and ATP test in the syncope evaluation? *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(4):418-24.
37. Furukawa T. Role of head-up tilt table testing in patients with syncope or transient loss of consciousness. *J Arrhythm*. 2017;33(6):568-71.
38. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J*. 2004;25(19):1741-8.
39. Sheldon R, Connolly S, Vasovagal Pacemaker S, II. Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): rationale, design, results, and implications for practice and future clinical trials. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(4):411-5.
40. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, Tomaino M, Quartieri F, Rafanelli M, et al. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. *Europace*. 2016;18(9):1427-33.
41. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125(21):2566-71.

42. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427-520.
43. Singhanian PK, Ranwa BL, Gupta S. Correlation of head-up tilt table test time interval with future risk of recurrent syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(12):1462-5.
44. Saal DP, Thijs RD, van Zwet EW, Bootsma M, Brignole M, Benditt DG, et al. Temporal Relationship of Asystole to Onset of Transient Loss of Consciousness in Tilt-Induced Reflex Syncope. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(13):1592-8.
45. Carvalho MS, Reis Santos K, Carmo P, Cavaco D, Parreira L, Morgado F, et al. Prognostic Value of a Very Prolonged Asystole during Head-Up Tilt Test. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(8):973-9.
46. Vetta F, Ronzoni S, Costarella M, Donadio C, Battista L, Renzulli G, et al. Recurrent syncope in elderly patients and tilt test table outcome: the role of comorbidities. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49 Suppl 1:231-6.
47. Deharo JC, Jegou C, Lanteaume A, Djiane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or adenosine triphosphate test. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):587-93.
48. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, et al. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J.* 2006;27(18):2232-9.
49. P. D, M. B, C. M. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. *JAm Coll Cardiol* 2003;41(1):93-8.
50. Sotiriadou M, Antoniadis AP, Fragakis N, Vassilikos V. Is the Adenosine Test Obsolete in the Clinical Assessment of Syncope of Unknown Origin? *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* 2021;10(4):230-4.
51. Brignole M, Menozzi C, Alboni P, Oddone D, Gianfranchi L, Gaggioli G, et al. The effect of exogenous adenosine in patients with neurally-mediated syncope and sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(11 Pt 2):2211-6.

52. Perennes A, Fatemi M, Borel ML, Lebras Y, L'Her C, Blanc JJ. Epidemiology, clinical features, and follow-up of patients with syncope and a positive adenosine triphosphate test result. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):594-7.
53. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, Gianfranchi L, Bartoletti A, Bottoni N, et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope: the diagnostic value of ATP testing. *Circulation.* 1997;96(11):3921-7.
54. Deharo JC, Mechulan A, Giorgi R, Franceschi F, Prevot S, Peyrouse E, et al. Adenosine plasma level and A2A adenosine receptor expression: correlation with laboratory tests in patients with neurally mediated syncope. *Heart.* 2012;98(11):855-9.
55. Franceschi F, By Y, Peyrouse E, Fromonot J, Gerolami V, Kipson N, et al. A2A adenosine receptor function in patients with vasovagal syncope. *Europace.* 2013;15(9):1328-32.
56. Carrega L, Saadjian AY, Mercier L, Zouher I, Berge-LeFranc JL, Gerolami V, et al. Increased expression of adenosine A2A receptors in patients with spontaneous and head-up-tilt-induced syncope. *Heart Rhythm.* 2007;4(7):870-6.
57. Deharo JC, Guieu R, Mechulan A, Peyrouse E, Kipson N, Ruf J, et al. Syncope without prodromes in patients with normal heart and normal electrocardiogram: a distinct entity. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(12):1075-80.
58. Blanc JJ, Le Dauphin C. Syncope associated with documented paroxysmal atrioventricular block reproduced by adenosine 5' triphosphate injection. *Europace.* 2014;16(6):923-7.
59. Saadjian AY, Levy S, Franceschi F, Zouher I, Paganelli F, Guieu RP. Role of endogenous adenosine as a modulator of syncope induced during tilt testing. *Circulation.* 2002;106(5):569-74.
60. Mitro P, Habalova V, Evin L, Muller E, Simurda M, Slaba E, et al. Gene Polymorphism of the Adenosine A2a Receptor in Patients with Vasovagal Syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(4):330-7.
61. Brignole M, Groppelli A, Brambilla R, Caldara GL, Torresani E, Parati G, et al. Plasma adenosine and neurally mediated syncope: ready for clinical use. *Europace.* 2020;22(6):847-53.

62. Brignole M, Deharo JC, De Roy L, Menozzi C, Blommaert D, Dabiri L, et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(2):167-73.
63. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Bartoletti A, et al. Clinical features of adenosine sensitive syncope and tilt induced vasovagal syncope. *Heart*. 2000;83(1):24-8.
64. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, Morillo CA, Krahn AD, Medina E, et al. Fludrocortisone for the Prevention of Vasovagal Syncope: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):1-9.
65. Calo L, Rebecchi M, Sette A, Sciarra L, Borrelli A, Scara A, et al. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi to treat cardioinhibitory neurocardiogenic syncope: a long-term follow-up prospective study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;61(3):499-510.
66. Gampa A, Upadhyay GA. Treatment of Neurocardiogenic Syncope: From Conservative to Cutting-edge. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2018;9(7):3221-31.
67. Scanavacca M, Hachul D. Ganglionated Plexi Ablation to Treat Patients with Refractory Neurally Mediated Syncope and Severe Vagal-Induced Bradycardia. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(6):709-12.
68. Brignole M, Iori M, Strano S, Tomaino M, Rivasi G, Ungar A, et al. Theophylline in patients with syncope without prodrome, normal heart, and normal electrocardiogram: a propensity-score matched study verified by implantable cardiac monitor. *Europace*. 2021.
69. Brignole M. Finally, a Drug Proves to Be Effective Against Vasovagal Syncope!: But Not in All Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):10-2.
70. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
71. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society

of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.

72. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):591-600.

73. Leung M, van Rosendaal PJ, Abou R, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V, et al. Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1416-25.

74. Modin D, Biering-Sorensen SR, Mogelvang R, Alhakak AS, Jensen JS, Biering-Sorensen T. Prognostic value of left atrial strain in predicting cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(7):804-15.

75. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenheben T, Krahn A, Morillo C, et al. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation.* 2006;113(9):1164-70.

76. Sheldon R, Rose S, Connolly S, Ritchie D, Koshman ML, Frenneaux M. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J.* 2006;27(3):344-50.

77. Sheldon RS, Sheldon AG, Serletis A, Connolly SJ, Morillo CA, Klingenheben T, et al. Worsening of symptoms before presentation with vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(9):954-9.

78. Ruf J, Paganelli F, Bonello L, Kipson N, Mottola G, Fromonot J, et al. Spare Adenosine A2a Receptors Are Associated With Positive Exercise Stress Test In Coronary Artery Disease. *Mol Med.* 2016;22:530-6.

79. Meester BJ, Shankley NP, Welsh NJ, Meijler FL, Black JW. Pharmacological analysis of the activity of the adenosine uptake inhibitor, dipyridamole, on the sinoatrial and atrioventricular nodes of the guinea-pig. *Br J Pharmacol.* 1998;124(4):729-41.

80. Martin C, Leone M, Viviand X, Ayem ML, Guieu R. High adenosine plasma concentration as a prognostic index for outcome in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(9):3198-202.
81. Deharo JC, Brignole M, Guieu R. Adenosine hypersensitivity and atrioventricular block. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2018;29(2):166-70.
82. Moser GH, Schrader J, Deussen A. Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood. *Am J Physiol.* 1989;256(4 Pt 1):C799-806.
83. Lofgren L, Pehrsson S, Hagglund G, Tjellstrom H, Nylander S. Accurate measurement of endogenous adenosine in human blood. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205707.
84. Dolezalova P, Krijt J, Chladek J, Nemcova D, Hoza J. Adenosine and methotrexate polyglutamate concentrations in patients with juvenile arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(1):74-9.
85. Van Dycke A, Verstraete A, Pil K, Raedt R, Vonck K, Boison D, et al. Quantitative analysis of adenosine using liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry (LC/APCI-MS/MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878(19):1493-8.
86. Sharma K, Singh R, Giri S, Rajagopal S, Mullangi R. Highly sensitive method for the determination of adenosine by LC-MS/MS-ESI: method validation and scope of application to a pharmacokinetic/pharmacodynamic study. *Biomed Chromatogr.* 2012;26(1):81-8.
87. Marin RM, Franchini KG, Rocco SA. Analysis of adenosine by RP-HPLC method and its application to the study of adenosine kinase kinetics. *J Sep Sci.* 2007;30(15):2473-9.
88. Jimmerson LC, Bushman LR, Ray ML, Anderson PL, Kiser JJ. A LC-MS/MS Method for Quantifying Adenosine, Guanosine and Inosine Nucleotides in Human Cells. *Pharm Res.* 2017;34(1):73-83.
89. Jacobson MK, Hemingway LM, Farrell TA, Jones CE. Sensitive and selective assay for adenosine using high-pressure liquid chromatography with fluorometry. *Am J Physiol.* 1983;245(5 Pt 1):H887-90.
90. Huang LF, Guo FQ, Liang YZ, Li BY, Cheng BM. Simple and rapid determination of adenosine in human synovial fluid with high performance liquid



chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2004;36(4):877-82.

91. Virgiliou C, Fragakis N, Sotiriadou M, Vassilikos V, Gerou S, Theodoridis G, et al. HILIC-MS/MS Analysis of Adenosine in Patient Blood. *Separations.* 2021;8(11):222.

92. van Amsterdam P, Companjen A, Brudny-Kloeppe M, Golob M, Luedtke S, Timmerman P. The European Bioanalysis Forum community's evaluation, interpretation and implementation of the European Medicines Agency guideline on Bioanalytical Method Validation. *Bioanalysis.* 2013;5(6):645-59.

93. By Y, Durand-Gorde JM, Condo J, Lejeune PJ, Mallet B, Carayon P, et al. Production of an agonist-like monoclonal antibody to the human A2A receptor of adenosine for clinical use. *Mol Immunol.* 2009;46(3):400-5.

94. Schwarz N, Junge M, Haag F, Koch-Nolte F. Flow Cytometry of Membrane Purinoreceptors. *Methods Mol Biol.* 2020;2041:117-36.

95. Sollevi A. Cardiovascular effects of adenosine in man; possible clinical implications. *Prog Neurobiol.* 1986;27(4):319-49.

96. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *Eur Heart J.* 2014;35(33):2211-2.

97. Brignole M, Guieu R, Tomaino M, Iori M, Ungar A, Bertolone C, et al. Mechanism of syncope without prodromes with normal heart and normal electrocardiogram. *Heart Rhythm.* 2017;14(2):234-9.

98. Guieu R, Deharo JC, Ruf J, Mottola G, Kipson N, Bruzzese L, et al. Adenosine and Clinical Forms of Neurally-Mediated Syncope. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(2):204-5.

99. Zou R, Wang S, Lin P, Hu C, Wang Y, Li F, et al. The clinical characteristics of situational syncope in children and adults undergoing head-up tilt testing. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1419-23.

100. Hart G, Oldershaw PJ, Cull RE, Humphrey P, Ward D. Syncope caused by cough-induced complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1982;5(4):564-6.

101. Mikhail MS, Thangathurai D, Viljoen JF, Chandraratna PA. Atrioventricular block secondary to straining. *Crit Care Med.* 1987;15(7):705-6.

102. Schoenberg BS, Kuglitsch JF, Karnes WE. Micturition syncope--not a single entity. *JAMA*. 1974;229(12):1631-3.
103. Saadjian AY, Gerolami V, Giorgi R, Mercier L, Berge-Lefranc JL, Paganelli F, et al. Head-up tilt induced syncope and adenosine A2A receptor gene polymorphism. *Eur Heart J*. 2009;30(12):1510-5.
104. Marquez MF, Fragoso JM, Perez-Perez D, Cazares-Campos I, Totomoch-Serra A, Gomez-Flores JR, et al. POLYMORPHISMS IN beta-ADRENERGIC RECEPTORS ARE ASSOCIATED WITH INCREASED RISK TO HAVE A POSITIVE HEAD-UP TILT TABLE TEST IN PATIENTS WITH VASOVAGAL SYNCOPE. *Rev Invest Clin*. 2019;71(2):124-32.
105. Kenny RA, Bhangu J, King-Kallimanis BL. Epidemiology of syncope/collapse in younger and older Western patient populations. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(4):357-63.
106. Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Dekker LR, Stam J, Reitsma JB, et al. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. *Clin Auton Res*. 2008;18(3):127-33.
107. Cubera K, Stryjewski PJ, Kuczaj A, Nessler J, Nowalany-Kozielska E, Pytko-Polonczyk J. The impact of gender on the frequency of syncope provoking factors and prodromal signs in patients with vasovagal syncope. *Przegl Lek*. 2017;74(4):147-9.
108. Deveau AP, Sheldon R, Maxey C, Ritchie D, Doucette S, Parkash R. Sex Differences in Vasovagal Syncope: A Post Hoc Analysis of the Prevention of Syncope Trials (POST) I and II. *Can J Cardiol*. 2020;36(1):79-83.
109. Edvardsson N, Garutti C, Rieger G, Linker NJ, Investigators PS. Unexplained syncope: implications of age and gender on patient characteristics and evaluation, the diagnostic yield of an implantable loop recorder, and the subsequent treatment. *Clin Cardiol*. 2014;37(10):618-25.
110. Sahota IS, Maxey C, Pournazari P, Sheldon RS. Clusters, Gaps, and Randomness: Vasovagal Syncope Recurrence Patterns. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(9):1046-53.
111. Lin J, Zhao H, Ma L, Jiao F. Body mass index is decreased in children and adolescents with postural tachycardia syndrome. *Turk J Pediatr*. 2019;61(1):52-8.

112. Christou GA, Kiortsis DN. The effects of body weight status on orthostatic intolerance and predisposition to noncardiac syncope. *Obes Rev.* 2017;18(3):370-9.
113. Mahmudy F, Mousavi SH, Jouhari-Moghadam A, Mehrabi F. Syncope risk factors among military training soldiers; A case-control study. *ARYA Atheroscler.* 2018;14(6):242-7.
114. Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, Gert van Dijk J, Abe H, Brignole M, et al. Tilt testing remains a valuable asset. *Eur Heart J.* 2021;42(17):1654-60.
115. Parry SW, Nath S, Bourke JP, Bexton RS, Kenny RA. Adenosine test in the diagnosis of unexplained syncope: marker of conducting tissue disease or neurally mediated syncope? *Eur Heart J.* 2006;27(12):1396-400.
116. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol.* 2003;91(8):1006-8, A8.
117. Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J.* 2006;27(16):1965-70.
118. Sotiriadou M, Papadopoulos CE, Antoniadis AP, Roumelis P, Vergopoulos S, Konstantinidis P, et al. The impact of atrial mechanical function on age-dependent presentation of neurocardiogenic syncope. *Clin Cardiol.* 2021.
119. Genovese D, Singh A, Volpato V, Kruse E, Weinert L, Yamat M, et al. Load Dependency of Left Atrial Strain in Normal Subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(11):1221-8.
120. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):59-70 e8.
121. Ermis C, Samniah N, Sakaguchi S, Lurie KG, Pham S, Lu F, et al. Comparison of catecholamine response during tilt-table-induced vasovagal syncope in patients <35 to those >65 years of age. *Am J Cardiol.* 2004;93(2):225-7.
122. Benditt DG, Detloff BL, Adkisson WO, Lu F, Sakaguchi S, Schussler S, et al. Age-dependence of relative change in circulating epinephrine and

norepinephrine concentrations during tilt-induced vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1847-52.

123. Stewart JM, Medow MS, Sutton R, Visintainer P, Jardine DL, Wieling W. Mechanisms of Vasovagal Syncope in the Young: Reduced Systemic Vascular Resistance Versus Reduced Cardiac Output. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(1).

124. Folino AF, Russo G, Buja G, Iliceto S. Contribution of decreased atrial function in the pathogenesis of neurally mediated syncope. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):1017-24.

125. Liu JE, Hahn RT, Stein KM, Markowitz SM, Okin PM, Devereux RB, et al. Left ventricular geometry and function preceding neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000;101(7):777-83.

126. Goel R, Caracciolo G, Wilansky S, Scott LR, Narula J, Sengupta PP. Effect of head-up tilt-table testing on left ventricular longitudinal strain in patients with neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1252-7.

127. Moon J, Shim J, Park JH, Hwang HJ, Joung B, Ha JW, et al. Small left atrial volume is an independent predictor for fainting during head-up tilt test: the impact of intracardiac volume reserve in vasovagal syncope. *Int J Cardiol*. 2013;166(1):44-9.

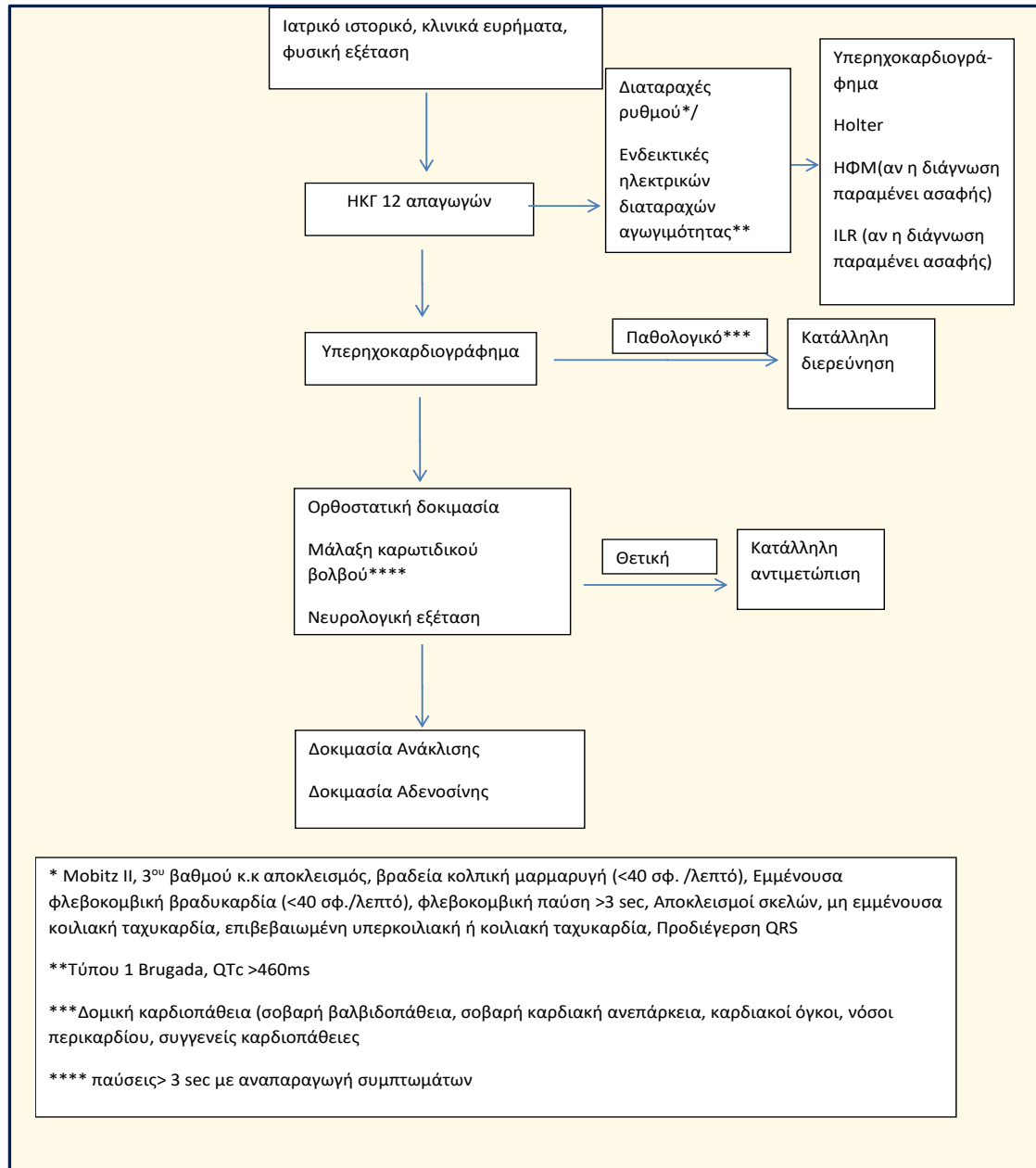
128. Lindenberger M, Fedorowski A, Melander O, Gallo W, Engvall J, Skoog J. Cardiovascular biomarkers and echocardiographic findings at rest and during graded hypovolemic stress in women with recurrent vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(12):2936-43.

129. Mouselimis D, Tsarouchas AS, Pagourelas ED, Bakogiannis C, Theofilogiannakos EK, Loutradis C, et al. Left atrial strain, intervendor variability, and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61(3):154-64.

130. Sheldon RS, Sheldon AG, Connolly SJ, Morillo CA, Klingenheben T, Krahn AD, et al. Age of first faint in patients with vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(1):49-54.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι (Φυλλάδια Διαγνωστικής προσέγγισης/  
ερωτηματολόγια)**

**ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΥΓΚΟΠΗΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ**



## ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΗΛΙΚΙΑ :

ΥΨΟΣ:

ΒΑΡΟΣ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

## ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- 1) ΥΠΕΡΤΑΣΗ
- 2) ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ
- 3) ΣΔ
- 4) ΧΝΑ
- 5) ΧΑΠ
- 6) ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ, ΚΑΠΝΟΥ, ΑΠΑΓΟΡΕΥΜΕΝΩΝ ΟΥΣΙΩΝ
- 7) ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ
- 8) ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ
- 9) ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΕΕ
- 10) ΛΟΙΠΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ
- 11) ΦΑΡΜΑΚΑ
- 12) Htc    Hb    MCV    MCH    MCHC
- 13) GLU    UREA    CREA

## **ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΣΥΓΚΟΠΗΣ**

- 1) ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΣΥΓΚΟΠΗΣ**
- 2) ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΟΣΥΓΚΟΠΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ**
- 3) ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΓΚΟΠΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ  
3ΜΗΝΟ**
- 4) ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΓΚΟΠΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΜΕ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟ**
- 5) ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΓΚΟΠΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ (ΣΕ ΗΛΙΚΙΑ <  
35 ΕΤΩΝ)**
- 6) ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ**
- 7) ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΝΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ**

## **ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΓΚΟΠΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ**

- 1) ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΝΣ (ΝΑΥΤΙΑ, ΕΜΕΤΟΣ, ΕΦΙΔΡΩΣΗ, ΖΑΛΗ κ.λπ.)**
- 2) ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΑ**
- 3) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΜΕΣΗ ΟΡΘΟΣΤΑΣΙΑ**
- 4) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΟΡΘΟΣΤΑΣΙΑ**
- 5) ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ**
- 6) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΤΟΝΗ ΑΣΚΗΣΗ**
- 7) ΣΕ ΥΠΤΙΑ ΘΕΣΗ**
- 8) ΣΥΓΚΟΠΗ ΘΕΣΗΣ(ΟΥΡΗΣΗ, ΒΗΧΑΣ κ.λπ.)**
- 9) ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΑΛΜΩΝ**
- 10) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΤΡΟΦΗ ΚΕΦΑΛΗΣ**
- 11) ΤΥΠΟΥ ADAMS-STOKE**
- 12) ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ**
- 13) ΑΝΑΝΗΨΗ ΑΠΟ ΤΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ (μετακριτική φάση, άμεσα, κλπ.)**



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ Συγκατάθεση ασθενούς

.....  
Τίτλος της μελέτης:

**<< ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ  
ΑΥΤΗΣ ΣΤΗ ΣΥΓΚΟΠΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΔΟΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ >>**

Καλείστε να συμμετάσχετε στο παραπάνω ερευνητικό πρόγραμμα.

Παρακάτω θα σας δοθούν εξηγήσεις σε απλή γλώσσα σχετικά με το τι θα ζητηθεί από εσάς ή/και τι θα σας συμβεί σε εσάς, εάν συμφωνήσετε να συμμετάσχετε στο πρόγραμμα.

Θα σας επεξηγηθεί με λεπτομέρεια τι θα ζητηθεί από εσάς και ποιος ή ποιοι θα έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες ή/και άλλο υλικό που εθελοντικά θα δώσετε για το πρόγραμμα.

Θα σας δοθεί η χρονική περίοδος για την οποία οι υπεύθυνοι του προγράμματος θα έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες ή/και υλικό που θα δώσετε. Θα σας επεξηγηθεί τι ελπίζουμε να μάθουμε από το πρόγραμμα σαν αποτέλεσμα και της δικής σας συμμετοχής. **Δεν πρέπει να συμμετάσχετε, εάν δεν επιθυμείτε ή εάν έχετε οποιουσδήποτε ενδοιασμούς αφορούν την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα.** Εάν αποφασίσετε να συμμετάσχετε, πρέπει να αναφέρετε εάν είχατε συμμετάσχει σε οποιοδήποτε άλλο πρόγραμμα έρευνας μέσα στους τελευταίους 12 μήνες. **Είστε ελεύθεροι να αποσύρετε οποιαδήποτε στιγμή εσείς επιθυμείτε την συγκατάθεση για τη συμμετοχή σας στο πρόγραμμα.**

## **Σκοπός της μελέτης**

Η μελέτη αυτή διενεργείται σε ασθενείς που νοσηλεύονται στην Γ' Καρδιολογική Κλινική για διερεύνηση συγκοπής ή έχουν νοσηλευτεί, έχουν διερευνηθεί και επανεκτιμώνται σε δεύτερο χρόνο από την Κλινική μας.

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η μέτρηση κατόπιν αιμοληψίας, σε ασθενείς που πάσχουν από συγκοπτικά επεισόδια, της αδενοσίνης και των A2A υποδοχέων της και η συσχέτιση αυτών με την κλινική οντότητα της συγκοπής. Τα αποτελέσματα αυτά θα μας βοηθήσουν να εκτιμήσουμε τα αίτια, τους μηχανισμούς των συγκοπτικών σας επεισοδίων και την πιθανότητα υποτροπής των επεισοδίων αυτών.

## **Εισαγωγή στη μελέτη**

Ασθενείς σαν εσάς θα κληθούν να δώσουν μερικά από τα προσωπικά και ιατρικά τους στοιχεία για να συμμετάσχουν στη μελέτη. Πριν από την εισαγωγή σας στη μελέτη, θα δώσετε λεπτομερές ιατρικό ιστορικό και θα υποβληθείτε σε κλινική εξέταση. Ακολούθως θα υποβληθείτε σε ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα και μια σειρά πιο εξειδικευμένων δοκιμασιών (π.χ. δοκιμασία ανάκλισης, μάλαξη καρωτίδων, holter ρυθμού 24 ωρών κ.τ.λ). Οι δοκιμασίες αυτές αποτελούν δοκιμασίες ρουτίνας που διενεργούνται σε ασθενείς που νοσηλεύονται στην κλινική μας για συγκοπτικά επεισόδια και κάθε δοκιμασία θα σας εξηγηθεί αναλυτικά από τους ερευνητές. Θα πραγματοποιηθεί αιμοληψία (2-3 φορές κατά την διενέργεια των διαγνωστικών δοκιμασιών). Σε περίπτωση που ανήκετε στην ομάδα ασθενών που έχει διερευνηθεί ήδη για συγκοπτικά επεισόδια στην κλινική μας με τις παραπάνω δοκιμασίες, θα κληθείτε αναδρομικά για επανεκτίμηση και μία αιμοληψία. Τέλος θα σας δοθεί προς συμπλήρωση ένα ερωτηματολόγιο που αφορά στην ποιότητα της καθημερινής σας ζωής.

Πρέπει όλες οι σελίδες των εντύπων συγκατάθεσης να φέρουν το ονοματεπώνυμο και την υπογραφή σας.

Υπεύθυνος Ερευνητικού Προγράμματος: Δρ. Νικόλαος Φραγκάκης

Ερώτηση	ΝΑΙ ή ΟΧΙ
Συμπληρώσατε τα έντυπα συγκατάθεσης εσείς προσωπικά;	
Τους τελευταίους 12 μήνες έχετε συμμετάσχει σε οποιοδήποτε άλλο ερευνητικό πρόγραμμα;	
Διαβάσατε και καταλάβατε τις πληροφορίες για ασθενείς ή/και εθελοντές;	
Είχατε την ευκαιρία να υποβάλλετε ερωτήσεις και να συζητήσετε το πρόγραμμα;	
Δόθηκαν ικανοποιητικές απαντήσεις και εξηγήσεις στα τυχόν ερωτήματά σας;	
Καταλαβαίνετε ότι μπορείτε να αποσυρθείτε από το πρόγραμμα, όποτε θέλετε;	
Καταλαβαίνετε ότι, εάν αποσυρθείτε, δεν είναι αναγκαίο να δώσετε οποιοσδήποτε εξηγήσεις για την απόφαση που πήρατε;	
Δίνετε την άδεια στους ερευνητές της μελέτης να ανακτήσουν πληροφορίες από τον ιατρικό σας φάκελο, για σκοπούς που εξυπηρετούν τη συγκεκριμένη μελέτη;	

<p>Δίνετε την άδεια στους ερευνητές της μελέτης να αποθηκεύσουν τις πληροφορίες που έχουν συλλέξει που αφορούν την ιατρική σας φροντίδα; Οι πληροφορίες αυτές θα χρησιμοποιηθούν μόνο στη συγκεκριμένη μελέτη, θα παραμείνουν απόρρητες και δε θα διανεμηθούν σε κανέναν άλλο. Εάν τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιευθούν, η ταυτότητα και η συμμετοχή σας θα παραμείνουν απόρρητα.</p>	
<p><b>Συμφωνείτε να συμμετάσχετε στο πρόγραμμα;</b></p>	
<p>Με ποιόν υπεύθυνο μιλήσατε;</p>	

### **Διάρκεια της μελέτης**

Θα δώσετε τις πληροφορίες που θα σας ζητηθούν μια μόνο φορά κατά την ένταξή σας στη μελέτη (νοσηλεία για διερεύνηση συγκοπής ή επανεξέταση). Θα πραγματοποιήσετε επισκέψεις παρακολούθησης σε περίπτωση που σας ζητηθεί και κατόπιν τηλεφωνικής επικοινωνίας από τους ερευνητές. Αν αισθανθείτε πιθανή υποτροπή της συγκοπής παρακαλώ να επικοινωνήσετε με την κ. Σωτηριάδου Μελανή (Καρδιολόγος/υποψήφια Διδάκτορας Α.Π.Θ.) τηλ . 6949\*\*\*\*\* προκειμένου να προγραμματισθεί επίσκεψη και εκτίμησή σας εκτάκτως.

### **Πιθανά οφέλη**

Δεν θα έχετε κανένα κόστος για τη συμμετοχή σας στην έρευνα που διεξάγουμε. Με τη συμμετοχή σας, σας δίνεται η ευκαιρία διερεύνησης και παρακολούθησης σε σχέση με τα συγκοπτικά σας επεισόδια. Στο μέλλον, είναι πιθανό να ωφεληθούν και άλλοι ασθενείς από τα αποτελέσματα της μελέτης στην οποία σας καλούμε να συμμετάσχετε. Η μελέτη δεν χρηματοδοτείται .

## **Εμπιστευτικότητα / Δήλωση τήρησης απορρήτου στοιχείων/ προσωπικών δεδομένων**

Τα δεδομένα που θα συλλεχθούν θα υποβληθούν σε στατιστική επεξεργασία μετά το τέλος της μελέτης σύμφωνα με τη νομοθεσία περί προστασίας των προσωπικών δεδομένων. Όλοι όσοι έχουν πρόσβαση στα δεδομένα αυτά είναι υποχρεωμένοι να τηρούν εχεμύθεια και να υπογράφουν δήλωση εχεμύθειας. Τα προσωπικά σας δεδομένα θα συλλέγονται με ευθύνη του ιατρού της μελέτης και θα αντιμετωπιστούν με εμπιστευτικότητα. Κανένα από τα έγγραφα της μελέτης δεν θα περιλαμβάνει αναφορά στο όνομα σας. Σε αυτά τα έγγραφα το όνομά σας θα αντικαθίσταται από έναν αριθμό και από τα αρχικά σας.

Η τελική έκθεση αναφοράς των αποτελεσμάτων θα δημοσιευθεί ή/και θα ανακοινωθεί σε κάποια επιστημονική επιθεώρηση / επιστημονικό συμπόσιο και θα συμβάλει σε εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής της κ.Σωτηριάδου, με ομώνυμο τίτλο. Η δημοσίευση ή/και η ανακοίνωση δεν θα περιλαμβάνει τα προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων. Μπορείτε, αν το επιθυμείτε, να έχετε πρόσβαση στις πληροφορίες που σας αφορούν και έχετε το δικαίωμα να ζητήσετε τη διόρθωση των πληροφοριών αυτών. Με τη συμμετοχή σας στη μελέτη αυτή, αποδέχεστε ότι τα προσωπικά σας δεδομένα, στα οποία περιλαμβάνονται ιατρικά και δημογραφικά σας στοιχεία θα χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια βιοϊατρικής έρευνας.

## **Εθελοντική συμμετοχή**

Η συμμετοχή κάθε ασθενή στη μελέτη είναι απολύτως εθελοντική και έχετε τη δυνατότητα να μη συμμετάσχετε στη μελέτη αυτή, χωρίς υποχρέωση να εξηγήσετε το λόγο και χωρίς συνέπειες αναφορικά με την ιατρική φροντίδα που λαμβάνετε. Εκτός από τις πληροφορίες που παρέχονται σε αυτό το έντυπο, έχετε το δικαίωμα να ζητήσετε πρόσθετες από το τους υπεύθυνους της μελέτης. Αφού μελετήσετε το έντυπο και λάβετε από τον ιατρό σας επαρκείς εξηγήσεις για τις απορίες σας, σας καλούμε να υπογράψετε τη δήλωση συγκατάθεσης δηλώνοντας ότι επιθυμείτε εθελοντικά να συμμετέχετε στη μελέτη και ότι επιτρέπετε τη συλλογή και επεξεργασία των προσωπικών Ιατρικών σας δεδομένων, στα πλαίσια βιοϊατρικής έρευνας.

### ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

#### Συγκεντρωτικοί Πίνακες από τη μελέτη των υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων και των συσχετίσεων με τις ΔΑΝ, ΔΑΔ, ΑΠΛ, Α2Α

##### Χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού

	Πληθυσμός μελέτης (n=124)	Ομάδα Α (n=56)	Ομάδα Β (n=68)	Τιμή p
<b>Ηλικία</b>	47±21	31±16	59±15	<0.001
<b>Άντρες/Γυναίκες</b>	53/71	17/39	36/32	<0.05
<b>Παράγοντες κινδύνου</b>				
Αρτηριακή υπέρταση (n, %)	30 (24)	5 (9)	25 (37)	<0.001
Υπερλιπιδαιμία (n, %)	26 (21)	3 (5)	23 (34)	<0.001
Σακχαρώδης διαβήτης (n, %)	2 (2)	0 (0)	2 (3)	NS
Νεφρική νόσος (n, %)	3 (2)	0 (0)	3 (4)	NS
Κάπνισμα/ Αλκοόλ (n, %)	19 (15)	8 (14)	11 (16)	NS
<b>Συννοσηρότητες</b>				
ΧΑΠ (n, %)	4 (3)	1 (2)	3 (4)	NS
Εγκεφαλικό (n, %)	3 (2)	1 (2)	2 (3)	NS
<b>Φάρμακα</b>				
Β- αποκλειστές (n, %)	11 (9)	3 (5)	8 (12)	NS
ΑΜΕΑ/ΑΤ ΙΙ (n, %)	7 (6)	1 (2)	6 (9)	NS
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (n, %)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	NS
Διουρητικά (n, %)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	NS
Συνδυασμός φαρμάκων (n, %)	AY 12 (10)	3 (5)	9 (13)	NS
Άνευ αγωγής (n, %)	62 (50)	20 (36)	42 (62)	<0.001
<b>Διαγνωστικός αλγόριθμος</b>				
ΔΑΝ (Α/Θ)	63/55	23/29	40/26	0.08
Μάλαξη καρωτίδων (Α/Θ)	111/2	50/0	61/2	NS
ΗΦΜ (n, %)	10 (8)	2 (4)	8 (12)	NS
ILR (n, %)	4 (6)	0 (0)	4 (3)	NS

## Υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις συγκεντρωτικά

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Τιμή p
<b>Μετρήσεις AP κοιλίας</b>			
LVEDD (mm)	42±6	42±6	NS
LVEDS (mm)	27±4	29±4	0.012
IVSd (mm)	8±2	10±2	<0.001
LV Mass Index (gr/m <sup>2</sup> )	62±30	93±29	<0.001
LVEDV (ml)	70±21	74±27	NS
LVESV (ml)	24±9	27±12	NS
LVEF (%)	67±5	64±7	0.028
LV GLS (%)	-21.8±5.1	-19.0±2.7	NS
E (m/s)	0.89±0.23	0.69±0.24	<0.001
E/A	1.54±0.62	0.99±0.50	<0.001
DT (msec)	212±64	223±59	NS
E' (m/s)	0.15±0.04	0.10±0.03	<0.001
E/E'	5.8±2.1	7.5±3.5	0.014
<b>Μετρήσεις AP κόλπου</b>			
LA Vol max (ml)	30±12	42±21	0.002
LA Vol index (ml/m <sup>2</sup> )	17±6	22±11	0.015
LAEF (%)	69±10	63±11	0.008
Strain (%) AP κόλπου			
Φάση Reservoir	41±13	31±14	0.001
Φάση Conduit	14±8	16±10	NS
Φάση Contraction	27±11	15±10	<0.001
Strain Rate (1/s) AP κόλπου			
Φάση Reservoir	1.83±1.04	1.36±0.96	0.012
Φάση Conduit	2.36±1.25	1.36±0.78	0.001
Φάση Contraction	1.92±0.83	1.77±1.04	NS
<b>Μετρήσεις δεξιάς κοιλίας</b>			
Διάμετρος βάσης (mm)	30±6	31±7	NS
TAPSE (cm)	2.27±0.28	2.22±0.42	NS
PASP (mmHg)	19.5±5.6	19.7±7.6	NS
<b>Μετρήσεις δεξιού κόλπου</b>			
RA Vol max (ml)	27±12	31±16	NS
RA Vol min (ml)	11±6	15±11	0.043
RAEF (%)	61±11	54±15	0.024
IVC (mm)	13±4	15±4	NS