

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

Dr Vojislav L. Giga

**Procena veličine infarkta miokarda analizom
koronarnog protoka u bazalnim i u uslovima
maksimalne hiperemije pomoću transtoraksne
ehokardiografije**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

University of Belgrade

Faculty of medicine

Dr Vojislav L. Giga

**Estimation of myocardial infarction size by
analysis of coronary artery flow in basal
condition and during maximal hyperemia using
transthoracic echocardiography**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR:

Prof. dr Ana Đorđević-Dikić, vanredni profesor, Klinika za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Prof dr Dragana Šobić-Šaranović, redovni profesor, Centar za nuklearnu medicinu, Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Bosiljka Vujisić-Tešić, redovni profesor, Klinika za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Branko Beleslin, vanredni profesor, Klinika za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Miloje Tomašević, vanredni profesor, Klinika za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu

Zahvaljujem se:

Profesorki **Ani Đorđević-Dikić**, mom mentoru i prijatelju na dragocenim savetima i podršci pri izradi ove teze.

Profesorki **Dragani Šobić-Šaranović**, mom komentoru zbog čijih sam se saveta upustio u izradu ove disertacije.

Mojim prijateljima i kolegama **Miloradu Tešiću i Milanu Dobriću** na učešću u izradi svih segmenata ove teze, zbog čega ih smatram ravnopravnim autorima.

Učiteljima i prijateljima Profesorki **Jeleni Stepanović** i Profesoru **Branku Beleslinu** bez čije prijateljske podrške i komentara ovaj rad ne bi ovako izgledao.

Mojim učiteljima Akademiku **Miodragu Ostojiću** i Profesorki **Bosiljki Vujisić-Tešić**

Nikoli Boškoviću na nesebičnoj tehničkoj podršci pri izradi teze.

Sestrama iz Kabineta za ergometriju: **Jeleni Đurović, Marici Slavković, Oliveri Tomin i Slavici Marković** sa kojima je zadovoljstvo raditi.

Svim kolegama iz kabineta za ehokardiografiju, spiroergometriju i sale za kateterizaciju za dugogodišnje prijateljstvo i saradnju.

Mojim roditeljima Lazaru i Gordani i bratu Aleksandru na nesebičnoj podršci koju imam čitavog života.

Rad posvećujem **Jeleni, Mihajlu i Veri**, onima koji svemu daju smisao

Procena veličine infarkta miokarda analizom koronarnog protoka u bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije pomoću transtoraksne ehokardiografije

Vojislav Giga

Uvod: Analiza koronarnog protoka i parametara koji iz njega proističu u bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije pruža značajne podatke o stanju mikrocirkulacije u različitim patološkim stanjima. U našem radu je ispitivana povezanost između veličine infarkta miokarda u hroničnoj fazi nakon uspešne mehaničke reperfuzije i vrednosti koronarne rezerve protoka i dijastolnog deceleracionog vremena u bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije.

Ciljevi: ove studije koja je uključila bolesnike sa prethodnim uspešno reperfundovanim prednjim infarktom miokarda u njegovoj hroničnoj fazi, su da se:

1. Utvrdi izvodljivost (feasibility) merenja koronarnog protoka, i koronarne rezerve protoka (CFR) neinvazivnom metodom transtoraksnom Doppler ehokardiografijom u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji
2. Utvrdi vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji
3. Uporede vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji
4. Utvrdi veličina infarkta miokarda procenjena novom metodom na osnovu vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji i da se ovako izračunata veličina infarkta uporedi sa veličinom infarkta procenjenom na osnovu drugih metoda (enzimska, ehokardiografska, i scintigrafska)
5. Utvrdi dužina dijastolnog deceleracionog vremena (DDT) u infarktnoj i referentnoj arteriji kao i njihova povezanost sa veličinom infarkta miokarda
6. Utvrdi značaj procene dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj i referentnoj arteriji u hiperemiji

Materijal i metode: Naša studija je obuhvatila 50 uzastopnih bolesnika sa prvim prednjim infarktom miokarda uspešno lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom. Svim bolesnicima je 31±3 dana od akutnog događaja rađen standardni ehokardiografski pregled uz određivanje koronarnog protoka u bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije pomoću transtoraksne Doppler ehokardiografije. Od parametara koronarnog protoka određivani su koronarna rezerva protoka i dužina dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji. Pored toga svim bolesnicima je rađena i perfuzionna scintigrafija miokarda na osnovu koje su određivani volumeni i sistolna funkcija leve komore. Veličina infarkta miokarda je procenjivana na osnovu maksimalne vrednosti enzima kreatin kinaze (CK), ehokardiografski određivanjem indeksa pokretljivosti zidova leve komore (WMSI) i na osnovu veličine fiksnog perfuzionog defekta (FPD) na scintigrafiji miokarda. Veliki infarkti su definisani kao infarkti kod kojih je WMSI ≥ 1.5 odnosno kod kojih je FPD ≥ 20%. Procenjivana je povezanost različitih parametara koronarnog protoka u bazalnim uslovima i pri maskimalnoj hiperemiji sa pokazateljima veličine infarkta miokarda.

Posebno smo napravili na patofiziološkim osnovama zasnovan model za procenu veličine infarkta miokarda merenjem koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji koji smo poredili sa ostalim merama veličine infarkta. Prema ovom modelu veličina infarkta miokarda je predstavljena procentom mikrovaskularnog oštećenja (PMO) i dobija se po formuli:

$$PMO = [(CFR_{RCA} - CFR_{LAD}) / (CFR_{RCA} - 1)] \times 100$$

Rezultati: Ukupna izvodljivost određivanja vrednosti CFR u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji je iznosila 86%, dok je izvodljivost određivanja DDT iznosila 80%. CFR u infarktnoj arteriji (CFR LAD) je bio značajno niži nego CFR u referentnoj arteriji (CFR RCA) (2.40 ± 0.45 vs. 2.87 ± 0.41; p = 0.001). Vrednost koronarne rezerve protoka u LAD je značajno korelisala sa svim pokazateljima veličine infarkta, kao i sa pokazateljima veličine i funkcije LK i to sa WMSI (r = -0.550, p = 0.0001), CK (r = -0.455, p = 0.001), EDV LK (r = -0.520, p = 0.0001), ESV LK (r = -0.608, p = 0.0001), EF LK (r = 0.590, p =

0.0001), kao i sa FPD ($r = -0.669$, $p \leq 0.0001$). Iz ROC analize (AUC 0.817, $p=0.0001$) se vidi da vrednost CFR LAD manja od 2.25 može da identifikuje bolesnike sa velikim infarktom sa senzitivnošću od 79% i specifičnošću od 61% . Sa druge strane nije bilo korelacije između CFR RCA i pokazatelja veličine infarkta miokarda.

Procenat mikrovaskularnog oštećenja (PMO) kao novi parametar za procenu veličine infarkta miokarda odlično je korelisao sa drugim merama veličine infarkta i to sa maksimalnom vrednošću enzima CK ($r = 0.595$, $p \leq 0.0001$); WMSI kao ehokardiografskom merom veličine infarkta miokarda ($r = 0.831$, $p \leq 0.0001$). Stepen oštećenja mikrocirkulacije izražen preko procenta mikrovaskularnog oštećenja dobijenog merenjem koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji od $24 \pm 18\%$ nije se značajno razlikovao od fiksnog perfuzionog defekta dobijenog tokom scintigrafije miokarda koji je iznosio $24 \pm 17\%$ ($p = 0.736$). Takođe postoji i odlična korelacija između ove dve vrednosti ($r = 0.889$, $p \leq 0.0001$). Primenom Bland-Altmanovog modela pokazano je odlično slaganje između ove dve metode za procenu veličine infarkta miokarda uz ravnomernu raspodelu u odnosu na nultu liniju.

Vreme dijastolne deceleracije u infarktnoj arteriji DDT LAD je iznosilo (1003 ± 238 msec) i bilo je značajno kraće od vremena dijastolne deceleracije referentne arterije DDT RCA (1093 ± 188 msec) $p = 0.013$. DDT LAD je značajno korelisao end-sistolnim volumenom LK ($r = -0.429$, $p = 0.006$), ejekcionom frakcijom leve komore ($r = 0.442$, $p = 0.004$), kao i sa veličinom FPD ($r = -0.636$, $p \leq 0.0001$). ROC analiza (AUC 0.842, $p=0.0001$) je pokazala da DDT LAD kraće od 886 msec može da dijagnostikuje velike infarkte miokarda sa senzitivnošću od 90% i specifičnošću od 62%. DDT RCA nije značajno korelisao sa veličinom infarkta miokarda. Pri maksimalnoj hiperemiji dolazi do značajnog skraćenja DDT kao u infarktnoj, tako i u referentnoj koronarnoj arteriji, ali ove vrednosti ne korelišu sa veličinom infarkta, kao ni sa parametrima veličine i funkcije leve komore.

Zaključak: Određivanje koronarne rezerve protoka i dužine deceleracionog vremena u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji imaju visoku izvodljivost kod bolesnika u hroničnoj fazi nakon uspešno reperfundovanog infarkta miokarda. CFR je bio značajno niži u infarktnoj nego u referentnoj koronarnoj arteriji i njena vrednost je značajno

korelisala sa parametrima veličine i funkcije leve komore, kao i sa veličinom infarkta miokarda. Novi model za određivanje veličine infarkta na osnovu merenja CFR u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji pokazuje odlično slaganje sa procentom fiksnog perfuzionog defekta dobijenog tokom perfuzione scintigrafije miokarda i predstavlja pouzdanu, neinvazivnu, nejonišuću metodu za procenu veličine infarkta miokarda. Dužina dijastolnog deceleracionog vremena koronarnog protoka u infarktnoj arteriji koreliše sa drugim pokazateljima veličine infarkta miokarda i može pouzdano da identifikuje bolesnike sa velikim infarktom. Vrednosti DDT pri maksimalnoj hiperemiji ne korelišu sa veličinom infarkta.

Ključne reči: veličina infarkta miokarda, koronarna rezerva protoka, dužina dijastolnog deceleracionog vremena

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

Estimation of myocardial infarction size by analysis of coronary artery flow in basal condition and during maximal hyperemia using transthoracic echocardiography

Vojislav Giga

Introduction: The analysis of coronary flow and its derived parameters provide useful information on state of microcirculation in different pathological settings. We assessed the relation between infarct size in chronic phase after successful mechanical reperfusion and coronary flow reserve and duration of diastolic deceleration time.

The aims: of present study which included patients with previously successfully reperfused myocardial infarction in its chronic phase were:

1. To assess feasibility of coronary flow and coronary flow reserve (CFR) measurements in infarct related and reference artery using transthoracic Doppler echocardiography
2. To explore values of coronary flow reserve in infarct related coronary artery
3. To compare values of coronary flow reserve in infarct related and reference coronary artery
4. To estimate infarct size using novel pathophysiologically relevant model of infarct size estimation based on the measurement of coronary flow reserve in infarct related and reference coronary artery and assess its relation with other measurements of infarct size (enzymatic, echocardiographic and SPECT-MPI) .

5. To assess duration of diastolic deceleration time (DDT) of coronary flow in infarct related and in reference coronary artery in basal conditions and to assess their relation with infarct size
6. To assess the value of DDT determination during hyperemia

Methods: Our study included 50 consecutive patients with first anterior myocardial infarction successfully treated with primary percutaneous coronary intervention. All the patients underwent standardized echocardiographic examination 31 ± 3 days after acute event with the assessment of coronary flow in basal condition and after maximal hyperemia using transthoracic Doppler echocardiography. From the coronary flow profile CFR and DDT in infarct related and reference artery were assessed. All the patients underwent myocardial perfusion scintigraphy (SPECT-MOPI) for the assessment of left ventricular volumes and systolic function. Infarct size estimation was based on peak creatin-kinase enzyme activity, wall motion score index of left ventricular assessed by echocardiography and percentage of perfusion abnormality on SPECT-MPI (percentage of fixed perfusion defect). Large myocardial infarction were defined as Veliki WMSI ≥ 1.5 or extent of perfusion abnormality $\geq 20\%$. The relation between coronary flow parameters in basal condition and after maximal hyperemia and infarct size was assessed.

Specifically, we have proposed novel pathophysiologically relevant model of infarct size estimation based on the measurement of coronary flow reserve in infarct related and reference coronary artery. According to this model infarct size was expressed as percentage of microvascular damage (PMD) that is calculated according the formula:

$$\text{PMD} = [(\text{CFR}_{\text{RCA}} - \text{CFR}_{\text{LAD}}) / (\text{CFR}_{\text{RCA}} - 1)] \times 100$$

We assessed the relation between PMD and other measurements of infarct size.

Results: Overall feasibility of CFR estimation in infarct related and reference coronary artery was, whereas the feasibility of DDT estimation was 80%. CFR in infarct related artery (CFR LAD) was significantly lower than CFR in reference artery (CFR RCA)

(2.40 ± 0.45 vs. 2.87 ± 0.41 ; $p \leq 0.001$). CFR LAD correlated significantly with different measurements of infarct size, as well as with parameters depicting left ventricular volumes and function as follows: WMSI ($r = -0.550$, $p \leq 0.0001$), CK ($r = -0.455$, $p = 0.001$), EDV LK ($r = -0.520$, $p \leq 0.0001$), ESV LK ($r = -0.608$, $p \leq 0.0001$), EF LK ($r = 0.590$, $p \leq 0.0001$), and with percentage of perfusion abnormality ($r = -0.669$, $p \leq 0.0001$). According to ROC analysis (AUC 0.817, $p = 0.0001$) measurement of CFR LAD can identify patients with large infarctions and CFR LAD lower than 2.25 can identify large infarctions with sensitivity of 79% and specificity of 61%. There was no correlation between CFR RCA and infarct size.

PMD as a novel parameter for the estimation of infarct size correlated significantly with other measurements of infarct size: peak CK activity ($r = 0.595$, $p \leq 0.0001$); WMSI ($r = 0.831$, $p \leq 0.0001$). Percentage of microvascular impairment represented as was $24 \pm 18\%$ and there was no difference in comparison to the percentage of perfusion abnormality $24 \pm 17\%$ ($p = 0.736$). There is excellent correlation between two methods for infarct size estimation ($r = 0.889$, $p \leq 0.0001$). Bland-Altman model revealed excellent agreement between two methods with even distribution around zero line.

Diastolic deceleration time of infarct related artery (DDT LAD) was (1003 ± 238 msec) and was significantly shorter than diastolic deceleration time in reference artery DDT RCA (1093 ± 188 msec) $p = 0.013$. DDT LAD was related to end-systolic LV volume ($r = -0.429$, $p = 0.006$), LV ejection fraction ($r = 0.442$, $p = 0.004$), and with percentage of perfusion abnormality ($r = -0.636$, $p \leq 0.0001$). ROC analysis revealed (AUC 0.842, $p = 0.0001$) that DDT LAD shorter than 886 msec can identify large myocardial infarctions with sensitivity of 90% and specificity of 62%. DDT RCA was not related with infarct size. During maximal hyperemia shortening of DDT both in infarct related and in reference artery was observed, however there was no correlation between these values and infarct size and LV function and volumes.

Conclusion: Estimation of CFR and DDT in infarct related and reference coronary artery is highly feasible in chronic phase of successfully reperfused myocardial infarction. CFR was significantly lower in infarct related than in reference artery. CFR of infarct related artery correlated significantly with LV volumes and systolic function, as well as with infarct size. Novel model of infarct size estimation based on the measurement of coronary flow reserve in infarct related and reference coronary artery showed excellent agreement with percentage of perfusion abnormality, and provides reliable, non-invasive and radiation free method for the estimation of infarct size. Duration of diastolic deceleration time of coronary flow is related to other measurements of infarct size, and can reliably identify those with large myocardial infarctions. On the other hand DDT during maximal hyperemia is not related to infarct size.

Key words: infarct size, coronary flow reserve, diastolic deceleration time of coronary flow

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Cardiology

Sadržaj

1.	Uvod	1
1.1	Funkcionalna anatomija koronarnog arterijskog sistema	1
1.2	Koronarni protok	2
1.3	Koronarna rezerva protoka	3
1.3.1	Metode za procenu koronarne rezerve protoka	4
1.3.2	Transtorakalna Doppler ehokardiografija- prekordijalna vizuelizacija koronarnog stabla	6
1.3.3	Koronarna rezerva protoka u različitim patološkim stanjima	7
1.3.4	Dijastolno deceleraciono vreme	10
2.	Ciljevi rada	12
3.	Metodologija	13
3.1	Studirana populacija	13
3.2	Dvodimenzijska ehokardiografija	14
3.3	Procena koronarne rezerve protoka putem transtorakalne ehokardiografije	15
3.4	Određivanje stepena mikrovaskularnog oštećenja /veličine infarkta miokarda na osnovu vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji	16
3.5	SPECT perfuziona scintigrafija	19
3.5.1	Protokol snimanja (Akvizicija)	19
3.5.2	Obrada dobijenih podataka na računaru (Processing)	20
3.6	Statistička analiza	20
4.	Rezultati	22
4.1	Karakteristike ispitivane populacije	22
4.2	Koronarni protok u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji	24
4.3	Procena veličine infarkta miokarda merenjem koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji	28
4.4	Vreme dijastolne deceleracije koronarnog protoka u infarktnoj	34

	i referentnoj koronarnoj arteriji	
4.4.1	Dužina dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj arteriji	34
4.4.2	Dužina dijastolnog deceleracionog vremena u referentnoj arteriji	38
4.4.3	Dijastolno deceleraciono vreme u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji u hiperemiji	42
5.	Diskusija	43
6.	Zaključci	79
7.	Literatura	81

1. UVOD:

1.1 Funkcionalna anatomija koronarnog arterijskog sistema

Koronarni arterijski sistem se sastoji od tri odeljka koji se sa funkcionalnog stanovišta potpuno različito ponašaju, mada se njihove granice ne mogu jasno anatomske definisati (1).

Prvi odeljak se označava kao proksimalni odeljak i čine ga konduktivne koronarne arterije. To su arterije velikog dijametra (500 μ m pa do 2-5mm) koje se nalaze na epikardnoj strani miokarda. Anatomske su predstavljene glavnim stablom leve koronarne arterije (sa grananjem na prednje descedentnu i cirkumfleksnu koronarnu arteriju) i desnom koronarnom arterijom, sa odgovarajućim bočnim granama. Sa funkcionalnog stanovišta oni predstavljaju krvne sudove čija je uloga sprovođenje krvi uz minimalni otpor. Čak i pri velikom protoku pod dejstvom intravenske infuzije adenozina, postoji samo zanemarljiva razlika u pritiscima između aorte i najdistalnijih delova epikardijalne koronarne arterije (2). Eksperimentalno je i pokazano da je otpor koronarnoj cirkulaciji zanemarljiv u arterijskim krvnim sudovima čiji je dijametar veći od 400 μ m (3).

Drugi odeljak se označava kao srednji odeljak i čine ga prearteriole. Njihov dijametar se kreće od 100-500 μ m i to je deo arterijske cirkulacije duž koga dolazi do značajnog pada perfuzionog pritiska. Ovi krvni sudovi nisu pod direktnim vazomotornim uticajem miokardnih metabolita zbog njihove ekstramiokardne pozicije i debljine zidova. Sa funkcionalnog stanovišta zadatak prearteriola je da održe konstantnim perfuzioni pritisak na početku arteriola bez obzira na promene koronarnog perfuzionog pritiska ili koronarnog protoka (1). Regulacija tonusa prearteriola se ostvaruje dejstvom autonomnog nervnog sistema i endotela (4).

Treći odeljak se označava kao distalni i čine ga intramuralne arteriole duž kojih se javlja najviši pad pritiska. Dijametar intramuralnih arteriola je manji od 100 μ m i njihova glavna uloga je da uspostavljaju ravnotežu između potreba miokarda za kiseonikom i

dopremanja kiseonika do kardiomiocita (1). Regulacija tonusa arteriola zavisi od perfuzionog pritiska i metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom.

Na kraju arterijskog sistema se nalazi arterijska strana kapilarne mreže sa kapilarima veličine 5 μm , ali izrazito velike gustine od 3500/mm² (5, 6), što omogućava da praktično svaki kardiomiocit bude okružen sa svih strana kapilarima čime se omogućava velika efikasnost u ekstrakciji kiseonika.

1.2. Koronarni protok

Za razliku od svih drugih organa, koronarni protok se odvija predominantno tokom faze dijasole, dok je u miru sistolni protok kroz koronarne arterije mali. Isti odnos se održava i pri maksimanoj vazodilataciji, kada raste protok u obe faze srčanog ciklusa, ali je srazmerno veći u dijasoli. U celini, sistolna komponenta protoka je manja od 25% (7).

Kako je opisano, za regulaciju koronarnog protoka odgovorna je karakteristična funkcionalna anatomija koronarnog arterijskog sistema. Koronarni protok, kao uostalom i protoci kroz bilo koji drugi organ, je proporcionalan razlici pritisaka u koronarnoj cirkulaciji, a obrnuto je proporcionalan perifernom otporu. Glavnu vaskularnu rezistenciju daju arteriole prečnika manjeg od 150 μm , tzv. autoregulacione arteriole (8). Pod autoregulacijom se podrazumeva proces kojim se koronarni protok reguliše nezavisno od arterijskog perfuzionog pritiska, što znači da se koronarni protok održava relativno konstantnim u okviru granica promena krvnog pritiska. Autoregulacija je prisutna u rasponu aortnog pritiska od 50 do 150mmHg gde je svako povećanje perfuzionog pritiska uravnoteženo povećanjem arteriolarnog tonusa i obrnuto (9).

Pri promeni koronarnog protoka, epikardne koronarne arterije i proksimalne arteriole (prearteriole) imaju tendenciju da održe nivo zidnog stresa pomoću endotel zavisne dilatacije (10). Sa porastom aortnog pritiska, dolazi do miogene konstrikcije distalnih prearteriola kako bi se na početku arteriola održao konstantan pritisak. Sa druge strane, arteriole imaju ključnu ulogu u metaboličkoj regulaciji koronarnog protoka (11,

12). One imaju visok tonus u bazalnim uslovima i dilatiraju se uz posledični pad rezistencije pri otpuštanju metabolita iz miocita koji nastaju kao posledica povećanih potreba miokarda za kiseonikom. Pored pada ukupnog perifernog otpora dilatacija arteriola za posledicu ima i smanjenje pritiska u distalnim prearteriolama, što izaziva posledičnu miogenu relaksaciju odgovarajućih krvnih sudova kako bi se protok održao konstantnim. Pored toga, dilatacija distalnih prearteriola i arteriola dovodi do povećanja zidnog stresa, što izaziva protokom posredovanu dilataciju većih prearteriola i konduktivnih arterija (1, 4).

1.3. Koronarna rezerva protoka

Zahvaljujući finim mehanizmima regulacije koronarnog protoka, zdravo srce je u mogućnosti da u zavisnosti od potreba poveća koronarni protok od 3 do 6 puta u odnosu na protok u miru.

Upravo odnos između maksimalnog i bazalnog (u miru), koronarnog protoka predstavlja koronarnu rezervu protoka (CFR). Koncept koronarne rezerve protoka, kao funkcionalnog parametra, je uveden i definisan od strane Lance Gould-a, kao odnos maksimalnog postignutog koronarnog protoka (izazavnog privremenom okluzijom arterije, fizičkim ili farmakološkim stresom) i protoka u miru (13). Kao što je već i napomenuto, protok kroz koronarne arterije normalnog srca može da se poveća u zavisnosti od potreba 3 do 5 puta, tako da se smatra da su vrednosti CFR u zdravoj populaciji 3-5, što je potvrđeno u različitim studijama. Tako je CFR kod mladih vrhunskih sportista iznosila 5.9 ± 1.0 , kod zdravih mladih muškaraca prosečne starosti 26 godina 4.5 ± 0.9 , a 3.3 ± 0.4 kod zdravih osoba prosečne starosti od 66 godina (14, 15). Pored starosti, i drugi fiziološki parametri utiču na vrednosti koronarnog protoka i koronarne rezerve protoka (Tabela 1.1).

Tabela 1.1. Fiziološki parametri koji utiču na vrednost koronarnog protoka i koronarne rezerve protoka

1. Gradijent perfuzionog pritiska
2. Transmuralni gradijent koronarnog protoka
3. Distribucija koronarne vaskularne rezistence
4. Srčana frekvenca
5. Masa i zapremina leve komore
6. Naprezanje zida leve komore i enddiastolni pritisak
7. Reološki parametri

Preuzeto: Lambert H, Tries HP, Lethen H. Coronary flow reserve, Siemens Medical Solutions, Hounslow Middlesex 2004 (16)

1.3.1 Metode za procenu koronarne rezerve protoka

Koronarni protok i koronarna rezerva protoka se mogu ispitivati neinvazivnim i invazivnim metodama. Ispitivanje koronarnog protoka je rađeno prvo invazivnim putem u kateterizacionoj laboratoriji (8). Nakon toga, razvijene su različite neinvazivne metode i to metode nuklearne medicine, kao i ehokardiografske Doppler tehnike, prvo sa transezofagusnom (17), a od 1997. godine i sa transtoraksnom akvizicijom slike (18).

Sve navedene metode imaju svoje prednosti i mane, koje su prikazane na tabeli 1.2.

Tabela 1.2 Metode za procenu koronarne rezerve protoka

	Merenje protoka	Zračenje	Cena	Dostupnost	Dijagnostička tačnost
PET	apsolutni	++	Veoma visoka	-	+++
Intrakoronarni Doppler	relativni	++	Visoka	-+	+++
TEE Doppler	relativni	-	Niska	+	++(+)
TDE Doppler	relativni	-	Veoma niska	+++	++(+)

Preuzeto: Picano E. Stress Echocardiography 4th ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003 (19)

Pozitronska emisiona tomografija (PET) je precizna i jedina neinvazivna metoda koja omogućava kvantitativnu procenu apsolutnog miokardnog protoka u segmentima koji sadrže manje od 10g miokarda (20). Ograničenje metode predstavlja visoka cena, tehnička zahtevnost i mala dostupnost, kao i rizik od zračenja koje sa sobom nosi (21). Ispitivanje protoka Doppler žicom je invazivno, skupo, zahteva intrakoronarnu kateterizaciju i izlaganje zračenju. Transezofagealna ehokardiografija (TEE) je poluinvazivna metoda i njom se mogu ispitivati samo proksimalni delovi koronarnih arterija, te je njena primena u dijagnostici koronarne bolseti ograničena. Prednost transtoraksne Doppler ehokardiografije (TDE) je u tome što je neinvazivna, ne zahteva izlaganje zračenju i kompatibilna je sa drugim funkcionalnim testovima za provokaciju ishemije koji se izvode u neinvazivnoj dijagnostici (22). Postoji, takođe, odlična korelacija između transtoraksne i invazivne procene CFR-a pomoću Doppler žice, kako za prednje descedentnu koronarnu (23), tako i za desnu koronarnu arteriju (24).

1.3.2. Transtoraksna Doppler ehokardiografija - prekordijalna vizualizacija koronarnog stabla

Prvi objavljeni radovi o vizualizaciji proksimalnih delova koronarnih arterija transtoraksnom ehokardiografijom su objavljeni krajem 70-tih godina, ali je zbog tehničke neadekvatnosti tadašnjih ultrazvučnih aparata adekvatno prikazivanje koronarnih arterija (prvenstveno LAD) bilo ograničeno na mali broj bolesnika. Tehničke inovacije su, međutim, unapredile ultrazvučne mašine i njihovu vremensku i prostornu rezoluciju. Ovaj tehnološki napredak obuhvata postojanje „second harmonic“ vizualizacione tehnike, koja omogućava bolju definiciju malih struktura poput koronarnih arterija, kao i razvoj visokofrekventnih sonde od 7-14 MHz, koje omogućavaju bolju rezoluciju slika koje su na maloj udaljenosti od sonde. One su po svojoj veličini male tako da se mogu lakše pozicionirati u interkostalnim prostorima, što omogućava dobijanje modifikovanih preseka sa vrha srca koji su neophodni za adekvatno prikazivanje koronarnih arterija. Nedostatak korišćenja sonde visoke frekvencije leži u ograničenoj penetrantnosti, tako da se teže vizuelizuju anatomske markeri važni za prostornu orijentaciju pri proceni koronarnog protoka. Problem se delimično može prevazići korišćenjem minimalnih mogućih frekvencija 2D slike. Dobijanje Dopplerovog signala se može dodatno olakšati korišćenjem novih kontrastnih sredstava koja prolaze plućnu kapilarnu mrežu posle davanja u perifernu venu.

Transtoraksnim ultrazvukom koronarni protok se ispituje u bazalnim uslovima i tokom vazodilatatornog testa, dipiridamolom ili adenozinom. Prvi korak u ispitivanju koronarne arterije je njena vizualizacija kolor Dopplerom čiji je opseg brzina prilagođen sporom protoku u koronarnim arterijama (od 12 do 24 cm/s), a potom se pulsni Dopplerom pozicioniranim na mesto protoka meri brzina. Na taj način se mogu ehokardiografski vizuelizovati čak i manji koronarni krvni sudovi i bočne grane. Dobijeni koronarni protok je bifazičan, niži u sistoli i viši u dijastoli zahvaljujući miokardnom ekstravaskularnom otporu koji je viši u sistoli, a manji u dijastoli, u skladu sa miokardnom kontrakcijom. Maksimalni dijastolni protok je parametar koji se najlakše određuje, reproducibilan je i pokazuje najbolju korelaciju sa koronarnom perfuzionom rezervom

dobijenom pozitronskom emisionom tomografijom. Tokom pregleda se mora obezbediti da je sonda stalno pozicionirana na istom mestu.

1.3.3 Koronarna rezerva protoka u različitim patološkim stanjima

Koronarna rezerva protoka može biti smanjena u različitim patološkim stanjima i predstavlja neadekvatan porast koronarnog protoka nakon dejstva hiperemijskog stimulusa. Smanjena vrednost CFR-a može biti posledica dva osnovna patofiziološka mehanizma koji deluju samostalno ili u kombinaciji (8, 25-27).

Prvi mehanizam smanjenja CFR-a je posledica **povećanog protoka u bazalnim uslovima** što se viđa kod bolesnika sa hipetrofijom miokarda (hipertrofična kardiomiopatija (28-30), značajna aortna stenoza (31), koncentrična hipertenzivna hipertrofija (32)), tahikardijom i povećanom kontraktilnošću miokarda. Imajući u vidu da je CFR količnik maksimalno postignutog protoka pri dejstvu hiperemijskog stimulusa i bazalnog protoka, ovako visoke vrednosti koronarnog protoka u miru rezultuju niskim vrednostima CFR-a.

Drugi mehanizam odgovoran za smanjenje CFR-a je **nemogućnost adekvatnog povećanja protoka pri dejstvu hiperemijskog stimulusa**. Klinički najznačajnije stanje kod koga postoji smanjena vrednost CFR-a je postojanje epikardne koronarne stenozе. Još je Lance Gould u svojim eksperimentalnim radovima pokazao da vrednost CFR-a manja od 2 može da pokaže prisustvo angiografski značajne stenozе ($\geq 70\%$).

U uslovima postojanja koronarne stenozе dolazi do smanjenja koronarne rezerve protoka i to na sledeći način:

1. Hemodinamski neme stenozе od 0% do 40% ne utiču na koronarnu rezervu protoka
2. Klinički neme stenozе od 40%-70% smanjuju koronarnu rezervu protoka, ali ipak ne dostizu kritični prag koji je potreban za izazivanje ishemije pri testiranju
3. Klinički značajne stenozе od 70%-90% smanjuju koronarnu rezervu ispod 2 i prati ih pojava ishemije pri testiranju

4. Teške stenozе veće od 90%, pri kojima postoji redukcija koronarnog protoka i u miru, smanjuju koronarnu rezervu na 1 i ispod.

Kod značajnih stenozа (pod 3 i 4) kod testiranja vazodilatatorima dolazi do smanjenja poststenotičnog protoka zahvaljujući nastanku fenomena “krađe” (steel). U slučaju kada na arteriji postoji više stenotičnih promena, koronarni protok nije određen samo postojanjem najteže i dominantne stenozе, već je određen postojanjem serijskih stenozа i njihovim aditivnim efektom (8, 33).

Ovi eksperimentalni podaci su potvrđeni u kliničkim studijama, korišćenjem različitih metoda za procenu CFR-a, uključujući i brojne studije koje su koristile TDE (34-38). Zahvaljujući rezultatima ovih radova potvrđeno je da vrednosti CFR-a manje od 2 kod bolesnika sa koronarnom bolešću ukazuju na prisustvo angiografski značajne koronarne stenozе, sa senzitivnošću od 86% i specifičnošću od 70% (39) i kod takvih bolesnika je indikovana revaskularizacija miokarda. Sa druge strane bolesnicima kod kojih je CFR veći od 2 revaskularizacija miokarda se može odložiti (40-43).

Koronarna rezerva protoka može biti smanjena i odsustvu epikardne koronarne stenozе u stanjima u kojima postoji **oštećenje mikrocirkulacije (44)**. Stepен smanjenja CFR-a kod oštećenja mikrocirkulacije je različit, ali su vrednosti značajno manje nego kod zdravih ispitanika, što je predstavljeno u Tabeli 1.3.

Infarkt miokarda (IM) predstavlja posebno stanje u kome je smanjena koronarna rezerva protoka i nakon uspešnog otvaranja koronarne arterije primarnom perkutanom koronarnom intervencijom, kako u akutnoj tako i u hroničnoj fazi IM.

Koronarna rezerva protoka merena rano nakon uspostavljanja adekvatnog protoka kroz infarktnu arteriju (24-72h) može biti smanjena kod značajnog broja bolesnika zbog reperfuzionog oštećenja mikrovaskularnog korita (45). Mikrovaskularno oštećenje u akutnoj fazi IM je po svom nastanku multifaktorijalno i uključuje distalnu embolizaciju, otok ćelija, oštećenje endotelne funkcije kao i aktivaciju različitih krvnih ćelija, nezvezano od direktnog mikrovaskularnog oštećenja. Ovaj smanjen vazodilatatorni efekat je dobar

prediktor negativnog remodelovanja leve srčane komore i odsustva vijabilnog miokarda u srednjeročnom periodu praćenja (46, 47). Naime, bolesnici kod kojih je koronarna rezerva protoka smanjena uprkos adekvatnoj reperfuziji imaju znatno veći stepen miokardne fibroze, kao i znatno veći volumen leve komore na kraju sistole tj.pokazuju znake negativnog remodelovanja srčanog mišića.

Tabela 1.3 Vrednosti CFR kod bolesti sa oštećenjem mikrocirkulacije

Stanje	CFR
HCM pedijatrijska populacija (septum)	0.84 ± 0.33
Kontrola	2.94 ± 0.35
Aortna insuficijencija	1.67 ± 0.4
Kontrola	4.03 ± 0.52
Dilatativna kardiomiopatija	2.2 ± 0.8
Kontrola	3.3 ± 0.8
Dijabetes	
Bez retinopatije	2.8 ± 0.3
Sa ranom dijabetičnom retinopatijom	2.3 ± 0.3
Sa umereno uznapredovalom retinopatijom	1.6 ± 0.2
Kontrola	3.3 ± 0.4
Bolesnici sa bolom u grudima i	
Bez ST depresije na testu opterećenjem	3.0 ± 0.6
Sa ushodnom ST depresijom na testu opterećenjem	3.1 ± 0.6
Sa horizontalnom ST depresijom na testu opterećenjem	2.1 ± 0.6
Sa nishodnom ST depresijom na testu opterećenjam	2.0 ± 0.4

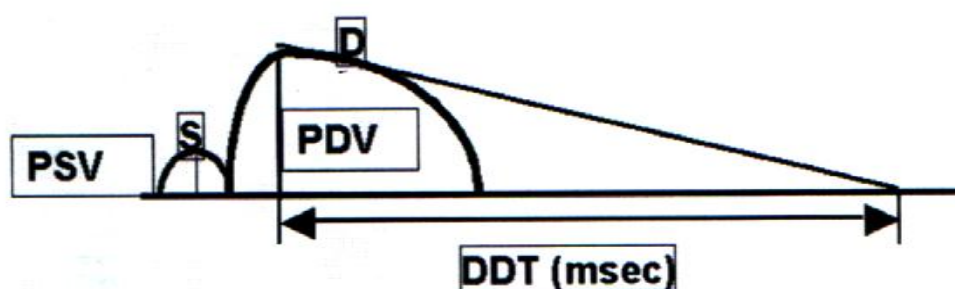
Modifikovano: Dimitrow PP, Cardiovascular Ultrasound 2005 (48)

Sa druge strane, čini se da smanjenje koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji (procenjeno invazivnom metodom pomoću Doppler žica) u hroničnoj fazi nakon IM sa elevacijom ST segmenta lečenog uspešnom perkutanom koronarnom intervencijom bez rezidualne stenoze, isključivo odslikava konačni stepen mikrovaskularnog oštećenja i

veliĉine infarkta (49, 50). Ovo stanovište je potvrđeno ĉinjenicom da je poboljšanje invazivno procenjene koronarne rezerve protoka koje se viđa pri serijskom ispitivanju tokom perioda praćenja povezano sa smanjenjem veliĉine infarkta, što dodatno sugeriše da koronarna rezerva protoka u hroniĉnoj fazi nakon IM može da odrađava realnu veliĉinu infarkta u odustvu koronarne stenoze (51). Znaĉajno je napomenuti da je pomoću magnetne rezonance pokazano da u subakutnoj fazi IM sa elevacijom ST segmenta perfuzioni defekti na kontrastnoj ehokardiografiji predstavljaju u suštini zone kako mikrovaskularne, tako i miokardne nekroze (52), što sugeriše da su ova dva fenomena nerazdvojivo povezana. Prema tome, određivanjem stepena oštećenja mikrocirkulacije na osnovu promena u vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj u odnosu na referentnu arteriju može se odrediti i veliĉina IM.

1.3.4 *Dijastolno deceleraciono vreme*

Iz zapisa koronarnog protoka merenog pomoću TDE se, pored koronarne rezerve protoka, može izraĉunati i dijastolno deceleraciono vreme (DDT) u bazalnim uslovima i pri hiperemiji, kao što je pokazano na slici 1.1.



Slika 1.1 Merenje parametara sistolnog i dijastolnog protoka. Opertavanjem konture koronarnog protoka, meri se maksimalna dijastolna brzina (PDV cm/s), integral brzine dijastolnog i sistolnog protoka, maksimalna sistolna brzina i deceleraciono vreme dijastolnog protoka (DDT: msec) (53)

Pokazano je da i vrednost dijastolnog deceleracionog vremena ukazuje na stepen oštećenja miokarda u akutnoj i hroničnoj fazi IM (54, 55) i da je prediktor oporavka funkcije miokarda nakon perkutane koronarne intervencije (56). Patofiziološko objašnjenje za ove rezultate se bazira na sledećem: što je stepen miokardnog oštećenja veći, veće je i oštećenje mikrocirkulacije, a samim tim i periferna rezistencija, što za posledicu ima smanjenje perfuzionog pritiska i skraćanje dijastolnog deceleracionog vremena.

1.4 Radna hipoteza

U radu će biti ispitivane sledeće radne hipoteze:

1. U hroničnoj fazi prvog prednjeg infarkta miokarda lečenog primarnom perkutanom koronarnom intervencijom, koronarna rezerva protoka je smanjena u infarktnoj arteriji u odnosu na referentnu arteriju i ovo smanjenje je proporcionalno stepenu mikrovaskularnog / miokardnog oštećenja.
2. Predloženi novi, na patofiziološkim osnovama zasnovan, model za procenu oštećenja mikrocirkulacije na osnovu vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji pomoću transtoraksne ehokardiografije predstavlja pouzdanu metodu za procenu veličine IM u hroničnoj fazi.
3. Vrednost dijastolnog deceleracionog vremena u bazalnim uslovima i u hiperemiji je povezana sa veličinom IM.

2 CILJEVI RADA:

Ciljevi ove studije preseka, koja pripada eksperimentalnom tipu gde su bolesnici sami sebi kontrola, i koja je uključivala bolesnike sa prethodnim uspešno reperfundovanim prednjim infarktom miokarda u njegovoj hroničnoj fazi, su da se:

1. Utvrdi izvodljivost (feasibility) merenja koronarnog protoka i koronarne rezerve protoka neinvazivnom metodom transtoraksne Doppler ehokardiografije u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji
2. Utvrdi vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji
3. Uporede vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji
4. Utvrdi veličina infarkta miokarda procenjena novom metodom na osnovu vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji i da se ovako izračunata veličina infarkta uporedi sa veličinom infarkta procenjenom na osnovu drugih metoda (enzimska, ehokardiografska i scintigrafska)
5. Utvrdi dužina dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj i referentnoj arteriji u bazalnim uslovima, kao i njihova povezanost sa veličinom infarkta miokarda
6. Utvrdi značaj procene dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj i referentnoj arteriji u hiperemiji.

3. METODOLOGIJA

3.1. *Studirana populacija*

U našu studiju je uključeno 50 bolesnika sa prvim prednjim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta, uspešno lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom u sali za kateterizaciju Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Studija je bila prospektivna, a bolesnici su uključivani u ispitivanje najmanje 30 dana od preležanog infarkta miokarda. Dijagnoza akutnog infarkta miokarda je postavljena na osnovu prisustva najmanje 2 od 3 kriterijuma za dijagnozu infarkta miokarda: produženog tipičnog anginoznog bola u grudima u trajanju više od 20 minuta, tipični EKG znaci za infarkt miokarda u najmanje 2 susedna odvoda (elevacija ST segmenta) i karakterističnih vrednosti kardiospecifičnih enzima (kreatin kinaza najmanje 2 puta veća od referentne vrednosti). Svi bolesnici su imali jednosudovnu koronarnu bolest i primarnu PCI na LAD, uz dominantnu desnu koronarnu arteriju. Uključivani su samo oni bolesnici kod kojih je mogao biti dobijen jasan Dopplerov signal koronarnog protoka u prednjoj descedentnoj i desnoj koronarnoj arteriji. Prema tome mogu se definisati i uključujući i isključujući kriterijumi za studiju.

Uključujući kriterijumi:

1. Prvi prednji infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta uspešno lečen primarnom PCI najmanje 30 dana pre uključivanja u studiju
2. Jednosudovna koronarna bolest
3. Dominantna desna koronarna arterija
4. Ehokardiografski jasan Doppler signal koronarnog protoka i adekvatan kolor signal arterijskog protoka

Isključujući kriterijumi:

1. Višesudovna koronarna bolest
2. Atrijalna fibrilacija (zbog varijabilnosti CFR-a sa promenom RR intervala)

3. Sinusna tahikardija veća od 100/min (mogućnost iscrpljivanja CFR-a već u bazalnim uslovima)
4. AV blok drugog i trećeg stepena (primena adenozina može da dovede do dodatnog pogoršanja sprovođenja kroz AV čvor)
5. Teška forma hronične obstruktivne bolesti pluća (kontraindikacija za primenu adenozina)
6. Nemogućnost jasne vizuelizacije bilo koje koronarne arterije
7. Postojanje anamnestičkih podataka o prisutnim anginoznim bolovima u grudima
8. Prisustvo značajnog valvularnog oboljenja (umereno do teško)
9. Prisutvo hipertrofije miokarda

Pre započinjanja ispitivanja svakom ispitaniku će biti detaljno objašnjen način izvođenja studije i biće dobijen njegov informisani pristanak za učešće u ispitivanju u skladu sa Helsinškom Deklaracijom (revizija Edinburg 2000).

Svim bolesnicima uključenim u studiju rađeno je merenje koronarne rezerve protoka pomoću transtoraksne Doppler ehokardiografije u infarktoj i referentnoj koronarnoj arteriji, na osnovu čega je i računata veličina infarkta miokarda na osnovu ovih vrednosti. Iz Doppler zapisa koronarnog protoka određivano je i dijastolno deceleraciono vreme u LAD koronarnoj arteriji, u bazalnim i uslovima maksimalne hiperemije.

Svim bolesnicima je određivana i veličina infarkta miokarda. Za procenu veličine infarkta miokarda svim bolesnicima je merena maksimalna aktivnost enzima kreatin kinaze (enzimska veličina infarkta), urađena dvodimenzionalna ehokardiografija (ehokardiografska veličina infarkta) i perfuziona scintigrafija miokarda.

Iz medicinske dokumentacije su korišćeni podaci o maksimalnoj aktivnosti enzima kreatin kinaze izražena u IJ.

3.2 Dvodimenzijaska ehokardiografija

Transtoraksna ehokardiografija je rađena pomoću komercijalnog ultrazvučnog sistema (Acuson Sequoia C256; Siemens Medical Solutions USA, Inc., Mountain View, CA) sa korišćenjem 3V2C multifrekventnog transdjusera. Svim bolesnicima je urađen ehokardiografski pregled u standardnim presecima. Određivani su volumeni leve komore na kraju dijasole i na kraju sistole na osnovu njene dužine i površine, a ejeckiona frakcija leve komore će se računati po modifikovanoj Simpsonovoj formuli. Za procenu sistolne funkcije leve komore koristiće se 17-segmentni model. Vršice se i procena segmentne kinetike leve komore i to tako što će se svaki segment leve komore bodovati u zavisnosti od pokretljivosti: 1 = normalna kinetika, 2 = hipokinezija, 3 = akinezija, i 4 = diskinezija. Indeks pokretljivosti zidova leve komore (WMSI), kao jedna od mera veličine IM, će se dobiti deljenjem sume svih pojedinačnih segmenata sa ukupnim brojem vizuelizovanih segmenata (57).

Ehokardiografska procena veličine IM je izražena preko volumena leve komore, ejeckione frakcije i indeksa pokretljivosti zidova leve komore. Velikim infarktom su smatrani oni infarkti kod kojih je indeks pokretljivosti zidova leve komore bio veći od 1.5 (58).

3.3 Procena koronarne rezerve protoka putem transtorakalne ehokardiografije

Procena koronarne rezerve protoka neinvazivnim putem je vršena u Kabinetu za ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Procena je vršena kod pacijenata u levom lateralnom ležećem položaju na aparatu Sequoia C256 Acuson Siemens Mountain View, Calif. sa multifrekventnom sondom 3V2C i »second harmonic« tehnologijom. Posle standardnog ehokardiografskog pregleda protok u distalnom delu leve prednje descendente arterije ili desne koronarne arterije je ispitivan sondom od 4 MHz.. Za vizuelizaciju protoka u koronarnoj arteriji korišćen je kolor Doppler sa usklađenim Nyquist limitom od 16-30cm/s, dok je brzina protoka merena pulsним Doppler-om. Za procenu protoka u distalnom delu leve descendentne koronarne arterije korišćen je modifikovani apikalni presek 3 šupljine, sa akustičnim prozorom u nivou midklavikularne

linije u četvrtom ili petom interkostalnom prostoru. Za procenu koronarnog protoka u distalnom delu desne koronarne arterije korišćen je standardni apikalni uzdužni presek 2 šupljine. Iz te pozicije sonda se okrene malo u pravcu suprotnom od kretanja kazaljke na satu i nagne malo napred, dok se ne dobije koronarni protok u zadnjem interventrikularnom sulkusu pomoću kolor Dopplera. Uzorak pulsog Dopplera širine 5mm se postavi na kolor signal koronarne arterije u njenom distalnom delu. Spektralni Dopplerski signal koronarne arterije ima karakterističan bifazni izgled sa manjom sistolnom i većom dijastolnom komponentom.

Merenje koronarne rezerve protoka je vršeno u uslovima vazodilatacije primenom adenzina intravenski u dozi od 0.14mg/kg. Dobijen je protok u bazalnim uslovima i pod uslovima vazodilatacije kao prosečna vrednost u 3 uzastopna srčana ciklusa. Koronarna rezerva protoka je dobijena kao količnik maksimalne dijastolne brzine protoka u uslovima vazodilatacije i maksimalne dijastolne brzine protoka u miru. U bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije je takođe određivano i dijastolno deceleraciono vreme, mereno od maksimalne dijastolne brzine do tačke preseka inicijalnog pada brzine sa osnovnom linijom u prednjoj descendentnoj i desnoj koronarnoj arteriji.

Sve studije su snimane na magneto-optičke diskove za naknadnu analizu.

3.4. Određivanje stepena mikrovaskularnog oštećenja / veličine infarkta miokarda na osnovu vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji

Kod zdravih osoba, koronarna rezerva protoka (CFR) ima istu vrednost u sva tri koronarna krvna suda koja ishranjuju neizmenjen miokard (39, 59, 60).

Zona starog infarkta miokarda se tipično sastoji od dva histološka / funkcionalna odeljka:

1. Ostrvca fibroznog ožiljnog tkiva
2. Zona normalnih vijabilnih ćelija.

Oba ova odeljka imaju sopstvenu mikrocirkulaciju koja se može smatrati paralelnim sistemom, što znači da oba imaju iste pritiske na arterijskoj i iste pritiske na venskoj strani mikrocirkulacije.

Ova dva odeljka, međutim, imaju potpuno različite karakteristike. Zone normalnih vijabilnih ćelija imaju iste karakteristike kao i udaljeni zdrav miokard van infarktnog područja, uključujući mikrovaskularnu rezistenciju, bazalni protok i isti porast protoka nakon hiperemije (61). Sa druge strane, ožiljno tkivo ima izrazito visoku mikrovaskularnu rezistenciju u bazalnim uslovima i praktično ne pokazuje nikakvu vazodilataciju i porast protoka pri hiperemiji (62).

Postoje dve osnovne pretpostavke modela za procenu oštećenja mikrocirkulacije / veličine IM na osnovu vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji:

1. Čisto ožiljno tkivo (ili zone ožiljnog tkiva) nema koronarnu rezervu protoka (tj. ne može da poveća protok pri hiperemiji; $CFR_{\text{ožiljka}}=1$) (62),
2. Zone normalnog vijabilnog miokarda (pomešane sa ožiljnim tkivom) imaju istu koronarnu rezervu protoka kao i teritorije miokarda bez prethodnog IM, koga krvlju snabdeva referentna arterija, tako da $CFR_{\text{vijab}}=CFR_{\text{RCA}}$ i ova dva se mogu koristiti naizmenično.

U ispitivanoj populaciji, LAD je infarktna arterija (sa zonama ožiljnog i vijabilnog tkiva koja su sa hemodinamskog stanovišta vezane u paralelni sistem), a PD-RCA je referentna arterija tj. ona arterija koja krvlju snabdeva zonu miokarda bez prethodnog infarkta (donji zid leve komore) i čija je rezerva koronarnog protoka očuvana i smatra se referentnom vrednošću za tog bolesnika. Drugim rečima, da bolesnik nije preživeo IM koronarna rezerva protoka u sve tri koronarne arterije bi bila identična onoj vrednosti koronarne rezerve protoka u referentnoj arteriji.

Ukupni protok kroz LAD je, dakle, suma protoka kroz ožiljno ($Q_{\text{ožiljka}}$) i vijabilno tkivo (Q_{vijab}). Procenat krvi koji u bazalnim uslovima protiče kroz ožiljno tkivo je dat

jednačinom (1), i ovaj odnos biće označen kao “procenat mikrovaskularnog oštećenja” (PMO).

$$PMO = [Q_{\text{ožiljka (bas)}} / Q_{\text{ožiljka (bas)}} + Q_{\text{vijab (bas)}}] \times 100 \dots \dots \dots (1),$$

gde bas označava bazalne uslove.

Po definiciji, koronarna rezerva protoka (CFR) je odnos između hiperemijskog i bazalnog koronarnog protoka. U modelu se CFR LAD može definisati na sledeći način:

$$CFR_{LAD} = (Q_{\text{ožiljka (hyp)}} + Q_{\text{vijab (hyp)}}) / (Q_{\text{ožiljka (bas)}} + Q_{\text{vijab (bas)}}) \dots \dots \dots (2),$$

gde hyp označava hiperemiju.

Prva pretpostavka modela ($CFR_{scar}=1$) se može izraziti na sledeći način:

$$Q_{\text{ožiljka (hyp)}} = Q_{\text{ožiljka (bas)}} \dots \dots \dots (3)$$

Pored toga, druga pretpostavka modela se može predstaviti na sledeći način:

$$CFR_{RCA} = CFR_{\text{vijab}} = Q_{\text{vijab (hyp)}} / Q_{\text{vijab (bas)}} \dots \dots \dots (4)$$

Zamenom jednačina (3) i (4) u jednačinu (2) imamo sledeći odnos:

$$CFR_{LAD} = [Q_{\text{ožiljka (bas)}} + CFR_{RCA} \times Q_{\text{vijab (bas)}}] / [Q_{\text{ožiljka (bas)}} + Q_{\text{vijab (bas)}}] \dots \dots \dots (5)$$

Jednačina (5) se može pregrupisati i označiti na sledeći način:

$$Q_{\text{vijab (bas)}} = Q_{\text{ožiljka (bas)}} \times [(CFR_{RCA} - 1) / (CFR_{RCA} - CFR_{LAD})] \dots \dots \dots (6)$$

Što nakon zamene (6) u jednačini (1), i pregrupisavanja daje sledeću jednačinu:

$$PMO = [Q_{\text{ožiljka (bas)}} / [Q_{\text{ožiljka (bas)}} + Q_{\text{ožiljka (bas)}} \times (CFR_{RCA} - 1) / (CFR_{RCA} - CFR_{LAD})]] \times 100 \dots \dots (7)$$

Deljenjem brojioca i imenioca sa $Q_{\text{ožiljka (bas)}}$ i jednostavnim pregrupisavanjem imamo konačnu jednačinu:

$$PMO = [(CFR_{RCA} - CFR_{LAD}) / (CFR_{RCA} - 1)] \times 100 \dots \dots \dots (8)$$

Procenat mikrovaskularnog oštećenja kao mera veličine infarkta miokarda je poređen sa veličinom IM određenom pomoću enzimske aktivnosti (maksimalna aktivnost kreatin kinaze), ehokardiografije (volumeni leve komore, ejekciona frakcija i WMSI) i perfuzionom scintigrafijom.

3.5. SPECT perfuziona scintigrafija miokarda

SPECT perfuziona scintigrafija miokarda sa ^{99m}Tc MIBI je izvođena u Odeljenju za nuklearnu kardiologiju Centra za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije. SPECT perfuziona scintigrafija miokarda je rađena kod svih bolesnika sledećeg dana nakon ehokardiografskog pregleda, od strane istraživača koji nije znao vrednosti prethodnih merenja niti kliničke podatke o bolesnicima. Kao metoda izbora u proceni vitalnosti miokarda nakon prethodnog infarkta korišćeno je intravensko davanje 740 MBq ^{99m}Tc MIBI 10-15min od primene 0.5mg nitroglicerina sublingvalno, što se poklapa sa maksimumom hemodinamskog odgovora (63, 64).

3.5.1. Protokol snimanja (Akvizicija)

Snimanje na gama kameri (Siemens, e-cam) sa nisko energetskim visoko rezolutivnim kolimatorom (low-energy-high resolution, LEHR) je izvedeno 45 minuta do 1 sat posle intravenske aplikacije 555-740 MBq ^{99m}Tc -MIBI-ja. Bolesnik je ležao na leđima sa rukama podignutim iznad glave, a glava gama kamere je kružila oko bolesnika za 180 stepeni u 64 položaja (15 sekundi po položaju) počevši od 45° desnog kosog položaja do 135° levog kosog položaja, matriks 64x64, u zumu 1.4, gejtovano sa 8 frejmova u toku srčanog ciklusa.

3.5.2. Obrada dobijenih podataka na računaru (Processing)

Obrada snimljenih podataka i rekonstrukcija je uradjena pomoću komercijalnog 4D-MSPECT programa. Perfuzija miokarda je procenjivana vizuelno na presecima po kratkoj osi, vertikalnoj i horizontalnoj dužoj osi srca, kao i semikvantitativno, procenom zahvaćenosti promena u perfuziji na polarnim mapama, izraženom u procentima u odnosu na ukupnu masu miokarda leve komore. Određivanjem je i ukupni skor perfuzije (SRS), korišćenjem 17-segmentnog modela podele miokarda leve komore, uz korišćenje petostepene skale za procenu veličine i težine perfuzionog defekta, po preporukama Evropske asocijacije za nuklearnu medicinu i Evropskog udruženja kardiologa (65). Suma rest skor je definisan kao normalan (skor 0-3), blago oštećen (skor 4-8), srednje teško oštećen (skor 9-11) i teško oštećenje perfuzije (skor >12), što znači da što je ukupan SRS bio veći, perfuzija je lošija i obrnuto. Na osnovu vrednosti SRS je računat procenat fiksnog perfuzionog defekta, deljenjem SRS sa 68 (vrednost najgoreg teorijskog mogućeg skora) i množenjem sa 100, kako bi se dobila vrednost izražena u procentima (66), pri čemu su velikim infarktima smatrani oni čija je veličina fiksnog perfuzionog defekta veća od 20% (67). Određivani su i funkcionalni parametri leve komore: enddijastolni volumen (EDV), endsistolni volumen (ESV) i ejekciona frakcija (EF). 95% interval poverenja za unutar i međuposmatračku varijabilnost je $0.2 \pm 5.9\%$ i $0.4 \pm 3.5\%$ za EF; $0.5 \pm 4.2\%$ i $0.4 \pm 4.4\%$, za SRS; $0.5 \pm 4.1\%$ i $0.2 \pm 3.3\%$, za veličinu perfuzionog defekta (68).

3.6 Statistička analiza

Za procenu razlike u veličini infarkta, određenog metodom perfuzione scintigrafije miokarda, između grupa bolesnika sa dijastolnim deceleracionim vremenom manjim i većim od 600 msec, minimalan broj ispitanika u svakoj grupi bi bio 16. On je izračunat na osnovu literaturnih podataka (69, 70) sa pretpostavljenom veličinom IM u grupama od 23% (sa deceleracionim vremenom manjim od 600msec), odnosno 9% (sa deceleracionim vremenom većim od 600 msec), uz alfa grešku od 0,05 ($Z=1,96$) i moć testa od 0,8 (80%).

Kontinuirane varijable su izražene kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija. Normalna distribucija obeležja je potvrđena pomoću Kolmogorov-Smirnovljevog testa. Pearson's korelacija je korišćena za procenu povezanosti između različitih ehokardiografskih, scintigrafskih i kliničkih parametara. T-test za vezane uzorke je korišćen za procenu jednakosti veličine infarkta dobijene perfuzionom scintigrafijom i na osnovu merenja koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji. Williamsova modifikacija Hotellingovog testa je upotrebljena za procenu jednakosti različitih Pearsonovih koeficijenata korelacije (71). Za utvrđivanje nezavisnih prediktora dužine dijastolnog deceleracionog vremena infarktne arterije korišćena je multivarijantna regresiona analiza. Za definisanje graničnih vrednosti različitih varijabli koje diferenciraju veličinu infarkta i vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji, rađene su ROC krive, uz određivanje »cut-off« tačaka koje su definisane najvećim vrednostima senzitivnosti i specifičnosti.

Slaganje rezultata za određivanje veličine IM dobijenih različitim metodama je procenjivano pomoću Bland-Altmanovog modela (72).

Statistička obrada i analiza je urađena u kompjuterskom programu SPSS Windows, verzija 17.0. Vrednost $p < 0,05$ će biti smatrana statistički značajnom.

4. REZULTATI

4.1 Izvodljivost metode, sigurnost i karakteristike ispitivane populacije

U našoj studiji je bilo potrebno pokušati merenje kod 58 bolesnika, da bi se adekvatan signal dobio kod 50 bolesnika, koji čine krajnju ispitivanu populaciju, što daje ukupnu izvodljivost metode od 86%. Treba imati u vidu da samo jedan bolesnik nije imao adekvatnu vizuelizaciju prednje descedentne koronarne arterije (izvodljivost 98%), dok se kod preostalih 7 bolesnika koji su isključeni iz studije nije mogao dobiti adekvatan zapis koronarnog protoka u desnoj koronarnoj arteriji (izvodljivost 87%). Određivanje vremena deceleracije koronarnog protoka u diastoli u našoj studiji je imalo manju izvodljivost - 80%. Naime, kod 50 bolesnika kod kojih je adekvatno vizuelizovana maksimalna brzina protoka neophodna za određivanje koronarne rezerve protoka, adekvatan zapis celog protoka, kako bi se tačno odredilo deceleraciono vreme, je bio moguć kod 40 bolesnika. Tokom izazivanja hiperemije primenom adenzina nije bilo značajnih neželjenih efekata koji bi zahtevali prekid ispitivanja. Naša studija je obuhvatila bolesnike sa prvim prednjim infarktom miokarda uspešno lečenih primarnom PCI sa implantacijom 1.2 stenta po bolesniku, kod kojih su veličina infarkta i koronarne rezerva protoka procenjavani 31 ± 3 dana od akutnog koronarnog događaja. Prosečna starost ispitivane populacije je bila 52 ± 12 godina, a 80% ispitanika činili su muškarci. U ispitivanoj populaciji je bila visoka učestalost klasičnih faktora rizika za koronarnu bolest, tako da je 74% bolesnika imalo dislipidemiju, 62% je bilo pušača, dok je 56% bolesnika imalo hipertenziju. Pozitivna porodična anamneza za koronarnu bolest je bila prisutna kod 54% bolesnika, dok je njih 14% imalo dijabet. Svi bolesnici su bili na dvojnjoj antiagregacionoj terapiji, dok je njih 98% u terapiji imalo beta blokatore. Statini su primenjivani kod 94% bolesnika, dok je ACE inhibitore koristilo njih 78%.

Volumeni i sistolna funkcija leve komore kod svih bolesnika su mereni ehokardiografski i pomoću perfuzione scintigrafije miokarda, pri čemu nije postojala značajna razlika u vrednostima ovih parametara merenih različitim metodama (Tabela 4.1).

Tabela 4.1. Volumeni i sistolna funkcija leve komore procenjeni ehokardiografski i pomoću SPECT perfuzione scintigrafije miokarda

Parametar (jedinice)	Ehokardiografski	SPECT	p vrednost
End-dijastolni volumen LK (mL)	141±53	148±62	0.164
End-sistolni volumen LK (mL)	73±44	78±53	0.114
Ejekciona frakcija LK (%)	51±13	52±14	0.253

Veličina infarkta u ispitivanoj populaciji je procenjivana na osnovu maksimalnih vrednosti enzima CK, ehokardiografski na osnovu vrednosti indeksa pokretljivosti zidova LK i na osnovu rezultata SPECT perfuzione scintigrafije miokarda, izraženo kao procenat fiksnog perfuzionog defekta (FPD) (Tabela 4.2). Treba istaći da je veličina infarkta miokarda u ispitivanoj populaciji imala izuzetno širok raspon vrednosti.

Tabela 4.2. Veličina infarkta miokarda izražena preko različitih parametara

Parametar (jedinice)	Srednja vrednost ± SD	Raspon vrednosti
CK (IU)	3024 ± 2246	229 - 8984
WMSI	1.52 ± 0.42	1.0 – 2.3
FPD (%)	24 ± 17	0 - 62

Prosečna veličina infarkta miokarda u ispitivanoj populaciji izraženo na osnovu veličine fiksnog perfuzionog defekta je iznosila $24 \pm 17\%$ (raspon od 0-62%). Od ukupno 50 ispitanika njih 26 (52%) je imalo veličinu fiksnog perfuzionog defekta veću od 20%, što ukazuje na postojanje velikog infarkta miokarda.

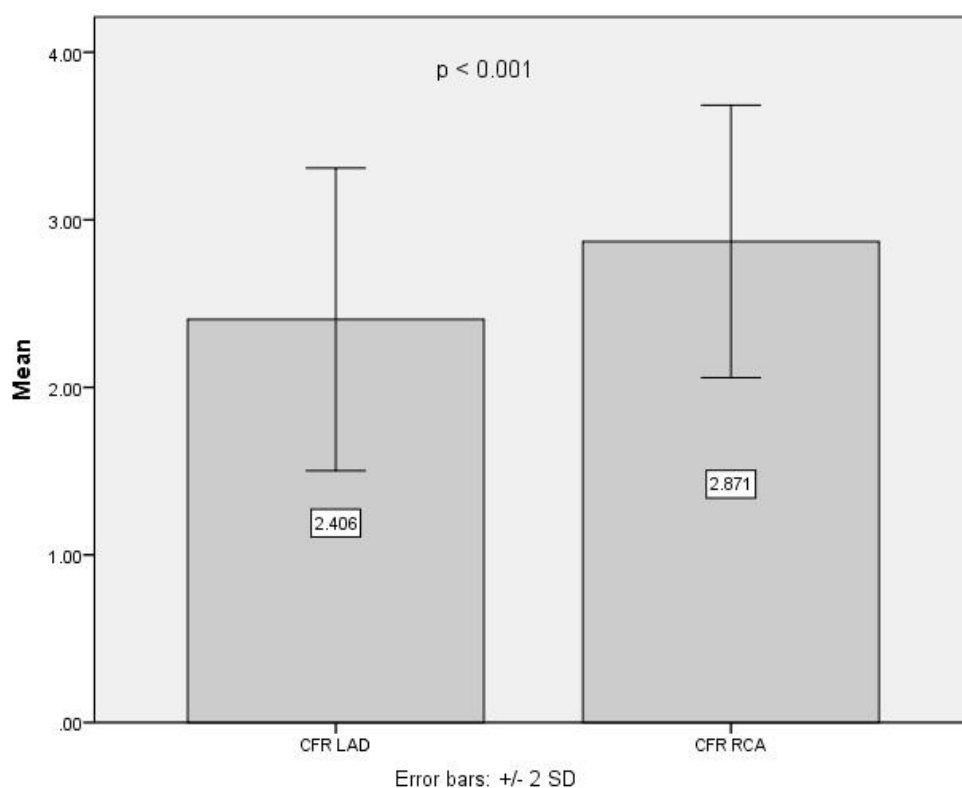
Potrebno je naglasiti da postoji odlična korelacija između različitih mera veličine infarkta u ispitivanoj populaciji (Tabela 4.3).

Tabela 4.3. Korelacija između različitih mera veličine infarkta

	WMSI	CK max	SRS
WMSI		r= 0.630 p= 0.0001	r= 0.799 p= 0.0001
CK max	r= 0.630 p= 0.0001		r= 0.682 p= 0.0001
FPD	r= 0.799 p= 0.0001	r= 0.682 p= 0.0001	

4.2 Koronarni protok u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji

Nije bilo statistički značajne razlike u brzini koronarnog protoka u bazalnim uslovima između infarktne (LAD) i referentne (RCA) koronarne arterije (0.27 ± 0.06 m/s vs. 0.26 ± 0.05 m/s; $p = 0.497$), kao ni u vrednostima srčane frekvence pri merenju bazalnih brzina u LAD (71 ± 12 /min) i RCA (70 ± 11 /min), $p = 0.593$. Tokom davanja adenozina dolazi do značajnog porasta srčane frekvence (sa 71 ± 12 /min na 77 ± 14 /min za merenja protoka u LAD, $p = 0.0001$, odnosno sa 70 ± 11 /min na 77 ± 13 /min za merenja protoka u RCA, $p = 0.0001$), ali bez značajne razlike u srčanoj frekvenci tokom hiperemije pri merenju protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji ($p = 0.683$). Koronarna rezerva protoka je, međutim, bila značajno niža u infarktnoj nego u referentnoj arteriji (2.40 ± 0.45 vs. 2.87 ± 0.41 ; $p = 0.001$) (Slika 4.1)



Slika 4.1.. Vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj (LAD) i referentnoj koronarnoj arteriji (RCA)

Vrednost koronarne rezerve protoka u LAD je značajno korelirala sa svim pokazateljima veličine infarkta, kao i sa pokazateljima veličine i funkcije LK i to sa WMSI ($r = -0.550$, $p \leq 0.0001$), CK ($r = -0.455$, $p = 0.001$), EDV LK ($r = -0.520$, $p \leq 0.0001$), ESV LK ($r = -0.608$, $p \leq 0.0001$), EF LK ($r = 0.590$, $p \leq 0.0001$), kao i sa veličinom fiksnog perfuzionog defekta ($r = -0.669$, $p \leq 0.0001$). Postojala je, takođe, značajna korelacija između CFR LAD i srčane frekvence ($r = -0.300$, $p = 0.034$).

U multivarijantnom modelu vrednost CFR LAD je bila nezavisno povezana sa veličinom fiksnog perfuzionog defekta na scintigrafiji.

Tabela 4.4. Multivarijantni prediktori koronarne rezerve protoka u LAD

Varijabla	B	Std. greška	beta	t	p-vrednost
Fiksni perfuzioni defekt	- 0.14	0.006	- 0.533	- 2.338	0.024

Osam bolesnika je imalo CFR u infarktnoj arteriji manji od 2 uprkos uspešnoj reperfuziji. Ovi bolesnici su imali znatno više remodelovanu LK sa lošijom sistolnom funkcijom, kao i scintigrafski značajno veću veličinu ožiljka miokarda u odnosu na bolesnike sa CFR LAD većom od 2 (Tabela 4.5).

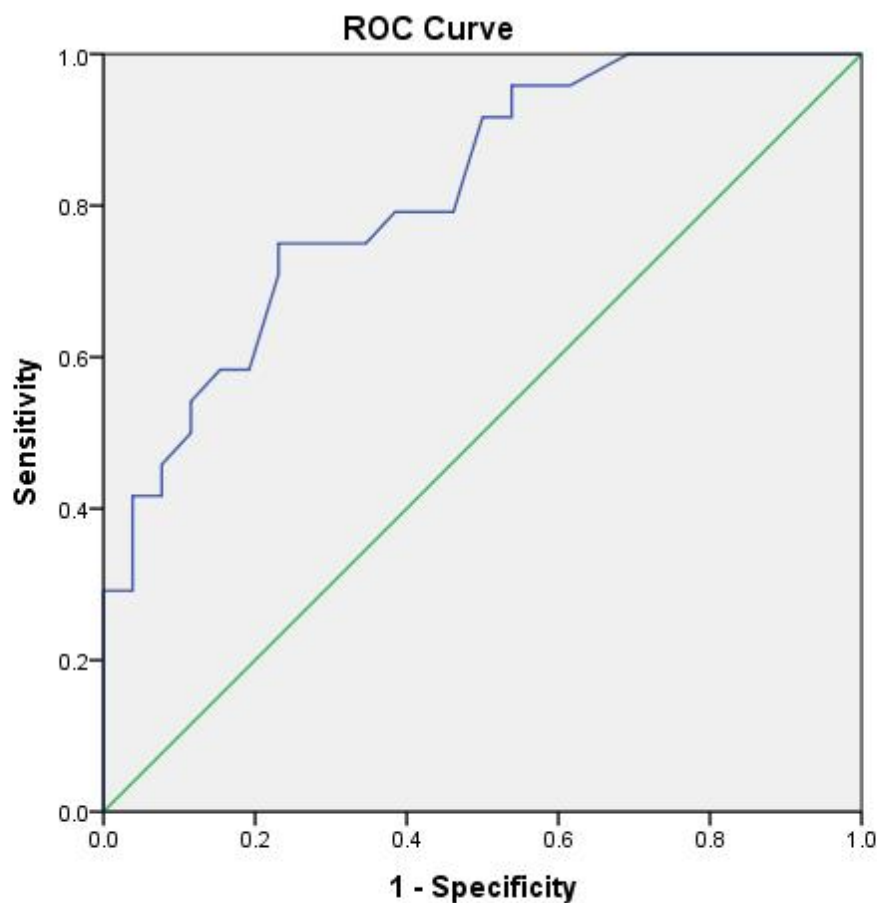
Tabela 4.5. Veličina infarkta, sistolna funkcija i veličina leve komore kod bolesnika sa CFR LAD većim i manjim od 2

Parametar	CFR manji od 2 (n=8)	CFR veći od 2 (n=42)	p vrednost
EDV LK (mL)	260 ± 74	135±46	0.018
ESV LK (mL)	179 ± 58	66±39	0.011
EF LK (%)	32 ± 4	55±13	□ 0.0001
FPD (%)	48 ± 12	19±14	□ 0.0001

ROC analiza je pokazala da vrednost koronarne rezerve protoka u LAD može da identifikuje bolesnike sa velikim infarktom miokarda definisanim kao veličina fiksnog perfuzionog defekta veća od 20% (Slika 4.2, Tabela 4.6). Iz ROC analize se vidi da vrednost CFR LAD manja od 2.25 može da identifikuje bolesnike sa velikim infarktom sa senzitivnošću od 79% i specifičnošću od 61%.

Tabela 4.6. Dijagnostička vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji u identifikaciji bolesnika sa velikim infarktom miokarda (fiksni perfuzioni defekt ≥ 20%)

Varijabla	Površina (AUC)	SE	p	95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
CFR LAD	0.817	0.058	0.0001	0.702	0.931

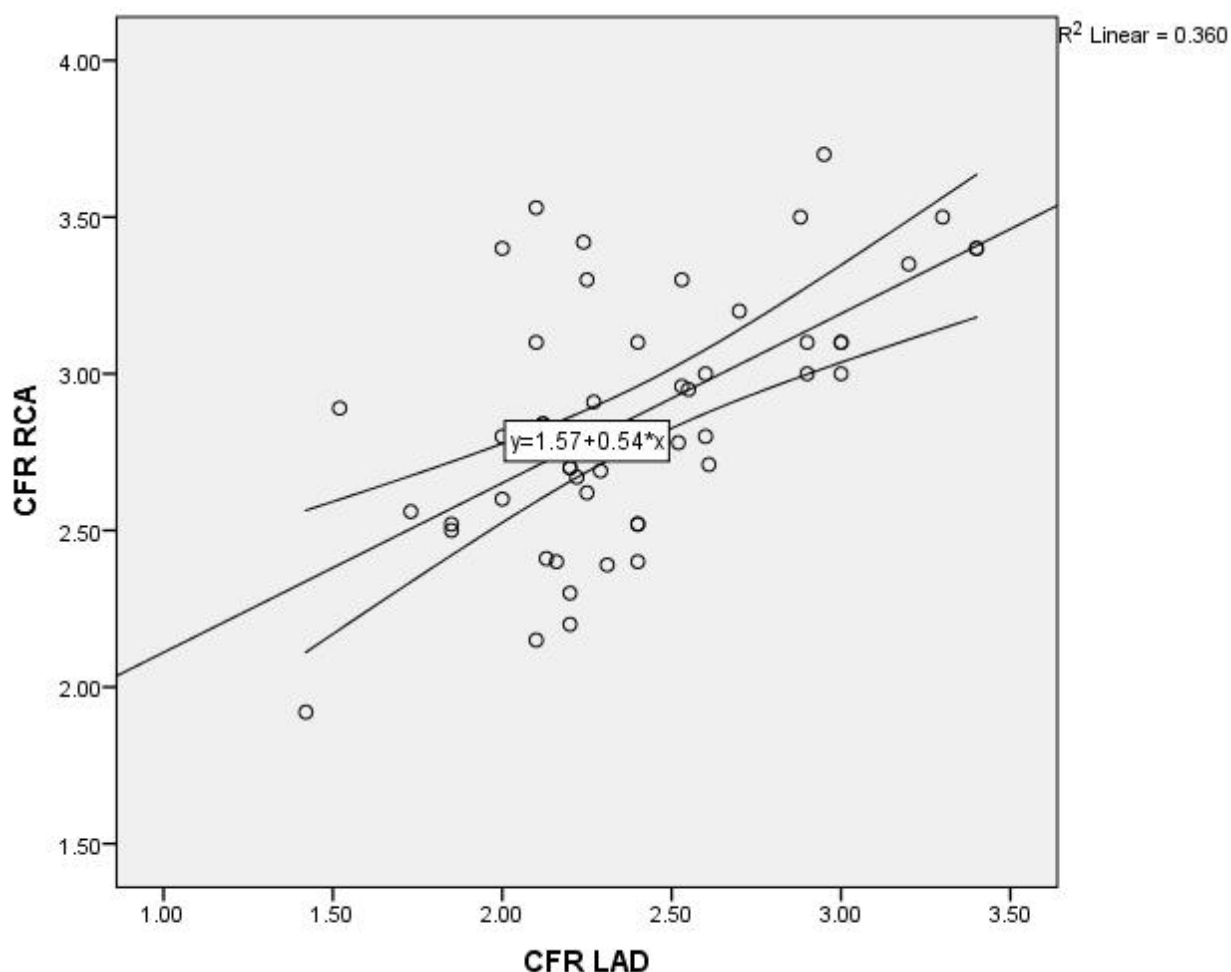


Diagonal segments are produced by ties.

Slika 4.2. ROC kriva za dijagnostičku vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji u identifikaciji bolesnika sa velikim infarktom miokarda (fiksni perfuzioni defekt $\geq 20\%$)

Sa druge strane, nije bilo značajne korelacije između vrednosti koronarne rezerve protoka u referentnoj koronarnoj arteriji ni sa pokazateljima veličine infarkta, niti sa pokazateljima veličine i funkcije LK i to: sa WMSI ($r = 0.159$, $p = 0.271$), CK ($r = 0.004$, $p = 0.980$), EDV LK ($r = -0.057$, $p = 0.695$), ESV LK ($r = -0.068$, $p = 0.638$), EF LK ($r = 0.063$, $p = 0.662$), kao ni sa SRS ($r = 0.020$, $p = 0.888$).

Postojala je, međutim, značajna korelacija između vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji $r = 0.600$, $p < 0.001$ (Slika 4.3).

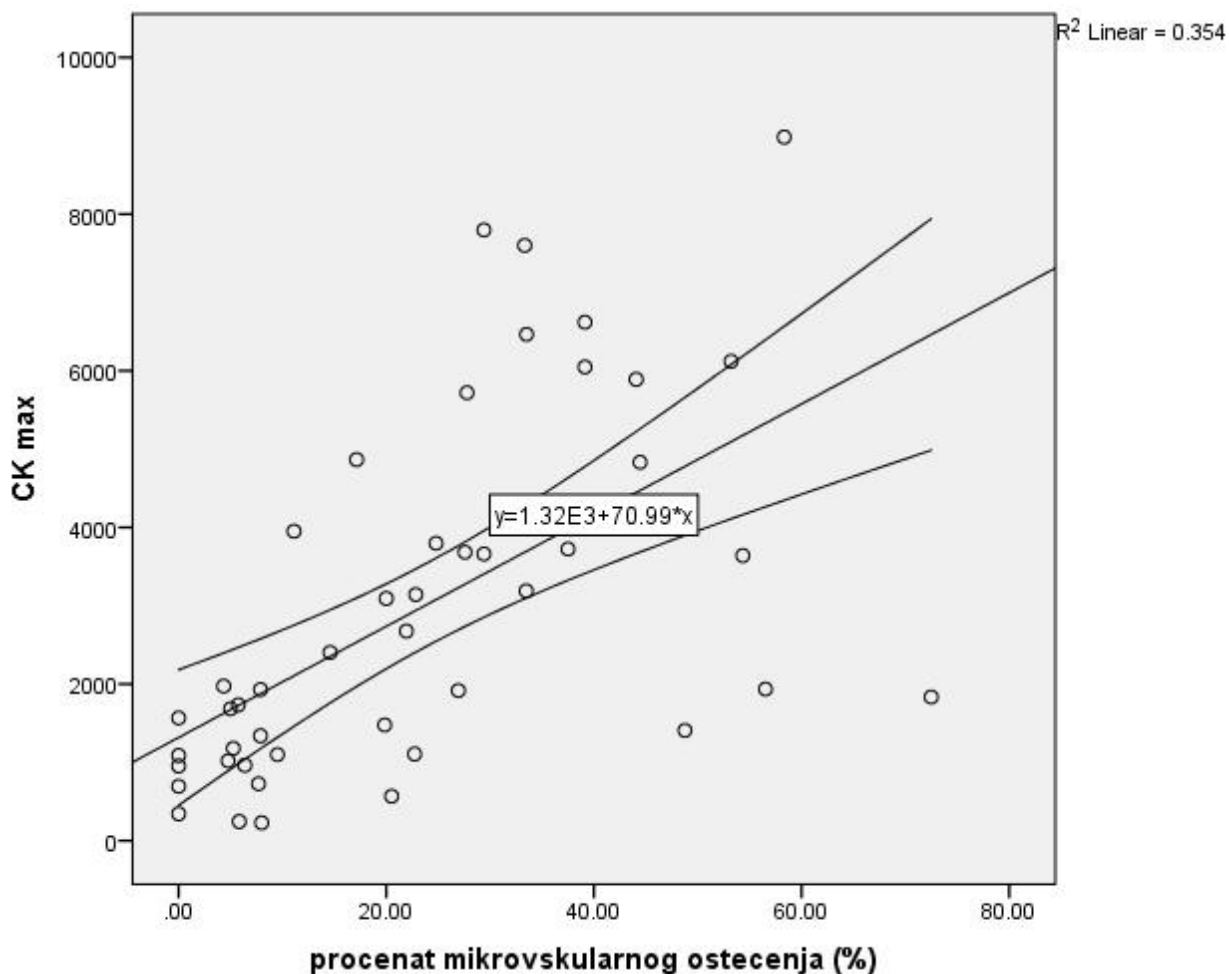


Slika 4.3. Korelacija između vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji

4.3 Procena veličine infarkta miokarda merenjem koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji

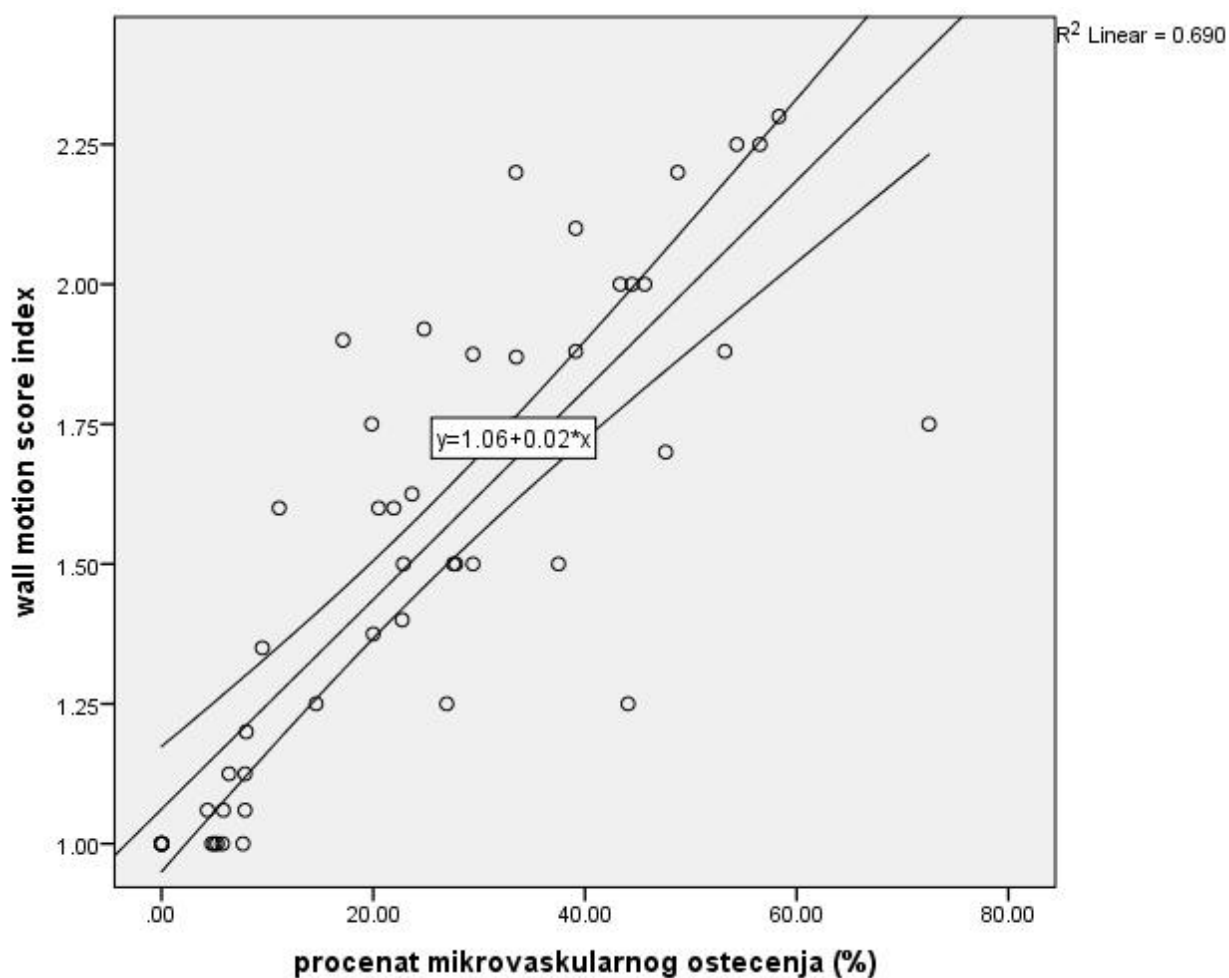
Veličina infarkta miokarda dobijena merenjem koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji je izražena preko procenta mikrovaskularnog oštećenja (PMO). PMO je odlično korelisao sa svim parametrima veličine infarkta, kao i sa parametrima veličine i sistolne funkcije leve komore.

Postoji statistički značajna korelacija između PMO i maksimalne vrednosti enzima CK ($r = 0.595$, $p \leq 0.0001$) (Slika 4.4).



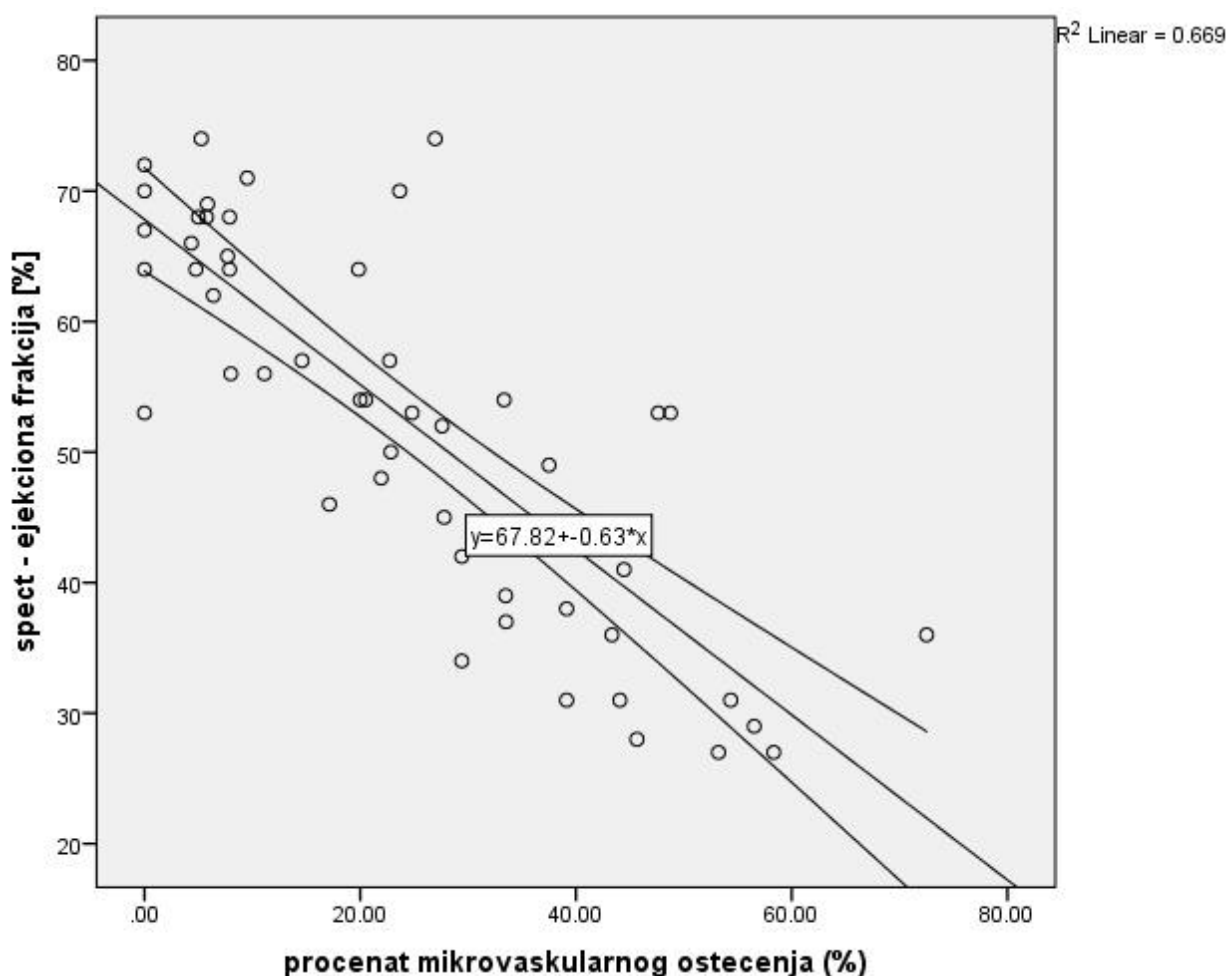
Slika 4.4. Korelacija između procenta mikrovaskularnog oštećenja i maksimalnih vrednosti enzima CK.

Postoji, takođe, odlična korelacija između PMO i WMSI kao ehokardiografske mere veličine infarkta miokarda ($r = 0.831$, $p \leq 0.0001$) (Slika 4.5).



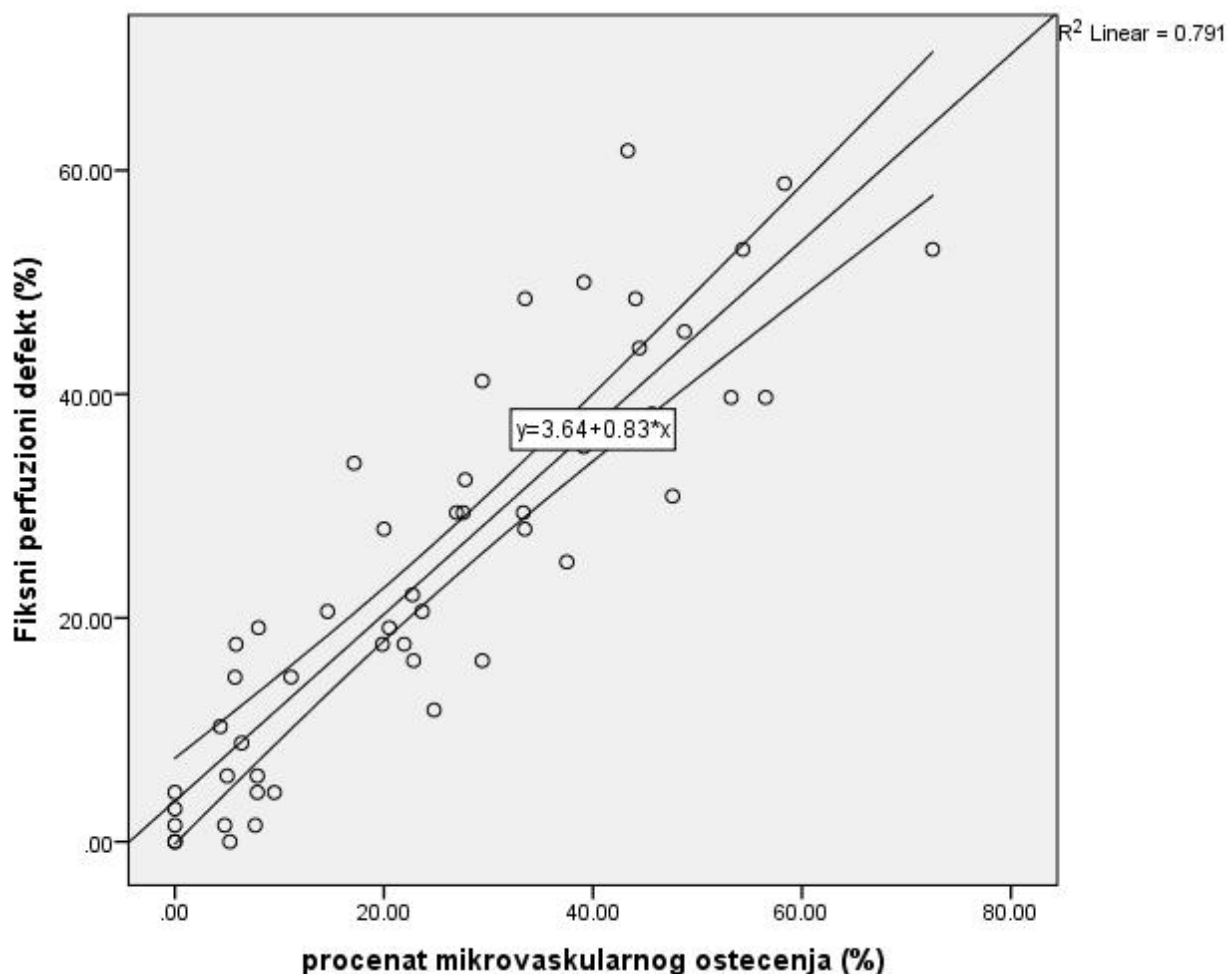
Slika 4.5 Korelacija između procenta mikrovaskularnog oštećenja i indeksa pokretljivosti zidova leve komore

Procenat mikrovaskularnog oštećenja odlično koreliše i sa sistolnom funkcijom leve komore ($r = -0.818$, $p \leq 0.0001$) (Slika 4.6)



Slika 4.6. Korelacija između procenta mikrovaskularnog oštećenja i ejekcione frakcije leve komore

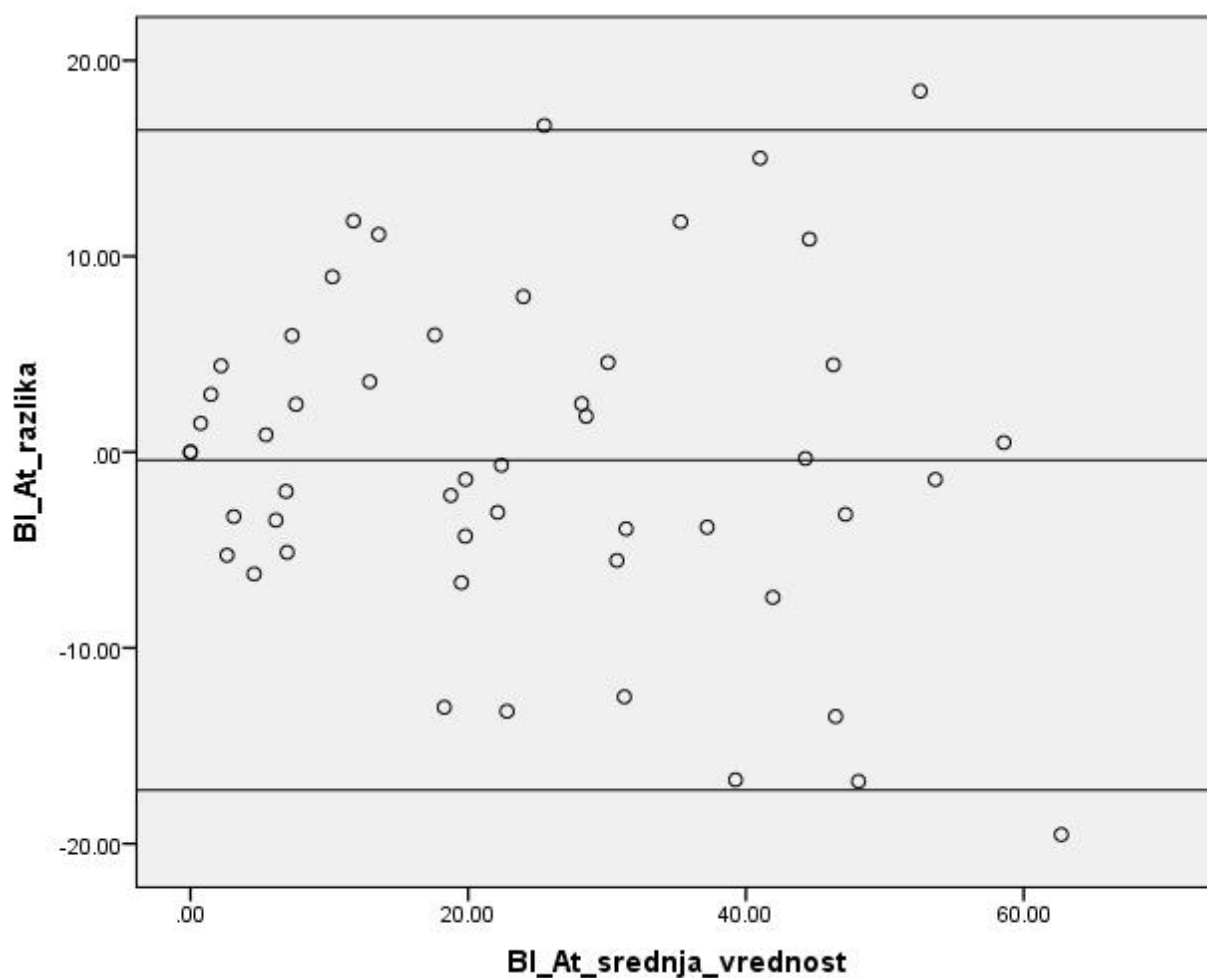
Stepen oštećenja mikrocirkulacije izražen preko procenta mikrovaskularnog oštećenja dobijenog merenjem koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji od $24 \pm 18\%$ nije se značajno razlikovao od fiksnog perfuzionog defekta dobijenog tokom scintigrafije miokarda koji je iznosio $24 \pm 17\%$ ($p = 0.736$). Postoji, takođe, i odlična korelacija između ove dve vrednosti kako je predstavljeno na Slici 4.7 ($r = 0.889$, $p < 0.0001$). Primenom Bland-Altmanovog modela pokazano je odlično slaganje između ove dve metode za procenu veličine infarkta miokarda (Slika 4.8, Tabela 4.7), uz ravnomernu raspodelu u odnosu na nultu liniju (Tabela 4.8).



Slika 4.7. Korelacija između procenta mikrovaskularnog oštećenja i fiksnog perfuzionog defekta na scintigrafiji miokarda

Tabela 4.7. Slaganje dve metode za procenu veličine infarkta miokarda (procenat mikrovaskularnog oštećenja izračunat na osnovu merenja koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji i na osnovu scintigrafije miokarda određivanjem fiksnog perfuzionog defekta)

Varijabla	t	df	p vrednost	Srednja razlika	95% interval poverenja	
					Donja granica	Gornja granica
Bl_At_razlika	-0.339	49	0.736	-0.4125	-2.8567	2.0318



Slika 4.8. Bland-Altman model slaganja dve metode za procenu veličine infarkta miokarda (procenat mikrovaskularnog oštećenja izračunat na osnovu merenja koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji i na osnovu scintigrafije miokarda određivanjem fiksnog perfuzionog defekta)

Tabela 4.8. Bland-Altman model ravnomernosti raspodele dve metode u odnosu na nultu liniju

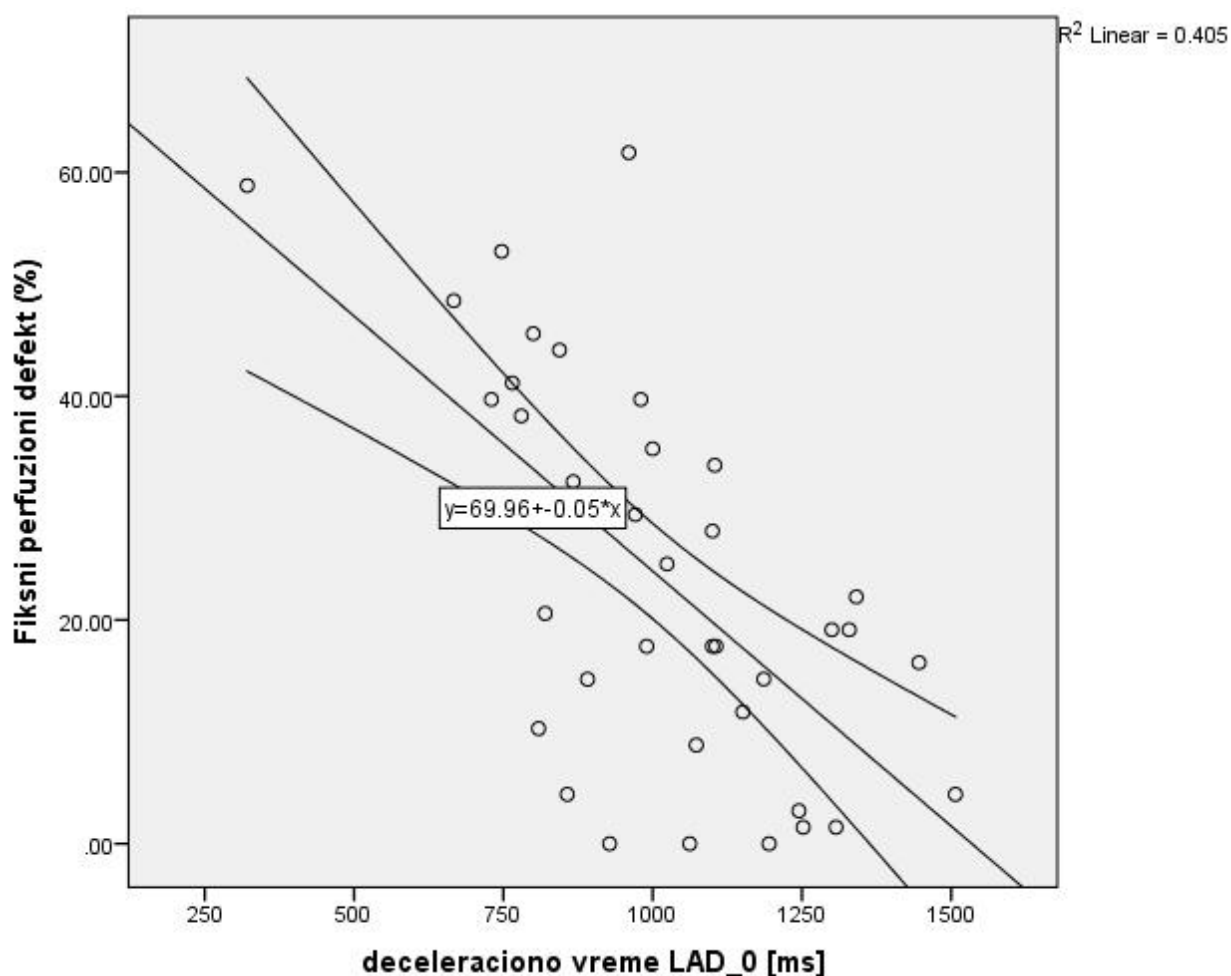
Varijabla	B	Std. greška	Beta	t	p vrednost
BI_At_srednja vrednost	- 0.067	0.70	- 0.137	-0.960	0.342

Procenat mikrovaskularnog oštećenja kao mera veličine infarkta miokarda značajno je bolje korelisao sa veličinom fiksnog perfuzionog defekta na scintigrafiji miokarda nego vrednost koronarne rezerve protoka u LAD (William's Hotelling t-test = 11.15, df = 47, $p \leq 0.01$).

4.4 Vreme dijastolne deceleracije koronarnog protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji

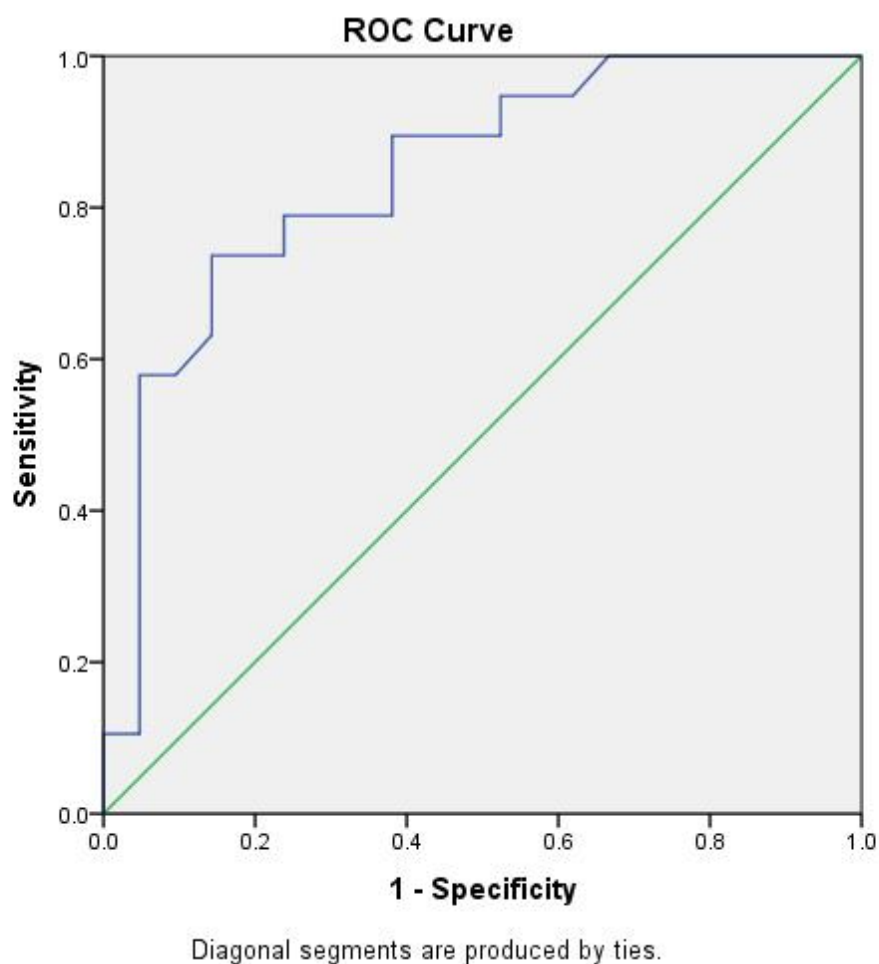
4.4.1 Dužina dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj arteriji

Vreme dijastolne deceleracije koronarnog protoka u infarktnoj arteriji, mereno kod 40 bolesnika, je iznosilo 1003 ± 238 msec (raspon 321-1507 msec). DDT LAD je značajno korelisao sa ESV LK ($r = -0.429$, $p = 0.006$) i sa EF LK ($r = 0.442$, $p = 0.004$), dok je postojala granična korelacija sa EDV LK ($r = -0.308$, $p = 0.053$). Sa druge strane, DDT LAD je značajno korelisao i sa svim pokazateljima veličine infarkta miokarda: WMSI ($r = -0.478$, $p = 0.002$); maksimalnom vrednošću enzima CK ($r = -0.595$, $p \leq 0.0001$) i sa fiksnim perfuzionim defektom na scintigrafiji miokarda ($r = -0.636$, $p \leq 0.0001$) (Slika 4.9).



Slika 4.9. Korelacija između dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj arteriji i veličine fiksnog perfuzionog defekta

Bolesnici sa velikim infarktom miokarda ($n=21$) su imali značajno kraće DDT (876 ± 201 msec) u infarktnoj arteriji u odnosu na bolesnike sa manjim infarktom miokarda ($n=19$) (1144 ± 201 msec), $p \leq 0.0001$. ROC analiza je pokazala da DDT LAD može da identifikuje bolesnike sa velikim infarktom miokarda definisanim kao veličina fiksnog perfuzionog defekta veća od 20% (Slika 4.10, Tabela 4.9). DDT u LAD manje od 886 msec može da identifikuje bolesnike sa velikim infarktom miokarda sa senzitivnošću od 90% i specifičnošću od 62%.

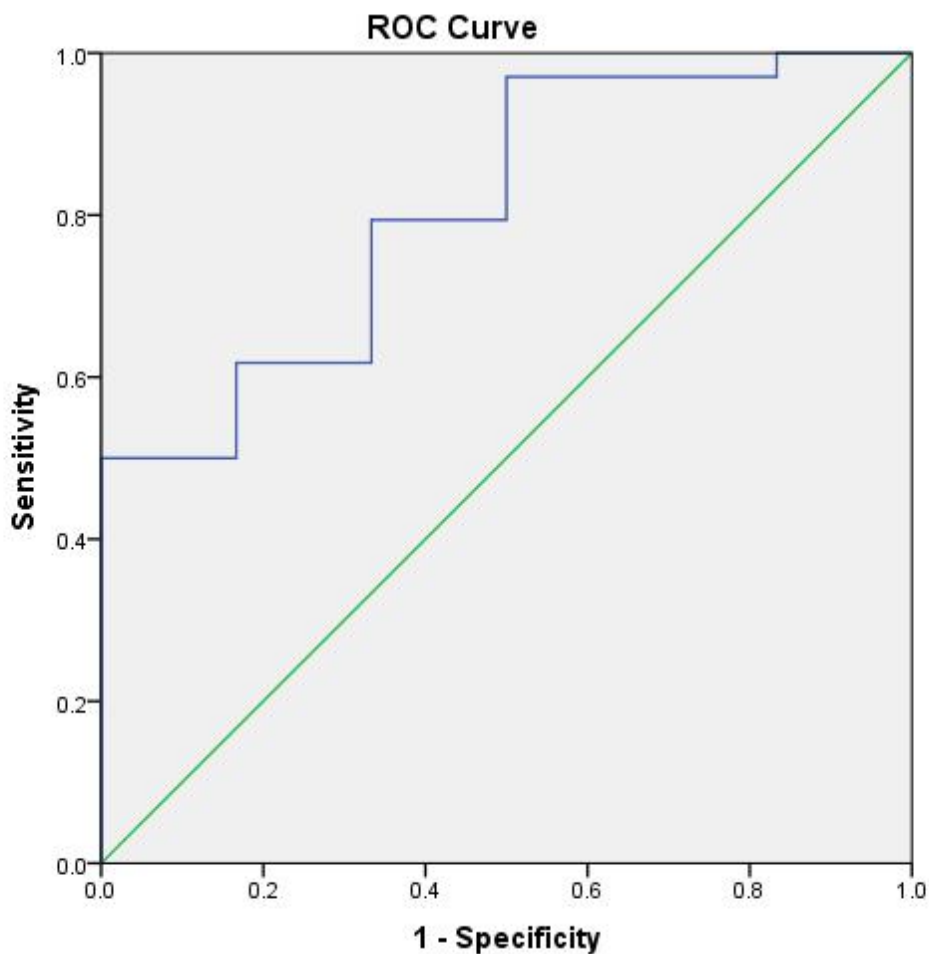


Slika 4.10. ROC kriva za dijagnostičku vrednost DDT u infarktnoj arteriji u identifikaciji bolesnika sa velikim infarktom miokarda (fiksni perfuzioni defekt $\geq 20\%$)

Tabela 4.9. Dijagnostička vrednost DDT u infarktnoj arteriji u identifikaciji bolesnika sa velikim infarktom miokarda (fiksni perfuzioni defekt $\geq 20\%$)

Varijabla	Površina (AUC)	SE	p	95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
DDT LAD	0.842	0.063	0.0001	0.718	0.966

Merenje DDT LAD može, takođe, da identifikuje i one bolesnike koji i u odsustvu angiografski značajne stenoze imaju koronarnu rezervu protoka manju od 2 ($n=5$), tako da DDT LAD kraće od 850 msec identifikuje ove bolesnike sa senzitivnošću od 79% i specifičnošću od 67%. ROC analiza dijagnostičke vrednosti DDT LAD u identifikaciji bolesnika sa CFR LAD manjom od 2 je predstavljena na Slici 4.11 i Tabeli 4.10.



Slika 4.11. ROC kriva za dijagnostičku vrednost DDT u infarktnoj arteriji u identifikaciji bolesnika sa CFR LAD manje od 2

Tabela 4.10. Dijagnostička vrednost DDT u infarktnoj arteriji u identifikaciji CFR LAD manje od 2

Varijabla	Površina (AUC)	SE	p	95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
DDT LAD	0.809	0.89	0.017	0.639	0.984

Osim sa različitim pokazateljima veličine infarkta miokarda, kao i veličine i funkcije LK, DDT LAD je značajno koreliralo i sa srčanom frekvencom, ($r = -0.596$, $p = 0.0001$), dok nema korelacije između DDT LAD i vrednosti bazalne brzine protoka u prednjoj descedentnoj koronarnoj arteriji ($r = -0.20$, $p = 0.217$).

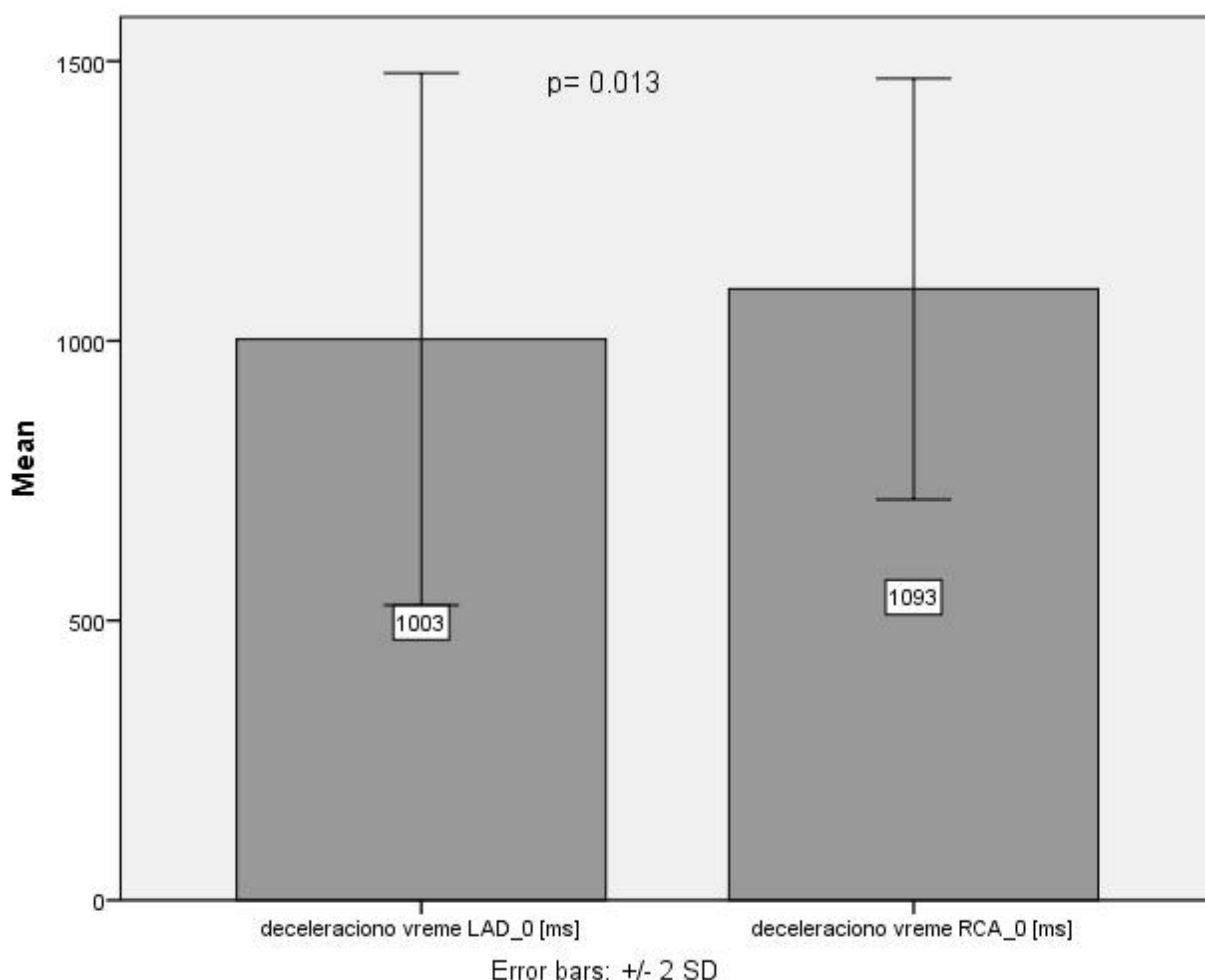
Uvršćivanjem svih parametara, veličine infarkta, veličine i funkcije leve komore, kao i parametara dobijenih tokom merenja koronarne rezerve protoka, koji su bili povezani sa DDT u univarijantnoj analizi, dobijen je multivarijantni model koji je pokazao da su nezavisni prediktori DDT u infarktnoj arteriji srčana frekvenca i veličina fiksnog perfuzionog defekta (Tabela 4.11)

Tabela 4.11. Multivarijantni prediktori DDT u infarktnoj arteriji

Varijabla	B	Std. greška	beta	t	p-vrednost
Fiksni perfuzioni defekt	- 9.412	3.320	- 0.682	- 2.835	0.008
Srčana frekvenca	- 6.309	2.323	- 1.359	- 2.716	0.011

4.4.2 Dužina dijastolnog deceleracionog vremena u referentnoj arteriji

Dužina DDT vremena u referentnoj arteriji je iznosila 1093 ± 188 msec sa opsegom vrednosti od 680 do 1438 msec, što je značajno duže u odnosu na vrednosti u infarktnoj arteriji (1003 ± 238 msec), $p = 0.013$, (Slika 4.12), pri čemu nije bilo razlike u srčanoj frekvenci tokom merenja DDT u LAD (srčana frekvenca $71 \pm 12/\text{min}$) i u RCA (srčana frekvenca $70 \pm 12/\text{min}$), $p = 0.593$.

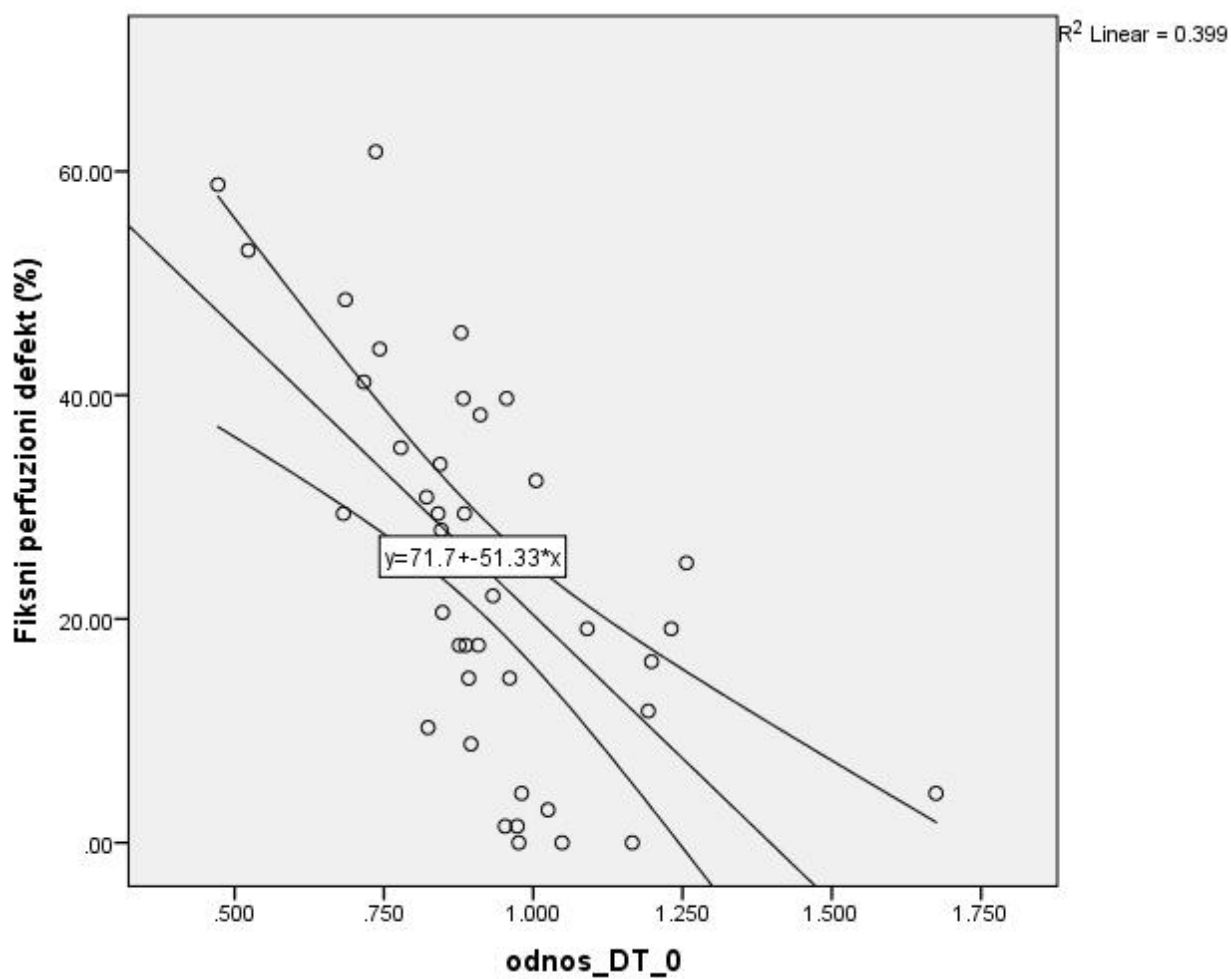


Slika 4.12. Dijastolno decelaraciono vreme u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji

DDT u referentnoj arteriji nije značajno koreliralo sa parametrima veličine (EDV $r = -0.061$, $p = 0.708$; ESV $r = -0.122$, $p = 0.455$) i funkcije LK (EF LK $r = 0.135$, $p = 0.406$). Nije bilo ni značajne korelacije između DDT RCA i različitih pokazatelja veličine infarkta miokarda: maksimalna vrednost enzima CK ($r = -0.304$, $p = 0.064$), WMSI ($r = -0.039$, $p = 0.813$), fiksni perfuzioni defekt ($r = -0.072$, $p = 0.658$).

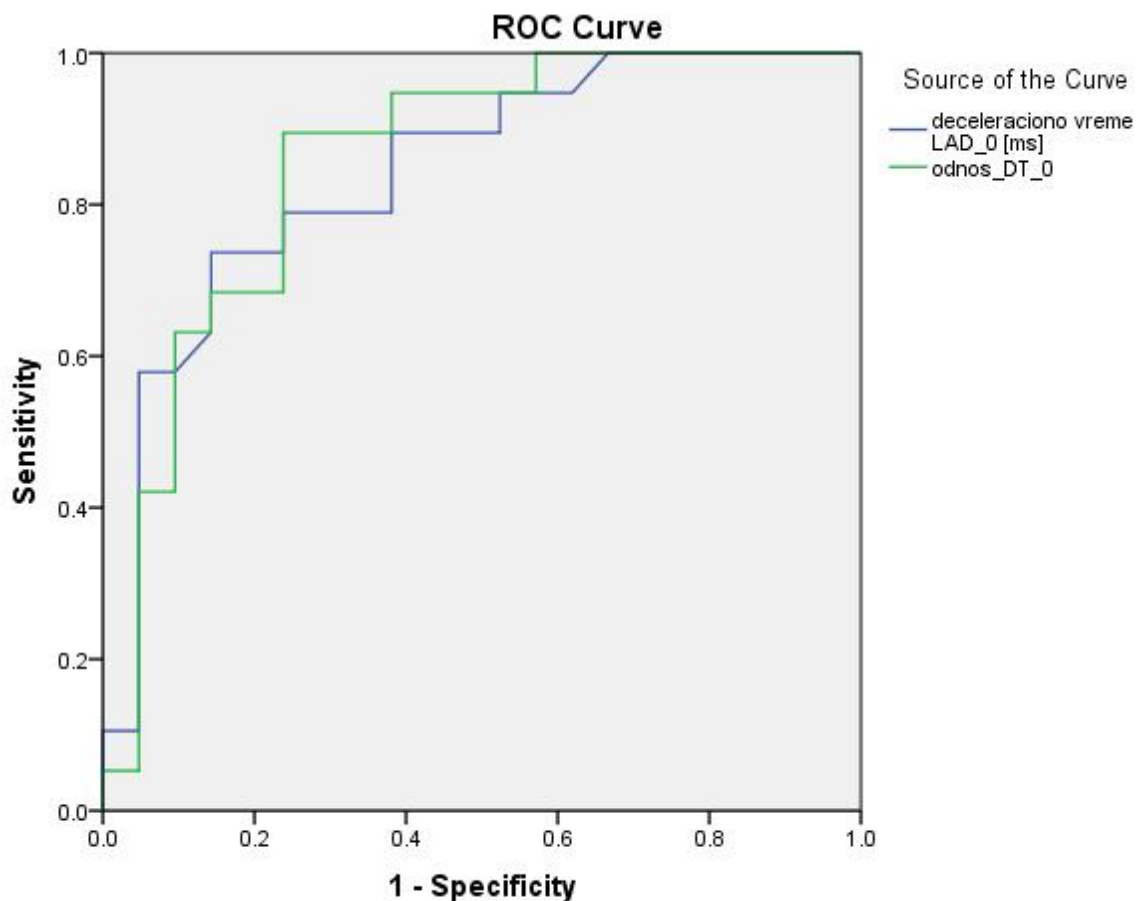
Nije bilo razlike u vrednostima između DDT RCA kod bolesnika sa malim infarktom miokarda (1109 ± 144 msec) u odnosu na bolesnike sa velikim infarktom miokarda (1077 ± 223), $p = 0.588$.

Postoji značajna korelacija između odnosa DDT u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji sa veličinom fiksnog perfuzionog defekta ($r = -0.632$, $p < 0.0001$) (Slika 4.13).



Slika 4.13. Korelacija između odnosa DDT u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji i veličine fiksnog perfuzionog defekta

Korišćenje odnosa DDT u infarktnoj i referentnoj arteriji, ipak, ne doprinosi značajno boljoj identifikaciji bolesnika sa velikim infarktom miokarda (Slika 4.14, Tabela 4.12)



Diagonal segments are produced by ties.

Slika 4.14. ROC kriva poređenja dijagnostičke tačnosti DDT LAD i odnosa DDT LAD/DDT RCA u identifikaciji bolesnika sa velikim infarktom miokarda

Tabela 4.12. Dijagnostička vrednost Poređenje dijagnostičke tačnosti DDT LAD i odnosa DDT LAD/DDT RCA u identifikaciji bolesnika sa velikim infarktom miokarda.

Varijabla	Površina (AUC)	SE	p	95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
DDT LAD	0.842	0.063	0.0001	0.718	0.966
DDT LAD / DDT RCA	0.855	0.062	0.0001	0.734	0.975

4.4.3 Dijastolno deceleraciono vreme u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji u hiperemiji

Tokom hiperemije dolazi do značajnog skraćenja dijastolnog deceleracionog vremena, kako u infarktnoj tako i u referentnoj koronarnoj arteriji, pri čemu dužina DDT ostaje znatno kraća u infarktnoj nego u referentnoj arteriji (Tabela 4.13), pri čemu nije bilo značajne razlike u vrednosti srčane frekvence pri određivanju DDT u različitim arterijama tokom hiperemije ($77 \pm 14/\text{min}$ u LAD vs. 77 ± 13 u RCA, $p = 0.683$).

Tabela 4.13. DDT u infarktnoj i referentnoj arteriji u bazalnim uslovima i pri maksimalnoj hiperemiji

	LAD	RCA	p vrednost
DDT bazalno (msec)	1003 ± 238	1093 ± 188	0.013
DDT u hiperemiji (msec)	561 ± 301	686 ± 259	0.007
p vrednosti	$\square 0.0001$	$\square 0.0001$	

Pri maksimalnoj hiperemiji dolazi do sličnog skraćenja DDT u LAD ($44 \pm 23\%$) i RCA ($36 \pm 24\%$) ($p = 0.07$).

Vrednost DDT u infarktnoj arteriji je korelisala sa vrednostima DDT u bazalnim uslovima ($r = 0.520$, $p = 0.001$), uz postojanje negativne korelacije sa srčanom frekvencom pri maksimalnoj hiperemiji ($r = -0.481$, $p = 0.002$). Sa druge strane, vrednost DDT u referentnoj arteriji je korelisala samo sa srčanom frekvencom ($r = -0.406$, $p = 0.009$), dok nije bilo značajne korelacije sa vrednostima DDT u bazalnim uslovima ($r = 0.228$, $p = 0.158$).

Nije bilo značajne korelacije između DDT u LAD tokom hiperemije i parametara veličine LK (EDV LK $r = -0.042$, $p = 0.796$; ESV LK $r = -0.109$, $p = 0.504$), njene funkcije (EF LK $r = 0.156$, $p = 0.336$), kao i parametara koji ukazuju na veličinu infarkta miokarda (WMSI $r = -0.192$, $p = 0.236$; CK $r = -0.250$, $p = 0.130$; fiksni perfuzioni defekt $r = -0.225$, $p = 0.164$).

5. DISKUSIJA

Koncept koronarne rezerve protoka prvi je uveo Lance Gould u svojim eksperimentalnim radovima (8) i definisao je koronarnu rezervu protoka kao odnos koronarnog protoka pri vazodilataciji (hiperemiji) i koronarnog protoka u bazalnim uslovima. Vazodilatacija, u suštini, predstavlja dilataciju koronarnih arteriola sa posledičnim smanjenjem perifernog otpora i povećanjem protoka. U fiziološkim uslovima, protok u miokardu se može povećati od 3 do 6 puta u odnosu na bazalne uslove, kako bi se obezbedile adekvatne količine kiseonika kardiomiocitima u stanjima povećane potrebe, npr. pri fizičkoj aktivnosti.

Nakon toga procena koronarne rezerve protoka je ušla u širu kliničku primenu, imajući u vidu da obezbeđuje sa jedne strane informacije o funkcionalnom značaju koronarne stenozе (25), a sa druge strane o stanju mikrocirkulacije (44), i na taj način daje uvid u stanje koronarne cirkulacije u celini.

U svakodnevnom kliničkom radu koronarna rezerva protoka je prvo merena invazivnim putem u sali za kateterizaciju srca i to metodom termofilucije i korišćenjem koronarne žice sa Doppler signalom (73).

Ehokardiografska procena koronarnog protoka, kao i koronarne rezerve protoka, je prvo započela primenom transezofagusne ehokardiografije (17). Imajući u vidu semininvazivnost metode, kao i činjenicu da se adekvatno vizuelizuju samo glavno stablo leve koronarne arterije, kao i proksimalni segment prednje descedentne koronarne arterije, ova metoda se danas retko primenjuje (16).

Sa razvojem ultrazvučne tehnologije, vizualizacija koronarnih arterija postala je moguća kod velikog broja bolesnika i neinvazivnom metodom, pomoću transtoraksne ehokardiografije. Za razliku od transezofagusne ehokardiografije, transtoraksnom ehokardiografijom je moguća vizeulizacija i medijalnog i distalnog segmenta prednje descedentne koronarne arterije, kao i adekvatna vizuelizacija desne koronarne arterije. Ovaj tehnološki napredak obuhvata postojanje „second harmonic“ vizualizacione tehnike, koja omogućuje bolju definiciju malih struktura kao što je koronarna aretrija, kao i razvoj

visoko-frekventnih sonde od 7-14 MHz, koje omogućavaju bolju rezoluciju slika koje su na maloj udaljenosti od sonde. Mogućnost davanja kontrastnog sredstva takodje poboljšava signal i povećava izvodljivost metode (16, 22).

Za pravilnu procenu koronarnog protoka potrebno je ispuniti i neke praktične preduslove, a to su: poznavanje standardne tehnike ehokardiografskog pregleda, poznavanje modifikovanih preseka, poznavanje koronarne anatomije, iskustvo i strpljenje. Dodatni tehnički problemi su još usklađivanje paralelne usmerenosti Doppler signala sa projekcijom koronarne arterije i pomeranje grudnog koša usled hiperpnije.

Potrebno je takođe poznavati strukture koje mogu imitirati koronarni protok, a to su: perikardna tečnost, torakalne arterije i vene. One se mogu razlikovati od koronarnih arterija prema specifičnom Doppler signalu. Kao i kod drugih tehnika, i ovde je za učenje potrebno vreme koje obuhvata samostalno urađenih 50-70 CFR studija (22).

Različiti parametri se mogu meriti iz Doppler signala. Pored dijastolne brzine protoka može se meriti i sistolni protok, vremenski integrali, srednje brzine protoka, kao i deceleraciona vremena. Adekvatna vizuelizacija signala koronarnog protoka nije moguća kod svih bolesnika. U našoj studiji je bilo potrebno pokušati merenje kod 58 bolesnika, da bi se adekvatan signal dobio kod 50 bolesnika, što daje ukupnu izvodljivost metode od 86%. Treba imati u vidu da samo jedan bolesnik nije imao adekvatnu vizuelizaciju prednje descedentne koronarne arterije (izvodljivost 98%), dok se kod preostalih 7 bolesnika koji su isključeni iz studije nije mogao dobiti adekvatan zapis koronarnog protoka u desnoj koronarnoj arteriji (izvodljivost 87%). Visoka izvodljivost metode (preko 90%) u zoni LAD je potvrđena i u ranijim studijama (39, 74, 75), a sa primenom kontrastne ehokardiografije adekvatan zapis protoka u LAD je moguće dobiti kod svih bolesnika (76). Ovako visoka izvodljivost metode leži u činjenici da se savremenim sondama za detekciju koronarnog protoka koje su visoke frekvencije, a samim tim i manje penetrantnosti, najbolje vizuelizuju one strukture koje su najbliže zidu grudnog koša, a to je upravo prednja descedentna koronarna arterija. Savremene sonde su, u suštini, specijalizovane za dobijanje protoka u prednje descedentnoj koronarnoj arteriji.

Sa druge strane, izvodljivost metode je značajno manja za desnu koronarnu arteriju i kreće se od 54% (77) do 87% (24). Postoji nekoliko razloga za lošiju izvodljivost metode u zoni desne koronarne arterije (77):

1. U poređenju sa prednje descedentnom koronarnom arterijom, desna koronarna arterija prolazi znatno dalje od zida grudnog koša i slabije je dostupna pregledu pri korišćenju sonda visoke frekvence, a male penetrantnosti. Upravo zbog toga se za merenje protoka u desnoj koronarnoj arteriji koristi donji opseg frekvence multifrekvente sonde kako bi se povećala penetrantnost.
2. Protok u desnoj koronarnoj arteriji je blizu utoka krvi u desnu komoru i blizu srednje srčane vene, tako da signal protoka u ovim strukturama može značajno da interferira sa signalom protoka u koronarnoj arteriji.
3. Hiperventilacija pri primeni adenoizina značajno više utiče na signal u desnoj nego u prednoj descedentnoj koronarnoj arteriji.
4. Artefakti koji su posledica pomeranja zida srca pri višim frekvencama mogu uticati na kvalitet zapisa, tako da je poželjno da srčana frekvenca bude što niža pri izvođenju testa. U našoj studiji srednja srčana frekvenca je bila 68/min.

Treba imati u vidu da se analiza protoka u desnoj koronarnoj arteriji vrši u zadnjem interventrikularnom žljebu praktično vizeulizacijom protoka u posterodescedentnoj koronarnoj arteriji. Kod najvećeg broja bolesnika PD grana potiče od desne koronarne arterije i u tom slučaju koronarna rezerva protoka se mogla izračunati kod 87% bolesnika. Sa druge strane, kod 8-15% bolesnika postoji leva dominantna cirkulacija i kod njih posterodescedentna i posterolateralna grana su grane cirkumfleksne koronarne arterije, pa kod ovih bolesnika vizuelizacija i merenje koronarne rezerve protoka nije bilo moguće ni u jednom slučaju, dok je ono izvodljivo vrlo retko kod bolesnika sa kodominantnom cirkulacijom (24). Upravo zbog toga u našoj studiji je jedan od uključujućih kriterijuma bila desna dominantna cirkulacija, čime se takođe može objasniti ovako visoka izvodljivost metode i za desnu koronarnu arteriju.

U poređenju sa analizom protoka u prednoj descedentnoj koronarnoj arteriji, merenje u desnoj koronarnoj arteriji ima i određene prednosti. Kao prvo, korišćenje modifikovanog dvošupljinskog preseka sa vrha srca omogućava da se ultrazvučni snop

postavi praktično paralelno toku posterodescedentne grane, što za posledicu ima adekvatnu detekciju brzine koronarnog protoka. Vizuelizacija koronarnog sinusa je, takođe, koristan anatomske marker za lakšu detekciju pozicije RCA-PD.

Određivanje vremena deceleracije koronarnog protoka u dijastoli u našoj studiji je imalo manju izvodljivost 80%. Kod 50 bolesnika kod kojih je adekvatno vizuelizovana maksimalna brzina protoka neophodna za određivanje koronarne rezerve protoka, adekvatan zapis celog protoka kako bi se tačno odredilo deceleraciono vreme je dobijen kod 40 bolesnika.

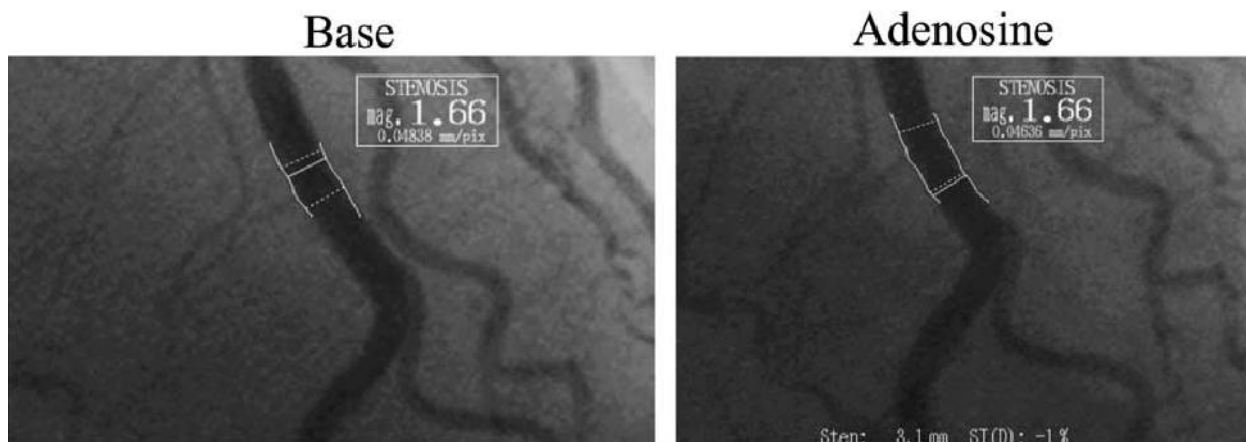
Bez obzira što analiza koronarnog protoka u miru omogućava dobijanje klinički validnih informacija, kompletan uvid u stanje koronarne epikardne cirkulacije i mikrocirkulacije dobija se tek analizom koronarnog protoka pri maksimalnoj hiperemiji. Kao najvažniji parametar za izračunavanje koronarne rezerve protoka se izdvaja maksimalna brzina dijastolnog protoka, jer to je ne samo najjednostavniji parametar koji se može izmeriti i koji se najjednostavnije može dobiti, već je i najreproducibilniji i pokazuje najbolju korelaciju sa koronarnom perfuzionom rezervom dobijenom putem PET-a. (78). Koronarna rezerva protoka se računa kao odnos hiperemičnog i bazalnog dijastolnog protoka. Kao vrednost se uzima srednja vrednost merenja Doppler-ovog signala iz tri uzastopna ciklusa, i to maksimalnog dijastolnog protoka u miru i pri hiperemiji. Zbog promene vrednosti koronarnog protoka u zavisnosti od dužine RR intervala, bolesnici sa atrijskom fibrilacijom nisu bili uključeni u našu studiju.

Hiperemija se izaziva primenom farmakoloških agenasa koji imaju sposobnost endotel nezavisne vazodilatacije, dok je endotel-zavisna vazodilatacija sekundarna i od minimalnog je značaja. Procena koronarnog protoka je tačna ukoliko se krvni sud posmatra kao provodnik čiji se prečnik ne menja tokom davanja infuzije. Ovo je slučaj u toku davanja dipiridamola, ali ne važi i za dobutamin, koji delovanjem preko alfa receptora kod zdravih arterija izaziva povećanje njihovog dijametra za 20%, a kod obolelih arterija smanjenje dijametra za 10% (79, 80). Zato su vazodilatatori kao adenozin, dipiridamol i papaverin idealni za merenje koronarnog protoka. Papaverinom se postiže najveći hiperemijski odgovor, mada je dostupan samo u obliku za intrakoronarnu primenu i ne može se koristiti pri transtorakalnom merenju koronarne rezerve protoka.

Najčešće korišćen vazodilatator je adenzin. Zahvaljujući brzom početku dejstva (40 do 50 sek od primene) i kratkom poluživotu, primena adenozina omogućava brzo merenje koronarne rezerve protoka, a pokazano je da doze veće od 0.10 mg/kg/min izazivaju ekvivalentnu hiperemiju kao papaverin (81) i to kako pri intrakoronarnoj, tako i pri intravenskoj primeni (82). Sa druge strane, primena je kontraindikovana kod bolesnika sa bronhijalnom astmom i težim poremećajima sprovođenja, zbog čega su ovo i bili isključujući kriterijumi za uključivanje u studiju. Pojava neželjenih efekata je vrlo retka (nijedan ozbiljan neželjeni događaj na 700 testova) i, zahvaljujući kratkom životu leka u plazmi od 10 sekundi, prolazna i bez primene antidota (4). Hiperpnėja, najčešći neželjeni efekat pri primeni adenozina, može da negativno utiče na kvalitet zapisa koronarnog protoka. U našoj studiji nijedan bolesnik nije imao ozbiljne neželjene događaje, niti je hiperpnėja onemogućavala adekvatnu vizuelizaciju hiperemijskog protoka. Kratko trajanje efekta omogućava da se test po potrebi ponovi.

Pored adenozina, kao vazodilatator se može koristiti i dipiridamol u niskoj (0.56 mg/kg/min) ili visokoj dozi (0.84 mg/kg/min). Niske doze adenozina vrlo često ne dovode do maksimalnog hiperemijskog odgovora (83, 84), a relativno dugačko trajanje efekta, za čiji je prestanak potrebna primena aminofilina, onemogućava uzastopna ponavljanja merenja, koja su u našem dizajnu studije bila neophodna, kako bi se u kratkom vremenskom roku mogla procenjivati koronarna rezerva protoka i u infarktnoj i u referentnoj koronarnoj arteriji. Sa druge strane, ovaj produženi efekat omogućava istovremenu procenu kako koronarne rezerve protoka, tako i ehokardiografsku analizu segmentne pokretljivosti zidova leve komore (85).

Imajući u vidu karakteristike oba agensa, kao i činjenicu da za potrebe ove teze nije bila neophodna analiza segmentne pokretljivosti zidova leve komore tokom hiperemije, odlučili smo se za primenu adenozina kao vazodilatora u našem istraživanju.



Slika 5.1 Efekat adenoizina na dijametar krvnog suda Preuzeto: Voci P et al. European Heart Journal (2004) (86)

Pri proceni koronarne rezerve protoka putem transtoraksne Doppler ehokardiografije neophodno je voditi racuna i o adekvatnoj pripremi bolesnika. Ona podrazumeva uzdržavanje od konzumiranja kofeinskih i teofilinskih preparata pre izvođenja testa pošto poništavaju dejstvo hiperemijskih agenasa adenoizina i persantina. Bolesnici na dan testa, takođe, ne bi trebalo da puše, zbog akutnog dejstva duvanskog dima na smanjenje koronarne rezerve protoka (87). Bolesnici na sam dan testiranja treba da uzimaju punu antianginalnu terapiju, uključujući i beta blokatore. Eventualno prekidanje terapije beta blokatorima pre testiranja dovodi do pojave tahikardije, koja sa svoje strane dovodi do povećanja bazalnog protoka u koronarnim arterijama, sa posledičnim smanjenjem koronarne rezerve protoka. Pokazano je, takođe, da primena antianginalne terapije ne utiče na prognostičku vrednost koronarne rezerve protoka (88).

Šira klinička upotreba procene koronarne rezerve protoka pomoću transtoraksne Doppler ehokardiografije u zoni prednje descedentne koronarne arterije je omogućena i malom unutar i međuposmatračkom varijabilnošću merenja koja se kreće oko 5% (75, 89), kao i malom intraindividualnom varijabilnošću izmerenih vrednosti (90). Slična reproducibilnost merenja pokazana je i za desnu koronarnu arteriju (24). U našoj laboratoriji prethodno je pokazana među i unutarposmatračka varijabilnost za merenje koronarne rezerve protoka i dijasolnog deceleracionog vremena od 10% (56).

Koronarna rezerva protoka se definiše kao odnos između hiperemijskog i protoka u bazalnim uslovima. Koronarna rezerva protoka uzima u obzir sposobnost dva segmenta koronarne cirkulacije (rezistencije epikardijalne arterije i mikrovaskularne rezistencije) da dostignu maksimalni protok. Povišena rezistencija epikardne arterije se javlja u prisustvu koronarne stenozе. Za bilo koji nivo koronarnog protoka, najznačajniji faktor koji određuje rezistenciju stenozе je dijametar stenozе. Po pojednostavljenoj Bernoulli-jevoj formuli dinamike fluida pad pritiska preko mesta stenozе je obrnuto proporcionalan četvrtom stepenu dijametra suženja.

Kao posledica ovoga zakona, male promene dijametra stenozе (u slučaju vazokonstrikcije ili tranzitne tromboze) mogu imati veliki hemodinamski efekat. Što se tiče dužine lezije, kod većine stenozа dužina lezije ima umereni hemodinamski efekat. U slučaju dugačkih lezija, međutim, dolazi do velike turbulencije i gubitka kinetičke energije, a samim tim i velikog pada pritiska preko stenozе. Uticaj više stenozа na koronarnoj arteriji ne zavisi samo od dominantne i najveće stenozе, već one imaju i zbirni učinak (33). Fiziološki efekti koronarne stenozе takođe zavise od stepena kompenzatorne vazodilatacije distalne mikrocirkulacije u prisustvu stenozе.

Blage do umerene stenozе nemaju uticaj na koronarni protok u miru, pošto je prisustvo stenozе kompenzovano vazodilatacijom mikrovaskularnog korita, što omogućava adekvatnu perfuziju u miru. Ovi kompenzatorni mehanizmi postaju nedovoljni kada je dijametar suženja veći od 85-90% sa posledičnom pojavom ishemije već u miru. Sa druge strane, stenozе koje zahvataju od 45-60% dijametra koronarne arterije za posledicu imaju smanjenje vrednosti hiperemijskog protoka, a samim tim i koronarne rezerve protoka koja u ovom slučaju predstavlja količnik smanjenog hiperemijskog i očuvanog bazalnog protoka. U prisustvu kritične stenozе (dijametar stenozе > 90%) vrednost koronarne rezerve protoka može biti i manja od 1, što se objašnjava pojavom "steel" fenomena (38).

Treba imati u vidu da nisu svi delovi miokarda podjednako osetljivi na ishemiju što je posledica prostorne heterogenosti koronarne rezerve protoka. Naime, najviša koronarna rezerva protoka postoji u subepikardu, dok je najniža u subendokardnim delovima miokarda, zahvaljujući većoj rezistenciji u sitnim transmuralnim krvnim sudovima, kao i uticaju endijastolnog pritiska u levoj komori i delovanju kompresivnih sila (26), tako da su

ovi delovi i najosetljiviji na ishemiju. Donja granica autoregulacije koronarnog protoka u subendokardu se pomera ka višim vrednostima koronarnog perfuzionog pritiska u endokardu (55-65mmHg) u porednjenju sa perfuzionim pritiskom u epikardu (30-40mmHg) (48).

Postoje i brojni faktori koji dovode do smanjenja koronarne rezerve protoka i u odsustvu epikardijalne stenozе i u njih spadaju faktori koji utiču na mikrocirkulaciju: abnormalna vaskularna reaktivnost, abnormalni miokardni metabolizam, abnormalna senzitivnost prema vazoaktivnim supstancama, koronarni vazospazam, prethodni infarkt miokarda, hipertrofija miokarda, vaskulitis, dijabetes i rekurentna miokardna ishemija (91).

Cilj reperfuzione terapije u akutnom infarktu miokarda nije samo uspešno uspostavljanje protoka kroz infarktnu arteriju primarnom perkutanom koronarnom intervencijom, već i očuvanje mikrocirkulacije, kao i održavanje tkivne perfuzije (92). Profil koronarnog protoka i koronarna rezerva protoka mogu biti izmenjeni u akutnom infarktu miokarda uprkos uspešnoj reperfuziji, tj. uspostavljanju adekvatnog protoka kroz infarktnu koronarnu arteriju nakon primarne perkutane koronarne intervencije. Primenom kontrastne ehokardiografije, koja se može smatrati zlatnim standardom za neinvazivnu procenu stanja mikrocirkulacije, pokazano je da 20-30% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda nema adekvatnu tkivnu perfuziju, uprkos uspostavljanju optimalnog protoka u infarktnoj arteriji (93, 94). Brojni su faktori odgovorni za nastanak ovog fenomena koji se označava kao " no reflow " fenomen, koji je prvi opisan na animalnom modelu nakon ligacije i reperfuzije koronarne arterije (95). Elektronska mikroskopija ukazuje na postojanje mikrovaskularne obstrukcije kao posledice otoka endotelних ćelija, leukocitne infiltracije, zadržavanja eritrocita i ekstravaskularnog edema (96). Za razliku od animalnog modela, u kliničkim okolnostima akutni infarkt miokarda nastaje kao posledica trombotične okluzije koronarne arterije, tako da nastajanju mikrovaskularne obstrukcije doprinosi i distalna embolizacija kapilarne mreže trombima, ali i delovima aterosklerotskih plakova (97, 98). Oslobođanje vazoaktivnih amina iz aktiviranih trombocita dodatno smanjuje protok u infarktnom području dovodeći do vazokonstrikcije (99). Svi navedeni procesi se dodatno ubrzavaju i intenziviraju kao posledica reperfuzione povrede pod dejstvom slobodnih kiseoničkih radikala (45).

U osnovi "no reflow" fenomena leži oštećenje kapilarne mreže u infarktnom području čime se može objasniti tipičan profil koronarnog protoka pokazan pomoću Doppler koronarne žice kod bolesnika sa TIMI 2 protokom nakon primarne perkutane koronarne intervencije zbog akutnog infarkta miokarda (100) koji se karakteriše smanjenjem anterogradnog i postojanjem reverznog protoka u sistoli (negativni protok brzine ≥ 10 cm/s i trajanja ≥ 60 ms) (101), kao i smanjenjem anterogradnog protoka u dijasoli sa kratkim deceleracionim vremenom.

Kod zdravih osoba intramiokardni krvni sudovi kapacitancije (kapilari i venule) se pune tokom dijasole, bez porasta u intramuralnom pritisku (102), što za posledicu ima da je deceleracija koronarnog protoka u dijasoli blagog nagiba, a protok u koronarnom sinusu u dijasoli je minimalan ili uopšte ne postoji. Kapacitancija se smanjuje sa razvojem obstrukcije kapilara, i kada protok prevaziđe kapacitet kapilara da prime količinu krvi dolazi do naglog zaustavljanja protoka u dijasoli sa pojavom strmog nagiba dijasolnog deceleracionog vremena uz slabiju tkivnu perfuziju (98). Slično tome, kod bolesnika sa obstrukcijom kapilarne mreže dolazi do pojave reverznog protoka u sistoli. Pošto krv ne može da prođe kroz kapilarnu mrežu, ona se praktično vraća u koronarnu arteriju, što za posledicu ima ne samo pojavu reverznog protoka, već i smanjenje anterogradnog protoka u sistoli. Ova pojava je povezana sa visokim vrednostima kapilarnog "wedge" pritiska u koronarnoj cirkulaciji, što potvrđuje postojanje mikrovaskularne obstrukcije (103). Karakterističan izgled krive koronarnog protoka kod bolesnika sa "no reflow" fenomenom potvrđen je i analizom profila koronarnog protoka pomoću transtoraksne Doppler ehokardiografije kod bolesnika sa akutnim prednjim infarktom miokarda lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (74, 104, 105). Studija Hirsha i sar. je pokazala da je težina mikrovaskularne obstrukcije, procenjena pomoću magnetne rezonance, najvažniji mehanizam odgovoran za nastanak karakterističnog profila koronarnog protoka kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda lečenih uspešnom primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (106).

Bez obzira kojom metodom se procenjuje profil koronarnog protoka kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, nedvosmisleno je pokazano da je postojanje strmog nagiba deceleracionog vremena u dijasoli, reverznog protoka i smanjenog anterogradnog protoka

u sistoli povezano sa negativnim remodelovanjem leve komora, kao i sa povećanom učestalošću hospitalizacija i sa povećanim mortalitetom (67, 74, 104, 105, 107-109). Pokazano je da je vrednost dijastolnog deceleracionog vremena merena 72h nakon uspešne reperfuzije akutnog infarkta miokarda značajno viša kod bolesnika sa vijabilnim miokardom, u odnosu na bolesnike sa delimično vijabilnim i na bolesnike sa nevijabilnim miokardom, procenjeno na osnovu preuzimanja 18 FDG 3 meseca od infarkta (110). Vrednost dijastolnog deceleracionog vremena od 580- 600 msec (55, 101) je prediktor negativnog remodelovanja leve komore sa senzitivnošću od 76-86% i specifičnošću od 72-89%, mereno transtoraksnom ehokardiografijom i invazivnim putem, korišćenjem Doppler žice. Pokazano je i da vrednost dijastolnog deceleracionog vremena u hiperemiji može dodatno da poboljša procenu definitivne veličine miokardnog ožiljka (67).

Pored opisanih promena u izgledu koronarnog protoka u bazalnim uslovima pokazano je da je nakon akutnog infarkta miokarda smanjena i koronarna rezerva protoka i da je vrednost koronarne rezerve protoka merene u akutnoj fazi infarkta miokarda dobar marker finalne veličine ožiljka (46, 47, 67, 69, 111), sa različitim "cut-off " vrednostima od 1.5 do 1.75 koji najbolje diskriminišu bolesnike kod kojih dolazi do oporavljanja funkcije leve komore u srednjoročnom periodu praćenja, od onih sa negativnim remodelovanjem komore.

U akutnoj fazi zonu infarkta miokarda čini unutrašnja zona sa ireverzibilnim strukturnim oštećenjem mikrocirkulacije i spoljašnja zona u kojoj postoji hiperemija u bazalnim uslovima sa smanjenom koronarnom rezervom protoka, ali sa očuvanom mikrocirkulacijom tzv. "ošamućeni" miokard, koji će se oporaviti nakon uspešne primarne perkutane koronarne intervencije. Oporavak mikrocirkulacije je pokazan primenom kontrastne ehokardiografije. Kod 50% perfuzionih defakata nakon akutnog infarkta miokarda dolazi do spontanog oporavka mikrocirkulacije i smanjenja veličine infarkta u kasnijem periodu praćenja (112). Ovo poboljšanje se upravo viđa kod onih bolesnika koji imaju manji stepen ireverzibilnog mikrovaskularnog oštećenja i obstrukcije, što se ogleda u višim vrednostima koronarne rezerve protoka i dužem dijastolnom deceleracionom vremenu, tj. to su oni bolesnici koji u akutnoj fazi miokarda imaju veću zonu ošamućenog, a manju zonu ireverzibilno oštećenog miokarda.

Prilikom sagledavanja stanja mikrocirkulacije u uslovima akutnog infarkta miokarda treba imati u vidu i da se "no-reflow" zona dinamički menja u prvim časovima nakon infarkta. Smatra se da je idealno vreme za procenu protoka 48h od početka infarkta kako bi se utvrdio stepen nekroze. Tada, naime, dinamičke promene u perfuziji tkiva u bazalnim uslovima prestaju, a rasprostranjenost i težina "no-reflow" protoka dobro korelišu sa definitivnom veličinom infarkta i rasprostranjenošću zona ireverzibilne nekroze (93).

Zanimljiva je činjenica da vazomotorna funkcija nije oštećena samo u infarktnoj zoni, već i u zonama koje snabdeva neinfarktna koronarna arterija, tj, u onim zonama u kojima ne postoji direktno oštećenje mikrocirkulacije (113). Ovaj fenomen se manifestuje u akutnoj fazi nakon uspešne primarne perkutane intervencije smanjenjem koronarne rezerve protoka i u neinfarktnoj arteriji, ali u značajno manjoj meri u odnosu na infarktnu arteriju. Nedavna studija koja je koristila PET sa $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ kao obeleživačem je pokazala da je CFR 7 dana nakon akutnog infarkta miokarda najniži u infarktnoj arteriji. Koronarna rezerva protoka u neinfarktnoj arteriji je bila sa jedne strane značajno viša nego u infarktnoj arteriji, a sa druge strane značajno niža u odnosu na zdrave osobe. Tokom perioda praćenja od 3 meseca, dolazi do oporavka CFR kako u infarktnoj, tako i u neinfarktnoj arteriji, ali ne u potpunosti, tako da su vrednosti značajno niže nego kod zdravih ispitanika (114). Pokazano smanjenje CFR-a u neinfarktnoj arteriji sugerise da u akutnoj fazi infarkta miokarda i drugi faktori, kao što su kateholamini, vazopresin i angiotenzin, utiču na vazomotornu funkciju, dovodeći do vazokonstrikcije (115). Sa druge strane, razlozi koji su odgovorni za održavanje smanjene vrednosti koronarne rezerve protoka u neinfarktnoj arteriji nisu u potpunosti razjašnjeni. Ulogu u ovom procesu može imati i generalizovana ateroskleroza sa endotelnom disfunkcijom, lokalno remodelovanje miokarda u neinfarktnoj zoni sa posledičnim remodelovanjem i krvnih sudova, slično kao što se viđa kod bolesnika sa hipertenzijom (116).

Koronarni protok i koronarna rezerva protoka nakon akutnog infarkta miokarda imaju dinamički karakter koji je pre svega posledica oporavka mikrocirkulacije, a koji postepeno započinje 48h od infarkta miokarda. Ovaj oporavak mikrocirkulacije je posledica postepene rekanalizacije okludiranih malih krvnih sudova i neoangiogeneze u infarktnoj zoni sa povećanjem kapaciteta intramiokardne cirkulacije. Pokazano je primenom kontrastne

ehokardiografije da je zona oštećene mikrocirkulacije (zona koja se ne opacifikuje na kontrastnoj ehokardiografiji) značajno manja mesec dana od infarkta miokarda, u poređenju sa veličinom te zone 24h posle nastanka infarkta, dok je intenzitet kontrasta koji odražava mikrovaskularni volumen veći (117).

Ovaj oporavak mikrocirkulacije za posledicu ima porast koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji. Neumann i sar. su pokazali da se koronarna rezerva protoka merena Doppler žicom značajno poboljšava nakon 2 nedelje od akutnog infarkta miokarda lečenog primarnom PCI (118). Ishihara i sar. su potvrdili prethodnu observaciju, ali su pokazali da se oporavak cirkulacije u infarktnoj zoni nastavlja i u dužem vremenskom periodu. U periodu praćenja od 6 ± 3 meseca je pokazano da je koronarna rezerva značajno viša od vrednosti merenih 16 ± 3 dana od infarkta (2.34 ± 0.38 vs. 1.88 ± 0.36 ; $p \leq 0.001$). Poboljšanje koronarne rezerve protoka je prisutno i kod bolesnika lečenih elektivnom perkutanom koronarnom intervencijom nakon skorašnjeg infarkta miokarda, gde uspostavljanje adekvatnog epikardijalnog protoka dovodi do oporavka mikrocirkulacije u zoni ošamućenog miokarda (49, 119). Poboljšanje koronarne rezerve protoka je velikim delom posledica smanjenja mikrovaskularne rezistencije. Sa kliničkog aspekta ovo stanovište potvrđuje i činjenica da je pokazana korelacija između koronarne rezerve protoka i indeksa mikrovaskularne rezistencije merene Doppler žicom 48 h nakon akutnog infarkta miokarda (120). Sličnim mehanizmom se može objasniti i produženje dijastolnog deceleracionog vremena koronarnog protoka u infarktnoj arteriji tokom vremena koje je pokazano u nekoliko studija (121, 122). Treba napomenuti da postoji izrazita heterogenost vrednosti dijastolnog deceleracionog vremena koronarnog protoka u pomenutim studijama u sličnim vremenskim intervalima od akutnog infarkta. Sa jedne strane, ova heterogenost odslikava različitu težinu infarkta u ispitivanim populacijama, a sa druge strane ako pretpostavimo da je vrednost dijastolnog deceleracionog vremena indirektni pokazatelj mikrovaskularne rezistencije, onda se ovako heterogene vrednosti dodatno mogu objasniti i izrazitom varijabilnošću mikrovaskularne rezistencije i u populaciji zdravih osoba (123). Naša studija je dizajnirana kao studija preseka, tako da se promene u vrednostima koronarne rezerve protoka i dijastolnog deceleracionog vremena tokom vremena ne mogu pratiti.

Bez obzira što se tokom vremena beleži poboljšanje mikrovaskularne funkcije u zonama infarkta miokarda, koronarna rezerva protoka u zoni infarktne arterije je niža u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika. U već pomenutom radu Ishihare i sar. pokazano je da je koronarna rezerva protoka infarktne arterije u hroničnoj fazi infarkta miokarda bila značajno niža u odnosu na vrednosti kod kontrolne grupe bolesnika (2.34 ± 0.38 vs 3.15 ± 0.48 ; $p \leq 0.001$) (50). Istovremeno postoji razlika u vrednostima koronarne rezerve protoka u infarktnoj u odnosu na neinfarktne arterije kod bolesnika u subakutnoj i hroničnoj fazi infarkta miokarda. Stewart i sar. su pokazali značajno niže vrednosti CFR, mereno pomoću PET sa N13-amonijumom kao obeleživačem, u infarktnoj arteriji u odnosu na neinfarktne arterije, kako u akutnoj, tako i u subakutnoj fazi prednjeg infarkta miokarda lečenog primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (124). Rad Urena i sar. je pokazao da se razlika između infarktne i neinfarktne arterije u vrednostima koronarne rezerve protoka održava i 6 meseci od akutnog infarkta miokarda (113). Različite vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i neinfarktnoj arteriji su pokazane u hroničnoj fazi infarkta i kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji nekoliko dana od akutnog infarkta miokarda (119).

Zanimljivo je da sve navedene studije pokazuju praktično paralelno poboljšanje CFR-a u infarktnoj i neinfarktnoj arteriji, što se ogleda u relativno konstantnim vrednostima relativne rezerve koronarnog protoka tokom vremena kako je pokazao Teiger sa sar (119). Ovakvo poboljšanje koronarne rezerve protoka u čitavom vaskularnom koritu se može objasniti smanjenjem simpatičke neurohumoralne aktivnosti koja se dešava nekoliko dana od akutnog infarkta miokarda i dovodi do poboljšanja vaskularne reaktivnosti, kako u infarktnoj, tako i u ostalim koronarnim arterijama (115). Međutim, kao što je već napomenuto, vrednosti koronarne rezerve protoka u neinfarktnoj arteriji su značajno smanjene u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika (114), za šta je najverovatnije odgovorna endotelna disfunkcija koja je prisutna i pre pojave klinički manifestne ateroskleroze. Prisustvo endotelne disfunkcija za posledicu ima smanjen vazodilatatorni odgovor koronarnih krvnih sudova, koji se manifestuje smanjenom vazodilatacijom u uslovima povećanog protoka sa jedne strane i oslabljenom reakcijom na acetyl-holin sa druge strane (125-127).

Naši rezultati potvrđuju postojanje razlike u vrednostima koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji u hroničnoj fazi (31 ± 3 dana) infarkta miokarda . Vrednost koronarne rezerve protoka je bila statistički značajno viša u desnoj koronarnoj arteriji (referentna arterija) u poređenju sa infarktnom (prednjom descedentnom koronarnom) arterijom. Kao što je napomenuto, naša studija, dizajnirana kao studija preseka, nije omogućila praćenje koronarne rezerve tokom vremena u infarktnoj i referentnoj arteriji, ali su vrednosti CFR u referentnoj arteriji manje nego publikovane vrednosti za zdravu populaciju, što potvrđuje globalno smanjenu vaskularnu reaktivnost kod bolesnika sa prethodnim infarktom miokarda . Imajući u vidu odsustvo korelacije između vrednosti koronarne rezerve protoka u desnoj koronarnoj arteriji i težine miokardnog oštećenja, mišljenja smo da se ovo smanjenje ne može objasniti povišenim vrednostima end-dijastolnog pritiska leve komore. Slične rezultate je pokazala i studija Urena i sar. merenjem koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji primenom PET-a i određivanjem end-dijastolnog pritiska leve komore (113). Drugi mogući mehanizam smanjenja koronarne rezerve u referentnoj arteriji može biti povišen bazalni protok kao posledica kompenzatorne hiperkontraktilnosti i/ili hipertrofije neinfarktnih segmenata ili kao posledica povećane potrebe za kiseonikom usled povećanog zidnog stresa. Ehokardiografski, međutim, nije registrovan hiperkinetizam i/ili hipertrofija navedenih segmenata sa jedne strane, a sa druge strane činjenica da su bazalne brzine protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji praktično identične ove mehanizme čini malo verovatnim za objašnjenje smanjene koronarne rezerve u referentnoj arteriji. Značajno je napomenuti da postoji statistički značajna korelacija između vrednosti koronarne rezerve protoka u zoni prednje descedentne i desne koronarne arterije u našem istraživanju, što bi sugerisalo da neki zajednički faktor utiče na vazoreaktivnost krvnih sudova i u hroničnoj fazi miokarda. Možemo pretpostaviti da se generalizovana endotelna disfunkcija koja dovodi do smanjenja vazodilatacije u uslovima povećanog protoka može smatrati odgovornim mehanizmom za smanjenu koronarnu rezervu protoka u oba krva suda nakon infarkta i u našoj studiji, mada tačni mehanizmi smanjenja koronarne rezerve protoka nisu razmatrani.

U hroničnoj fazi infarkta miokarda koronarni protok u zoni infarkta u bazalnim uslovima je heterogen, kako je pokazala PET studija sa istovremenom procenom vijabilnosti i protoka u zoni infarkta, korišćenjem F18-fluorodezoksiglukoze i N-13 amonijuma kao obeleživača. 18 FDG se, naime, vezuje samo za ćelije koje imaju intaktan metabolizam glukoze, tako da ukazuju na stanje vijabilnosti u infarktnoj zoni. Sa druge strane, N-13 amonijum pokazuje protok krvi u infarktnoj zoni izraženo u ml/min/g tkiva. Zone adekvatne perfuzije i očuvanog preuzimanja 18-FDG su smatrane vijabilnim, neslaganje u perfuziji i metabolizmu glukoze označava tkivo granične vijabilnosti, dok su nevijabilni segmenti oni bez perfuzije. Vijabilnost je dodatno testirana i ehokardiografski. U zonama vijabilnog miokarda (zone sa ehokardiografski očuvanom kinetikom i prisutnim PET kriterijumima vijabilnosti) protok krvi po gr miokarda u bazalnim uslovima je bio najveći. U graničnim zonama (zone izražene hipo do akinezije) protok je bio niži nego u zonama vijabilnog miokarda, ali je značajno viši nego u zonama ožiljka (ehokardiografski diskinetični segmenti). Imajući u vidu da infarktna zona posmatrana u celini predstavlja mešavinu ove tri zone, protok krvi u infarktnoj zoni je smanjen u bazalnim uslovima, i on se smanjuje što je proporcija ožiljnog tkiva veća, reflektujući činjenicu da je protok u miokardu zavistan od količine vitalnog miokardnog tkiva (128). Procenjeno je da je potrebno približno 1ml/min na gram normalnog tkiva kako bi se omogućili integritet ćelijske membrane i kontraktilnost (129, 130). Imajući u vidu da je 75% energije potrebno za održavanje kontraktilne funkcije razumljivo je da zone miokarda sa oštećenom kinetikom imaju manji protok. Studija Marquesa i sar. je pokazala povećanu mikrovaskularnu rezistenciju u bazalnim uslovima u infarktnoj arteriji pomoću PET miokarda korišćenjem [15O]H₂O kao obeleživača u odnosu na referentnu arteriju. Korišćenjem [15O]H₂O kao obeleživača koji pokazuje veličinu protoka samo u vijabilnim (perfundovanim) zonama miokarda a ne infarktne zone u celini, pokazana je povišena mikrovaskularna rezistencija perfundovanog dela infarkta (61). Imajući u vidu da čitava zona infarkta predstavlja perfundovane i neperfundovane delove miokarda (ožiljno + vijabilno tkivo) globalna mikrovaskularna rezistencija u infarktnoj arteriji je još veća i odgovorna je za smanjen protok u infarktnoj zoni.

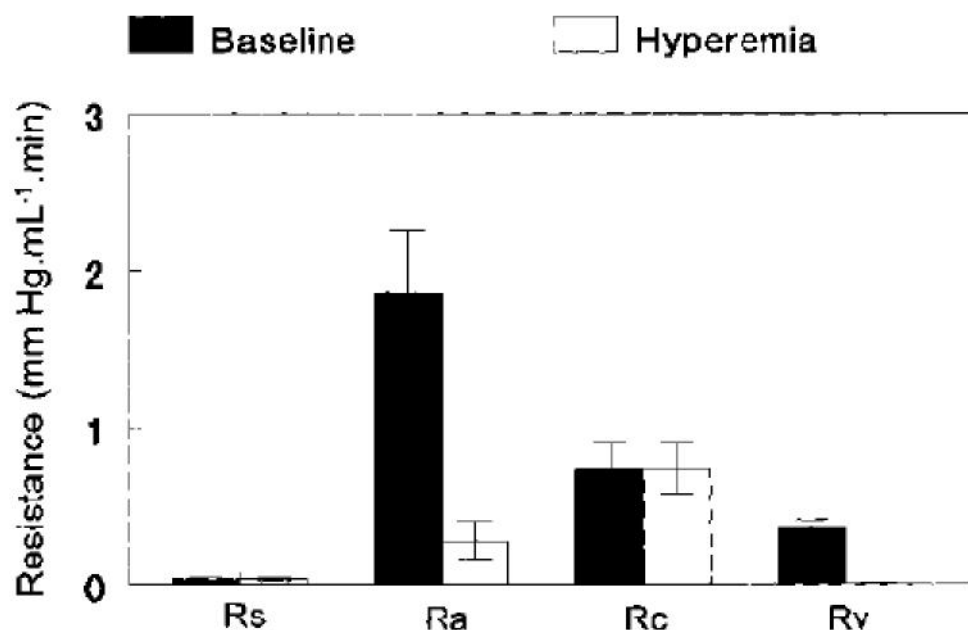
Transtoraksnom ehokardiografijom koronarna rezerva protoka se izračunava kao količnik maksimalne i bazalne brzine koronarnog protoka, gde se smatra da brzina protoka u suštini aproksimira protok zbog nepromenljivosti dijametra krvnog suda u bazalnim i u uslovima hiperemije. Međutim, informacija koja se na taj način dobija govori o relativnom, a ne absolutnom protoku u datom krvnom sudu za razliku od podataka koji se dobijaju primenom PET-a, gde je moguće izračunavanje absolutnog protoka za svaki pojedinačni koronarni krvni sud. Činjenica da su brzine protoka u bazalnim uslovima u našem istraživanju bile praktično iste u infarktnoj i referentnoj arteriji ne znači da ova dva regiona miokarda imaju isti absolutni protok. Slični rezultati su dobijeni u eksperimentalnim (131) i kliničkim studijama (49) merenjem koronarne rezerve protoka Doppler žicom u infarktnoj i neinfarktnoj arteriji. Sa druge strane imajući u vidu praktično iste bazalne brzine koronarnog protoka u našem istraživanju dobijene niže vrednosti CFR-a u infarktnoj u odnosu na referentnu arteriju se mogu objasniti smanjenim hiperemijskim odgovorom u infarktnoj arteriji.

U osnovi smanjenog hiperemijskog odgovora leže patološke promene prisutne u zoni hroničnog infarkta miokarda. U studiji na animalnom modelu, korišćenjem mikorsfera, Vanhaecke i sar (132). su pokazali da je hiperemijski protok u zoni miokarda smanjen neposredno nakon ishemijske povrede. Tokom narednih 7 dana u zonama vijabilnog miokarda dolazi do značajnog popravljavanja hiperemijskog protoka čije vrednosti se približavaju vrednostima u referentnoj arteriji, dok u zonama ireverzibilno oštećenog miokarda hiperemijski protok je ireverzibilno smanjen. Koudstaal i sar. (131) su na animalnom modelu hroničnog infarkta miokarda starog 4 nedelje, pokazali povećanu mikrovaskularnu rezistenciju tokom hiperemije u infarktnoj u odnosu na referentnu arteriju primenom Doppler žice. Ove promene u funkcionalnom stanju mikrocirkulacije su uslovljene anatomskim promenama. Naime, u navedenoj studiji, je pokazano da u zoni hroničnog infarkta postoji značajno smanjen broj kapilara ($658 \pm 207/\text{mm}^2$ vs. $1650 \pm 304/\text{mm}^2$, $P = 0.017$) u odnosu na zdrav miokard. Sa druge strane broj arteriola je isti u infarktnom i udaljenom miokardu, što pokazuje u suštini da je gustina kapilarne mreže smanjena u infarktnoj zoni. Bez obzira što broj arteriola u infarktnom području nije smanjen, one trpe takođe anatomske promene koje se ogledaju u zadebljanju njihovog zida

i samim tim slabijim odgovorom na hiperemijski stimulus. Promene u samim krvnim sudovima su praćene i promenama u ekstraćelijskom matriksu gde su arteriole pritisnute gustim depozitom kolagena što dodatno doprinosi smanjenoj vazoreaktivnosti.

Suštinski isti rezultati su pokazani i u histopatološkoj studiji kod ljudi koji nisu preživeli akutni transmuralni infarkt miokarda i kod bolesnika sa prethodnim transmuralnim infarktom podvrgnutih aneurizmektomiji. Pokazano je da postoji negativna korelacija između veličine infarkta i gustine kapilarne mreže (što je veći infarkt, manja je gustina kapilarne mreže), pri čemu najmanja gustina kapilarne mreže je nađena kod bolesnika sa komorskim aneurizmama i okludiranom infarktnom arterijom. Sa druge strane pokazana je i jasna korelacija između postojanja vijabilnog tkiva i broja očuvanih kapilara (što je veća količina vijabilnog miokarda to je i veći broj funkcionalnih kapilara) (133).

Po svemu sudeći smanjena gustina kapilarne mreže u infarktnoj zoni je ključna za smanjen hiperemijski odgovor. U bazalnim uslovima u očuvanom vaskularnom koritu najveći pad pritiska (tj. najveća rezistencija) je na nivou arteriola koje su odgovorne za 60% ukupne intramiokardne vaskularne rezistencije. Dodatnih 25% ukupne rezistencije je na nivou kapilara. Kapilari predstavljaju vrlo sitne krvne sudove čija je rezistencija visoka, međutim imajući u vidu da su postavljeni paralelno u sistemu ukupna rezistencija opada sa povećanjem broja kapilara. Poslednjih 15% rezistencije pružaju venule koje takođe imaju vazomotornu funkciju zahvaljujući postojanju glatkih mišićnih ćelija u njihovom zidu. Za razliku od bazalnih uslova tokom indukcije hiperemije u zdravoj cirkulaciji dolazi do dilatacije glatkih mišićnih ćelija u arterioloma i venulama bez promena na nivou kapilara. Tako u uslovima maksimalne hiperemije 25% rezistencije čine arteriole, a 75% čine kapilari i upravo njihova rezistencija predstavlja ograničavajući faktor za povećanje hiperemijskog protoka (134). Drugim rečima što je više kapilara viši je hiperemijski protok i obrnuto. Sva stanja koja su udružena sa smanjenjem broja kapilara bilo u funkcionalnom ili anatomskom smislu (infarkt miokarda, hipertenzija, dijabet) za posledicu imaju smanjenje koronarne rezerve protoka i u odsustvu stenoze epikardijalne koronarne arterije (98).



Slika 5.2. Distribucija vaskularne rezistencije u koronarnoj cirkulaciji bez stenozе epikardijalne koronarne arterije (Rs – rezistencija stenozе, Ra – rezistencija arteriola, Rc – rezistencija kapilara, Rv – rezistencija venula) Preuzeto Jayaweera i sar. Am J Physiol 1992 (133)

Kao što je već navedeno, u našem istraživanju smanjenje hiperemijskog odgovora u infarktnoj arteriji je predominantni mehanizam smanjene koronarne rezervu u infarktnoj u odnosu na referentnu koronarnu arteriju. Na osnovu rezultata multivarijantne analize čini se da je oštećenje mikrocirkulacije u zoni infarktne arterije pre odgovorno za smanjenu vrednost hiperemijskog odgovora, nego što su to parametri funkcije i remodelovanja leve komore, što je još dodatno potvrđeno i činjenicom da ne postoji korelacija između veličine infarkta, kao i veličine i funkcije leve komore i vrednosti koronarne rezerve protoka u referentnoj arteriji. Treba, ipak, imati u vidu da u proseku našu grupu čine bolesnici sa globalno očuvanom sistolnom funkcijom leve komore koja nije u većoj meri remodelovana, tako da se ne može absolutno tvrditi da remodelovanje i disfunkcija LK ne mogu imati uticaj na koronarnu rezervu protoka.

Imajući u vidu da je naša populacija u suštini vrlo heterogena i obuhvata bolesnike sa praktično u celini očuvanom funkcijom leve komore i bez jasnih ispada u segmentnoj kinetici i bez perfuzionih defekata, ali i bolesnike sa izrazito disfunkcionalnim miokardom i velikim infarktom ne čudi širok raspon koronarne rezerve protoka u prednjoj descedentnoj koronarnoj arteriji. Raspon vrednosti CFR za LAD u našem istraživanju se kreće 1.42 do 3.40 bez obzira na odsustvo angiografski značajne stenozе. Heterogene vrednosti koronarne rezerve protoka u zoni prednje descedentne koronarne arterije kod bolesnika u fazi oporavka nakon infarkta miokarda opisao je i Shimada sa sar (135). gde je čak 17 od 37 bolesnika imalo CFR manji od 2 u infarktnoj arteriji tri nedelje posle infarkta. Koronarna rezerva protoka u navedenoj studiji je merena invazivnim putem pomoću Doppler žice, tako da je koronarna restenoza kao razlog smanjenja CFR angiografski isključena. U našem istraživanju 4 nedelje od akutnog infarkta 7 od 50 bolesnika je imalo koronarnu rezervu protoka u prednje descedentnoj koronarnoj arteriji manju ili jednaku 2. U našoj studiji bolesnici nisu imali angiografsku potvrdu odsustva stenozе, ali činjenica da je od primarne PCI prošlo mesec dana, kao i da je prisustvo angionoznog bola bilo isključujući kriterijum za ulazak u studiju govori u prilog tome da je malo verovatno da se značajna restenoza na mestu prethodno implantiranih stentova može smatrati razlogom za smanjenu koronarnu rezervu u infarktnoj arteriji, mada se ne može ni u potpunosti odbaciti imajući u vidu da je ateroskleroza generalizovan proces i da čak i suženja koja nisu angiografski vidljiva mogu dovesti do pada pritiska duž arterije. Bolesnici sa vrednostima CFR-a manjim od 2 su imali značajno veću veličinu infarkta (veći perfuzioni defekt) i lošiju sistolnu funkciju leve komore (nižu ejekcionu frakciju određenu bilo ehokardiografski bilo perfuzionom scintigrafijom miokarda). Ovakav nalaz ima praktične implikacije u svakodnevnom kliničkom radu. Jedna od opšte prihvaćenih indikacija za kliničku primenu transtoraksne Doppler ehokardiografije je procena funkcionalne značajnosti intermedijarnih koronarnih stenozа, gde je pokazano da vrednost CFR manja od 2 govori u prilog funkcionalno značajne stenozе (34, 36, 75, 77, 136). Naša studija pokazuje da u hroničnoj fazi infarkta miokarda kod izvesnog broja bolesnika sa većim infarktom koronarna rezerva protoka je manja od 2 i u odsustvu angiografski značajne stenozе sugerišući da se ova metoda ne može koristiti za adekvatnu procenu koronarne rezerve protoka kod bolesnika sa

velikim stepenom oštećenja miokarda. Sa druge strane metoda izbora za procenu funkcionalne značajnosti intermedijarnih stenoza kod ovih bolesnika je frakciona rezerva protoka koja u suštini meri pad pritiska pre i nakon stenoze i nije zavisna od stanja mikrocirkulacije, tako da se iste granične vrednosti mogu primenjivati i kod bolesnika sa i bez prethodnog infarkta miokarda i to kako u subakutnoj tako i u hroničnoj fazi.

Ključno mesto našeg istraživanja predstavlja ispitivanje povezanosti parametara koronarnog protoka i koronarne rezerve protoka sa veličinom infarkta u fazi oporavka, tj. mesec dana od akutnog ishemijskog događaja. Prethodne studije su nedvosmisleno pokazale da rano (24-72h od infarkta) procenjena vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj (LAD) arteriji predstavlja odličan prognostički marker remodelovanja leve komore i kliničkog ishoda (46, 47, 67, 69, 111). U toj ranoj fazi infarkta koronarni protok i koronarna rezerva protoka predstavlja sumaciju vrednosti koronarne rezerve protoka u različitim zonama miokarda koje ishranjuje infarktna arterija (zona potpuno očuvanog miokarda, zona ošamućenog miokarda i zona ireverzibilne nekroze). Vremenom dolazi do oporavka mikrocirkulacije u infarktnoj zoni što se manifestuje povećanjem vrednosti koronarne rezerve protoka (50, 137) i produženjem dijastolnog deceleracionog vremena (121) u infarktnoj arteriji. Ovi fenomeni u suštini odslikavaju oporavak mikrocirkulacije u zoni vijabilnog, ali ošamućenog miokarda. Klinički je važno da ovo poboljšanje u funkciji mikrocirkulacije za posledicu ima smanjenje veličine infarkta. Bolesnici kod kojih je došlo do značajnog pada mikrovaskularne rezistencije i porasta koronarne rezerve protoka tokom 4 meseca imali su značajno manju veličinu infarkta (51).

U periodu od mesec dana od akutnog ishemijskog udara, kao u našoj studiji, zona infarkta se sastoji od zone vijabilnog i potpuno funkcionalnog miokarda i zone ožiljka odnosno potpuno nefunkcionalnog miokarda koje krvlju snabdeva infarktna arterija, dok se zona ošamućenog miokarda oporavila. Naime pokazano je da se zona ošamućenog miokarda oporavlja u periodu od dve nedelje od akutnog infarkta (138), tako da merenje veličine infarkta mesec dana od njegovog nastanka najverovatnije odslikava njegovu finalnu veličinu. Sa druge strane je pokazano da veličina CFR-a u konvalescentnoj fazi infarkta odslikava veličinu anatamskog oštećenja mikrocirkulacije nakon infarkta, a ne njeno funkcionalno oštećenje (119).

Kao parametre za procenu veličine infarkta koristili smo ehokardiografske parametre (indeks pokretljivosti zida leve komore), enzimske (maksimalna vrednost kreatin kinaze) i parametre dobijene tokom SPECT-a miokarda (end-dijastolni, end-sistolni volumen LK, ejeckiona frakcija LK i kao ključni parametar veličinu fiksnog perfuzionog defekta). Imajući u vidu značajnu korelaciju i slaganje između vrednosti end-dijastolnog, end-sistolnog volumena, kao i ejeckione frakcije leve komore dobijenih ehokardiografski i pomoću SPECT u daljoj analizi smo koristili scintigrafske vrednosti imajući u vidu činjenicu da su tako dobijene vrednosti nezavisne od istraživača. Sa druge strane ispitivali smo povezanost različitih parametara dobijenih iz zapisa koronarnog protoka u bazalnim uslovima i u uslovima hiperemije sa veličinom infarkta miokarda i to: dužinu dijastolnog deceleracionog vremena, koronarnu rezervu protoka u infarktnoj arteriji, kao i povezanost veličine infarkta miokarda sa posebnim modelom za procenu veličine infarkta koji se zasniva na merenju koronarne rezerve protoka u infarktnoj (LAD) i referentnoj (RCA) koronarnoj arteriji.

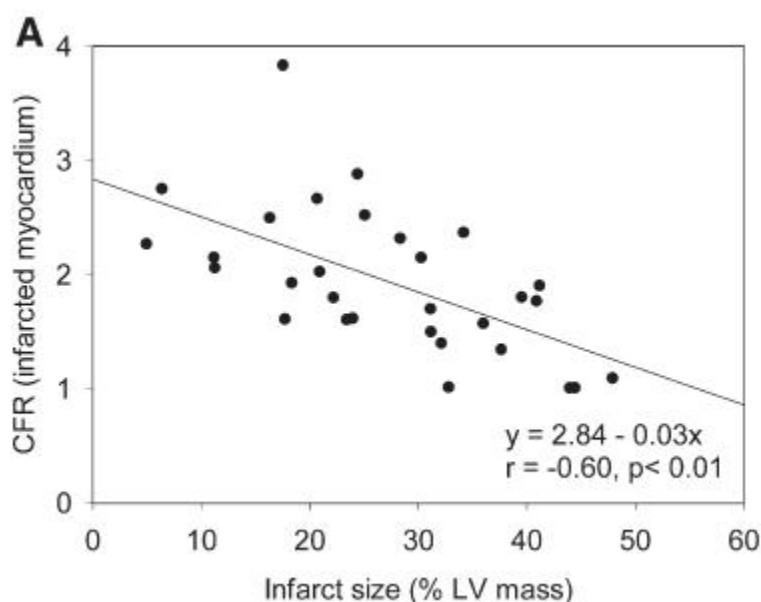
Kao što je već ranije naglašeno koronarna rezerva protoka je značajno smanjena u infarktnoj u odnosu na referentnu arteriju i to prvenstveno zbog smanjenog hiperemijskog odgovora u infarktnoj arteriji. U našem istraživanju vrednosti koronarne rezerve protoka su značajno korelisale sa svim pokazateljima težine infarkta, enzimskim, ehokardiografskim i scintigrafskim. Vrednosti koronarne rezerve protoka u LAD pokazuju vrlo širok opseg vrednosti, što upravo i odslikava činjenicu da je u našoj grupi bolesnika težina infarkta bila vrlo heterogena i obuhvatala je kako bolesnike sa potpuno očuvanom perfuzijom i funkcijom miokarda, tako i bolesnike sa opsežnim perfuzionim i kontraktilnim ispadima.

Patofiziološki, kao što je navedeno, u hiperemiji ključnu ulogu u ograničavanju rasta koronarnog protoka ima rezistencija kapilara (134). Što je gustina kapilarne mreže manja, kapilarna rezistencija je veća, a samim tim je i hiperemijski protok niži. Imajući u vidu direktnu korelaciju između gustine kapilarne mreže i stepena miokardnog oštećenja, ne čudi da postoji značajna korelacija između vrednosti koronarne rezerve protoka i parametara miokardnog oštećenja.

Do sada je mali broj publikovanih radova koji pokazuju povezanost između koronarne rezerve protoka i veličine infarkta. Shimada i sar. su određivali koronarnu

rezervu protoka u zoni LAD 3 nedelje od akutnog, uspešno reperfundovanog prednjeg infarkta miokarda. Pokazano je da oni bolesnici koji i u konvalescentnoj fazi (3 nedelje od infarkta) imaju niže vrednosti CFR-a imaju negativno remodelovanje leve komore u šestomesečnom praćenju (135). Teiger i sar. su pokazali da postoji povezanost između vrednosti koronarne rezerve protoka i oporavka funkcije miokarda kod bolesnika lečenih elektivnom perkutanom koronarnom intervencijom nakon skorašnjeg infarkta miokarda (16 ± 4 dana) (119). Ovakav nalaz je potvrđen u studiji sa elektivnom PCI infarktne arterije mesec dana od akutnog ishemijskog događaja, gde je pokazano da su oni bolesnici koji su oporavili funkciju leve komore imali značajno višu vrednost koronarne rezerve protoka (139). Oporavak funkcije kod ovih bolesnika je posledica oporavka funkcije ošamućenog, ali vijabilnog miokarda. Ovaj mehanizam je potvrdila i naša istraživačka grupa koja je pokazala da nakon elektivne PCI kod bolesnika sa prethodnim infarktmi miokarda bolji oporavak imaju oni bolesnici koji su imali niže vrednosti FFR-a pre procedure, što ukazuje na prisustvo veće mase miokarda za isti stepen koronarne stenoze (140). Pored toga smo pokazali da je vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji, mereno Doppler žicom (141) i transtoraksnom ehokardiografijom (56), nakon perkutane koronarne intervencije takođe prediktor oporavka funkcije leve komore

Prema našim saznanjima do sada je samo jedna studija procenjivala u istom vremenskom momentu (dizajn studije preseka) povezanost između vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji i veličine infarkta, kao i stepena mikrovaskularnog oštećenja primenom magnetne rezonance 6 ± 3 dana od infarkta miokarda (142). Kako je pokazano na slici 5.3 vrednost koronarne rezerve protoka je značajno korelisala sa veličinom infarkta, a i sa stepenom mikrovaskularne obstrukcije.

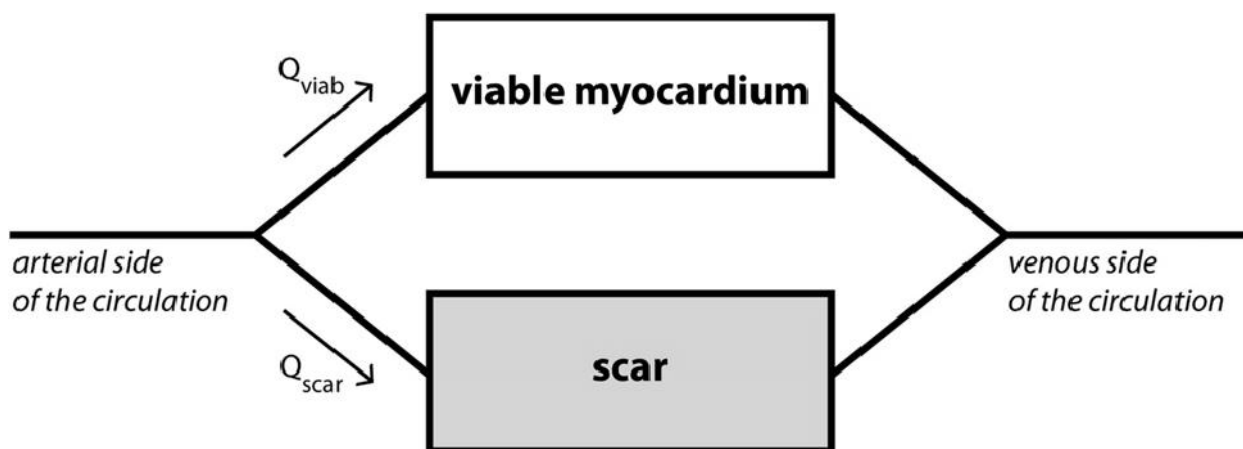


Slika 5.3 Korelacija između vrednosti koronarne rezerve protoka i veličine infarkta mereno u subakutnoj fazi (van Herck et al. International Journal of Cardiology 2013) (142)

Naši rezultati praktično potvrđuju ove opservacije i dodatno pokazuju da se povezanost između vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji i veličine infarkta održava i u kasnijoj fazi infarkta. Ova povezanost postoji bez obzira koja se metoda za procenu veličine infarkta koristi. Dodatno, odsustvo korelacije između parametara remodelovanja leve komore i koronarne rezerve protoka u referentnoj arteriji ukazuje na činjenicu da je mikrovaskularno oštećenje uzrok smanjene vrednosti koronarne rezerve protoka u prednjoj descedentnoj koronarnoj arteriji, a ne globalno remodelovanje leve komore sa posledičnim porastom end-dijastolnog pritiska, koji je inače jedan od mogućih patofizioloških mehanizama kojim se objašnjava snižena vrednost koronarne rezerve protoka.

U hroničnoj (konvalescentnoj fazi) infarkta miokarda protok krvi kroz infarktenu arteriju predstavlja zbir protoka krvi kroz zone očuvanog (vijabilnog) miokarda i kroz zonu ožiljnog tkiva. Obe ove zone imaju sopstvenu mikrocirkulaciju koje se međusobno povezane kao paralelan sistem, što podrazumeva da obe imaju isti pritisak na arterijskoj i

venskoj strani mikrocirkulacije. Protok u infarktnoj arteriji predstavlja zbir protoka u ova dva odeljka (Slika 5.4)



Slika 5.4 Shematski prikaz cirkulacije u infarktnoj zoni gde Q_{viab} označava protok u vijabilnom miokardu, a Q_{scar} protok u ožiljnom tkivu.

Međutim ova dva odeljka imaju potpuno različite karakteristike. Zona vijabilnog tkiva u infarktu ima potpuno iste karakteristike kao tkivo u udaljenoj ne infarktnoj zoni tj. imaju istu mikrovaskularnu rezistenciju i iste vrednosti hiperemijskog protoka kao udaljenji miokard. Ova opservacija je prvi put primećena na animalnom modelu primenom mikrosfera. Vanhaecke i sar. su pokazali da je u akutnoj fazi hiperemijski protok u vijabilnom reperfundovanom miokardu u početku smanjen da bi se nakon 7 dana značajno poboljšao. Sa druge strane smanjenje protoka u ireverzibilno oštećenom miokardu bilo je trajno (132). Ovaj nalaz je kasnije potvrđen i kod bolesnika sa hroničnim reperfundovanim prednjim infarktom miokarda. Mikrovaskularna rezistencija i koronarna rezerva protoka procenjivane se pomoću PET-a, a kao obeleživač je korišćena $[^{15}O]H_2O$. Karakteristika ovog obeleživača je da se vezuje samo u perfundovanim zonama (zonama sa očuvanom mikrocirkulacijom) ožiljka, tako da se na taj način izračunava mikrovaskularna rezistencija i koronarna rezerva protoka samo u vijabilnom miokardu. Na taj način je pokazano da su

vrednost minimalne mikrovaskularne rezistencije (rezistencija pri maksimalnoj hiperemiji) i vrednost koronarne rezerve protoka iste u vijabilnom miokardu unutar infarkta i u udaljenom miokardnom tkivu koje krvlju snabdeva referentna arterija (61). Iz ovoga proizilazi da je CFR vijabilnog miokarda u ožiljku jednak sa vrednostima CFR-a u referentnoj arteriji, u našem slučaju desnoj koronarnoj arteriji.

Sa druge strane zona ireverzibilno oštećenog miokarda u bazalnim uslovima ima visoku mikrovaskularnu rezistenciju i nizak bazalni protok. Ova zona praktično nema sposobnost da poveća protok pri hiperemiji (143) tj. koronarna rezerva u zoni ožiljka je jednaka jedinici. Činjenica da zoni ožiljnog tkiva ne povećava protok pri hiperemiji pokazana je u studiji sa primenom kontrastne ehokardiografije, nedelju dana nakon akutnog prednjeg infarkta miokarda. Prema Galiutu i sar. primena adenozina u subakutnoj fazi nakon infarkta miokarda nije dovela do promene veličine perfuzionog defekta što potvrđuje da zona ireverzibilnog oštećenja nema vazodilatatorni potencijal sa jedne strane a sa druge strane ukazuje na trajno oštećenje mikrocirkulacije u navedenoj zoni sa posledičnim trajnim oštećenjem miokarda u zoni perfuzionog defekta (52).

Pored navedenih karakteristika ove dve zone unutar infarkta miokarda u konvalescentnoj fazi, za naš model procene veličine infarkta od značaja je činjenica da je u fiziološkim uslovima vrednost koronarne rezerve protoka ista u svim koronarnim arterijama, kako je ranije pokazano (59, 60). Zanimljivo je da je koronarna rezerva protoka ista u sve tri koronarne arterije bez obzira što je pokazana značajna prostorna varijabilnost bazalne i hiperemijske vrednosti koronarnog protoka. Sa druge strane važno je napomenuti da postoje značajne varijacije u vrednostima koronarne rezerve protoka među zdravim pojedincima, što se svakako mora uzeti u obzir pri analizi koronarne rezerve protoka (123).

Naš model za procenu veličine infarkta miokarda merenjem vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj (LAD) i referentnoj arteriji (RCA) podrazumeva da su smanjene vrednosti CFR-a u infarktnoj arteriji u poređenju sa referentnom arterijom (kao što je dobijeno u našim rezultatima) posledica protoka jednog dela krvi kroz ožiljak. Smanjenje vrednosti CFR-a je direktno proporcionalno stepenu oštećenja mikrocirkulacije tj. procentu krvi koji je usmeren u ovaj sistem sa visokom bazalnom rezistencijom, a bez vazodilatatorne rezerve.

Prema tome procenat mikrovaskularnog oštećenja (PMO) koji u našem slučaju predstavlja meru veličine infarkta i za koji se sa pravom može pretpostaviti da u ovako kasnoj fazi nakon infarkta odgovara i miokardnom oštećenju (52) se može izraziti preko procenta krvi koji protiče kroz ožiljno tkivo i izražava se:

$PMO = [Q_{\text{ožiljka (bas)}} / Q_{\text{ožiljka (bas)}} + Q_{\text{vijab (bas)}}] \times 100$, odgovarajućim izvođenjem kako je opisano na strani 13, dobija se da je:

$$PMO = [(CFR_{RCA} - CFR_{LAD}) / (CFR_{RCA} - 1)] \times 100.$$

Ovako izvedena mera veličine infarkta je odlično korelisala sa svim drugim merama veličine infarkta miokarda i remodelovanja leve komore. Postojala je značajna povezanost između procenta mikrovaskularnog oštećenja i maksimalnih vrednosti kreatin kinaze dobijene u akutnoj fazi infarkta. Imajući u vidu da su ova dva parametra određivana u različitim vremenima njihova povezanost pokazuje da inicijalno veliko oštećenje srčanog mišića u akutnoj fazi infarkta se odražava i na kasniju veću veličinu infarkta. Procenat mikrovaskularnog oštećenja je takođe značajno povezan i sa volumenima leve komore i sa ejekcionom frakcijom koje su pre odraz remodelovanja leve komore u konvalescentnoj fazi infarkta nego prave veličine infarkta. Ovakav nalaz sugerise da je oštećenje mikrocirkulacije u osnovi negativnog remodelovanja leve komore. Studija Nijveldta i sar. je pokazala da je stepen oštećenja mikrocirkulacije procenjen magnetnom rezonancom 9 dana od infarkta najbolji prediktor promena u end-dijastolnom, end-sistolnom volumenu i ejekcionoj frakciji leve komore tokom perioda praćenja sugerisući da upravo veličina mikrovaskularnog oštećenja uslovljava remodelovanje leve komore (144). Iako je ejekciona frakcija najčešće korišćen indeks za procenu globalne funkcije miokarda i značajan prediktor preživljavanja (145), ejekciona frakcija u principu nije dobar marker oporavka srčane funkcije. Odnosno, hiperkontraktilnost normalnih segmenata može kompenzovati regionalnu disfunkciju, i kada ovi segmenti poprave funkciju posle revaskularizacije, segmenti koji su bili hiperkontraktilni to više neće biti, i ukupna ejekciona frakcija može biti nepromenjena u odnosu na stanje pre intervencije. Upravo zbog ovog ograničenja kao

parametar za procenu funkcije i oporavka leve komore se često koristi indeks pokretljivosti zidova leve komore (146). Procenat mikrovaskularnog oštećenja u našoj studiji je odlično korelisao i sa indeksom pokretljivosti zidova leve komore, ponovo sugerišući da je u fazi oporavka nakon akutnog infarkta očuvanje mikrovaskulature ključno za adekvatnu kontraktilnu funkciju. Upravo ovo je pokazala i studija Slarta i sar. istovremeno procenjujući perfuziju miokarda primenom PET sa 13-N-amonijumom kao obeleživačem i kontraktilnost i debljinu zidova miokarda primenom magnetne rezonance. Na ovaj način je pokazano da segmenti sa najboljom kontraktilnošću imaju i najbolju perfuziju i obrnuto, direktno povezujući stanje perfuzije i mikrocirkulacije i kontraktilnost leve komore (147).

Naš model za procenu veličine infarkta najbolje je korelisao sa veličinom infarkta određenom pomoću SPECT-a a izraženom kao procenat fiksnog perfuzionog defekta. Praktično nije bilo značajne razlike u veličini infarkta izraženoj preko ove dve metode. Metode su pokazale odlično slaganje primenom Bland-Antmanovog modela. Ovakav nalaz je očekivan imajući u vidu da se na oba načina procenjuje veličina perfuzionog defekta i stanje mikrocirkulacije. Treba imati u vidu da je upravo integritet mikrocirkulacije preduslov za preuzimanje MIBI-ja u miokard. Značajno je napomenuti da postoji odlično slaganje za dve metode kako kod velih, tako i kod manjih infarkta kao što se vidi Bland-Altmanovom analizom, a sam model je praktično testiran u vrlo širokom rasponu veličine infarkta (raspon fiksnog perfuzionog defekta od 0 do 62%)

Pokazano je da procenat mikrovaskularnog oštećenja značajno bolje koreliše sa scintigrafskom veličinom infarkta nego vrednost koronarne rezerve protoka merena u LAD. Pored iznetog patofiziološkog objašnjenja, ovakav nalaz se dodatno može objasniti činjenicom da naš model za procenu veličine infarkta u sebi sadrži i vrednost koronarne rezerve protoka u referentnoj arteriji, tako da se na taj način neutrališe dejstvo brojnih faktora koji utiču na vrednost CFR-a kao što su dijabetes, hiperliporoteinemia i hipertenzija i sl. (148-151). Takođe je pokazano da se vrednost koronarne rezerve protoka menja sa starenjem i to tako da postoji linearna korelacija između godina starosti i protoka u bazalnim uslovima. Sa starenjem povećava se bazalni protok što za posledicu ima nižu vrednost koronarne rezerve protoka. Pored ovog mehanizma posle 65. godine starosti smanjenju koronarne rezerve protoka doprinosi i slabiji hiperemijski odgovor (123).

Korišćenjem relativne rezerve protoka se u suštini uticaj of različitih faktora poništava (152). Praktično na ovaj način se vrednost koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji stavlja u odnos sa maksimalnom mogućom rezervom protoka za datog bolesnika u momentu ispitivanja, koju predstavlja vrednost koronarne rezerve protoka u referentnoj arteriji.

Kao što je već napomenuto klinički relevantne informacije se mogu dobiti samo analizom profila koronarnog protoka i određivanjem deceleracionog vremena koronarnog protoka u dijastoli. U praktičnom smislu se dijastolno deceleraciono vreme meri od maksimalne dijastolne brzine do tačke preseka inicijalnog pada brzine sa osnovnom linijom. U akutnoj fazi infarkta miokarda pokazano je da kod bolesnika kod kojih nije ostvarena adekvatna tkivna perfuzija posle primarne perkutane intervencije zapis koronarnog protoka ima karakterističan izgled sa kratkim deceleracionim vremenom, postojanjem retrogradnog sistolnog protoka i sa smanjenom brzinom anterogradnog protoka u sistoli (100). Prisustvo ovakvog profila koronarnog protoka u akutnoj fazi infarkta miokarda je pokazatelj budućeg negativnog remodelovanja leve komore, kao i lošije prognoze ovih bolesnika (67, 74, 104, 105, 107-109). Vrednost DDT manja od 600 msec ukazuje na lošiju prognozu bolesnika bilo da je procenjena transtoraksnom Doppler ehokardiografijom (55, 101) bilo invazivnim merenjem Doppler žicom (100, 101). Kod zdravih osoba intramiokardni krvni sudovi kapacitancije (kapilari i venule) se pune tokom dijastole, bez porasta u intramuralnom pritisku (102), što za posledicu ima da je deceleracija koronarnog protoka u dijastoli blagog nagiba. Kapacitancija se smanjuje sa razvojem obstrukcije kapilara, i kada protok prevaziđe kapacitet kapilara da prime količinu krvi dolazi do naglog zaustavljanja protoka u dijastoli sa pojavom strmog nagiba dijastolnog deceleracionog vremena uz slabiju tkivnu perfuziju (98). Funkcionalno merenje mikrovaskularnog oštećenja pomoću Doppler žice odlično koreliše sa anatomskim oštećenjem mikrocirkulacije procenjenim pomoću magnetne rezonance sa gadolinijumom (106) pokazujući da vrednost DDT zavisi od stepena mikrovaskularnog oštećenja i mikrovaskularne rezistencije (153). Pokazano je da vrednosti DDT merene unutar 48-72h od akutnog infarkta lečenog primarnom perkutanom intervencijom predstavlja značajan prediktor finalne veličine infarkta (55, 67). Takođe, rezultati naše istraživačke grupe su

pokazali da je vrednost DDT pre elektivne perkutane koronarne intervencije najbolji prediktor postproceduralnog oporavka srčane funkcije kod bolesnika sa prethodnim infarktom miokarda (56).

Nakon akutne ishemijske povrede u kasnijoj fazi infarkta dolazi do oporavka mikrovaskularne funkcije što se manifestuje produženjem dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj arteriji (121, 122). U radu Shintani i sar. vrednost DDT se kretala oko 1000 msec nakon mesec dana od infarkta miokarda. U našoj studiji DDT mereno u istom vremenskom intervalu od akutnog događaja je imalo slične vrednosti (1003 ± 238 u LAD i 1092 ± 188 u RCA). Prema našim ranijim rezultatima čini se da nakon uspešne elektivne PCI infarktne arterije kod bolesnika sa prethodnim infarktom miokarda produženje DDT se viđa samo kod onih bolesnika koji su oporavili funkciju miokarda. Interesantno je da za razliku od vrednosti DDT 7. dana od infarkta, vrednosti merene nakon mesec dana nisu korelisale sa prisustvom vijabilnog miokarda, sugerišući na indirektan način da se u kasnijoj fazi praktično formirao definitivni ožiljak (121). Međutim, DDT meren mesec dana od infarkta miokarda je odlično korelisao sa indeksom pokretljivosti zidova leve komore 6 meseci od infarkta ukazujući da se povezanost između DDT i veličine infarkta održava tokom vremena (122).

Dužina deceleracionog vremena je različita kod bolesnika sa vijabilnim i kod bolesnika sa nevijabilnim miokardom. Kod bolesnika sa nevijabilnim miokardom dijastolno deceleraciono vreme je kraće i odslikava veće oštećenje mikrocirkulacije sa smanjenjem gustine i poprečnog preseka kapilara sa posledičnim povećanim rezistencije i ranim i strmim padom u dijastolnom koronarnom protoku (54). Praktično faktor koji ograničava protok u ovom slučaju je smanjena kapacitancija sistema, i po principima dinamike fluida čitav sistem se ponaša kao kruta cev sa nestišljivom tečnošću. Intramiokardna kapacitancija je smanjena i ukoliko koronarni protok prevaziđe kapacitete ovog sistema dolazi do brzog pada dijastolne brzine protoka. U ožiljno izmenjenom miokardu preostali kapilari se brzo ispunjavaju krvlju, zbog njihovog smanjenog broja, smanjenjene vazodilatatorne sposobnosti i povećane rezistencije, što za posledicu ima brzo izjednačavanje pritisaka i kraće trajanje dijastolnog protoka (56, 154, 155). Sistem se u celini ponaša analogno sa akutnom aortnom regurgitacijom.

Sa druge strane dužina dijastolnog deceleracionog vremena je značajno viša kod bolesnika sa vijabilnim miokardom gde je intramiokardna kapacitancija veća, a čitav sistem ima značajno elastičniji karakter. Ova predložena patofiziološka hipoteza ima potvrdu i u činjenici da se produženje dijastolnog deceleracionog vremena tokom perioda praćenja produžava nakon perkutane koronarne intervencije samo kod onih bolesnika koji su nakon infarkta imali vijabilan miokard (56). Sa druge strane Hozumi i sar. (104) nisu pokazali statistički značajnu razliku u vrednosti dijastolnog deceleracionog vremena 2 nedelje od akutnog infarkta između bolesnika sa vijabilnim i nevijabilnim miokardom, mada je DDT bio duži kod bolesnika sa vijabilnim miokardom (991 ± 75 vs. 795 ± 281 msec). Interesantno je da je u poređenju sa vrednostima DDT merenim 7 dana od infarkta produženje DDT je bilo veće kod bolesnika sa nevijabilnim (577 ± 300 nakon 7 dana i 795 ± 281 msec nakon 14 dana), nego kod bolesnika sa vijabilnim miokardom (903 ± 107 vs. 991 ± 75), ali je postojala značajna korelacija između vrednosti DDT i indeksa pokretljivosti zidova leve komore 14 dana od infarkta.

Naša studija je obuhvatila bolesnike 30 dana od infarkta miokarda. U ovoj fazi zona infarkta, kao što je već napomenuto se sastoji sa jedne strane od definitivnog ožiljka (rigidnog hidrauličkog sistema) i potpuno oporavljenog miokarda (elastičnog sistema). Za pretpostaviti je da se sistem u celini ponaša u zavisnosti od procentualnog udela ožiljnog i oporavljenog miokarda u zoni infarktne arterije. Drugim rečima što je veličina ožiljka tj. mikrovaskularnog oštećenja veća to je vrednost dijastolnog deceleracionog vremena kraća i obrnuto. U našem istraživanju postoji značajna negativna korelacija između vrednosti dijastolnog deceleracionog vremena u prednjoj descendentnoj koronarnoj arteriji i veličine infarkta miokarda. Naime, vrednosti DDT u LAD su značajno korelisale sa veličinom perfuzionog defekta, ejekcionom frakcijom leve komore, kao i sa indeksom pokretljivosti zidova leve komore i enzimskom veličinom infarkta. Kao što je i očekivano najbolja korelacija postoji sa veličinom fiksnog perfuzionog defekta na perfuzionoju scintigrafiji miokarda imajući u vidu da i DDT kao i vezivanje MIBI u prvom redu odslikavaju stanje mikrocirkulacije. Bolesnici sa velikim infarktomb (veličina fiksnog perfuzionog defekta veća od 20%) su imali znatno kraće DDT (876 ± 201 msec) od onih bolesnika sa malom do umerenom veličinom infarkta (1144 ± 194 msec). Vrednost DDT manja od 886 msec može

da detektuje postojanje velikog infarkta sa senzitivnošću od 90% i specifičnošću od 62% za scintigrafski procenjenju veličinu infarkta. Merenje DDT predstavlja jednostavan metod za procenu veličine infarkta za koji nije potrebno izazivanje hiperemije.

Studija Karatasakisa i sar. (54) ispitujući bolesnike u hroničnoj fazi infarkta je potvrdila povezanost između stepena oštećenja miokarda i vremena potrebnog da dijastolni gradijent pritiska dostigne polovinu svoje vrednosti (PHT pressure half time). PHT praktično obezbeđuje istu informaciju kao DDT i indirektan je pokazatelj mikrovaskularne rezistencije.

Interesantno je da kada se u multivarijantnu analizu uvrste svi parametri koji odslikavaju težinu mikrovaskularnog oštećenja (veličina fiksnog perfuzionog defekta na SPECT-u), težinu kontraktilnog oštećenja (indeks pokretljivosti zidova leve komore) i stepen remodelovanja (end-sistolni volumen i ejekciona frakcija) leve komore, kao i parametri samog merenja koronarnog protoka (srčana frekvenca), pokazano je da su nezavisni prediktori deceleracionog vremena bili veličina perfuzionog defekta na SPECT-u miokarda i srčana frekvenca. Efekat srčane frekvence na vrednosti DDT je posledica uticaja srčane frekvence na dužinu trajanja dijastole. Što je srčana frekvenca viša, kraće je trajanje dijastole, a samim tim kraća je i dužina DDT. Povezanost DDT i veličine fiksnog perfuzionog defekta u suštini potvrđuje činjenicu da je stepen mikrovaskularnog oštećenja ključan faktor za dužinu dijastolnog deceleracionog vremena (153) i da je skraćanje DDT kod većih infarkta posledica većeg stepena mikrovaskularnog oštećenja, a ne lošije globalne funkcije leve komore.

Pri analizi DDT u infarktnoj arteriji u našoj studiji važno je napomenuti da je vrednost DDT manja od 600 msec, koja je marker loše prognoze u akutnoj fazi infarkta miokarda, bila prisutna samo kod jednog bolesnika, dok nijedan bolesnik nije imao sistolnu reverziju protoka. Ovaj nalaz u suštini potvrđuje na indirektan način da se vremenom DDT produžava nakon uspešno reperfundovanog akutnog infarkta miokarda (121, 122) i da se izgled zapisa koronarnog protoka normalizuje čak i kod bolesnika sa velikim infarktom kako je ranije sugerisano (86). Okamura i sar. (156) su pokazali da tri nedelje od akutnog reperfundovanog infarkta miokarda svega 3 od 19 bolesnika ima strm nagib dijastolnog

deceleracionog vremena (kraće od 600msec), dok se prisustvo retrogradnog sistolnog protoka u potpunosti izgubilo.

Kao što je već pokazano u našem istraživanju samo oštećenje mikrocirkulacije nakon infarkta ima za posledicu, kod određenog broja bolesnika, da je vrednost koronarne rezerve protoka i u odustvu angiografski značajne stenoze niža od 2, što otežava detekciju funkcionalnog značaja intermedijarne stenoze u istoj arteriji. Vrednost DDT, koja odslikava stanje mikrocirkulacije i nezavisno je od koronarne stenoze, može da pomogne u identifikaciji ove grupe bolesnika. Prema našim rezultatima DDT u infarktnoj arteriji kraće od 850msec može da identifikuje bolesnike koji imaju CFR niži od 2 i u odsustvu stenoze sa senzitivnošću od 79% i specifičnošću od 67%.

Fiziološki značaj DDT je i dalje kontradiktoran. Naime, Voci i sar. sugerišu da se shvatanje da je kraće dijastolno deceleraciono vreme odraz povišene mikrovaskularne rezistencije protivi principima dinamike fluida, po kojima kraće trajanje DDT odražava bolju prohodnost sistema (86). Međutim, Hoffmann i sar. su pokazali da bolesnici koji su u akutnoj fazi nakon uspešno reperfundovanog akutnog infarkta miokarda imali očuvan protok (myocardial blush grade) su imali duže dijastolno deceleraciono vreme i manje strm nagib dijastolnog deceleracionog vremena (157).

Prema našim saznanjima ovo je prva studija koja je u konvalescentnoj fazi infarkta miokarda procenjivala dijastolno deceleraciono vreme i u referentnoj arteriji. Vrednost DDT je bila značajno niža u infarktnoj nego u referentnoj arteriji u bazalnim uslovima. Ovaj nalaz sugerise povećanje mikrovaskularne rezistencije u infarktnoj arteriji, što bi odgovaralo prethodno publikovanim radovima, gde je pokazano pomoću PET sa korišćenjem $[15O]H_2O$ kao obeleživača da je mikrovaskularna rezistencija u bazalnim uslovima viša čak i u vijabilnoj zoni hroničnog infarkta nego u referentnoj arteriji (61). Važno je istaći da u našoj studiji nije bilo statistčki značajne razlike u srčanoj frekvenci tokom procene koronarnog protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji, kao ni u bazalnim brzinama protoka kojima bi se objasnila pokazana razlika. Odsustvo korelacije između DDT u referentnoj arteriji i stepena oštećenja i remodelovanja leve komore dodatno ukazuje da je smanjena vrednost dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj arteriji posledica oštećenja mikrocirkulacije, a ne promena koje zahvataju levu komoru u celini.

Postoji značajno variranje u vrednostima DDT u referentnoj arteriji od (680 do 1438 msec). Ukoliko pretpostavimo da vrednost DDT zaista odslikava mikrovaskularnu rezistenciju onda se ovako veliko variranje može objasniti upravo ranije pokazanom velikom varijabilnošću mikrovaskularne rezistencije kako kod zdravih osoba (123) tako i kod bolesnika sa koronarnom bolešću i to u bazalnim (61) i uslovima maksimalne hiperemije (158).

Odnos između dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj i referentnoj arteriji je korelisao sa veličinom fiksnog perfuzionog defekta, međutim ovaj odnos ne doprinosi značajno boljoj identifikaciji bolesnika sa velikim infarktom miokarda (AUC 0.855) u odnosu na vrednost DDT u infarktnoj arteriji (AUC 0.842).

U našem radu smo analizirali vrednosti DDT u infarktnoj i referentnoj arteriji i u hiperemiji. Nakon izazivanja hiperemije intravenskom primenom adenoza dolazi do skraćivanja DDT u obe arterije. Ovakav fenomen je pokazan i kod zdravih ljudi (86), i čini se da je posledica povećanog protoka sa jedne strane i skraćivanja dijastole sa druge strane. Drugim rečima veća količina krvi treba da protekne kroz koronarnu arteriju za kraće vreme što za posledicu ima povećanje brzine dijastolne deceleracije (nagib postaje strmiji). Ranije je pokazano da je veliki broj parametara koronarnog protoka zavistan od veličine protoka i da se menja sa hiperemijom (159). Strmiji nagib deceleracionog vremena je univerzalna posledica dejstva hiperemije. U navedenoj studiji Hoffmann-a i sar (159). produženje DDT koje je dobijeno objašnjava se činjenicom da što je veća maksimalna brzina protoka za isti nagib dužina DDT je veća. Međutim ovo je uprošćena interpretacija koja ne odražava fiziološko stanje imajući u vidu da je dužina DDT istovremeno zavisna i od strmine nagiba i veličine protoka a da su oba ova parametra promenljiva tokom hiperemije.

U našoj studiji i posle izazivanja hiperemije vrednosti DDT ostaju značajno kraće u infarktnoj nego u referentnoj arteriji. Interesantno je, međutim, da je procenat promene dužine DDT-a sličan u infarktnoj ($44 \pm 23\%$) i referentnoj arteriji ($36 \pm 24\%$) ($p=0.07$), tako da je uočena razlika posledica kraćeg trajanja DDT u infarktnoj arteriji u bazalnim uslovima. Ovakav rezultat bi se mogao možda objasniti činjenicom da sa funkcionalnog aspekta adenzin deluje samo na nivou očuvane mikrocirkulacije, a da ona ima iste karakteristike kao mikrocirkulacija u udaljenoj zoni miokarda, uključujući i isti odgovor na

adenozin ali i značajnu varijabilnost odgovora. U referentnoj arteriji nije bilo korelacije između vrednosti DDT u bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije sugerišući da je promena DDT individualna karakteristika bolesnika, koja se ne može pretpostaviti na osnovu bazalnih vrednosti. Vrednost DDT u referentnoj arteriji je bila negativno povezana sa srčanom frekvencom pri hiperemiji. Sa druge strane hiperemijska vrednost DDT u infarktnoj arteriji je bila direktno povezana sa vrednostima u miru, ukazujući da što je veća vrednost u bazalnim uslovima veća je i u hiperemiji i obrnuto, sugerišući da je stepen mikrovaskularnog oštećenja faktor koji jednim delom determiniše hiperemijsku vrednost DDT u infarktnoj arteriji. Kao što je i očekivano postojala je negativna korelacija između dužine DDT i srčane frekvence u hiperemiji.

Za razliku od studije Trifunović i sar (67). mi nismo dobili značajnu korelaciju između dužine DDT u hiperemiji i veličine infarkta. Navedena studija je pokazala da je dužina DDT u hiperemiji, mereno 48h od infarkta bolji prediktor finalne veličine infarkta nego DDT u bazalnim uslovima. Treba imati u vida da je naša studija rađena mesec dana od infarkta kada je praktično došlo do oporavka prethodno ošamućenog miokarda i njegove mikrocirkulacije i da kao što naši rezultati sugerišu hiperemijski odgovor je izgleda ograničen samo na očuvanu mikrocirkulaciju u zoni infarktne arterije i izrazito je varijabilan. Za razliku od toga u ranoj fazi nakon infarkta miokarda hiperemijski stimulus dovodi do dilatacije mikrocirkulacije i u zoni ošamućenog miokarda, koja će se kasnije oporaviti, tako da ne čudi da je dužina DDT pri hiperemiji koja u obzir uzima i ovaj deo mikrocirkulacije bolji prediktor budućeg oporavka komore.

Naša studija je rađena na preselektovanoj grupi bolesnika sa prethodnim prednjim infarktom miokarda i jednosudovnom koronarnom bolešću, tako da se naši rezultati ne mogu primeniti na bolesnika sa infarktom miokarda u drugoj zoni, kao i na bolesnike sa višesudovnom koronarnom bolešću. Međutim, više od polovine svih infarkta čine infarkti prednjeg zida kod kojih je prednja descedentna koronarna arterija infarktna. Teorijski naš model za procenu veličine infarkta se može primeniti i na druge infarktne arterije, ali ostaje pitanje ograničene izvodljivosti samog merenja u tim okolnostima (39), kao i primenjivosti samog modela u slučaju manjeg infarkta.

Sva merenja su rađena mesec dana od infarkta miokarda bez angiografskog praćenja te se eventualno prisustvo restenoze ne može u potpunosti isključiti. Imajući u vidu da je u tako kratkom vremenskom intervalu restenoza malo verovatna, kao i da je jedan od isključujućih kriterijuma u studiji bilo odustvo anginoznih tegoba mišljenja smo da je malo verovatno da je pojava restenoze u infarktnoj arteriji moglo da utiče na rezultate našeg istraživanja. Sa druge strane treba imati u vidu i da je ateroskleroza difuzni proces koji može dovesti do pada pritiska duž koronarne arterije i u odsustvu angiografski vidljivih stenoza (160, 161).

Sva merenja u našem istraživanju su rađena pod punom terapijom, uključujući i ACE-inhibitore i statine za koje je dokazano da pozitivno utiču na vrednosti koronarne rezerve protoka (162, 163). Imajući u vidu da naš model za procenu veličine infarkta uključuje merenje koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji, ovaj efekat ne bi trebalo da ima uticaj na rezultate merenja. Sa druge strane nema dostupnih podataka o dejstvu ovih lekova na vrednost dijastolnog deceleracionog vremena.

Bolesnici su uključivani u studiju mesec dana od infarkta miokarda, kada se pretpostavlja da je već došlo do oporavka ošamućenog miokarda (138), i formiranja definitivnog ožiljka. Međutim ima studija koje pokazuju da oporavak može biti produžen i do 6 meseci, ali kod bolesnika sa prethodnim infarktom kod kojih nije rađena revaskularizacija, čime bi se mogao objasniti zakasneli oporavak (164).

Parametri dobijeni iz zapisa koronarnog protoka u bazalnim uslovima i u hiperemiji mogu imati nekoliko kliničkih primena, koje proizilaze prvenstveno iz njihove povezanosti sa različitim pokazateljima veličine infarkta kao što su veličina fiksnog perfuzionog defekta određena perfuzionom scintigrafijom miokarda, indeks pokretljivosti zidova leve komore ehokardiografski, kao i parametri remodelovanja leve komore kao što su end-dijastolni, end-sistolni volumen leve komore i ejekciona frakcija.

Kod bolesnika sa reperfundovanim infarktom miokarda veličina ožiljka je najbolji prediktor remodelovanja leve komore i budućih neželjenih kardiovaskularnih događaja (165). Procenat mikrovaskularnog oštećenja, dobijen merenjem koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji, je pokazao odlično slaganje sa fiksnim perfuzionim defektom dobijenim na perfuzionoju scintigrafiji miokarda pomoću $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ u našem

istraživanju, predstavljajući tačan, jeftin metod za procenu veličine infarkta koji ne izlaže bolesnika i osoblje zračenju.

Veličina infarta miokarda, merena pri otpustu iz bolnice je snažan prediktor ishoda, uključujući remodelovanje leve komore, kao i mortalitet posle 6 meseci (145, 166, 167). Takođe je pokazano da je veličina infarkta određena scintigrafijom bolji prediktor jednogodišnjeg mortaliteta nego maksimalne vrednosti CK-MB ili troponina T (168). Većina studija je upravo koristila veličinu infarkta na otpustu iz bolnice (tipično 4 do 5 dana od infarkta), međutim merenje u kasnijem periodu 2 do 6 nedelja od infarkta, koje je teže da se uradi u svakodnevnoj kliničkoj praksi, u sebi nosi i informaciju o kasnom oporavku miokarda i omogućava tačniju procenu definitivne veličine ožiljka (169). Pokazano je da je veličina infarkta određivana pomoću ^{99m}Tc-MIBI mesec dana od infarkta (kao u našem istraživanju) bila snažan prediktor remodelovanja leve komore nakon 6 meseci, definisanog kao povećanje end-dijastolnog volumena za više od 20% (170).

Važno je istaći da veličina infarkta određena merenjem koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji odlično koreliše i sa drugim parametrima koji određuju prognozu bolesnika kao što su ejekciona frakcija leve komore (145) i indeks pokretljivosti zidova leve komore (170), za koga je pokazano da je najznačajniji ehokardiografski prediktor morbiditeta i mortaliteta nakon akutnog infarkta.

Merenjem dužine dijastolnog deceleracionog vremena infarktne arterije u bazalnim uslovima takođe može da se proceni veličina infarkta u njegovoj hroničnoj fazi i na osnovu njene vrednosti se mogu pouzdano identifikovati bolesnici sa velikim oštećenjem leve komore. Prednost ovakve procene veličine infarkta leži u činjenici da ne zahteva izazivanje hiperemije i može se koristiti i kod bolesnika kod kojih je kontraindikovana primena intravenskih vazodilatatora.

Sa praktičnog aspekta, na osnovu vrednosti dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj arteriji se mogu identifikovati i oni bolesnici sa prethodnim infarktom kod kojih je koronarna rezerva protoka značajno smanjena i u odsustvu epikardne stenoze. Identifikacija ovih bolesnika je važna imajući u vidu da kod njih nije moguće pouzdano proceniti funkcionalni značaj intermedijarne stenoze u infarktnoj arteriji određivanjem koronarne rezerve protoka.

6. ZAKLJUČCI

1. Izvodljivost ispitivanja koronarne rezerve protoka transtorakalnom Doppler ehokardiografijom je bila 98% za prednju descendntnu koronarnu arteriju i 87% za desnu koronarnu arteriju. Izvodljivost određivanja vremena dijastolne deceleracije iznosila je 80%. U našem istraživanju je potvrđena visoka izvodljivost određivanja koronarne rezerve protoka i vremena dijastolne deceleracije kod bolesnika u konvalescentnoj fazi nakon uspešno reperfundovanog prvog prednjeg infarkta miokarda
2. Kod bolesnika sa prvim anteriornim infarktom miokarda vrednost koronarne rezerve protoka na prednoj descendentnoj koronarnoj arterije se kreću u opsegu od 1.42 do 3.4 nakon mesec dana od infarkta. Vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj arteriji značajno korelišu sa veličinom infarkta određenom na osnovu maksimalne vrednosti kardiospecifičnih enzima, indeksa pokretljivosti zidova leve komore, kao i veličine fiksnog perfuzionog defekta određivanog pomoću scintigrafije miokarda sa 99m-Tc-MIBI.
3. Koronarna rezerva protoka je bila značajno niža u infarktnoj nego u referentnoj arteriji. Odsustvo povezanosti vrednosti koronarne rezerve protoka u referentnoj arteriji sa veličinom infarkta sugerše da su niže vrednosti protoka u infarktnoj arteriji posledica oštećenja mikrocirkulacije u infarktnoj zoni, a ne globalnih promena na nivou leve komore.
4. Veličina infarkta miokarda procenjena novom metodom na osnovu vrednosti koronarne rezerve protoka u infarktnoj i referentnoj arteriji odlično koreliše sa svima pokazateljima veličine infarkta koji se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ovako određena veličina infarkta najbolje koreliše sa veličinom fiksnog perfuzionog defekta na scintigrafiji miokarda. Nema statistički značajne razlike u veličini infarkta procenjenoj na osnovu ovih metoda uz njihovo odlično slaganje.
5. Dužina dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj arteriji je značajno korelisala sa svim pokazateljima veličine infarkta i predstavlja alternativnu metodu za procenu stepena oštećenja miokarda u bazalnim uslovima bez izazivanja hiperemije i sa značajnom senzitivnošću od 90% i specifičnošću od 62% može identifikovati bolesnike sa

velikim infarktom. Određivanje odnosa između dijastolnog deceleracionog vremena u infarktnoj i referentnoj koronarnoj arteriji ne doprinosi boljoj identifikaciji bolesnika sa velikim infarktom miokarda.

6. Vrednosti dijastolnog deceleracionog vremena dobijenog u uslovima maksimalne hiperemije u infarktnoj i referentnoj arteriji ne korelišu sa veličinom infarkta miokarda u hroničnoj fazi.

7. LITERATURA:

1. Crea F. Chronic ischaemic heart disease. In: Camm A, editor. ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford, England: Blackwell Publishing; 2006. p. 391-424.
2. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92(11):3183-93.
3. Chilian WM, Layne SM, Klausner EC, Eastham CL, Marcus ML. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *The American journal of physiology*. 1989;256(2 Pt 2):H383-90.
4. Pijls NH. Coronary circulation. In: Pijls NH, editor. Coronary pressure. Dordrecht: Kluwer academic publishers; 2000. p. 5-24.
5. Feldstein ML, Henquell L, Honig CR. Frequency analysis of coronary intercapillary distances: site of capillary control. *The American journal of physiology*. 1978;235(3):H321-5.
6. Fung YC, Zweifach BW, Intaglietta M. Elastic environment of the capillary bed. *Circulation research*. 1966;19(2):441-61.
7. Katz SA, Feigl EO. Systole has little effect on diastolic coronary artery blood flow. *Circulation research*. 1988;62(3):443-51.
8. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *The American journal of cardiology*. 1974;33(1):87-94.
9. Folts JD, Gallagher K, Rowe GG. Hemodynamic effects of controlled degrees of coronary artery stenosis in short-term and long-term studies in dogs. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1977;73(5):722-7.
10. Lupi A, Buffon A, Finocchiaro ML, Conti E, Maseri A, Crea F. Mechanisms of adenosine-induced epicardial coronary artery dilatation. *European heart journal*. 1997;18(4):614-7.

11. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circulation research*. 1990;66(3):860-6.
12. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Endothelium-dependent, flow-induced dilation of isolated coronary arterioles. *The American journal of physiology*. 1990;259(4 Pt 2):H1063-70.
13. Gould KL, Kelley KO, Bolson EL. Experimental validation of quantitative coronary arteriography for determining pressure-flow characteristics of coronary stenosis. *Circulation*. 1982;66(5):930-7.
14. Hildick-Smith DJ, Johnson PJ, Wisbey CR, Winter EM, Shapiro LM. Coronary flow reserve is supranormal in endurance athletes: an adenosine transthoracic echocardiographic study. *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;84(4):383-9.
15. Meimoun P, Tribouilloy C. Non-invasive assessment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2008;9(4):449-57.
16. Lambert H, Tries HP, Lethen H. Coronary flow reserve. Hounslow, Middlesex: Siemens Medical Solutions; 2004.
17. Iliceto S, Marangelli V, Memmola C, Rizzon P. Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamole-induced coronary vasodilation. *Circulation*. 1991;83(1):61-9.
18. Voci P, Testa G, Plaustro G, Marino B, Campa PP. [Study of the coronary flow with high resolution transthoracic echocardiography and nondirectional Doppler]. *Cardiologia (Rome, Italy)*. 1997;42(8):849-53.
19. Picano E. *Stressechocardiography*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2003.
20. Kelm M, Rath J, Politz B, Strauer BE. [Relevance and methods for determining coronary flow reserve]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 1998;87 Suppl 2:74-9.
21. Picano E. Economic and biological costs of cardiac imaging. *Cardiovascular ultrasound*. 2005;3:13.
22. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovascular ultrasound*. 2005;3:8.

23. Lethen H, Tries HP, Brechtken J, Kersting S, Lambertz H. Comparison of transthoracic Doppler echocardiography to intracoronary Doppler guidewire measurements for assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery for detection of restenosis after coronary angioplasty. *The American journal of cardiology*. 2003;91(4):412-7.
24. Lethen H, H PT, Kersting S, Lambertz H. Validation of noninvasive assessment of coronary flow velocity reserve in the right coronary artery. A comparison of transthoracic echocardiographic results with intracoronary Doppler flow wire measurements. *European heart journal*. 2003;24(17):1567-75.
25. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(2):459-74.
26. Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. *Annals of biomedical engineering*. 2000;28(8):884-96.
27. Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation*. 1987;76(6):1183-9.
28. Asami Y, Yoshida K, Hozumi T, Akasaka T, Takagi T, Kaji S, et al. [Assessment of coronary flow reserve in patients with hypertrophic cardiomyopathy using transthoracic color Doppler echocardiography]. *Journal of cardiology*. 1998;32(4):247-52.
29. Tadamura E, Yoshibayashi M, Yonemura T, Kudoh T, Kubo S, Motooka M, et al. Significant regional heterogeneity of coronary flow reserve in paediatric hypertrophic cardiomyopathy. *European journal of nuclear medicine*. 2000;27(9):1340-8.
30. Tesic M, Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, Trifunovic D, Giga V, Marinkovic J, et al. Regional difference of microcirculation in patients with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy: transthoracic Doppler coronary flow velocity reserve analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(7):775-82.
31. Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: an adenosine transthoracic echocardiography study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(6):1889-96.

32. Schafer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *Journal of hypertension*. 2002;20(7):1431-7.
33. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *The American journal of cardiology*. 1974;34(1):48-55.
34. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(5):1251-9.
35. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation*. 1998;97(16):1557-62.
36. Lambertz H, Tries HP, Stein T, Lethen H. Noninvasive assessment of coronary flow reserve with transthoracic signal-enhanced Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1999;12(3):186-95.
37. Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y, et al. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *The American journal of cardiology*. 2003;92(12):1389-93.
38. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Sardella G, Nigri A. Assessment of flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography and venous adenosine infusion before and after left anterior descending coronary artery stenting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(1):155-62.
39. Vegsundvag J, Holte E, Wiseth R, Hegbom K, Hole T. Coronary flow velocity reserve in the three main coronary arteries assessed with transthoracic Doppler: a comparative study with quantitative coronary angiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(7):758-67.

40. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Sicari R, Galderisi M, Bovenzi F, et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(14):1354-61.
41. Ferrari M, Schnell B, Werner GS, Figulla HR. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(1):82-7.
42. Rigo F, Cortigiani L, Pasanisi E, Richieri M, Cutaia V, Celestre M, et al. The additional prognostic value of coronary flow reserve on left anterior descending artery in patients with negative stress echo by wall motion criteria. A Transthoracic Vasodilator Stress Echocardiography Study. *American heart journal*. 2006;151(1):124-30.
43. Meimoun P, Benali T, Elmkies F, Sayah S, Luycx-Bore A, Doutrelan L, et al. Prognostic value of transthoracic coronary flow reserve in medically treated patients with proximal left anterior descending artery stenosis of intermediate severity. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(1):127-32.
44. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2007;356(8):830-40.
45. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(2):537-45.
46. Meimoun P, Boulanger J, Luycx-Bore A, Zemir H, Elmkies F, Malaquin D, et al. Non-invasive coronary flow reserve after successful primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction is an independent predictor of left ventricular adverse remodelling. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(8):711-8.
47. Rigo F, Varga Z, Di Pede F, Grassi G, Turiano G, Zuin G, et al. Early assessment of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography predicts late remodeling in reperfused anterior myocardial infarction. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(7):750-5.

48. Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovascular ultrasound*. 2005;3:18.
49. Claeys MJ, Vrints CJ, Bosmans J, Krug B, Blockx PP, Snoeck JP. Coronary flow reserve during coronary angioplasty in patients with a recent myocardial infarction: relation to stenosis and myocardial viability. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(7):1712-9.
50. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Time course of impaired coronary flow reserve after reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1996;78(10):1103-8.
51. Sezer M, Aslanger EK, Cimen AO, Yormaz E, Turkmen C, Umman B, et al. Concurrent microvascular and infarct remodeling after successful reperfusion of ST-elevation acute myocardial infarction. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2010;3(3):208-15.
52. Galiuto L, Locorotondo G, Paraggio L, De Caterina AR, Leone AM, Fedele E, et al. Characterization of microvascular and myocardial damage within perfusion defect area at myocardial contrast echocardiography in the subacute phase of myocardial infarction. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012;13(2):174-80.
53. Tani T, Tanabe K, Tani M, Ono F, Katayama M, Tamita K, et al. Quantitative assessment of harmonic power doppler myocardial perfusion imaging with intravenous Levovist in patients with myocardial infarction: comparison with myocardial viability evaluated by coronary flow reserve and coronary flow pattern of infarct-related artery. *Cardiovascular ultrasound*. 2005;3:22.
54. Karatasakis G, Leontiadis E, Papadakis E, Koutsogiannis N, Athanassopoulos G, Spargias K, et al. Transthoracic Doppler echocardiography assessment of left anterior descending artery flow in patients with previous anterior myocardial infarction. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2008;9(3):363-7.
55. Okcular I, Sezer M, Aslanger E, Cimen A, Umman B, Nisanci Y, et al. The accuracy of deceleration time of diastolic coronary flow measured by transthoracic

echocardiography in predicting long-term left ventricular infarct size and function after reperfused myocardial infarction. European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.

2010;11(10):823-8.

56. Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, Stepanovic J, Giga V, Tesic M, Dobric M, et al. Prediction of myocardial functional recovery by noninvasive evaluation of Basal and hyperemic coronary flow in patients with previous myocardial infarction. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2011;24(5):573-81.

57. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2005;18(12):1440-63.

58. Kan G, Visser CA, Koolen JJ, Dunning AJ. Short and long term predictive value of admission wall motion score in acute myocardial infarction. A cross sectional echocardiographic study of 345 patients. British heart journal. 1986;56(5):422-7.

59. Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ, Caracciolo EA, Aguirre FV, Miller LW, et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 1996;28(5):1154-60.

60. Ofili EO, Labovitz AJ, Kern MJ. Coronary flow velocity dynamics in normal and diseased arteries. The American journal of cardiology. 1993;71(14):3d-9d.

61. Marques KM, Knaapen P, Boellaard R, Westerhof N, Lammertsma AA, Visser CA, et al. Hyperaemic microvascular resistance is not increased in viable myocardium after chronic myocardial infarction. European heart journal. 2007;28(19):2320-5.

62. Recchia F, Picano E. Rational basis for stress echocardiography. In: Picano E, editor. Stress echocardiography. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag; 2009. p. 43-55.

63. Pavlovic SV, Sobic-Saranovic DP, Beleslin BD, Ostojic MC, Nedeljkovic MA, Giga VL, et al. One-year follow-up of myocardial perfusion and function evaluated by gated SPECT MIBI in patients with earlier myocardial infarction and chronic total occlusion. *Nuclear medicine communications*. 2009;30(1):68-75.
64. Saeed MA, Saeed S, Hyder SW, Khan AN. Enhanced 99Tc(m)-MIBI SPECT detection of hibernating myocardium following the use of sub-lingual nitroglycerine. *Nuclear medicine communications*. 2001;22(1):65-72.
65. Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax JJ, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008;35(4):851-85.
66. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7.
67. Trifunovic D, Sobic-Saranovic D, Beleslin B, Stankovic S, Marinkovic J, Orlic D, et al. Coronary flow of the infarct artery assessed by transthoracic Doppler after primary percutaneous coronary intervention predicts final infarct size. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2014;30(8):1509-18.
68. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1995;36(11):2138-47.
69. Sadauskiene E, Zakarkaite D, Ryliskyte L, Celutkiene J, Rudys A, Aidietiene S, et al. Non-invasive evaluation of myocardial reperfusion by transthoracic Doppler echocardiography and single-photon emission computed tomography in patients with anterior acute myocardial infarction. *Cardiovascular ultrasound*. 2011;9:16.
70. Sezer M, Oflaz H, Goren T, Okcular I, Umman B, Nisanci Y, et al. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine*. 2007;356(18):1823-34.

71. Dunn O, Clark V. Comparison of tests of the equality of dependent correlation coefficients. *J Am Stat Assoc.* 1971;66:904-8.
72. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England).* 1986;1(8476):307-10.
73. Kern MJ, de Bruyne B, Pijls NH. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;30(3):613-20.
74. Nohtomi Y, Takeuchi M, Nagasawa K, Arimura K, Miyata K, Kuwata K, et al. Simultaneous assessment of wall motion and coronary flow velocity in the left anterior descending coronary artery during dipyridamole stress echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2003;16(5):457-63.
75. Meimoun P, Benali T, Sayah S, Luyckx-Bore A, Boulanger J, Zemir H, et al. Evaluation of left anterior descending coronary artery stenosis of intermediate severity using transthoracic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2005;18(12):1233-40.
76. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, et al. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *Journal of the American College of Cardiology.* 1999;34(4):1193-200.
77. Voci P, Pizzuto F, Mariano E, Puddu PE, Chiavari PA, Romeo F. Measurement of coronary flow reserve in the anterior and posterior descending coronary arteries by transthoracic Doppler ultrasound. *The American journal of cardiology.* 2002;90(9):988-91.
78. Saraste M, Koskenvuo J, Knuuti J, Toikka J, Laine H, Niemi P, et al. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. *Clinical physiology (Oxford, England).* 2001;21(1):114-22.

79. Kawano H, Fujii H, Motoyama T, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Myocardial ischemia due to coronary artery spasm during dobutamine stress echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2000;85(1):26-30.
80. Ruffolo RR, Jr., Spradlin TA, Pollock GD, Waddell JE, Murphy PJ. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1981;219(2):447-52.
81. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation*. 1990;82(5):1595-606.
82. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, Bartunek J, Bech JW, Wijns W, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107(14):1877-83.
83. Kozakova M, Palombo C, Pratali L, Bigalli G, Marzilli M, Distante A, et al. Assessment of coronary reserve by transoesophageal Doppler echocardiography. Direct comparison between different modalities of dipyridamole and adenosine administration. *European heart journal*. 1997;18(3):514-23.
84. Kozakova M, Palombo C, Pratali L, Pittella G, Galetta F, L'Abbate A. Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension. An integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Hypertension*. 1997;29(2):551-9.
85. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, Cutaia V, Zanella C, Della Valentina P, et al. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2003;91(3):269-73.
86. Voci P, Pizzuto F, Romeo F. Coronary flow: a new asset for the echo lab? *European heart journal*. 2004;25(21):1867-79.
87. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *Jama*. 2001;286(4):436-41.
88. Sicari R, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Cortigiani L, Picano E. The prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow reserve is not affected by

concomitant antiischemic therapy at the time of testing. American heart journal.

2008;156(3):573-9.

89. Meimoun P, Sayah S, Tcheuffa JC, Benali T, Luycx-Bore A, Levy F, et al.

Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2006;19(10):1220-8.

90. Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, Benali T, Luycx-Bore A, Levy F, et al. The

coronary flow reserve is transiently impaired in tako-tsubo cardiomyopathy: a prospective study using serial Doppler transthoracic echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2008;21(1):72-7.

91. Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. American heart journal. 1998;136(1):136-49.

92. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European heart journal. 2012;33(20):2569-619.

93. Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Sarembock IJ, Gimple LW.

Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction. New insights using myocardial contrast echocardiography. Circulation. 1994;89(6):2562-9.

94. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. Circulation. 1996;93(11):1993-9.

95. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. The Journal of clinical investigation. 1974;54(6):1496-508.

96. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*. 1980;62(5):945-52.
97. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986;73(3):418-27.
98. Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation*. 2004;109(3):310-5.
99. Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB, Firth BG, Willerson JT. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *The New England journal of medicine*. 1981;304(12):685-91.
100. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation*. 1996;94(6):1269-75.
101. Kawamoto T, Yoshida K, Akasaka T, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, et al. Can coronary blood flow velocity pattern after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty [correction of angiography] predict recovery of regional left ventricular function in patients with acute myocardial infarction? *Circulation*. 1999;100(4):339-45.
102. Kajiya F, Tsujioka K, Goto M, Wada Y, Chen XL, Nakai M, et al. Functional characteristics of intramyocardial capacitance vessels during diastole in the dog. *Circulation research*. 1986;58(4):476-85.
103. Yamamoto K, Ito H, Iwakura K, Shintani Y, Masuyama T, Hori M, et al. Pressure-derived collateral flow index as a parameter of microvascular dysfunction in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(5):1383-9.
104. Hozumi T, Kanzaki Y, Ueda Y, Yamamuro A, Takagi T, Akasaka T, et al. Coronary flow velocity analysis during short term follow up after coronary reperfusion: use of transthoracic Doppler echocardiography to predict regional wall motion recovery in patients with acute myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89(10):1163-8.

105. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Okamura A, Tanaka K, Nishida Y, et al. Assessing myocardial perfusion with the transthoracic Doppler technique in patients with reperfused anterior myocardial infarction: comparison with angiographic, enzymatic and electrocardiographic indices. *European heart journal*. 2004;25(17):1526-33.
106. Hirsch A, Nijveldt R, Haeck JD, Beek AM, Koch KT, Henriques JP, et al. Relation between the assessment of microvascular injury by cardiovascular magnetic resonance and coronary Doppler flow velocity measurements in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(23):2230-8.
107. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93(2):223-8.
108. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85(5):1699-705.
109. Yamamuro A, Akasaka T, Tamita K, Yamabe K, Katayama M, Takagi T, et al. Coronary flow velocity pattern immediately after percutaneous coronary intervention as a predictor of complications and in-hospital survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(24):3051-6.
110. Saraste A, Koskenvuo JW, Saraste M, Parkka J, Toikka J, Naum A, et al. Coronary artery flow velocity profile measured by transthoracic Doppler echocardiography predicts myocardial viability after acute myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(4):456-7.
111. Ueno Y, Nakamura Y, Kinoshita M, Fujita T, Sakamoto T, Okamura H. Can coronary flow velocity reserve determined by transthoracic Doppler echocardiography predict the recovery of regional left ventricular function in patients with acute myocardial infarction? *Heart (British Cardiac Society)*. 2002;88(2):137-41.
112. Villanueva FS. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2002;90(10a):38j-47j.

113. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1994;331(4):222-7.
114. Teunissen PF, Timmer SA, Danad I, de Waard GA, van de Ven PM, Raijmakers PG, et al. Coronary vasomotor function in infarcted and remote myocardium after primary percutaneous coronary intervention. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(19):1577-83.
115. McAlpine HM, Morton JJ, Leckie B, Rumley A, Gillen G, Dargie HJ. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *British heart journal*. 1988;60(2):117-24.
116. Marcus ML, Koyanagi S, Harrison DG, Doty DB, Hiratzka LF, Eastham CL. Abnormalities in the coronary circulation that occur as a consequence of cardiac hypertrophy. *The American journal of medicine*. 1983;75(3a):62-6.
117. Ito H, Iwakura K, Oh H, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, et al. Temporal changes in myocardial perfusion patterns in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. Their relation to myocardial viability. *Circulation*. 1995;91(3):656-62.
118. Neumann FJ, Kosa I, Dickfeld T, Blasini R, Gawaz M, Hausleiter J, et al. Recovery of myocardial perfusion in acute myocardial infarction after successful balloon angioplasty and stent placement in the infarct-related coronary artery. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(5):1270-6.
119. Teiger E, Garot J, Aptekar E, Bosio P, Woscoboinik J, Pernes JM, et al. Coronary blood flow reserve and wall motion recovery in patients undergoing angioplasty for myocardial infarction. *European heart journal*. 1999;20(4):285-92.
120. Sezer M, Umman B, Okcular I, Nisanci Y, Umman S. Relationship between microvascular resistance and perfusion in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Journal of interventional cardiology*. 2007;20(5):340-50.
121. Shintani Y, Ito H, Iwakura K, Kawano S, Tanaka K, Masuyama T, et al. Usefulness of impairment of coronary microcirculation in predicting left ventricular dilation after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2004;93(8):974-8.

122. Zhang YL, Wei M, Han BB, Xue XP, Zhang WX, Wang M. Coronary flow velocity pattern and recovery of regional left ventricular function: the relationship observed in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital.* 2010;37(2):166-71.
123. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovascular research.* 2001;50(1):151-61.
124. Stewart RE, Miller DD, Bowers TR, McCullough PA, Ponto RA, Grines CL, et al. PET perfusion and vasodilator function after angioplasty for acute myocardial infarction. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 1997;38(5):770-7.
125. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation.* 1989;80(3):458-65.
126. McLenachan JM, Williams JK, Fish RD, Ganz P, Selwyn AP. Loss of flow-mediated endothelium-dependent dilation occurs early in the development of atherosclerosis. *Circulation.* 1991;84(3):1273-8.
127. Kuo L, Davis MJ, Cannon MS, Chilian WM. Pathophysiological consequences of atherosclerosis extend into the coronary microcirculation. Restoration of endothelium-dependent responses by L-arginine. *Circulation research.* 1992;70(3):465-76.
128. Gewirtz H, Fischman AJ, Abraham S, Gilson M, Strauss HW, Alpert NM. Positron emission tomographic measurements of absolute regional myocardial blood flow permits identification of nonviable myocardium in patients with chronic myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 1994;23(4):851-9.
129. Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffman EJ, Ratib O, Phelps ME, et al. ¹³N ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers. Quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation.* 1989;80(5):1328-37.

130. Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(5):1032-42.
131. Koudstaal S, Jansen Of Lorkeers SJ, van Slochteren FJ, van der Spoel TI, van de Hoef TP, Sluijter JP, et al. Assessment of coronary microvascular resistance in the chronic infarcted pig heart. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2013;17(9):1128-35.
132. Vanhaecke J, Flameng W, Borgers M, Jang IK, Van de Werf F, De Geest H. Evidence for decreased coronary flow reserve in viable postischemic myocardium. *Circulation research*. 1990;67(5):1201-10.
133. Prech M, Grajek S, Marszalek A, Lesiak M, Jemielity M, Araszkiwicz A, et al. Chronic infarct-related artery occlusion is associated with a reduction in capillary density. Effects on infarct healing. *European journal of heart failure*. 2006;8(4):373-80.
134. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *The American journal of physiology*. 1999;277(6 Pt 2):H2363-72.
135. Shimada Y, Yoshiyama M, Tanaka H, Sato H, Yoshida K, Jissho S, et al. Convalescent stage coronary flow reserve and late myocardial morphologic outcomes in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2004;68(3):208-13.
136. Daimon M, Watanabe H, Yamagishi H, Muro T, Akioka K, Hirata K, et al. Physiologic assessment of coronary artery stenosis by coronary flow reserve measurements with transthoracic Doppler echocardiography: comparison with exercise thallium-201 single piston emission computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(5):1310-5.
137. Bax M, de Winter RJ, Koch KT, Schotborgh CE, Tijssen JG, Piek JJ. Time course of microvascular resistance of the infarct and noninfarct coronary artery following an anterior wall acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2006;97(8):1131-6.

138. Kloner RA, Arimie RB, Kay GL, Cannom D, Matthews R, Bhandari A, et al. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. *Coronary artery disease*. 2001;12(5):349-56.
139. Ruiz-Salmeron RJ, Goicolea J, Claro R, Mantilla R, Sanmartin M. [Relationship between coronary flow and viability in patients with myocardial infarction submitted to revascularization with stent. Assessment by Doppler guidewire]. *Revista espanola de cardiologia*. 2005;58(12):1420-7.
140. Beleslin B, Dobric M, Sobic-Saranovic D, Giga V, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, et al. Fractional flow reserve and myocardial viability as assessed by SPECT perfusion scintigraphy in patients with prior myocardial infarction. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2010;17(5):817-24.
141. Beleslin B, Ostojic M, Djordjevic-Dikic A, Vukcevic V, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. The value of fractional and coronary flow reserve in predicting myocardial recovery in patients with previous myocardial infarction. *European heart journal*. 2008;29(21):2617-24.
142. Van Herck PL, Paelinck BP, Haine SE, Claeys MJ, Miljoen H, Bosmans JM, et al. Impaired coronary flow reserve after a recent myocardial infarction: correlation with infarct size and extent of microvascular obstruction. *International journal of cardiology*. 2013;167(2):351-6.
143. Recchia F, Picano E. Rational basis of stress echocardiography. In: Picano E, editor. *Stress echocardiography*, 5ed: Springer; 2009. p. 43-55.
144. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MB, Umans VA, et al. Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(3):181-9.
145. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(1):30-6.

146. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2006;151(2):419-25.
147. Slart RH, Glauche J, Golestani R, Zeebregts CJ, Jansen JW, Dierckx RA, et al. PET and MRI for the evaluation of regional myocardial perfusion and wall thickening after myocardial infarction. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(6):1065-9.
148. Ascione L, De Michele M, Accadia M, Rumolo S, Sacra C, Alberta Ortali V, et al. Effect of acute hyperhomocysteinemia on coronary flow reserve in healthy adults. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(12):1281-5.
149. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O, Ozer I, Caliskan M, Gullu H, et al. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation*. 2007;115(5):593-9.
150. Galderisi M, de Simone G, Cicala S, Parisi M, D'Errico A, Innelli P, et al. Coronary flow reserve in hypertensive patients with hypercholesterolemia and without coronary heart disease. *American journal of hypertension*. 2007;20(2):177-83.
151. Miyazaki C, Takeuchi M, Yoshitani H, Otani S, Sakamoto K, Yoshikawa J. Optimum hypoglycemic therapy can improve coronary flow velocity reserve in diabetic patients: demonstration by transthoracic doppler echocardiography. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2003;67(11):945-50.
152. Kern MJ, Puri S, Bach RG, Donohue TJ, Dupouy P, Caracciolo EA, et al. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary artery stenting in patients: role of relative coronary reserve to assess potential mechanisms. *Circulation*. 1999;100(25):2491-8.
153. Kitabata H, Imanishi T, Kubo T, Takarada S, Kashiwagi M, Matsumoto H, et al. Coronary microvascular resistance index immediately after primary percutaneous coronary intervention as a predictor of the transmural extent of infarction in patients with ST-segment elevation anterior acute myocardial infarction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(3):263-72.

154. Voci P, Mariano E, Pizzuto F, Puddu PE, Romeo F. Coronary recanalization in anterior myocardial infarction: the open perforator hypothesis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(7):1205-13.
155. Youn HJ, Foster E. Demonstration of coronary artery flow using transthoracic Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(2):178-85.
156. Okamura A, Ito H, Iwakura K, Kawano S, Inoue K, Yamamoto K, et al. Usefulness of a new grading system based on coronary flow velocity pattern in predicting outcome in patients with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2005;96(7):927-32.
157. Hoffmann R, Haager P, Lepper W, Franke A, Hanrath P. Relation of coronary flow pattern to myocardial blush grade in patients with first acute myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89(10):1147-51.
158. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation*. 2001;103(2):184-7.
159. Hoffmann R, Lepper W, Heussen N, Elkelini M, Sieswerda GT, Kamp O, et al. Impact of flow level on coronary flow velocity pattern. A doppler flow study in patients with first acute myocardial infarction. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2004;20(1):27-35.
160. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(7):1479-85.
161. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation*. 2001;104(20):2401-6.
162. Nikolaidis LA, Doverspike A, Huerbin R, Hentosz T, Shannon RP. Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve coronary flow reserve in dilated cardiomyopathy by

- a bradykinin-mediated, nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation*. 2002;105(23):2785-90.
163. Sun BJ, Hwang E, Jang JY, Kim DH, Song JM, Kang DH. Effect of rosuvastatin on coronary flow reserve in patients with systemic hypertension. *The American journal of cardiology*. 2014;114(8):1234-7.
 164. Galli M, Marcassa C, Bolli R, Giannuzzi P, Temporelli PL, Imparato A, et al. Spontaneous delayed recovery of perfusion and contraction after the first 5 weeks after anterior infarction. Evidence for the presence of hibernating myocardium in the infarcted area. *Circulation*. 1994;90(3):1386-97.
 165. Wagdy HM, Christian TF. Determinants of infarct size in acute myocardial infarction in patients treated with reperfusion therapy. *Current opinion in cardiology*. 1996;11(4):369-77.
 166. Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, Hodge DO, Gersh BJ, Gibbons RJ. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic 99mTc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation*. 1995;92(3):334-41.
 167. Miller TD, Hodge DO, Sutton JM, Grines CL, O'Keefe JH, DeWood MA, et al. Usefulness of technetium-99m sestamibi infarct size in predicting posthospital mortality following acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1998;81(12):1491-3.
 168. Byrne RA, Ndrepepa G, Braun S, Tiroch K, Mehilli J, Schulz S, et al. Peak cardiac troponin-T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2010;106(9):1212-7.
 169. Gibbons RJ. Tc-99m SPECT sestamibi for the measurement of infarct size. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2011;16(3-4):321-31.
 170. Berti V, Sciagra R, Acampa W, Ricci F, Cerisano G, Gallicchio R, et al. Relationship between infarct size and severity measured by gated SPECT and long-term left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(6):1124-31.

SPISAK SKRAĆENICA

CFR	koronarna rezerva protoka
TEE	transezofagusna ehokardiografija
TDE	transtoraksna Doppler ehokardiografija
LAD	prednja descedentna koronarna arterije
IM	infarkt miokarda
DDT	dužina dijastolnog deceleracionog vremena
WMSI	indeks pokretljivosti zidova leve komore
EF	ejekciona frakcija
ESV	end-sistolni volumen
EDV	end-dijastolni volumen
LK	leva komora
Q	protok
PMO	procenat mikrovaskularnog oštećenja
CK	kreatin kinaza
FPD	procenat fiksnog perfuzionog defekta
SRS	suma rest skor
Bl_At	Bland-Altman
PET	perfuzionna emisiona tomografija

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Vojislav Giga, rođen je 20.11.1974. godine u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 1993. godine. Diplomirao je 2000. godine sa prosečnom ocenom tokom studija 9.66.

Od 2005. godine zaposlen je na Klinici za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije u službi neinvazivne dijagnostike. Oktobra 2006. godine je položio sa odličnim uspehom specijalistički ispit iz Interne medicine.

Januara 2005. godine je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu odbranio magistarsku tezu „Značaj stresne ehokardiografije u mitralnoj regurgitaciji“, pod mentorstvom Prof. Dr Bosiljke Vujisić-Tešić.

Septembra 2012. godine izabran je za kliničkog asistenta na predmetu Interna medicina.

Član je udruženja kardiologa Srbije, Član udruženja za medicinu sporta Srbije, Član evropskog udruženja kardiologa, Član evropske asocijacije za ehokardiografiju.

Dr Vojislav Giga je recenzent u više časopisa.

Dr Vojislav Giga do sada ima publikovano 30 radova u celini u časopisima sa SCI liste.

Govori engleski, nemački i italijanski jezik.

Oženjen je, otac dvoje dece.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Vojislav Giga

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

* Procena veličine infarkta miokarda analizom koronarnog protoka u bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije pomoću transtoraksne ehokardiografije

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.4.2016

 _____

Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Vojislav Giga

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada Procena veličine infarkta miokarda analizom koronarnog protoka u
bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije pomoću transtoraksne ehokardiografije

Mentor Prof. dr Ana Đorđević-Dikić

Potpisani Vojislav Giga

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.04.2016



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Procena veličine infarkta miokarda analizom koronarnog protoka u bazalnim i u uslovima maksimalne hiperemije pomoću transoraksne ehokardiografije

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

☒ 2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.04.2016



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.