

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Μη Συμπαγές Μυοκάρδιο: Σύγχρονη Θεώρηση, Κλινική και Απεικονιστική Προσέγγιση

ΔΗΜΗΤΡΗΣ Ζ. ΜΥΤΑΣ,¹ ΠΑΥΛΟΣ Ν. ΣΤΟΥΠΙΑΝΝΟΣ,¹ ΛΑΜΠΡΙΝΗ Κ. ΚΟΣΜΑ,² ΠΕΤΡΟΣ Γ. ΔΑΝΙΑΣ,^{3,4} ΒΛΑΣΣΗΣ Ν. ΠΥΡΓΑΚΗΣ¹

¹Καρδιολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου

²Ακτινολογικό τμήμα, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

³Τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης Μαγνητικής Τομογραφίας Καρδιάς, ΔΘΚΑ Υγεία, Μαρούσι

⁴Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Tufts, Βοστώνη ΗΠΑ

Λέξεις ευρετηρίου:
**Μυοκαρδιοπάθεια,
μη συμπαγές
μυοκάρδιο,
υπερηχοκαρδιογραφία,
μαγνητική
τομογραφία**

Παρουσιάζουμε την κλινική και διαγνωστική προσπέλαση ενός ασθενούς 58 ετών πάσχοντος από μη συμπαγές μυοκάρδιο που αφορά και τις δύο κοιλίες και ανασκοπείται η βιβλιογραφία αναφορικά με την παθολογική αυτή οντότητα. Το μη συμπαγές κοιλιακό μυοκάρδιο αποτελεί μια ιδιόζουσα μορφή συγγενούς μυοκαρδιοπάθειας που χαρακτηρίζεται από σπογγοειδή μορφολογία του μυοκαρδίου με έντονες δοκιδώσεις και βαθέα ενδιάμεσα κολποειδή. Η αιτιοπαθογένεια της νόσου αποδίδεται σε διαταραχή της ενδομυοκαρδιακής εμβρυογένεσης, που καταλήγει σε διακριτές ενδο- και επικαρδιακές στοιβάδες στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Καθώς η πρόγνωση των συμπτωματικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, κακοήθεις αρρυθμίες ή θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι δυσμενής, καθοριστική σημασία αποκτά η πρόωπη διάγνωση της νόσου. Αυτή επιτυγχάνεται κυρίως με το υπερηχοκαρδιογράφημα και συμπληρώνεται από τη μαγνητική τομογραφία και τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους. Η ορθή στρατηγική θεραπευτικής παρέμβασης θα πρέπει να καθορίζεται από την προσεκτική σταδιοποίηση του κινδύνου των ασθενών.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
5 Σεπτεμβρίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
13 Φεβρουαρίου 2007

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Δημήτρης Ζ. Μυτάς

Μαραθωνοδρόμων
105, 151 25 Μαρούσι
Αττικής
e-mail:
[dimitris-
myttas@hotmail.com](mailto:dimitris-myttas@hotmail.com)

Ασθενής ηλικίας 58 ετών προσήλθε στο έκτακτο καρδιολογικό ιατρείο του νοσοκομείου λόγω αισθήματος παλμών και θωρακικής δυσφορίας. Ο ασθενής έφερε τη διάγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας κορυφής από 15ετίας και κλινικά βρισκόταν σε καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II κατά NYHA. Το τελευταίο έτος παρουσίαζε όλο και συχνότερα επεισόδια αισθήματος παλμών με συνοδό προκάρδιο άλγος. Στην αρχική εξέταση η αρτηριακή πίεση ήταν 95/65 mmHg και οι σφυγμοί 140/λεπτό με πλήρη αρρυθμία. Υπήρχε κλινική σημειολογία αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας (σφαγιτιδική διάταση, λεπτοί υποτιρίζοντες μη μουσικοί ήχοι στις βάσεις των πνευμόνων και πρόσθετος τρίτος καρδιακός τόνος). Διεπιστώθη επίσης 2/6 συστολικό φύσημα στην εστία ακροάσεως της μιτροειδούς. Το

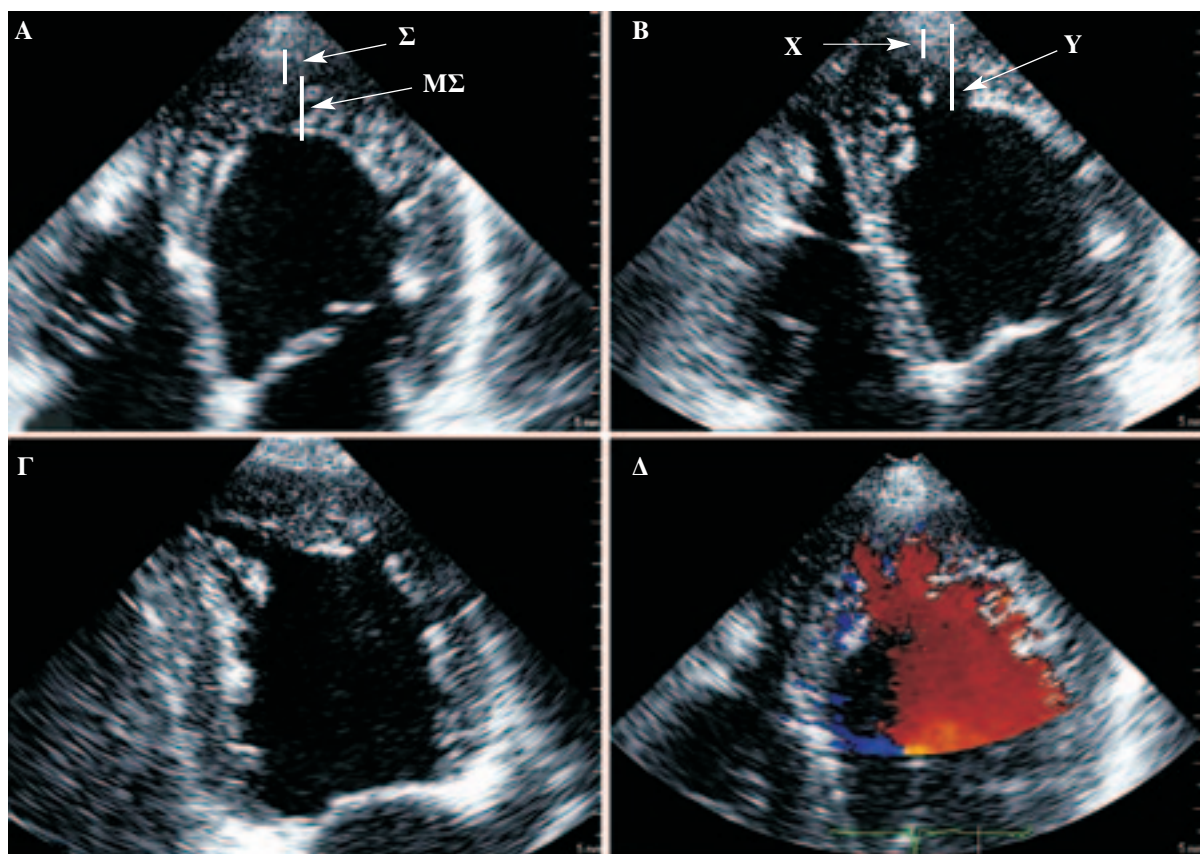
ηλεκτροκαρδιογράφημα 12-απαγωγών κατέδειξε κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση και εικόνα υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας (ΑΚ) με δευτερογενείς διαταραχές επαναπόλωσης. Η ακτινογραφία θώρακα έδειξε αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη και επίταση των πυλών και της βρογχαγγειακής σκιαογράφησης των πνευμόνων.

Ο ασθενής βελτιώθηκε γρήγορα με αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας και της κολπικής μαρμαρυγής, αρχικά με ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας με ενδοφλέβια διγοξίνη και εν συνεχεία με ανάταξη με αμιοδαρόνη ενδοφλεβίως.

Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, στην οποία ακολούθως υποβλήθηκε, κατέδειξε αύξηση των εσωτερικών διαστάσεων της ΑΚ με σοβαρά επηρεασμένη τη συστολική λειτουργία αυτής (κλάσμα

εξώθησης ~35%). Διεπιστώθη διάχυτη υποκινησία τοιχωμάτων, ιδίως στην καρδιακή κορυφή που ήταν σοβαρά υποκινητική έως ακινητική. Το τοίχωμα των κορυφαίων τμημάτων της ΑΚ παρουσίαζε έντονη δοκίδωση και ικανό αριθμό βαθέων εκκολπωμάτων, τα οποία όπως κατεδείχθη από την έγχρωμη Doppler χαρτογράφηση διατηρούσαν εμφανή επικοινωνία με την κοιλότητα. Η δεξιά κοιλία (ΔΚ) εμφάνιζε επίσης διάταση της κοιλότητας της και έντονη δοκίδωση κορυφής με σοβαρή συνοδό υποκινησία αυτής. Σε αμφότερες τις κοιλίες η σχέση του πάχους του δοκιδώδους προς το συμπαγές τμήμα του καρδιακού μυός στην τελοδοστολή υπολογίσθηκε σε $> 2:1$, ενώ κατά την τελοδιαστολή το πάχος του συμπαγούς στρώματος δεν υπερέβαινε το μισό του συνολικού μυοκαρδιακού τοιχώματος (Εικόνα 1). Από την υπόλοιπη δύο διαστάσεων μελέτη προέκυψε ότι: η αορτική ρίζα είχε φυσιολογικές διαστάσεις και η αορτική βαλβίδα ήταν τρίπτυχη, οι κολποκοιλιακές βαλβίδες παρουσίαζαν εκφυλιστικές αλλοιώσεις και ο αριστερός κόλπος

ήταν σοβαρά διατεταμένος, ενώ δεν ανιχνεύθηκε περικαρδιακή συλλογή. Η Doppler μελέτη και η έγχρωμη χαρτογράφηση ροής ανέδειξε μικρή ανεπάρκεια μιτροειδούς και τριγλώχινας. Δεν παρατηρήθηκε απόφραξη του χώρου εξόδου των κοιλιών, ούτε επικοινωνίες μεταξύ της συστηματικής και της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η μελέτη της διαστολικής λειτουργίας τόσο με το κλασσικό παλμικό (PWD) όσο και με το ιστικό Doppler (TD) ανέδειξε δυσλειτουργία τύπου ψευδοφυσιολογικής ροής. Ο λόγος της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας διαμιτροειδικής ροής (E) προς την πρώιμη διαστολική ταχύτητα (Em) του μιτροειδικού δακτυλίου ήταν 19 και η Em σαφώς επηρεασμένη (4,2 cm/sec). Με την TD απεικόνιση καταγράφηκε επιπλέον μειωμένη μέγιστη συστολική ταχύτητα (Sm) τόσο στη βάση του μιτροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο τοίχωμα (4,7 cm/sec) όσο και στη βάση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (3,1 cm/sec). Από την μελέτη της ΔΚ εμφανίστηκε επίσης μειωμένη η Sm στη βάση του τριγλωχινικού δακτυλίου στο ελεύ-



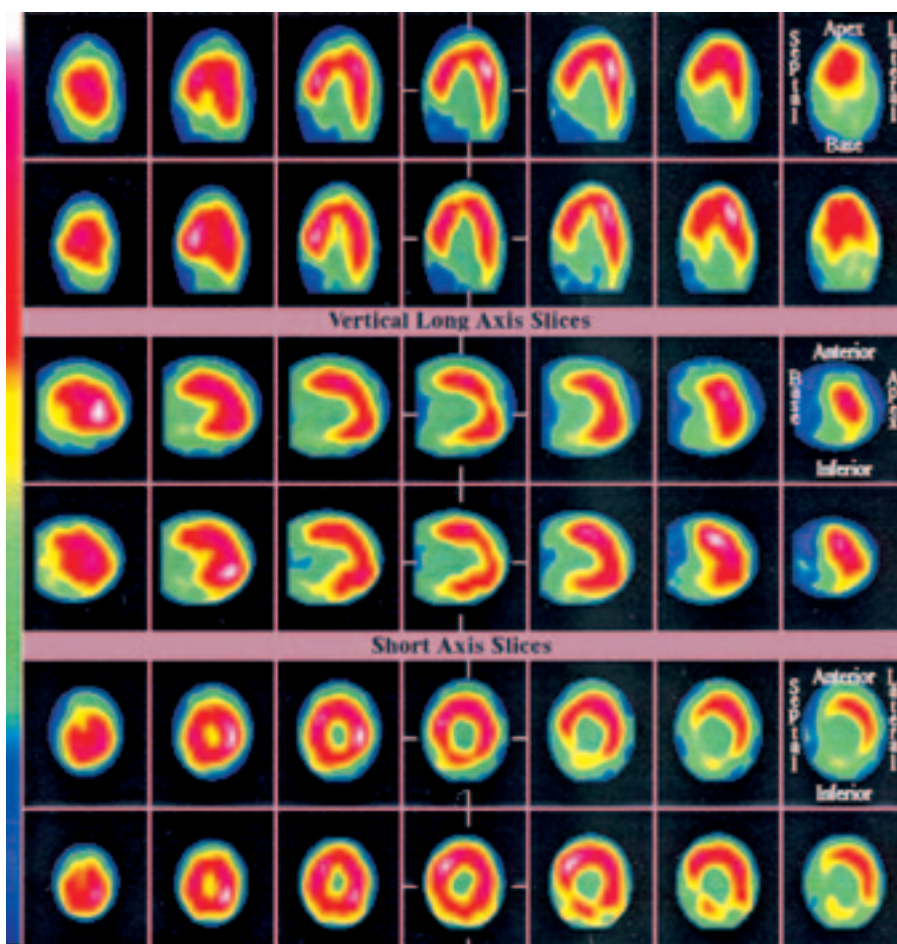
Εικόνα 1. Υπερηχοκαρδιογράφημα δύο διαστάσεων. Απεικονίζεται η σπογγώδης υφή του μυοκαρδίου αμφοτέρων των κοιλιών στην κορυφαία τομή των τεσσάρων (Α, Β) και δύο κοιλοτήτων (Γ). Με την εφαρμογή του έγχρωμου Doppler καταδεικνύεται αιματική ροή εντός των εκκολπωμάτων, σε συνέχεια με την κοιλότητα της αριστερής κοιλίας (Δ). Επίσης υποσημαίνεται η σχέση $X/Y \leq 0,5$ και $M\Sigma/\Sigma \geq 2$. X = η απόσταση από το επικάρδιο έως τη βάση των δοκιδώσεων, Y = η απόσταση από το επικάρδιο έως την κορυφή των δοκιδώσεων, Σ = συμπαγές μυοκαρδιακό στρώμα, ΜΣ = μη συμπαγές μυοκαρδιακό στρώμα

θερο τοίχωμα αυτής (9,8 cm/sec). Η δυσλειτουργία αμφοτέρων των κοιλιών επιβεβαιώθηκε και από τις εφαρμογές του TDI, Strain και Strain Rate. Το μέγιστο συστολικό Strain ήταν μειωμένο σε όλα τα τοιχώματα της αριστεράς και στο ελεύθερο πλάγιο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, ενώ εξίσου επηρεασμένο παρουσιάστηκε και το μέγιστο συστολικό κύμα του Strain Rate. Με βάση την ανωτέρω περιγραφείσα υπερηχοκαρδιογραφική εικόνα, ετέθη η υπόθεση της διάγνωσης του μη συμπαγούς μυοκαρδίου (ΜΣΜ).

Μετά την κλινική σταθεροποίηση του ασθενούς και προκειμένου να γίνει τεκμηρίωση της διάγνωσης και διαστρωμάτωση του κινδύνου, πραγματοποιήθηκε σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με δοκιμασία κοπώσεως που ανέδειξε φτωχή ανοχή στην κόπωση (επίτευξη μέγιστης καρδιακής συχνότητας στα πρώτα 3 λεπτά και διακοπή της δοκιμασίας λόγω δύσπνοιας), συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές και ριπή μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στην αποκατάσταση. Στο σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε διάταση της ΑΚ μετά την κόπωση με

τμηματικά ελλείμματα αιματώσεως (μερικά αναστρέψιμο έλλειμμα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το οπίσθιο-κατώτερο τοίχωμα, σταθερό έλλειμμα στην κορυφή και το κορυφαίο πρόσθιο τοίχωμα). (Εικόνα 2). Στο Holter 24ωρης ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης που ακολούθησε ο βασικός ρυθμός ήταν φλεβοκομβικός με συχνές έκτακτες υπερκοιλιακές και κοιλιακές συστολές (πάντοτε μονήρεις). Δεν καταγράφηκαν επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής ή επεισόδιο καρδιακής παύσης.

Ακολούθως ο ασθενής παρεπέμφθη για μαγνητική τομογραφία καρδιάς (MRI) προκειμένου να εκτιμηθεί εκτενέστερα η μορφολογία του μυοκαρδιακού τοιχώματος και η καρδιακή λειτουργικότητα, να αξιολογηθεί η δεξιά κοιλία και να αναζητηθούν τυχόν διαφεύγουσες συγγενείς ανωμαλίες, να διερευνηθούν τα στεφανιαία αγγεία και να γίνει έλεγχος βιωσιμότητας. Η MRI μελέτη επιβεβαίωσε τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα που αφορούσαν την μυοκαρδιακή μορφολογία και λειτουργία, υποστηρίζοντας τη διάγνωση του μη συμπαγούς μυοκαρδίου



Εικόνα 2. Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου. Παρατηρείται διάταση της αριστεράς κοιλίας μετά την κόπωση και τμηματικά ελλείμματα αιματώσεως (μερικά αναστρέψιμο έλλειμμα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το οπίσθιο-κατώτερο τοίχωμα, σταθερό έλλειμμα στην κορυφή και το κορυφαίο πρόσθιο τοίχωμα).

αμφοτέρων των κοιλιών ενώ δεν διαπίστωσε άλλες δομικές καρδιακές ανωμαλίες (Εικόνα 3). Κατά τη μαγνητική στεφανιογραφία στα εγγύς τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών δεν απεικονίστηκαν εστιακές ή διάχυτες απώλειες σήματος που να συνιστούν την ύπαρξη σημαντικής αθηροσκληρυντικής νόσου. Η μελέτη βιωσιμότητας με παραμαγνητικό σκιαγραφικό (γαδολίνιο) έδειξε υπερενίσχυση του σήματος στην ενδοκαρδιακή στιβάδα του κορυφαίου τμήματος και των δύο κοιλιών, με ηπιότερη επίταση στη μέση μυοκαρδιακή στιβάδα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του κορυφαίου προσθίου τοιχώματος. Με βάση όλα τα ανωτέρω δεδομένα και προκειμένου να αποκλεισθεί οριστικά η συνύπαρξη πιθανής υποκείμενης στεφανιαίας νόσου, προγραμματίστηκε η διενέργεια στεφανιογραφικού έλεγχου. Ο ασθενής όμως αρνήθηκε επανειλημμένα να υποβληθεί σε καθετηριασμό, παρά τις επίμονες ιατρικές συστάσεις. Έτσι η διάγνωση του μεμονωμένου ΜΣΜ στηρίχθηκε στα ισχυρά ηχοκαρδιογραφικά κριτήρια και την επιβεβαίωση της σπογγώδους μυοκαρδιακής δομής από την μαγνητική τομογραφία η οποία τουλάχιστον δεν διαπίστωσε αθηρωματική νόσο στα εγγύς τμήματα των στεφανιαίων αγγείων.

Ο ασθενής έξι μήνες αργότερα, με τη διάγνωση πλέον του ΜΣΜ, συνεχίζει να είναι σταθεροποιημένος, σε καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II κατά NYHA, ενώ παρακολουθείται στα τακτικά καρδιολογικά ιατρεία. Εξακολουθεί να βρίσκεται υπό την αρχικά χορηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή (ανταγωνιστή του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης, β-αναστολέα, αμιοδαρόνη, ουαφαρίνη) και παρατηρείται μια ικανοποιητική βελτίωση της ικανότητάς του για άσκηση. Στο Holter ρυθμού δεν ανιχνεύονται κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες παρά μόνο βραχεία

επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής. Λείπουν λοιπόν για την ώρα οι ενδείξεις για περισσότερο επιθετική θεραπευτική προσέγγιση.

Αναζητώντας την πιθανότητα οικογενούς χαρακτηρισμού της νόσου λήφθηκε λεπτομερές ιστορικό από όλους τους συγγενείς α' βαθμού του ασθενούς, οι οποίοι υποβλήθηκαν εν συνεχεία σε ηλεκτροκαρδιογραφικό και υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο χωρίς να ανιχνευθεί οποιοδήποτε στοιχείο που να υποδηλώνει υποκλινική έστω μορφή της νόσου.

Συζήτηση - βραχεία ανασκόπηση

Το ΜΣΜ αποτελεί μια σπάνια μορφή συγγενούς μυοκαρδιοπάθειας που ακόμη δεν έχει ταξινομηθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.¹ Αποδίδεται σε διαταραχή της ενδομυοκαρδιακής εμβρυογένεσης και το κύριο χαρακτηριστικό της είναι η παρουσία πολυάριθμων βαθέων κολποειδών μεταξύ εκσεσημασμένων δοκιδώσεων στο μυοκάρδιο των κοιλιών τα οποία και επικοινωνούν άμεσα με την κοιλότητα. Μπορεί να συνδυάζεται ή όχι με την παρουσία άλλων συγγενών καρδιοπαθειών οπότε ονομάζεται μη-μεμονωμένο (μηΜ-ΜΣΜ) ή μεμονωμένο (Μ-ΜΣΜ) μη συμπαγές μυοκάρδιο αντίστοιχα. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1984 σαν ενδιαφέρον περιστατικό από τους Engberding et al.² Οι αρχικές σειρές που μελετήθηκαν αφορούσαν μόνο παιδιατρικούς ασθενείς μέσης ηλικίας διάγνωσης 7 έτη, αλλά οι μετέπειτα ανακοινώσεις συμπεριέλαβαν ενήλικες έως και ηλικιωμένους ασθενείς. Ο επιπολασμός της στο γενικό παιδικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 1,3%,³ ενώ θεωρείται υπεύθυνη για ποσοστό 9,5% του συνόλου των μυοκαρδιοπαθειών της παιδικής ηλικίας.⁴ Στους ενήλικες πιστεύεται ότι κυμαίνεται στο 0,014%



Εικόνα 3. Μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Α) Διαστολική εικόνα κατά τον άξονα των 4-κοιλοτήτων. Στα κορυφαία τμήματα της δεξιάς (ΔΚ) και της αριστεράς κοιλίας (ΑΚ) απεικονίζονται έντονες δοκιδώσεις (βέλη). Β) Διαστολική και Γ) συστολική εικόνα της ΑΚ κατά τον άξονα 2-κοιλοτήτων. Η έντονη δοκιδωση στην κορυφή σημειώνεται με βέλη. ακ = αριστερός κόλπος.

των ασθενών που προσέρχονται στο υπερηχοκαρδιογραφικό εργαστήριο.⁵ Στην πραγματικότητα όμως είναι αδιευκρίνιστος και μάλλον υποτιμάται γιατί ουσιαστικά τα ανωτέρω ποσοστά αναφέρονται σε πληθυσμό ατόμων που καταφεύγουν σε ιατρική βοήθεια λόγω ανώμαλων ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων ή συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας και εξαιρεί τις υποκλινικές μορφές της νόσου. Έτσι υπολογίζεται ότι μάλλον αφορά ποσοστό 0,05% του ενήλικου γενικού πληθυσμού.⁶ Το ανδρικό φύλο φαίνεται ότι επηρεάζεται συχνότερα από τη νόσο.

Γενετική

Περιγράφονται τόσο σποραδικές όσο και οικογενείς μορφές της νόσου. Μέχρι σήμερα υπεύθυνα γονίδια για τις σποραδικές μορφές δεν έχουν ανευρεθεί, ενώ έχουν ταυτοποιηθεί για κάποιες από τις οικογενείς. Η κληρονομικότητα είναι είτε αυτοσωμική είτε υπολειπόμενη. Ένα ετερογενές γενετικό υπόστρωμα ενοχοποιείται για την εμφάνιση του M-MΣΜ ή του μηM-MΣΜ. Στα παιδιά κυρίως και σπανιότερα στους ενήλικες, M-MΣΜ μπορεί να εμφανισθεί σαν εκδήλωση του σπανίου φυλοσύνδετου πολυσυστηματικού συνδρόμου Barth, που οφείλεται σε μετάλλαξη στο G4.5 γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεϊνική ομάδα tafazzin.⁷ Άλλες μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα Xq28 του ιδίου γονιδίου προκαλούν M-MΣΜ στα πλαίσια γενικευμένων μυοπαθειών (σύνδρομο Emery-Dreifuss, μυοπάθεια μυϊκών σωληναρίων).⁸ Στους ενήλικες για το μηM-MΣΜ έχουν ενοχοποιηθεί μεταλλάξεις στα γονίδια a-dystrobrevin και CSX, ενώ μεταλλάξεις στα γονίδια λαμίνης A/C, Cypher/ ZASP και στο χρωμόσωμα 11q15 θεωρούνται υπεύθυνες για το M-MΣΜ.^{9,10,11} Οι τελευταίες πρωτεΐνες αποτελούν καθοριστικά συστατικά στοιχεία του εξωκυττάρου συμπλέγματος των μυοκαρδιακών κυττάρων. Ιδιαίτερα ελκυστική είναι η παρατήρηση ότι το πλείστο των ανακοινώσεων που διερευνούν το γενετικό υπόστρωμα της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας συμφωνούν ότι και αυτή οφείλεται σε μεταλλάξεις που επηρεάζουν την αρχιτεκτονική δομή του κυτταρικού σκελετού του μυοκαρδίου.¹² Αυτό συνάδει με την κλινική διαπίστωση ότι αρκετοί από τους συγγενείς ασθενών με MΣΜ πάσχουν από διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.¹³

Παθολογική ανατομία και παθοφυσιολογία

Το MΣΜ πιστεύεται ότι οφείλεται σε διακοπή της φυσιολογικής εξέλιξης της διάπλασης του μυοκαρδίου κατά την εμβρυογένεση.¹⁴ Νωρίς κατά την ενδομήτριο ζωή το μυοκάρδιο είναι ελάχιστα και αδύκιμα συμπα-

γές. Η υφή του είναι σπογγώδης και η αιμάτωση του πραγματοποιείται όχι διαμέσου οριστικών αγγειακών δομών αλλά από τα πολυάριθμα κολποειδή που το συνδέουν άμεσα με τις καρδιακές κοιλότητες. Η μετάπτωση του μυοκαρδίου από την ήδη περιγραφείσα σπογγώδη μη συμπαγή δομή στη γνωστή στέρεα ομογενή συμπαγή μορφή του ενήλικα αρχίζει να επισυμβαίνει περί την πέμπτη έως όγδοη εβδομάδα της κύησης. Η διεργασία δε αυτή βαίνει προοδευτικά από το επικάρδιο προς το ενδοκάρδιο, από τη βάση της καρδιάς προς την κορυφή και από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα στο πλάγιο (ελεύθερο) τοίχωμα. Ταυτόχρονα τα διάμεσα κολποειδή μετατρέπονται σε τριχοειδικά αγγεία του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου και αναλαμβάνουν οριστικά πλέον την άρδευση του ώριμου μυοκαρδίου.¹⁵

Το μηM-MΣΜ συνδυάζεται και με άλλες συγγενείς καρδιοπάθειες οι συχνότερες των οποίων είναι η απόφραξη του χώρου εξόδου της ΔΚ ή της ΑΚ, η μεσοκολπική και η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, οι σύμπλοκες συγγενείς κυανατικές καρδιοπάθειες και οι συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων. Η ανώμαλη πρόοδος της μυοκαρδιακής ωρίμανσης δεν είναι πλήρως κατανοητή σε αυτές τις περιπτώσεις και εικάζεται ότι μηχανισμοί υπερφόρτισης πίεσης σε συνάρτηση με την παρουσία ισχαιμίας είναι ικανοί να οδηγήσουν στην παραμονή διάμεσων βαθέων κολποειδών που επικοινωνούν τόσο με την καρδιακή κοιλότητα όσο και με τη στεφανιαία κυκλοφορία.¹⁶ Αντιθέτως στο M-MΣΜ, που αναφέρθηκε κατ' αρχήν από τον Chin et al το 1990,¹⁴ διαπιστούται επικοινωνία των κολποειδών μόνο με την καρδιακή κοιλότητα και όχι τη στεφανιαία κυκλοφορία. Η συμμετοχή της ΔΚ περιγράφεται σε λιγότερους από τους μισούς ασθενείς και μάλιστα αμφισβητείται έντονα από αρκετούς συγγραφείς. Ο λόγος είναι ο δύσκολος διαχωρισμός του υψηλού βαθμού δοκίδωσης μυοκαρδίου της φυσιολογικής ΔΚ από την παθολογική μη συμπαγή ΔΚ.⁶

Ιστολογία

Το κοινό χαρακτηριστικό της ιστολογικής εικόνας όλων των αναφερθέντων περιπτώσεων MΣΜ είναι η διάχυτη παρουσία διάμεσης ίνωσης σε συνδυασμό με ενδομυοκαρδιακή πάχυνση και υπενδοκαρδιακή ινοελάστωση. Μάλιστα οι περισσότεροι συμφωνούν στην ανίχνευση νεκρωτικών περιοχών εντός των μη συμπαγών μυοκαρδιακών ζωνών.^{6,17}

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα των ασθενών με MΣΜ κινείται σε

τρεις κυρίως άξονες: καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, εμβολικά επεισόδια. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων εξαρτάται συνήθως από τον αριθμό των μυοκαρδιακών τμημάτων στα οποία επεκτείνεται η νόσος.

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί την κύρια κλινική έκφραση της νόσου τόσο σε συχνότητα όσο και σε σοβαρότητα. Οι τρεις μεγαλύτερες σειρές ενηλίκων ασθενών υπολογίζουν την επίπτωσή της στο 53 έως 67%,^{5,6,13} συμφωνώντας με εκείνη που έχει ανακοινωθεί πρωτύτερα σε παιδιατρικές σειρές.^{3,7,14} Τα ευρήματα ποικίλουν από ασυμπτωματική δυσλειτουργία της ΑΚ έως συμφορητική ΚΑ. Τόσο η διαστολική όσο και η συστολική λειτουργία εμφανίζονται εμφανώς επηρεασμένες. Η μεν πρώτη οφείλεται σε διαταραχή της χάλασης και περιορισμό της πλήρωσης των κοιλιών, προφανώς λόγω των πολυάριθμων εκσεσημασμένων δοκιδώσεων. Η δεύτερη αποδίδεται σε πολλαπλούς παράγοντες, ο κυριότερος των οποίων είναι η υπενδοκάρδια ισχαιμία. Η παρατηρηθείσα μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας προκαλείται από τη διαταραγμένη μικροκυκλοφορία, απουσία σοβαρής στεφανιαίας επικαρδιακής στένωσης. Πιθανολογείται ότι το στεφανιαίο αγγειακό δίκτυο, όχι μόνο αποτυγχάνει να ακολουθήσει σε ανάπτυξη την υπέρμετρη αύξηση της μυοκαρδιακής μάζας επί ΜΣΜ, αλλά επιπλέον συνθλίβεται από αυτό κατά τη συστολή.¹⁸ Άλλοι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την ΚΑ είναι η μεγαλύτερη εξάρτηση του ΜΣΜ από τον αερόβιο μεταβολισμό, η αυξημένη ευαισθησία του στην κατεχολαμινική διέγερση, η μειωμένη δραστηριότητα της ΑΤΡ-άσης της μυοσίνης που οδηγεί σε καταστολή της έντασης μυϊκής συστολής.¹⁹

Η εμφάνιση αρρυθμιών είναι λιγότερο συχνή από την ΚΑ στους ασθενείς με ΜΣΜ (ανακοινώνονται ποσοστά 20 έως 41% στους ενήλικες). Αυτές μπορεί να είναι έκτακτες υπερκοιλιακές ή κοιλιακές συστολές, παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής ή τέλος κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ευθύνεται για το μισό σχεδόν των θανάτων ασθενών πασχόντων από ΜΣΜ.^{6,14,20}

Τα θρομβοεμβολικά συμβάματα (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερικές συστηματικές εμβολές, πνευμονική εμβολή) που συναντώνται επίσης σπανιότερα από την ΚΑ (ποσοστά 4 έως 24%),^{6,13} οφείλονται προφανώς στην ανάπτυξη θρόμβων εντός της σπογγώδους μυοκαρδιακής δομής, στην έκπτωση της συστολικής λειτουργίας ή στην ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής.

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι στις περιπτώσεις που το ΜΣΜ εντάσσεται στα πλαίσια γενικευμένων συνδρόμων οφειλομένων σε γενετικές ανωμαλίες, η

κλινική εικόνα, ιδίως των παιδιατρικών ασθενών, συνοδεύεται από νευρομυϊκές ανωμαλίες και δυσμορφίες προσώπου.²¹

Διάγνωση

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα, παρά το γεγονός ότι δεν εμφανίζει ειδικές αλλοιώσεις, στην πλειονότητα των ασθενών είναι μη φυσιολογικό (υπερτροφία ΑΚ, διαταραχές επαναπόλωσης και διαταραχές του ST διαστήματος, αριστερός άξονας, διαταραχές ενδοκοιλιακής και κολποκοιλιακής αγωγής) και είναι αυτό που οδηγεί πολλές φορές τους ασθενείς σε περαιτέρω διερεύνηση.

Η διάγνωση όμως του ΜΣΜ βασίζεται κυρίως στο υπερηχοκαρδιογράφημα. Με τη δύο διαστάσεων ηχοκαρδιογραφική μελέτη γίνονται εμφανείς αρχικά οι πολλαπλές δοκιδώσεις και τα βαθιά κολποειδή του μυοκαρδιακού τοιχώματος και ακολούθως με την εφαρμογή του έγχρωμου Doppler απεικονίζεται ροή εντός των εκκολπωμάτων κατά συνέχεια με την κοιλική κοιλότητα. Τα μυοκαρδιακά τμήματα της ΑΚ που ανιχνεύονται με σπογγώδη υφή επί ΜΣΜ είναι κατά σειρά συχνότητας η κορυφή, το μέσο κατώτερο και το μέσο πλάγιο τοίχωμα. Έχουν προταθεί δύο διαφορετικές μέθοδοι ποσοτικοποίησης της ανίχνευσης του ΜΣΜ. Η πρώτη από αυτές αξιολογεί το λόγο της απόστασης από το επικάρδιο έως τη βάση των δοκιδώσεων (X) προς την απόσταση από το επικάρδιο έως την κορυφή των δοκιδώσεων (Y). Οι μετρήσεις λαμβάνονται στην παραστερνική κατά το βραχύ άξονα και στις κορυφαίες τομές, κατά την τελοδιαστολή και ο λόγος X/Y πρέπει να είναι $\leq 0,5$.¹⁴ Η δεύτερη εκτιμά τη σχέση του μη συμπαγούς (ΜΣ) προς το συμπαγές (Σ) στρώμα, στην παραστερνική κατά το βραχύ άξονα τομή, κατά την τελοσυστολή. Η σχέση αυτή θα πρέπει να υπερβαίνει το 2 ($\text{ΜΣ}/\Sigma > 2$).²² Σε πρόσφατη δημοσίευση προτείνεται ως ασφαλέστερη η αξιολόγηση του ΜΣΜ κατά την τελοδιαστολή, με τη χρήση της σχέσης $\text{X}/\text{Y} \leq 0,33$.³ Τέλος, η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη δύναται να ολοκληρωθεί με την εφαρμογή των νεότερων τεχνικών (ιστικό Doppler και τα παράγωγα αυτού, Strain και Strain Rate). Με αυτές αξιολογείται περαιτέρω η λειτουργικότητα του πάσχοντος μυοκαρδίου και λαμβάνονται πρώιμα σημαντικές πληροφορίες που αφορούν την πρόγνωση των ασθενών.³

Όσον αφορά τη δεξιά κοιλία και δη την κορυφή της, αυτή φέρεται ότι προσβάλλεται σπανιότερα από την ΑΚ, σε ποσοστό περίπου 40%.¹⁶ Αν και έχει αναφερθεί η προσβολή της τόσο σε κλινικές μελέτες όσο και σε νεκροτομικές παρατηρήσεις, ικανά και ασφαλή διαγνωστικά υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια

δεν έχουν μέχρι τώρα θεσπιστεί. Ο λόγος είναι αφενός μεν η ιδιόμορφη ανατομία και η γνωστή δυσκολία ακριβούς απεικόνισής της από το υπερηχοκαρδιογράφημα και αφετέρου η «φυσιολογική» αυξημένη δοκίδωση που παρουσιάζεται ακόμα και σε υγιή άτομα. Εκτός όμως από τη ΔΚ, προβληματική καθίσταται αρκετές φορές και η απεικόνιση της ΑΚ όταν η ποιότητα της ηχοκαρδιογραφικής εικόνας είναι κακή (φτωχό ακουστικό παράθυρο) ή όταν προκύπτουν προβλήματα διαφορικής διάγνωσης του ΜΣΜ από την κορυφαία υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, την ενδοκαρδιακή ινοελάσωση, τους καρδιακούς όγκους ή θρόμβους ή ακόμα και από φυσιολογικά άτομα με εκσεσημασμένη δοκίδωση κορυφής. Αναφερόμενοι στην τελευταία περίπτωση, αξίζει να αναφερθεί ότι σε ποσοστό 70% περίπου των φυσιολογικών καρδιών που νεκροτομούνται ανευρίσκεται κάποιου βαθμού μη συμπαγές στρώμα μυοκαρδίου.²³ Σε όλες αυτές τις καταστάσεις καθοριστική είναι η συμβολή της ηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης στη διάγνωση, με τη χρήση σκιαγραφικών μέσων.²⁴

Εναλλακτική λύση αποτελεί η μαγνητική τομογραφία (MRI), απεικονιστική μέθοδος ικανή να προσφέρει καθοριστική βοήθεια περαιτέρω διερεύνησης και ακριβούς διάγνωσης της νόσου. Η MRI χαρακτηρίζεται ικανοποιητικά και με μεγάλη αξιοπιστία την μυοκαρδιακή δομή και λειτουργία της αριστερής αλλά και της δεξιάς κοιλίας. Μια σχέση ΜΣ/Σ μυοκάρδιο > 2,3 στη διαστολή προτείνεται σαν ασφαλές ποσοτικό διαγνωστικό κριτήριο ΜΣΜ.²⁵ Επιπλέον, η MRI δύναται να αναγνωρίσει τις συνοδές συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες (αποκλείοντας έτσι την περίπτωση του μηΜ-ΜΣΜ), αλλά και να αναδείξει τμηματικά ελλείματα αιμάτωσης ή μυοκαρδιακές ουλές (μελέτη βιωσιμότητας με γαδολίνιο).

Η αξονική τομογραφία έχει χρησιμοποιηθεί πολύ περιορισμένα και μάλλον δεν πρόκειται να ισχυροποιησει περαιτέρω τη θέση της στη διάγνωση του ΜΣΜ. Η επεμβατική αξιολόγηση του ΜΣΜ με κοιλιογραφία χρησιμοποιείται πλέον μόνο προς αποκλεισμό ή επιβεβαίωση συνυπάρχουσας καρδιακής παθολογίας και όχι για τη διάγνωση του. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων και το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο-201 είναι απεικονιστικές μέθοδοι, οι οποίες εκτιμούν ποσοτικά τη μυοκαρδιακή αιματική ροή και τη στεφανιαία εφεδρεία αναδεικνύοντας έτσι τη διαταραγμένη μικροκυκλοφορία επί ΜΣΜ, που θεωρείται υπεύθυνη για τις τμηματικές διαταραχές της συσταλτικότητας αλλά και τη σφαιρική έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας.¹⁸

Θεραπεία

Η αντιμετώπιση των ασθενών με ΜΣΜ κατευθύνεται πρωταρχικά στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε οποιοδήποτε στάδιο και αν βρίσκεται αυτή: από την ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας έως τη βαριά συμφορητική ΚΑ. Οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και οι β-αποκλειστές αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους της φαρμακευτικής προσέγγισης, ενώ ο επανασυγχρονισμός της ΑΚ (αμφικολιακή βηματοδότηση) επιχειρείται όταν τα συμπτώματα της ΚΑ αποτύχουν να ελεγχθούν. Η σκέψη της μελλοντικής προοπτικής μεταμόσχευσης καρδιάς θα πρέπει να υπάρχει πάντα κατά νου και επί εμφανίσεως των αναλόγων ενδείξεων οι ασθενείς να εντάσσονται πρώιμα σε λίστα μεταμόσχευσης. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην πρόληψη του αφνίδιου καρδιακού θανάτου. Έτσι εκτός από τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού (για ανίχνευση συγκοπτικών επεισοδίων) απαιτείται παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού (ΗΚΓ περιπατητική καταγραφή) ανά τακτά χρονικά διαστήματα για πιθανή ταυτοποίηση κακόηθων κοιλιακών αρρυθμιών και αναλόγως των ευρημάτων διερευνάται η πιθανότητα εμφύτευσης απινιδωτή. Για την αποφυγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της αντιπηκτικής αγωγής. Κάποιοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η χορήγηση της έχει θέση στη θεραπεία όλων των ασθενών με ΜΣΜ,^{5,6} ενώ άλλοι είναι περισσότερο επιφυλακτικοί συνιστώντας την μόνο επί κολπικής μαρμαρυγής, σοβαρά επηρεασμένης συστολικής λειτουργίας ή ιστορικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου.¹³ Τέλος, εξαιτίας του ισχυρού γενετικού υποστρώματος των οικογενών μορφών της νόσου, όλοι οι συγγενείς α' βαθμού επιβάλλεται να ελέγχονται λεπτομερώς κλινικά αλλά κυρίως υπερηχοκαρδιογραφικά, γιατί έχει αποδειχθεί ότι μια μακρά σιωπηλή ασυμπτωματική περίοδος της νόσου υφίσταται προ της κλινικής εκδήλωσης της ΚΑ.¹⁰

Πρόγνωση

Η πρόγνωση των ασθενών με ΜΣΜ δεν είναι ευνοϊκή, αν και οι αρχικές ανακοινώσεις ήταν ιδιαίτερα απαισιόδοξες (θάνατος ή μεταμόσχευση καρδιάς εντός 44-72 μηνών σε ποσοστά 46 έως 59%).^{5,6} Οι πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα ποσοστά θανάτου ή μεταμόσχευσης στην 4ετία κυμαίνονται από 3 έως 7%.^{3,13} Η ανωτέρω διαφορά αποδίδεται κυρίως στα διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά του μελετηθέντος δείγματος ασθενών, αφού στις σύγχρονες μελέτες οι ενήλικες ασθενείς ήταν νεώτεροι και η νόσος περισσότερο υποκλινική. Η πρωιμότερη διάγνωση οφείλε-

ται αφενός στην ενημέρωση του ιατρικού κόσμου που αναγνωρίζει τη νόσο συχνότερα και αφετέρου στην πρόοδο των μη επεμβατικών διαγνωστικών μέσων που καθιστούν ικανή τη διάγνωση του ΜΣΜ σε πρώιμα ασυμπτωματικά στάδια στους ενήλικες ή σε κάποιες περιπτώσεις ακόμα και στην ενδομήτριο ζωή.²¹ Συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως ο βαθμός αύξησης της τελοδιαστολικής διαμέτρου της ΑΚ κατά την αρχική διάγνωση, η κατηγορία ΝΥΗΑ ΙΙΙ/ΙV, η παρουσία χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής, η διάταση του αριστερού κόλπου, η ανίχνευση LBBB ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στο ΗΚΓ επιβαρύνουν την πρόγνωση και συχνά συνδυάζονται με θανατηφόρα εξέλιξη.^{6,26} Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος φαίνεται γενικά να αυξάνει σημαντικά στις συμπτωματικές μορφές της νόσου και με την πρόοδο της ηλικίας των ασθενών.

Συμπεράσματα

Το μη συμπαγές μυοκάρδιο αποτελεί μία όχι ιδιαίτερα συχνή μορφή μυοκαρδιοπάθειας που όμως έχει δυσμενή πρόγνωση. Αυξημένη προσοχή απαιτείται από τον ιατρικό πληθυσμό όσον αφορά την κλινική υποψία της νόσου. Επιπλέον, απαραίτητη είναι η γνώση των απεικονιστικών μορφολογικών χαρακτηριστικών της, καθώς η αλματώδης τεχνολογική εξέλιξη καθιστά ευκολότερη μεν τη διαγνωστική της προσέγγιση, οδηγεί όμως εύκολα σε υπερδιάγνωση και σύγχυση με άλλες νοσολογικές καρδιακές οντότητες ή ακόμα και φυσιολογικές παραλλαγές. Η εντατικοποιημένη θεραπευτική αντιμετώπιση θα πρέπει να καθορίζεται από την προσεκτική σταδιοποίηση κινδύνου των ασθενών. Πρόοδοι αναφορικά με την αιτιολογία, το γενετικό υπόστρωμα, τη διάγνωση και την πρόγνωση της νόσου αναμένεται να οδηγήσουν στα επόμενα χρόνια σε καθοριστικές εξελίξεις των γνώσεών μας πάνω στην παθοφυσιολογία της νόσου και να επαυπροσδιορίσουν τη θεραπευτική προσέγγισή της.

Βιβλιογραφία

- Richardson P, Mc Kenna W, Bristow M, et al: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
- Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1733.
- Lilje C, Razeq V, Joyce J, et al: Complications of non compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1855-1860.
- Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, et al: The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1639-1646.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, et al: Isolated noncompaction

- of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 26-31.
- Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al: Long-term follow up of 34 adults with isolated left ventricular non-compaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 493-500.
- Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al: Novel gene mutations in patients with left ventricular non compaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001; 103: 1256-1263.
- Zambrano E, Marshalko SJ, Jaffe CC, et al: Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: clinical and molecular aspects of a rare cardiomyopathy. *Lab Invest* 2002; 82: 117-122.
- Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, et al: Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non compaction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2014-2027.
- Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, et al: Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular non compaction associated with lamin A/C mutations. *Am J Cardiol* 2004; 94: 50-54.
- Sasse-Klaassen S, Probst S, Gerull B, et al: Novel gene locus for autosomal dominant left ventricular noncompaction maps to chromosome 11q15. *Circulation* 2004; 109: 2720-2723.
- Shaw T, Elliott P, McKenna WJ. Dilated cardiomyopathy: a genetically heterogeneous disease. *Lancet* 2002; 360: 654-655.
- Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, et al: Natural history and familiar characteristics of isolated left ventricular non compaction. *Eur Heart J* 2005; 26: 187-192.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al: Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation* 1990; 82: 507-513.
- Collins P: Embryology: development of the heart, In Williams PL (ed): *Gray's Anatomy*, 38th edition. Churchill Livingstone, London, 1995; p 182.
- Weiford B, Subbarao V, Mulhern K: Non compaction of the ventricular myocardium. *Circulation* 2004; 109: 2965-2971.
- Finsterer J, Stollberger C, Feichtinger H: Histological appearance of left ventricular hypertrabeculation noncompaction. *Cardiology* 2002; 98: 162-164.
- Ichida F, Hanamichi Y, Miyawaki T, et al: Clinical features of isolated non compaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 233-240.
- Ostadal B: Comparative aspects of the cardiac blood supply. *Advances Organ Biol* 1999; 7: 91-100.
- Rigopoulos A, Rizos IK, Aggeli C, et al: Isolated left ventricular noncompaction: an unclassified cardiomyopathy with severe prognosis in adults. *Cardiology* 2002; 98: 25-32.
- Καρατζά Α, Νταβλούρος Π, Ψιουρή Α, Μαντάγος Σ, Μανώλης Α. Μεμονωμένο μη συμπαγές μυοκάρδιο: ένας σπάνιος τύπος κληρονομικής μυοκαρδιοπάθειας με δυσμενή πρόγνωση. *Hellenic J Cardiol* 2004; 45: 224-228.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al: Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular noncompaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86: 666-671.
- Boyd MT, Seward JB, Tajik AJ, Edwards WD. Frequency and location of prominent left ventricular trabeculations at autopsy in 474 normal human hearts: implications for evaluation of mural thrombi by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 323-326.
- Koo BK, Choi D, Ha J, et al: Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: contrast echocardiographic findings and review of the literature. *Echocardiography* 2002; 19: 153-156.
- Petersen S, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al: Left ventricular noncompaction. Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 101-105.
- Lofiego C, Biagini E, Pasquale F, et al: Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular non compaction. *Heart Published online* 27 Apr 2006; doi: 10.1136/hrt.2006.088229