

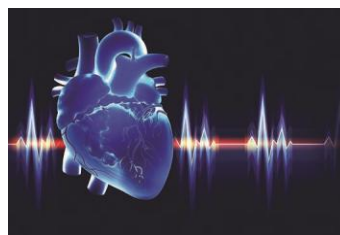


ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*«Η επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής στη μηχανική λειτουργία του αριστερού
κόλπου»*

υπό

Μουρβετίδη Προδρόμου

Ειδικευόμενος Καρδιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Παπανικολάου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Φεβρουάριος 2024

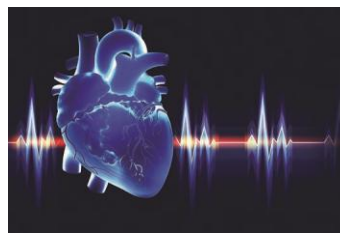


**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



«The effect of atrial fibrillation on left atrial mechanical function»

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

Στην σύζυγό μου,

Άννα-Μαρία

ΜΟΥΡΒΕΤΙΑΗΣ ΠΡΟΔΡΟΜΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Τρυποσκιάδης Φίλιππος, *Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Χαμαϊδή Αικατερίνη, *Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Τρυποσκιάδης Φ., *Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
2. Χαμαϊδή Αικ., *Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας*
3. Ξανθοπουλος Α., *Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας*

Αναπληρωματικό μέλος:

Πάντσος Χ., *Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The effect of atrial fibrillation on left atrial mechanical function

Περίληψη

Εκτενής έρευνα έχει γίνει γύρω από την παθοφυσιολογία, την γένεση και τη συνέχιση της Κολπικής Μαρμαρυγής. Οι μηχανισμοί αυτοί διακρίνονται για την πολυπλοκότητα καθιστώντας τους δύσκολα κατανοητούς. Εδώ και 3 δεκαετίες η ερευνητική κοινότητα έστρεψε το βλέμμα της στους κόλπους της καρδιάς για την επίλυση και κατανόηση αυτών των μηχανισμών. Μάλιστα για τον αριστερό κόλπο αποδείχθηκε ότι δεν πρόκειται απλά για μια κοιλότητα- αγωγό όπου το αίμα μεταφέρεται από τις πνευμονικές φλέβες στην αριστερή κοιλία, αλλά παρουσιάζει φασικές μηχανικές λειτουργίες, οι οποίες καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Διαταραχές αυτών των λειτουργιών έχουν γίνει το επίκεντρο της έρευνας καθώς και η συσχέτισή τους με διάφορα νοσήματα, όπως και η κολπική μαρμαρυγή(1). Η επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής στις δομικές και ηλεκτρικές ιδιότητες του αριστερού κόλπου επιφέρει αλλαγές τόσο στη συστολική του φάση όσο και στη διαστολική φάση. Νέες απεικονιστικές τεχνικές καθόρισαν τις φάσεις αυτές και συσχέτισαν τις μεταβολές τους με την αναδιαμόρφωση του κόλπου προερχόμενη από την κολπική μαρμαρυγή. Παράλληλα, οι έρευνες σε κυτταρικό επίπεδο προσπάθησαν και προσπαθούν να φέρουν σε συνάρτηση τις διακριτές λειτουργικές φάσεις του κόλπου με την επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής, ώστε να ανακαλυφθούν περισσότερο βελτιωμένες θεραπευτικές επιλογές.

Λέξεις - κλειδιά: Κολπική Μαρμαρυγή, Αριστερός Κόλπος, Μηχανικές Ιδιότητες Αριστερού Κόλπου, Μηχανική Δυσλειτουργία Αριστερού Κόλπου

Abstract

Extensive research has been performed on the pathophysiology, genesis and progression of Atrial Fibrillation. These mechanisms are distinguished for their complexity, rendering them difficult to comprehend. In the past three decades, the research community has focused on the atrials of the heart aiming to resolve and understand those mechanisms. Indeed, it has been revealed that the left atrium is not simply a cavity – conduit where the blood is transferred via the pulmonary veins to the left ventricle, but instead performs phasic mechanical functions which greatly determine the function of the left ventricle. Disturbances of these functions have become the epicentre of research while at the same time they have been associated with multiple diseases such as atrial fibrillation(1). The effect of atrial fibrillation on the structural and electrical properties of the left atrium results in changes in both its systolic and diastolic phase. New imaging techniques defined these phases and correlated their changes with atrial remodelling resulting from atrial fibrillation. Moreover, research at the cellular level has been trying to relate the distinct functional phases of the sinus to the effect of atrial fibrillation, in order to come up with more advanced treatment options.

Key words: atrial fibrillation, left atrial, mechanical properties of left atrial, mechanical dysfunction of left atrial, effect of atrial fibrillation

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	iii
Abstract.....	iv

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή.....	vi
Κεφάλαιο 1	1
1.1 Ανατομία Αριστερού Κόλπου.....	1
1.2 Φυσιολογία Αριστερού Κόλπου.....	1
1.3 Απεικόνιση της δομής και της λειτουργίας του Αριστερού Κόλπου.....	4
Κεφάλαιο 2	8
2.1 Κολπική Μαρμαρυγή.....	8
2.2 Προδιαθεσικοί Παράγοντες Κολπικής Μαρμαρυγής.....	9
2.3 Μηχανισμοί εμφάνισης Κολπικής Μαρμαρυγής	10
2.4 Μηχανισμοί διαιώνισης Κολπικής Μαρμαρυγής.....	10
2.5 Κολπική Μυοκαρδιοπάθεια.....	11
2.6 Κολπική Αναδιαμόρφωση (Left Atrial Remodeling).....	12

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3.....	14
3.1 Δομική και Μηχανική Αναδιαμόρφωση στην Κολπική Μαρμαρυγή.....	14
3.2 Ηλεκτρική Αναδιαμόρφωση στην Κολπική Μαρμαρυγή.....	18
3.3 Σχέση φλεγμονής με την Κολπική Μαρμαρυγή και την Μηχανική αναδιαμόρφωση.....	19
3.4 Νευροορμονικές διαταραχές στην Κολπική Μαρμαρυγή.....	20
Κεφάλαιο 4 - Συζήτηση.....	21
Κεφάλαιο 5 - Συμπεράσματα.....	22
Βιβλιογραφία.....	23

Γενικό Μέρος

Εισαγωγή

Η επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής στον αριστερό κόλπο αντανακλάται με την αναδιαμόρφωση που επιφέρει. Μια διαδικασία που χαρακτηρίζεται από διάταση, ίνωση, φλεγμονώδεις και νευροορμονικές διεργασίες που οδηγούν σε αλλαγές στη δομή, στη γεωμετρία, στις ηλεκτρικές ιδιότητες και στη μηχανική λειτουργία του κόλπου. Η μηχανική λειτουργία του κόλπου παρουσιάζει 3 διακριτές φάσεις. Την φάση της εναποθήκευσης(reservoir), τη φάση της παθητικής κένωσης και του αγωγού(conduit) και την φάση της ενεργητικής κένωσης ή εξώθησης (pump). Τα δεδομένα σχετικά με την μηχανική λειτουργία του αριστερού κόλπου και την επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής δεν είναι αρκετά, όμως έχουν αναπτυχθεί απεικονιστικές μέθοδοι τις τελευταίες 2 δεκαετίες, με στόχο να αναδειχθεί η επίδραση της αρρυθμίας στις λειτουργικές αυτές φάσεις. Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η κατανόηση, η συλλογή και η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής στην μηχανική λειτουργία του αριστερού κόλπου, μέσω της διεθνούς βιβλιογραφίας. Για το σκοπό αυτό έγινε αναζήτηση στους ιστότοπους PubMed και Google Scholar με λέξεις κλειδιά όπως atrial fibrillation, left atrial, mechanical properties of left atrial, mechanical dysfunction of left atrial. Στα κεφάλαια που ακολουθούν, αρχικά, στο γενικό μέρος γίνεται αναφορά στην ανατομία, την φυσιολογία και τους τρόπους απεικόνισης της δομής και μηχανικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου. Ακολούθως, στο 2ο κεφάλαιο του γενικού μέρους παρουσιάζονται ο ορισμός και η ταξινόμηση της Κολπικής Μαρμαρυγής, οι προδιαθεσικοί της παράγοντες και οι μηχανισμοί εμφάνισης και διαίωνισής της. Το γενικό μέρος συμπληρώνουν οι αναφορές σε κολπική μυοκαρδιοπάθεια και σε κολπική αναδιαμόρφωση. Περνώντας στο ειδικό μέρος, βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας, αναπτύχθηκε η επαγόμενη αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου από την Κολπική Μαρμαρυγή έχοντας ως επίκεντρο τις μηχανικές ιδιότητες του κόλπου. Συγκεκριμένα, αναλύθηκαν η δομική και η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση καθώς και οι διαταραχές που επάγονται σε μεταβολικό και νευροορμονικό επίπεδο από την Κολπική Μαρμαρυγή, καθώς όλες αυτές οι μεταβολές επιφέρουν διαταραχές στην μηχανική λειτουργία του κόλπου.

Κεφάλαιο 1ο

1.1 Ανατομία Αριστερού Κόλπου

Ο αριστερός κόλπος(LA) αποτελεί μία από τις τέσσερις κοιλότητες της καρδιάς. Παρουσιάζει κυβοειδές σχήμα. Βρίσκεται στην βάση της καρδιάς σχηματίζοντας το μεγαλύτερο μέρος της οπίσθιας επιφάνειάς της. Περιβάλλεται προσθίως από την αορτική ρίζα και οπισθίως από τον διχασμό της τραχείας, τον οισοφάγο και την κατιούσα αορτή. Η κοιλότητα του κόλπου σχηματίζεται από τα εξής τοιχώματα: άνω, οπίσθιο, αριστερό πλάγιο, διαφραγματικό και πρόσθιο(1). Παρουσιάζει 4 ανατομικές δομές: το ωτίο, τον προθάλαμο, την περιοχή εκβολής των πνευμονικών φλεβών και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Το ωτίο, η πιο διακριτή δομή, εντοπίζεται μεταξύ της αριστερής κοιλίας και της αριστερής άνω πνευμονικής φλέβας. Μικρή σε μέγεθος, στενόμακρη, με δοκιδωτό τοίχωμα εσωτερικά. Ο προθάλαμος δεν έχει διακριτά ανατομικά όρια , αλλά ορίζεται από τον δακτύλιο της μιτροειδούς βαλβίδος. Τα στόμια των (συνήθως τέσσερις σε αριθμό- 2 άνω και 2 κάτω πνευμονικές φλέβες) πνευμονικών φλεβών εκβάλλουν στο οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου. Τέλος, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, που διαχωρίζει τον αριστερό από τον δεξιό κόλπο, συγχωνεύεται με το άνω τοίχωμα, το οπίσθιο τοίχωμα και τον προθάλαμο χωρίς διακριτά ανατομικά όρια (2).

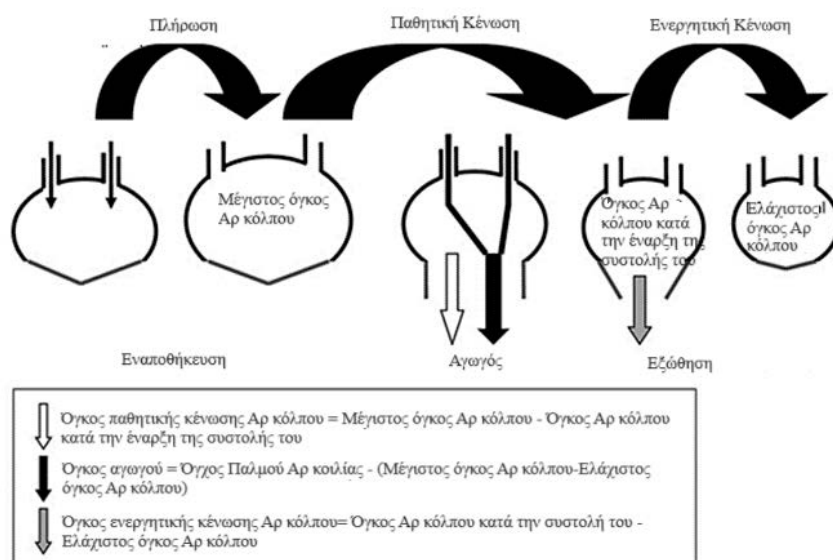
1.2 Φυσιολογία Αριστερού κόλπου

Ο αριστερός κόλπος δέχεται το οξυγονωμένο αίμα από τους πνεύμονες με τις πνευμονικές φλέβες και το προωθεί στην αριστερή κοιλία δια μέσω της μιτροειδούς βαλβίδος. Η διαδικασία προώθησης του όγκου του αίματος από τα στόμια των πνευμονικών φλεβών για την πλήρωση της αριστερής κοιλίας διακρίνεται σε 3 φάσεις(Εικόνα 1). Αυτές οι μηχανικές φάσεις αποτελούν και τρεις από τις λειτουργίες του αριστερού κόλπου, κάτι που δείχνει ότι ο αριστερός κόλπος δεν δέχεται απλά παθητικά το αίμα ώστε να πληρώσει την αριστερή κοιλία, αλλά αποτελεί μια δραστική κοιλότητα που διαμορφώνει την πλήρωση της Αριστερής κοιλίας (1). Η πρώτη φάση, λοιπόν, είναι η λειτουργία εναποθήκευσης (reservoir function) - κατά τη διάρκεια της συστολής της αριστερής κοιλίας, όταν ο μιτροειδικός δακτύλιος κινείται προς την καρδιακή κορυφή, η κοιλότητα του κόλπου αυξάνεται, οι πιέσεις πέφτουν

και αίμα εισρέει στον αριστερό κόλπο από τις πνευμονικές φλέβες (κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής και της ισοογκωτικής χάλασης). Η δεύτερη φάση, είναι της παθητικής κένωσης και του αγωγού (Passive Emptying and Conduit Flow), όπου κατά την πρώιμη διαστολή της αριστερής κοιλίας, αίμα το οποίο έχει αποθηκευτεί στον αριστερό κόλπο κατά την συστολή της αριστερής κοιλίας (φάση εναποθήκευσης -reservoir) εισρέει μέσα στην αριστερή κοιλία. Η κολποκοιλιακή κλίση πίεσης, μερικώς κατά την χάλαση της αριστερής κοιλίας, είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την ροή του αίματος κατά την φάση αυτή. Απευθείας ροή αίματος διαμέσω των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο λαμβάνει χώρα την ίδια στιγμή (conduit volume). Τρίτη φάση είναι αυτή της ενεργητικής κένωσης(pump function)-κατά την όψιμη διαστολή της αριστερής κοιλίας- όπου ενεργητικά πλέον ο κόλπος συστέλλεται, η πίεση στον κόλπο αυξάνεται και η κολποκοιλιακή κλίση πίεσης που αναπτύσσεται, μεταφέρει αίμα στην αριστερή κοιλία. Η συστολική λειτουργία του κόλπου LA διέπεται από τους ίδιους παράγοντες που διέπουν την συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως είναι ο μηχανισμός Frank-Starling, το μεταφόρτιο και η συσταλτικότητα(3). Μια τέταρτη λειτουργία του κόλπου, πέραν των μηχανικών που αναφέρθηκαν, είναι να λειτουργεί ως αισθητήρας στην αλλαγή του όγκου του αίματος καθώς με τους μηχανοϋποδοχείς που διαθέτει μπορεί να διαμορφώνει την ομοιοστασία της φλεβικής επαναφοράς και της διούρησης (έλεγχος της ορμόνης βαζοπρεσίνης)(4). Επιπρόσθετα της λειτουργίας αυτής, ο αριστερός κόλπος διαθέτει ενδοκρινικές ιδιότητες, οι οποίες συνδέονται στενά με την μηχανική του λειτουργία(5). Τα κολπικά νατριουρητικά πεπτίδια(ANP και BNP) καθώς και οι παρακρινείς παράγοντες- ενδοθηλίνη και μονοξειδίο του αζώτου- δημιουργούν προστατευτικά φαινόμενα στο καρδιαγγειακό σύστημα από συνθήκες υπερφόρτωσης όγκου και πίεσης(6).

Η αλληλεπίδραση του αριστερού κόλπου με την κοιλία διαφαίνεται από την στιγμιαία σχέση των πιέσεων με του όγκους κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Η λειτουργία της εναποθήκευσης διαμορφώνεται τόσο από την συστολή της αριστερής κοιλίας(από την κίνηση της βάσης της κατά τη συστολή) όσο και από τις ιδιότητες του ίδιου του κόλπου, όπως η χάλαση και η ακαμψία του. Η λειτουργία του αγωγού επηρεάζεται από την χάλαση της αριστερού κοιλίας, την ενδοτικότητα του αριστερού κόλπου και τις πιέσεις της πρώιμης διαστολής, ενώ τέλος η λειτουργία της αντλίας εξώθησης επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ενδοτικότητα, η τελοδιαστολική πίεση και η ενδογενής συσταλτικότητα του αριστερού κόλπου.

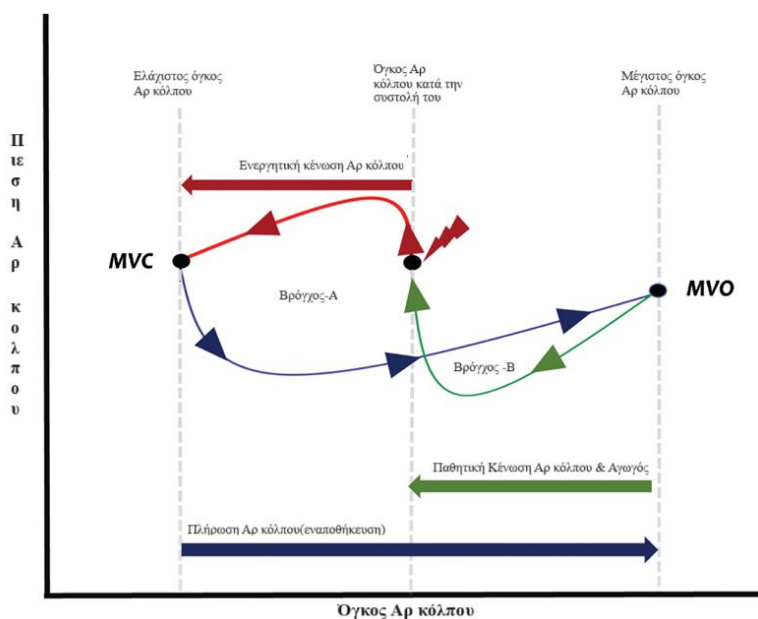
Εικόνα 1



(Ανατύπωση από: Καραγιάννης Γ, Κίτσιος Γ, Κοτίδης Χ, Τρυποσκιάνης Φ. Heart Fail Rev 2008;13:91-98) (7)

Όπως φαίνεται από το παρακάτω σχήμα(Εικόνα 2), ο βρόχος Α αναπαριστά την ενεργητική κολπική συστολή, ενώ ο βρόχος Β δείχνει την παθητική πλήρωση και κένωση του αριστερού κόλπου. Η απόδοση του αριστερού κόλπου αυξάνει όταν αυξάνει και η διάμετρος του κόλπου, συμβάλλοντας στη διατήρηση του όγκου παλμού. Οι λειτουργίες αυτές του κόλπου ενισχύουν τον όγκο παλμού της αριστερής κοιλίας περίπου κατά 20-30% σε φυσιολογική καρδιά(8).

Εικόνα 2



(Ανατύπωση

από:

Τρυποσκιάνης Φ et al. Eur J Heart Fail. 2016 Nov;18(11):1307-1320) (8).

Η διάδοση της ηλεκτρικής εκπόλωσης από τον φλεβόκομβο γίνεται διαμέσω ενδοκολπικών συνδέσεων, με πιο κυρίαρχη τη δεσμίδα του Bachmann's , η οποία διατρέχει το άνω τοίχωμα του αριστερού κόλπου(9).

1.3 Απεικόνιση της δομής και της λειτουργίας του αριστερού κόλπου

Η μέτρηση του μεγέθους του αριστερού κόλπου είναι δύσκολη, λόγω της γεωμετρίας του και του προσανατολισμού των ινών του στις διάφορες ανατομικές περιοχές. Η μαγνητική τομογραφία(CMR) αποτελεί το gold standard για την εκτίμηση των διαστάσεων και του όγκου του αριστερού κόλπου. Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα(TTE), γενικά, υποεκτιμά τις παραμέτρους αυτές(10). Παρόλα αυτά, η ανάλυση με Doppler της διαμιτροειδικής και πνευμονικής ροής αλλά και το ιστικό Doppler για εκτίμηση των μυοκαρδιακών ταχυτήτων και των δεικτών παραμόρφωσης παρέχουν σημαντικές πληροφορίες(3). Περιορισμούς του διαθωρακικού (2D) υπερηχοκαρδιογραφήματος έρχεται να συμπληρώσει στην καθημέρα πράξη το 3D διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, το οποίο επιτρέπει ακριβείς μετρήσεις συγκρίσιμες με αυτές της CMR.

Παραδοσιακά, οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου(LA) μπορούν να υπολογιστούν με την προσθιο-οπίσθια διάμετρο και την πλανιμέτρηση της επιφάνειας του κόλπου με το 2D TTE. Λόγω όμως περιορισμών αυτών των μεθόδων(π.χ αναδιαμόρφωση κόλπου), προτιμάται πλέον η μέτρηση του όγκου του κόλπου με τη μέθοδο των παράλληλων δίσκων ή την μέθοδο Biplane area-length, πρακτική που προσδίδει προγνωστική αξία (11).

Επομένως ο όγκος του αριστερού κόλπου (LA volume) υπολογίζεται σύμφωνα με το : $0,85(A4\text{-chamber} \times A2\text{-chamber})/L$, όπου A είναι η επιφάνεια του κόλπου και L η πιο κοντή από τις 2 επιμήκειες διαστάσεις, μετρούμενη ως η απόσταση από τη μεσότητα του μιτροειδικού δακτυλίου έως την βάση του κόλπου. Καθώς η ανάπλαση του σώματος καθορίζει και τον όγκο του κόλπου, η μετρήσεις των όγκων θα πρέπει να αναφέρονται βάσει του δείκτη μάζας σώματος(BSA). Με το 3D TTE μπορούμε να καθορίσουμε τους όγκους του κόλπου σε κάθε φάση του[ελάχιστος όγκος(V_{min}), μέγιστος όγκος(V_{max}) και πριν την κολπική συστολή(V_{pre-A})], ενώ φάνηκε η χρήση του να έχει καλή συσχέτιση με τις μετρήσεις από CMR (12) .

Με τη βοήθεια της τεχνολογίας, πλήθος μη επεμβατικών μεθόδων μπορούν να εκτιμήσουν την λειτουργία του αριστερού κόλπου.

Η ογκομετρική εκτίμηση των επιμέρους λειτουργιών(reservoir, conduit και booster pump) μπορεί να εξαχθεί από τους όγκους στη μέγιστη φάση (κατά την τελοσυστολή, πριν το διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας), στην ελάχιστη φάση (κατά την τελοδιαστολή, πριν το κλείσιμο της μιτροειδούς βαλβίδας) και αμέσως πριν την κολπική συστολή (μετρούμενος στην αρχή του κύματος P του ΗΚΓ). Από τους όγκους αυτούς, μπορεί να υπολογιστούν οι παράμετροι της κολπικής λειτουργίας. Έτσι, προκύπτουν οι δείκτες:

Κλάσμα ολικής εξώθησης(LA ejection fraction or total ejection fraction)= $(Vol_{max} - Vol_{min}) / Vol_{max} \times 100$, το οποίο αντιπροσωπεύει την ολική λειτουργία(LAEF)

Δείκτης επέκτασης(Expansion index)= $(LA_{max} - LA_{min}) / LA_{min}$

Κλάσμα παθητικής κένωσης(LA passive emptying fraction)= $(Vol_{max} - Vol_p) / Vol_{max} \times 100$, το οποίο αντιπροσωπεύει την λειτουργία του conduit και

Κλάσμα ενεργητικής κένωσης(LA active emptying fraction)= $(Vol_p - Vol_{min}) / Vol_p \times 100$, το οποίο αντιπροσωπεύει την λειτουργία του pump.

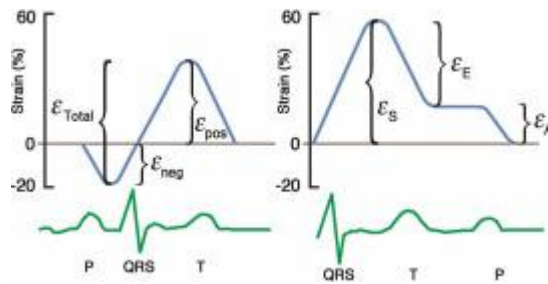
Στην πιο ευρεία εκτίμηση της μηχανικής λειτουργίας του κόλπου, δηλαδή της πλήρωσης και κένωσής του, μπορούν να προστεθούν οι ροή στις πνευμονικές φλέβες και η διαστολική διαμιτροειδική ροή με τη βοήθεια του παλμικού(PW) Doppler στην κορυφαία 4-κοιλοτήτων προβολή στο TTE, που αντανακλούν την κολπική πλήρωση και κολπική κένωση αντίστοιχα. Βάσει των κυματομορφών που προκύπτουν από το PW Doppler, το peak της ταχύτητας του διαμιτροειδικού κύματος A αντανακλά την λειτουργία του booster pump, ενώ το peak της ταχύτητας του κύματος E τη λειτουργία του conduit. Αντίστοιχα με τη χρήση PW Doppler στην πνευμονική φλέβα λαμβάνουμε το peak των ταχυτήτων 4 στοιχείων. Οι πρώτες 2 κυματομορφές αντιστοιχούν στις συστολικές ταχύτητες (S1) και (S2)(που τις περισσότερες φορές δεν είναι διακριτές, οπότε αναφέρονται ως S στοιχείο), με το S1 στοιχείο να αντανακλά την κολπική διαστολή ενώ το S2 στοιχείο δηλώνει τη στιγμή που ο μιτροειδικός δακτύλιος μετατίθεται προς τα κάτω λόγω της κοιλιακής συστολής. Η επόμενη κυματομορφή ανήκει στην διαστολική (D) και η τελευταία στη ταχύτητα του αντίστροφου κολπικού κύματος(Ar). Το φυσιολογικό πρότυπο πλήρωσης είναι συστολικό με τον λόγο S/D να είναι >1. Αλλαγή του προτύπου αυτού με υπεροχή του διαστολικού στοιχείου, οπότε και S/D<1 δηλώνει αυξημένες πιέσεις πλήρωσης και

διαστολική δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου (13). Οι ταχύτητες και τα ολοκληρώματα αυτών των ταχυτήτων αντιστοιχούν στις 3 διακριτές φάσεις(reservoir, conduit, pump). Μειονέκτημα αυτών των μετρήσεων αποτελεί η καρδιακή συχνότητα και οι καταστάσεις φόρτισης.

Το ιστικό Doppler με τη σειρά του παρέχει τις ιστικές ταχύτητες κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής(S') και της πρώιμης διαστολής(E') που ανταποκρίνονται στο reservoir και στο conduit(διαστολική λειτουργία) αντίστοιχα καθώς και η ταχύτητα A' που ανταποκρίνεται στην κολπική συστολή. Εν τούτοις, παράμετροι, όπως η γωνία μέτρησης των δεικτών αυτών καθώς και η κίνηση της καρδιάς και των παρακείμενων καρδιακών ιστών παραμένουν ως τεχνικές προκλήσεις(3).

Το Strain(ϵ) και το Strain Rate(ST) παρουσιάζουν το μέγεθος και τη συχνότητα, αντίστοιχα, της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης. Μπορούν να εκτιμηθούν είτε από ιστικές ταχύτητες Doppler[tissue Doppler imaging(TDI)] είτε με 2DE τεχνικές, όπως το 2D speckle-tracking echocardiography(STE) (14). Και τα 2 εκτιμούν ολική και τμηματική λειτουργία του αριστερού κόλπου. Συγκρινόμενα με το ιστικό Doppler, οι τεχνικές αυτές δεν επηρεάζονται σχετικά με την κίνηση της καρδιάς και την συστολή των παρακείμενων τμημάτων(3). Οι δείκτες ενεργούς και παθητικής λειτουργίας του κόλπου όπως εκτιμώνται από την τεχνική παραμόρφωσης, επηρεάζονται από την ηλικία και από καταστάσεις υπερφόρτωσης(15). Αν χρησιμοποιηθεί ο κοιλιακός κύκλος(ventricular cycle) για την περιγραφή του κολπικού strain(ϵ) και strain rate, τότε ως σημείο αναφοράς θα θέσουμε την τελοδιαστολή της κοιλίας(QRS σύμπλεγμα) και με το peak positive longitudinal ϵ (ϵ_s) να αναφέρεται στην λειτουργία του reservoir, το ϵ κατά την πρώιμη διαστολή να αναφέρεται στην λειτουργία του conduit και τέλος το ϵ κατά την όψιμη διαστολή(ϵ_e) να αναφέρεται στο booster pump(ϵ_a). Αν χρησιμοποιηθεί ο κολπικός κύκλος(atrial cycle), ως σημείο αναφοράς θα τεθεί η κολπική τελοδιαστολή(η αρχή του κύματος P), τότε το πρώτο αρνητικό peak ϵ (ϵ_{neg}) θα αναφέρεται στην κολπική συστολή, το θετικό peak ϵ (ϵ_{pos}) στην λειτουργία του αγωγού και το άθροισμά τους (ϵ_{total}) την λειτουργία του reservoir. Τα strain rates στην κοιλιακή συστολή, στην πρώιμη διαστολή και στην όψιμη διαστολή(SR-S, -E και -A αντίστοιχα) αντανakλούν τις 3 αυτές διακριτές λειτουργίες(reservoir, conduit, booster pump)

Εικόνα 3

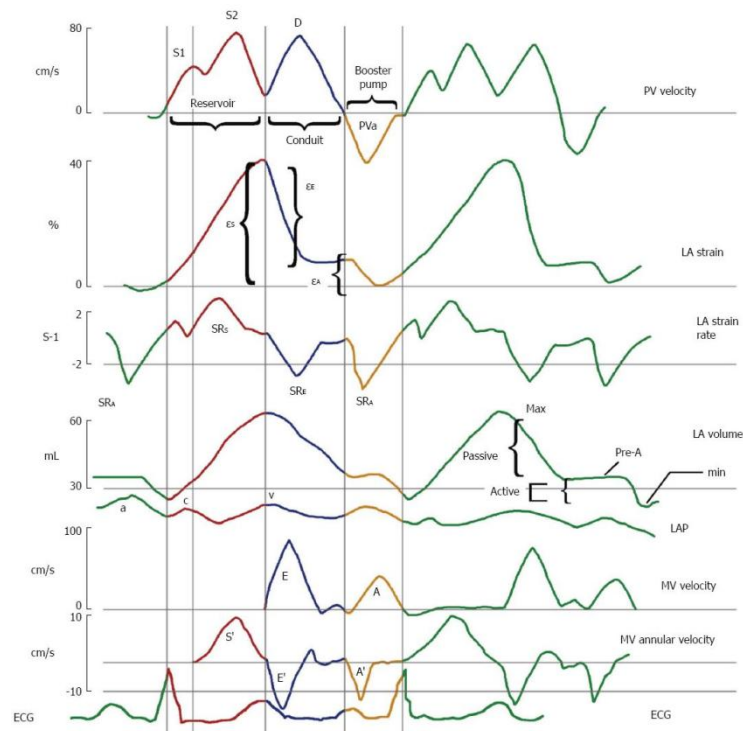


(Ανατύπωση από: *Hoit BD. Struct Heart. 2017;1109-120*) (16)

Οι ίδιες μετρήσεις αυτών των παραμέτρων μπορούν γίνουν και με την CMR feature tracking εκτιμώντας με καλύτερη ανάλυση από το TTE τόσο το λεπτό όσο και ασύμμετρο τοίχωμα του αριστερού κόλπου(17).

Στην εικόνα 4 που ακολουθεί αναδεικνύονται, συγκεντρωτικά, οι κυματομορφές των λειτουργιών του αριστερού κόλπου, όπως αναφέρθηκαν ανωτέρω (11).

Εικόνα 4



[Ανατύπωση από: *Kowallick JT et al. World J Cardiol. 2015;7(6):299-305*] (11)

Κεφάλαιο 2ο

2.1 Κολπική Μαρμαρυγή

Η Κολπική Μαρμαρυγή(KM) αποτελεί την πιο κοινή αρρυθμία παγκοσμίως στους ενήλικες. Η επίπτωση και ο επιπολασμός αυξάνονται σημαντικά , ώστε πλέον να λαμβάνει χαρακτήρα πανδημίας. Υπολογίζεται ότι σε Ευρώπη και Αμερική το 2050 ο αριθμός ενηλίκων με KM θα ανέρχεται στα 16 με 17 εκατομμύρια (18) . Αν και φαίνεται υπεροχή των ανδρών στις μικρότερες ηλικίες, η διαφορά αυτή δείχνει να εξαλείφεται σε ηλικίες άνω των 70 ετών (19). Η αύξηση της ηλικίας, οι συννοσηρότητες (αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική βλάβη, παχυσαρκία, σύνδρομο απνοιών ύπνου κ.ά.) καθώς και κοινοί παράγοντες κινδύνου με άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα, που έχουν να κάνουν με τον σύγχρονο τρόπο ζωής, προδιαθέτουν για ανάπτυξη και συνέχιση της KM (20). Η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου(1.5-3.5 φορές αύξηση), ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου(20-30% όλων των ισχαιμικών επεισοδίων και 10% των κρυπτογενών), καρδιακής ανεπάρκειας (στο 20-30% των ασθενών με KM), γνωστικής δυσλειτουργίας/αγγειακής ανοϊκής συνδρομής, κατάθλιψης(έως 16-20%), ανικανότητας/αναπηρίας, νοσηλειών (10-40% των ετήσιων νοσηλειών) και εν γένει με διαταραχή της ποιότητας ζωής (>60%) (20).

- **Ορισμοί και κατάταξη της Κολπικής Μαρμαρυγής**

Παρόλο που έχουν προταθεί αρκετοί ορισμοί, η κατηγοριοποίηση της κολπικής μαρμαρυγής γίνεται βάσει της εμφάνισής της, της διάρκειάς της και την αυτόματης διακοπής της. Έτσι προκύπτει η ταξινόμηση: 1)της πρώτης διάγνωσης(first diagnosed) κολπικής μαρμαρυγής, όπου δεν έχει διαγνωσθεί προηγουμένως, ανεξαρτήτως διάρκειας ή παρουσίας συμπτωμάτων και βαρύτητας αυτών, 2) η παροξυσμική KM(paroxysmal AF or PAF) ,η οποία τερματίζεται αυτόματα ή με παρέμβαση εντός 7 ημερών, 3) η εμμένουσα KM(persistent AF), η οποία ξεπερνά σε διάρκεια τις 7 ημέρες, συμπεριλαμβανόμενου και επεισοδίων τα οποία τερματίζονται με φάρμακα ή ηλεκτρικά, 4) η long standing persistent AF, η οποία συνεχίζει πέραν των 12 μηνών, όπου έχει αποφασιστεί η υιοθέτηση στρατηγικής ελέγχου του ρυθμού και 5) η μόνιμη KM(permanent AF), στην οποία ασθενής και θεράπων ιατρός έχουν αποδεχθεί ότι δεν πρέπει να γίνει επιπλέον προσπάθεια ανάταξης ή διατήρησης του

φλεβοκομβικού ρυθμού. Οι έννοιες lone atrial fibrillation, valvular AF και chronic AF συστηνεται να εγκαταληφθούν βάσει των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας του 2020.

Η οριστική διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής κλινικά εδραιώνεται όταν παρατηρηθεί σε μία μόνο απαγωγή για ≥ 30 δευτ. ή αποτυπωθεί πλήρως σε 12-απαγωγών ΗΚΓ απουσία κολπικής συστολής(απουσία κυμάτων P) και άρρυθμη κοιλιακή ανταπόκριση(21).

2.2 Προδιαθεσικοί Παράγοντες ΚΜ

Αναμφισβήτητα, η αρτηριακή υπέρταση είναι ο πιο κοινός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης Κολπικής μαρμαρυγής(5). Μεταξύ των ασθενών με εγκατεστημένη ΚΜ, υπέρταση εμφανίζει το 60-80% των ατόμων αυτών(22). Και η υπέρταση σχετίζεται με μηχανική δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου, όπως και η ΚΜ(23).

Βαλβιδοπάθειες όπως της μιτροειδούς προάγουν την διάταση του αριστερού κόλπου μέσω υπερφόρτωσης του όγκου ή της πίεσης. Η στένωση αορτικής βαλβίδος προοδευτικά έχει ως αποτέλεσμα την υπερτροφία, την ίνωση και την διαστολική δυσλειτουργία και εν τέλει την υπερφόρτωση πίεσης στον αριστερό κόλπο. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι από τους πιο δυνητικούς παράγοντες εμφάνισης ΚΜ. Τα ποσοστά μεταξύ αιτίας και αιτιώδους συνάφειας είναι αξιοσημείωτα υψηλά(24). Η κολπική διάταση σχετίζεται με μηχανική δυσλειτουργία, γεγονός που παρουσιάζεται στους περισσότερους ασθενείς με Καρδιακή ανεπάρκεια ασχέτως Κλάσματος Εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας συμβάλλοντας στην εμφάνιση ΚΜ στα τελευταία στάδια της νόσου(7). Μάλιστα η ΚΜ με την ΚΑ μοιράζονται κάποιους κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς(25). Η στεφανιαία νόσος, επίσης, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα ανάπτυξης ΚΜ (26). Παρόλα αυτά, 2~16% του συνόλου των ΚΜ χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθείς, αφού δεν αναγνωρίζεται καποια υποκείμενη κατάσταση. Επιπλέον, περίπου το 30% των περιπτώσεων ΚΜ έχουν οικογενειακό πρότυπο, υπογραμμίζοντας τη γενετική βάση της ΚΜ. Έως τώρα, μεταλλάξεις σε πάνω από 50 γονίδια έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση της ΚΜ, τα περισσότερα εκ των οποίων εκφράζουν διαύλους ιόντων, δομικές πρωτεΐνες, μεταγραφικούς παράγοντες και κανάλια συνδεσιμότητας (27).

2.3 Μηχανισμοί εμφάνισης ΚΜ

Αν και έχει γίνει εκτενής έρευνα πάνω στους μηχανισμούς ανάπτυξης αλλά και διαιώνισης της κολπικής μαρμαρυγής, εν τούτοις δεν έχουν καταστεί πλήρως κατανοητοί (28). Η κολπική μαρμαρυγή, πέραν κάποιων γενετικών μορφών, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, που έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση της αρρυθμίας, είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ πυροδοτικών παραγόντων(triggers), ρυθμιστικών παραγόντων και του δομικού/ ηλεκτρικού υποστρώματος της καρδιάς.

Στην ανατομική περιοχή των στομίων των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο, τα μυοκαρδιακά κύτταρα εμφανίζουν διαφορετικές ιδιότητες σχετικά με το δραστικό δυναμικό. Πιο συγκεκριμένα, τα κύτταρα της περιοχής αυτής παρουσιάζουν μεγαλύτερο δυναμικό μεμβράνης ηρεμίας, χαμηλότερο εύρος δραστικού δυναμικού, μικρότερη μέγιστη ταχύτητα στη φάση 0 του δυναμικού και βραχύτερη διάρκεια δραστικού δυναμικού. Επιπλέον, τα ρεύματα εξόδου του καλίου(K^+) και τα ρεύματα L-type Ca^{2+} είναι μικρότερα (29). Τα χαρακτηριστικά αυτά δημιουργούν εστιακή έκτοπη δραστηριότητα γεγονός που προδιαθέτει σε αρρυθμογένεση. Η δραστηριότητα αυτή οφείλεται σε αυξημένο αυτοματισμό ή πυροδοτούμενη δράση και σχετίζονται με ανωμαλίες του Ca^{2+} και καθυστερημένες μετα-επαναπολώσεις(DADs). Επίσης, στην περιοχή αυτή εμφανίζονται απότομες αλλαγές στον προσανατολισμό των μυοκαρδιακών ινών, κάτι που οδηγεί σε ελάττωση της σύνδεσης και σε μηχανισμούς επανεισόδου(30). Η πυροδότηση αυτών των μηχανισμών εκδηλώνεται από διάφορους παράγοντες διέγερσης(π.χ νευροορμονικούς)(31). Βέβαια και άλλες περιοχές του κόλπου εμφανίζουν αυτή την έκτοπη δραστηριότητα (όπως το οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου), γεγονός που προκαλεί την επανεμφάνιση παροξυσμικής ΚΜ σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε απομόνωση(isolation) των πνευμονικών φλεβών(PVI) (32).

2.4 Μηχανισμοί διαιώνισης ΚΜ

Οι μηχανισμοί αυτοί αποτελούν υποθέσεις, με τις επικρατέστερες να κάνουν λόγο για πολλαπλά κυματιδια(wavelets) και εντοπισμένες πηγές(εστιακές ή επανεισόδου). Η υπόθεση των πολλαπλών κυματιδίων υποστηρίζει ότι πολλαπλά κύματα τυχαία μέσα στον κόλπο διαδίδονται δίνοντας γένεση σε άλλα θυγατρικά κυματίδια. Πιθανότατα η εμμένουσα ΚΜ δημιουργείται όταν ανεξάρτητα τέτοια κυματίδια ξεπεράσουν ένα κριτικό επίπεδο (33).

Η υπόθεση των εντοπιζόμενων drivers έχει να κάνει με περιοχές ταχείας και μεγάλης επαναληψιμότητας δραστηριότητα, η οποία διαδίδεται και δημιουργεί ινιδισμό στα υπόλοιπα τμήματα του κόλπου (34).

Η υπόθεση του λειτουργικού μηχανισμού επανεισόδου(functional reentry) αναφέρεται σε πρότυπα κεντρομόλων κυμάτων κινούμενα προς το κέντρο και σε πρότυπα κυμάτων τα οποία κινούνται σπειροειδώς(rotor concept), συντηρούν κυκλώματα επανεισόδου.

Τέλος, η υπόθεση του ανατομικού μηχανισμού επανεισόδου (anatomical reentry) αναφέρεται στην ύπαρξη χαμηλής αγωγιμότητας λόγω ανατομικών διαταραχών, όπως για παράδειγμα σε παρουσία ίνωσης (35).

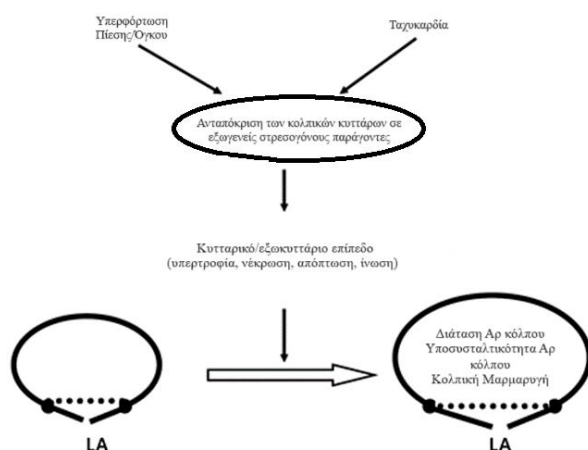
2.5 Κολπική Μυοκαρδιοπάθεια

Σημαντικό ρόλο στην κατανόηση των μηχανισμών και των επιπτώσεων της κολπικής μαρμαρυγής παίζει η έννοια της κολπικής μυοκαρδιοπάθειας(ACM). Στοιχεία υποδηλώνουν ότι η κολπική μυοκαρδιοπάθεια και ανεπάρκεια, πιθανότατα αποτελούν ξεχωριστές οντότητες, οι οποίες προηγούνται ή/και συνυπάρχουν με την κοιλιακή μυοκαρδιοπάθεια(3). Ο όρος κολπική μυοκαρδιοπάθεια (atrial myopathy) αναφέρθηκε το 1997 για να περιγράψει ότι η ΚΜ μπορεί να οδηγήσει σε μυοκαρδιοπάθεια μέσω κολπικής αναδιαμόρφωσης. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες ο όρος εξελίχθηκε. Μετά από κοινή ομοφωνία των ηλεκτροφυσιολογικών εταιριών σε Ευρώπη, Αμερική, Λατινική Αμερική και Ασία το 2016 περιγράφεται ως κολπική μυοκαρδιοπάθεια ένα σύνολο παθήσεων που χαρακτηρίζονται από παθολογικές αλλαγές του κόλπου με διαταραχή της δομής, της αρχιτεκτονικής, της συσταλτικότητας και των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων του, με δυνητικό απότοκο την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων αυτών των αλλαγών. Υπάρχουν αρκετοί υπότυποι ACM διαχωριζόμενοι βάσει ιστολογικών χαρακτηριστικών. Η πρόοδος στην καρδιαγγειακή απεικόνιση έχει αυξήσει την αναγνώριση των χαρακτηριστικών της ACM. Τρεις κύριες κατηγορίες ACM περιγράφονται: Στην 1η κατηγορία , η δυσλειτουργία των μυοκαρδιοκυττάρων οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες. Πολυμορφισμοί σε χρωμοσώματα και μεταλλάξεις σε γονίδια, σχετίζονται με διαταραχές στη διαχείριση του Ca^{2+} στα κύτταρα με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για ΚΜ. Στην 2η κατηγορία, ανήκει η ινωτική μυοκαρδιοπάθεια, όπου ανευρίσκεται εκτεταμένη ίνωση μη αναμενόμενη για το κλινικό προφίλ του ασθενούς, γεγονός που

πιθανότατα μαρτυρά πρωτοπαθής ινοβλαστική δυσλειτουργία (36). Σε βιοψίες καρδιάς θανόντων ασθενών με κολπική μαρμαρυγή διαπιστώθηκε ότι κολπικός ιστός προερχόμενος από την περιοχή εκβολής των πνευμονικών φλεβών ήταν σημαντικά πιο ινωτικός (37). Τέλος, στην 3η κατηγορία υπάρχει μικτή μυοκαρδιακή και ινοβλαστική δυσλειτουργία.

Η κολπική μυοκαρδιοπάθεια συναντάται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και είναι το αποτέλεσμα παραγόντων που οδηγούν σε ηλεκτρική και δομική αναδιαμόρφωση του κόλπου. Παρόλα αυτά η ΚΜ μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη και/ή στην εξέλιξη της μυοκαρδιοπάθειας, αλλά σίγουρα δεν είναι ο μόνος παράγοντας για να συντηρήσει την κατάσταση της μυοκαρδιοπάθειας (38).

Εικόνα 5



(Ανατύπωση από: Μπουντούλας, Κ. Δ., Παρασκευαΐδης, Ι. Α., Μπουντούλας, Χ., & Τρυποσκιάδης, Φ. Κ. (2014). *Cardiology*, 129(1), 1–17) (3)

2.6 Κολπική Αναδιαμόρφωση(Left Atrial Remodeling)

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αναδιαμόρφωση του κόλπου χαρακτηρίζει την κολπική μυοκαρδιοπάθεια. Η κολπική αναδιαμόρφωση είναι η κολπική απάντηση στους στρεσογόνους παράγοντες(μηχανικούς, ηλεκτρικούς και μεταβολικούς) και αποτελείται από τρία στοιχεία (39)(40)[Εικόνα 6]: (i) τη δομική(κολπική διάταση στα πλαίσια κολπικής ίνωσης), ii) τη λειτουργική(κολπική μηχανική δυσλειτουργία) και iii) την ηλεκτρική(κατά κύριο λόγο μηχανισμοί επανεισόδου, που δημιουργούνται από αλλαγές σε ιοντικούς διαύλους και αντλίες καθώς και ανώμαλη κατανομή και έκφραση κοννεξινών)(5). Με την πιο ευρεία έννοια, η κολπική αναδιαμόρφωση

δημιουργείται εξαιτίας γρήγορης ταχυαρρυθμίας ή ως επακόλουθο υπερφόρτωσης όγκου ή/και πίεσης ή φλεγμονής (Εικόνα 5). Η υπερφόρτωση όγκου ή/και πίεσης μπορεί να είναι αποτέλεσμα μυοκαρδιοπαθειών με διαστολική δυσλειτουργία, καρδιακής ανεπάρκειας ή βαλβιδοπαθειών. Κάποιες από τις μεταβολές στη δομή ή την λειτουργία μπορεί να είναι αναστρέψιμες ενώ κάποιες μη αναστρέψιμες. Η οξεία κολπική αναδιαμόρφωση που συμβαίνει εντός εβδομάδας από την έκθεση του μυοκαρδίου στον στρεσογόνο παράγοντα είναι συνήθως αναστρέψιμη, ενώ αντίθετα μεγαλύτερης διάρκειας έκθεση μπορεί να γίνει μη αναστρέψιμη.

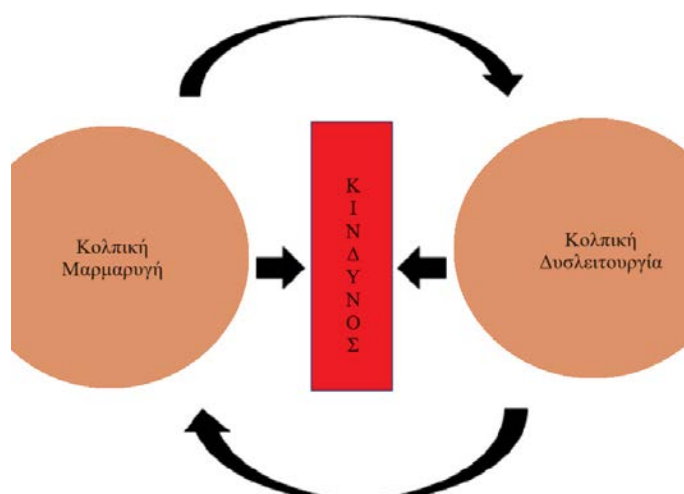
Σε κυτταρικό επίπεδο, οι μηχανισμοί της αναδιαμόρφωσης περιλαμβάνουν διεργασίες που εμπλέκουν το ίδιο το μυοκύτταρο, τον εξωκυττάριο χώρο, της ιοντικές ιδιότητες και το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Το δομικό remodeling είναι συνέπεια ίνωσης και κολπικής διάτασης. Η ίνωση αποτελεί μια πολυπαραγοντική αιτία αναδιαμόρφωσης. Παραδοσιακά θεωρείται μια μη αναστρέψιμη διεργασία που μπορεί να επηρεάσει την λειτουργία του κόλπου και να μεταβάλλει την ηλεκτρική αγωγιμότητα. Η ίνωση μπορεί να απεικονιστεί με την χρήση της CMR(DE-CMR), ενώ έχει συσχετιστεί υπερηχοκαρδιογραφικά με το strain και το strain rate. Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης, καθώς και άλλοι προ-ινωτικοί παράγοντες (transforming growth factor beta, platelet-derived growth factor) εμπλέκονται στην διεργασία της ίνωσης.

Το ηλεκτρικό remodeling είναι συνέπεια μεταβολών σε διαύλους, αντλίες και ανταλλάκτες ιόντων καθώς και στην κατανομή και έκφραση των συνδέσμων και καναλιών που συνδέουν ηλεκτρικά τα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η παρουσία ίνωσης επίσης επηρεάζει τη διάδοση της ηλεκτρικής αγωγής (41).

Να αναφερθεί επιπλέον ότι δεδομένα αποκαλύπτουν διαφορές στην αναδιαμόρφωση μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας(42). Φαίνεται ότι συμβαίνει πιο έντονη φλεγμονώδης διήθηση, κυτταρική απόπτωση και ίνωση στον κόλπο από ότι στην κοιλία. Κυτταρικές κινάσες και η ενεργοποίηση του TGF-β εμφανίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό στον κόλπο.

Εικόνα 6



(Ανατύπωση από: Τρυποσκιάδης Φ et al. *European Journal of Heart Failure* (2019) 21, 1584–1585) (5)

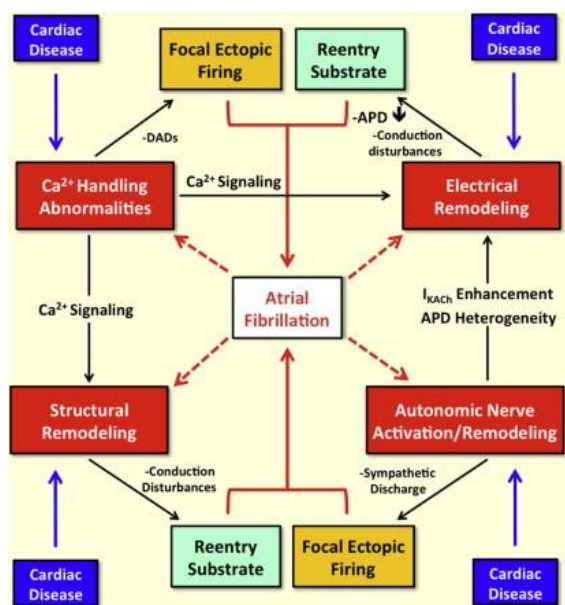
Κεφάλαιο 3

Η επαγόμενη αναδιαμόρφωση του Αριστερού Κόλπου από την Κολπική Μαρμαρυγή

3.1 Δομική και Μηχανική Αναδιαμόρφωση στην Κολπική Μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή είναι μια προοδευτική νόσος και παρόλο που έχουν αναγνωριστεί 4 κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί γένεσης της ΚΜ, η ίδια η ΚΜ με τη σειρά της προκαλεί ανωμαλίες σε κάθε έναν από αυτούς τους μηχανισμούς, δηλαδή της δομικής και μηχανικής αναδιαμόρφωσης, της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης, των αλλαγών στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και της διαχείρισης του Ca^{2+} . Δεκαετίες πιο πίσω πειράματα σε ζώα απέδειξαν ότι η ΚΜ προκαλεί ΚΜ(Af begets Af). Μελέτες έδειξαν ότι αυτή η αναδιαμόρφωση μπορεί να αναστραφεί, εφόσον βρίσκεται στα πρώτα στάδια, όσο πιο γρήγορα η ΚΜ αναταχθεί σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

Εικόνα 7



[Ανατύπωση από: Nattel S, Harada M. *J Am Coll Cardiol*.2014; 63(22):2335-2345.]
(55)

Σίγουρα, στην ανάπτυξη της ΚΜ προϋπάρχει ένα ήδη διαμορφωθέν υπόστρωμα. Η κολπική ίνωση και η διάταση του κόλπου αποτελούν τα χαρακτηριστικότερα στοιχεία δομικής αναδιαμόρφωσης τα οποία λειτουργούν ως υπόστρωμα για την εμφάνιση και συνέχιση της ΚΜ. Μελέτη έδειξε ότι στους ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ υπήρχε σημαντικά πιο καθυστερημένη ενίσχυση στην CMR ως ένδειξη ίνωσης ενώ και στο TTE η παραμόρφωση(strain) και η συχνότητα παραμορφωσης(strain rate) ήταν ελαττωμένα συγκριτικά με τους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ (43). Συγκεντρωτικά, από μελέτες που διενεργήθηκαν σε σκύλους και κατσίκες, οι δομικές αλλαγές επαγόμενες από την ΚΜ ήταν η αύξηση του μεγέθους του μυοκυττάρου, η συσσώρευση γλυκογόνου περίξ του πυρήνα, η κεντρική απώλεια του σαρκομερίου (μυόλυση), η αλλαγή στην έκφραση των κοννεξινών, οι αλλαγές στο σχήμα των μιτοχονδρίων, η κατανομή χρωματίνης στον πυρήνα, ο κατακερματισμός του σαρκοπλασματικού δικτύου και η ανακατανομή της ποσότητας δομικών κυτταρικών πρωτεϊνών (44). Οι επικρατέστερες αλλαγές ήταν η μυόλυση και η συσσώρευση γλυκογόνου περίξ του πυρήνα. Οι δομικές αυτές μεταβολές ήταν αναστρέψιμες καθώς δεν οδήγησαν σε κυτταρικό θάνατο ή απόπτωση. Σε άλλη μελέτη, σε σκύλους με ταχεία βηματοδότηση του κολπικού μυοκαρδίου, in vitro αναδείχθηκε τροποποίηση της ινοβλαστικής εκκριτικής λειτουργίας και αύξησης του πολλαπλασιασμού των μυοϊνοβλαστών από προ-ινωτικούς παράγοντες (45).

Χαρακτηριστικοί προ-ινωτικοί παράγοντες αναδείχθηκαν το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης και η αγγειοτενσίνη II (46).

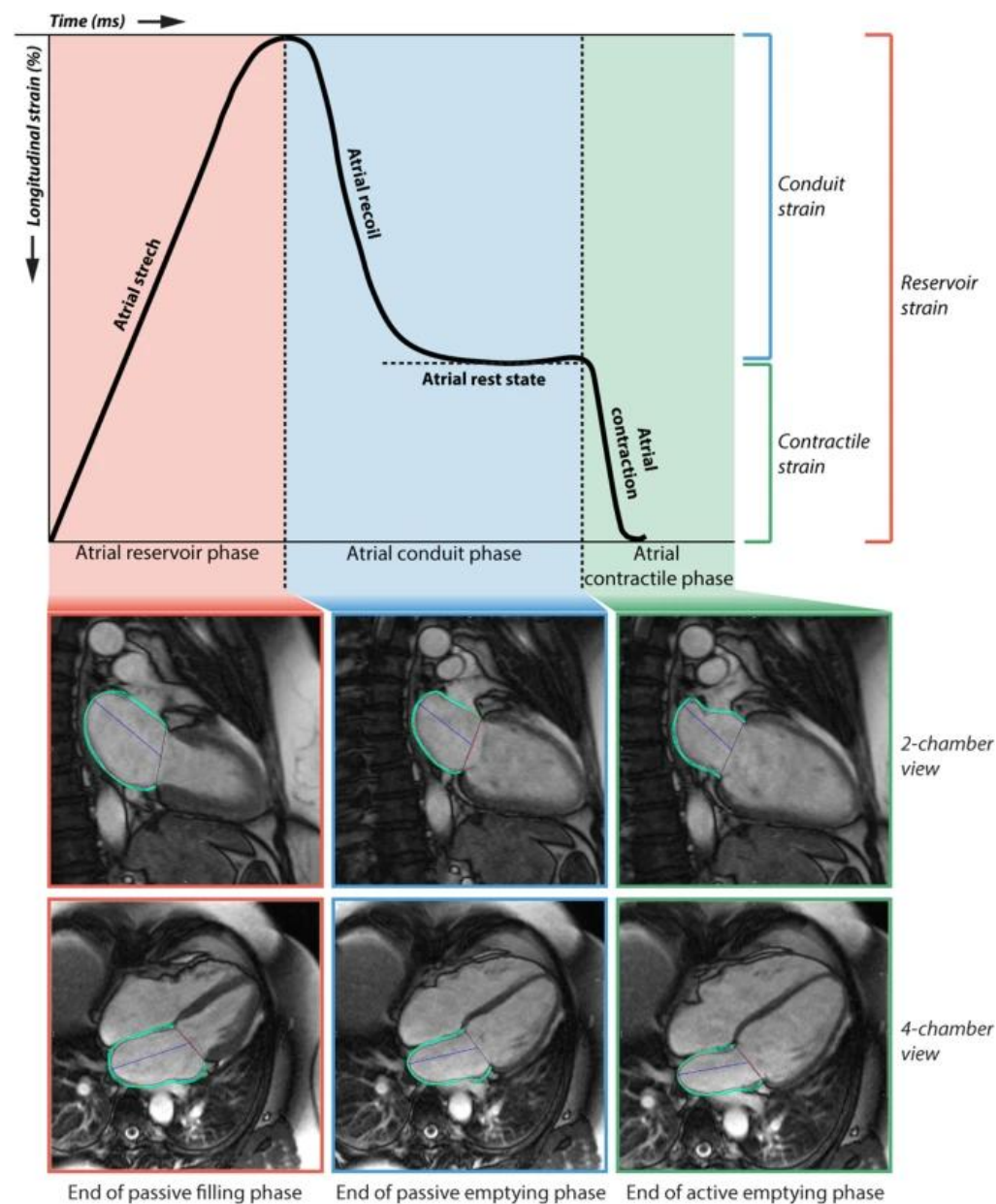
Σε ανθρώπους, δεδομένα σχετικά με τη δομική αναδιαμόρφωση ως συνέπεια της ΚΜ είναι περιορισμένα. Σε μελέτη βιοψιών ασθενών(μεταθανάτιες) από κολπικό μυοκάρδιο στο σημείο εκβολής των πνευμονικών φλεβών, φάνηκε ότι στην ομάδα των ασθενών με ΚΜ ήταν σαφώς μεγαλύτερου βαθμού η ίνωση και η υπερτροφία των κυττάρων (47). Επίσης, στην ίδια μελέτη φάνηκε στην συγκεκριμένη ανατομική περιοχή ασυνέχεια του μυοκαρδίου, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες παρόμοιες μελέτες (48). Αυτά τα ευρήματα συσχετίστηκαν, δομικά, με σταδιακή προώθηση της κολπικής διάτασης και λειτουργικά με διατάραξη της κολπικής συστολής και ευενδοτότητας(49). Συνεπάγεται, λοιπόν, ότι διαταραχή της ευενδοτότητας του κόλπου προκαλεί και διαταραχή στη λειτουργία των τριών διακριτών φάσεων (50).

Στην υπερηχοκαρδιογραφική υπομελέτη της ENGAGE AF-TIMI 48 trial, όπου συσχετίστηκε το μέγεθος, το κλάσμα κένωσης(LAEF) και η συστολική λειτουργία του αριστερού κόλπου με τα CHADS2 scores σε ασθενείς με διάφορους τύπους ΚΜ(παροξυσμική, εμμένουσα, μόνιμη), φάνηκε ότι το μέγεθος του κόλπου, όπως αυτό καθορίστηκε από τον δείκτη LAVi, αυξανόταν όσο μεγαλύτερη ήταν η διάρκεια της. Επίσης, οι λειτουργίες του reservoir και του conduit, όπως αυτές καθορίστηκαν με τον δείκτη Left atrial expansion index και της διαμυτροειδικές ταχύτητες των κυμάτων-E αντίστοιχα, ήταν ελαττωμένες στους ασθενείς με ΚΜ και ιδίως σε αυτούς με μόνιμη ΚΜ (51).

Στην ίδια κατεύθυνση, αλλά με τη χρήση πλέον απεικονιστικών μεθόδων και τεχνικών της CMR , όπως την καθυστερημένη ενίσχυση γαδολινίου(LGE) , μελέτη συσχέτισε την παρουσία και επέκταση της ίνωσης στον αριστερό κόλπο με την λειτουργία του. Στην ομάδα των ασθενών με εμμένουσα ΚΜ φάνηκε εκτενέστερη η ενίσχυση γαδολινίου. Επιπλέον, η λειτουργία του conduit, όπως υπολογίστηκε από τον δείκτη LA passive emptying fraction(LAPEF), ήταν πιο μειωμένη στους ασθενείς με ΚΜ. Ομοίως, οι ασθενείς με ΚΜ εμφάνισαν μειωμένη λειτουργία reservoir όπως αυτή αντικατοπτρίστηκε από τον δείκτη global peak LA longitudinal strain(PLAS), ενώ με τη χρήση των απόλυτων τιμών peak early και late diastolic strain rates(SR-ed και SR-Id, αντίστοιχα) φάνηκε η ίδια μείωση των λειτουργιών αυτών. Η συσχέτιση αυτή ίνωσης και λειτουργίας ήταν ανεξάρτητη ηλικίας, φύλου, παρουσίας υπέρτασης, καρδιακής ανεπάρκειας, τύπου ΚΜ, μεγέθους αριστερού κόλπου και πάχους τοιχωμάτων (52).

Σε πιο πρόσφατη μελέτη, στην οποία οι ασθενείς εμφάνιζαν είτε εμμένουσα είτε παροξυσμική ΚΜ, συσχετίστηκε με 3D-LGE στη CMR η έκταση της ίνωσης με την παραμόρφωση(strain) του αριστερού κόλπου κατά τη διάρκεια και των 3 διακριτών φάσεων και όπως σε προηγούμενες μελέτες, φάνηκε ότι οι παράμετροι παθητικής παραμόρφωσης(LA reservoir and conduit strain) ήταν σημαντικά πιο εξασθενημένοι στην ομάδα των ασθενών με ΚΜ και ιδίως σε αυτούς με την πιο εκτεταμένη ίνωση. Αξιοσημείωτο είναι ότι φάνηκε στενότερη συσχέτιση της έκτασης της ίνωσης με την λειτουργία του conduit, όπως αυτό αναδείχθηκε από τον παρατεταμένο χρόνο παραμόρφωσης του conduit (53)(Εικόνα 8).

Εικόνα 8



[Ανατύπωση από: *Hopman LHGA et al. J Cardiovasc Magn Reson. 2021;11;23(1):131*]

(53)

3.2 Ηλεκτρική Αναδιαμόρφωση στην Κολπική Μαρμαρυγή

Η κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση συμβαίνει πρώιμα της έναρξης της ΚΜ και οδηγεί σε χαρακτηριστικές αλλαγές στο σχήμα και στη διάρκεια του δραστικού δυναμικού. Ουσιαστικά αναφέρεται στην βράχυνση της κολπικής ανερεθιστότητας. Αρχικά, η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση επαγόμενη από ταχυκαρδία εισήχθη το 1995. Πειράματα σε σκύλους και κατσίκες με επαγόμενη ταχυκαρδία έδειξαν μείωση του δραστικού δυναμικού καθώς και απώλεια της προσαρμογής στη συχνότητα (rate adaptation). Αυτό βέβαια συνδέθηκε με αλλαγές στους διαύλους ιόντων (54). Η πιο σημαντική επίπτωση της ΚΜ στους ιοντικούς διαύλους είναι η μείωση των L-type Ca^{2+} . Κατά τη διάρκεια της ΚΜ, η υψηλή κολπική συχνότητα προκαλεί συσσώρευση ενδοκυτταρίως Ca^{2+} , γεγονός που δημιουργεί ομοιοστατικούς αμυντικούς μηχανισμούς έναντι της χρόνιας υπερφόρτωσης Ca^{2+} . Μέσω σειράς διεργασιών σημειώνεται μείωση των L-type Ca^{2+} οπότε μείωση της εισόδου ασβεστίου στα κύτταρα, διατηρώντας έτσι το plateau του δραστικού δυναμικού, μειώνοντας τη διάρκεια του δραστικού δυναμικού και προωθώντας την επανείσοδο (55). Το Ca^{2+} είναι κοινός ενδοκυττάριος μεσολαβητής και η αύξησή του σημειώνεται άμεσα από την έναρξη της ΚΜ. Η αύξησή του λοιπόν, δημιουργεί την αρνητική ανατροφοδότηση στους L-type Ca^{2+} την μείωση στη φάση plateau του δραστικού δυναμικού, την ενίσχυση του καθυστερημένου εσωμόλου ρεύματος ΙΚ μέσω του μεταβολικού μονοπατιού της καλμοδουλίνης και την ενίσχυση του παροδικού εξωμόλου ρεύματος του καλίου Ito_2 (56).

Αξιοσημείωτος και κομβικός παράγοντας στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση είναι και ο CaMKII. Ο Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) είναι μια πρωτεϊνική κινάση, που εκφράζεται ευρέως στην καρδιά και μπορεί να φωσφορυλιώνει και να ρυθμίζει την λειτουργία πολλών πρωτεϊνών. Μερικές από τις λειτουργίες του είναι να φωσφορυλιώνει τα κανάλια L-type Ca^{2+} προάγοντας το άνοιγμά τους. Επίσης, η φωσφορυλίωση των υποδοχέων ρυανοδίνης (RyR) από την CaMKII αυξάνει την ευαισθησία των υποδοχέων αυτών στο Ca^{2+} και η φωσφορυλίωση της φωσφολαμπάνης (PLB) αυξάνει τη σχέση της SR Ca^{2+} -ATPase προς το Ca^{2+} , έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού μεταφοράς του Ca^{2+} . Επιπρόσθετα των λειτουργιών αυτών, έμμεσα ρυθμίζει και άλλα μεμβρανικά ρεύματα όπως του INa^+ , INaL , IKur , Ito , IK1 κ.ά. (57). Η αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα της CaMKII έχει παρατηρηθεί τόσο σε ταχυκαρδία όσο και στην ΚΜ σε ζωικά μοντέλα (58) και στον άνθρωπο (59).

Δεύτερο σημαντικό χαρακτηριστικό γνώρισμα των αλλαγών που προκαλεί η εμφάνιση της ΚΜ αποτελεί η ανοδική ρύθμιση των προς τα έσω ρευμάτων καλίου (IK1 και IKACH). Οι ίδιες αυτές αλλαγές είναι που συντηρούν και σταθεροποιούν, όπως φάνηκε από πειράματα σε ποντίκια, τον μηχανισμό επανεισόδου. Μελέτη σε κολπικούς ιστούς από ασθενείς με ΚΜ (οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση μιτροειδούς ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη) ανέδειξε αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης Kir2.1 και ελάττωση των επιπέδων του ανασταλτικού παράγοντα miR-1 (microRNA), με επέκταση των αλλαγών αυτών στα ρεύματα εισόδου καλίου IK1 (60).

Οι κοννεξίνες (Cx) είναι μέρος των χασματικών συνδέσεων μεταξύ των μυοκυττάρων και έχουν ως ρόλο την μετάδοση του ηλεκτρικού ερεθίσματος μέσω δικτύων που δημιουργούνται για τη συγχρονισμένη συστολή της καρδιάς. Βρέθηκε σε μελέτες ότι η έκφραση της Cx40 είναι σημαντικά μειωμένη στην ΚΜ, ενώ και το πρότυπο κατανομής τόσο της Cx40 όσο και της Cx43 παρουσίαζε μεγάλη ετερογένεια (61).

Μια προηγούμενη μελέτη έδειξε την αυξημένη έκφραση του ACE σε ασθενείς με ΚΜ, και κατ'επέκταση της αγγειοτενσίνης II (46). Μελέτες, επίσης, έδειξαν ότι και η αγγειοτενσίνη II συμμετέχει στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση (πέραν της δομικής) με την προς τα κάτω ρύθμιση του ρεύματος Ito, διαμέσω των υποδοχέων AT1 (62). Μάλιστα, πειράματα έδειξαν αναστολή της βράχυνσης του ενεργού δραστικού δυναμικού με θεραπεία ACEi ή ARBs (63). Επιπλέον, η αγγειοτενσίνη II επάγει άμεσα καθυστερημένες μετα-επαναπολώσεις (DADs) και επιταχύνει τον αυτοματικό ρυθμό στα μυοκύτταρα των πνευμονικών φλεβών, όπως φάνηκε σε πειράματα σε κουνέλια (64).

3.3 Σχέση φλεγμονής με την κολπική μαρμαρυγή και την Μηχανική αναδιαμόρφωση

Στοιχεία αποδεικνύουν τον σημαίνοντα ρόλο που παίζει η συστηματική φλεγμονή στην κολπική αναδιαμόρφωση και τη σχέση που έχει με την ΚΜ. Η συστηματική φλεγμονή οδηγεί σε ΚΜ, αλλά και η ΚΜ προάγει την φλεγμονή συντελώντας έναν φαύλο κύκλο. Φλεγμονώδεις δείκτες όπως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ο παράγοντας νέκρωσης (TNF), οι κυττοκίνες (όπως η IL-6), ο αριθμός των ουδετεροφίλων καθώς και άλλοι παράγοντες του εξωκυττάριου ιστού, οι μυελουπεροξειδάσες (MPO) και οι μεταλλοπρωτεάσες (MMP) είναι αυξημένοι στην

KM. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η κολπική ταχυκαρδία προκαλεί υπερφόρτωση ασβεστίου στα κύτταρα με αποτέλεσμα την εμφάνιση οξειδωτικού στρες και χαμηλού βαθμού φλεγμονή(65). Χαρακτηριστικό είναι το συμπέρασμα της μελέτης σε ασθενείς με μόνιμη KM που υποβλήθηκαν σε ηλεκτρική ανάταξη και μετρήθηκαν τα επίπεδα hs-CRP. Φάνηκε λοιπόν, ότι η αποκατάσταση του ρυθμού σε φλεβοκομβικό από KM μείωσε σταδιακά τα επίπεδα της hs-CRP, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η φλεγμονή μάλλον είναι το αποτέλεσμα παρά η αιτία της KM (66). Όλοι αυτοί οι παράγοντες συνδέονται με μηχανισμούς ίνωσης, γεγονός που συντελεί στην δομική, μηχανική και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου.

3.4 Νευροορμονικές διαταραχές στην Κολπική Μαρμαρυγή

Η υψηλή κολπική συχνότητα σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου(ANP) στο πλάσμα (67). Αυξημένες τιμές ανευρίσκονται τόσο σε οξεία φάση όσο και σε χρόνια φάση της ταχυαρρυθμίας (68). Όπως είναι γνωστό το ANP εκκρίνεται από του 2 κόλπους, έχει διουρητική επίδραση, μειώνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, ελαττώνει τον συμπαθητικό τόνο και καταστέλλει τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Με τις δράσεις αυτές το ANP μειώνει το προφόρτιο και προλαμβάνει την αιμοδυναμική υπερφόρτωση των κόλπων. Πιθανός μηχανισμός έκκρισης του ANP θεωρείται η έκταση(stretch) των κόλπων λόγω της αναδιαμόρφωσης από την ταχυαρρυθμία (69). Η απώλεια της κολπικής συστολής κατά την KM, μειώνει την ενδοτικότητα του αριστερού κόλπου και ενισχύει μ'αυτόν τον τρόπο περαιτέρω έκτασή του. Ωστόσο φάνηκε από μελέτες ότι ασθενείς με μακροχρόνια(longstanding) KM, τα επίπεδα του ANP είναι αρκετά χαμηλά, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην μυοκυτταρική ατροφία (70).

Κεφάλαιο 4ο

Συζήτηση

Πολλοί από τους μηχανισμούς επίδρασης στην αναδιαμόρφωση του κόλπου παραμένουν άγνωστοι. Μάλιστα σε πολλά σημεία δεν μπορεί να αναγνωριστεί αν η Κολπική Μαρμαρυγή είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα της διαταραχής. Νέες τεχνικές ωστόσο κατάφεραν να συσχετίσουν την επίδραση που έχει η Κολπική Μαρμαρυγή στην λειτουργία του αριστερού κόλπου και δη στην μηχανική λειτουργία του που αυτή αντικατοπτρίζεται από τη λειτουργία της εναποθήκευσης(reservoir) του αγωγού(conduit) και της ενεργητικής κένωσης(rump). Στη σχέση αυτή ρόλο κλειδί έχει η αναδιαμόρφωση. Η δομική, η μηχανική και η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση, καθώς και οι υπόλοιπες αλλαγές(μεταβολικές, νευροορμονικές) που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της Κολπικής Μαρμαρυγής, διαταρασούν τις ιδιότητες του κόλπου, καθώς επηρεάζεται η ευενδοτότητα και διατείνεται ο κόλπος. Κεντρική θέση στην δομική αλλά κατ'επέκταση στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση παίζει η ίνωση. Μπορεί η ίνωση να αναγνωρίστηκε ως προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης ΚΜ, αλλά η ίδια η ΚΜ επάγει μηχανισμούς ίνωσης. Όπως αναδείχθηκε πολλές μελέτες φέρνουν στο φως τη συσχέτιση ίνωσης-αναδιαμόρφωσης και την επίδραση στην λειτουργία του κόλπου. Με τις τεχνικές της παραμόρφωσης(strain) και την συχνότητα παραμόρφωσης(strain rate) έγινε εφικτή η σύνδεση αυτή καθώς και η αναπαραγωγίμη εκτίμηση των 3 διακριτών λειτουργιών του κόλπου. Σίγουρα στο πεδίο αυτό θα αναδειχθούν και άλλες τεχνικές με πιο λεπτομερή χαρακτηρισμό των λειτουργιών αυτών κατά την διάρκεια της Κολπικής Μαρμαρυγής αλλά και άλλων νοσημάτων. Επιπροσθέτως και άλλοι δομικοί παράμετροι όπως ο όγκος, η γεωμετρία, το πάχος των τοιχωμάτων, ίσως και το επικαρδιακό λίπος, θα προστεθούν στα επόμενα χρόνια για την καλύτερη εκτίμηση των λειτουργικών φάσεων. Τέλος, μηχανισμοί όπως της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress, οι οποίοι έχουν αναγνωριστεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση του κόλπου κατά την Κολπική Μαρμαρυγή, αποτελούν ένα μεγάλο πεδίο έρευνας, από το οποίο πιθανότατα να ανακύψουν οι μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές της Κολπικής Μαρμαρυγής.

Κεφάλαιο 5ο

Συμπεράσματα

Οι λειτουργίες του αριστερού κόλπου επηρεάζονται από διάφορους στρεσογόνους παράγοντες. Η Κολπική μαρμαρυγή, η πιο κοινή αρρυθμία στον κόσμο, είναι αδιαμφισβήτητος παράγοντας μεταβολής της λειτουργίας του κόλπου. Οι αλλαγές που επιτελεί η ΚΜ στη λειτουργία του κόλπου μεταφράζονται σε αλλαγές σε επίπεδο ιοντικών καναλιών και διαύλων, έκφρασης προ-ινωτικών και νευροορμονικών παραγόντων, φλεγμονώδους απόκρισης και κυτταρικής ενεργειακής ισορροπίας. Κοινή συνισταμένη όλων αυτών των μεταβολών προερχόμενων από την ΚΜ είναι η ίνωση και η διάταση του κόλπου έχοντας αντίκτυπο στην ευενδοτότητα του κόλπου. Η λειτουργία έτσι της εναποθήκευσης(reservoir) και της ενεργητικής κένωσης(pump) ελαττώνονται σε πρώτη φάση με ομοιοστατικό αντισταθμισμα την αύξηση της λειτουργίας του αγωγού(conduit). Ωστόσο σε χρόνια φάση όσο μειώνεται η ευενδοτότητα του κόλπου εκπίπτει και η λειτουργία του αγωγού, οπότε και η μηχανική λειτουργία εν συνόλω (39).

Βιβλιογραφία

- 1)Whiteman S., Saker E. , Courant V., *et al.* An anatomical review of the left atrium. *Transl Res Anat.* (2019) p. 100052.
- 2)Sperber G. H. (2006). Clinically Oriented Anatomy. *Journal of Anatomy*, 208(3), 393.
- 3)Boudoulas, K. D., Paraskevaidis, I. A., Boudoulas, H., & Triposkiadis, F. K. (2014). The left atrium: from the research laboratory to the clinic. *Cardiology*, 129(1), 1–17.
- 4)Grindstaff RR, Cunningham JT: Cardiovascular regulation of vasopressin neurons in the supraoptic nucleus. *Exp Neurol* 2001;171:219-226.
- 5)Triposkiadis, F., Xanthopoulos, A., & Parissis, J. (2019). Risk in atrial fibrillation: left atrial function matters. *European journal of heart failure*, 21(12), 1584–1585.
- 6)Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM: Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006;27:47-72.
- 7)Karayannis, G., Kitsios, G., Kotidis, H., & Triposkiadis, F. (2008). Left atrial remodelling contributes to the progression of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction to chronic symptomatic heart failure. *Heart failure reviews*, 13(1), 91–98.
- 8)Triposkiadis, F., Pieske, B., Butler, J., Parissis, J., Giamouzis, G., Skoularigis, J., Brutsaert, D., & Boudoulas, H. (2016). Global left atrial failure in heart failure. *European journal of heart failure*, 18(11), 1307–1320.
- 9)Ariyarajah, V., & Spodick, D. H. (2006). The Bachmann Bundle and interatrial conduction. *Cardiology in review*, 14(4), 194–199.
- 10)Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, Maehle J, Smith HJ, Ihlen H: Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Card Imaging* 1999;15:397-410.
- 11)Kowallick JT, Lotz J, Hasenfuß G, Schuster A. Left atrial physiology and pathophysiology: role of deformation imaging. *World J Cardiol.* (2015) 7(6):299–305. 10.4330/wjc.v7.i6.299
- 12)Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, Cha SS, Seward JB. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 7;47(5):1018-23.
- 13)Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, Kühl H, Nesser HJ, Marwick TH, Franke A, Weinert L, Niel J, Steringer-Mascherbauer R, Freed BH, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012 Aug;5(8):769-77.
- 14) Carroll D, Murphy A, Gaillard F, Normal pulmonary venous Doppler. Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-66714>

- 15) Spencer KT, Mor-Avi V, Gorcsan J III, DeMaria AN, Kimball TR, Monaghan MJ, Perez JE, Weinert L, Bednarz J, Edelman K, Kwan OL, Glascock B, Hancock J, Baumann C, Lang RM: Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study. *Heart* 2001;85:272-277.
- 16) Hoit BD (2017) Evaluation of left atrial function: current status. *Struct Heart* 1109–120.
- 17) Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T, Bijmens B, Rademakers FE, Sutherland GR. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr.* 2006 Jun;7(3):199-208.
- 18) Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres J, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 131:e29–e322.
- 19) Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020 Jun 19;127(1):4-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340. Epub 2020 Jun 18.
- 20) Furberg C, Psaty B, Manolio T, Gardin J, Smith V, Rautaharju P. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-241.
- 21) Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J Bax, Carina Blomström-Lundqvist, Giuseppe Boriani, Manuel Castella, Gheorghe-Andrei Dan, Polychronis E Dilaveris, Laurent Fauchier, Gerasimos Filippatos, Jonathan M Kalman, Mark La Meir, Deirdre A Lane, Jean-Pierre Lebeau, Maddalena Lettino, Gregory Y H Lip, Fausto J Pinto, G Neil Thomas, Marco Valgimigli, Isabelle C Van Gelder, Bart P Van Putte, Caroline L Watkins, ESC Scientific Document Group , 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373–498.
- 22) Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and atrial fibrillation: doubts and certainties from basic and clinical studies. *Circ Res* 2018;122:352–368.
- 23) Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:93–99.
- 24) Iliodromitis, K., Tzeis, S., Xintarakou, A., Pyrgakis, V., Zarifis, I., Patsilidakos, S., Draganigos, A., Triposkiadis, F., Hahalis, G., Karanasios, A., Goudevenos, I., Michalis, L., Karvounis, C., Parthenakis, F., Kanakakis, I., Tousoulis, D., Iliodromitis, E., & Vardas, P.

(2023). The burden of atrial fibrillation and heart failure in hospitalized patients: A real-world survey in a nationwide snapshot. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*, 74, 18–23.

25) Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., & Wolf, P. A. (1994). Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 271(11), 840–844.

- 26)Leong DP, Delgado V, Bax JJ. Imaging for atrial fibrillation. *Curr Probl Cardiol.* 2012 Jan;37(1):7-33.
- 27)Guo YH, Yang YQ. Atrial Fibrillation: Focus on Myocardial Connexins and Gap Junctions. *Biology (Basel).* 2022 Mar 23;11(4):489.
- 28)Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, Bourier F, Kitamura T, Lam A, Martin C, Dumas-Pommier C, Puyo S, Pillois X, Duchateau J, Klotz N, Denis A, Derval N, Jais P, Cochet H, Hocini M, Haissaguerre M, Sacher F. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front Physiol.* 2018 Oct 17;9:1458.
- 29)Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, Nattel S. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol.* 2003 Sep 15;551(Pt 3):801-13. doi: 10.1113/jphysiol.2003.046417. Epub 2003 Jul 7.
- 30) Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jaïs P, Janse MJ, Haïssaguerre M, De Bakker JM. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation.* 2002 May 21;105(20):2442-8.
- 31)Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Yu L, Guo JH, Niu G, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H, Po SS. Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins: evidence by ablation of ganglionated plexi. *Cardiovasc Res.* 2009 Nov 1;84(2):245-52. doi: 10.1093/cvr/cvp194. Epub 2009 Jun 11.
- 32)Yamaguchi T, Tsuchiya T, Miyamoto K, Nagamoto Y, Takahashi N. Characterization of non-pulmonary vein foci with an EnSite array in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2010 Dec;12(12):1698-706.
- 33)de Groot N, van der Does L, Yaksh A, Lanter E, Teuwen C, Knops P, van de Woestijne P, Bekkers J, Kik C, Bogers A, Allessie M. Direct Proof of Endo-Epicardial Asynchrony of the Atrial Wall During Atrial Fibrillation in Humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 May;9(5):e003648.
- 34)Hansen BJ, Csepe TA, Zhao J, Ignozzi AJ, Hummel JD, Fedorov VV. Maintenance of Atrial Fibrillation: Are Reentrant Drivers With Spatial Stability the Key? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 Oct;9(10):e004398.
- 35)Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, Bourier F, Kitamura T, Lam A, Martin C, Dumas-Pommier C, Puyo S, Pillois X, Duchateau J, Klotz N, Denis A, Derval N, Jais P, Cochet H, Hocini M, Haissaguerre M, Sacher F. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front Physiol.* 2018 Oct 17;9:1458.
- 36)Baman JR, Cox JL, McCarthy PM, Kim D, Patel RB, Passman RS, Wilcox JE. Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathies. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021 Oct;32(10):2845-2853. doi: 10.1111/jce.15083. Epub 2021 Jul 16.
- 37)Hassink RJ, Aretz HT, Ruskin J, Keane D. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: a postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep 17;42(6):1108-14.

- 38)Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. JACC Basic Transl Sci. 2019 Sep 23;4(5):640-654.
- 39)Casacalang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008;51:1–11.
- 40)Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. Circ Arrhythm Electrophysiol 2008;1:62–73
- 41)Katz AM. Proliferative signaling and disease progression in heart failure. Circ J. 2002 Mar;66(3):225-31.
- 42)Hanna N, Cardin S, Leung TK, Nattel S: Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. Cardiovasc Res 2004;63:236-244.
- 43)Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, Dibella EV, Macleod RS, McGann C, Litwin SE, Marrouche NF. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. Circ Cardiovasc Imaging. 2010 May;3(3):231-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.865683. Epub 2010 Feb 4.
- 44)Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovasc Res. 2002 May;54(2):230-46.
- 45)Burstein B, Qi XY, Yeh YH, Calderone A, Nattel S. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial remodeling. Cardiovasc Res. 2007 Dec 1;76(3):442-52. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.07.013. Epub 2007 Jul 25.
- 46)Goette A, Staack T, Röcken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2000 May;35(6):1669-77.
- 47)Hassink RJ, Aretz HT, Ruskin J, Keane D. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: a postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2003 Sep 17;42(6):1108-14.
- 48)Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 2000 Aug;11(8):888-94.
- 49)Mary-Rabine, L., Albert, A., Pham, T. D., Hordof, A., Fenoglio, J. J., Jr, Malm, J. R., & Rosen, M. R. (1983). The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circulation research*, 52(2), 188–199.
- 50)Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, Dibella EV, Macleod RS, McGann C, Litwin SE, Marrouche NF. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. Circ

Cardiovasc Imaging. 2010 May;3(3):231-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.865683. Epub 2010 Feb 4.

51)Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, Ruff CT, Antman EM, Grip LT, Deenadayalu N, Hoffman E, Patel I, Shi M, Mercuri M, Mitrovic V, Braunwald E, Solomon SD; Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in AF-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48 Echocardiographic Study Investigators. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. Eur Heart J. 2014 Jun 7;35(22):1457-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehf500. Epub 2013 Dec 2.

52)Habibi M, Lima JA, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K, Spragg D, Ashikaga H, Rickard J, Marine JE, Calkins H, Nazarian S. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. Circ Cardiovasc Imaging. 2015 Feb;8(2):e002769.

53)Hopman LHGA, Mulder MJ, van der Laan AM, Demirkiran A, Bhagirath P, van Rossum AC, Allaart CP, Götte MJW. Impaired left atrial reservoir and conduit strain in patients with atrial fibrillation and extensive left atrial fibrosis. J Cardiovasc Magn Reson. 2021 Nov 11;23(1):131.

54)Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation. 1995 Oct 1;92(7):1954-68.

55)Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. J Am Coll Cardiol. 2014 Jun 10;63(22):2335-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.555. Epub 2014 Mar 19.

56)Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. Circulation. 1996 Dec 1;94(11):2968-74.

57)Wang W, Shen W, Zhang S, Luo G, Wang K, Xu Y, Zhang H. The Role of CaMKII Overexpression and Oxidation in Atrial Fibrillation-A Simulation Study. Front Physiol. 2020 Dec 18;11:607809.

58)Wakili R, Yeh YH, Yan Qi X, Greiser M, Chartier D, Nishida K, Maguy A, Villeneuve LR, Boknik P, Voigt N, Krysiak J, Käb S, Ravens U, Linke WA, Stienen GJ, Shi Y, Tardif JC, Schotten U, Dobrev D, Nattel S. Multiple potential molecular contributors to atrial hypocontractility caused by atrial tachycardia remodeling in dogs. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Oct;3(5):530-41. doi: 10.1161/CIRCEP.109.933036. Epub 2010 Jul 26.

59)Neef S, Dybkova N, Sossalla S, Ort KR, Fluschnik N, Neumann K, Seipelt R, Schöndube FA, Hasenfuss G, Maier LS. CaMKII-dependent diastolic SR Ca²⁺ leak and elevated diastolic Ca²⁺ levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. Circ Res. 2010 Apr 2;106(6):1134-44. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.203836. Epub 2010 Jan 7.

60)Girmatsion Z, Biliczki P, Bonauer A, Wimmer-Greinecker G, Scherer M, Moritz A, Bukowska A, Goette A, Nattel S, Hohnloser SH, Ehrlich JR. Changes in microRNA-1 expression and IK1 up-regulation in human atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2009 Dec;6(12):1802-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.08.035. Epub 2009 Sep 3.

- 61) Wilhelm M, Kirste W, Kuly S, Amann K, Neuhuber W, Weyand M, Daniel WG, Garlich C. Atrial distribution of connexin 40 and 43 in patients with intermittent, persistent, and postoperative atrial fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2006 Feb;15(1):30-7. doi: 10.1016/j.hlc.2005.06.011. Epub 2005 Aug 25.
- 62) Perlini, S., Belluzzi, F., Salinaro, F., & Musc, F. (2013). Atrial Fibrillation and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. InTech.
- 63) Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation.* 2000 Jun 6;101(22):2612-7.
- 64) Chen YJ, Chen YC, Tai CT, Yeh HI, Lin CI, Chen SA. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins. *Br J Pharmacol.* 2006 Jan;147(1):12-22.
- 65) Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Apr;12(4):230-43. doi: 10.1038/nrcardio.2015.2. Epub 2015 Jan 27.
- 66) Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, Kolyvaki SG, Lyrarakis GM, Chlouverakis GI, Vardas PE. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart.* 2008 Feb;94(2):200-4. doi: 10.1136/hrt.2006.108688. Epub 2007 Jun 17.
- 67) Al Ghamdi B, Hassan W. Atrial Remodeling And Atrial Fibrillation: Mechanistic Interactions And Clinical Implications. *J Atr Fibrillation.* 2009 Jun 1;2(1):125. doi: 10.4022/jafib.125. PMID: 28496625;
- 68) Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1999 May;42(2):298-308. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00022-x.
- 69) Christensen G, Leisstad E. Atrial systolic pressure, as well as stretch, is a principal stimulus for release of ANF. *Am J Physiol.* 1997 Feb;272(2 Pt 2):H820-6. doi: 10.1152/ajpheart.1997.272.2.H820.
- 70) Seino Y, Shimai S, Ibuki C, Itoh K, Takano T, Hayakawa H. Disturbed secretion of atrial natriuretic peptide in patients with persistent atrial standstill: endocrinologic silence. *J Am Coll Cardiol.* 1991 Aug;18(2):459-63. doi: 10.1016/0735-1097(91)90601-5.

Τελευταία σελίδα

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>