



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ"

υπό

ΣΟΦΟΥΛΗ Α. ΣΤΑΜΑΤΙΟΥ

Ειδικευμένου Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«*Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή*»

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Τρυποσκιάδης Φίλιππος,

Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Φ. Τρυποσκιάδης

2. Ι. Γουδέβενος

3. Γ. Γιαμούζης

Αναπληρωματικό μέλος:

Μ. Ματσάγκας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά :

**" PATHOGENESIS OF THROMBUS FORMATION IN
ATRIAL FIBRILATION "**

Αφιερωμένο

Στην πολυαγαπημένη μου οικογένεια ...

Σταμάτιος Α. Σοφούλης

Περίληψη

Στοιχεία δείχνουν πως η κολπική μαρμαρυγή εκπληρώνει την τριάδα του Virchow για την θρομβογένεση με αποδείξεις μη φυσιολογικής ροής, παθολογικού κολπικού υποστρώματος και αλλαγών στα συστατικά του αίματος τέτοιων, που να υπονοείται ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Οι μηχανισμοί που υποβόσκουν στη θρομβογένεση είναι πολύπλοκοι και μερικώς αποσαφηνισμένοι. Η αξιολόγηση της προθρομβωτικής κατάστασης στη κολπική μαρμαρυγή δίνει τη δυνατότητα πληρέστερης κατανόησης της παθοφυσιολογίας της και της παθογένεσης της θρόμβωσης σε αυτή τη συνήθη αρρυθμία.

Η προθρομβωτική κατάσταση και η κατανόησή της στην κολπική μαρμαρυγή έχει περαιτέρω ευρύτερη σημασία για τη βέλτιστη θεραπευτική διαχείρισή της. Η ανακάλυψη των βιοδεικτών βάση της παθογένειας δίνει ένα ευρύτερο πεδίο για εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση βάση του κινδύνου για ΑΕΕ και συστηματική εμβολή. Αναγνωρίζονται έτσι καλύτερα αυτοί που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο και θα επωφεληθούν επομένως από κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή, αλλά και αυτοί που έχουν πραγματικά μικρό κίνδυνο και στους οποίους η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής δεν είναι επωφελής με βάση την αξιολόγηση της σχέσης ρίσκου/ οφέλους.

Λέξεις- Κλειδιά:

Κολπική μαρμαρυγή, κολπική μυοπάθεια, θρομβογένεση, κολπική αναδιαμόρφωση, κολπική ίνωση, βιοδείκτες.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
• Επιδημιολογία	8
• ΗΚΓ	9
• Κατηγορίες κολπικής μαρμαρυγής	9
• Στοιχεία φυσιολογίας του αριστερού κόλπου- Υπέρηχος καρδιάς	10
• Διαστρωμάτωση κινδύνου εμβολής και αιμορραγίας	16
◦ CHA ₂ DS ₂ VASc SCORE	16
◦ HASBLED SCORE	17
◦ HEMORR ₂ HAGES SCORE	18
◦ ATRIA SCORE	19
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	20
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	20
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	21
• Χρονική συσχέτιση υποκλινικής κολπικής μαρμαρυγής και εμβολής	21
• Φορτίο κολπικής μαρμαρυγής και εμβολικός κίνδυνος	23
• Τριάδα του Virchow	26
• Στοιχεία ροής	26
• Ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης- Υπερπηκτικότητα	27
• Παράγοντες πήξης (vWF, TF)	27
• Ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού	28
• Ινωδόλυση	29
• Αιμοπετάλια	29
• Στοιχεία κολπικής μυοπάθειας	31
◦ Ορισμός- Κατηγοριοποίηση	32
• Φυσιολογία εξωκυττάριου χώρου του μυοκαρδίου και παθογένεση ίνωσης	33
• Κολπική μυοπάθεια	33
• Μετατροπή της εξωκυττάριας ουσίας	34
• Νιτρικό οξείδιο	35
• Σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (RAAS)	35
• Θρομβοεμβολικός κίνδυνος πέρα από κλινικές μεταβλητές	36
• ABC risk score	37
• Βιοδείκτες	40
◦ Νατριουρητικά πεπτίδια	40
◦ Τροπονίνη	40
◦ Νεφρική κάθαρση	41

○ vWF και E-selectin	42
○ D- dimers	44
○ SFMC	44
○ GDF-15	45
○ CRP	46
• Βιοδείκτες και προθρομβωτική κατάσταση στη κοιλιακή μαρμαρυγή	47
• Ύψωση του αριστερού κόλπου	48
• Κοιλιακή μυοπάθεια και ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση	50
• Κατάλυση κοιλιακής μαρμαρυγής	52
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	55
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	58

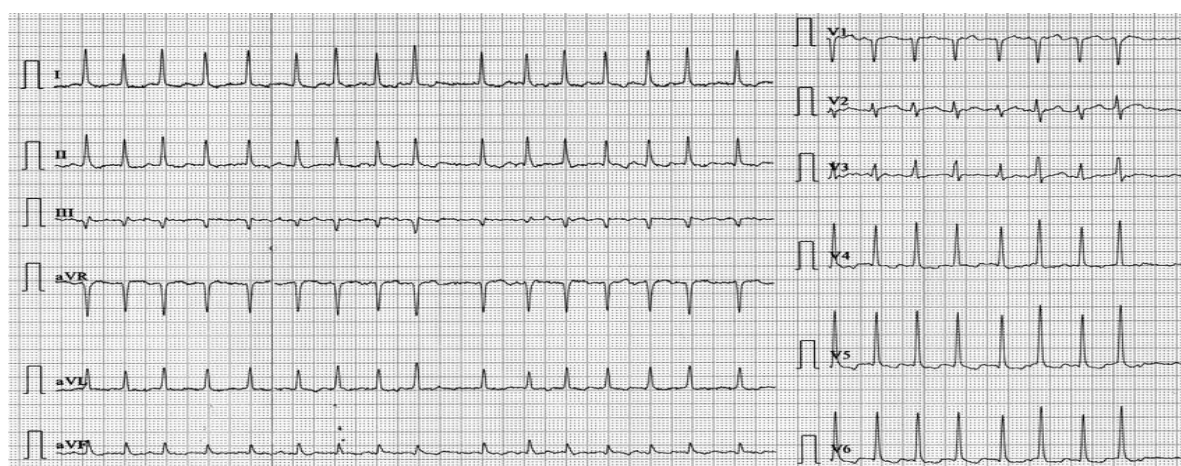
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί την πλέον γνωστή αρρυθμία στον ανεπτυγμένο κόσμο και αριθμεί το 33% των σχετιζόμενων με αρρυθμία νοσηλειών στη καθημερινή κλινική πρακτική^[1]. Σχετίζεται με πενταπλάσια αύξηση του κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), διπλάσιο κίνδυνο ολικής θνητότητας, ενώ τα σχετιζόμενα με κολπική μαρμαρυγή ΑΕΕ έχουν δύομιση φορές μεγαλύτερη θνητότητα^[2]. Η επίπτωση της νόσου σχετίζεται με το φύλο και την ηλικία, ποικίλει δε από 0,1% κατ' έτος για μικρότερη των 40 ετών ηλικία και μεγαλύτερη από 2% κατ' έτος σε άνδρες ηλικίας άνω των 80 ετών^[1].

Παθολογικές καταστάσεις όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, οι βαλβιδοπάθειες, η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία και η υπνική άπνοια αυξάνουν την επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής, ενώ η σοβαρής μορφή ψωρίαση τριπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισής της σε νέα άτομα^[1].

Πολλές μελέτες υπάρχουν που να συσχετίζουν παχυσαρκία και κολπική μαρμαρυγή, ενώ συγκεκριμένα αναφέρεται πως για κάθε μονάδα αύξησης του BMI υπάρχει επιπλέον κίνδυνος εμφάνισης της αρρυθμίας κατά 3,5 – 5,3%. Η παχυσαρκία προκαλεί διάταση και δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου, καθώς και αύξηση του περικαρδιακού λίπους. Αυτό με τη σειρά του προκαλεί ελάττωση της ταχύτητας κολπικής αγωγής, μέσω περιοχών με άλλοτε χαμηλά και άλλοτε κατακερματισμένα δυναμικά όπως αποδεικνύεται με τη συσχέτιση ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης και απεικόνισης^[3].



Σχήμα 1: Τυπικό ΗΚΓ κολπικής μαρμαρυγής [προσωπικό αρχείο]

ΗΚΓ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι μία υπερκοιλιακή αρρυθμία η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλών δυναμικών κύματα (μαρμαρυγικά κύματα f) αντί οργανωμένης κολπικής δραστηριότητας και από άρρυθμη κοιλιακή ανταπόκριση. Η συχνότητα των f κυμάτων είναι 300-600/ λεπτό και ποικίλουν σε ύψος δυναμικού, σχήμα και ρυθμό. Η κοιλιακή ανταπόκριση σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν φάρμακα με αρνητική δρομότροπο δράση είναι συνήθως 100-160 σφύξεις/ λεπτό, ενώ σε ασθενείς με παραπληρωματικό δεμάτιο και ορθόδρομη αγωγή (σύνδρομο WPW) η συχνότητα μπορεί να ξεπεράσει τις 250 σφύξεις/ λεπτό αναλόγως της ανερέθιστης περιόδου του δεματίου.

Ο κοιλιακός ρυθμός ενδέχεται να είναι ρυθμικός (παρά την κολπική μαρμαρυγή) σε ασθενείς αποκλειστικά βηματοδοτοεξαρτούμενους και σε ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και ρυθμό διαφυγής. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση τίθεται παρουσία των μαρμαρυγικών κυμάτων f.

Επί φλεβοκόμβου το εύρος του κύματος P καθορίζει και το ποσοστό μετάπτωσης ή υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής με τιμές $>100\text{msec}$ να είναι ενδεικτικές αυξημένων πιθανοτήτων, ενώ εύρος του κύματος P $>150\text{msec}$ υποδηλώνει εκτεταμένη ίνωση του αριστερού κόλπου και μεγάλη διαταραχή της κολπικής αγωγής^[1].

Η κολπική μαρμαρυγή κατατάσσεται στις ακόλουθες κατηγορίες :

- x Παροξυσμική:* Επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής που ανατάσσεται συνήθως εντός εβδομάδος, ακόμη κι αν γίνει καρδιοανάταξη εντός αυτών των ορίων. Συνήθως αφορούν επεισόδια διάρκειας έως 48 ωρών στη πλειονότητα των περιπτώσεων.
- x Εμμένουσα:* Κολπική μαρμαρυγή διάρκειας άνω των 7 ημερών που ανατάσσεται φαρμακευτικά ή ηλεκτρικά.
- x Μακρά εμμένουσα:* Συνεχής κολπική μαρμαρυγή διάρκειας πάνω από 1 έτος όταν αποφασίζεται να ακολουθηθεί στρατηγική ελέγχου ρυθμού.
- x Χρόνια:* Η κολπική μαρμαρυγή οποιασδήποτε διάρκειας εφόσον απορρίπτεται η όποια στρατηγική ελέγχου ρυθμού τόσο από τον ασθενή, όσο και από τον ιατρό του και αποφασίζεται η παραμονή στην αρρυθμία^[1].

Σε περίπτωση εμφάνισης επεισοδίων που εμπίπτουν σε περισσότερες από μία κατηγορίες η ταξινόμηση γίνεται με βάση τα χαρακτηριστικά της επικρατούσας μορφής επεισοδίων.

Η *ιδιοπαθής κολπική μαρμαρυγή (lone)* αναφέρεται συνήθως σε άτομα νέα, κάτω των 60 ετών χωρίς δομική καρδιακή νόσο ή κάποιο παράγοντα κινδύνου, οι οποίοι έχουν χαμηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής βάση του CHADSVASc score (υπολογίζεται 1-2% στα 15 έτη). Συχνότερα απαντάται στους άνδρες με λόγο 3-4:1^[3]. Τείνει ως υποκατηγορία να εγκαταλειφθεί λόγω των συνεχών στοιχείων που υποστηρίζουν πλέον την ύπαρξη της κολπικής μυοκαρδιοπάθειας ως τη μεγάλη βάση της πυραμίδας η οποία ενδέχεται να υπάρχει ως θρομβογόνο και αρρυθμιογόνο υπόστρωμα πολύ πριν την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής.

Επίσης αναγνωρίζεται η γενετική συνιστώσα του νοσήματος απομακρύνοντας ακόμη περισσότερο τον όρο της ιδιοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής απ' την καθημερινή ρεαλιστική πρακτική. Σημαντικές περιπτώσεις αφορούν :

1. Ομόζυγη μετάλλαξη πρόδρομου γονιδίου νατριουρητικού πεπτιδίου A (ANP) που οδηγεί σε υπερέκφρασή του και καταλήγει σε εναπόθεση αυτού στο κολπικό μυοκάρδιο με αποτέλεσμα την αμυλοείδωση που προσομοιάζει με την γεροντική αμυλοείδωση (IAA – isolated atrial amyloidosis)^[1,3].
2. Γονιδιακές μεταλλάξεις που οδηγούν σε υπερέκφραση του TGF-β₁ (transforming growth factor β) συντελούν σε κολπική ίνωση με φυσιολογικές κοιλίες. Σε πειραματόζωα με καρδιακή ανεπάρκεια η χορήγηση pirfenidone η οποία μειώνει την έκφραση του γονιδίου ελάττωσε σημαντικά την κολπική ινωτική αναδιαμόρφωση, ενώ στα ίδια πειραματόζωα όταν δεν εμφανίζονταν υποδοχείς για τον TGF-β₁ προλαμβάνονταν η κολπική ίνωση και είχαν περισσότερο ομογενοποιημένη κολπική αγωγή και λιγότερο επαγωγίμη μαρμαρυγή^[3].
3. Κληρονομικές μυϊκές δυστροφίες με κυριότερο εκπρόσωπο την μυοτονική δυστροφία τύπου I (Steinert) στην οποία το 15% των ασθενών σε μία μέση παρακολούθηση 10 ετών ανέπτυξαν κολπικές αρρυθμίες.
4. Μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί την α- υπομονάδα της αντλίας καλίου, υπεύθυνη για τη δημιουργία πόρων, που εδράζεται στο χρωμόσωμα 11 και η οποία μετάλλαξη προκαλεί βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου και πολλαπλές υποτροπές κολπικής μαρμαρυγής^[1].

Αξίζει να ειπωθεί πως η οικογενής κολπική μαρμαρυγή είναι πιθανότερο να μεσολαβείται από υπόβαθρο πολυγονιδιακών μεταλλάξεων, το οποίο είναι αντικείμενο μελετών και συζήτησης. Αποτελεί φαινοτυπική εκδήλωση αλλαγών του δυναμικού της μεμβράνης και της κολπικής αναδιαμόρφωσης που επάγεται από τις ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές. Αυτοί οι ασθενείς που φέρουν τέτοιες παραλλαγές σε αυτά τα γονίδια έχουν και υψηλότερο κίνδυνο καρδιοεμβολικών επεισοδίων πιθανώς από σιωπηλή κολπική μαρμαρυγή^[2,3].

ΥΠΕΡΗΧΟΣ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΤΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

(ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ)

Ο αριστερός κόλπος αποτελεί οπίσθια δομή της καρδιάς και ανατομικά αποτελείται από 4 τμήματα : το ωτίο, το πρόσθιο, αυτό της εισόδου των πνευμονικών φλεβών (οπίσθιο) και το διαφραγματικό.

Το ωτίο αποτελεί μικρή με στενή είσοδο, πολυλοβωτή δομή με αυξημένη δοκίδωση στο εσωτερικό του εξαιτίας των πεκτινοειδών μυών. Τοπογραφικά βρίσκεται μεταξύ της

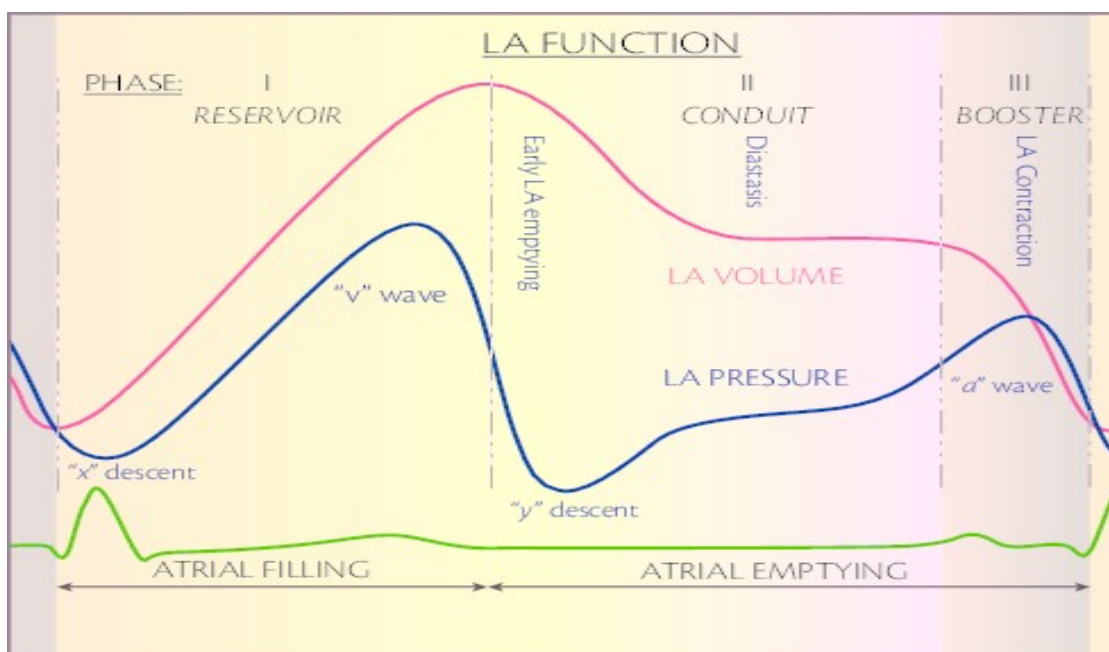
αριστερής κοιλίας και της αριστερής άνω πνευμονικής φλέβας απ' την οποία διαχωρίζεται με τον σύνδεσμο του Marshall. Υπάρχουν 4 είδη ωτίων :

1. Δίκην κουνουπιδιού
2. Δίκην κάκτου
3. Δίκην ανεμούριου και
4. Δίκην φτερούγας κοτόπουλου,

το όνομα των οποίων προκύπτει απ' το σχήμα τους, ενώ το καθ' ένα απ' αυτά έχει και διαφορετική επίπτωση εμβολικών επεισοδίων λόγω διαφοράς στη στάση του αίματος. Σε μελέτη 932 ασθενών των Di Biase et al με κολπική μαρμαρυγή η επίπτωση ΑΕΕ ήταν όντως διαφορετική και συγκεκριμένα οι ασθενείς με ωτίο δίκην κουνουπιδιού είχαν την μεγαλύτερη επίπτωση (18%), ενώ τη μικρότερη είχαν αυτοί με ωτίο δίκην φτερούγας κοτόπουλου (4%).

Οι πνευμονικές φλέβες εισέρχονται στο οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου και είναι συνήθως δύο (άνω και κάτω) από κάθε πνεύμονα (αριστερό και δεξιό). Η αξονική καρδιάς απεικονίζει άριστα την ανατομία των πνευμονικών φλεβών και τη σύνδεση αυτών με τον αριστερό κόλπο.

Ο αριστερός κόλπος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη καρδιακή λειτουργία. Κατά τη διάρκεια της σύσπασης και της ισοογκωτικής χάλασης της αριστερής κοιλίας λειτουργεί ως δεξαμενή (reservoir phase) καθώς δέχεται παθητικά αίμα απ' τις πνευμονικές φλέβες αποθηκεύοντας έτσι ενέργεια με τη μορφή της αυξανόμενης πίεσης. Στη φάση της πρώιμης διαστολής ως οδηγός (conduit) μεταφέρει αίμα παθητικά προς την κοιλία μέσω της μικρής διαφοράς πίεσης (gradient) μεταξύ κόλπου – κοιλίας και ως αντλία (pump) στη τελοδιαστολική φάση του καρδιακού κύκλου αυξάνει με τον όγκο παλμού κατά 20-30% σε φυσιολογικές αριστερές κοιλίες και πολύ περισσότερο σε δυσλειτουργούσες.



Σχήμα 2: Λειτουργία του αριστερού κόλπου με απεικόνιση των φάσεών της και συσχέτισή της με αλλαγές στους όγκους και τις πιέσεις κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. ^[4]

Η αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου εν απουσία βαλβιδοπάθειας μιτροειδούς βαλβίδας και πρωτοπαθούς νοσήματος αυτού, οφείλεται σε νόσημα της αριστερής κοιλίας είτε συστολικής, είτε διαστολικής φύσης. Σημειώνεται δε πως σε ασθενείς με καλή συστολική απόδοση η αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου (σχήμα, διαστάσεις, όγκος, λειτουργικότητα) αποτελεί το βαρόμετρο (συνολικό φορτίο) της διαστολικής δυσλειτουργίας - υπερφόρτωσης. Με την πρόοδο της διαστολικής επιβάρυνσης της αριστερής κοιλίας ο κόλπος λειτουργεί περισσότερο ως οδηγός (conduit), ενώ η αντλητική (pump) και αποθηκευτική (reservoir) του δυνατότητα ελαττώνονται σημαντικά.

Ο αριστερός κόλπος έχει νευροενδοκρινείς ιδιότητες καθώς εκκρίνει κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) ως απάντηση στην υπερφόρτωση πίεσης και όγκου με συνέπεια να προάγεται η αγγειοδιαστολή, η ελάττωση της έκκρισης ρενίνης και ενδοθηλίνης και η αναστολή σύνθεσης κολλαγόνου από ινοβλάστες. Συνέπεια αυτών των δράσεων είναι η πρόληψη της περαιτέρω αναδιαμόρφωσης του αριστερού κόλπου, ενώ η υπερπαραγωγή ANP δύναται να προκαλέσει κολπική αμυλοείδωση και διάταξη με αποτέλεσμα την αύξηση της επίπτωσης της κολπικής μαρμαρυγής.

Η μέτρηση των διαστάσεων του αριστερού κόλπου γίνεται με δύο τρόπους. Ο πρώτος αποτελεί τη γραμμική μέτρηση στην επιμήκη παραστερνική λήψη, με την οποία μετρείται η προσθιοπίσθια διάμετρος του και ο δεύτερος περισσότερο αντικειμενικός με τη μέτρηση του όγκου του σε ml (αναγόμενου/BSA) μετρούμενου προ της διάνοιξης της μιτροειδούς βαλβίδας τελοσυστολικά στην κορυφαία λήψη 4 κοιλοτήτων. Σε αυτή τη λήψη μπορεί να υπολογιστεί η λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου μέσω των τύπων :

LA ejection fraction (κλάσμα εξώθησης) = $(Vol_{max} - Vol_{min}) / Vol_{max} \times 100$

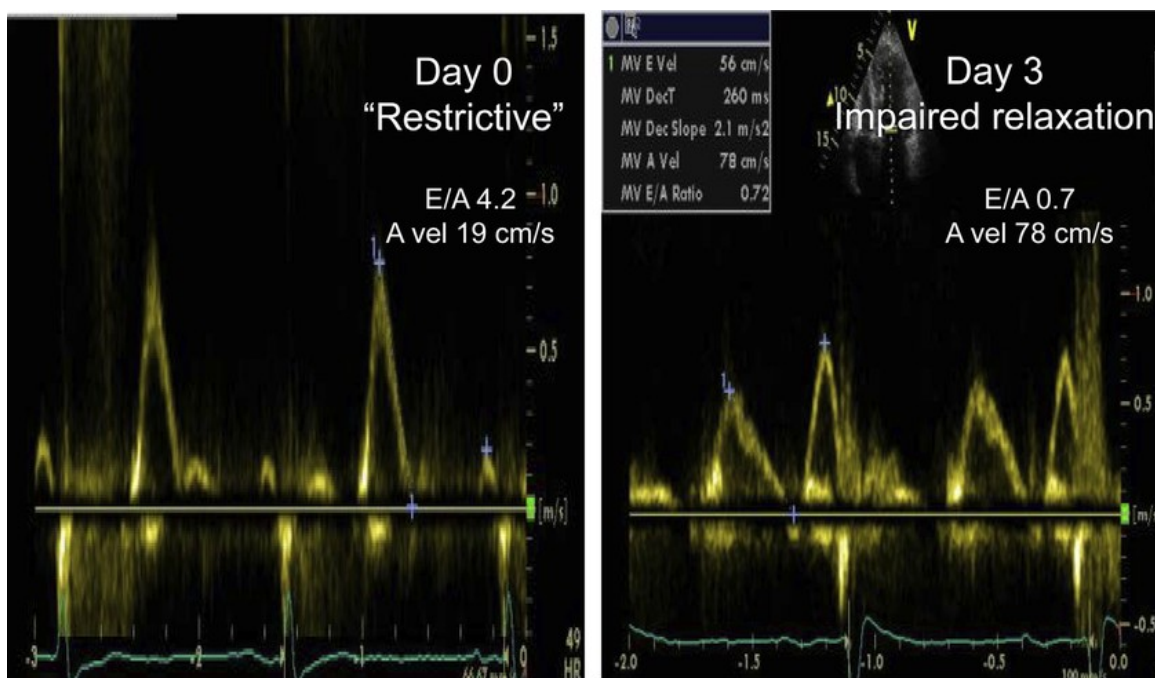
LA active emptying fraction (κλάσμα ενεργούς κένωσης) = $(Vol_p - Vol_{min}) / Vol_p \times 100$

δεδομένου πως Vol_{max} είναι ο μέγιστος όγκος του στη τελοσυστολή, Vol_{min} είναι ο ελάχιστος όγκος του στη τελοδιαστολή κατά τη σύγκλιση της μιτροειδούς βαλβίδας και Vol_p ο όγκος του προ της κολπικής σύσπασης μετρούμενης στην έναρξη του P κύματος στο ΗΚΓ.

Βάση των κατευθυντήριων οδηγιών ως φυσιολογικός όγκος του αριστερού κόλπου καθορίζεται η τιμή των $22 \pm 6 \text{ ml/m}^2$, ενώ τιμές 28 - 34 ml/m^2 θεωρούνται ήπια διάταξη και $> 34 \text{ ml/m}^2$ ως το όριο μεταξύ φυσιολογικού και μη φυσιολογικού αριστερού κόλπου, παρέχοντας περισσότερες προγνωστικές πληροφορίες.

Από τη μελέτη της διαμιτροειδικής ροής φαίνεται και η επάρκεια ή ενδεχομένως και ανεπάρκεια της κολπικής συστολής :

Κλάσμα κολπικής συστολής = $VTI_{A \text{ Wave}} / VTI_{\text{mitral inflow}}$, το οποίο καθορίζει την λειτουργία του αριστερού κόλπου ως αντλία (pump). Με απλά λόγια το εμβαδόν που περικλείεται κάτω από το κύμα A της όψιμης φάσης της διαμιτροειδικής ροής που περιλαμβάνει τη κολπική συστολή αποτελεί μέτρο εκτίμησης της τελευταίας. Αυτό βρίσκει εφαρμογή και στην μελέτη μηχανικής επάρκειας του κόλπου έπειτα από ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβόκομβο, μιας και το απόπληκτο (stunning) κολπικό μυοκάρδιο είναι σύνηθες εύρημα μετά από ανάταξη, άγνωστο για πόσο διάστημα συμβάλλοντας με αυτό το τρόπο στον αυξημένο κίνδυνο εμβολής του ασθενούς. Με την ίδια λογική καλή συσχέτιση κολπικής δραστηριότητας παρέχει και το κύμα A' της μέγιστης ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου στη φάση όψιμης διαστολής στη μελέτη του ιστικού doppler.



Σχήμα 3: Απόπληκτο αριστερό κολλικό μυοκάρδιο μετά από καρδιομετατροπή την μέρα 0 και επάνοδος της κολλικής μηχανικής σύσπασης την 3η μέρα. [5]

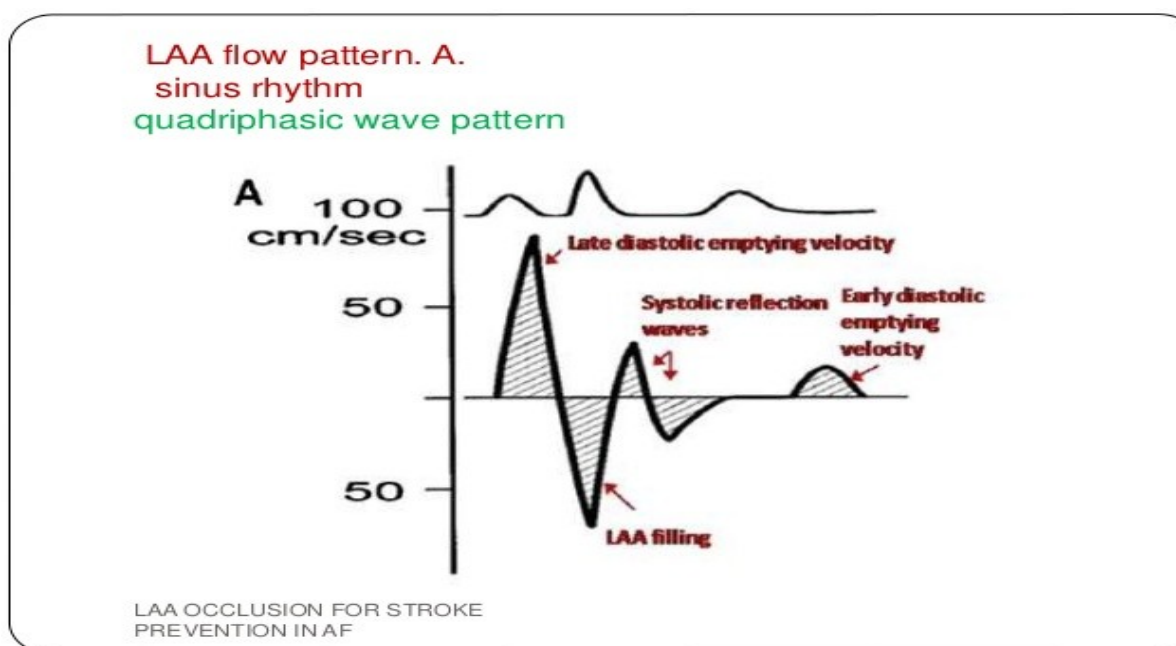
Μία ιδεώδης αλλά δύσκολα υπολογίσιμη παράμετρο αποτελεί η ακαμψία του αριστερού κόλπου (LA stiffness) η οποία θεωρητικά είναι ο λόγος της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών προς το strain του αριστερού κόλπου (LA) κατά την κοιλιακή συστολή, το οποίο προκύπτει μη επεμβατικά από τον τύπο : $LA\ stiffness = (E/e') / Strain^{R_{LA}}$ (reservoir phase). Αποτελεί άριστο προγνωστικό δείκτη διατήρησης φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από ανάταξη κολλικής μαρμαρυγής, όπως και μετά από απομόνωση πνευμονικών φλεβών. Επίσης φυσιολογικές τιμές του δείκτη διαφοροδιαγιγνώσκουν την αθλητική καρδιά από μυοκαρδιοπάθειες.

Η εκτίμηση του ωτίου γίνεται τόσο με εκτίμηση της αυτόματης ηχοαντίθεσης (spontaneous echo contrast), όσο και με τις ταχύτητες που καταγράφονται εντός αυτού. Χρησιμοποιώντας παλμικό doppler με τον κέρσορα εντός του στομίου καταγράφονται οι ταχύτητες αναλόγως του κύκλου. Οι χαμηλές ταχύτητες σχετίζονται με αυτόματη ηχοαντίθεση και με υψηλότερη προδιάθεση για σχηματισμό θρόμβου. Σε γενικές γραμμές σε ένα φυσιολογικό ωτίο διακρίνονται 4 κύματα στη διάρκεια του φλεβοκομβικού ρυθμού :

1. Κατά τη διάρκεια της κολλικής συστολής ταχύτητα κένωσης (emptying velocity) πάνω απ' τη μέση γραμμή ~ 80 cm/sec.
2. Πρώιμη ταχύτητα κοιλιακής συστολής, πλήρωση ωτίου ~ 65 cm/sec με κύμα κάτω της μέσης γραμμής (απομάκρυνση απ' τον κέρσορα).
3. Φάση όψιμης κοιλιακής συστολής με κύματα τόσο θετικά, όσο και αρνητικά μικρής ισχύος.
4. Πρώιμη διαστολική φάση με ταχύτητες περίξ των 20 cm/sec πάνω απ' τη γραμμή λόγω κένωσης του ωτίου.

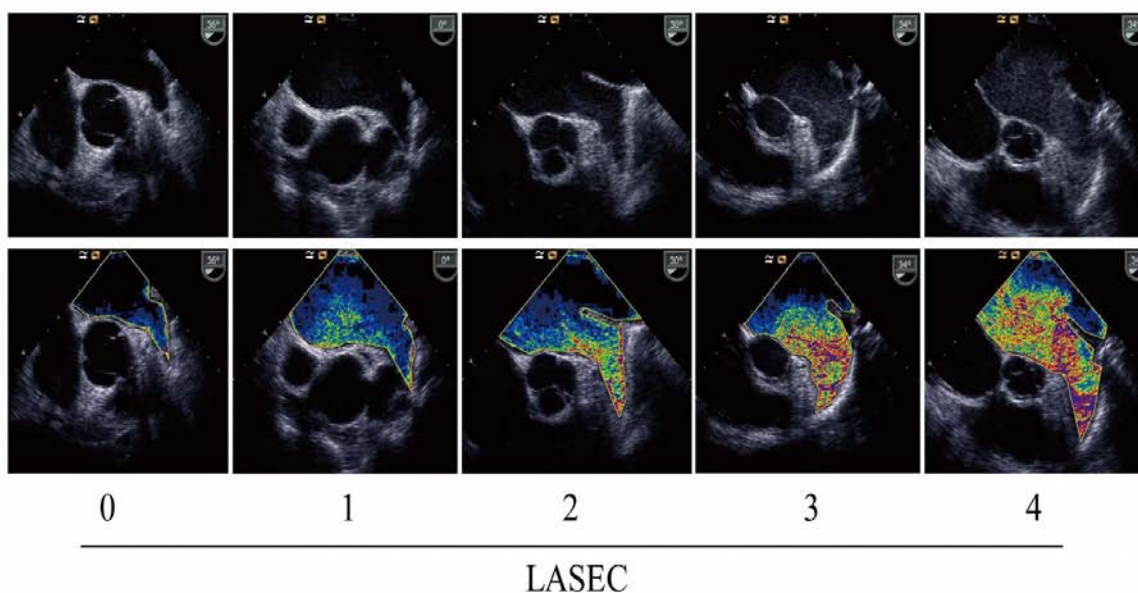
Γενικώς οι ταχύτητες κατά την κολπική μαρμαρυγή είναι χαμηλότερες αυτών του φλεβοκόμβου. Κατά κανόνα ταχύτητες μετά την ανάταξη μεγαλύτερες των 40 cm/sec κατά την κολπική συστολή δείχνουν χαμηλό κίνδυνο θρομβογένεσης, ενώ ταχύτητες χαμηλότερες των 20 cm/sec αποτελούν κακό προγνωστικό σημείο και ορίζουν αναγκαία την χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων. Μελέτες παρατήρησης δείχνουν πως ασθενείς με ταχύτητα κένωσης ωτίου >31 cm/sec έχουν μεγάλη πιθανότητα ανάταξης κατά την προσπάθεια καρδιομετατροπής.

Η αυτόματη ηχοαντίθεση (LASEC – LA spontaneous echo contrast) αποτελεί ηπερηχοκαρδιογραφικό φαινόμενο το οποίο παρατηρείται σε καταστάσεις χαμηλών ταχυτήτων ροής και συσχετίζεται με προχωρημένο βαθμό ίνωσης του ωτίου στην CMR. Παρουσιάζεται κυρίως στον αριστερό κόλπο και το ωτίο του σε καταστάσεις όπως η κολπική μαρμαρυγή, η στένωση μιτροειδούς βαλβίδας και στη διάτασή του οποιασδήποτε αιτίας. Γίνεται ορατό σε ρυθμίσεις αυξημένου gain ενώ ξεχωρίζει απ' τον “θόρυβο” της εικόνας λόγω του ότι χαρακτηρίζεται από στροβιλισμό. Όταν είναι πυκνή τότε θεωρείται πως έχει ίδιο κίνδυνο εμβολής με αυτή της ύπαρξης θρόμβου και γι' αυτό θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά η διενέργεια καρδιομετατροπής ή διαδερμικής σύγκλεισης του ωτίου. Πιστεύεται πως στη δημιουργία του πέραν των χαμηλών ταχυτήτων και στάσης που είναι ο σημαντικότερος παράγων, συμβάλλει ο υψηλός αιματοκρίτης και στοιχεία του πλάσματος που συμμετέχουν στον καταρράκτη της πήξης, με κύριο συντελεστή το ινωδογόνο. Η διαβάθμιση της ηχοαντίθεσης αποκτά κλινική σημασία μιας και υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ εμβολικών επεισοδίων και σοβαρότητας της, ενώ ασθενείς χωρίς contrast έχουν πολύ λιγότερα συμβάματα σε σχέση με αυτούς που εμφανίζουν [6,5,7].

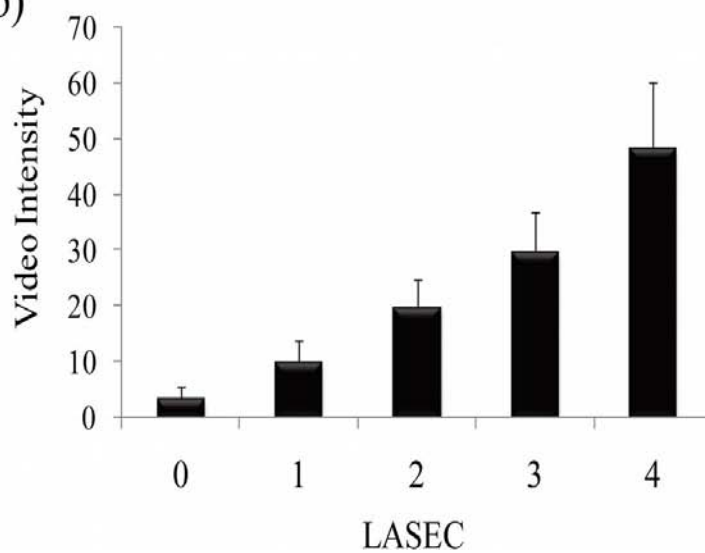


Σχήμα 4: Φυσιολογικό τετραφασικό μοτίβο ροής στο ωτίο του αριστερού κόλπου κατά τη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού [8]

(a)



(b)



Σχήμα 5: (a) Δύο διαστάσεων υπερηχοκαρδιογράφημα και χρωματική απεικόνιση ροής διαφορετικών βαθμίδων αυτόματης ηχοαντίθεσης, ενώ κάτω (b) απεικονίζεται σχηματικά η ένταση του σήματος ανάλογα με την βαθμίδα της αυτόματης ηχοαντίθεσης.^[7]

ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΒΟΛΗΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ (CHA₂DS₂VASc ΚΑΙ HASBLED SCORE)

Στόχος της θεραπείας των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή είναι η πρόληψη των ΑΕΕ και των συστηματικών εμβολών. Η χρήση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων έχει υποβαθμιστεί μιας και είναι γνωστό πως τα αντιπηκτικά είναι αυτά που ελαττώνουν τον κίνδυνο θρομβογένεσης. Ωστόσο από τη στιγμή που υφίσταται η επιπλοκή της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της αντιπηξίας, αυτή θα πρέπει να δίνεται σε εκείνους που το ρίσκο της θρόμβωσης είναι μεγαλύτερο από το ρίσκο της αιμορραγίας. Επομένως είναι απαραίτητη η διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών για να αναγνωρίζονται οι ασθενείς που θα ωφεληθούν από τα αντιπηκτικά φάρμακα^[1].

Ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης ισχαιμικού ΑΕΕ είναι το προηγούμενο ΑΕΕ και στένωση μιτροειδούς βαλβίδας. Όταν οι ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ και κολπική μαρμαρυγή θεραπεύονται με αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα τότε ο κίνδυνος για υποτροπή της εμβολής είναι 10-12% κατ' έτος. Στην άλλη πλευρά του φάσματος είναι ασθενείς με ιδιοπαθή κολπική μαρμαρυγή που έχουν ρίσκο εμβολής 1-2% στην 15ετία. Πέραν του προηγούμενου ΑΕΕ, οι καλύτερα τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου για εμβολή σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή είναι ο σακχαρώδης διαβήτης (σχετικός κίνδυνος 1.7), η αρτηριακή υπέρταση (σχετικός κίνδυνος 1.6), η καρδιακή ανεπάρκεια (σχετικός κίνδυνος 1.4) και η ηλικία άνω των 70 ετών (σχετικός κίνδυνος 1.4 για κάθε δεκαετία)^[1,9].

Μία απλή κλινική κατηγοριοποίηση για διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή βάση των μειζόνων παραγόντων κινδύνου είναι το CHADS₂ score (καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, ηλικία ≥75 ετών, διαβήτης, ΑΕΕ). Σύμφωνα με αυτό οι πρώτοι τέσσερις παράγοντες λαμβάνουν 1 πόντο, ενώ η προηγούμενη εμβολή ή το ΑΕΕ παίρνει 2 πόντους. Υπάρχει μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολόγησης στο CHADS₂ score και του ετήσιου κινδύνου εμβολής σε ενδεχόμενη απουσία αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Η μεγάλη του αξία έγκειται στην απλότητά του και την προγνωστική του αξία. Ωστόσο μεταγενέστερες μελέτες αποδεικνύουν πως το CHA₂DS₂VASc score με μεγαλύτερη ακρίβεια διακρίνει χαμηλού από ενδιαμέσου κινδύνου ασθενείς. Σε αυτό το μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση, ο διαβήτης, η αγγειακή αθηρωματώδης νόσος, η ηλικία μεταξύ 65-74 και το θήλυ φύλο λαμβάνει από 1 πόντο, ενώ η προηγούμενη εμβολή και η ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 75 λαμβάνουν 2 πόντους. Ο ετήσιος κίνδυνος είναι 0,2% για CHA₂DS₂VASc score 0, σε αντίθεση με το 2% του ετήσιου κινδύνου για CHADS₂ score 0^[1].

Μία μεγάλης κλίμακας έρευνα έδειξε πως και η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμβολή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Συγκεκριμένα ο σχετικός κίνδυνος για θρομβοεμβολικά συμβάματα εν απουσία αντιπηκτικών φαρμάκων ήταν 1.4 για ασθενείς με GFR ≤45ml/min/1.73m². Μάλιστα η προγνωστική ισχύ αυτού του βαθμού της νεφρικής έκπτωσης ήταν ισοδύναμο της προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας και της προχωρημένης ηλικίας. Επομένως θα είναι σοφό να λαμβάνεται υπόψιν η νεφρική λειτουργία στον καθορισμό του προφίλ κινδύνου του κάθε ασθενούς με κολπική μαρμαρυγή. Αυτό άλλωστε συστήθηκε μετά από υποανάλυση των ασθενών της Rocket, σύμφωνα με την οποία προτάθηκε το RCHA₂DS₂VASc αντί του CHA₂DS₂VASc score, όπου R Renal failure.^[1]

CHADS ₂		Adjusted stroke rate ⁴ (%/year)
1 point	Congestive heart failure Hypertension Age ≥75 Diabetes mellitus	Total Points 0: 1.9% 1: 2.8% 2: 4.0%
2 points	Stroke, TIA, or systemic embolism	3: 5.9% 4: 8.5% 5: 12.5% 6: 18.2%
CHA ₂ DS ₂ -VASc		Annual stroke rate ⁶ (%/year)
1 point	Congestive heart failure Hypertension Age 65 to 74 years Diabetes mellitus Vascular disease (MI, PAD, aortic atheroma) Sex category (female)	Total Points 0: 0% 1: 1.3% 2: 2.2% 3: 3.2% 4: 4.0% 5: 6.7%
2 points	Age ≥75 Stroke, TIA, or systemic embolism	6: 9.8% 7: 9.6% 8: 6.7% 9: 15.2%

MI indicates myocardial infarction; PAD, peripheral arterial disease; TIA, transient ischemic attack.

Σχήμα 6: Ετήσιος κίνδυνος ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής βάση των μοντέλων διαστρωμάτωσης κινδύνου CHADS₂ και CHA₂DS₂VASc score^[10]

Κατ' ορισμού το φορτίο της αρρυθμίας είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με αυτούς που έχουν παροξυσμική νόσο. Θα φαινόταν επομένως λογικό να θεωρούμε πως ο κίνδυνος για εμβολή είναι χαμηλότερος σε εκείνους με αυτοτερματιζόμενα σύντομα επεισόδια αρρυθμίας σε σχέση με αυτούς που είχαν μεγαλύτερης διάρκειας επεισόδια. Ωστόσο ο τύπος της κολπικής μαρμαρυγής δεν πρέπει να αποτελεί κριτήριο για λήψη απόφασης σχετικά με την ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής^[11,1].

Ένα λεπτό θέμα για τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα αποτελεί η αιμορραγία. Διάφορα σκορ διαστρωμάτωσης κινδύνου έχουν αναπτυχθεί στα πλαίσια της προσπάθειας εκτίμησης της ευαισθησίας του ασθενούς για αιμορραγικές επιπλοκές. Το μοντέλο διαστρωμάτωσης το οποίο σταθμίζει καλύτερα την απλότητα με την ακρίβεια είναι το HASBLED score. Τα στοιχεία αυτού του μοντέλου είναι η υπέρταση, μη φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία (1 πόντο το καθένα), ιστορικό ΑΕΕ, προηγούμενη αιμορραγία ή προδιάθεση για αιμορραγία, ασταθές INR, μεγάλη ηλικία ≥65 ετών και η κατάχρηση αλκοόλ (1 πόντο) ή η χρήση φαρμάκων που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας, όπως είναι η ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και ΜΣΑΦ. Όσο το σκορ αυξάνεται από το 0 μέχρι 9, υπάρχει μία σταδιακή αύξηση και της πιθανότητας για αιμορραγία με ετήσιο κίνδυνο 1.1% για σκορ 0, 3.7% για σκορ 3 και 12.5% για σκορ 5^[1,9].

HAS-BLED Criteria	Score	Total Score	Bleeds per 100 patient years
Hypertension	1		
Abnormal renal or liver function (1 point each)	1 or 2	0	1.13
Stroke	1	1	1.02
Bleeding	1	2	1.88
Labile INRs	1	3	3.74
Elderly (> 65 years)	1	4	8.7
Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2	5	12.5

Σχήμα 7: Αξιολόγηση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς υπό θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά, βάση του μοντέλου HASBLED score ^[12]

Σε δύο μεγάλης κλίμακας προοπτικές μελέτες 300000 περίπου ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, βρέθηκε πως το κλινικό όφελος από τη λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων αφορούσε όλους τους ασθενείς εκτός από αυτούς με CHADSVASc score 0 στους οποίους υπερτερούσαν οι μείζονες αιμορραγίες. Αποδεικνύεται με αυτόν τον τρόπο λοιπόν πως η απόφαση στην διαχείριση του κάθε ασθενούς θα πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως του ατομικού κινδύνου θρόμβωσης και αιμορραγίας για τον καθένα. Οι ενδείξεις θεραπευτικής αντιπηξίας στη κολπική μαρμαρυγή, αναλόγως του θρομβωτικού κινδύνου, βάση των κατευθυντήριων οδηγιών του 2016 της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας συνοψίζονται στο σχήμα 24. Αξίζει επίσης να αναφερθεί πως το HASBLED score δημιουργήθηκε με μελέτες βασιζόμενες στα κουμαρινικά αντιπηκτικά, αλλά εφαρμόζεται και σε ενδεχόμενη λήψη των απευθείας δρώντων αντιπηκτικών, τόσο των αναστολέων της θρομβίνης, όσο και των αναστολέων του παράγοντα Χα. Ωστόσο δεν έχει καθοριστεί η προγνωστική αξία του HASBLED score σε αυτούς τους ασθενείς^[1,9].

Στη συνέχεια αναφέρονται επιγραμματικά και σε σχήματα δύο άλλα μοντέλα αιμορραγικού κινδύνου :

× HEMORR₂HAGES SCORE

Προήλθε από 3 προηγούμενα κλινικά μοντέλα διαστρωμάτωσης και από ανασκόπηση βιβλιογραφίας περίπου 3800 ασθενών. Το μοντέλο όπως φαίνεται στον πίνακα έχει μέγιστο σκορ 12 και κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε χαμηλού κινδύνου σε βαθμολογία 0-1, σε ενδιάμεσου 2-3 και υψηλού ≥ 4 αντίστοιχα. Έχει πολύ υψηλή προγνωστική αξία με την κατηγορία υψηλού κινδύνου να έχει ποσοστά αιμορραγίας $\geq 10\%$ ^[13].

HEMORR₂HAGES

Letter	Clinical Characteristic	Points
H	Hepatic or Renal Disease	1
E	Ethanol Abuse	1
M	Malignancy	1
O	Older Age	1
R	Reduced Platelet Count or Function	1
R	Rebleeding Risk	2
H	Hypertension	1
A	Anemia	1
G	Genetic Factors	1
E	Excessive Fall Risk	1
S	Stroke	1
Maximum Score		12

Σχήμα 8: Μοντέλο αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό αντιπηκτικά, HEMORR₂HAGES SCORE^[13]

× ATRIA SCORE

Προήλθε από μελέτη 13559 ασθενών της Καλιφόρνιας από την οποία προέκυψαν 5 μεταβλητές : αναιμία <13gr/dl στους άνδρες και <12gr/dl στις γυναίκες (3 πόντοι), σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με GFR<30ml/min ή τεχνητό νεφρό (3 πόντοι), ηλικία ≥75 ετών (2 πόντοι), προηγούμενη αιμορραγία (1 πόντος) και αρτηριακή υπέρταση (1 πόντος). Για τους χαμηλού κινδύνου ασθενείς με σκορ 0-3 το ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών υπό αντιπηκτικά ήταν 0.8%, για τους ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς με σκορ 4 το ποσοστό επιπλοκών ήταν 2.6% και για τους υψηλού κινδύνου ασθενείς (σκορ ≥5), οι αιμορραγίες αφορούσαν ποσοστό 5.8% . Το μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου ATRIA εμφάνισε καλύτερη συμφωνία με c-statistic score 0.74, καλύτερο από το μοντέλο HEMORR₂HAGES (c-statistic 0.67), ενώ το HASBLED score είχε c-statistic 0.72^[13].

ATRIA

Clinical Characteristic	Points
Anemia	3
Severe Renal Disease	3
Age ≥75 Years	2
Prior Bleeding	1
Hypertension	1
Maximum Score	10

Σχήμα 9: Μοντέλο αιμορραγικού κινδύνου ATRIA σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό αντιπηκτικά^[13]

Μεθοδολογία

Σκοπός της μεταπτυχιακής διατριβής ήταν η διερεύνηση σε βάθος των συνθηκών εκείνων που δρουν ως αρωγοί θρόμβωσης στη κολπική μαρμαρυγή, πέραν των κλινικών παραγόντων κινδύνου που χρησιμοποιούνται για τη διαστρωμάτωση του εμβολικού κινδύνου στη κλινική πράξη.

Σε αυτή την κατεύθυνση έγινε έρευνα σε μηχανές αναζήτησης, με κύριο εκπρόσωπο το pubmed δίνοντας έμφαση σε άρθρα και ανασκοπήσεις της τελευταίας πενταετίας με λέξεις/φράσεις κλειδιά τη θρόμβωση, θρομβογένεση στη κολπική μαρμαρυγή, κολπική μυοπάθεια, κολπική ίνωση, μηχανισμοί θρομβογένεσης, τριάδα του Virchow στη κολπική μαρμαρυγή/ κολπική μυοκαρδιοπάθεια, προγνωστικοί δείκτες στη κολπική μαρμαρυγή, βιοδείκτες, ΑΕΕ και κολπική μαρμαρυγή, κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής, κολπικό τοίχωμα, ηχοαντίθεση, μηχανισμοί ΑΕΕ, υποκλινική κολπική μαρμαρυγή, φορτίο κολπικής μαρμαρυγής, ABC score. Χρησιμοποιήθηκε επίσης εκτενώς η ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, τόσο με τις κατευθυντήριες οδηγίες της, όσο και με τα περιοδικά και τις παραπομπές που αυτή προτείνει επί του ζητήματος της διατριβής.

Η επιλογή εν τέλει των άρθρων έγινε κατά κύριο λόγο βασισμένη στη πληρότητα επεξήγησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, μιας και αυτός ήταν και ο σκοπός του συγκεκριμένου μεταπτυχιακού, με στόχο την αποσαφήνιση των μηχανισμών που οδηγούν στη θρομβογένεση και η περαιτέρω κατανόηση των βιοδεικτών που προκύπτουν από τη γνώση αυτών των μηχανισμών. Άλλα σχετικά με το θέμα άρθρα επιλέχθηκαν βάση της αντικειμενικότητας και της ισχύος των μελετών που ανέφεραν.

Αποτελέσματα

Αποτέλεσμα της ανασκόπησης ήταν η πληρέστερη κατανόηση των μηχανισμών θρόμβωσης στη κολπική μαρμαρυγή. Κατανοήθηκε η παθογένεση της κολπικής μυοκαρδιοπάθειας και ο ρόλος αυτής τόσο στην δημιουργία της αρρυθμίας, όσο και στη θρομβογένεση.

Αποσαφηνίστηκε πως η μυοπάθεια πλην ελαχίστων περιπτώσεων προηγείται της αρρυθμίας, ενώ η σοβαρότητά της είναι αυτή που κρίνει και τον εμβολικό κίνδυνο και όχι μόνο η αρρυθμία αυτή καθ' εαυτή. Ο βαθμός της κολπικής μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να καθοριστεί με διάφορους βιοδείκτες, όπως επίσης και ο βαθμός της υποκλινικής ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης. Συνέπεια όλων αυτών είναι η βέλτιστη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών και η πιο στοχευμένη χρήση των αντιπηκτικών φαρμάκων σε αυτούς που πραγματικά ωφελούνται.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συσχέτιση μεταξύ κολπικής μαρμαρυγής και θρομβοεμβολής είναι γνωστή αλλά σίγουρα περισσότερο πολύπλοκη απ' ό τι προηγουμένως θεωρούνταν. Η θρομβογένεση στη κολπική μαρμαρυγή είναι πολυπαραγοντική και δε σχετίζεται μόνο με τη στάση σε έναν ανεπαρκούντα αριστερό κόλπο. Το τελευταίο καταρρίπτεται εύκολα αναλογιζόμενοι πως αν η στάση ήταν ο μόνος επιβαρυντικός παράγοντας τότε η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού θα έπρεπε να αποτρέπει την εμβολή. Επίσης θα έπρεπε να υπάρχει χρονική συσχέτιση μεταξύ των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής και εμβολικών φαινομένων γεγονός το οποίο δεν υφίσταται από πολυάριθμες μελέτες :

Δόθηκε έτσι έμφαση στη μελέτη και κατανόηση της παθολογίας του αριστερού κόλπου, ή αλλιώς στη κολπική μυοπάθεια η οποία δεν οδηγεί μόνο στη στάση αλλά επίσης στην ενδοθηλιακή, στην ενδοκαρδιακή δυσλειτουργία και στην υπερπηκτική κατάσταση συμπληρώνοντας μαζί με την στάση, τις τρεις συνθήκες που απαιτούνται σύμφωνα με τον Virchow για προδιάθεση στη θρόμβωση. Η κολπική μαρμαρυγή με αυτόν τον τρόπο δεν είναι η ρίζα του προβλήματος αλλά περισσότερο δείκτης ενός νοσούντος κόλπου. Ως συνέπεια η κολπική μυοπάθεια δύναται να υπάρχει χωρίς αρρυθμία και να προδιαθέσει εύκολα στην ανάπτυξή της. Από τη στιγμή όμως που θα εμφανιστεί, η δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου και η επαγόμενη στάση θα αυξήσει περαιτέρω τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, ενώ η δομική αναδιαμόρφωση του κόλπου με τον χρόνο θα επιδεινώσει περαιτέρω και θα διατηρήσει την μυοπάθεια.

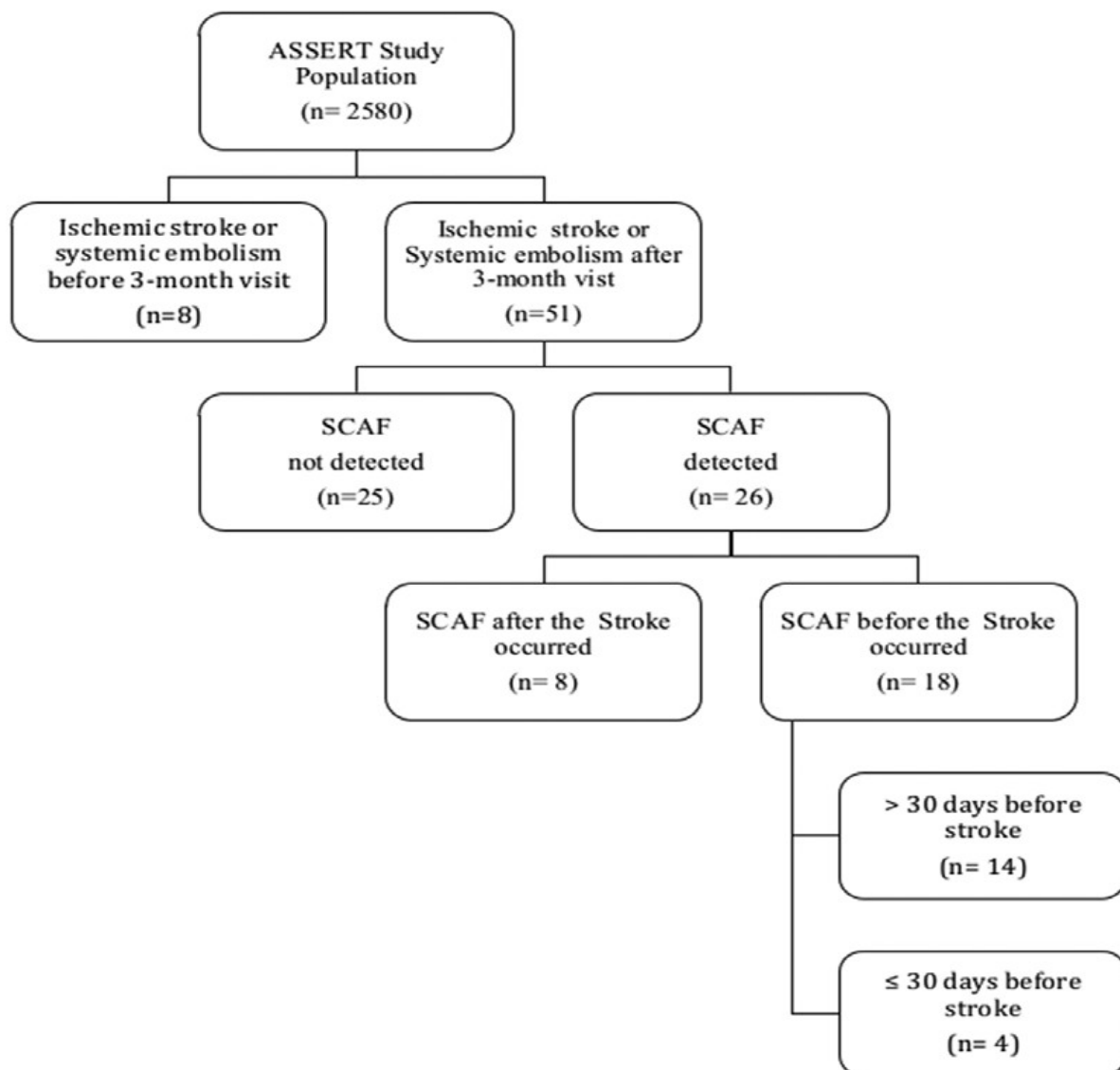
Στο μοντέλο αυτό επομένως υπάρχει το αρρυθμικό υπόβαθρο, όταν εκδηλωθεί πλέον η αρρυθμία, το συστηματικό – αγγειακό του οποίου προσέγγιση αποτελεί το CHADSVASc score και το κολπικό του οποίου η κατανόηση είναι κεφαλαιώδους σημασίας μιας και η ύπαρξή του μπορεί να διαλάβει της προσοχής, να είναι ο μοναδικός προδιαθεσικός παράγων και να οδηγήσει έτσι σε εμβολή η οποία θα είναι ενδεχομένως και η πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου. ^[2,14]

ΧΡΟΝΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΗΣ

Εναρκτήριο λάκτισμα για περαιτέρω διερεύνηση της πολυπλοκότητας δημιουργίας θρόμβου αποτέλεσε η απουσία χρονικής συσχέτιση αρρυθμικών επεισοδίων και εμβολικών φαινομένων στην μελέτη ASSERT, η οποία μελέτησε υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας > 65 ετών χωρίς τεκμηριωμένη κολπική μαρμαρυγή που έφεραν συσκευές (PM, ICD, CRT).

Σε αυτή διαπιστώθηκε πως ένα μεγάλο ποσοστό, της τάξης του 40% εμφάνισε ασυμπτωματική κολπική μαρμαρυγή (SCAF) \geq 6 λεπτά, ενώ μικρότερο του 15% αυτών τεκμηριώθηκε με ΗΚΓ επιφανείας. Οι ασθενείς που εμφάνισαν αρρυθμία είχαν όντως και μεγαλύτερο ποσοστό εμβολής κατά 2,5 φορές αλλά μόνο το 15% των ασθενών με εμβολή σχετιζόμενη με SCAF είχαν επεισόδιο αρρυθμίας στον προηγούμενο μήνα, ενώ αξιοσημείωτο είναι το γεγονός της μικρής κατά βάση διάρκειας της αρρυθμίας αυτών των ασθενών. Επίσης πολλά απ' τα εμβολικά επεισόδια στα οποία ανιχνεύθηκε αρρυθμία τον προηγούμενο μήνα η

διάρκειά της ήταν μικρότερη του 48ώρου, όριο το οποίο πιστεύεται πως είναι το ελάχιστο που απαιτείται για τον σχηματισμό θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου^[15].



Σχήμα 10: Σχηματισμός και αποτελέσματα της μελέτης ASSERT η οποία απέδειξε την απουσία χρονικής συσχέτισης εμβολικών φαινομένων και SCAF. [15]

Διάφορες μελέτες βασιζόμενες στον υπέρηχο καρδιάς υποστηρίζουν την ύπαρξη ηλεκτρομηχανικής διαφοράς στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Χρονική δηλαδή καθυστέρηση μεταξύ επανόδου της ηλεκτρικής δραστηριότητας, όπως αυτή φαίνεται στο ΗΚΓ επιφανείας ως Ρ κύμα και της μηχανικής - αποδοτικής σύσπασης του αριστερού κόλπου. Υπέρηχο καρδιογραφικά ευρήματα που αποδεικνύουν ικανοποιητική μηχανική κολπική σύσπαση είναι :

✓ Το $VTI_{A\ Wave}$, με το αντίστοιχο κλάσμα της κολπικής συστολής που ορίζεται ως ο λόγος $VTI_{A\ Wave} / VTI_{mitral\ inflow}$, το οποίο καθορίζει την λειτουργία του αριστερού κόλπου ως αντλία (pump). Με απλά λόγια το εμβαδόν που περικλείεται κάτω από το κύμα Α της όψιμης

φάσης της διαμυροειδικής ροής που περιλαμβάνει τη κολπική συστολή αποτελεί μέτρο εκτίμησης της τελευταίας.

- ✓ Το ύψος του κύματος A της διαμυροειδικής ροής (όπως κατά αντιστοιχία το κύμα A' στο ιστικό doppler), αν σκεφτούμε πως η κολπική δύναμη εξώθησης δίνεται από τον τύπο: Atrial EF (Ejection Force) = $0.5 \times 1.06 \times \text{mitral annulus area} \times (\text{peak A velocity})^2$.

- ✓ GLS του αριστερού κόλπου και

- ✓ Ικανοποιητικό ανάστροφο κύμα στις πνευμονικές φλέβες κατά την κολπική συστολή (Dur_{AR}), συγκρίσιμο με το κύμα A αλλά οπωσδήποτε μικρότερο (σε φυσιολογικές τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας).

Το φαινόμενο αυτό της καθυστερημένης επανόδου της μηχανικής σύσπασης του αριστερού κόλπου εμφανίζεται σε κολπική αποδιοργάνωση μακράς διάρκειας και είναι σχετικά σύνηθες σε εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή και λιγότερο πιθανό σε παροξυσμική, εκτός κι αν τα επεισόδια είναι πολλά. Βέβαια στην ASSERT trial η πλειονότητα των εμβολικών επεισοδίων έγιναν μετά από έναν μήνα από SCAF, διάστημα πολύ μεγαλύτερο θεωρητικά της μηχανικής επανόδου της κολπικής δραστηριότητας.

Επομένως από μόνη της η υποκλινική αλλά και κλινική κολπική μαρμαρυγή ίσως δεν είναι ικανή να προκαλέσει εμβολή, αλλά είναι περισσότερο ένας δείκτης γενικότερου καρδιοεμβολικού κινδύνου. Αν όμως προκαλεί τότε σίγουρα αυτό γίνεται έμμεσα και με πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς ^[15,5].

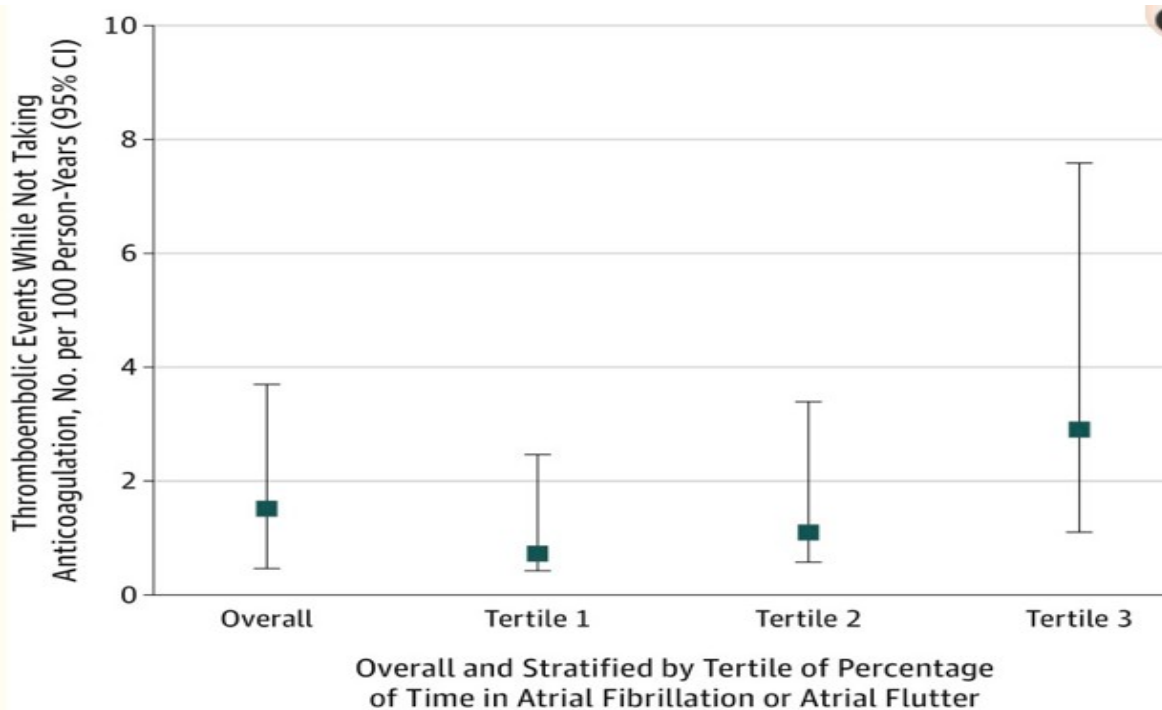
ΦΟΡΤΙΟ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολής στη κολπική μαρμαρυγή κατά γενική ομολογία και αποδεδειγμένα συμβαδίζει με το CHADSVASc και CHADS score. Η πρόκληση ήταν να απαντηθεί κατά πόσο το pattern της κολπικής μαρμαρυγής (παροξυσμική, εμμένουσα, χρόνια) τον επηρεάζει περαιτέρω.

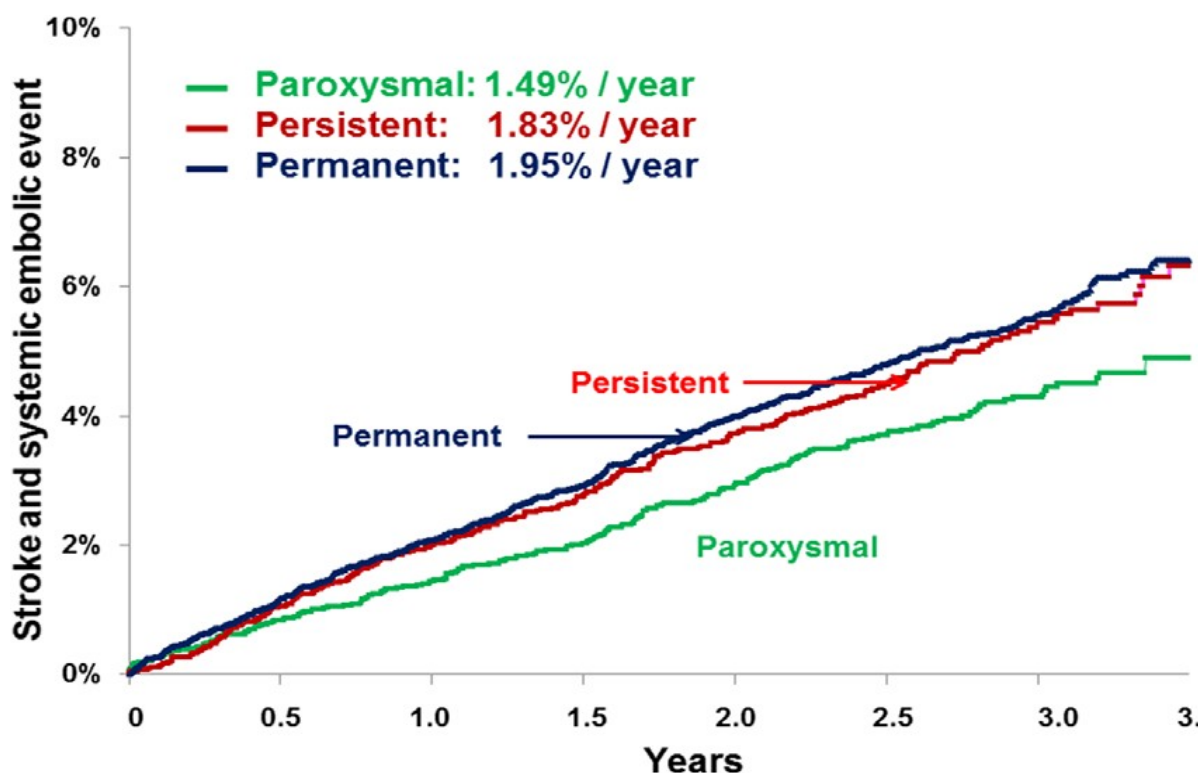
Η μελέτη TRENDS (2011) έδειξε πως ακόμη και στη παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, φορτίο αρρυθμίας $\geq 5,5$ ώρες σε οποιαδήποτε ημέρα εντός 30 ημερών προ του ΑΕΕ διπλασίαζε τον κίνδυνο εμβολής, παρά ότι αυτός ήταν σε απόλυτο νούμερο μικρός ^[16].

Η μελέτη ENGAGE AF – TIMI 48 (2017) αποδεικνύοντας μη κατωτερότητα του edoxaban σε σχέση με την warfarin στη πρόληψη συστηματικής εμβολής ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έδειξε παράλληλα πως η υποομάδα των ασθενών με pattern παροξυσμικής νόσου είχαν μικρότερο κίνδυνο εμβολής, μικρότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου και ολικής θνητότητας σε σχέση με ασθενείς με εμμένον ή χρόνια pattern νόσου ^[11].

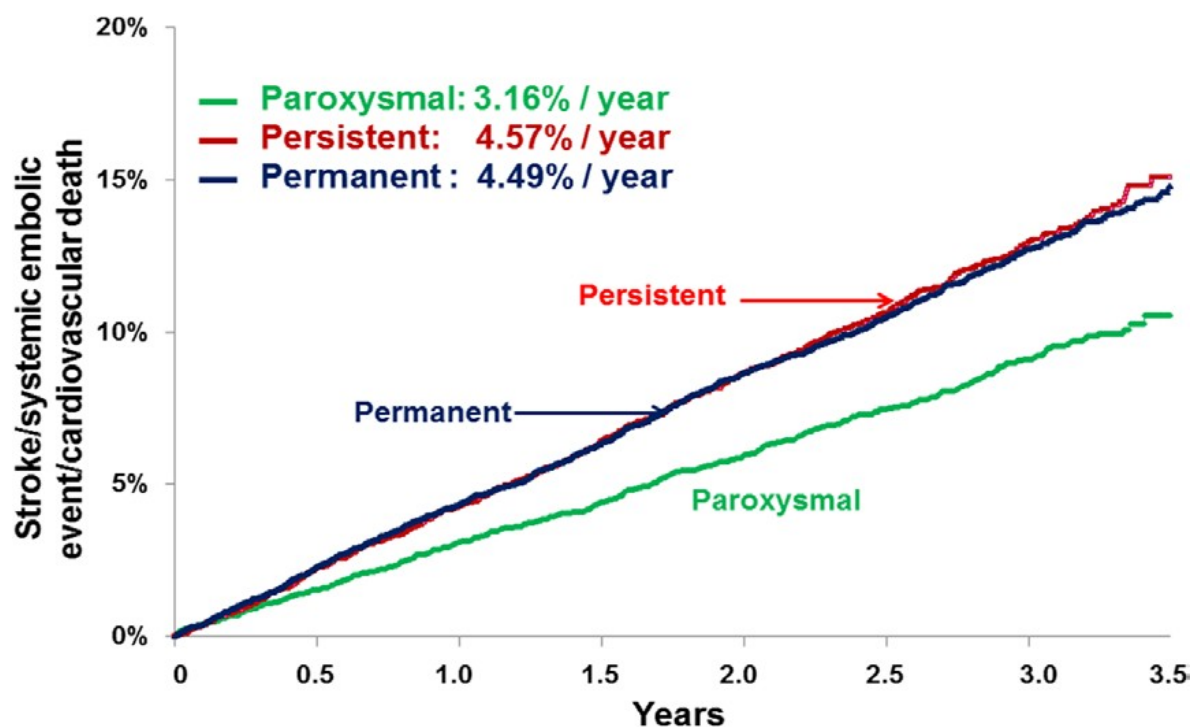
Η μελέτη KP- RHYTHM (2018) απέδειξε πως το είδος της κολπικής μαρμαρυγής επηρεάζει τον εμβολικό κίνδυνο με υψηλότερο γι' αυτούς που έχουν εμμένουσα και χρόνια νόσο σε σχέση με αυτούς που έχουν παροξυσμική. Το φορτίο επηρεάζει σημαντικά και συγκεκριμένα σε ένα σύνολο ασθενών οι ανήκοντες στο τρίτο τριτημόριο φορτίου είχαν 21% πιθανότητα επιπλέον για εμβολή σε σχέση με τον συνδυασμό των δύο πρώτων τριτημορίων. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός πως η διάρκεια του μεγαλύτερου παρατηρούμενου επεισοδίου δεν καθόριζε ισχυρά και τον κίνδυνο θρομβοεμβολής (εκτός κι αν ξεπερνούσε τις 5,5 ώρες), αλλά αυτό που τον καθόριζε ήταν το άθροισμα των αρρυθμικών επεισοδίων (συνολικό φορτίο) ^[17].



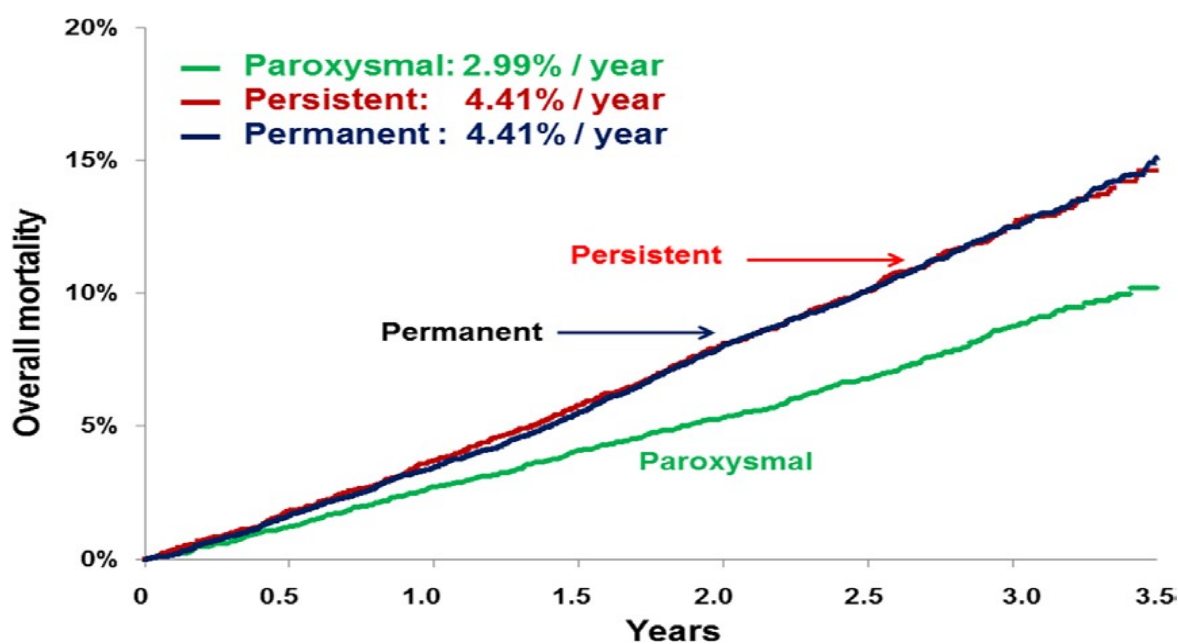
Σχήμα 11: Θρομβοεμβολικά φαινόμενα εν απουσία αντιπηκτικής αγωγής ανάλογα με το τριτημόριο του συνολικού φορτίου αρρυθμίας στους ασθενείς της μελέτης KP- RHYTHM^[17]



Σχήμα 12: Ποσοστό ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής των ασθενών της μελέτης ENGAGE AF TIMI 48 αναλόγως του μοντέλου της κολπικής μαρμαρυγής^[11]



Σχήμα 13: Συστηματική εμβολή και καρδιαγγειακή θνητότητα αναλόγως του μοντέλου της κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς της μελέτης ENGAGE AF TIMI 48. ^[11]



Σχήμα 14: Ολική θνητότητα σε σχέση με το pattern της κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς της μελέτης ENGAGE AF TIMI 48 ^[11].

ΤΡΙΑΔΑ ΤΟΥ VIRCHOW

Μελετώντας επομένως τα δεδομένα συσχέτισης φορτίου κολπικής μαρμαρυγής και εμβολής βλέπουμε πως η βαρύτερη νόσος έχει και περισσότερες εμβολές, θνητότητα και καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Ο έλεγχος ρυθμού δεν εξαλείφει τον εμβολικό κίνδυνο, ενώ δεν υφίσταται ιδιαίτερη χρονική συσχέτιση μεταξύ των επεισοδίων αρρυθμίας και των εμβολών.

Η προδιάθεση σχηματισμού θρόμβου έχει περιγραφεί άριστα απ' τον Virchow και συγκεκριμένα απ' την τριάδα του : αργή / κακή ροή, παθολογικό τοίχωμα και υπερπηκτικότητα αίματος, τριάδα που βρίσκει απόλυτη εφαρμογή στο κολπικό μυοκάρδιο επί μυοπάθειας. Κι αν προβληματίζεται κάποιος πώς γίνεται να βρίσκει εφαρμογή ένα πρότυπο φλεβικής θρόμβωσης στη συστηματική κυκλοφορία, αρκεί να αναλογιστεί πως η ποιότητα θρόμβου στον αριστερό κόλπο είναι ίδια ακριβώς με αυτή της φλεβικής οδού. Είναι κόκκινος θρόμβος (red clot) αποτελούμενος κυρίως από στοιχεία ινικής, σε αντίθεση με τον θρόμβο στο αρτηριακό σύστημα που είναι λευκός (white clot) λόγω της άφθονης παρουσίας αιμοπεταλίων ^[6].

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΡΟΗΣ

Το ωτίο του αριστερού κόλπου είναι μία δομή στενής εισόδου, μακρά και με πολλαπλές μυϊκές δοκιδώσεις η οποία προδιαθέτει σε στάση και δημιουργία θρόμβου. Αποτελεί το πιο συχνό σημείο ανεύρεσης θρόμβου και πηγής εμβόλων. Με την απώλεια της κολπικής συστολής η στάση αίματος γίνεται περισσότερο εμφανής και με την χρονική πρόοδο της νόσου η κολπική διάταση επιδεινώνει επιπλέον τη βραδεία ροή. Η διάταση αφορά αύξηση του όγκου του αριστερού κόλπου $>34\text{ml/m}^2$ και επηρεάζει αρνητικά τη πρόγνωση.

Υπερηχογραφική απόδειξη της στάσης είναι η αυτόματη ηχοαντίθεση (LASEC) ως απόδειξη αλληλεπίδρασης ινωδογόνου και ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία είναι ιδιαίτερα εμφανής στο ωτίο με τις χαμηλές ταχύτητες σε αυτό και με την ταυτόχρονη απώλεια του τετραφασικού pattern ροής που έχει περιγραφεί.

Η συνύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας επιβαρύνει πολλαπλώς τη στάση, αναλογικά του βαθμού πτώσης του καρδιακού δείκτη (CI) επηρεάζοντας αρνητικά την ροή κένωσης του αριστερού κόλπου. Η ενδεχόμενη αυξημένη χρήση διουρητικών χρήζει μεγάλης προσοχής γιατί αποτελεί τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου θρομβογένεσης μιας και η αφυδάτωση και η επακόλουθη αιμοσυμπύκνωση αυξάνει τη συγκέντρωση παραγόντων πήξης, τον αιματοκρίτη και υπερηχογραφικά την αυτόματη ηχοαντίθεση.

Οι βαλβιδοπάθειες που επηρεάζουν την θρομβογένεση αφορούν την μιτροειδή βαλβίδα με την στένωσή της να αποτελεί μείζον παράγοντα κινδύνου γιατί είναι αυτή που διαταράσσει περισσότερο τη ροή και αυτή που προκαλεί τη μεγαλύτερη κολπική διάταση. Στην αντίπερα όχθη η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας ελαττώνει το κίνδυνο θρόμβωσης λόγω της μίξης που προκαλεί στη φάση της συστολής του καρδιακού κύκλου ^[6,18].

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ – ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Το τρίτο στοιχείο της τριάδας του Virchow αναφέρεται σε αλλαγές στα συστατικά του αίματος, οι οποίες αποδεικνύονται στη κολπική μαρμαρυγή με αποτέλεσμα να γίνεται πιο θρομβογόνο το πλάσμα των ασθενών αυτών. Οι εκκινητές της θρόμβωσης είναι ποικίλες πρωτεΐνες του αίματος που ανήκουν στον καταρράκτη της πήξης, αλλά και τα αιμοπετάλια. Μη φυσιολογικές μεταβολές στους παράγοντες πήξης, αλλά και αλλαγές σε άλλα συστατικά του αίματος όπως στους αυξητικούς παράγοντες, τις κυτταροκίνες και την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία υφίστανται στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ^[6,18].

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΗΞΗΣ

vWF (Παράγοντας vW) – Ιστικός παράγοντας (TF)

Ο vWF είναι μία γλυκοπρωτεΐνη του αίματος με πολλαπλές λειτουργίες :

1. Συνδέεται με τον παράγοντα VIII εμποδίζοντας τον καταβολισμό του μιας και ελεύθερος αποδομείται σε 1-2 ώρες ενώ συνδεδεμένος σε 8-12 ώρες. Στη συνέχεια αυτός απελευθερώνεται με τη δράση της θρομβίνης.
2. Συνδέεται με το κολλαγόνο, όταν αυτό εκτίθεται σε τραυματισμένο ενδοθήλιο. Το ενδοθήλιο συνθέτει vWF αποτελώντας συνδετικό κρίκο με τους υποδοχείς Ib/IX/V του αιμοπεταλίου και τις ίνες κολλαγόνου.
3. Σύνδεση μέσω πολλαπλών υποδοχέων των αιμοπεταλίων όταν αυτά είναι ενεργοποιημένα.

Καταβολίζεται από το ένζυμο ADAMTS 13, η έλλειψη του οποίου ή η αδρανοποίηση του (από αντισώματα) αφήνει τα μεγάλα πολυμερή του παράγοντα στη κυκλοφορία προκαλώντας σύνδρομο πολλαπλών θρομβώσεων σε μικρά αγγεία και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα – TTP και ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο – HUS). Η σοβαρότητα των προαναφερθέντων συνδρόμων αποδεικνύουν την δραστηριότητα του παράγοντα vW και τη σημασία του στον καταρράκτη της θρόμβωσης.

Ο vWF αποτελεί έναν αναγνωρισμένο δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αφού υποδηλώνει βλάβη και τα αυξημένα επίπεδά του συσχετίζονται με την ύπαρξη θρόμβου στο ωτίο. Τόσο ο vWF όσο και ο TF (tissue factor) εκφράζονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο κολπικό ενδοθήλιο ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, ιδιαίτερα σε αυτούς με ιστορικό θρομβοεμβολής και σε αυτούς στους οποίους το διοισοφάγειο υπέρηχο απεικονίζει ένα τραχύ ενδοκάρδιο που παραπέμπει σε οίδημα και φλεγμονή. Ο TF είναι συμπαράγοντας του παράγοντα VII και αποτελεί το έναυσμα για σχηματισμό θρομβίνης από την εξωγενή οδό. Θετική συσχέτιση μεταξύ vWF και D dimers εμφάνισαν ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ακετυλοσαλικυλικό οξύ (aspirin) ή καθόλου αντιθρομβωτική αγωγή αλλά όχι αυτοί που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά αποδεικνύοντας την ικανότητα της αντιπηξίας να μεταβάλλει την διαδικασία θρομβογένεσης (μελέτη Rotterdam). Μάλιστα ο παράγοντας vW αυξανόταν ακόμη περισσότερο εάν συνυπήρχε καρδιακή ανεπάρκεια, προηγούμενο AEE,

σακχαρώδης διαβήτη και προχωρημένη ηλικία. Επιπλέον η συσχέτιση μεταξύ αρρυθμίας και vWF ήταν περισσότερο εμφανής στο θήλυ φύλο που εν μέρει εξηγεί και τον μεγαλύτερο θρομβωτικό κίνδυνο των γυναικών σε σχέση με τους άντρες, κάτι το οποίο αποτυπώνεται και στους κλινικούς παράγοντες διαστρωμάτωσης κινδύνου (CHADSVASc score). Περαιτέρω μελέτες απέδειξαν πως οι συγκεντρώσεις του vWF, παρά τη χαμηλή ειδικότητα αυτών των βιοδεικτών, θα μπορούσαν να αποτελέσουν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη εμβολής και αγγειακών συμβαμάτων^[19,18].

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ

Στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή παρατηρείται εξεσημασμένη μετατροπή ινώδους, ανεξαρτήτως διάρκειάς της. Παθολογικά επίπεδα δεικτών όπως συμπλεγμάτων θρομβίνης – αντιθρομβίνης και θραυσμάτων προθρομβίνης F 1+2 (πεπτίδια που απελευθερώνονται κατά το σχηματισμό θρομβίνης) είναι παρόντα σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ιδιαίτερα αν έχουν εμφανίσει ΑΕΕ σε σχέση με μάρτυρες που έχουν φλεβοκομβικό ρυθμό. Μάλιστα αυτά συσχετίζονται αναλογικά με το υπερηχογραφικό φαινόμενο της αυτόματης ηχοαντίθεσης.

Τα D dimers είναι προϊόντα αποδόμησης της ινικής, μικρά πρωτεϊνικά τμήματα εντός της κυκλοφορίας που προκύπτουν από τη διάλυση του θρόμβου. Εμφανίζονται στη κυκλοφορία σε διάφορα νοσήματα και φλεγμονές (χαμηλή ειδικότητα), αλλά μπορούν να προβλέψουν την παρουσία θρόμβου στο διοισοφάγιο υπέρηχο. Η σημασία τους είναι ακόμη μεγαλύτερη επί αρνητικού αποτελέσματος καθώς η αρνητική προγνωστική αξία τους αγγίζει το 98% για αποκλεισμό ύπαρξης θρόμβου στο ωτίο. Ταυτόχρονα χαμηλές τιμές υποδηλώνουν χαμηλό ποσοστό συμβαμάτων 0,7%/ έτος. Αποτελούν χρήσιμο εργαλείο στην εκτίμηση της έκτασης της υπερπηκτικότητας ανεξαρτήτως ηλικίας του ασθενούς μιας και φαίνεται πως παραμένουν σχετικά σταθερά στο χρόνο. Η ταυτόχρονη χρήση κλινικών παραγόντων κινδύνου επιτρέπει την πληρέστερη εκτίμηση και πρόβλεψη εμβολικών συμβαμάτων.

Η χρήση των αντιπηκτικών ελαττώνει τα θραύσματα προθρομβίνης F 1+2, όπως επίσης και τα d dimers, ενώ δεν έχει το ίδιο αποτέλεσμα η χρήση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (μελέτη AFASAK-2). Στο ενδεχόμενο επίμονων υψηλών τιμών d dimers παρά την αντιπηκτική αγωγή τότε προδικάζονται δυσμενή αγγειακά συμβαματα.

Αξίζει να αναφερθεί πως σε μελέτη των Oltrona και συνεργατών φάνηκε πως ο πήκτικός μηχανισμός ενεργοποιείται οξέως μετά από φαρμακευτική ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό, ενώ η ηλεκτρική ανάταξη τον κινητοποιεί ακόμη περισσότερο σε σχέση με την φαρμακευτική. Στην ίδια μελέτη υπήρξε αναλογική συσχέτιση της ενέργειας που χορηγήθηκε για την καρδιομετατροπή και των d dimers του ασθενούς την 7η μέρα. Επομένως χωρίς να προκαλεί έκπληξη η μεγάλης διάρκειας κοιλιακή μαρμαρυγή δημιουργεί μεγάλο θρομβωτικό κίνδυνο μετά την καρδιομετατροπή, ενώ η προηγηθείσα βέλτιστη αντιπηκτική αγωγή συντελεί στην ελάττωση ή και εξάλειψη αυτής της θρομβωτικής ‘αιχμής’^[6,18,2].

ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

Υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του ινωδολυτικού συστήματος όπως αποδεικνύεται από τις αυξημένες συγκεντρώσεις του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) και του ανασταλτή του (PAI). Ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA) είναι ένζυμο το οποίο βρίσκεται στο ενδοθήλιο και καταλύει την μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη και η πλασμίνη είναι υπεύθυνη με τη σειρά της για την αποδόμηση της ινικής στον σχηματισμένο θρόμβο.

Χαρακτηριστικά επίσης ευρήματα αυξημένης δραστηριότητας αποτελούν οι χαμηλές συγκεντρώσεις πλασμίνης – αντιπλασμίνης, ενώ αυτές συσχετίστηκαν με παράγοντες κινδύνου θρομβοεμβολικού επεισοδίου στη μελέτη SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) όπως καρδιακή ανεπάρκεια και προχωρημένη ηλικία. Αναλογική συσχέτιση επίσης υπήρξε μεταξύ t-PA και μεγέθους του αριστερού κόλπου, ενώ σε διάφορες μελέτες οι συγκεντρώσεις του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI) χρησιμοποιήθηκαν ως προγνωστικός δείκτης τόσο επιτυχούς καρδιοανάταξης, όσο και ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής μετά από χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

Τα ανωτέρω δείχνουν μία σύνδεση της προθρομβωτικής κατάστασης του ασθενούς με τον καταρράκτη της πήξης και κατά συνέπεια με τον αντίστοιχο της ινωδολύσης. Υψηλά επίπεδα t-PA και PAI αποτελούν επακόλουθο ενδοθηλιακής βλάβης, δυσλειτουργίας ή εκπροσωπούν συστηματική φλεγμονή, ή ακόμη και γενικευμένη αγγειακή νόσο. Παρ' όλα αυτά οι δυσμενείς αυτές αλλαγές στο ινωδολυτικό σύστημα μπορεί να σχετίζονται όχι μόνο με την θρομβογένεση αυτή καθ' εαυτή, αλλά και με την δομική γενικότερα αναδιαμόρφωση του κόλπου στα πλαίσια αλλαγών της εξωκυττάριας ουσίας ^[6,18,2].

ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Πολυάριθμες μελέτες για τον ρόλο των αιμοπεταλίων στη προθρομβωτική κατάσταση της κολπικής μαρμαρυγής με τα δεδομένα να συγκλίνουν πως θρομβογόνες αλλαγές σε αυτά συμβαίνουν αλλά η σχέση τους με το θρομβωτικό κίνδυνο παραμένει ασαφής. Θα μπορούσαν να αποδοθούν σε υποκείμενες αγγειακού τύπου συνοσηρότητες.

Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις διαλυτής P-σελεκτίνης (P-selectin) και αιμοπεταλιακών μικροσωματιδίων (microparticles) συγκρινόμενα με υγιείς μάρτυρες σε φλεβοκόμβο, γεγονός που δείχνει ενός βαθμού ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων επί αρρυθμίας. Αυτό παρατηρείται εντός 12 ωρών από την έναρξη της αρρυθμίας και η επάνοδος σε φυσιολογικά επίπεδα γίνεται 24 ώρες μετά την ανάταξη. Βέβαια όταν έγινε σύγκριση με ομάδες ελέγχου δεν βρέθηκαν σημαντικές αλλαγές μεταξύ τους, αντικατοπτρίζοντας την αύξηση αυτών των δεικτών στα πλαίσια μίας γενικότερης αγγειακής συνοσηρότητας και όχι από την αρρυθμία μόνο. Αυξημένες συγκεντρώσεις β-θρομβογλοβουλίνης η οποία απελευθερώνεται απ' τα α-κοκκία αφού ενεργοποιηθεί το αιμοπετάλιο υπάρχουν σε ασθενείς με βαλβιδική και μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με αυτούς που είναι σε φλεβοκομβικό ρυθμό και έχουν μάλιστα συσχετιστεί με αυξημένη διάμετρο του αριστερού κόλπου και με χαμηλές ταχύτητες στο ωτίο του. Ωστόσο στη μελέτη SPAF δεν συνδυάστηκε με αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

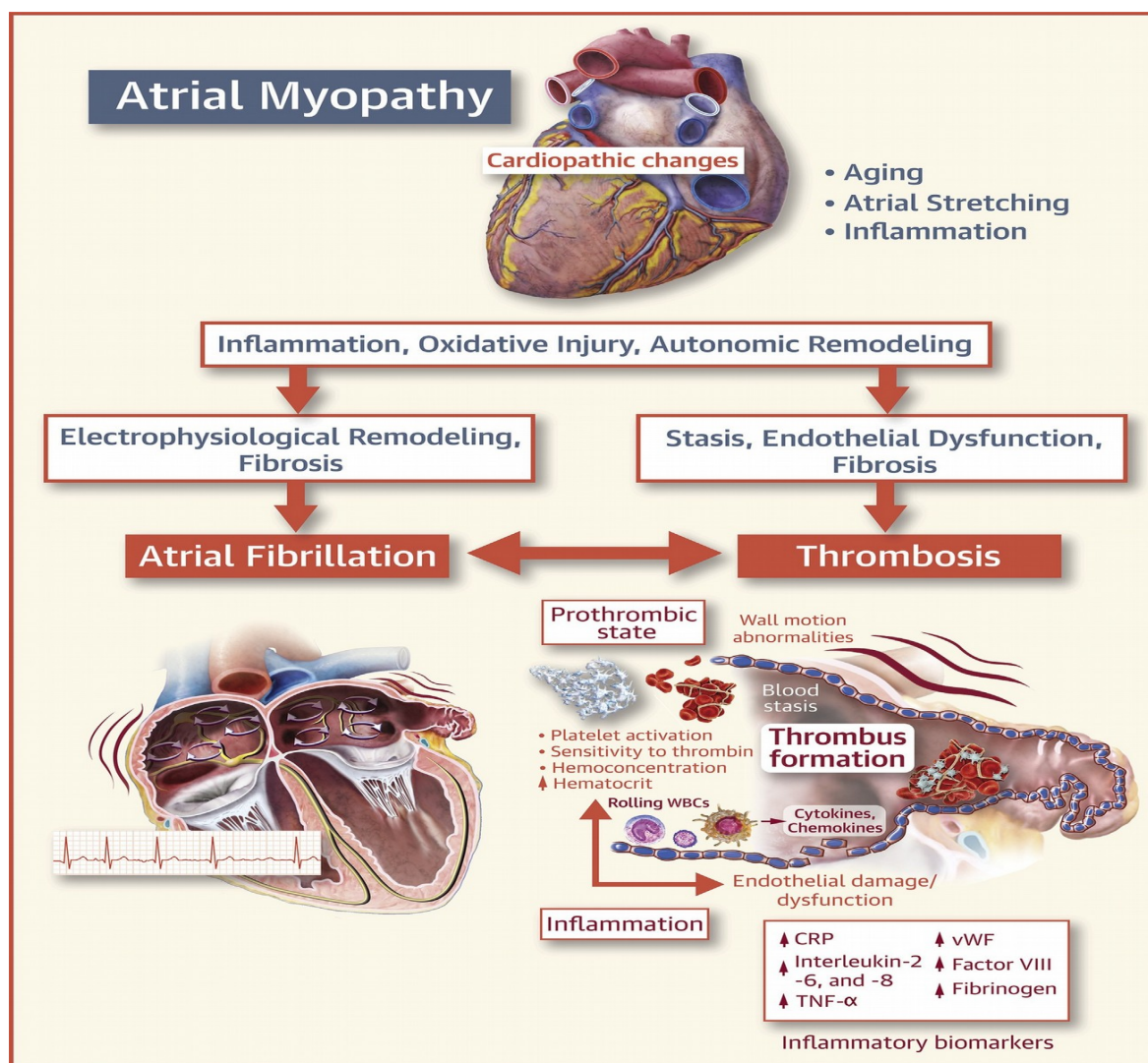
Η αντιπηκτική αγωγή διαμορφώνει ελάχιστα κάποιες από τις αλλαγές που συνεπάγεται η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Συγκεκριμένα δεν ελαττώνει την β- θρομβογλοβουλίνη αλλά ούτε και την συσσωμάτωσή τους παρά τη δράση τους στον καταρράκτη της πήξης. Απ' την άλλη η ασπιρίνη ελαττώνει την P- σελεκτίνη συγκρινόμενη με τα κουμαρινικά, ενώ η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή καταστέλλει ακόμη περισσότερο την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την έκκριση δραστικών ουσιών.

Ωστόσο παρά το γεγονός της ισχυρής καταστολής των αιμοπεταλίων με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν φαίνεται να επηρεάζεται ευεργετικά για τον ασθενή ο καταρράκτης της πήξης. Έτσι δείκτες που υποδηλώνουν αυξημένη ενεργοποίησή του όπως το σύμπλεγμα θρομβίνης – αντιθρομβίνης και τα προθρομβινικά θραύσματα F 1+2 είναι αυξημένοι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά. Αντιθέτως η λήψη κουμαρινικών δρα ευεργετικά ελατώνοντας τους ανωτέρω δείκτες και τα d dimers και αυτό συμβαδίζει με τα αποτελέσματα των μελετών που έδειξαν σαφή κατωτερότητα των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στη πρόληψη ΑΕΕ σε σχέση με την βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Πιθανότατα όλα αυτά έχουν να κάνουν με την παρατήρηση πως αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν μεν ενδείξεις στο πλάσμα αυξημένης ενεργότητας, η οποία όμως δεν συνδυάζεται και με αυξημένη συσσώρευση σε μελέτες in vitro.

Στα πλαίσια της ισχυρής συσχέτισης μεταξύ ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και των αθηρωθρομβωτικών αγγειακών συνοσηροτήτων σχετιζόμενων με κολπική μαρμαρυγή, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που συμβαίνει σε αυτή μπορεί να συνδράμει έμμεσα στην θρόμβωση. Αναφέρεται για παράδειγμα πως η υψηλή περιεκτικότητα σε P- σελεκτίνη σε συνδυασμό με την χαμηλή συγκέντρωση του νιτρικού οξειδίου έχει βρεθεί πως αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Πάρα ταύτα ο εξεσημασμένος εμβολικός κίνδυνος στη κολπική μαρμαρυγή οφείλεται στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και μόνο, μιας και η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων δεν είναι περισσότερη από αυτή που αναμένεται βάση των λοιπών συνοσηροτήτων των συγκεκριμένων ασθενών. Με αυτό συνάδει άλλωστε και η αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών και όχι των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ^[6,18,21].

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑΣ



Σχήμα 15: Η κοιλιακή μυοπάθεια τυπικά προκαλείται από παράγοντες όπως η γήρανση, η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η τάση στο κοιλιακό τοίχωμα. Οι επιδράσεις αυτές αλλάζουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες και τροποποιούν το αυτόνομο νευρικό σύστημα της καρδιάς. Μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε δομική αναδιαμόρφωση που χαρακτηρίζεται κυρίως από ίνωση. Επιπλέον η κοιλιακή μυοπάθεια έχει ως αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη στάση που μαζί ευνοούν την προθρομβωτική κατάσταση. Η ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση και η ίνωση διευκολύνουν την ανάπτυξη της κοιλιακής μαρμαρυγής, η οποία θα οδηγήσει σε περισσότερη φλεγμονή, ίνωση και αναδιαμόρφωση του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Όλα αυτά θα χειροτερέψουν την προθρομβωτική κατάσταση, επιδεινώνοντας το ήδη παθολογικό μικροπεριβάλλον των κυτταροκινών και των διαμεσολαβητών της φλεγμονής. Η κοιλιακή μαρμαρυγή και η θρόμβωση μπορούν να αναπτυχθούν ξεχωριστά, αλλά και να αλληλεπιδρούν στενά ώστε να επιδεινώσουν εν τέλει το ήδη βεβαρμένο κοιλιακό υπόβαθρο ^[2].

ΟΡΙΣΜΟΣ – ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ

Ο ορισμός της κολπικής μυοπάθειας που δόθηκε με τη συναίνεση εμπειρογνομόνων το 2016 αφορά οποιαδήποτε σύνθετη δομική, αρχιτεκτονική, συστατική ή ηλεκτροφυσιολογική αλλαγή η οποία επηρεάζει τον κόλπο και έχει τη δυνατότητα να παράγει κλινικά σημαντικές εκδηλώσεις. Ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται από ποικίλου βαθμού διάμεση ίνωση, σταδιακή απώλεια σαρκομερίων και προοδευτική εναπόθεση κοκκίων γλυκογόνου εντός του μυοκυττάρων. Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση της EHRAS διακρίνουμε 4 κατηγορίες :

1. Κλάση I, Πρωτίστως εξαρτώμενη από καρδιομυοκύτταρα (ιδιοπαθής, γενετικώς καθοριζόμενη, ΣΔ)
2. Κλάση II, Πρωτίστως εξαρτώμενη από ινοβλάστες (καπνιστές, προχωρημένη ηλικία, παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση)
3. Κλάση III, Εξαρτώμενη τόσο από μυοκύτταρα, όσο και από ινοβλάστες (χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθειες) και
4. Κλάση IV, Πρωτίστως μη κολλαγονικές εναποθέσεις (ΙΑΑ- κολπική αμυλοείδωση, γλυκοσφιγγολιπιδώσεις, διηθήσεις φλεγμονωδών νοσημάτων, κοκκιωμάτωση).

Σημειώνεται πως η κατηγοριοποίηση δεν αφορά πρόοδο νοσήματος από I → IV, αλλά απλώς διαφορετικές εκφράσεις του νοσήματος, αναλόγως του υποκείμενου αιτίου ^[3].

Primarily Cardiomyocyte-dependent (Class I)



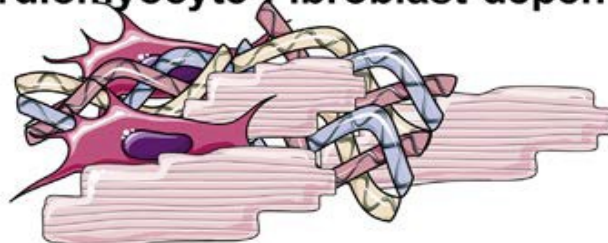
- lone AF
- genetic diseases
- diabetes mellitus

Primarily Fibroblast-dependent (Class II)



- aging
- cigarette smoking

Mixed Cardiomyocyte-Fibroblast-dependent (Class III)



- CHF
- valvular diseases

Primarily Non-Collagen Deposits (Class IV)



- isolated atrial amyloid
- granulomatosis
- inflammatory infiltrate
- glycosphingolipids

Σχήμα 16: Ιστολογική και παθοφυσιολογική κατηγοριοποίηση της κολπικής μυοκαρδιοπάθειας ^[3]

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΧΩΡΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΙΝΩΣΗΣ

Βασικό συστατικό της μυοκαρδιακής εξωκυττάριας ουσίας είναι οι καρδιακοί ινοβλάστες (CFBs) που αποτελούν τα 2/3 των κυττάρων της καρδιάς, σε αντίθεση με τα μυοκύτταρα που απαρτίζουν τα 2/3 του συνολικού όγκου των κυττάρων της. Είναι απαραίτητα στοιχεία της εξωκυττάριας χώρας μιας και εκτελούν πλήθος φυσιολογικών διεργασιών :

1. Επικοινωνία με τα μυοκύτταρα μέσω συνδέσεων που εξυπηρετούνται με τις κωνεξίνες (gap junctions), απαραίτητες για τη διατήρηση άρτιας ηλεκτρικής αγωγής.
2. Εμφανίζουν ηλεκτρική δραστηριότητα.
3. Παράγουν αυξητικούς παράγοντες.
4. Συνθέτουν βιοδραστικές ουσίες (IL, TNF, TGF β) και πεπτίδια (αγγειοτενσίνη II, ενδοθηλίνη) τα οποία αποθηκεύουν.
5. Συμμετέχουν ενεργά στην επούλωση του μυοκαρδίου με τη δημιουργία κολλαγόνου.

Η εξωκυττάρια ουσία (ECM – extracellular matrix) διατηρεί τη δομική της ακεραιότητα με διάφορα συστατικά όπως ίνες κολλαγόνου τύπου I και III, πρωτεογλυκάνες, γλυκοπρωτεΐνες, ινδονεκτίνη, λαμινίνη, ελαστίνη και φμπριλλίνη. Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs – matrix metalloproteinases) των οποίων η λειτουργία είναι η αποδόμηση των πρωτεϊνών του εξωκυττάριας χώρου και στους αναστολείς των, τις TIMPs (tissue inhibitor metalloproteinases). Η ισορροπία των δύο τους είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την εύρυθμη λειτουργία του ιστού, ενώ η συνιστώσα των δυνάμεων κάθε φορά καθορίζεται από τους αυξητικούς παράγοντες και τις κυτταροκίνες.

Η εξωκυττάρια ουσία αποτελεί έναν ιστό ο οποίος σε ερεθίσματα που προκαλούν τραυματισμό απαντάει με διαφοροποίηση των καρδιοϊνοβλαστών (παρουσία TGF β) σε μυοϊνοβλάστες (myo Fbs) οι οποίοι φυσιολογικά δεν υπάρχουν στο μυοκάρδιο, ενώ σε ανάγκη μεταναστεύουν και από τον μυελό των οστών κύτταρα που αργότερα διαφοροποιούνται σε μυοϊνοβλάστες. Αυτά εκκρίνουν χημειοκίνες, κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες με συνέπεια τη διατήρηση και διαιώνιση της φλεγμονώδους διαδικασίας. Σε ένα τέτοιο ενδεχόμενο και εξαιτίας της ρήξης της ισορροπίας των MMPs – TIMPs, η υπερβολική δράση των πρώτων οδηγεί σε ίνωση^[3,20,21].

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ

Ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών της εξωκυττάριας ουσίας αποτελεί απάντηση στη μηχανική καταπόνηση του τοιχώματος, στη φλεγμονή, στο οξειδωτικό στρες και στην πρόοδο της ηλικίας αυτή καθ' εαυτή. Αποτελεί την απαρχή μίας διαδικασίας η οποία θα έχει ως καταληκτικό σημείο την ίνωση. Η έκταση αυτής θα είναι αναλογική τόσο του αριθμού των δυσμενών παραγόντων που επέδρασαν στο τοίχωμα του κόλπου, όσο και της διάρκειας τους.

Η πρόοδος της ηλικίας οδηγεί σε σταδιακή έκπτωση στη δομή και λειτουργία του μυοκαρδίου και αποτελεί κυρίαρχο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας, συμπεριλαμβανόμενης της κολπικής μαρμαρυγής. Σχετίζεται με συνοσηρότητες που

προάγουν την αθηρωμάτωση και σε συνδυασμό με την αυξημένη αποπρωτική διαδικασία που συνεπάγεται οδηγεί πολύ εύκολα σε πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και ανάπτυξη ίνωσης.

Η χρόνια φλεγμονή η οποία συμπορεύεται με ηλικιακά σχετιζόμενα νοσήματα, όπως η αθηροσκλήρωση αποτελεί τον συνδυαστικό κρίκο μεταξύ γήρανσης και κολπικής μυοπάθειας. Μέρος του προβλήματος είναι εξίσου το περικαρδιακό λίπος στο σημείο του οποίου παράγονται πλήθος αδιποκινών, φλεγμονωδών κυτταροκινών και ελεύθερων λιπαρών οξέων τα οποία ως διαμεσολαβητές συμμετέχουν στην αναδιαμόρφωση του κολπικού μυοκαρδίου. Παρατηρήσεις άλλωστε φαίνεται να συσχετίζουν περιοχές χαμηλών και κατακερματισμένων δυναμικών στην ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση με περιοχές στην απεικόνιση καρδιάς (CT / MRI) άφθονες σε επικαρδιακό λίπος. Ρόλο στην όλη παθογένεια διαδραματίζουν και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) εκ μέρους των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων λευκών.

Η φλεγμονή επομένως στη κολπική μαρμαρυγή δεν οδηγεί μόνο σε βλάβη του ενδοθηλίου και δυσλειτουργία, αλλά και σε απευθείας θρόμβωση. Επιπρόσθετα οι δείκτες φλεγμονής φαίνεται να δείχνουν συσχέτιση με εργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά αυξημένης ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης, αποδεικνύοντας τον σημαντικό ρόλο της φλεγμονής στην προθρομβωτική κατάσταση στη κολπική μαρμαρυγή. Στη πλειονότητά της η κολπική μαρμαρυγή συμπορεύεται με ποικίλες συνοσηρότητες, πολλές απ' τις οποίες ενισχύουν την φλεγμονώδη διεργασία. Παραδείγματα δεικτών φλεγμονής που ανευρίσκονται αυξημένοι στους ασθενείς αυτούς είναι η ιντερλευκίνη- 6 (IL-6), η CRP (C- reactive protein) και η E- σελεκτίνη (E- selectin). Η CRP βρίσκεται αυξημένη στους ασθενείς με αρρυθμία και μάλιστα η αύξηση είναι σταδιακή στη μετάβαση από φλεβόκομβο σε παροξυσμική και από παροξυσμική σε εμμένουσα. Σημειώνεται πως χαμηλές τιμές CRP και E- selectin υποδηλώνουν μεγάλη πιθανότητα επιτυχούς ανάταξης σε φλεβοκομβικό ρυθμό, όπως και μεγάλη πιθανότητα παραμονής σε αυτόν κατά τον επανέλεγχο στο εξάμηνο. Ωστόσο η παραμονή σε φλεβόκομβο δεν αλλάζει σημαντικά την CRP, υποδηλώνοντας βαθύτερη σχέση με τις υποκείμενες συνοσηρότητες. Άλλωστε οι υψηλές τιμές της είναι γενικότερα προγνωστικές καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας στη κολπική μαρμαρυγή.

Η φλεγμονή συνδέεται στενά με τη θρομβογένεση στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Η CRP και η IL-6 αυξάνουν την παραγωγή του ιστικού παράγοντα (TF) από τα μονοκύτταρα. Η IL-6 ενισχύει τη παραγωγή των αιμοπεταλίων και την ευαισθησία τους στη θρομβίνη. Αυξάνει την μεταγραφή του ινωδογόνου, συμμετέχει στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και σχετίζεται ανεξάρτητα με τα επίπεδα του TF και του κινδύνου για ΑΕΕ. Η CRP παράλληλα συνδέεται αναλογικά με τα επίπεδα του ινωδογόνου και με το ιξώδες του πλάσματος^[6,18].

ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ

Ο εξωκυττάριος χώρος είναι μία δυναμική δομή σε συνεχή αναδιαμόρφωση που παρέχει ακεραιότητα και συνοχή στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Επηρεασμένη λειτουργία προς τη κατεύθυνση της ίνωσης και της κολπικής αναδιαμόρφωσης περιγράφεται στη κολπική μαρμαρυγή και οδηγεί σε προδιάθεση θρομβογένεσης. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs)

ανήκουν σε μία μεγάλη οικογένεια ενζύμων και είναι υπεύθυνες για την αποδόμηση πρωτεϊνών του εξωκυττάρου χώρου. Είναι εξαρτώμενες απ' το ασβέστιο και περιέχουν ψευδάργυρο στην καταλυτική τους περιοχή. Αλληλεπιδρούν με το ινωδολυτικό σύστημα κυρίως μέσω μείωσης της μετατροπής του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Αδιαμφισβήτητα η σύνδεσή τους με τον καταρράκτη της πήξης στη κολπική μαρμαρυγή υφίσταται και μάλιστα αυτή γέρνει προς τη θρόμβωση μιας και η συσχέτιση με τα προθρομβινικά θραύσματα F 1+2 είναι αναλογική. Η έκφραση των ενζύμων αυτών ποικίλει και διαφέρει αναλόγως της κοιλότητας, του είδους του κολλαγόνου που υφίσταται και της παθολογικής κατάστασης. Συμπερασματικά η κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με αλλαγές τόσο στη σύσταση του μυοκαρδιακού κολλαγόνου, όσο και στις συγκεντρώσεις των MMPs / TIMPs, ενδεικτικές αλλαγών και αναδιαμόρφωσης του μεταβολισμού του κολλαγόνου [6,22,18].

ΝΙΤΡΙΚΟ ΟΞΕΙΔΙΟ

Συντίθεται από τη συνθάση του νιτρικού οξειδίου η οποία βρίσκεται άφθονη στο ενδοθήλιο. Στο αρτηριακό δίκτυο έχει ισχυρές αντιθρομβωτικές ιδιότητες όταν ελευθερώνεται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, εμποδίζοντας την συσσώρευση των αιμοπεταλίων στον αναπτυσσόμενο θρόμβο, ενώ ταυτόχρονα παρεμποδίζει τη δραστηριότητα της PAI-1.

Κύριος ρυθμιστής της έκκρισής της είναι η τοιχωματική τάση (shear stress) σε καταστάσεις αυξημένης ροής. Γίνεται επομένως εύκολα αντιληπτό πως ελαττώνεται η απελευθέρωσή της στις ροές χαμηλών ταχυτήτων, όπως αυτή του ανεπαρκούντος αριστερού κόλπου και ωτίου επί κολπικής μυοπάθειας. Πράγματι οι συγκεντρώσεις του στο ωτίο του αριστερού κόλπου έχουν βρεθεί χαμηλές σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με παράλληλη αύξηση της έκφρασης του PAI-1, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που έχει φλεβοκομβικό ρυθμό [18,6].

ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ- ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ- ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ (RAAS)

Το σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης είναι ευρέως αναγνωρισμένο ως ζωτικό σύστημα στην παθοφυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος με το σημαντικότερο συστατικό του την αγγειοτενσίνη II. Το κολπικό ενδοθήλιο έχει την ικανότητα να την παράγει και να την χρησιμοποιεί αφού διαθέτει τόσο τους υποδοχείς της, όσο και την ακετυλοχολινεστεράση. Η αγγειοτενσίνη II η οποία αυξάνεται στη κολπική μαρμαρυγή μαζί με τους υποδοχείς της, διαθέτει προφλεγμονώδεις ιδιότητες καθώς ενισχύει την έκκριση κυτταροκινών όπως η IL-6, ο TNF-α, το VCAM 1 και τις selectins (P- selectin). Μέσω αυτών είναι ικανή να προάγει την προσέλευση των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων. Η αύξηση των υποδοχέων της συνδέεται με την αυξημένη διήθηση από ουδετερόφιλα αλλά και με τον κυτταρικό θάνατο πολλών κολπικών μυοκαρδιακών κυττάρων. Αυτό συνάδει σε μία πολύπλοκη σχέση μεταξύ RAAS, φλεγμονής και κολπικής μαρμαρυγής.

Επιπλέον η αγγειοτενσίνη σχετίζεται τόσο με την παραγωγή θρομβοξάνης A₂ (TXA₂), ένα προθρομβωτικό μόριο που παράγεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τις διάφορες μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), όσο και με την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου αποδυναμώνοντας την εξαρτώμενη από το νιτρώδες οξείδιο αγγειοδιαστολή καθώς το

τελευταίο αποδομείται γρηγορότερα στα πλαίσια σχηματισμού αυτών των ριζών οξυγόνου. Ταυτόχρονα αυξάνεται η σύνθεση PAI-1 υποδηλώνοντας είτε εκτεταμένη ενδοθηλιακή καταστροφή, είτε επηρεασμένη ινωδόλυση επί κολπικής μαρμαρυγής.

Τελικά το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη αλλά και τη διαίωνιση της κολπικής μαρμαρυγής ταυτόχρονα με την υποστήριξη μέσω πολλαπλών μηχανισμών ενός υποβάθρου ιδιαίτερα παθολογικού που προάγει τη θρόμβωση. Γι' αυτό το λόγο η τροποποίησή του με φάρμακα που δρουν σε αυτόν τον άξονα έχουν ευεργετικά κλινικά αποτελέσματα. Άλλωστε στη μελέτη LIFE η χρήση της λοσαρτάνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας απ' το ΗΚΓ, έδειξε βελτίωση στα ΑΕΕ, στη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα όταν συγκρίθηκε με την ατενολόλη παρά το γεγονός της παρόμοιας ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης^[18,6,2].

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ

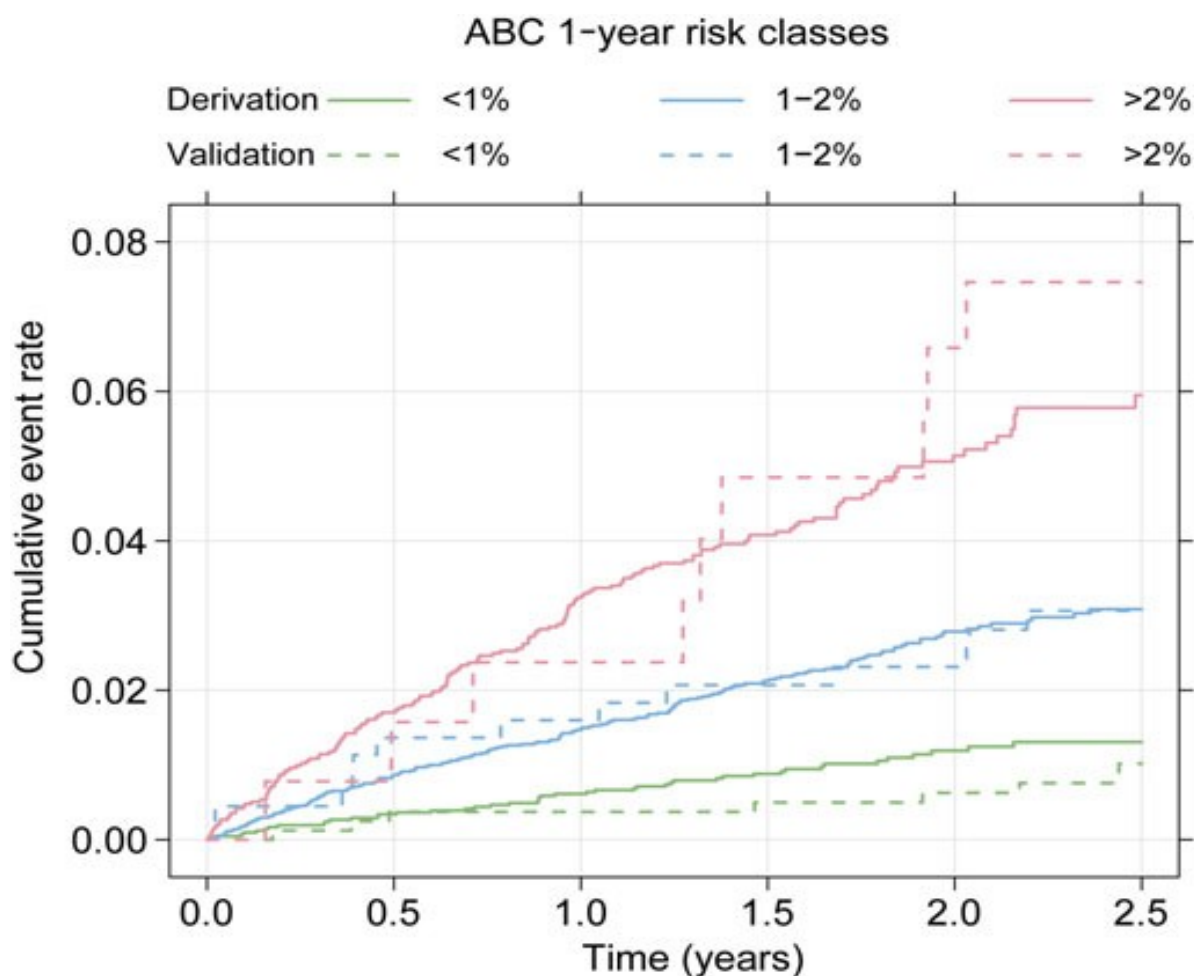
Ο πληθυσμός των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή είναι μία ετερογενής ομάδα με ποικίλους παράγοντες κινδύνου για εμβολή. Στην παρούσα φάση οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν μία προσέγγιση του ασθενούς βασιζόμενη σε κλινικές μεταβλητές για την απόφαση χορήγησης αντιπηξίας ή μη. Έτσι δημιουργήθηκε το CHADSVASc score το οποίο διαστρωματώνει τον εμβολικό κίνδυνο αρκετά καλά όταν αυτό αφορά υψηλού ρίσκου ασθενείς, αλλά φαίνεται να πάσχει προγνωστικά στην ομάδα εκείνη του χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου. Είναι οι άρρενες δηλαδή ασθενείς με CHADSVASc score 0 και 1 και οι θήλυ ασθενείς με score 1 και 2, που άλλοι δεν θα λάβουν αντιπηξία (0 και 1 αντίστοιχα) ενώ βρίσκονται σε υψηλό πραγματικά κίνδυνο και άλλοι (1 και 2 αντίστοιχα) οι οποίοι θα λάβουν και θα βρεθούν στη δίνη αιμορραγικών επιπλοκών τη στιγμή που είναι χαμηλού πραγματικά θρομβοεμβολικού κινδύνου.

Βάση λοιπόν θεωρίας της κολπικής μυοπάθειας κατά την οποία επιβλαβείς παράγοντες επιδρούν στο κολπικό μυοκάρδιο και οδηγούν σε ίνωση, διάταση και μηχανική αποδιοργάνωση του αριστερού κόλπου, υπάρχουν βιοδείκτες οι οποίοι ανιχνεύονται σε πρώιμα σημεία της νόσου, προβλέποντας με αυτό το τρόπο τη σοβαρότητα της και κατ' επέκταση την πιθανότητα θρομβογένεσης. Αποτελούν δείκτες βλάβης του μυοκαρδίου, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, οξειδωτικού στρες, μηχανικής καταπόνησης και δείκτες ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης. Μπορούν σε συνδυασμό με κλινικούς παράγοντες να προβλέψουν τόσο θρομβοεμβολικές, όσο και αιμορραγικές επιπλοκές κατηγοριοποιώντας καλύτερα τους ασθενείς. Η χρήση τους όμως απαιτεί προσοχή αφού δεν εμφανίζουν μεγάλη ειδικότητα, περιορίζοντας ίσως την αξία τους στο rule out περισσότερο των ασθενών από τις κατηγορίες αυξημένου κινδύνου^[23,20,6].

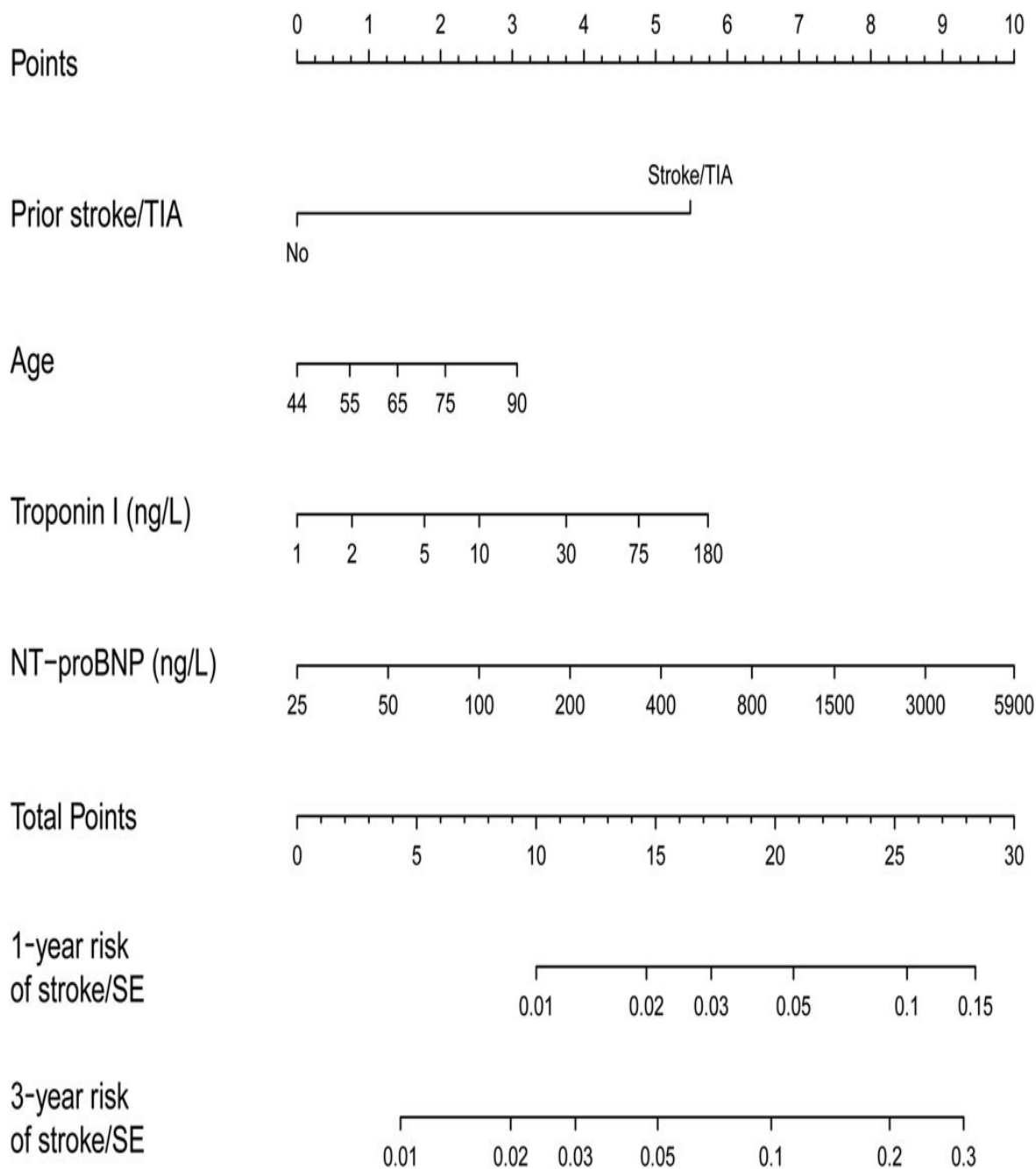
ABC RISC SCORE

Πρόσφατα αναπτύχθηκε ένα καινούριο μοντέλο πρόγνωσης των ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή, χαρακτηριστικό παράδειγμα χρηστικότητας των βιοδεικτών. Βασίστηκε στη μελέτη ARISTOTLE βάση της οποίας οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ και συστηματική εμβολή ήταν το προηγούμενο ΑΕΕ ή το παροδικό εγκεφαλικό, η ηλικία και οι βιοδείκτες cTnI-hs (ή η cTnT-hs) και το NT-pro BNP (B- biomarkers). Το τελικό σκορ ονομάστηκε ABC από το Age, Biomarkers (cTnI-hs,NT-pro BNP) και Clinical history (προηγούμενο ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ).

Το ανωτέρω σκορ αποτελεί ένα νέο, καινοτόμο και βασιζόμενο σε βιοδείκτες σκορ το οποίο ήταν ικανό να προβλέψει το ΑΕΕ και τη συστηματική εμβολή με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σύγκριση με το προτεινόμενο απ' τις κατευθυντήριες οδηγίες CHADSVASc score ^[23,24].

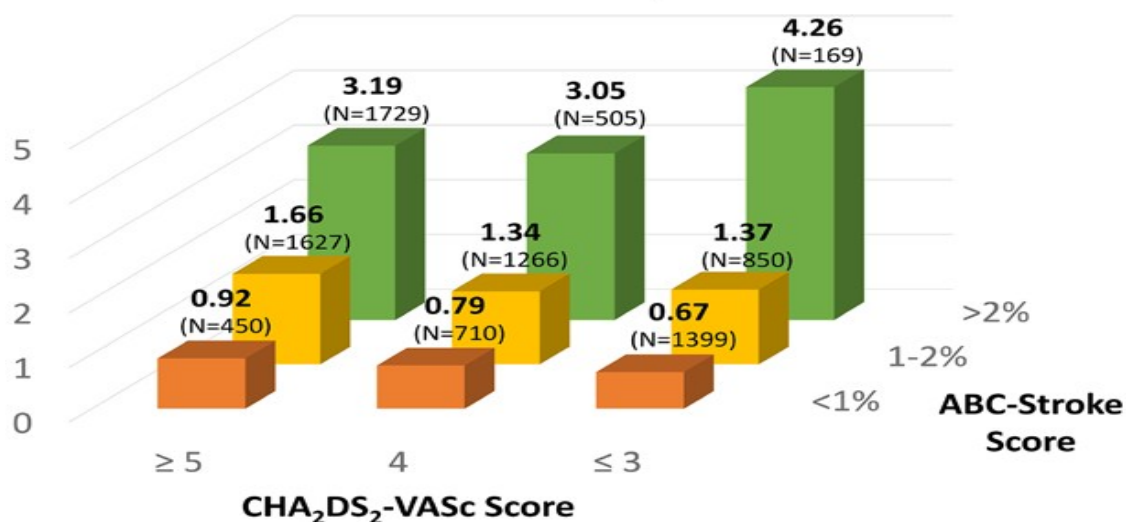


Σχήμα 17: Αθροιστικός κίνδυνος για ΑΕΕ αναλόγως της ομάδας κινδύνου που ανήκει ο ασθενής βάση του μοντέλου διαστρωμάτωσης ABC risk score. Με πράσινη γραμμή <1%, με μπλε 1-2% και με κόκκινη >2% ^[23]

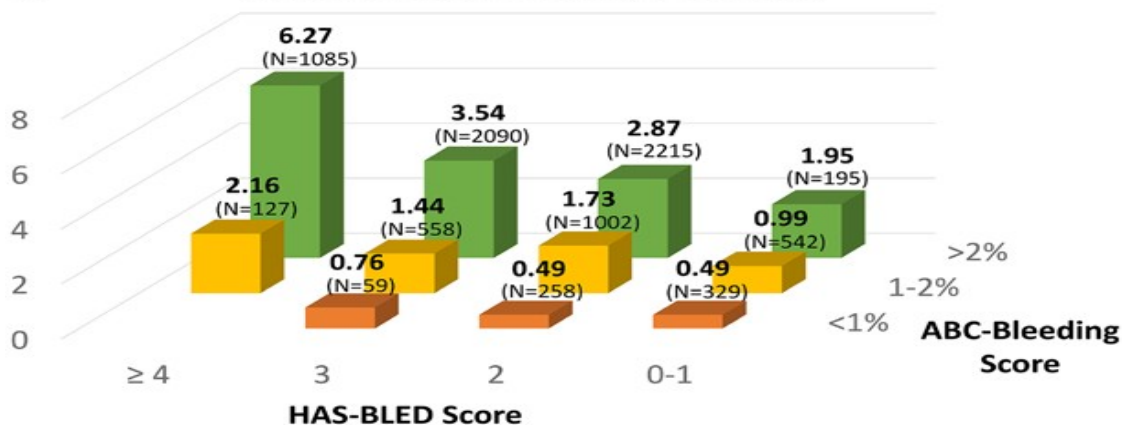


Σχήμα 18: Τρόπος βαθμολόγησης του μοντέλου κινδύνου ABC. Η κάθε μεταβλητή βαθμολογείται από 0 μέχρι 10 βάση του νομογράμματος. Στο τέλος οι πόντοι αθροίζονται με αποτέλεσμα να προκύπτει ο αντίστοιχος κίνδυνος ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής στο 1 και 3 έτη. ^[23]

A Annualized Rate of Stroke or Systemic Embolism



B Annualized Rate of Major Bleeding



Σχήμα 19: Ετήσια ποσοστά (Α) επεισοδίων ΑΕΕ και συστηματικών εμβολών, όπως και (Β) μειζόνων αιμορραγιών βάση διαστρωμάτωσης με CHADSVASc/ ABC score στο (Α) και HASBLED/ ABC score στο (Β). Παρατηρούμε πως το ABC risk score διαστρωμάτωσε με ακρίβεια τους ασθενείς τόσο βάση θρομβωτικού, όσο και αιμορραγικού κινδύνου ανεξάρτητα απ' το CHADSVASc και HASBLED score. ^[24]

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

Απελευθερώνονται στα πλαίσια υπερφόρτωσης όγκου και πίεσης ως απάντηση στην αυξημένη τάση του τοιχώματος. Είναι το BNP (Brain Natriuretic peptide) και το πρόδρομο μόριό του, το NT-proBNP (N- terminal pro- BNP). Αποτελούν δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας με ισχυρή αρνητική προγνωστική αξία. Είναι επίσης ισχυροί προγνωστικοί δείκτες κολπικής μαρμαρυγής, νοσηρότητας και θνητότητας.

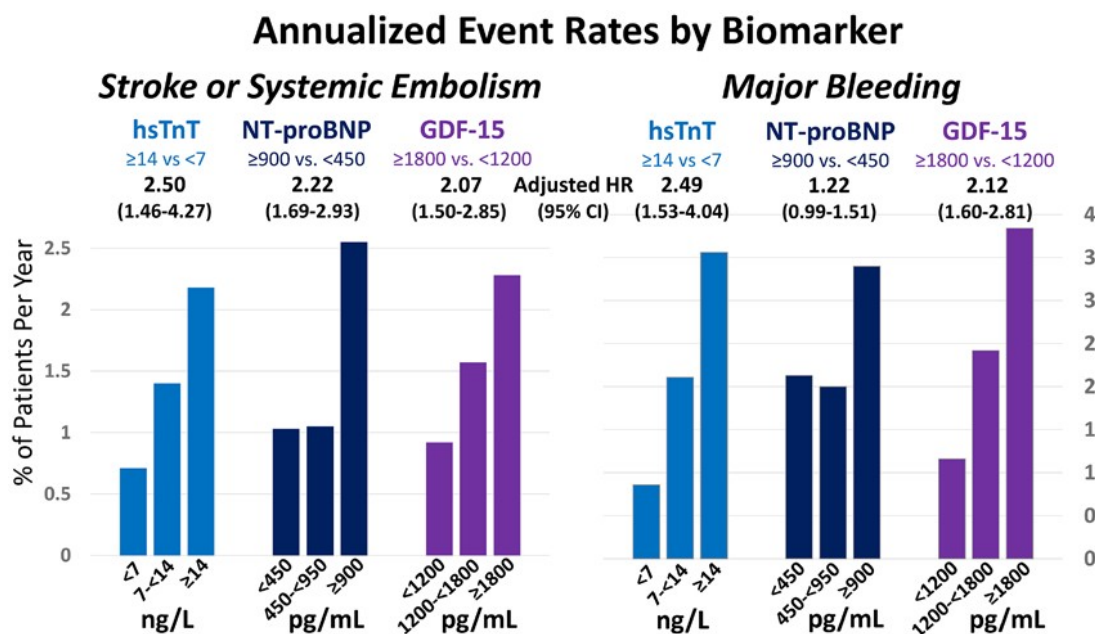
Οι κυριότερες δράσεις των πεπτιδίων αυτών περιλαμβάνουν την ελάττωση των συστηματικών και κεντρικών φλεβικών αγγειακών αντιστάσεων και την αύξηση της νατριούρησης. Αποτέλεσμα αυτών η είναι η πτώση της αρτηριακής πίεσης αφού μειώνεται το μεταφορτίο και η ελάττωση της παροχής μιας και ελαττώνεται η φλεβική απορροή, δηλαδή το προφόρτιο. Η δράση του στο μυοκάρδιο αφορά σε αναστολή της υπερτροφίας και αναστολή της εξέλιξης προς ινωτική καρδιοπάθεια. Αυξάνεται επίσης η λιπόλυση.

Η προγνωστική τους αξία μελετήθηκε σε υποανάλυση των ασθενών της RELY μελέτης. Εκεί φάνηκε πως οι ασθενείς με NT-proBNP στο ανώτερο τεταρτημόριο ($>1250\text{ng/l}$) στο σύνολο των ασθενών της μελέτης είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ και συστηματικής εμβολής. Το ίδιο βρέθηκε στη μελέτη ARISTOTLE με τους ασθενείς που είχαν αντίστοιχες τιμές να υποφέρουν από ΑΕΕ σε ποσοστό 2,2% συγκρινόμενοι με το ποσοστό των 0,7% για αυτούς που είχαν τιμές NT-proBNP στο κατώτερο τεταρτημόριο. Οι τιμές αυτού του βιοδείκτη βελτίωσαν την προγνωστική δυνατότητα του CHADSVASc score, ενώ μπορούσε επιπλέον να προβλέψει τον καρδιακό θάνατο ακόμη και σε ασθενείς με χαμηλές τιμές του CHADSVASc score. Το NT- proBNP ήταν εν τέλει η δεύτερη ισχυρότερη προγνωστική παράμετρος θρομβοεμβολής έπειτα από το ιστορικό προηγούμενης εμβολής. Η απόλυτη τιμή πέραν της οποίας αυξάνονται τα συμβάματα είναι τιμές του δείκτη $\geq 900\text{ng/l}$.

Συμπερασματικά λοιπόν θα έλεγε κανείς πως τα νατριουρητικά πεπτιδία θα μπορούσαν να αποτελέσουν χρήσιμους δείκτες καθορισμού του εμβολικού κινδύνου, ιδιαίτερα στους ασθενείς με χαμηλό ή μέσο κίνδυνο βάση του CHADSVASc score ^[20,24].

ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ

Όμοια με τα νατριουρητικά πεπτιδία και οι τροπονίνες είναι ισχυροί προγνωστικοί δείκτες εμβολικού κινδύνου στη κολπική μαρμαρυγή αφού αντικατοπτρίζουν συνεχιζόμενη μυοκαρδιακή επιβάρυνση (strain), τραυματισμό και κατ' επέκταση περισσότερο προχωρημένη πιθανώς κολπική παθολογία. Ασθενείς της μελέτης RELY που είχαν εμμένουσες υψηλές τιμές τροπονίνης I είχαν αυξημένο κίνδυνο συστηματικής εμβολής και καρδιαγγειακού θανάτου, προγνωστική αξία η οποία αυξάνεται όταν συνδυάζεται με υψηλές τιμές NT-proBNP και η οποία επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη ARISTOTLE. Τιμές πέραν των οποίων υπήρξε αύξηση των συμβαμάτων ήταν τιμές hs TnT $\geq 14\text{ng/l}$ ^[20,24].

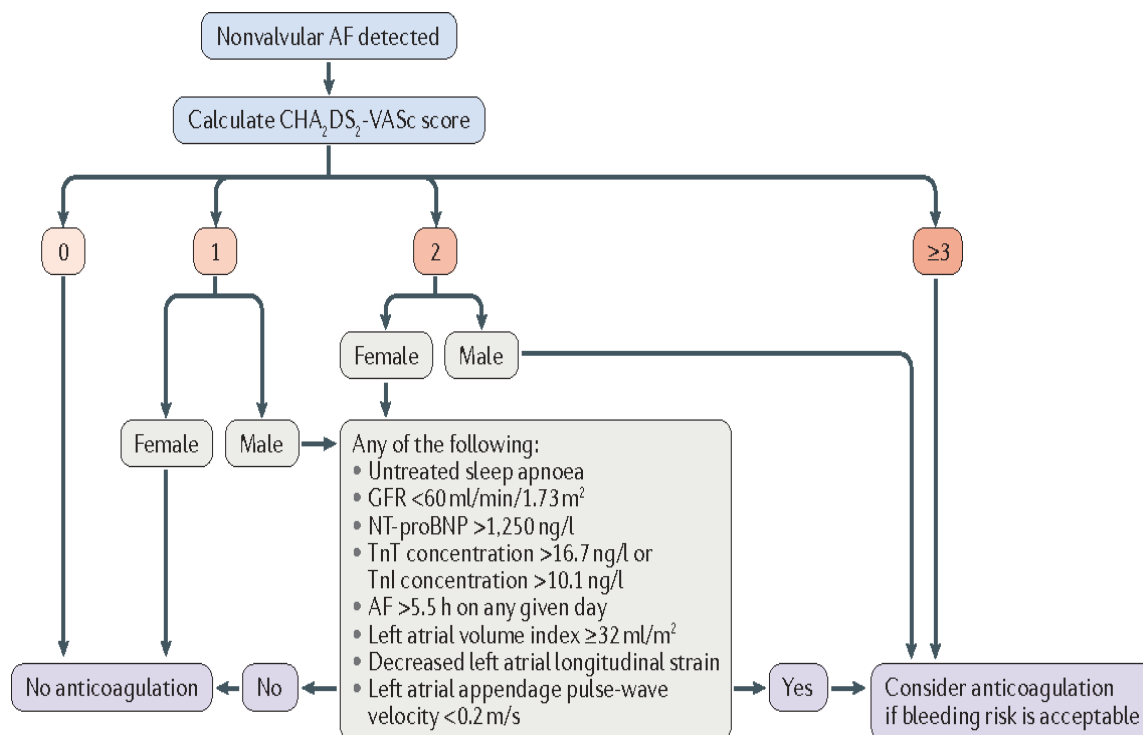


Σχήμα 20: Βιοδείκτες και ετήσια ποσοστά ΑΕΕ, συστηματικών εμβολών και μειζόνων αιμορραγιών. High-sensitivity troponin T (hsTnT), NT-proBNP (N-terminal B-type natriuretic peptide) και Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), το καθένα ανεξάρτητα συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά συμβαμάτων θρόμβωσης. Όσον αφορά τις μειζονες αιμορραγίες τόσο η hsTnT, όσο και ο GDF-15 ήταν προγνωστικοί συμβαμάτων, ενώ δεν ίσχυε το ίδιο για το NT-proBNP. [24]

ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

Χρόνια νεφρική νόσος και κολπική μαρμαρυγή μοιράζονται πολλές συνοσηρότητες όπως την αγγειακή νόσο, την αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, την καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά σημαντικότερα την προχωρημένη ηλικία που αφορά τον καλύτερα τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ στην κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο οι ασθενείς με ΧΝΝ συχνά υπο-εκπροσωπούνται στις κλινικές μελέτες με τα από του στόματος απευθείας δρώντα αντιπηκτικά, ιδιαίτερα αυτοί με σοβαρότερη νόσο. Παρ' όλα αυτά στη μελέτη ARISTOTLE φάνηκε ότι η νεφρική επιβάρυνση σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο τόσο για εμβολή, όσο και για αιμορραγία.

Η νεφρική λειτουργία μπορεί να προβλέψει εμβολικά επεισόδια ακόμη και σε χαμηλού φαινομενικά κινδύνου ασθενείς. Πράγματι σε μία ανάλυση 338 ασθενών με CHADSVASc score 0-1, σημειώθηκε διαφορά στα συμβάματα μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ οριζόμενη ως $GFR \leq 60 \text{ ml/min/m}^2$ και στους ασθενείς με $GFR > 60 \text{ ml/min/m}^2$. Συγκεκριμένα ασθενείς με ΧΝΝ είχαν μία ετήσια επίπτωση εμβολής 2,9%, σε αντίθεση με τους “υγιείς” που είχαν μόλις 0,2%. Αναγνωρίζεται λοιπόν ως δείκτης αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου η ΧΝΝ με $GFR \leq 60 \text{ ml/min/m}^2$ [20].



Σχήμα 21: Προτεινόμενος αλγόριθμος προσέγγισης εμβολικού κινδύνου στη κοιλιακή μαρμαρυγή. Συχνά γυναίκες ασθενείς με CHADSVASc score 2 και άρρενες με CHADSVASc score 1 βρίσκονται σε οριακή ζώνη για τη χρήση ή μη αντιπηκτικών φαρμάκων. Η παρουσία συγκεκριμένων καινοτόμων δεικτών κινδύνου καθορίζει έναν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμβολή και κατ' επέκταση ευνοεί την έναρξη αντιπηκτικών. ^[20]

VWF ΚΑΙ E-SELECTIN

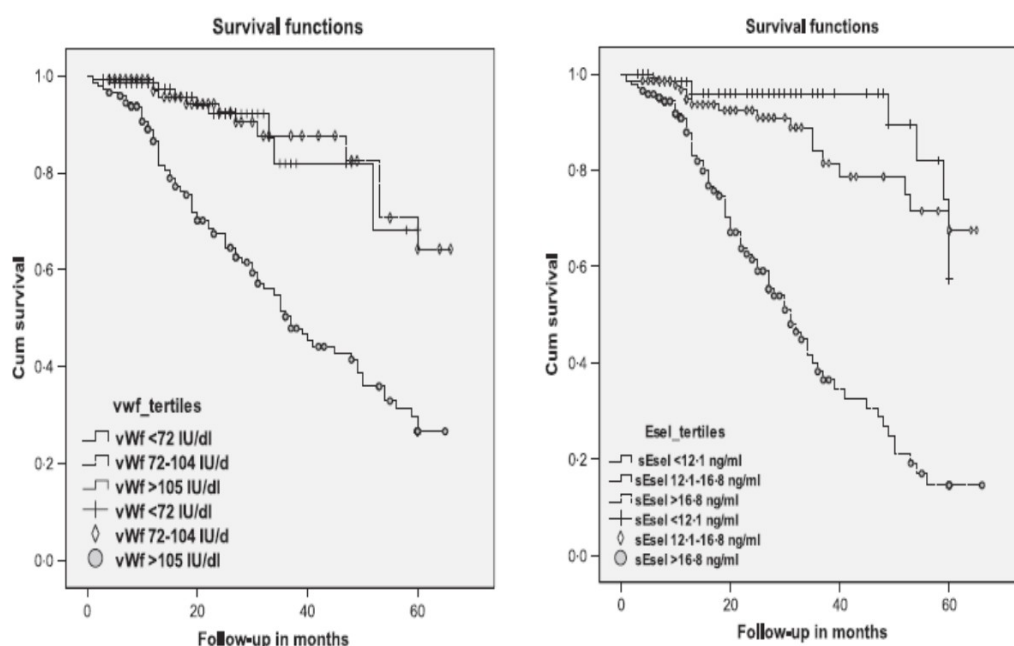
Ο παράγοντας vW είναι μία γλυκοπρωτεΐνη όπως προαναφέρθηκε η οποία εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα εντός της κυκλοφορίας ως απάντηση στον τραυματισμό τους. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο παράγοντας που κυκλοφορεί στο πλάσμα παράγεται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ επιπρόσθετα παράγεται από τα αιμοπετάλια σε παθολογικές καταστάσεις. Αποτελεί και πρωτεΐνη οξείας φάσης, ωστόσο εν απουσία φλεγμονώδους αντίδρασης αναφέρεται πως υψηλές συγκεντρώσεις του παράγοντα αποτελούν δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και τραύματος. Έτσι η μέτρηση των επιπέδων του vW χρησιμοποιείται στη προσέγγιση και την εκτίμηση ενδοθηλιακής βλάβης, ενώ ταυτόχρονα πολλές μελέτες αναδεικνύουν αυξημένες συγκεντρώσεις στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή.

Μόρια προσκόλλησης εκφράζονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων με τα οποία διευκολύνεται η συσσώρευση των λευκών αιμοσφαιρίων σε περίπτωση φλεγμονής. Ένα από αυτά είναι και η διαλυτή σελεκτίνη- E (soluble E-selectin), η οποία είναι ειδική των ενδοθηλιακών κυττάρων και κάτω από φυσιολογικές συνθήκες δεν εκφράζεται. Υπό το

πρίσμα παθολογικών καταστάσεων οι οποίες ενεργοποιούν το ενδοθήλιο τα επίπεδα της sE-sel αυξάνονται. Υψηλές συγκεντρώσεις ανευρίσκονται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή όταν συγκριθούν με τους έχοντες φλεβοκομβικό ρυθμό, ενώ χαμηλά επίπεδα του συγκεκριμένου μορίου προβλέπουν επιτυχή παραμονή σε φλεβόκομβο μετά από καρδιοανάταξη στον επανέλεγχο του βμήνου.

Στη μελέτη των Krishnamoorthy και συνεργατών οι οποίοι μελέτησαν τον vWF και το μόριο προσκόλλησης sE-sel διαπίστωσαν πολλές συσχετίσεις με την κολπική μαρμαρυγή. Στα πλαίσια της τριάδας του Virchow αποτελούν ιδανικά μόρια ενδεικτικά προσβολής και βλάβης του ενδοθηλίου και άρα του τοιχώματος όπως ορίζει το ένα συστατικό της τριάδας του. Υπήρξε ανάλογη συσχέτιση του vWF με την βαρύτητα του CHADS και CHADSVASc score, δίνοντας τη δυνατότητα αναγνώρισης των ασθενών υψηλού κινδύνου και επομένως επαναπροσδιορισμού της διαστρωμάτωσης και των θεραπευτικών επιλογών. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις υποδηλώνουν και μεγαλύτερη βλάβη του ενδοθηλίου, η οποία συμβαδίζει και με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη αυτή μόνο το ιστορικό προηγούμενου AEE και η καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με υψηλότερα επίπεδα vWF. Στη μελέτη Rotterdam υπήρξε θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ του vWF και της παρουσίας κολπικής μαρμαρυγής στις γυναίκες αλλά όχι στους άντρες. Πράγματι το θήλυ φύλο συνδέεται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο AEE και συστηματικής εμβολής στην κολπική μαρμαρυγή.

Το πλέον εκπληκτικό εύρημα στη μελέτη των Krishnamoorthy et al ήταν η ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ των vWF και sE-sel με δυσμενή κλινικά συμβάματα και θνητότητα. Στη μελέτη SPAF υπήρχε απόλυτη αύξηση της επίπτωσης των AEE 1-2% για κάθε αύξηση του vWF κατά 20iu/dl. Αυτό συμβαδίζει και με παρατηρήσεις πως αυξημένα επίπεδα του παράγοντα προδικάζουν μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα και πτωχή πρόγνωση σε στεφανιαίους ασθενείς. Αξίζει δε να σημειωθεί πως η χρήση της ασπιρίνης δεν μεταβάλλει τα επίπεδα του vWF και της sE-sel. Έτσι τα ανωτέρω μπορούν να συνεισφέρουν στην περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών και να βελτιώσουν την διαχείρισή τους.^[25]



Σχήμα 22: Καμπύλη επιβίωσης στο χρόνο αναλόγως των επιπέδων vWF και sE-sel.^[25]

D-DIMERS

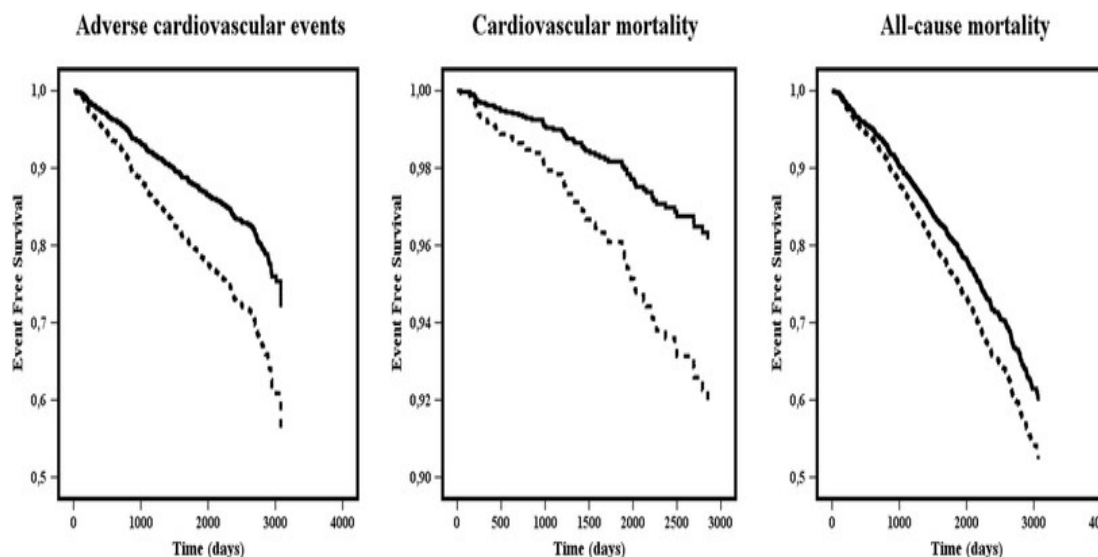
Αποτελούν προϊόντα αποδόμησης της ινικής και η παρουσία τους είναι δείκτης ενδοαγγειακής θρομβογένεσης. Σύμφωνα με παλιά μελέτη των Lip et al (1996) οι ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή είχαν ενδιάμεσες τιμές ινωδογόνου και δ διμερών όταν συγκρίνονταν με ασθενείς που είχαν χρόνια μορφή της νόσου οι οποίοι είχαν σαφώς υψηλότερες τιμές. Η ομάδα ελέγχου χωρίς νόσο είχε μειωμένες τιμές.

Είναι γνωστό πως στη κολπική μαρμαρυγή στα πλαίσια της επηρεασμένης κυκλοφορίας, βάση της τριάδας του Virchow υπάρχει ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Αναλόγως του βαθμού κινητοποίησης θα έχουμε και αυξημένα επίπεδα προθρομβινικών θραυσμάτων F 1+2, συμπλέγματα θρομβίνης- αντιθρομβίνης (TAT) και προϊόντα αποδόμησης ινικής (d dimers). Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα αυξάνεται ανάλογα της αύξησης των d dimers με το ποσοστό κινδύνου να αυξάνεται για μεγαλύτερες τιμές του δείκτη ακόμη και εντός των φυσιολογικών τιμών του, εάν συγκρίνεται με αντίστοιχες χαμηλότερες. Η λήψη των αντιπηκτικών φαρμάκων καταστέλλει την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και κατ' επέκταση μειώνει τις συγκεντρώσεις των αντίστοιχων δεικτών ενεργοποίησής του (F1+2, TAT, d dimers). Εμμένουσες υψηλές τιμές d dimers παρά την αντιπηξία είναι δηλωτικές αυξημένης πιθανότητας καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ οι ασθενείς που υπέφεραν από συμβάματα, τα επίπεδα δ διμερών τόσο άνευ φαρμάκων, όσο και μετά την λήψη αντιπηκτικών, ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν συμβάματα.

Υψηλά επίπεδα επομένως δ διμερών αποτελούν δείκτη αυξημένης εγρήγορσης σε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή αφού προμηνύουν συμβάματα. Υποδηλώνουν ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης σε ένα παθολογικό κολπικό υπόβαθρο προχωρημένης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και βλάβης τοιχώματος. Η συνεισφορά του ως δείκτης είναι διττή. Από τη μία βελτιώνει την προγνωστική αξία κλινικών κριτηρίων και από την άλλη θα μπορούσε να ορίσει το επίπεδο δραστικής αντιπηξίας για κάθε ασθενή. Ασθενείς με υπερπηκτικότητα κατά τη διάρκεια χορήγησης συμβατικής αντιπηκτικής αγωγής, ασθενείς δηλαδή με αυξημένες συγκεντρώσεις προϊόντων ενδεικτικών ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης πιθανώς να απαιτούν επιπλέον εντατικοποίηση θεραπείας για να πετύχουν το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.^[26,27]

SOLUBLE FIBRIN MONOMER COMPLEX (SFMC)

Νεότερος βιοδείκτης ο οποίος προκύπτει από το σχηματισμό ινικής, μελετήθηκε από τους Rivera – Caravaca et al και αυξάνεται σε καταστάσεις υπερπηκτικότητας. Οι Rivera – Caravaca et al απέδειξαν πως τιμές του διαλυτού συμπλόκου μονομερούς ινώδους (SFMC) $\geq 12 \mu\text{g/ml}$ δε συσχετίστηκαν με ΑΕΕ αλλά με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας. Όταν αυτός μάλιστα ο δείκτης συνδυάστηκε με το CHADSVASc score υπήρξε βελτίωση της προγνωστικής αξίας των κλινικών παραμέτρων, με κόστος βέβαια τον περιορισμό της απλότητας και της πρακτικότητας^[6,28].



Σχήμα 23: Καμπύλες δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καρδιαγγειακής θνητότητας και θνητότητας κάθε αιτίας σε σχέση με τα επίπεδα του SFMC. Διακεκομμένη γραμμή = SFMC >12 µg/mL. Ευθεία γραμμή = SFMC ≤12 µg/mL.^[28]

GDF-15 (GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15)

Είναι μία κυτταροκίνη που ανήκει στην οικογένεια των TGF-β (Transforming growth factor β) κυτταροκινών, αρκετά μελετημένη και σημαντικός δείκτης δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ιδιαίτερα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Κύριος πυροδότης έκκρισης του είναι η φλεγμονώδης διεργασία και το οξειδωτικό στρες, ενώ η έκκρισή του ρυθμίζεται από το σύστημα ενζύμων p-53.

Η δυνατότητα του GDF-15 να προβλέπει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει αποδειχθεί η συσχέτισή του με υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και με τιμές του NT-proBNP. Μπορεί μάλιστα να διακρίνει την καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος εξώθησης, από την καρδιακή ανεπάρκεια μειωμένου κλάσματος εξώθησης.

Η κοιλιακή αναδιαμόρφωση αναφέρεται στην αλλαγή της δομής και των όγκων της ως απάντηση στην τοιχωματική τάση και βλάβη. Ο δείκτης GDF-15 συσχετίστηκε με τους όγκους και τη γεωμετρία της αριστερής κοιλίας στο 12μηνο παρακολούθησης ασθενών έπειτα από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, με τις υψηλότερες τιμές του δείκτη να προμηνύουν μεγαλύτερη αναδιαμόρφωση, υπερτροφία και ίνωση των καρδιακών κοιλοτήτων. Ο GDF-15 εκφράζεται σε μεγάλο ποσοστό από τα μυοκαρδιακά κύτταρα σε συνθήκες τάσης και ισχαιμίας. Όταν παρεμποδίστηκε η μετάφραση του υπεύθυνου γονιδίου σε πειραματόζωα του εν λόγω παράγοντα φάνηκε ενισχυμένη απάντηση με εξεσημασμένη υπερτροφία στην υπερφόρτωση πίεσης και επιπλέον μεγαλύτερη απώλεια μυοκυττάρων, αποδεικνύοντας έτσι μία πιθανή αντι-ινωτική και αντι-υπερτροφική δράση του εν λόγω γονιδίου. Ωστόσο οι μελέτες στους ανθρώπους δείχνουν πιθανή αντίθετη δράση, εκτός κι αν η αύξηση της έκφρασης του γίνεται μετά την βλάβη στα πλαίσια της ανεπιτυχούς ή ανεπαρκούς προσπάθειας για επούλωση^[29].

Στα πλαίσια εκτίμησης διαστολικής δυσλειτουργίας ο GDF-15 φάνηκε να συσχετίζεται αναλογικά με τον όγκο του αριστερού κόλπου (LAVi), την μη επεμβατική μέτρηση της πίεσης ενσφήνωσης τριχοειδών μέσω του λόγου E/e', ενώ ο λόγος του NT-proBNP προς τον GDF-15 μπορούσε να διακρίνει την καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος εξώθησης από τη συστολική καρδιακή ανεπάρκεια.

Υψηλές συγκεντρώσεις του παράγοντα προβλέπουν υψηλή θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και οξεία στεφανιαία σύνδρομο σε υγιά πληθυσμό. Συνεχείς μετρήσεις του δείκτη ενισχύουν τη προγνωστική του αξία, ενώ αύξησή του κατά 40% σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύτηκε από 4 φορές αύξηση της θνητότητας. Ως δείκτης παράγεται και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις (εξεργασίες), επομένως περιορίζεται η ειδικότητά του. In vivo μελέτες δείχνουν την καρδιοπροστατευτική δράση του και η έκφρασή του δείχνει έναρξη αλλά και προσπάθεια περιορισμού της βλάβης. Εξωγενή έγχυση ανασυνδυασμένου GDF-15 παράγοντα μετά από μυοκαρδιακή ισχαιμία, περιόρισε τη βλάβη και τον κυτταρικό θάνατο^[29].

Η σημασία του GDF-15 έχει αναγνωρισθεί, μιας και ένα αποδεδειγμένο για την προγνωστική του αξία score, το ABC score, τον έχει συμπεριλάβει τόσο στον θρομβωτικό, όσο και στον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενούς με κολπική μαρμαρυγή. Αυτό άλλωστε φαίνεται και διαγραμματικά και στο σχήμα 20, βάση της μελέτης ENGAGE AF-TIMI 48. Σε αυτή αποδείχθηκε πως αυξήσεις του συγκεκριμένου δείκτη συσχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση ΑΕΕ, συστηματικής εμβολής και αιμορραγικών επιπλοκών ασθενών με κολπική μαρμαρυγή. Τιμή του GDF-15 πέραν της οποίας η αύξηση των συμβαμάτων ήταν σημαντική είναι τα $(\geq)1800\text{pg/ml}$.^[24]

CRP

Αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης, εκκρίνεται επί φλεγμονώδους διεργασίας και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ. Αυξάνεται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή συγκρινόμενοι με ομάδα ελέγχου και θεωρείται προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής στο μέλλον.

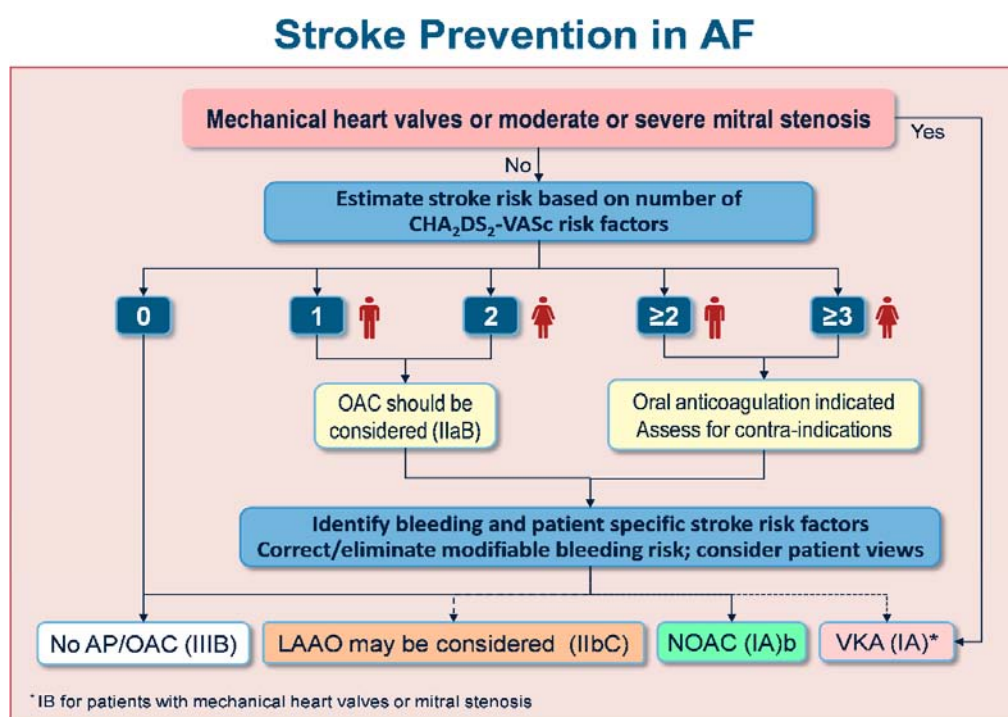
Σε μελέτη των Senthil K. Thambidorai et al (2004) φάνηκε συσχέτιση μεταξύ των τιμών της CRP που ελέγχθηκε 1 εβδομάδα μετά το TEE και του θρομβοεμβολικού κινδύνου βάση ευρημάτων του TEE σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή 2 ημερών. Ασθενείς οι οποίοι είχαν υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο βάση του TEE ορίστηκαν αυτοί που είχαν θρόμβο στο ωτίο του αριστερού κόλπου, αυτόματη ηχοαντίθεση (LASEC), χαμηλές ταχύτητες κένωσης του ωτίου $\leq 20\text{cm/sec}$, ή σύμπλοκο αθήρωμα στην αορτή ($\geq 4\text{mm}$ με κινητό ή εξελκωμένο τμήμα). Τιμές CRP $\geq 0,5\text{mg/dl}$ είχαν 82% ευαισθησία και 72% ειδικότητα να ανιχνεύσουν αυτούς τους παράγοντες κινδύνου μέσω του διοισοφαγείου (TEE). Αυξημένες τιμές CRP συσχετίστηκαν επίσης ανεξάρτητα με στεφανιαία νόσο και χαμηλότερο ρυθμό διατμητικής τάσης του ωτίου (shear rate) που δίνεται απ' τον τύπο : $\text{LAA shear rate} = (2 \text{ LAA peak velocity})/(\text{LAA diameter}/2)$. Επομένως η ανωτέρω μελέτη συσχέτισε πρώτη τόσο ανατομικούς, όσο και παραμέτρους φυσικής (shear rate LAA) με τον εμβολικό κίνδυνο της κολπικής μαρμαρυγής, τους οποίους έπειτα συνέδεσε με τη συστηματική φλεγμονή και τους δείκτες της (CRP). Φλεγμονή η οποία αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της κολπικής μυοπάθειας στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή^[30].

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Οι βιοδείκτες αποτελούν επιπρόσθετα στοιχεία τα οποία βελτιώνουν την προγνωστική αξία των κλινικών παραμέτρων που διαστρωματώνουν τους ασθενείς. Το ζήτημα είναι κατά πόσο ένας ή περισσότεροι βιοδείκτες μπορούν να συνεισφέρουν στην κλινική κρίση και διαχείριση των ασθενών ισορροπώντας την απλότητα με την αποτελεσματικότητα σε ένα αρκετά συμφορημένο σύστημα υγείας. Επιπλέον μία απόλυτη τιμή ενός δείκτη ενδέχεται να μην είναι διαγνωστική του κινδύνου αλλά διαδοχικές μετρήσεις που επιμένουν σε παθολογικά επίπεδα, ή σταδιακή αύξηση των συγκεντρώσεων ενός βιοδείκτη να παρέχουν ακόμη περισσότερες προγνωστικές πληροφορίες.

Τελικά η χρησιμότητα των βασιζόμενων σε κλινικές παραμέτρους σκορ κινδύνου (CHADSVASc score) πάντοτε θα ενισχύεται από βιοδείκτες. Αυτοί θα λαμβάνονται είτε από το αίμα (vWF, d dimers, νατριουρητικά πεπτίδια, τροπονίνη, GFR, SFMC, CRP, GDF-15, E-selectin), είτε μέσω απεικόνισης (υπέρηχος καρδιάς, μαγνητική τομογραφία καρδιάς, απεικόνιση εγκεφάλου με CT ή MRI).

Η γνώση των βιοδεικτών δεν υπονοεί την αλλαγή των κατευθυντήριων οδηγιών όσον αφορά τη χρήση των αντιπηκτικών φαρμάκων, όπως αυτή ορίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας (ESC) και οι οποίες συνοψίζονται στο παρακάτω σχήμα ^[6,9].



Σχήμα 24: Ενδείξεις θεραπευτικής αντιπηξίας στη κοιλιακή μαρμαρυγή, βάση των κατευθυντήριων οδηγιών του 2016 της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. ^[9]

Ένας πιθανός ρόλος αυτών των δεικτών θα αφορούσε τους χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς, τους άρρενες δηλαδή με CHADSVASc score 0 και 1 και τις γυναίκες με CHADSVASc score 1 και 2. Υπάρχουν με άλλα λόγια ασθενείς οι οποίοι βάση των οδηγιών δεν θα λάβουν αντιπηκτικά φάρμακα ενώ βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμβολής και ασθενείς οι οποίοι θα λάβουν (άρρενες με CHADSVASc score 1, γυναίκες με 2) οι οποίοι είναι πραγματικά χαμηλού κινδύνου και οι οποίοι κατ' επέκταση έρχονται αντιμέτωποι με τις αιμορραγικές επιπλοκές των αντιπηκτικών φαρμάκων, χωρίς στην πραγματικότητα να τα χρειάζονται [6].

ΙΝΩΣΗ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Μετά τη πρόοδο στην έρευνα της παθογένειας της κολπικής μαρμαρυγής έχει γίνει κατανοητό πως αποτελεί επιφαινόμενο το οποίο παρά τις παρόμοιες εκδηλώσεις έχει διαφορετικούς υποκείμενους μηχανισμούς και κατ' επέκταση χρειάζεται εξατομικευμένη θεραπεία. Πλην σπανίων εξαιρέσεων στις οποίες η κολπική μαρμαρυγή προκαλείται από μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν κανάλια ιόντων σε δομικά υγιή κόλπο, η ίνωση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της κολπικής παθολογίας στην κολπική μαρμαρυγή. Είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης δομικών αλλαγών στο κολπικό μυοκάρδιο εξαιτίας των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης που επάγεται από την ίδια την αρρυθμία. Η φλεγμονή και ενεργοποίηση του ενδοθηλίου διαδραματίζουν καίριο ρόλο, ενώ η πλειάδα των κυτταροκινών καταλήγει στην δράση των μεταλλοπρωτεϊνών με καταληκτικό σημείο την ίνωση.

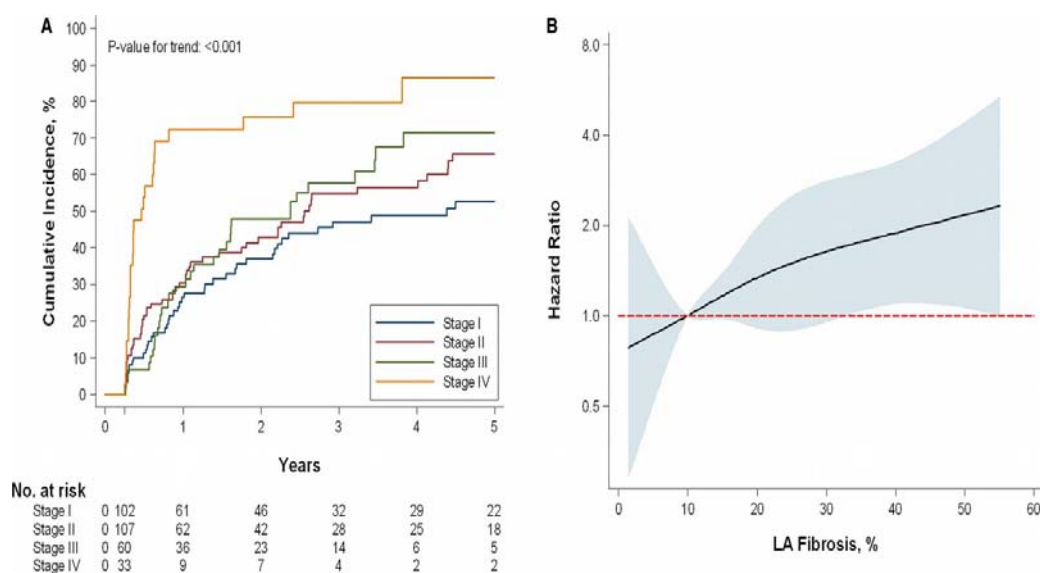
Άλλωστε η ίδια η αρρυθμία δημιουργεί προοδευτικά δομική αναδιαμόρφωση στο μυοκαρδιακό τοίχωμα ανεξάρτητα από τις υπόλοιπες συνοσηρότητες. Η βαρύτητα των αλλαγών συμβαδίζει με την χρονιότητα της αρρυθμίας. Παράδειγμα της προαναφερθείσας παθολογίας αποτελεί η ιδιοπαθής κολπική μαρμαρυγή η οποία εκδηλώνεται νωρίς στη ζωή χωρίς εμφανείς παράγοντες κινδύνου και από μόνη της οδηγεί σε ίνωση σε προηγουμένως δομικά υγιείς καρδιές. Επομένως η ίνωση μπορεί σε άλλες περιπτώσεις να είναι το αίτιο και ο βασικός μηχανισμός πρόκλησης αρρυθμίας, ενώ σε άλλες να είναι η συνέπεια αυτής. [31] Επιπλέον οι ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή, βάση της μελέτης των Pyotr Platonov et al (2011) είχαν περισσότερο ινολιπώδη ιστό στο κολπικό μυοκάρδιο σε αντίθεση με αυτούς ίδιας ηλικίας αλλά χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η ομάδα του Pyotr Platonov θέλησε να απορρίψει το ενδεχόμενο να ευθύνεται αποκλειστικά η πρόοδος της ηλικίας στην αναπτυσσόμενη ίνωση του κολπικού μυοκαρδίου των ασθενών με την αρρυθμία. Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα πως η έκταση της ίνωσης δεν σχετιζόταν με την ηλικία αλλά σχετιζόταν με την παρουσία, τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής. [32]

Η ίνωση του αριστερού κόλπου κατηγοριοποιείται κατά Utah σε 4 στάδια (I έως IV), βάση της MRI και της καθυστερημένης ενίσχυσης με γαδολίνιο (LGE). Ανάλογα με το ποσοστό ίνωσης σε σχέση με την επιφάνεια του αριστερού κόλπου διακρίνουμε :

- | | | |
|---|------------|-----------------|
| x | Στάδιο I | <10% ίνωση. |
| x | Στάδιο II | 10 – 20% ίνωση. |
| x | Στάδιο III | 20 – 30% ίνωση. |
| x | Στάδιο IV | ≥30% ίνωση. |

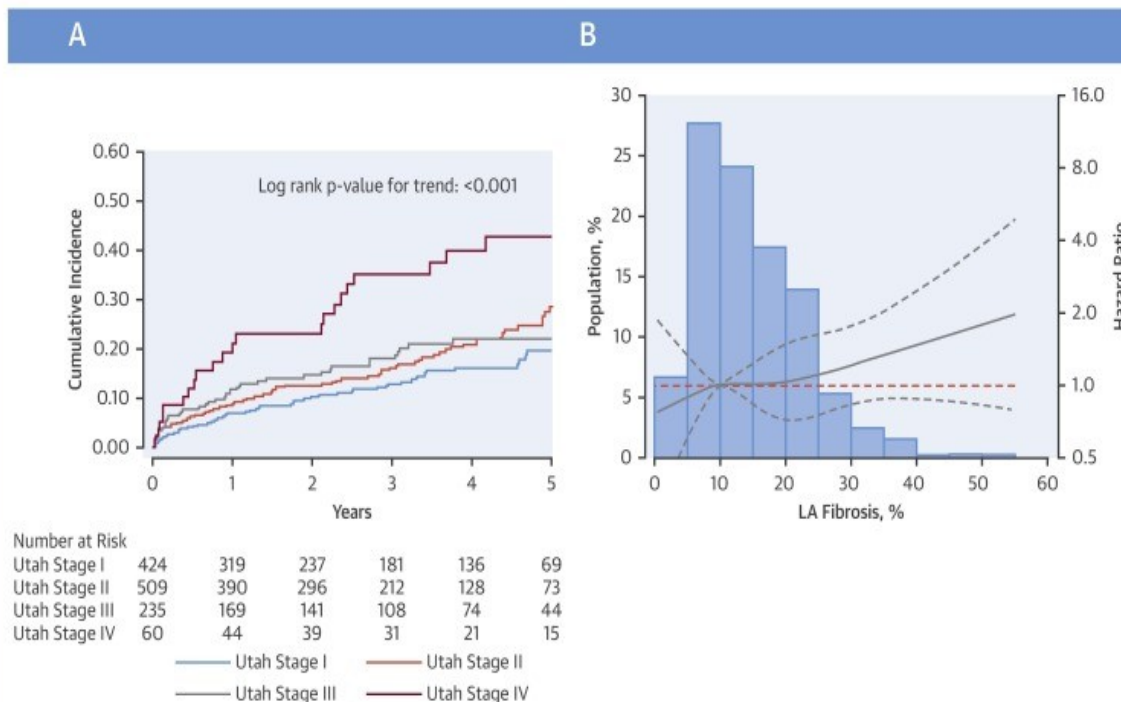
Η μεγαλύτερη ηλικία και το θήλυ φύλο συσχετίστηκαν με το στάδιο κατά Utah IV, ενώ ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή ήταν πιθανότερο να εντάσσονται στο στάδιο I. Επιπροσθέτως όσο αυξάνονταν το μέσο CHADS και CHADSVASc score τόσο οι ασθενείς βάδιζαν σε υψηλότερα στάδια κατά Utah. Οι γηραιότεροι ασθενείς, αυτοί με εμμένουσα ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή και αυτοί με CHADSVASc score ≥ 3 ήταν πιθανότερο να υποφέρουν από μείζονα συμβάματα και να βρίσκονται συχνότερα σε μεγαλύτερο στάδιο κατά Utah. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν σε Utah IV είχαν 67% μεγαλύτερη πιθανότητα για δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τους ασθενείς της κατηγορίας I κατά Utah. Επιπλέον οι ασθενείς με αυτόματη ηχοαντίθεση ή θρόμβο στο ωτίο ήταν περισσότερο πιθανό να βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο κατά Utah σε σχέση με αυτούς που είχαν λιγότερη ίνωση.

Τα ανωτέρω προέκυψαν από τη μελέτη των King και συνεργατών το 2017 και βρέθηκε να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μείζονων καταληκτικών σημείων με την σοβαρότητα της ίνωσης του αριστερού κόλπου, όπως αυτή είχε σταδιοποιηθεί κατά Utah. Τα μείζονα συμβάματα κυρίως εκπροσωπήθηκαν από ΑΕΕ και παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται να προστεθούν στο σύνολο των στοιχείων που αποδεικνύουν την ύπαρξη της κολπικής μυοπάθειας όπως αυτή ποσοτικοποιείται με την όψιμη πρόσληψη γαδολίνιου (LGE MRI) στην μαγνητική τομογραφία, γεγονός που ισχυροποιείται από την μη χρονική συσχέτιση επεισοδίων παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής και εμβολικών φαινομένων. Άλλωστε αν συγκρίνουμε ασθενείς μεταξύ τους, αυτοί που έχουν μόνιμη κολπική μαρμαρυγή έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες συμβαμάτων, αλλά και αυτοί με παροξυσμική νόσο στους οποίους επιτυγχάνεται η στρατηγική ελέγχου ρυθμού, παραμένουν σε κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Δηλαδή ο κίνδυνος ήταν ίδιος στους ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή είτε αυτοί υποτροπιάζαν, είτε παρέμεναν επιτυχώς σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Επομένως ο κίνδυνος συστηματικής εμβολής είναι ευκολότερα να κατανοηθεί όταν λαμβάνεται υπόψιν η σοβαρότητα της ενίσχυσης με γαδολίνιο στις όψιμες λήψεις (LGE LA) παρά η απόλυτη έννοια του ελέγχου ρυθμού. [33]



Σχήμα 25: Επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής έπειτα από μονήρη επέμβαση κατάλυσης ανάλογα με την σοβαρότητα της ίνωσης του αριστερού κόλπου. [34]

CENTRAL ILLUSTRATION: Risk of MACCE Associated With Utah Stage of Left Atrial Gadolinium Enhancement Severity



King, J.B. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(11):1311-21.

Σχήμα 26: Κίνδυνος σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (ΑΕΕ, Παροδικό ΑΕΕ, OEM, απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακός θάνατος), σε σχέση με την σοβαρότητα της όψιμης ενίσχυσης με γαδολίνιο στην μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Συσχέτιση κατ' επέκταση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων με το στάδιο κατά Utah της ίνωσης του αριστερού κόλπου. ^[33]

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

Εκτός των δομικών αλλαγών η κοιλιακή μυοπάθεια σχετίζεται με μεταβολές του κύκλου του ασβεστίου, διάφορων καναλιών ιόντων και των διακυτταρικών συνδέσεων που με τη σειρά τους οδηγούν σε ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση του κόλπου. Το οξειδωτικό στρες που σχετίζεται με κοιλιακή μυοπάθεια οδηγεί σε ενδοκυττάρια υπερφόρτωση με ασβέστιο, γεγονός το οποίο ευοδώνει την πυροδοτούμενη δραστηριότητα και την απόπτωση. Ωστόσο κατά τη διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής η υπερβολικά μεγάλη συχνότητα των κόλπων οδηγεί σε αδράνεια του υποδοχέα τύπου II της ρυανοδίνης και ελάττωση των πρωτεϊνών-μεταφορέων ασβεστίου, γεγονότα που ελαττώνουν την πυροδοτούμενη δραστηριότητα. Παρ' όλα αυτά η υπερφόρτωση με ασβέστιο, η κοιλιακή διάταση, οι ελεύθερες μιτοχονδριακής προέλευσης ρίζες οξυγόνου και η ενεργοποίηση της φλεγμονής σταδιακά αλλάζουν το μοτίβο

γονιδιακής ενεργοποίησης με συνέπεια την υπερτροφία των μυοκυττάρων, τη διάμεση ίνωση και την αλλαγή της λειτουργίας των διαφόρων ιοντικών καναλιών, μεταβολές οι οποίες συμβαίνουν αργά αλλά φτάνουν σε κριτικό επίπεδο όταν η κολπική μαρμαρυγή γίνει εμμένουσα.

Η ταχυκαρδία επάγει βράχυνση της δραστικής ανερέθιστης περιόδου (ERP), ενώ η κολπική αναδιαμόρφωση συνεπάγεται ίνωση. Η μυοκαρδιακή ίνωση δημιουργεί ετερογενή επιβράδυνση της ταχύτητας αγωγής και δεδομένου της τμηματικής κατανομής των βλαβών, αλλά και της διαφορετικής ποιότητας αναδιαμόρφωσης του κάθε τμήματος στον χρόνο, οδηγεί σε πολλαπλά κυκλώματα επανεισόδου του ερεθίσματος. Το μήκος κύματος του κυκλώματος επανεισόδου εξαρτάται από την δραστική ανερέθιστη περίοδο και την ταχύτητα αγωγής.

Σε ασθενείς με εμμένουσα ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή διαπιστώνεται σημαντική ελάττωση στην πυκνότητα των L- καναλιών ρεύματος ασβεστίου, ελάττωση της υπεύθυνης για την παροδική προς τα έξω μετακίνησης αντλίας καλίου και της αντλίας καλίου που όψιμα και ταχέως δρα ως επανορθωτής ιόντων καλίου. Εμμένουσα ταχείας συχνότητας εκπόλωση των κολπικών μυοκυττάρων οδηγεί σε βράχυνση του δυναμικού ενεργείας δευτερογενώς εξαιτίας αλλαγών στην έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν την κύρια αντλία νατρίου, την L- τύπου αντλία ασβεστίου και την αντλία καλίου. Σε αντίθεση με την μείωση της έκφρασης των ανωτέρω καναλιών, η έκφραση της αντλίας καλίου που είναι υπεύθυνη για το επανορθωτικό, όψιμο προς τα έσω ρεύμα καλίου αυξάνεται με αποτέλεσμα την βράχυνση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας. Αυτές οι αλλαγές διαφέρουν ποσοτικά μεταξύ των δύο κόλπων, γεγονός που εξηγεί την ροπή του ενός κόλπου να διατηρεί πιο σταθερά την επανείσοδο σε υψηλότερες συχνότητες σε σχέση με τον άλλον.

Παθολογική ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος ενδέχεται να ξεκινά την αρρυθμία αλλά και να την διατηρεί. Παρασυμπαθητικά απελευθερούμενη ακετυλοχολίνη διεγείρει τους μουσκαρινικούς υποδοχείς και ενεργοποιεί την αντλία εισόδου καλίου στα μυοκύτταρα του κόλπου. Αποτέλεσμα αυτού είναι η βράχυνση του δυναμικού ενεργείας ειδικά επί φλεβοκόμβου. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αυξάνει το εσώτροπο ρεύμα ασβεστίου πυροδοτώντας εύκολα έκτοπη δραστηριότητα. Η υπερφόρτωση με ασβέστιο ενισχύεται και από τη 'διαρροή' του μέσω των υποδοχέων ρυανοδίνης του σαρκοπλασματικού δικτύου. Η διαφορά μεταξύ δυναμικού ενεργείας και συγκέντρωσης ασβεστίου, τα οποία είναι στενά συνδεδεμένα δημιουργεί αυξημένο ρεύμα ανταλλαγής νατρίου (προς τα έσω) με ασβέστιο (προς τα έξω) οδηγώντας σε γέννηση πρώιμων μετεκπολώσεων και πυροδοτούμενη δραστηριότητα. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στα σημεία εκβολής των πνευμονικών φλεβών, περιοχές οι οποίες είναι πλούσιες σε παρασυμπαθητικές και συμπαθητικές ίνες.

Οι διακυτταρικές συνδέσεις είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την κολπική αγωγή και η αναδιαμόρφωση αυτών προαναγγέλλει την μονιμότητα της αρρυθμίας. Παθολογική έκφραση και ετερογενή κατανομή δύο σημαντικών πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην ηλεκτρική σύνδεση μεταξύ των μυοκυττάρων, της κοννεξίνης (Cx) 40 και της Cx43, σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή. Σε ασθενείς με διάταση του αριστερού κόλπου εξαιτίας υπερφόρτωσης πίεσης και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας βρέθηκε ελαττωμένη έκφραση της Cx43 και ανομοιογενή κατανομή, η οποία συσχετίστηκε με ίνωση, ανομοιογένεια αγωγής και αυξημένη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής. Η ελαττωμένη έκφραση κοννεξινών ελαττώνει

την ταχύτητα αγωγής ενώ παράλληλα η διαφορετικές κατευθύνσεις που λαμβάνει σε ένα παθολογικό κολπικό υπόστρωμα καλείται ανισότροπη αγωγή. Η Cx40 αποτελεί την κύρια ισομορφή στο κολπικό μυοκάρδιο. Επί κολπικής μαρμαρυγής μειώνεται η έκφρασή της και η κατανομή αφορά κυρίως σε πλάγιες συνδέσεις μυοκυττάρων με αποτέλεσμα να επιβραδύνεται η προς τα πρόσω διάδοση του ερεθίσματος και να ευοδώνεται η διασπορά σε ποικίλες κατευθύνσεις σε περιοχές με διαφορετική ανερεθιστότητα δημιουργώντας έτσι το υπόστρωμα της επανεισόδου.

Η βράχυνση της δραστικής ανερέθιστης περιόδου και του δυναμικού ενεργείας που συμβαίνει στη κολπική μαρμαρυγή εν απουσία δομικής καρδιακής νόσου, δεν υφίσταται σε ενδεχόμενη μυοκαρδιοπάθεια. Σε δομική νόσο το δυναμικό ενεργείας αυξάνεται, ενώ η κολπική αναδιαμόρφωση θεωρείται μεικτού τύπου, τόσο από την μυοκαρδιοπάθεια αυτή καθ' εαυτή, όσο και από την επαγόμενη από την ίδια την ταχυκαρδία. Βέβαια σε πειραματόζωα με καρδιακή ανεπάρκεια και δευτεροπαθή κολπική μαρμαρυγή, η αναστροφή της καρδιακής ανεπάρκειας, αναστρέφει και την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση, αλλά η ίνωση επιμένει και αυξάνει την πιθανότητα υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής. Έτσι η εμμένουσα δομική αναδιαμόρφωση είναι επαρκής για να δημιουργήσει ένα επιρρεπές σε κολπική μαρμαρυγή υπόστρωμα, το οποίο είναι ικανό και να την διατηρεί^[2,31,3].

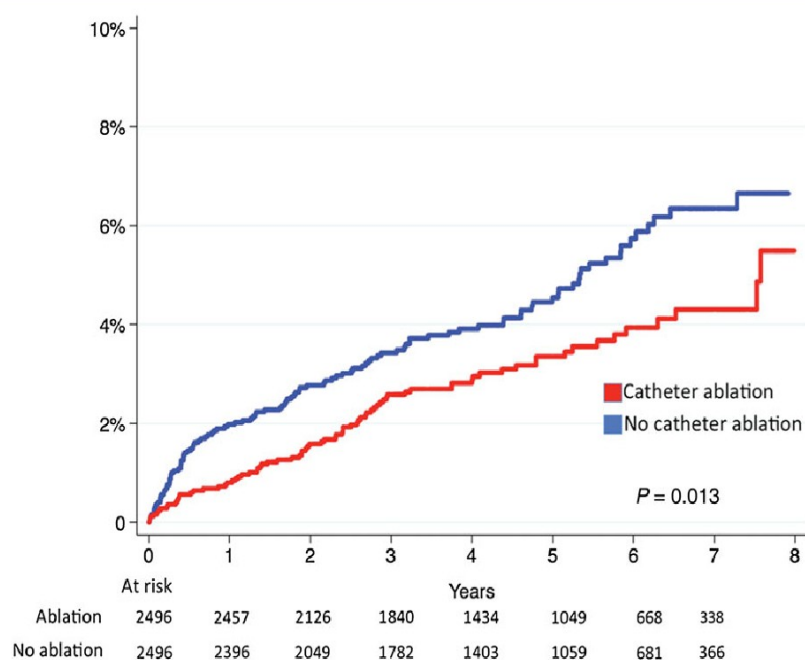
ΚΑΤΑΛΥΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Όσο η κολπική μαρμαρυγή παραμένει στα πρωταρχικά στάδια η ευρεία απομόνωση των πνευμονικών φλεβών έχει αποδείξει αποτελεσματικότητα στην εξάλειψη των υποτροπών της κολπικής μαρμαρυγής. Οι πνευμονικές εστίες σταδιακά γίνονται ολοένα και λιγότερο υπεύθυνες όσο η κολπική μαρμαρυγή καθίσταται εμμένουσα. Δεδομένα δείχνουν πως η πρόοδος της νόσου αυξάνει και τον αριθμό των οδηγιών επανεισόδου (ρότορες), αλλάζοντας με αυτόν τον τρόπο και την εντόπισή τους σε περιοχές διαφορετικές των πνευμονικών φλεβών^[3].

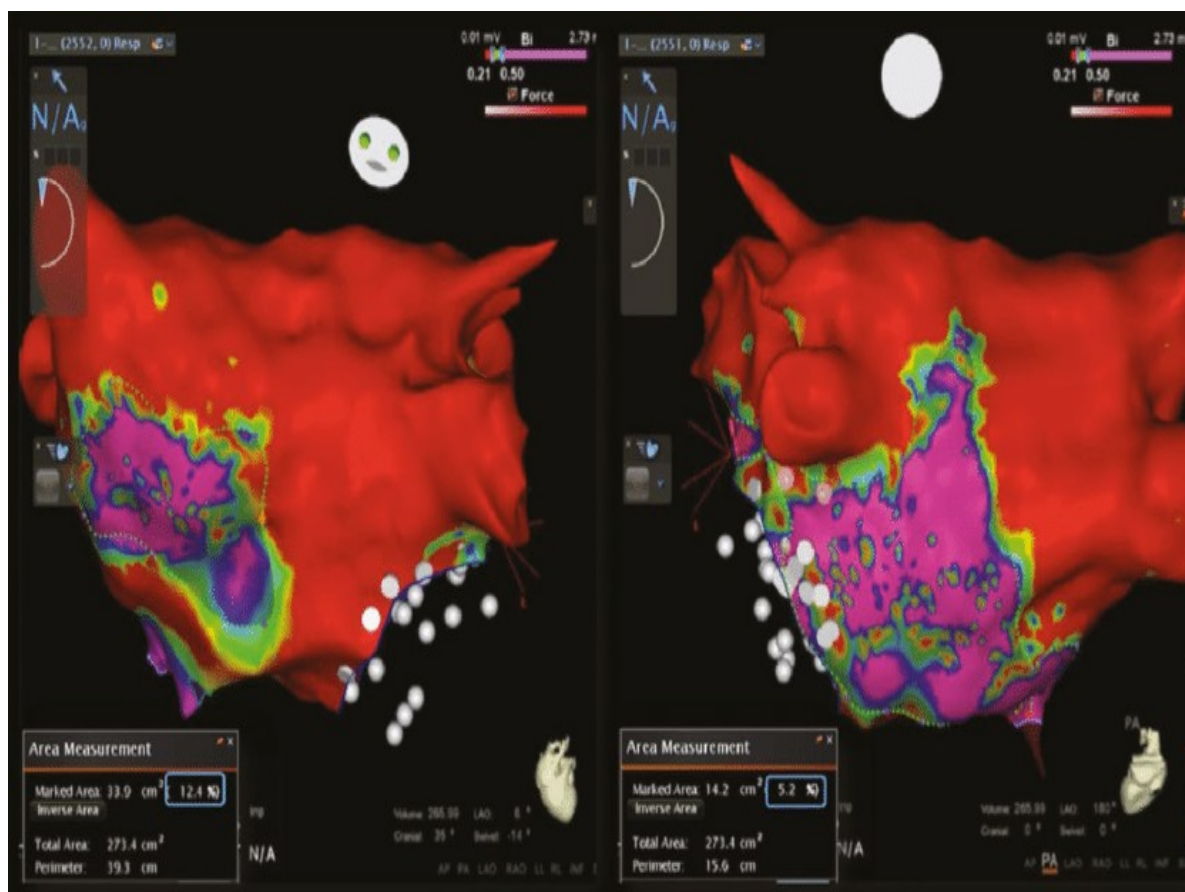
Η κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής είναι αποτελεσματική στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, μειώνει το μέγεθος του αριστερού κόλπου κατά 10-20%, ενώ ελαττώνει την θνητότητα και την ανάγκη για νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακού προβλήματος κατά 17% σε σχέση με την ομάδα ασθενών που έλαβαν αντιαρρυθμικά φάρμακα βάση της μελέτης CABANA. Σύμφωνα με την τελευταία μελέτη η ευρεία απομόνωση των πνευμονικών φλεβών οδήγησε σε λιγότερες υποτροπές σε σχέση με την ομάδα που έλαβε φάρμακα (50% και 69% αντίστοιχα) κατά τη παρακολούθηση τριών ετών^[35].

Αξίζει βέβαια να τονιστεί πως ο βαθμός αποτελεσματικότητας της κατάλυσης εξαρτάται από το ποσοστό της κολπικής ίνωσης. Όσο μεγαλύτερη είναι η ίνωση, τόσο και μικρότερη η πιθανότητα επιτυχίας. Η απεικόνιση της ίνωσης καθίσταται δυνατή στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο με τα 3D συστήματα ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης, χρησιμοποιώντας λογισμικό το οποίο αποτυπώνει χρωματικά τα δυναμικά του αριστερού κόλπου, δίνοντας τη δυνατότητα απεικόνισης της ουλής, αλλά και της βαρύτητας της κολπικής νόσου γενικότερα^[36].

Παρατηρήσεις από Σουηδικές καταγραφές (Friberg et al) αναφέρουν πως οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην ομάδα της κατάλυσης έχουν μικρότερο κίνδυνο για ΑΕΕ (31%) σε σχέση με αυτούς που ανήκαν στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής σε μία περίοδο παρακολούθησης 4,4 ετών. Αυτή η συσχέτιση ήταν προφανέστερη σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου με CHADSVASc score ≥ 2 και όχι τόσο διακριτή σε ασθενείς χαμηλότερου εμβολικού κινδύνου. Ένα ενδιαφέρον εύρημα ήταν πως οι ασθενείς που είχαν καταλυθεί είχαν 50% μικρότερο κίνδυνο για κάθε είδους θνητότητα κατά την παρακολούθησή τους. Αυτό το εμφανές όφελος επιβίωσης δεν είχε να κάνει με κλινικούς παράγοντες κινδύνου, αλλά συσχετίστηκε ισχυρά με την ανάγκη για εκ νέου καρδιομετατροπή πέραν του πρώτου 6μήνου. Θεωρητικά η ελάττωση της καρδιαγγειακής θνητότητας θα μπορούσε να εξηγηθεί από τα λιγότερα ΑΕΕ, τα λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα και τις περισσότερες προληφθείσες απορρυθμίσεις καρδιακής ανεπάρκειας σχετιζόμενες με κολπική μαρμαρυγή ^[37].



Σχήμα 27: Συσχέτιση θνητότητας με την κατάλυση ή μη της κολπικής μαρμαρυγής (Friberg et al) ^[37]



Σχήμα 28: Ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση κατά τη διάρκεια προγραμματισμένης απομόνωσης των πνευμονικών φλεβών σε γυναίκα με ομόζυγη β-θαλασσαιμία και εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή. Η ασθενής είχε CHA₂DS₂VASc score 1 λόγω του θήλυ φύλου και δεν εμφάνιζε άλλους κλινικούς παράγοντες κινδύνου. Η χαρτογράφηση των δυναμικών επί φλεβοκόμβου έδειξε εκτεταμένη ίνωση, χρησιμοποιώντας μάλιστα αυστηρά όρια στην αναγνώριση ουλώδους ιστού ($\leq 0,2$ mV). Βιώσιμος ιστός ανιχνεύθηκε μόλις στο 17,6% της αριστερής κολπικής επιφάνειας. Λόγω των ευρημάτων δεν ακολούθησε κατάλυση (άλλωστε εξαιτίας της ουλής ήταν ήδη απομονωμένες οι πνευμονικές φλέβες), αλλά στρατηγική ελέγχου της συχνότητας, ταυτόχρονα με αντιπηκτική αγωγή σε αντίθεση με τις συστάσεις των τρέχουσων οδηγιών. (Ευγενική παραχώρηση κ. Τζέη Σ. Ηλεκτροφυσιολογικό Εργαστήριο Γ.Ν. Μητέρα, Καρδιολογικό τμήμα) ^[36]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι μία υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία που χαρακτηρίζεται από αποδιοργάνωση της κολπικής ηλεκτρικής δραστηριότητας και οδηγεί σε απώλεια της οργανωμένης σύσπασης. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων εκλύεται από ένα παθολογικό κολπικό υπόστρωμα το οποίο είναι αποτέλεσμα επίδρασης τόσο συστηματικών- αγγειακών παραγόντων, όσο και επίδρασης της γενετικής συνιστώσας με γονιδιακές, ή πολυγονιδιακές μεταλλάξεις που αλλάζουν αρχικά ηλεκτροφυσιολογικά και έπειτα δομικά τον κόλπο.

Η θρομβογένεση στη κολπική μαρμαρυγή είναι πολυπαραγοντική και σίγουρα δε σχετίζεται μόνο με τη στάση σε έναν ανεπαρκούντα αριστερό κόλπο. Το τελευταίο καταρρίπτεται εύκολα αν αναλογιστούμε πως εάν η στάση ήταν ο μόνος επιβαρυντικός παράγοντας τότε η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού θα έπρεπε να αποτρέπει την εμβολή. Επίσης θα έπρεπε να υπάρχει χρονική συσχέτιση μεταξύ των επεισοδίων της κολπικής μαρμαρυγής και των εμβολικών φαινομένων γεγονός το οποίο δεν υφίσταται από πολυάριθμες μελέτες.

Δίνεται λοιπόν περισσότερη έμφαση στο κολπικό υπόστρωμα ως ρίζα της θρομβογένεσης και όχι μόνο στην αρρυθμία. Η τελευταία αποτελεί απλά έναν δείκτη νόσησης του κόλπου. Η κολπική μυοπάθεια δύναται να υπάρχει χωρίς την αρρυθμία, αλλά και να προδιαθέσει σε αυτή. Από τη στιγμή όμως που θα εμφανιστεί κολπική μαρμαρυγή, η επαγόμενη στάση θα αυξήσει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο, ενώ η περαιτέρω δομική αναδιαμόρφωση του κόλπου θα επιδεινώσει τη μυοπάθεια.

Κύριο χαρακτηριστικό του θρόμβου στον αριστερό κόλπο είναι η ινική, ενώ η σύστασή του είναι ίδια με αυτή του φλεβικού συστήματος (κόκκινος θρόμβος- πλούσιος σε ινική). Η προδιάθεση σχηματισμού θρόμβου για το φλεβικό σύστημα έχει περιγραφεί άριστα απ' τον Virchow με την τριάδα του που βρίσκει απόλυτη εφαρμογή στο κολπικό μυοκάρδιο επί μυοπάθειας.

Το κολπικό τοίχωμα προσβάλλεται από παράγοντες όπως η γήρανση, η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και από την χρόνια τάση. Οι εκλυόμενες κυτταροκίνες και οι διαμεσολαβητές φλεγμονής θα οδηγήσουν σταδιακά στη μετατροπή της εξωκυττάριας ουσίας με την δράση των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) και την αλλαγή του μεταβολισμού του κολλαγόνου προς την οδό της ίνωσης. Προς αυτή την κατεύθυνση θα δράσει και το σύστημα Ρενίνης- Αγγειοτενσίνης- Αλδοστερόνης με κυριότερο εκπρόσωπο την αγγειοτενσίνη II.

Το ωτίο του αριστερού κόλπου είναι μία δομή στενής εισόδου, μακρά και με πολλαπλές μυϊκές δοκιδώσεις η οποία προδιαθέτει σε στάση και δημιουργία θρόμβου. Παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε δυσλειτουργία και αποδιοργάνωση του κόλπου καταλήγουν σε βραδύτερη ροή. Ένα φλεγμένων κολπικό τοίχωμα δεν έχει την ίδια δυνατότητα σύσπασης με ένα αντίστοιχο υγιές. Η απώλεια της κολπικής συστολής με την κολπική μαρμαρυγή οδηγεί σε περαιτέρω στάση και αυτή σε επιπλέον κολπική διάταση. Καταγραφή χαμηλών ταχυτήτων κένωσης του ωτίου στο διοισοφάγειο υπέρηχο (TEE), όπως και πυκνής αυτόματης ηχοαντίθεσης σε αυτό από την αλληλεπίδραση ερυθρών- ινωδογόνου, προδικάζουν δυσμενή συμβάματα.

Το 3ο στοιχείο της τριάδας του Virchow μετά το πάσχον τοίχωμα και την αργή ροή είναι η υπερπηκτικότητα του πλάσματος. Υπάρχουν δεδομένα πως τόσο ο vWF, όσο και ο ιστικός παράγοντας (TF) εκφράζονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο κολπικό ενδοθήλιο ασθενών με κολπική μαρμαρυγή. Αποτελούν δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, υποδηλώνουν βλάβη

του τοιχώματος και τα αυξημένα επίπεδα τους σχετίζονται με πυκνή ηχοαντίθεση, θρόμβο στο ωτίο και φλεγμονώδες ενδοκάρδιο όπως απεικονίζεται στο TEE. Ο vWF και ο TF είναι ικανοί να προάγουν εύκολα τη θρόμβωση. Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εμφανίζουν αυξημένη μετατροπή του ινώδους, γεγονός που τεκμηριώνεται από τα αυξημένα θραύσματα προθρομβίνης (F1+2) κατά τον σχηματισμό της θρομβίνης αλλά και από την αύξηση των τιμών των δ-διμερών, προϊόντων αποδόμησης της ινικής. Η ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος με τις αυξημένες συγκεντρώσεις του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA), αλλά και του ανασταλτή του (PAI) αποδεικνύουν τα ανωτέρω.

Τα αιμοπετάλια των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις P-selectin και μικροσωματιδίων (microparticles) συγκρινόμενα με αντίστοιχα υγιών μαρτύρων, γεγονός που δείχνει ενός βαθμού ενεργοποίησή τους. Ωστόσο δεδομένης της αναποτελεσματικότητας των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων πιθανότατα αυτή η ενεργοποίηση να αφορά την γενικότερη αγγειακή συννοσηρότητα των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή.

Η γνώση της παθοφυσιολογίας και των μηχανισμών βλάβης του κολπικού τοιχώματος οδηγεί στην ανεύρεση δεικτών, τόσο στο αίμα (βιοδείκτες), όσο και στην απεικόνιση που είναι ικανοί να διαστρωματώσουν τη βαρύτητα της μυοπάθειας. Τα νατριουρητικά πεπτιδία απελευθερώνονται στα πλαίσια υπερφόρτωσης πίεσης/όγκου, αποτελούν δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας με ισχυρή αρνητική προγνωστική αξία και ισχυροί προγνωστικοί δείκτες κολπικής μαρμαρυγής και θνητότητας. Η τροπονίνη αποτελεί δείκτη μυοκαρδιακής βλάβης και επιβάρυνσης (strain), ενώ ο παράγοντας GDF-15 είναι κυτταροκίνη η οποία εκκρίνεται έπειτα από μυοκαρδιακό τραυματισμό στα πλαίσια προσπάθειας περιορισμού της βλάβης.

Από την άλλη η εκτίμηση της υπερπηκτικότητας με βιοδείκτες που προκύπτουν τόσο εξαιτίας της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (vWF, TF, sE-sel), όσο και από την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης, μπορεί να προβλέψει εμβολικά συμβάματα. Οι δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας δεν εκφράζονται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ενώ υπό το πρίσμα της φλεγμονής αυξάνονται αναλογικά της βαρύτητά της. Τα D-dimers και το διαλυτό μονομερές σύμπλεγμα ινώδους (SFMC) σχετίζονται με τη δραστηριότητα του καταρράκτη της πήξης και με τα εμβολικά επεισόδια. Τονίζεται βέβαια πως εξαιτίας της μικρής ειδικότητας των βιοδεικτών αυτών αξιολογούνται ιδιαίτερα οι επίμονα παθολογικές τιμές σε διαδοχικές μετρήσεις ή η σταδιακή αύξησή τους σε συνάρτηση με τον χρόνο.

Η απεικόνιση με υπέρηχο αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στον έλεγχο της λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου με τη δυνατότητα που παρέχει για έλεγχο του μεγέθους του, της επάρκειας σύσπασής του, της μορφολογίας του ωτίου, των ταχυτήτων κένωσής του και ενδεχομένως την αυτόματη ηχοαντίθεσή που μπορεί να παρουσιάζει. Η υπερηχογραφική μέτρηση της σκληρίας του αριστερού κόλπου (stiffness) εκτιμά με ικανοποιητική ακρίβεια την ίνωση του, το τελικό καταληκτικό σημείο της κολπικής μυοπάθειας, ανεξαρτήτως του σημείου εκκίνησης. Στην εποχή μας πλέον υπάρχουν τα μέσα αξιολόγησης με μεγάλη ακρίβεια και ποσοτικής μέτρησης της ίνωσης τόσο με την MRI καρδιάς, όσο και με την ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση χρησιμοποιώντας 3D συστήματα απεικόνισης των δυναμικών στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο. Δύναται έτσι να ελεγχθεί η ποιότητα του κολπικού μυοκαρδίου αλλά και η έκταση/εντόπιση των βλαβών.

Στην παρούσα φάση οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν μία προσέγγιση του ασθενούς βασιζόμενη σε κλινικές μεταβλητές για την απόφαση χορήγησης αντιπηξίας ή μη. Έτσι

δημιουργήθηκε το CHADSVASc score το οποίο διαστρωματώνει τον εμβολικό κίνδυνο αρκετά καλά όταν αυτό αφορά υψηλού ρίσκου ασθενείς, αλλά φαίνεται να πάσχει προγνωστικά στην ομάδα εκείνη του χαμηλού- ενδιάμεσου κινδύνου. Είναι οι άρρενες δηλαδή ασθενείς με CHADSVASc score 0 και 1 και οι θήλυ ασθενείς με score 1 και 2, που άλλοι δεν θα λάβουν αντιπηξία (0 και 1 αντίστοιχα) ενώ βρίσκονται σε υψηλό πραγματικά κίνδυνο και άλλοι (1 και 2 αντίστοιχα) οι οποίοι θα λάβουν και θα βρεθούν στη δίνη αιμορραγικών επιπλοκών τη στιγμή που είναι χαμηλού πραγματικά θρομβοεμβολικού κινδύνου.

Βάση λοιπόν της θεωρίας της κοιλικής μυοπάθειας οι βιοδείκτες που ανιχνεύονται σε πρώιμα στάδια της νόσου, μπορούν σε συνδυασμό με κλινικούς παράγοντες να προβλέψουν τόσο θρομβοεμβολικές, όσο και αιμορραγικές επιπλοκές κατηγοριοποιώντας καλύτερα τους ασθενείς, όπως φάνηκε στο ABC μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου.

Βιβλιογραφία

- [1] Mann, Zipes, Libby, Bonow. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine Tenth Edition
- [2] Mark J. Shen, MD, Rishi Arora, MD, Jose Jalife, MD Atrial Myopathy Jacc: Basic to translational science 2019 vol. 4, No 5, 2019
- [3] Andreas Goette, Jonathan M. Kalman, Luis Aguinaga, Joseph Akar, Jose Angel Cabrera, Shih Ann Chen, Sumeet S. Chugh, Domenico Corradi, Andre D'Avila, Dobromir Dobrev, Guilherme Fenelon, Mario Gonzalez, Stephane N. Hatem, Robert Helm, Gerhard Hindricks, Siew Yen Ho, Brian Hoit, Jose Jalife, Young-Hoon Kim, Gregory Y.H. Lip t , Chang-Sheng Ma u, Gregory M. Marcus v , Katherine Murray w, Akihiko Nogami, Prashanthan Sanders, William Uribe, David R. Van Wagoner, Stanley Nattel. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. Journal of Arrhythmia 32 (2016) 247–278.
- [4] Rio Aguilar Torres, Assessment of LA Function, EAE Textbook of echocardiography 2011, Chapter 10.
- [5] Patrizio Lancellotti, Jose Luis Zamorano, Gilbert Habib, Luigi Badano. The EACVI Textbook of Echocardiography, second edition 2017.
- [6] Ahsan A. Khan and Gregory Y.P. Lip. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. Cardiovascular research (2019) 115, 31-45 ESC.
- [7] Yuanping Zhao, Lijing Ji, Jian Liu, Juefei Wu, Yan Wang, Shuxin Shen, Shengcun Guo, Rong Jian, Gangbin Chen, Xuan Wei, Wangjun Liao, Shelby Kutty, Yulin Liao, Jianping Bin. Intensity of Left Atrial Spontaneous Echo Contrast as a correlate for Stroke Risk Stratification in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Scientific Reports 09 June 2016.
- [8] Percutaneous left atrial appendage closure (LAA closure), Malleswara rao Dangeti, published on July 22, 2018, in: Health & medicine.
- [9] Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph Diener, Hein Heidbuche, Jeroen Hendriks, Gerhard Hindricks, Antonis S. Manolis, Jonas Oldgren, Bogdan Alexandru Popescu, Ulrich Schotten, Bart Van Putte, and Panagiotis Vardas. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, European Heart Journal 27/8/2016
- [10] An Updated Review of Target-Specific Oral Anticoagulants Used in stroke Prevention in Atrial Fibrillation, Venous Thromboembolic Disease, and Acute Coronary Syndromes. Christina L, Cove Elaine M. Hylek.
- [11] Mark S Link, Robert P Giugliano, Christian T. Ruff, Benjamin M Scirica, Heikke Huikuri, Ali Oto, Andrea Crompton, Sabina Murphy, Hans Lanz, Michele Mercuri, Elliott Antman, Eugene Braunwald, on behalf of the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Stroke

and Mortality Risk in Patients With Various Patterns of Atrial Fibrillation, *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017.

[12] Left Atrial Appendage Occlusion Devices, Robert Deegan, Christopher R. Ellis and Jeremy M. Bennett, Article in *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* July 2018.

[13] Which Risk Score Best Predicts Bleeding With Warfarin in Atrial Fibrillation? Christian T Ruff, *American College of Cardiology*, Sep 26 2011.

[14] Hooman Kamel, Peter M. Okin, Mitchell S.V. Elkind, Costantino Iadecola. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model, *HHS Public Access*, 2016 March.

[15] Michela Brambatti, Stuart J. Connolly, Michael R. Gold, Carlos A. Morillo, Allesandro Capucci, Carmine Muto, Chu P. Lau, Isabelle C. Van Gelder, Stefan H. Hohnloser, Mark Carlson, Eric Fain, Juliet Nakamya, Georges H. Mairesse, Marta Halytska, Wei Q. Deng, Carsten W. Israel, Jeff S. Healey, on behalf of the ASSERT Investigators. Temporal Relationship Between Subclinical Atrial Fibrillation and Embolic Events, *Circulation* 2014.

[16] Emile G. Daoud, Taya V. Glotzer, D. George Wyse, Michael D. Ezekowitz, Christopher Hilker, Jodi Koehler, Paul D. Ziegler, *TRENDS Investigators*. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: A subgroup analysis of *TRENDS*, *Heart Rhythm* 2011.

[17] Alan S. Go, Kristi Reynolds, Jingrong Yang, Nigel Gupta, Judith Lenane, Sue Hee Sung, Teresa N. Harrison, Taylor I. Liu, Matthew D. Solomon. Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation. The *KP-RHYTHM Study*, *JAMA Cardiology* 2018.

[18] Timothy Watson, Eduard Shantsila, Gregory Y H Lip, Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009.

[19] Ruchika Sharma, Sandra L. Haberichter, *New Advances in the Diagnosis of Von Willebrand Disease*, 2019 by The American Society of Hematology.

[20] Brandon W. Calenda, Valentin Fuster, Jonathan L. Halperin, Christopher B. Grunker. Stroke risk assessment in atrial fibrillation: risk factors and markers of atrial myopathy, *NATURE REVIEWS/ CARDIOLOGY* 2016.

[21] Dong Fan, Abhijit Takawale, Jiwon Lee, Zamaneh Kassiri. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodelling in heart disease, *Fibrogenesis and Tissue Repair* 3 sep 2012.

[22] H.R Lijnen, Matrix MPs and Cellular Fibrinolytic Activity, *Biochemistry* Jan 2002.

[23] Ziad Hijazi, Johan Lindback, John H. Alexander, Michael Hanna, Claes Held, Elaine M. Hylek, Renato D. Lopes, Jonas Oldgren, Agneta Siehbahn, Ralph A.H Stewart, Harvey D. White, Christopher B. Granger, Lars Wallentin, on behalf of the ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation, *European Heart Journal* 2016.

[24] David D. Berg, Christian T. Ruff, Petr Jarolim, Robert P. Giugliano, Francesco Nordio, Hans J. Lanz, Michele F. Mercuri, Elliott M. Antman, Eugene Braunwald, David A. Morrow. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF TIMI 48, *Circulation* Feb 5 2019.

[25] Suresh Krishnamoorthy, Chee Wah Khoo, Hoong S. Lim, Deirdre A. Lane, Pasquale Pignatelli, Stefania Basili, Francesco Violi, Gregory Y. H. Lip. Prognostic role of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels for future cardiovascular events in a 'real-world' community cohort of patients with atrial fibrillation, *Eur J Clin Invest* 2013.

[26] Nina Vene, Alenka Mavri, Katarina Kosmelj, Mojca Stegnar, High D-dimer levels predict CV events in patients with chronic atrial fibrillation during OAC therapy, *Thromb Haemost* 2003.

[27] Gregory Y. H. Lip, Gordon D.O Lowe, Ann Rumley, Francis G. Dunn. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: Evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis, *American Heart Journal* April 1996.

[28] Rivera Caravaca JM, Roldán V, Romera M, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Lip GYH, Vicente V, Marín F. Soluble Fibrin Monomer Complex and Prediction of Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation, The Observational Murcia Atrial Fibrillation Project, *Journal General Internal Medicine* Jun 2018.

[29] Melvin George, Amrita Jena, Varsha Srivatsan, Rajaram MuthuKumar, VE Dhandapani. GDF-15 a Novel Biomarker in the Offing for Heart Failure, *Current Cardiology Reviews*, Feb 2016.

[30] Senthil K Thambidorai, Kapil Parakh, David O Martin, Tushar K Shah, Oussama Wazni, Susan E Jasper, David R Van Wagoner, Mina K Chung, R Daniel Murray, Allan L. Klein. Relation of C-Reactive Protein Correlates with Risk of Thromboembolism in Patients with Atrial Fibrillation, *American Journal of Cardiology*, Sep 2004.

[31] Poyotr G. Platonov. Atrial Fibrosis: An obligatory Component of Arrhythmia Mechanisms in Atrial Fibrillation? *Journal of Geriatric Cardiology*, 2017.

[32] Poyotr G. Platonov, Lubov B. Mitrofanova, Victoria Orshanskaya, Siew Yen Ho. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age, *Journal of American College of Cardiology* vol 58 No 21, 2011.

[33] Jordan King, Peyman Azadani, Promporn Suksaranjit, Adam Bress, Daniel Witt, Frederick Han, Mihail Chelu, Michelle Silver, Joseph Bickupiak, Brent Wilson, Alan Morris, Eugene Kholmovski, Nassir Marrouche. Left Atrial Fibrosis and Risk of Cerebrovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation, *Journal of American College of Cardiology*, vol 70, No 11, 2017.

[34] Michail G. Chelu, Jordan B. King, Eugene G. Kholmovski, Junjie Ma, Pim Gal, Qussay Marashly, Mossab A. Aljuuib. Atrial Fibrosis by LGE MRI and Catheter Ablation of

Atrial Fibrillation: 5 year Follow Up Data, Journal of American Heart Association (AHA), 27 Nov 2018.

[35] Douglas L. Packer, Daniel B. Mark, Richard A. Robb, Kristi H. Monahan, Tristram D. Bahson, Jeanne E. Poole, Peter A. Noseworthy, Yves D. Rosenberg, Neal Jeffries, Brent L. Mitchell, Greg C. Flaker, Evgeny Pokushalov, Alexander Romanov, Jared Bunch, Georg Noelker, Andrey Ardashev, Amiran Revishvili, David J. Wilber, Riccardo Cappato, Karl-Heinz Kuck, Gerhard Hindricks, Wyn Davies, Peter Kowey, Gerald Naccarelli, James Reiffel, Jonathan P. Piccini, Adam P. Silverstein, Hussein R. Al-Khalidi, Kerry L. Lee for the CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation, JAMA 2019.

[36] Stylianos Tzeis, Dimitrios Asvestas and Panos Vardas. Atrial Fibrosis: Translational Considerations for the Management of AF Patients, Arrhythmia and Electrophysiology Review, 2019.

[37] Leif Friberg, Fariborz Tabrizi, and Anders Englund. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries, European Heart journal March 16, 2016.