

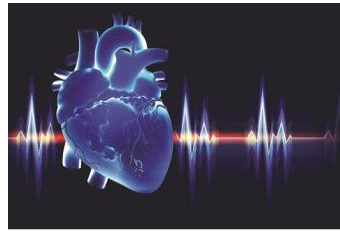


ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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

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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Κολπική μυοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή»

υπό

Μήττα Ιωακείμ

Ειδικευομένου Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Φεβρουάριος 2023

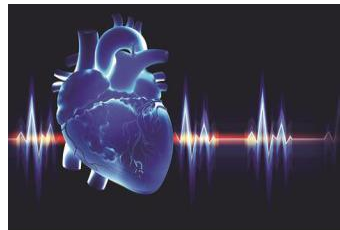


ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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

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



Atrial myopathy and atrial fibrillation

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

Υπογραφή:

ΜΗΤΤΑΣ ΙΩΑΚΕΙΜ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

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

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Τρυποσκιάδης Φίλιππος, *Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),*
2. Παρασκευαΐδης Ιωάννης, *Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών*
3. Χαμαιδής Αικατερίνη, *Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας*

Αναπληρωματικό μέλος:

Παπαμιχάλης Μιχαήλ, *Επιμελητής Α' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λαρίσας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Atrial myopathy and atrial fibrillation

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, αξιότιμο κ. Τρυποσκιάδη Φίλιππο, για την ουσιαστική συνεισφορά του καθ'όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος, και ιδίως στη συγγραφή αυτής της διπλωματικής εργασίας. Επιπλέον, θα ήθελα να προεκτείνω τις ευχαριστίες μου σε όλους τους διδάσκοντες, τη γραμματεία και το λοιπό προσωπικό του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Καρδιακή Ανεπάρκεια, Καρδιο-ογκολογία και Καρδιαγγειακή Αποκατάσταση», οι οποίοι συνεισέφεραν σημαντικά καθ'όλη τη διάρκεια της εκπαιδευτικής διαδικασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω και να αφιερώσω την εργασία αυτή, στην οικογένειά μου, η οποία με στηρίζει όλα αυτά τα χρόνια των ακαδημαϊκών μου σπουδών.

Μήττας Ιωακείμ

Περίληψη

Η ανατομική και ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση που λαμβάνουν χώρα στο κοιλιακό μυοκάρδιο κάτω από τις επιδράσεις της ηλικίας και διαφόρων παθολογικών διεργασιών, αποτελούν πεδίο ερευνητικού ενδιαφέροντος εδώ και πολλές δεκαετίες. Η κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί την πιο συχνή παρατεταμένη καρδιακή αρρυθμία, η επίπτωση της οποίας υπολογιζόταν γύρω στα 1,2 εκατομμύρια περιστατικά το 2010 στις ΗΠΑ, ενώ αναμένεται να προσεγγίσει τα 6 με 12 εκατομμύρια μέχρι το 2050. Η ύπαρξή της σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, θνητότητα αλλά και μειωμένη ποιότητα ζωής, ενώ οδηγεί σε πενταπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ ο κίνδυνος για θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο είναι δυομιση φορές αυξημένος. Έχει τεκμηριωθεί πλειάδα παθοφυσιολογικών μηχανισμών οι οποίοι συντελούν στην ανάπτυξη κοιλιακής μαρμαρυγής, όπως οι επιδράσεις του αιμοδυναμικού στρες, η συστηματική φλεγμονή και η ίνωση, η επέκταση του επικαρδιακού λιπώδους ιστού και η επαγόμενη από αυτό φλεγμονής μέσω προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών, το οξειδωτικό στρες, η ισχαιμία και η αναδιαμόρφωση του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Τεχνικές οι οποίες μας επιτρέπουν τη μελέτη και τον ορισμό της κοιλιακής μυοπάθειας περιλαμβάνουν το ΗΚΓ, ορισμένους βιοδείκτες, την ενδοκαρδιακή χαρτογράφηση τάσης, την υπερηχογραφία και την μαγνητική καρδιάς. Τα σχετιζόμενα με την κοιλιακή μαρμαρυγή εγκεφαλικά επεισόδια, συνήθως οφείλονται στη δημιουργία θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου λόγω τοπικής στάσης του αίματος, ακολουθούμενη από την απομάκρυνση και εμβολή αυτού στον εγκέφαλο, ιδίως κατά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Επίσης, η χορήγηση ή μη αντιπηκτικής αγωγής καθορίζεται, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, από τη διάγνωση της κοιλιακής μαρμαρυγής στο ηλεκτροκαρδιογράφημα σε συνδυασμό με την εκτίμηση του CHA₂DS₂-VASc score. Εγείρονται, όμως, ερωτήματα σχετικά με την επίδραση της κοιλιακής μυοπάθειας σε διάφορες κλινικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της θρομβοεμβολής, ανεξαρτήτως της ύπαρξης κοιλιακής μαρμαρυγής. Ο ρόλος της κοιλιακής μυοπάθειας στην κλινική πράξη, έχει γίνει πολλαπλάσια επίκαιρη τα τελευταία χρόνια, με την αύξηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της καρδιακής ανεπάρκειας, και ιδίως αυτής με το διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η παρουσία δυσλειτουργίας του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, σχετίζεται με πιο εκτεταμένη πνευμονική αγγειακή αναδιαμόρφωση, δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, αυξημένο ρίσκο για εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής ή λειτουργικής ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδος, οδηγώντας τους σε μειωμένη ικανότητα για άσκηση και άλλες δυσμενείς εκβάσεις.

Λέξεις – κλειδιά: κοιλιακή μυοπάθεια, κοιλιακή αναδιαμόρφωση, κοιλιακή μαρμαρυγή, θρομβοεμβολή, καρδιακή ανεπάρκεια

Abstract

The anatomic and electrophysiologic remodeling taking place at the atrial myocardium under the influence of age and other adverse processes, have been a field of scientific interest for decades. Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia, the incidence of which has been estimated at around 1.2 million cases in 2010 in the U.S.A, while it is estimated that it will reach as much as 6 to 12 million by 2050. It is associated with increased morbidity, mortality and reduced quality of life, while it carries a 5-fold increased risk for stroke and 2.5 times greater risk for fatal stroke. A multitude of pathophysiological processes have been documented for the development of atrial fibrillation, such as the influence of hemodynamic stress, systemic inflammation due to pro-inflammatory mediators, oxidative stress, ischemia and the remodeling of the autonomic nervous system. Techniques that have made it possible for us to define and study atrial myopathy include the ECG, biomarkers, electroanatomic mapping, echocardiography and magnetic resonance imaging. Strokes related to atrial fibrillation are usually caused by formation of thrombus at the site of the left atrial appendage due to local blood stasis, followed by dislodgment and embolization in the brain, especially after restoration of sinus rhythm. Moreover, the administration or not of anticoagulation is guided by the diagnosis of atrial fibrillation on the electrocardiogram, in combination with the use of CHA₂DS₂-VASc score. However, questions are raised about the influence of atrial myopathy on many clinical conditions such as thromboembolism, in the absence of atrial fibrillation. The role of atrial myopathy has become more and more important lately, due to the increase in incidence of heart failure, especially with preserved ejection fraction. The presence of dysfunction of the left atrium in patients with heart failure with preserved ejection fraction is associated with more extensive pulmonary vascular remodeling, right ventricular dysfunction, increased risk for atrial fibrillation or functional mitral regurgitation, leading to diminished exercise capacity and other adverse outcomes.

Key words: atrial myopathy, atrial remodeling, atrial fibrillation, thromboembolism, heart failure

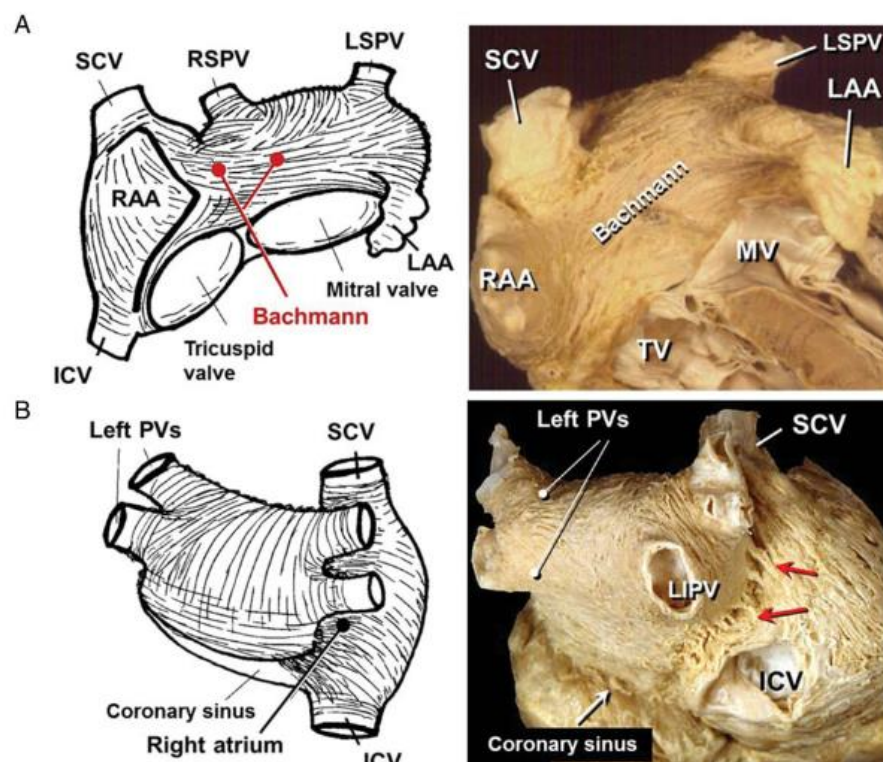
Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	vi
Περίληψη.....	vii
Abstract.....	viii
Συζήτηση.....	
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 1 - Το κολπικό μυοκάρδιο.....	1
Κεφάλαιο 2 - Παθοφυσιολογία κολπικής μυοπάθειας.....	5
Κεφάλαιο 3 – Διάγνωση κολπικής μυοπάθειας.....	11
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 4 – Κολπική μυοπάθεια και θρομβοεμβολικός κίνδυνος.....	17
Κεφάλαιο 5 – Από την κολπική μυοπάθεια στην κολπική μαρμαρυγή.....	22
Κεφάλαιο 6 - Πρόληψη και θεραπεία της κολπικής μυοπάθειας.....	25
Κεφάλαιο 7 – Κολπική μυοπάθεια, κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια.....	29
Συμπεράσματα.....	32
Βιβλιογραφία.....	34

Κεφάλαιο 1 - Το Κολπικό Μυοκάρδιο

Η καρδιά αποτελεί ένα κοίλο ινομυώδες όργανο το οποίο αποτελείται από τέσσερα διαμερίσματα, δύο κόλπους και δυο κοιλίες. Κάθε κόλπος έχει ένα μορφολογικά χαρακτηριστικό κολπικό σώμα και ένα ωτίο. Στο σώμα, βρίσκεται ένα φλεβικό στοιχείο με τα στόμια των πνευμονικών φλεβών και ένα αιθουσαίο στοιχείο που περιβάλλει το χώρο εξόδου του κόλπου.[1,3] Το μεσοκολπικό διάφραγμα διαχωρίζει τους δύο κόλπους. Το φλεβικό στοιχείο του αριστερού κόλπου(ΑΚ) εντοπίζεται οπίσθια και άνω και δέχεται τις πνευμονικές φλέβες(ΠΦ) στις τέσσερις γωνίες, σχηματίζοντας έναν προεξέχοντα κολπικό θόλο. Ο ΑΚ βρίσκεται οπισθίως και άνω του δεξιού κόλπου(ΔΚ), οι οποίοι χωρίζονται λοξά από το μεσοκολπικό διάφραγμα(ΜΚΔ)[4].

Το ωτίο του ΑΚ είναι μικρότερο από του δεξιού. Είναι στενότερο και δύναται να έχει διαφορετικά σχήματα, ενώ έχει ένα ευδιάκριτο άνοιγμα προς το κολπικό σώμα και υπερκαλύπτει την αριστερή περισπωμένη στεφανιαία αρτηρία. Ενδοκαρδιακά, περιβάλλεται από ένα σύνθετο δίκτυο μυικών ραβδώσεων και μεμβρανών[5,6]. Οι διαφορετικές μορφολογίες και σχήματα που έχουν περιγραφεί για το ωτίο του ΑΚ, φαίνεται να σχετίζονται με το κίνδυνο θρομβογένεσης[7].



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση των επιφανειακών μυοκαρδιακών ινών(στην εικόνα διακρίνονται η κάτω κοίλη φλέβα(ICV, inferior caval vein),το ωτίο του αριστερού κόλπου(LAA, left atrial appendage), η άνω αριστερή πνευμονική φλέβα(LSPV, left superior pulmonary vein), η μιτροειδής βαλβίδα(MV, mitral valve), το ωτίο του δεξιού κόλπου(RAA, right atrial appendage), η κάτω δεξιά πνευμονική φλέβα(RIPV, right inferior pulmonary vein), η άνω δεξιά πνευμονική φλέβα(RSPV,

right superior pulmonary vein), η άνω κοίλη φλέβα(SCV, superior caval vein) και η τριγλώχινα βαλβίδα(TV tricuspid valve) [8].

Η δέσμη του Bachmann είναι μια ευρεία επικαρδιακή μυική ζώνη που εκτείνεται κατά μήκος του προσθίου τοιχώματος και των δυο κόλπων. Οι δεξιοί του βραχίονες εκτείνονται προς τα πάνω στο φλεβόκομβο και κάτω προς τη δεξιά κολποκοιλιακή αύλακα ενώ οι αριστεροί βραχίονες περιπλέκονται με βαθύτερες μυοίνες για να περάσουν το ωτίο του ΑΚ και να επανενωθούν οπίσθια με τον περιφερειακό προθάλαμο του ΑΚ. Τα τοιχώματα του ΑΚ είναι ανομοιόμορφα σε πάχος(1-15mm) και είναι παχύτερα από αυτά του δεξιού[9].

α. Κολπικά μυοκαρδιοκύτταρα

Τα κολπικά καρδιομυοκύτταρα είναι γεωμετρικά πολύπλοκοι κύλινδροι που ορισμένες φορές διακλαδίζονται στα άκρα τους, εκεί όπου συνδέονται με παρακείμενες ίνες μέσω λωρίδων που μοιάζουν με “ενδιάμεσους δίσκους”. Αυτό το συσταλτό συγκύτιο είναι οργανωμένο σε καλά καθορισμένες ζώνες που διαμορφώνουν μια ανομοιόμορφη και ανισότροπη διάδοση της κολπικής ώθησης[1,2,10]. Η μόνη μορφολογική, μικροσκοπικά, διαφορά μεταξύ κολπικών και κοιλιακών καρδιομυοκυττάρων είναι στο μέγεθος[11]. Η εγκάρσια διάμετρος του κολπικού καρδιομυοκυττάρου είναι 12mm έναντι 20-22mm του κοιλιακού[2,12]. Τα κολπικά καρδιομυοκύτταρα είναι κυρίως μονοπύρηνια. Ένα μικρό κλάσμα αυτών έχει δύο ή περισσότερους πυρήνες. Ο πυρήνας βρίσκεται συνήθως κεντρικά, με κοκκώδη συμπυκνωμένη χρωματίνη. Το σχήμα του πυρήνα επηρεάζεται από τη συστολή των ινών, η οποία γίνεται πιο ατρακτοειδής με τη διαμήκη κυτταρική διάταση[13]. Βιοχημικά, τα κολπικά καρδιομυοκύτταρα έχουν μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λιπίδια από τα κοιλιακά[13].

Τα κολπικά καρδιομυοκύτταρα μοιράζονται πολλά χαρακτηριστικά με τα κοιλιακά όσον αφορά τον πυρήνα, τη συσταλτή συσκευή, τον κυτταροσκελετό και τα οργανίδια[11,13,15,16]. Σε αντίθεση με τα κοιλιακά καρδιομυοκύτταρα, τα κολπικά δε διαθέτουν εκτεταμένο δίκτυο σωληναρίων T αλλά έχουν προεξέχοντα στοιχεία σαρκοπλασματικού δικτύου, γνωστά και ως Z-σωληνάκια[17]. Επομένως, το κολπικό σαρκόλλημα δεν προεξέχει μέσα στο κύτταρο, και τα τασεο-εξαρτώμενα κανάλια Ca²⁺ λειτουργούν κυρίως στην κυτταρική περιφέρεια[18]. Τα κολπικά καρδιομυοκύτταρα κατέχουν συγκεκριμένα κοκκία(100-400nm) που βρίσκονται κυρίως στην παραπυρηνική περιοχή δίπλα στη συσκευή Golgi, τα οποία περιέχουν ANP, BNP και άλλα σχετικά πεπτίδια[6,7].

β. Κολπικός μεσοκυττάριος χώρος

Ο κολπικός διάμεσος χώρος αποτελείται από κυτταρικά και εξωκυτταρικά συστατικά. Τα κυτταρικά στοιχεία περιλαμβάνουν ινοβλάστες/μυοινοβλάστες, λιποκύτταρα, αδιαφοροποίητα μεσεγχοματικά κύτταρα και μεμονωμένα φλεγμονώδη κύτταρα. Το κολπικό τοίχωμα έχει σημαντικό αριθμό αιμοφόρων αγγείων μεσαίου μεγέθους, ειδικά στο υπεπικάρδιο. Λιπώδης ιστός βρίσκεται συχνά στο κολπικό

μυοκάρδιο, ιδιαίτερα στο επικάρδιο, και συχνά διαπερνά τις στοιβάδες γύρω από τους ενδοτοιχωματικούς στεφανιαίους κλάδους. Ο αριθμός των λιποκυττάρων είναι πολύ μεταβλητός και αυξάνεται με την ηλικία. Τα εξωκυτταρικά συστατικά αποτελούνται από ίνες κολλαγόνου, οι οποίες σχηματίζουν το μεγαλύτερο μέρος του μυοκαρδιακού σκελετού, σωματίδια πρωτεογλυκάνης, λιπιδικά υπολείμματα, σφαιρικά μικροσωματίδια και άλλα κυστίδια[11].

Ίνες κολλαγόνου, ίδιως τύπου I, είναι τόσο φυσιολογικά όσο και απαραίτητα συστατικά. Ο κολπικός ινώδης ιστός μπορεί να υποδιαιρεθεί σε διάμεσο και περιαγγειακό. Οι διάμεσες ίνες κολλαγόνου αντιπροσωπεύουν το 5% του όγκου του κολπικού τοιχώματος. Το κολπικό μυοκάρδιο είναι επίσης η θέση των μετααγγλιακών νευρικών απολήξεων, κυρίως ανάμεσα σε επιθέματα λίπους αλλά και μεταξύ των καρδιομυοκυττάρων[19].

γ. Λειτουργικές ιδιότητες αριστερού κόλπου

Ο κύριος ρόλος του ΑΚ είναι να ρυθμίζει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας(Ακ) και την καρδιαγγειακή απόδοση λειτουργώντας ως δεξαμενή για την φλεβική επιστροφή από τις ΠΦ κατά τη συστολή της Ακ, ως αγωγός κατά την πρόιμη διαστολή και ως ενισχυτική αντλία που αυξάνει την πλήρωση της Ακ κατά τη διαστολή. Υπάρχει μια κρίσιμη αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των κολπικών λειτουργιών και της κοιλιακής συστολικής και διαστολικής απόδοσης. Έτσι, ενώ η ενδοτικότητα του ΑΚ(ή αντίστροφα, η ακαμψία του), και σε μικρότερο βαθμό, η συσταλτικότητα και χαλάρωση του είναι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες της λειτουργίας του ως δεξαμενή κατά τη συστολή της Ακ, ο τελοσυστολικός όγκος της Ακ αλλά και η κάθοδος της βάσης της κατά τη συστολή είναι σημαντικοί παράγοντες. Η λειτουργία του ως αγωγού εξαρτάται από την ενδοτικότητα του ΑΚ και σχετίζεται αμοιβαία με την αποθηκευτική του λειτουργία, αλλά λόγω του ότι η μιτροειδής βαλβίδα(MB) είναι ανοιχτή στη διαστολή, η αγωγιμότητα του σχετίζεται, επίσης, στενά με την ενδοτικότητα της Ακ(της οποίας η χάλαση είναι κύριος καθοριστικός παράγοντας). Η αντλητική λειτουργία αντανakλά το μέγεθος και το χρόνο της κολπικής συσταλτικότητας, αλλά εξαρτάται επίσης από τη φλεβική επιστροφή(κολπικό προφόρτιο), τις τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας(κολπικό μεταφόρτιο), καθώς και το συστολικό απόθεμα της Ακ.

Ο αριστερός κόλπος ως αντλία

Η λειτουργία του ΑΚ ως αντλία παρουσιάζεται στην ενεργό συμμετοχή του στην κοιλιακή πλήρωση με το κολπικό λάκτισμα και έχει εκτιμηθεί με μετρήσεις α) καρδιακής παροχής με και χωρίς αποτελεσματική κολπική συστολή, β) σχετική πλήρωση Ακ με χρήση φασματικού Doppler διαμιτροειδικής ροής, αλλά ροής στις ΠΦ και το ωτίο του ΑΚ, γ) βράχυνσης ΑΚ και ογκομετρική ανάλυση, και δ) ιστικό Doppler και ανάλυση παραμόρφωσης του σώματος του ΑΚ[20]. Η ηχοκαρδιογραφία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην εκτίμηση της αντλητικής λειτουργίας, όμως η σχετική σημασία της συνεισφοράς του ΑΚ στην πλήρωση της Ακ και στην καρδιακή παροχή παραμένει αμφιλεγόμενη. Ενώ οι βρόγχοι πίεσης-όγκου του ΑΚ μπορούν να δημιουργηθούν με επεμβατικά και ημι-επεμβατικά μέσα σε ανθρώπους[22], αυτές οι μέθοδοι είναι κοπιώδεις, χρονοβόρες και δύσκολες στην εφαρμογή τους. Η μέτρηση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης και του ρυθμού παραμόρφωσης του μυοκαρδίου, που αντιπροσωπεύει το μέγεθος και το ρυθμό της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης,

εκτιμώμενο χρησιμοποιώντας είτε ταχύτητες ιστικού Doppler (tissue Doppler imaging, TDI), είτε 2D ηχοκαρδιογραφία ιχνηλάτησης κηλίδων (2D speckle-tracking ή STE) παρέχει αντικειμενικές, μη-επεμβατικές μετρήσεις της απόδοσης και συσταλτικότητας του αριστερού κόλπου, που ξεπερνούν αυτούς τους περιορισμούς [20,23].

Ο αριστερός κόλπος ως δεξαμενή

Σχεδόν το ήμισυ του όγκου παλμού της Ακ και η σχετιζόμενη με αυτόν ενέργεια, αποθηκεύονται στον ΑΚ κατά την συστολή της αριστερής κοιλίας Ακ. Αυτή η ενέργεια δαπανάται στη συνέχεια κατά τη διαστολή. Η αποθηκευτική λειτουργία του ΑΚ διέπεται σε μεγάλο βαθμό από την κολπική ενδοτικότητα κατά την κοιλιακή συστολή [24]. Αν και η μέθοδος αυτής απαιτεί τις κολπικές διαστάσεις και πιέσεις, η σχετική αποθηκευτική λειτουργία του ΑΚ μπορεί να εκτιμηθεί απλούστερα με Doppler πνευμονικής φλέβας: η αναλογία εισροής στον ΑΚ κατά την κοιλιακή συστολή παρέχει ένα δείκτη της αποθηκευτικής λειτουργίας του κόλπου. Μπορεί επίσης να εκτιμηθεί από τις σχέσεις χρόνου-όγκου του ΑΚ ως είτε το συνολικό κλάσμα εξώθησης είτε ως κλάσμα διατασιμότητας, υπολογιζόμενο ως ο μέγιστος μείον τον ελάχιστο όγκο του ΑΚ.

Η παραμόρφωση του ΑΚ κατά τη συστολή της Ακ προβλέπει την επιτυχή αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από καρδιοανάταξη ή κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), και είναι υποκατάστατο για την κολπική ίνωση και τη δομική αναδιαμόρφωση του κόλπου, ενώ αν χρησιμοποιήσουμε και τις κολπικές πιέσεις (λ.χ με το διαμυτροειδικό E/E') μπορούμε να εκτιμήσουμε και την κολπική διατασιμότητα [20,25].

Ο αριστερός κόλπος ως αγωγός

Η λειτουργία του ΑΚ ως αγωγού αφορά περίπου το 1/3 της κολπικής αιματικής ροής, και είναι ο όγκος αίματος που δεν μπορεί να αποδοθεί στις άλλες δυο λειτουργίες του ΑΚ, ενώ λαμβάνει χώρα κυρίως κατά τη διάρκεια της κοιλιακής διαστολής [26]. Υπάρχει μια αμοιβαία σχέση μεταξύ της αποθηκευτικής και της αγωγίμης ιδιότητας του ΑΚ. Μια ανακατανομή μεταξύ των δυο λειτουργιών είναι ένας σημαντικός αντισταθμιστικός παράγοντας που διευκολύνει την πλήρωση της Ακ στη μυοκαρδιακή ισχαιμία, στην υπερτασική καρδιοπάθεια και τη στένωση της μιτροειδούς βαλβίδος. Η αγωγίμη λειτουργία εκτιμάται από την πρώιμη διαστολική διαμυτροειδική ροή, τη διαστολική ροή στις ΠΦ και της παραμόρφωσης του ΑΚ κατά την πρώιμη διαστολή.

Κεφάλαιο 2 - Παθοφυσιολογία της Κολπικής Μυοπάθειας

Η κολπική μυοπάθεια και η κλινική της σημασία περιγράφησαν για πρώτη φορά το 1972 από τους Nagle et al.[27] σε μια μελέτη μιας οικογενούς παθολογίας που αφορά τους κόλπους, με 1ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και υπερκοιλιακή ταχυκαρδία που εκφυλίζεται σε επίμονη κολπική ακινησία.

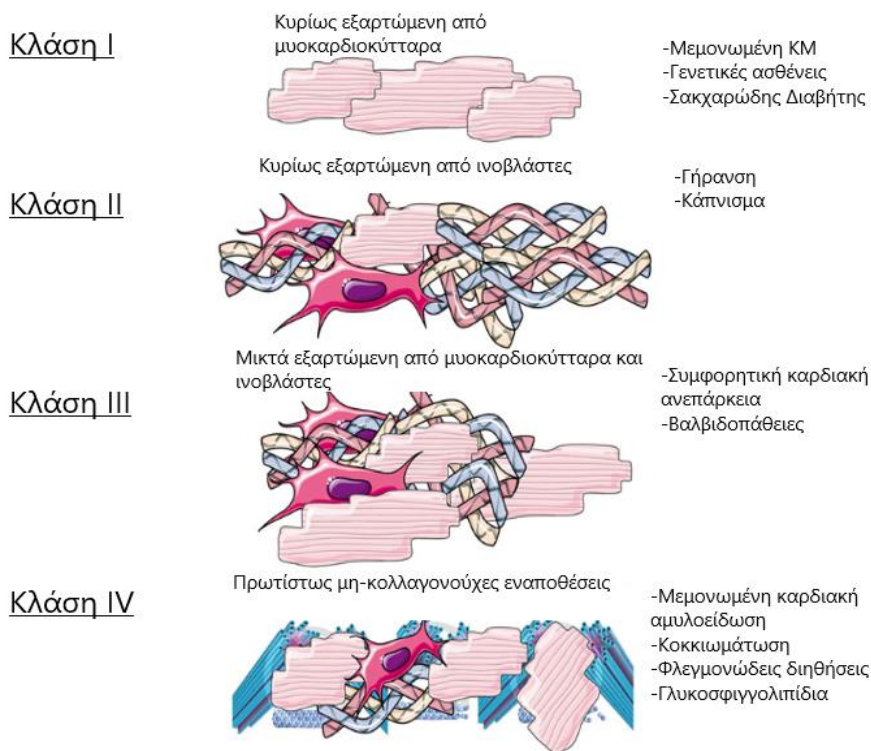
Πιο πρόσφατα, η European Heart Rhythm Association(EHRA), η Heart Rhythm Society(HRS), η Asia-Pacific Heart Rhythm Society(APHRS) και η Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia(SOLAECE) πρότειναν τον ακόλουθο ορισμό εμπειρογνομώνων για την κολπική μυοπάθεια :

“Κάθε σύμπλεγμα δομικών, αρχιτεκτονικών, συσταλτικών ή ηλεκτροφυσιολογικών αλλαγών που επηρεάζουν τους κόλπους, με τη δυνατότητα να παράγουν κλινικές εκδηλώσεις”[28].

Παθολογίες υψηλού επιπολασμού όπως η καρδιακή ανεπάρκεια(ΚΑ), η κολπική μαρμαρυγή(ΚΜ), η αρτηριακή υπέρταση(ΑΥ), ο σακχαρώδης διαβήτης(ΣΔ) και ορισμένες άλλες καταστάσεις όπως η γήρανση και η παχυσαρκία, είναι καλά τεκμηριωμένες αιτίες κολπικής αναδιαμόρφωσης. Αν και οι επαγόμενες από αυτά αλλαγές μοιράζονται πολλές ομοιότητες, υπάρχει μια σημαντική ιστοπαθολογική μεταβλητότητα του υποστρώματος μεταξύ των διαφορετικών κλινικών διαταραχών[28,29].

Κατά συνέπεια, προτάθηκε η ιστοπαθολογική ταξινόμηση κατά EHRA για την καλύτερη κατανόηση αυτών των διαφορών που μπορεί να επηρεάσουν την εξέλιξη της νόσου και την επακόλουθη αντιμετώπιση. Ωστόσο, αυτή η περιγραφική κατανομή δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την κλινική βαρύτητα ή την εξέλιξη της νόσου.

- Κλάση I : πρωταρχικά καρδιομυοκυτταρικές αλλαγές(μεμονωμένη ΚΜ, γενετικές ασθένειες, και ΣΔ)
- Κλάση II : κυρίως ινωτικές αλλαγές(καπνιστές και ηλικιωμένοι)
- Κλάση III : συνδυασμένη καρδιομυοκυτταρική παθολογία/ίνωση(ΚΑ, βαλβιδοπάθεια)
- Κλάση IV : κυρίως χωρίς διήθηση κολλαγόνου, με ή χωρίς καρδιομυοκυτταρικές αλλαγές(συσσώρευση αμυλοειδούς, λιπώδεις ή φλεγμονώδεις διηθήσεις)[28].



Εικόνα 2. Κλάσεις κολπικής μυοκαρδιοπάθειας[8].

Η κολπική αναδιαμόρφωση βασίζεται σε τρεις κύριους παθοφυσιολογικούς πυλώνες :

- τη δομική,
- την ηλεκτρική,
- και την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση.

Η κολπική δομική αναδιαμόρφωση χαρακτηρίζεται από αυξημένη διάμεση ίνωση και δομικές αλλαγές λόγω φλεγμονής, υπερφόρτωσης πίεσης ή όγκου, που οδηγούν σε αυξημένες κολπικές διαστάσεις[30,31]. Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της καρδιακής αναδιαμόρφωσης είναι η προοδευτική σύνθεση ινώδους ιστού στο μυοκάρδιο. Τόσο τα καρδιομυοκύτταρα όσο και η εξωκυττάρια μήτρα(EM), η οποία αποτελείται κυρίως από ίνες κολλαγόνου, μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στη μυοκαρδιακή αρχιτεκτονική που προκαλούνται από βιοχημικά, μηχανικά ή ηλεκτρικά ερεθίσματα[32-34]. Ενώ σε υγιή άτομα η ποσότητα των ινοβλαστών είναι σχετικά χαμηλή, σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις ο αριθμός τους αυξάνεται σημαντικά[32,35]. Ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών και η επακόλουθη υπερβολική παραγωγή EM προδιαθέτει για την εμφάνιση και διατήρηση ηλεκτρικών διαταραχών όπως η ανισοτροπία και ο μηχανισμός επανεισόδου[33,34].

Η ίνωση είναι ένας κοινός μηχανισμός βλάβης και τελικά ανεπάρκειας πολλών οργάνων. Έχουν περιγραφεί τέσσερα βήματα στον καταρράκτη της ίνωσης :

- έναρξη της αντίδρασης του σώματος στην αρχική προσβολή
- κυτταρική ενεργοποίηση
- αύξηση της εξωκυττάριας μήτρας

- και τελικά ανάπτυξη της ίνωσης με οργανική ανεπάρκεια[36].

Η ιστική βλάβη αρχικά οδηγεί σε μια αναγεννητική φάση όπου ο ιστός αντικαθίσταται από φυσιολογικά κύτταρα χωρίς βλάβη αλλά και σε στάδιο ίνωσης στο οποίο το φυσιολογικό παρέγχυμα αντικαθίσταται από ινοσυνδετικό ιστό[37]. Αυτή η δεύτερη φάση ρυθμίζεται από σύνθετες προφλεγμονώδεις κυττοκίνες και ένα κυτταροδιαμεσολαβούμενο σύστημα στο οποίο οι ινοβλάστες και οι μυοινοβλάστες συνθέτουν ινώδη ιστό[36,37].

Δυο τύποι ίνωσης εμφανίζονται στην καρδιά : η αντιδραστική ίνωση, η οποία εμφανίζεται στον περιαγγειακό χώρο και είναι παρόμοια με την ίνωση που παρατηρείται σε άλλους ιστούς, και η ίνωση αντικατάστασης, η οποία εμφανίζεται στη θέση όπου υπάρχει προηγούμενη απώλεια μυοκυττάρων. Αυτή η ινωτική αναδιαμόρφωση οδηγεί στη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία που παρατηρείται στην ΚΑ[38,39].

Προϊνωτικά σήματα

Η κολπική ίνωση προκύπτει από μια ποικιλία προσβολών που μοιράζονται κοινές ινοπολλαπλασιαστικές οδούς. Αρκετοί παράγοντες που προκαλούν προϊνωτικές αλλαγές συχνά λειτουργούν συντονισμένα στο κλινικό περιβάλλον. Η αγγειοτασίνη ΙΙ(ΑΤΙΙ) είναι ένα καλά μελετημένο προϊνωτικό μόριο, όπως και ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας TGF-β1. Άλλοι πιθανοί μεσολαβητές όπως ο αυξητικός παράγοντας προερχόμενος από αιμοπετάλια(PDGF) και ο αυξητικός παράγοντας συνδετικού ιστού έχουν γίνει πρόσφατα πεδίο ενδιαφέροντος.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης εμπλέκεται στη μυοκαρδιακή ίνωση στην υπερτασική καρδιοπάθεια, την ΚΑ, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την μυοκαρδιοπάθεια. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΚΜ, και η τοπικά παραγόμενη ΑΤΙΙ έχει συσχετιστεί με καρδιομυοκυτταρική απόπτωση και αντιδραστική διάμεση ίνωση. Αυξημένη παραγωγή ΑΤΙΙ σε ποντίκια με καρδιακά περιορισμένη υπερέκφραση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, προκαλεί έντονη κολπική διαστολή με εστιακή ίνωση και ΚΜ. Οι ενεργοποιημένες από μιτογόνο-πρωτεϊνικές κινάσες(MAPK) είναι επίσης σημαντικοί δυνητικοί μεσολαβητές των επιδράσεων της ΑΤΙΙ στη δομή των ιστών, και η αυξημένη δραστηριότητα αυτής της οδού μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη σύζευξη των χασματικών επικοινωνιών και την αγωγή τους ικανότητα.

Ο παράγοντας TGF-β1 είναι κεντρικός στον καταρράκτη της καρδιακής ίνωσης, για παράδειγμα ως κύριος διαμεσολαβητής των επιδράσεων της ΑΤΙΙ. Ο TGF-β1 δρα κυρίως μέσω της οδού SMAD για να διεγείρει την παραγωγή κολλαγόνου. Η στοχευμένη καρδιακή έκφραση του TGF-β1 προκαλεί εκλεκτική κολπική ίνωση, ετερογένεια αγωγιμότητας και ΚΜ. Η φυσιολογική κοιλιακή δομή και λειτουργία σε αυτό το μοντέλο, παρά την ίση υπερέκφραση TGF-β1, υποδηλώνει ότι : 1) ο TGF-β1 μπορεί να είναι βασικός μεσολαβητής της κολπικής ίνωσης, 2) η σχετιζόμενη με την ίνωση ΚΜ μπορεί να συμβεί ανεξαρτήτως κοιλιακής δυσλειτουργίας, και 3) υπάρχουν τοπικές διαφορές μεταξύ της δομικής αναδιαμόρφωσης, με τους κόλπους να είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην ίνωση. Η τελευταία ιδέα είναι συνεπής με την εντονότερη κολπική παρά κοιλιακή ίνωση που παρατηρείται σε πειραματική ΚΑ.

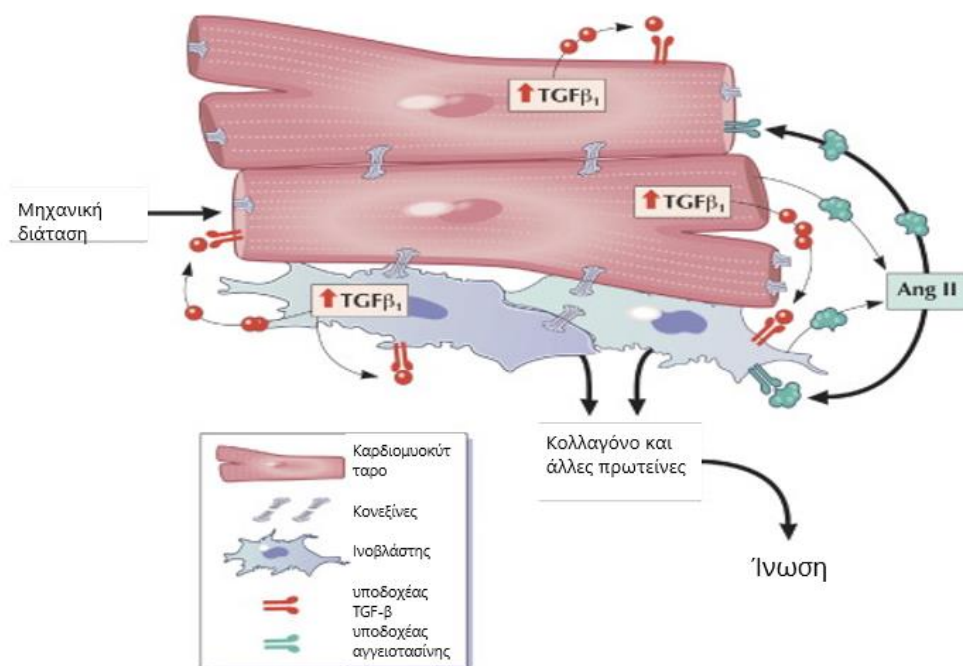
Ο PDGF εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο μυοκάρδιο καθ'όλη τη διάρκεια της ανάπτυξης και της ενηλικίωσης. Διεγείρει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση, τη διαφοροποίηση, και τη φυσιολογική λειτουργία των μεσεγχυματικών κυττάρων. Διαγονιδιακά ποντίκια με καρδιακή υπερέκφραση PDGF εμφανίζουν καρδιακή ίνωση ακολουθούμενη από διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και ΚΑ.

Κυτταρικοί μεσολαβητές

Η ίνωση προκύπτει όταν προινωτικοί παράγοντες δρουν στα καρδιακά κύτταρα, αυξάνοντας την παραγωγή κολλαγόνου χωρίς να υπάρχει αντισταθμιστική αποδόμηση αυτού. Τα καρδιομυοκύτταρα αντιπροσωπεύουν περίπου το 45% του κολλικού μυοκαρδίου κατ'όγκο, σε σύγκριση με περίπου 76% στις κοιλίες. Τα λοιπά κύτταρα πιστεύεται ότι αποτελούν περίπου το 70% των καρδιακών κυττάρων κατ'αριθμό : οι κολλο-κοιλιακές διαφορές στη σύνθεση αυτού του ετερογενούς πληθυσμού κυττάρων μπορεί να συμβάλλει στο μεγαλύτερο όγκο κολλικής εξωκυττάριας μήτρας σε σύγκριση με τις κοιλίες, ο οποίος αυξάνεται ακόμα παραπάνω σε περιπτώσεις κολλικής αναδιαμόρφωσης. Υπάρχει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των τύπων κυττάρων, ο πιο πολυάριθμος από τους οποίους είναι ο καρδιακός ινοβλάστης. Ο ινοβλάστης παραδοσιακά πιστευόταν ότι είναι ένας παθητικός παρευρισκόμενος στο μυοκάρδιο, αλλά πλέον αναγνωρίζεται ότι συμμετέχει ενεργά στη διαμόρφωση και απόκριση αυτού.

Η έκθεση σε ATII ή TGF-β1 επηρεάζει δραματικά τη λειτουργία του καρδιακού ινοβλάστη, αυξάνοντας τη σύνθεση και έκκριση πρωτεϊνών EM. Τόσο η παραγωγή ATII όσο και η έκφραση του AT1 υποδοχέα είναι αυξημένα κατά την αναδιαμόρφωση σε ινοβλάστες *in vivo*. Αυξήσεις σε ATII και ενεργοποιημένο TGF-β1 ενισχύουν αμοιβαία την παραγωγή του άλλου, και επάγουν την έκφραση πρόσθετων προινωτικών μορίων σε ινοβλάστες. Η μηχανική διάταση προκαλεί σύνθεση κολλαγόνου, μαζί με αυξημένη έκφραση ATII και TGF-β1 σε καρδιακούς ινοβλάστες, και έτσι η χρόνια κολλική διάταση μπορεί να συμβάλει στη δομική αναδιαμόρφωση και την εδραίωση ΚΜ. Εκτός από την προινωτική δράση, η μηχανική έκταση των ινοβλαστών μπορεί να ρυθμίσει άμεσα την ηλεκτρική δραστηριότητα των μυοκυττάρων, έναν δυναμικά προαρρυθμικό μηχανισμό που ονομάζεται μηχανοηλεκτρική ανάδραση.

Αν και τα καρδιομυοκύτταρα πιθανώς δεν συνθέτουν άμεσα κολλαγόνο, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη δομική αναδιαμόρφωση μέσω αλληλεπιδράσεων με γειτονικούς ινοβλάστες. Η μηχανική διάταση επάγει τη σηματοδότηση της MAPK μέσω άμεσης ενεργοποίησης των υποδοχέων AT1. Επιπλέον, η ATII δρα ως παρακρινικό/αυτοκρινές υπερτροφικό σήμα, ενώ καρδιομυοκυτταρική ανεπάρκεια και θάνατος προάγουν περαιτέρω τη χημειοταξία των ινοβλαστών[40].



Εικόνα 3. Αλληλεπίδραση καρδιομυοκυττάρου και ινοβλάστη – αυτοκρινικοί και παρακρινικοί μηχανισμοί δρουν ώστε να ενισχύσουν την ιστική ίνωση (Ang II, αγγειοτασίνη II – TGFβ1, τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας β)[41].

Η κολπική λειτουργική αναδιαμόρφωση συναντάται σε πολλές παθολογικές συστηματικές καταστάσεις και μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην κολπική λειτουργία ανεξαρτήτων του μεγέθους του ΑΚ[30,32]. Αυτή η δυσλειτουργία μπορεί να οφείλεται στην ανώμαλη διάδοση των ηλεκτρικών ερεθισμάτων που προέρχονται από διάφορα έκτοπα κέντρα στους κόλπους, στη μειωμένη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας με πολλαπλά κυκλώματα επανεισόδου και στη μυοκαρδιακή ίνωση που καθορίζει την ετερογένεια της αγωγής των παλμών.

Η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση διαμορφώνεται από ένα πολύπλοκο ηλεκτρικό υπόστρωμα και αλλαγές του ιοντικού μηχανισμού των κόλπων[42]. Παράγοντες οι οποίοι μπορούν να τροποποιήσουν το υπόστρωμα είναι διάφοροι και μπορούν να επηρεάσουν την ηλεκτροφυσιολογία του κολπικού μυοκαρδίου μέσω της μείωσης της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας, βράχυνση των ανερεθίστων περιόδων, ή της αλλαγής της συσταλτικότητας που προκαλείται από τα ιόντα ασβεστίου και τις εισροές καλίου στα μυοκύτταρα[30]. Η ανεπαρκής διαχείριση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου λόγω υπερφόρτωσης αυτού, μπορεί να επηρεάσει τη σύζευξη της διέγερσης των καρδιομυοκυττάρων προάγοντας την έκτοπη δραστηριότητα και την απόπτωση[43]. Οι πιο συχνά διαγνωσθείσες αρρυθμίες είναι οι υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες, όπως η ΚΜ και ο κολπικός πτερυγισμός[44].

Ένας ακόμα παράγοντας ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης είναι το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ)[43]. Τα γάγγλια του ΑΝΣ εντοπίζονται στην επιφάνεια της καρδιάς, κυρίως στην περιοχή των ΠΦ, προσαρμόζοντας τις κολπικές ηλεκτρικές ιδιότητες, και παίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αρρυθμιών όπως η ΚΜ. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η κολπική μυοπάθεια και η διάταση του ΑΚ που προκαλείται από την παχυσαρκία και την αποφρακτική άπνοια, μπορεί να οδηγήσει σε

αναδιαμόρφωση του ΑΝΣ, το οποίο είναι καθοριστικό στην παθογένεση των καρδιακών αρρυθμιών.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι πολλές μορφές κολπικής μυοκαρδιοπάθειας εδράζονται σε παθολογικό γενετικό υπόστρωμα. Τα διάφορα είδη γενετικών μεταλλάξεων μπορεί είτε να ευθύνονται καθ'αυτά για την κολπική μυοπάθεια ή συνδυασμός αυτών ο οποίος καθορίζει την εξέλιξη παραγόντων κινδύνου αυτής. Πρόσφατες μελέτες πάνω στο γονιδίωμα έχουν εντοπίσει μεταλλάξεις που επηρεάζουν κολπικές ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους όπως η καρδιακή συχνότητα, η διάρκεια του κύματος P, το διάστημα PR αλλά και ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους. Παραδείγματα γονιδίων, οι μεταλλάξεις των οποίων προκαλούν πρωτοπαθή κολπική μυοκαρδιοπάθεια περιλαμβάνουν τα NPPA, MYL4, SCN5A και LMNA[47].

Κεφάλαιο 3 - Διάγνωση της Κολπικής Μυοπάθειας

Μια ποικιλία τεχνικών έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της κολπικής μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένων του ΗΚΓ, βιοδεικτών, ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση τάσης, ηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση του ΑΚ, η αξονική τομογραφία καρδιάς και η μαγνητική καρδιάς.

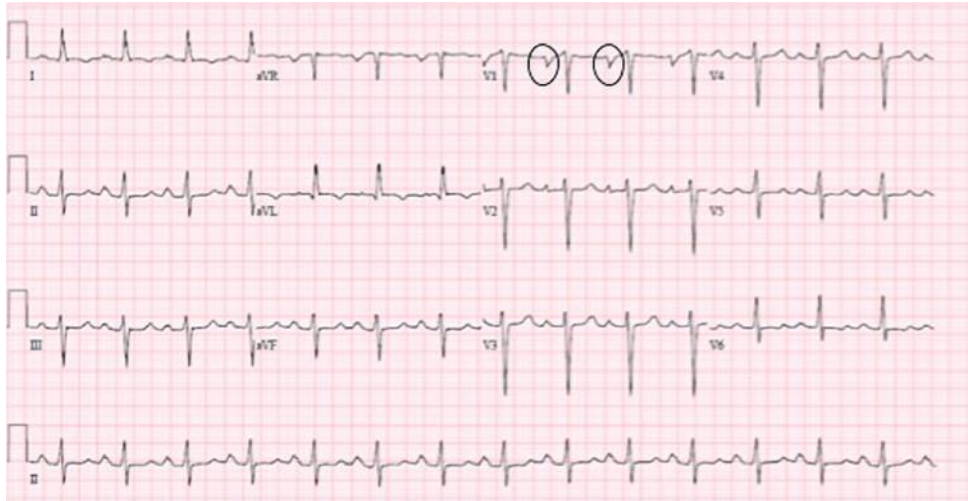
α. ΗΚΓ

Η ανάλυση του ΗΚΓ επιφανείας κατά τη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού είναι ένα άμεσα διαθέσιμο εργαλείο για την πρόβλεψη ανάπτυξης κολπικής μυοπάθειας και κολπικής μαρμαρυγής. Η τελική δύναμη του επάρματος P στην απαγωγή V1 (terminal force of P wave, PTFV1) κατά τη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με ανωμαλίες του LA, όπως η διάταση και ελαττώματα αγωγιμότητας[45]. Σε μια μεγάλη μελέτη κοορτής, PTFV1 > 0.06mm/s συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ (HR 1.91, 95% CI: [1.34-2.73], p < 0.001) και θνησιμότητα (HR 1.91, 95% CI [1.34-2.73], p < 0.001). Οι Ishida et al. Βρήκαν παρόμοιες προγνωστικές ιδιότητες του PTFV1 [46]. Επιπλέον το PTFV1 έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται ανεξάρτητα με κρυπτογενή, καρδιοεμβολικά, και ισχαιμικά εγκεφαλικά[51]. Γενικά, το κύμα P και οι παράμετροί του είναι μεγάλου ενδιαφέροντος για την μελέτη της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης των κόλπων. PTFV1 > 0.04mm/s, καθώς και διάρκεια κύματος P > 125ms και διασπορά κύματος P > 40ms, έχει αποδειχθεί ότι είναι προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής ΚΜ μετά από κατάλυση.

Τα ίδια τα κύματα f έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με το βαθμό διάτασης του ΑΚ και της μυοπάθειας. Το πλάτος του κύματος f συσχετίζεται με το μέγεθος του ΑΚ και τη χρονιότητα της ΚΜ (δηλαδή μεγάλα κύματα f στη χρόνια ΚΜ). Επιπλέον, οι ασθενείς με λεπτή ΚΜ είναι λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν υποτροπή ΚΜ μετά από καρδιοανάταξη σε σύγκριση με εκείνους που έχουν αδρή ΚΜ [48]. Η ανάλυση συχνότητας και τεχνικές επεξεργασίας σημάτων των κυμάτων f μπορούν να είναι προγνωστικές των κλινικών αποτελεσμάτων της ΚΜ, όπως η απάντηση στα αντιαρρυθμικά φάρμακα, η καρδιοανάταξη, και η κατάλυση. Επιπλέον, υψηλότερη κυρίαρχη συχνότητα του κύματος f έχει βρεθεί σε ασθενείς με χρόνια ΚΜ σε σύγκριση με την παροξυσμική, αν και αυτό μπορεί να οφείλεται σε ηλεκτροφυσιολογική ή/και δομική αναδιαμόρφωση καθώς η ΚΜ επιμένει [52]. Μια πρόσφατη μελέτη ασθενών που επισκέφθηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) με πρώτο επεισόδιο ΚΜ, δε βρήκε διαφορά στην κυρίαρχη συχνότητα μεταξύ των δυο τύπων ΚΜ [53].

Πιο πρόσφατα, οι Müller-Edenborn et al. διεξήγαγαν μελέτη ασθενών με θρόμβο στο ωτίο του αριστερού κόλπου ώστε, μεταξύ άλλων, να διερευνήσουν και να σταδιοποιήσουν την μυοκαρδιοπάθεια του αριστερού κόλπου χρησιμοποιώντας ανάλυση ενισχυμένου κύματος P (amplified P wave, APW). Εκεί φάνηκε ότι μεγαλύτερη διάρκεια APW σχετιζόταν με αυξημένο ρίσκο για εμφάνιση ΚΜ ενώ διαπιστώθηκε, επίσης, από ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα, συσχέτιση μεταξύ APW και περιοχών χαμηλής τάσης [49].

Τέλος, σε μια μελέτη πάνω σε 613 ασθενείς με HFpEF, η οποία χρησιμοποίησε ηλεκτροκαρδιογραφική ανάλυση από τεχνητή νοημοσύνη για την εξαγωγή πιθανότητας ανάπτυξης ΚΜ, διεπίστωσε ότι για κάθε 10% αύξηση της πιθανότητας, από την τεχνητή νοημοσύνη, για ανάπτυξη ΚΜ, υπήρχε 31% υψηλότερο ρίσκο νεο-εμφανισθείσας ΚΜ σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και χωρίς προηγούμενη ΚΜ [50].



Εικόνα 4. Τα κυκλωμένα κύματα P δείχνουν μεγάλη τελική δύναμη στην απαγωγή V1[48].

β. Βιοδείκτες

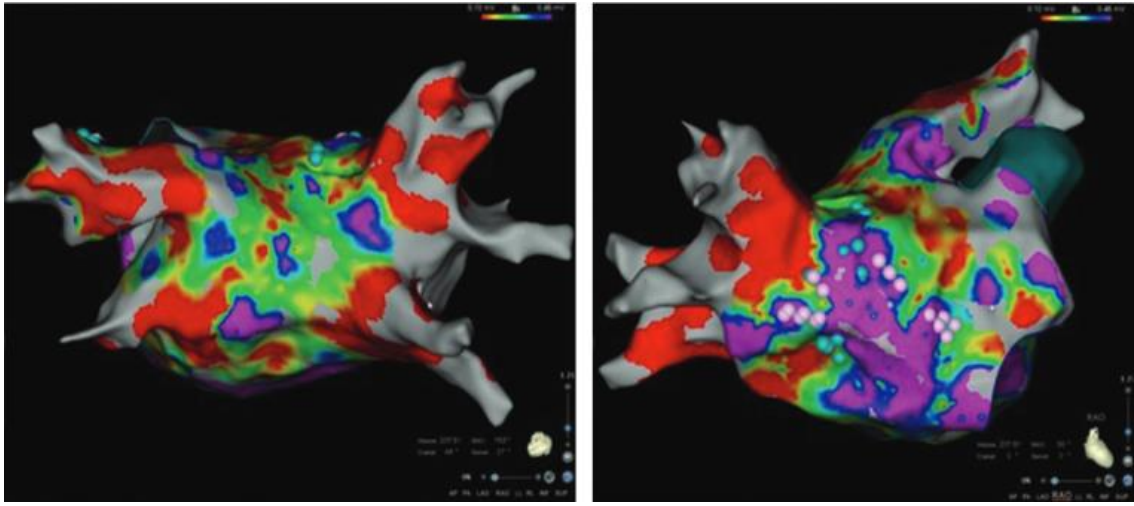
Οι βιοδείκτες και η παθοφυσιολογία γύρω από αυτούς μπορεί να παρέχει μια εικόνα για την κολπική μυοπάθεια και τις επιπλοκές αυτής. Βιοδείκτες οι οποίοι έχει βρεθεί πως σχετίζονται με μυοκαρδιακή βλάβη και επίσης με την ανάπτυξη ΚΜ και άλλων δυσμενών καταστάσεων περιλαμβάνουν την CRP, την ιντερλευκίνη-6, τον TGF-β1, τη τροπονίνη και το NT-proBNP. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο TGF-β1 ορού είναι μέρος της παθογένεσης της ίνωσης, έχει θετική συσχέτιση με περιοχές χαμηλής ενδοκαρδιακής κολπικής τάσης συμβατές με ίνωση ($r^2=0.93$, $p<0.001$)[54], και είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για υποτροπή ΚΜ μετά από κατάλυση[54]. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα της φλεγμονώδους κυτοκίνης CRP έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής μετά από καρδιοανάταξη[55]. Η μείωση της επίδρασης του RAAS που οδηγεί στη μυοπάθεια, ίσως αντικατοπτρίζεται στο γεγονός ότι τα χαμηλότερα επίπεδα αλδοστερόνης συσχετίζονται με μεγαλύτερης διάρκειας διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά την καρδιοανάταξη[56,57]. Στην περίπτωση του κολπικού πεπτιδίου NT-proBNP και της τροπονίνης, η μελέτη Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) έδειξε μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα και θνητότητα κατά την περίοδο παρακολούθησης σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα αυτών. Ομοίως, η μελέτη Aristotle έδειξε ότι αυξημένα επίπεδα τροπονίνης σχετίζονται σημαντικά με υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού και συστηματικής εμβολής[58]. Επιπλέον κάποιες μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας (MMP), οι οποίες εκκρίνονται από διάφορα είδη κυττάρων, όπως οι ινοβλάστες και τα καρδιομυοκύτταρα, συμμετέχουν στην αποδόμηση των ινών κολλαγόνου, ενώ μελέτες έχουν δείξει ποσοτική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων MMP στο αίμα και ιστολογικά αποδεδειγμένης ίνωσης[59]. Διάφορα miRNAs (όπως τα miR21 και miR133a), τα οποία είναι μικρά RNA κάτω των 30 νουκλεοτιδίων και δρουν ως μεταμεταφραστικοί ρυθμιστές γονιδιακής έκφρασης, έχουν βρεθεί πως παίζουν ρόλο στην κολπική αναδιαμόρφωση και ίνωση. Τα επίπεδα τους στο αίμα είναι γενικά σταθερά λόγω της σύνδεσής τους με λιποπρωτεΐνες που προλαμβάνουν την αποδόμηση τους, οπότε η ανίχνευση και ποσοτικοποίησή τους θα μπορούσε χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης[60]. Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη κυκλοφορούντων βιοδεικτών οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένη διάμεση ίνωση του μυοκαρδίου, σημείωσε συσχέτιση τόσο για ανάπτυξη ΚΜ όσο και για υποτροπή ΚΜ μετά από κατάλυση[61].

Εργαστηριακή παράμετρος	Αυξορύθμιση σχετίζεται με επίπτωση ΚΜ	Συσχετίσεις
Αλδοστερόνη	↑	ΚΜ, υποτροπή ΚΜ μετά από καρδιοανάταξη
Δ-διμερή	↑	Θρομβοεμβολικά συμβάντα σε ασθενείς με ΚΜ
Ενδοθηλίνη-1	↑	Μη φυσιολογικοί ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι
IL-6	↑	ΚΜ, φορτίο ΚΜ
MMP-9	↑	ΚΜ, φορτίο ΚΜ
NT-proANP	↑	Περιοχές χαμηλής τάσης στην ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση
NT-proBNP	↑	ΚΜ, φορτίο ΚΜ, μη φυσιολογικοί ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι
TGF-β1	↑	ΚΜ, φορτίο ΚΜ, υποτροπή ΚΜ μετά από καρδιοανάταξη, περιοχές χαμηλής τάσης στην ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση
Τροπονίνη I	↑	Μη φυσιολογικοί ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι

Πίνακας 1. Επιλεγμένοι βιοδείκτες σχετιζόμενοι με μυοπάθεια του ΑΚ, ΚΜ και θρομβοεμβολικά συμβάντα[62].

γ. Ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση τάσης

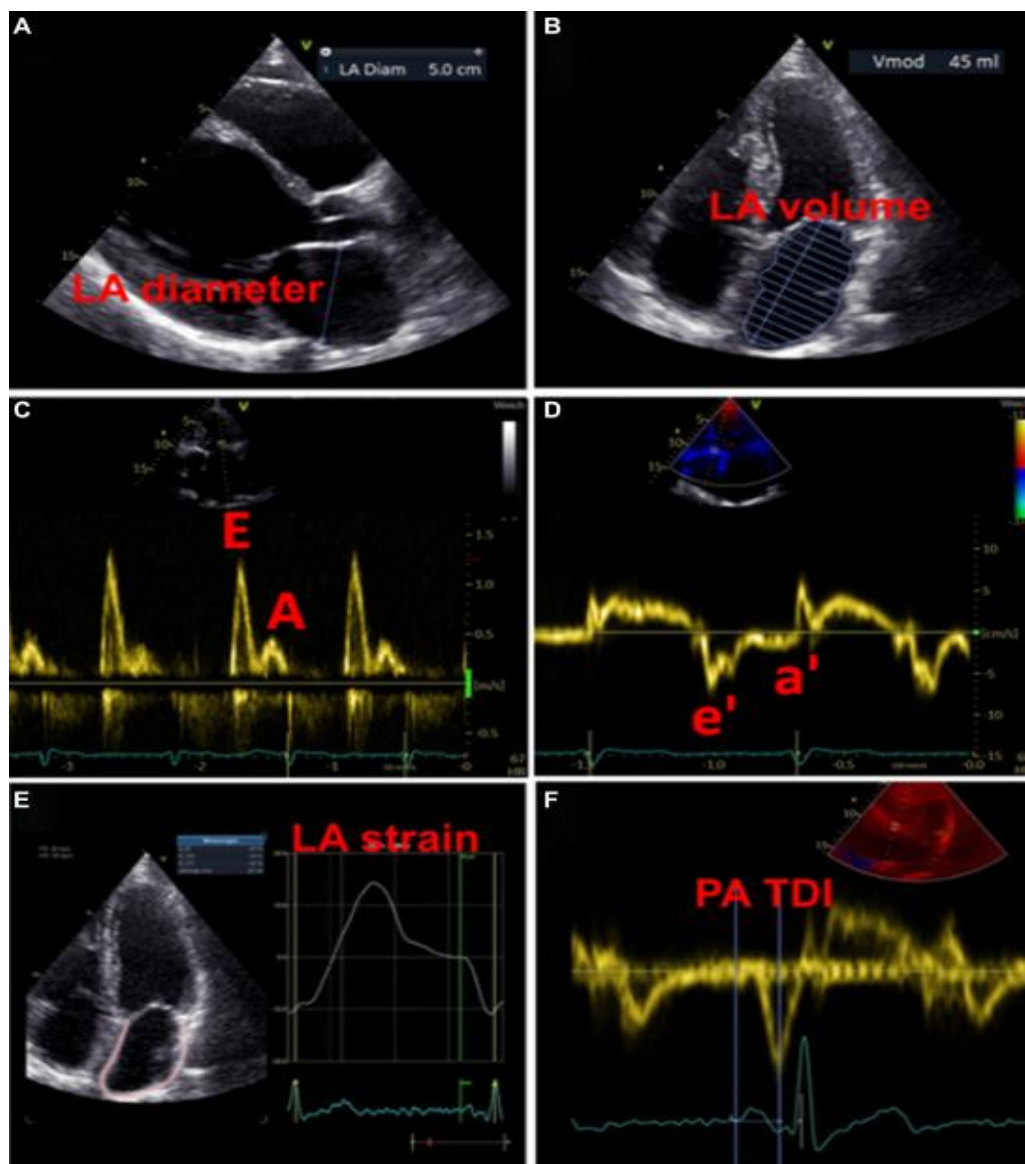
Η ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση τάσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υπόκεινται σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη πριν από επεμβάσεις κατάλυσης, για την αναγνώριση του αρρυθμιολογικού υποστρώματος. Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΚΜ έχουν μεγαλύτερο φορτίο περιοχών χαμηλής τάσης (<0.5 mV) τα οποία μπορεί να αντιπροσωπεύουν περιοχές ίνωσης, ενώ οι ασθενείς με μεγάλο φορτίο προ κατάλυσης είναι πιθανότερο να υποτροπιάσουν[63]. Το φορτίο περιοχών χαμηλής τάσης έχει επίσης συνδυαστεί με ασθενείς με υψηλότερα CHA₂DS₂-VASc score (και άρα μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου[64] αλλά και μεμονωμένα με παράγοντες κινδύνου θρομβοεμβολής όπως η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η περιοχή του ΑΚ και ο όγκος του ΑΚ[65,66]. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει ο εντοπισμός των περιοχών χαμηλής τάσης, οι οποίες συνήθως βρίσκονται στα πρόσθια τμήματα του αριστερού κόλπου, καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μια προσωποποιημένη στρατηγική κατάλυσης σε κάθε ασθενή[62].



Εικόνα 5. Ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση τάσης ασθενούς με χρόνια ΚΜ, προ κατάλυσης(οι κόκκινες περιοχές αφορούν περιοχές χαμηλής τάσης, ενώ οι μωβ φυσιολογικής)[67].

δ. Ηχοκαρδιογραφία

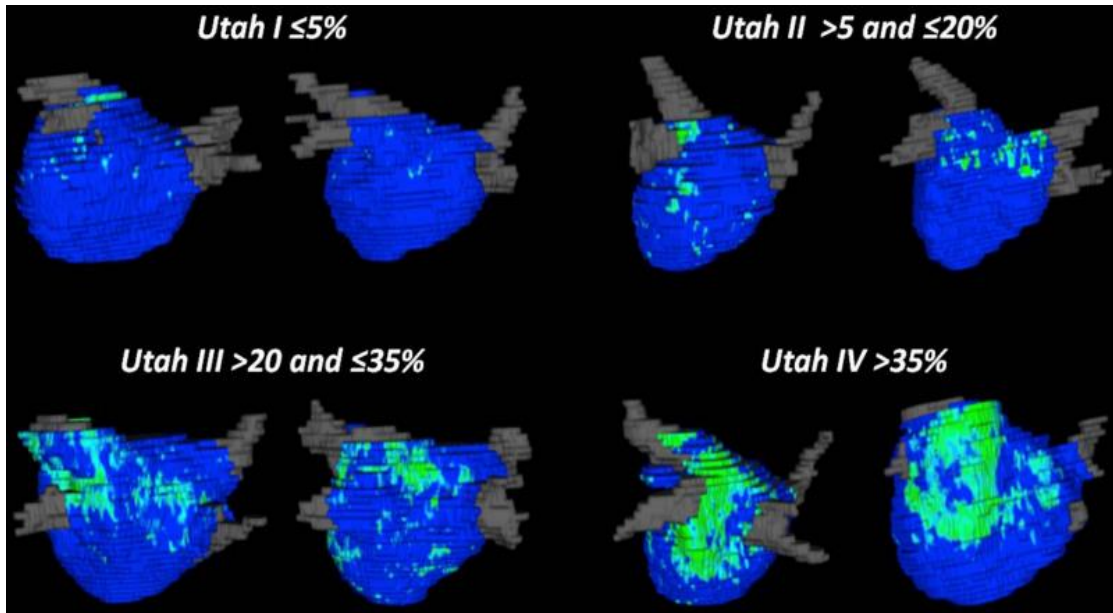
Η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία επιτρέπει την εύκολη ποσοτικοποίηση παραμέτρων του ΑΚ, όπως η διάμετρος(LAd), ο όγκος και ο δείκτης όγκου(LAVI). Μια μετα-ανάλυση διαπίστωσε συσχέτιση μεταξύ τόσο αυξημένης διαμέτρου όσο και δείκτη όγκου του ΑΚ και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ιδίως σε νέους ασθενείς χωρίς ιστορικό ΚΜ[68]. Επιπλέον, η χρήση παλμικού όσο και ιστικού Doppler δίνει τη δυνατότητα λειτουργικής μελέτης του ΑΚ. Φαίνεται πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του λόγου E/E' και των περιοχών χαμηλής τάσης στη χαρτογράφηση[69], ενώ αυξημένος E/A και κινδύνου για ΚΜ[70]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μέτρηση του PA-TDI, διάστημα μεταξύ της έναρξης του επάρματος P στο ΗΚΓ και a' στο ιστικό Doppler, αύξηση του οποίου σχετίζεται με νεο-εμφανισθείσα ΚΜ, μετεγχειρητική ΚΜ και υποτροπή της ΚΜ μετά από παρεμβάσεις ελέγχου του ρυθμού[71]. Για την καλύτερη απεικόνιση και μελέτη του ωτίου χρησιμοποιείται η διοισοφάγεια ηχοκαρδιογραφία, ενώ η 3D και 4D έχουν βελτιώσει την ογκομέτρηση του ακ και έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες καθορισμού της μυοπάθειας του ΑΚ μέσω παθολογικής καθυστερημένης ενίσχυσης στο τοίχωμα του ΑΚ[62]. Τα τελευταία χρόνια, δημοφιλής μέθοδος έχει καταστεί η speckle-tracking ηχοκαρδιογραφία. Η παραμόρφωση και ο ρυθμός παραμόρφωσης του ΑΚ παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργική αναδιαμόρφωση του κόλπου, ανιχνεύοντας πρώιμα την μυοκαρδιακή παραμόρφωση εκτιμώντας την ιστική κίνηση[62]. Μειωμένη παραμόρφωση ΑΚ έχει συσχετιστεί με μειωμένη ενδοτικότητα και αυξημένη ίνωση του κόλπου[72], ενώ σε μια μελέτη ασθενών μετά από STEMI, η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η ολική επιμήκης παραμόρφωση είναι ανεξάρτητος παράγοντας για την ανάπτυξη ΚΜ(HR 1.12, 95% CI [1-1.25], p=0.042, για κάθε 1% μείωσης)[73]. Τέλος, η ηχοκαρδιογραφία ιχνηλάτησης δεσμίδων επιτρέπει τον προσδιορισμό της παραμόρφωσης σε κάθε τοίχωμα του κόλπου, εξειδικεύοντας έτσι τις μετρήσεις και τα εξαγόμενα δεδομένα για κάθε πληθυσμό ασθενών. Για παράδειγμα, μειωμένη επιμήκης παραμόρφωση στο πλάγιο τοίχωμα του ΑΚ έχει βρεθεί ότι είναι πρόδρομος υποτροπής ΚΜ μετά από κατάλυση[74].



Εικόνα 6. Παραδείγματα ηχοκαρδιογραφικών μετρήσεων για την ανίχνευση LACM(απεικόνιση μέτρησης διαμέτρου(LA diameter) και όγκου(LA volume) αριστερού κόλπου, κυμάτων E, e', A, a' και ολικής διάρκειας κοιλιακής αγωγιμότητας(PA-TDI) στο ιστικό Doppler και παραμόρφωσης αριστερού κόλπου(LA strain) [62].

ε. Αξονική τομογραφία καρδιάς

Με τη χρήση της αξονικής τομογραφίας(CT), μπορούμε να συλλέξουμε υψηλής ποιότητας και ακρίβειας δεδομένα σχετικά με την κοιλιακή ογκομέτρηση. Μάλιστα έχει διαπιστωθεί μεγάλη συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων LAVI αλλά και παραμόρφωσης από CT και ηχοκαρδιογραφία ιχνηλάτησης δεσμίδων. Η CT θα μπορούσε να αποτελέσει εναλλακτική όταν υπάρχει αντένδειξη για χρήση MRI, με την εξαγωγή του λόγου εξασθένησης εικόνας, ο οποίος προβλέπει τις περιοχές χαμηλής τάσης στην ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση. Τέλος, τα τελευταία χρόνια, με τη χρήση PET-CT διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της δράσης της κοιλιακής ^{18}F -φλουοροδοξυγλυκόζης, προηγούμενου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και μυοκαρδιοπάθεια του ΑΚ σε άτομα χωρίς ΚΜ[62].



Εικόνα 7. Stage I-IV στο Utah Stage Model, ανάλογα με το ποσοστό καθυστερημένης ενίσχυσης γαδολινίου στη MRI[80].

στ. Μαγνητική τομογραφία καρδιάς

Μια από τις σημαντικότερες και ακριβέστερες τεχνικές μελέτης της κοιλιακής αναδιαμόρφωσης και πρόβλεψης του ινωτικού υποστρώματος αυτής είναι η μαγνητική καρδιάς, η οποία όχι μόνο παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον όγκο του ΑΚ και την παραμόρφωσή του, αλλά τα τελευταία χρόνια με τη τεχνική της μαγνητικής τομογραφίας καθυστερημένης ενίσχυσης (delayed-enhancement MRI, DE-MRI) έχει καταστεί μέθοδος κλειδί για την ανίχνευση κοιλιακής ίνωσης. Για την ποσοτικοποίηση της κοιλιακής ίνωσης, έχει εδραιωθεί το Utah stage model[48]. Η αξιοπιστία και ακρίβεια της DE-MRI στη διάγνωση της κοιλιακής μυοπάθειας έχει στηριχτεί σε πληθώρα δεδομένων, τα οποία επαληθεύονται και με άλλες μεθόδους. Σημαντική συσχέτιση υπάρχει μεταξύ DE-MRI και χειρουργικών βιοψιών, για κοιλιακή ίνωση και αυξημένο ολικό λίπος στον ΑΚ[75], ενώ ουλώδεις περιοχές στον ΑΚ αναγνωρισμένες με τη μέθοδο DE-MRI έχουν συσχετιστεί και με περιοχές χαμηλής τάσης[76]. Σε ανάλυση δεδομένων ασθενών με προηγούμενα εγκεφαλικά και ασθενών υψηλού κινδύνου για εγκεφαλικό, όπως αυτό αποτυπώνεται με ένα υψηλό CHA2DS2-VASc score, διαπιστώθηκε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ίνωσης στον ΑΚ με τη χρήση DE-MRI[77]. Ακόμα μεγαλύτερο κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη από τους Tandon et.al, στην οποία μελετήθηκε η κοιλιακή ίνωση μεταξύ 10 ασθενών με ESUS, 10 μάρτυρες και 10 ασθενείς με ΚΜ, κατά οι ασθενείς με ESUS είχαν παρόμοια ποσοστά κοιλιακής ίνωσης με τους ασθενείς με ΚΜ και περισσότερο από τους μάρτυρες, θέτοντας έτσι ακόμα περισσότερους προβληματισμούς σχετικά με την αναγκαιότητα χρήσης αντιπηκτικής αγωγής για πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πρόληψη σε ασθενής με υψηλή κοιλιακή ίνωση[78]. Η μελέτη DECAAF πάνω σε 329 ασθενείς, στην οποία εκτιμήθηκε η επίδραση της ίνωσης του ΑΚ μετά από κατάλυση ΚΜ, η οποία έδειξε ότι η έκταση της ίνωσης σχετίζεται σημαντικά με την υποτροπή της αρρυθμίας[79]. Τέλος, επιπλέον δεδομένα, ιδίως πάνω στη λειτουργική αναδιαμόρφωση, μπορεί να παρέχει η 4D-MRI, με την ακριβέστερη εκτίμηση των καρδιαγγειακών αιματικών ροών.

Κεφάλαιο 4 – Κολπική μυοπάθεια και θρομβοεμβολικός κίνδυνος

Είναι η κοινή αντίληψη, ότι η κολπική μαρμαρυγή είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, κυρίως αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η ίδια η αρρυθμία είναι αυτή που κεντρίζει το κλινικό ενδιαφέρον και με βάση την ύπαρξή της, συνεπικουρούμενη από τη χρήση του CHA2DS2-VASc score, χορηγείται αντιθρομβωτική αγωγή εκεί που ενδείκνυται. Με βάση τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, άνδρες με σκορ \geq 1 και γυναίκες με score \geq 2 είναι υποψήφιοι για χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγή για πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου. Παρόλα αυτά, σε μια μεγάλη κοορτή ασθενών, το CHA2DS2-VASc score βρέθηκε να έχει μέτρια προγνωστική αξία, σημειώνοντας μια στατιστική C που είναι μόνο 0.67[81]. Επίσης, είναι γνωστό ότι 1/3 όλων των ισχαιμικών εγκεφαλικών είναι κρυπτογενή, ή αλλιώς χαρακτηριζόμενα, ως εμβολικά εγκεφαλικά αγνώστου προελεύσεως(ESUS)[82]. Γίνεται κατανοητό, ότι υπάρχει χώρος προς κατανόηση του κολπικού υποστρώματος και διαλεύκανση του πλήρους ρόλου της θρομβογενούς ινωτικής κολπικής μυοπάθειας στην εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, εν τη κλινική παρουσία ή μη κολπικής μαρμαρυγής.

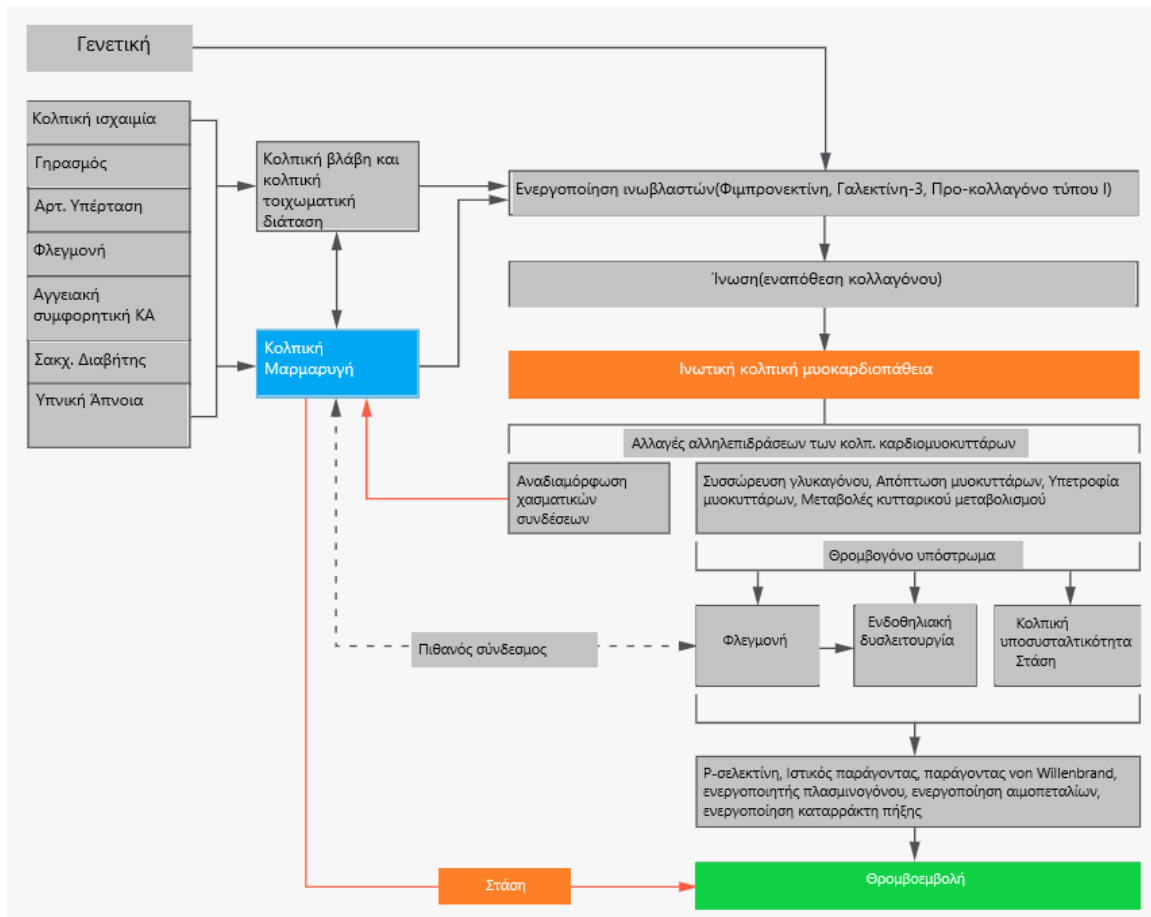
	Κατάσταση	Βαθμοί
C	(Congestive heart failure) Καρδιακή ανεπάρκεια	1
H	(Hypertension) Υπέρταση, δηλ. ΑΠ: 140/90 mmHg (ή θεραπευόμενη με φάρμακα υπέρταση)	1
A ₂	(Age) Ηλικία \geq 75 years	2
D	(Diabetes) Σακχαρώδης διαβήτης	1
S ₂	(Stroke) προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο (μόνιμο ή παροδικό) ή θρομβοεμβολή	2
V	(Vascular disease) Αγγειακή νόσος (πχ περιφερική αρτηριοπάθεια, έμφραγμα μυοκαρδίου παθήσεις αορτής)	1
A	(Age) Ηλικία 65 έως 74	1
Sc	(Sex category) Γυναικείο φύλο	1

Πίνακας 2. CHA2DS2-VASc score[83]

Οι μηχανισμοί της θρομβογένεσης που προκαλείται από την κολπική μυοπάθεια και την κολπική μαρμαρυγή περιλαμβάνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τις παθολογικές ροές στο ωτίο του ΑΚ, προθρομβωτικές ιδιότητες του αίματος, φλεγμονή, νευροορμονικούς παράγοντες, αλλά και δομική παθολογία του κολπικού μυοκαρδίου. Οι προαναφερθέντες παράγοντες συντελούν στην ίνωση και το υπόστρωμα των κολπικών αρρυθμιών, της δομικής, συσταλτικής και ηλεκτροφυσιολογικής αναδιαμόρφωσης που ενισχύουν την θρομβογένεση.

α. Δομική και λειτουργική κολπική αναδιαμόρφωση

Η κολπική δομική αναδιαμόρφωση και δυσλειτουργία συχνά συμβαίνουν εν τη παρουσία κολπικής αρρυθμίας. Πράγματι, σε μοντέλα ζώων, η ταχεία κολπική βηματοδότηση προκάλεσε κολπική ίνωση και, αντιστρόφως, αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από κατάλυση ΚΜ οδήγησε σε μείωση του όγκου το ΑΚ[85]. Αλλά δεν είναι μόνο η αρρυθμογένεση, ο σύνδεσμος μεταξύ των δυο. Παρατεταμένες αλλαγές στην κολπική πίεση σχετίζονται με λειτουργικές ανωμαλίες που αναφέρονται και στις τρεις φάσεις της κολπικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, η μειωμένη παραμόρφωση ΑΚ προέβλεψε την επακόλουθη εμφάνιση ΚΜ μετά από κρυπτογενές εγκεφαλικό[86].



Διάγραμμα 1. Ινωτική κολπική μυοκαρδιοπάθεια - συσχέτιση με την ΚΜ και σύνδεση με τη θρομβοεμβολή[84].

Όμως, δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες έχουν περιγραφεί και εν τη απουσία ΚΜ. Αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού από ΚΜ, είτε μετά από καρδιοανάταξη ή κατάλυση, οδηγεί σε υπολειπόμενη λειτουργική δυσλειτουργία του ΑΚ. Αυτόματη ηχοαντίθεση (spontaneous echo contrast), ενδεικτική υψηλού ρίσκου θρομβοεμβολικών επεισοδίων, επιμένει για μέχρι 3 μήνες μετά την καρδιοανάταξη, ενώ η ύπαρξή της έχει δειχθεί πως προβλέπει ανεξάρτητα τη θρομβοεμβολή[87]. Η αύξηση των διαστάσεων του ΑΚ σχετίζεται με μια διαβαθμισμένη αύξηση κινδύνου για εγκεφαλικό και για επανεμφάνιση κρυπτογενούς εγκεφαλικού[88]. Ακόμα και σε ασθενείς με ESUS χωρίς ΚΜ, οι οποίοι μελετήθηκαν με MRI, διαπιστώθηκαν ανάλογα ποσοστά κολπικής ίνωσης σε σχέση με ασθενείς με ΚΜ.

Τέλος, το ωτίο του ΑΚ, το οποίο περιπλέκεται ξεχωριστά στη θρομβογένεση και τα εμβολικά εγκεφαλικά, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Έχει βρεθεί με τη χρήση MRI, πως η μορφολογία δίκην κουνουπιδιού του ωτίου, σχετίζεται με οκταπλάσια αύξηση του κινδύνου για εγκεφαλικά επεισόδια, ανεξαρτήτως ΚΜ[89]. Αλλά και δεδομένα από μελέτη με χρήση διοισοφάγειας υπερηχογραφίας, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, βρήκαν ότι ταχύτητες κένωσης του ωτίου του $<0.2\text{cm/s}$ σχετίστηκαν ανεξάρτητα με θρόμβους του ωτίου του ΑΚ και αύξηση κινδύνου για εμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο (RR, 2.6: P=0.02)[90].

β. Ηλεκτροκαρδιογραφικοί και ηλεκτροανατομικοί δείκτες αναδιαμόρφωσης στη θρομβοεμβολή

Αφήνοντας στην άκρη την εύκολα διαγνώσιμη αρρυθμία της ΚΜ, ενδιαφέρον παρουσιάζουν άλλοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί και ηλεκτροανατομικοί δείκτες κολπικής μυοπάθειας, και η συσχέτισή τους με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής. Συγκεκριμένα, μεγάλο φορτίο έκτακτων κολπικών συστολών (ΕΚΣ) έχει φανεί ότι σχετίζεται με δυσμενή κολπική αναδιαμόρφωση, δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες, αλλά και αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Πράγματι, για CHA2DS2-VASc score 2 και άνω, υπερβολικό φορτίο ΕΚΣ και ΚΜ φαίνεται να έχουν τον ίδιο κίνδυνο για εγκεφαλικό[90].

Άλλοι προαναφερθέντες παράμετροι κολπικής μυοπάθειας όπως το PTFV1 και η καθυστέρηση της μεσοκολπικής αγωγιμότητας, έχουν συσχετιστεί με εγκεφαλικά επεισόδια σε μεγάλες μελέτες κοορτής[91]. Προ-μαρμαρυγικοί ηλεκτροκαρδιογραφικοί παράγοντες όπως το PTFV1 μπορεί να αναπαριστούν μια πρώιμη ένδειξη κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης, η οποία συνδέεται με αυξημένο ρίσκο θρομβογένεσης.

Τέλος, είναι σαφές ότι όμοια με τους ασθενείς με ΚΜ, οι ασθενείς με παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή σε φλεβοκομβικό ρυθμό, παρουσιάζουν στοιχεία κολπική αναδιαμόρφωσης. Έτσι, η αυξημένη ηλικία και η υπέρταση σχετίζονται με παρατεταμένους χρόνους κολπικής αγωγής και διάχυτες περιοχές χαμηλής τάσης, ευρήματα τα οποία ενισχύουν τη θεώρηση ότι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου πέραν της ΚΜ, ενισχύουν τη σύνδεση μεταξύ κολπικής μυοπάθειας και θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

γ. Κολπικοί βιοδείκτες και θρομβοεμβολή

Διάφοροι βιοδείκτες έχουν συσχετισθεί με μυοκαρδιακό στρες, φλεγμονή, ίνωση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και υπερπηκτικότητα τόσο στην ΚΜ όσο και στα εγκεφαλικά επεισόδια.

Βιοδείκτες	Περιγραφή βιοδείκτη	KM	ΑΕΕ(Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)
<i>Μυοκαρδιακή διάταση</i> ➤ BNP ➤ ANP	Νατριουρητικά πεπτιδία	✓ ✓	✓ ✓
<i>Μυοκαρδιακή βλάβη</i> ➤ Τροπονίνη	Υπομονάδες της τροπονίνης οι οποίες ρυθμίζουν τη σύσπαση των μυοκαρδιοκυττάρων	✓	✓
<i>Φλεγμονή</i> ➤ IL-6 ➤ CRP	Προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη Πρωτεΐνη οξείας φάσης	✓ ✓	✓ ✓
<i>Ίνωση</i> ➤ TGFβ1 ➤ Gal-3 ➤ FGF-23	Σηματοδοτικό μόριο εκκρινόμενο από διάφορα φλεγμονοκύτταρα που προωθούν την εναπόθεση κολλαγόνου Λεκτίνη που δεσμεύει β-γαλακτοσίδη και στρατολογεί ινοβλάστες Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών	✓ ✓ ✓	✓ ✓ -
<i>Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία</i> ➤ ADMA ➤ vWF	Ανταγωνιστικός αναστολέας συνθάσης νιτρικού οξειδίου Προθρομβωτική πολυμερής γλυκοπρωτεΐνη	✓ ✓	✓ ✓
<i>Υπερπηκτικότητα</i> ➤ δ-διμερή ➤ Ινωδογόνο	Προϊόν αποικοδόμησης ινώδους Αιμοστατική πρόδρομη γλυκοπρωτεΐνη του ινώδους	✓ ✓	✓ ✓

Πίνακας 3. Βιοδείκτες, KM και εγκεφαλικά επεισόδια[92].

Είναι γνωστό ότι αύξηση νατριουρητικών πεπτιδίων και τροπονίνης στην KM, έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού, επιφέροντας δωδεκαπλάσιο και τριπλάσιο αύξηση στον κίνδυνο για καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά. Μεγάλο ενδιαφέρον όμως προκαλεί ότι ακόμα και μετά την αναγωγή με βάση την παρουσία ή μη KM, τα νατριουρητικά πεπτιδία και η τροπονίνη σχετίζονταν σημαντικά με τα ισχαιμικά εγκεφαλικά[93].

Ομοίως, δείκτες φλεγμονής όπως η CRP και η IL-6 είναι καλά μελετημένοι δείκτες συστηματικού οξειδωτικού στρες και φλεγμονής, οι οποίοι σχετίζονται τόσο με την KM όσο και με τα εγκεφαλικά επεισόδια. Σε ηλεκτροανατομικές μελέτες ασθενών με KM, οι ασθενείς με αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες όπως η CRP και η IL-6, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερους ΑΚ[93], ενώ μια μετα-ανάλυση 9 προοπτικών μελετών κατέδειξε γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CRP και της εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, η οποία μάλιστα παραμένει σημαντική ακόμα και αν λάβουμε

υπόψιν το ιστορικό ΚΜ και παραδοσιακούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Παρόμοια δεδομένα ελήφθησαν και για άλλους γνωστούς παράγοντες καρδιακής ίνωσης όπως η TGF-β και η γαλεκτίνη-3, τα οποία σχετίζονται ανεξάρτητα με την ίνωση του ΑΚ, ενώ η TGF-β σχετίστηκε και με εγκεφαλικά όταν συνυπάρχει φλεγμονή[94].

Τέλος, όσον αφορά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την υπερπηκτικότητα που παρατηρείται τόσο σε ασθενείς με ΚΜ όσο και αυτούς χωρίς ΚΜ, προθρομβωτικοί παράγοντες όπως ο παράγοντας von Willenbrand(VWF) βρέθηκε σημαντικά αυξημένος σε ασθενείς με ΚΜ, ενώ ακόμα και εν τη απουσία της αρρυθμίας, σε υπερφόρτωση πίεσης στα κολπικά ωτία βρέθηκε πως προβλέπει ανεξάρτητα την εμφάνιση θρόμβου του ωτίου. Επιπλέον, τα επίπεδα του VWF σχετίζονται και με την έκταση του επικαρδιακού λίπους, το οποίο όπως προαναφέρθηκε είναι αυξημένο στην κολπική μυοπάθεια. Άλλοι αιμοστατικοί παράγοντες που σηματοδοτούν την παρουσία προθρομβωτικής κατάστασης, όπως τα δ-διμερή, ινωδογόνο και συμπλέγματα θρομβίνης-αντιθρομβίνης, έχουν επίσης συσχετισθεί τόσο με την ΚΜ όσο και με τα εγκεφαλικά επεισόδια[60].

Κεφάλαιο 5 – Από την κολπική μυοπάθεια στην κολπική μαρμαρυγή

Η κολπική αρρυθμιογόνος αναδιαμόρφωση, οριζόμενη ως κάθε αλλαγή στην κολπική δομή και λειτουργία η οποία προωθεί την ανάπτυξη κολπικών αρρυθμιών, είναι κεντρική στην ΚΜ. Υπάρχουν 4 παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι συντελούν στην ανάπτυξη και διατήρηση της ΚΜ:

- Ηλεκτρική αναδιαμόρφωση
- Δομική αναδιαμόρφωση
- Αλλαγές στο ANΣ
- Διαταραχές διαχείρισης ασβεστίου(Ca^{2+})[95]

α. Ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και διαταραχές διαχείρισης Ca^{2+}

Οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κόλπων εξαρτώνται από την σύμπραξη διάφορων μηχανισμών που περιλαμβάνουν κανάλια ιόντων, αντλίες και ανταλλάκτες. Υπάρχουν 4 βασικοί πυλώνες ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης:

- Μειωμένο ιοντικό ρεύμα Ca^{2+} (I_{CaL})
- Μειωμένο ανορθωτικό ρεύμα K^{+} (I_{K1})
- Μειωμένο ρυθμιζόμενο από την ακετυλοχολίνη ρεύμα K^{+} (I_{KACh})
- Ανώμαλη έκφραση/κατανομή χασματικών συνδέσεων

Σε φυσιολογικές συνθήκες, το Ca^{2+} εισέρχεται στο κύτταρο μέσω των διαύλων ασβεστίου τύπου L(LTCC) κατά την εκπόλωση, προκαλώντας και μια δευτερογενή έκκριση μεγάλης ποσότητας Ca^{2+} από τους υποδοχείς ρυανοδίνης του σαρκοπλασματικού δικτύου(RyR2s), προκαλώντας έτσι την μυική σύσπαση. Αντίστοιχα, η εκροή Ca^{2+} από το SR γίνεται μέσω της Ca^{2+} -ATPάσης του σαρκοπλασματικού δικτύου, η οποία με τη σειρά της περιορίζεται από την ανασταλτική δράση της φωσφολαμβάνης. Σε περιπτώσεις αδρενεργικής διέγερσης ή κυτταρικής υπερφόρτωσης Ca^{2+} ενεργοποιείται η Ca^{2+} /καλμοδουλίνης κινάση τύπου II φωσφορυλιώνοντας τους υποδοχείς ρυανοδίνης(και έτσι ανοίγοντάς τους) και την φωσφολαμβάνη(προκαλώντας την αποδέσμευση του μορίου από τη SERCA). Όταν όμως αυτή η υπερφόρτωση Ca^{2+} είναι χρόνια, προκαλείται ανώμαλη διαστολική έκκριση Ca^{2+} από τους RyR2s , το οποίο με τη σειρά του αποβάλλεται μέσω του ανταλλάκτη $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ προκαλώντας εκπόλωση φάσης 4 και ρεύματα γνωστά και ως ώψιμα μεταδυναμικά. Έτσι, στην ΚΜ, η υψηλή κολπική συχνότητα η οποία επιφέρει κυτταρική υπερφόρτωση Ca^{2+} , ενεργοποιεί ομοιοστατικούς μηχανισμούς άμυνας έναντι της χρόνιας υπερφόρτωσης Ca^{2+} . Αυτό συμβαίνει μέσω της καταστολής του γονιδίου που παράγει LTCC, μειώνοντας έτσι το I_{CaL} , και τελικά ελαττώνοντας της εισροή Ca^{2+} μέσα στο κύτταρο. Τελικά, διατηρείται η φάση πλατώ του δυναμικού ενεργείας, βραχύνεται η διάρκεια του και προάγεται η επανείσοδος.

Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και διατήρηση παίζει και το IK1, το οποίο είναι το κύριο εισελθόν ανορθωτικό ρεύμα το οποίο καθορίζει το δυναμικό ηρεμίας και την φάση 3 της επαναπόλωσης, ενώ και το IKACH, το οποίο εκφράζει της δράσης της ακετυλοχολίνης στην καρδιά, σηματοδοτεί τη δράση του πνευμονογαστρικού στην ΚΜ μέσω της μείωσης της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας[95].

Τέλος διαταραχές των χασματικών συνδέσεων, οι οποίες διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην κολπική αγωγή, έχει βρεθεί ότι συμβάλουν στην εμφάνιση ΚΜ[56,57]. Συγκεκριμένα, οι κόνεξίνες 40 και 43, δυο κύριες χασματικές συνδέσεις, συμβάλουν στην ηλεκτρική σύζευξη των καρδιομυοκυττάρων. Έχει βρεθεί ότι σε διάταση του ΑΚ σε συνθήκες χρόνιας υπερφόρτωσης όγκου και στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, υπάρχει μειωμένη έκφρασή τους, η οποία προκαλεί διαταραχές αγωγής που αυξάνουν την εμφάνιση ΚΜ[60].

β. Δομική αναδιαμόρφωση

Όπως έχει προαναφερθεί, η δομική κολπική αναδιαμόρφωση εδράζεται στην κολπική διάταση και την ίνωση. Οι διαστάσεις του ΑΚ από τη μια είναι καθοριστικός στη χρονιότητα της ΚΜ[96], ενώ η ίνωση διακόπτει τη συνέχεια των μυοκαρδιακών ινών προκαλώντας τοπικές διαταραχές αγωγιμότητας[97]. Επιπλέον, οι αλληλεπιδράσεις των αυξημένων ινοβλαστών κατά την ίνωση, με τα καρδιομυοκύτταρα προκαλούν αρρυθμιογόνες αλλαγές στα τελευταία, επάγοντας την εμφάνιση ΚΜ. Η ίδια η κολπική ίνωση φαίνεται να είναι ένα κύριο τελικό σημείο πολλών κλινικών καταστάσεων που προάγουν την εμφάνιση ΚΜ και μπορεί να προβλέπει την επανεμφάνισή της[98].

γ. Αλλαγές στο ΑΝΣ

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η κολπική μυοπάθεια και η διάταση του ΑΚ που προκαλείται από την παχυσαρκία και την αποφρακτική υπνική άπνοια μπορεί να οδηγήσουν σε αναδιαμόρφωση του ΑΝΣ, κατά την οποία παρατηρείται συμπαθητική ενεργοποίηση και αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου αλλά και ενεργοποίηση του πνευμονογαστρικού που μπορεί να μειώσει την κολπική δραστική ανερέθιστη περίοδο. Ο συνδυασμός των δυο επιφέρει μια προς τα πίσω αύξηση του ανταλλάκτη Na^+/Ca^{2+} , δημιουργώντας έτσι πρώιμα μεταδυναμικά και πυροδοτούμενη δραστηριότητα[95].

MicroRNAs και ΚΜ

Ένα ταχέως αναδυόμενο πεδίο έρευνας στην παθοφυσιολογία της ΚΜ είναι ο ρόλος των microRNAs(miRNA), μικρά RNA(~22 νουκλεοτίδια) τα οποία ρυθμίζουν κάποια γονίδια στόχους. Η έκφραση των καρδιακών miRNAs μεταβάλλεται σε παθολογικές καταστάσεις και πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία πολλών εξ'αυτών.

Στοιχεία για την ανάμειξη των miRNAs στην κολπική αναδιαμόρφωση έχουν προκύψει για διάφορα εξ'αυτών[95]:

- miR-1 : υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την εμπλοκή του στην αύξηση του ΙΚ1 στην ΚΜ[42]
- miR-21 : η μείωσή του βρέθηκε να καταστέλλει την κοιλιακή ίνωση σε ποντίκια με έμφραγμα του μυοκαρδίου[46]
- miR-29 : σε μελέτες ποντικών, η μείωσή του αύξησε και διατήρησε την ίνωση[48]
- miR-133 και miR-590 : προσδένονται στον υποδοχέα του TGF- β , αυξάνοντας τη σύνθεση κολλαγόνου

Κεφάλαιο 6 – Πρόληψη και θεραπεία της κολπικής μυοπάθειας

Όπως έχει προαναφερθεί, η κολπική αναδιαμόρφωση συνίσταται στο συνδυασμό στενά συνδεδεμένων μεταβολών στο μυοκάρδιο, οι οποίες επηρεάζουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση και πρόγνωση. Πρακτικά, η διαχείριση των ασθενών με κολπική μυοπάθεια βασίζεται στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων, αγωγή για τον καρδιακό ρυθμό και συχνότητα και στρατηγικές κατάλυσης.

Αντιπηκτική αγωγή

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες χρησιμοποιούν το CHA₂DS₂-VASc score για να καθοδηγήσουν τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΜ. Αλλά από τη μια το CHA₂DS₂-VASc score έχει βρεθεί πως προβλέπει τον κίνδυνο εγκεφαλικού εν τη απουσία ΚΜ, και από την άλλη το εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να συμβεί ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή μη ΚΜ. Οπότε μια ομάδα ασθενών υψηλού ρίσκου για εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς ΚΜ μπορεί να ανευρεθεί και να προστατευθεί από την αντιπηκτική αγωγή. Σε μια μελέτη κοορτής σε ασθενείς με ΚΑ και φλεβοκομβικό ρυθμό, το CHA₂DS₂-VASc score παρείχε προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με το μελλοντικό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου[99]. Την απάντηση στα ερωτήματα αυτά επιδιώκει η μελέτη ARCADIA (Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drug in Prevention After Cryptogenic Stroke), μια προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που διερευνά αν η παιδική ασπιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη επανεμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο, οι οποίοι έχουν τουλάχιστον ένα δείκτη κολπικής μυοπάθειας : μη φυσιολογικά P wave, επίπεδα NT-proBNP και διάταση του ΑΚ στην υπέρηχο καρδιάς[100]. Αντίθετα, η ταυτοποίηση ασθενών με ΚΜ χωρίς εμφανή ευρήματα μυοπάθειας μπορεί να οδηγήσει στην εξαίρεσή τους από τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και έτσι, στη μείωση του αιμορραγικού κινδύνου. Επιπλέον, η επιτυχημένη κατάλυση ΚΜ η οποία όπως αναφέρθηκε οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε μερική αναστροφή της κολπικής μυοπάθειας μπορεί να οδηγήσει και αυτή στη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής χωρίς επιπλέον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.

Αναστολή του συστήματος RAAS και της νεπριλυσίνης

Η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) και αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II προσφέρει πολλά υποσχόμενα ωφέλη τόσο όσον αφορά την εμφάνιση ΚΜ σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου όσο και σε αυτούς που υπόκειται καρδιοχειρουργική επέμβαση και βρίσκονται σε αγωγή με στατίνες. Επιπλέον, η συγχορήγηση αΜΕΑ με σπιρονολακτόνη και στατίνες φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα, μειώνοντας της ίνωση και το φορτίο της ΚΜ[101]. Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αναστολείς ΑΤΙ βρέθηκε να έχουν

χαμηλότερα επίπεδα TGF-β1 από αυτούς που δεν έλαβαν το φάρμακο[102]. Σε περαιτέρω κλινικές μελέτες, η μελέτη RACEIII(Routine Versus Aggressive Upstream Rhythm Control for Prevention of Early Atrial Fibrillation in Heart Failure) τυχαιοποίησε ασθενείς με χρόνια ΚΜ και μέτρια προς σοβαρή ΚΑ σε αυτούς που έλαβαν αΜΕΑ, αναστολέα της αλδοστερόνης, στατίνη και καρδιαγγειακή αποκατάσταση απέναντι σε αυτούς που έλαβαν συμβατική θεραπεία. Στο 1 έτος, η ομάδα της παρέμβασης παρουσίασε φλεβοκομβικό ρυθμό σε ποσοστό 75% σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που είχε μόλις 63%(OR 1.765, p=0.042)[103]. Ενώ στη μελέτη EMPHASIS-HF(Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure), σε ασθενείς με συστολική ΚΑ που έλαβαν επλερενόνη παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση νεοεμφανισθείσας ΚΜ(2.7% έναντι 4.5%, HR 0.58, 95% CI [0.35-0.96], p=0.034)[104].

Το ANP προωθεί την νατριούρηση, διούρηση, αγγειοδιαστολή και αναστέλει την έκκριση αλδοστερόνης και ρενίνης, ενώ έχει αποδειχθεί ότι η χορήγησή του μειώνει το δυσμενή καρδιακή αναδιαμόρφωση και έχει αντιφλεγμονώδεις και προαγγειογενετικές δράσεις. Η αναστολή της νεπριλυσίνης αυξάνει την έκκριση ANP, επομένως πρόκειται για ένα υποσχόμενο φάρμακο στο πεδίο της αντιμετώπισης της κολπικής μυοπάθειας, ειδικά σε ασθενείς που έχουν ΚΑ.

Αναστολείς του συµμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2

Τα τελευταία χρόνια, οι αναστολείς του συµμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2(SGLT2 inhibitors, SGLT2i) έχουν καταστεί πεδίο µεγάλου ενδιαφέροντος, ιδίως για την αντιμετώπιση της ΚΑ. Είναι όμως επίσης γνωστές οι πλειοτρόπες προστατευτικές δράσεις τους στο καρδιαγγειακό σύστημα. Σε μια μελέτη των Shao et al. η εµπαγλιφλοζίνη, ένας SGLT2i, περιόρισε την κολπική δοµική και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση σε διαβητικούς αρουραίους, ενώ βελτίωσε και το µιτοχονδριακό τους µεταβολισµό. Οι συγγραφείς επισήµαναν ότι η εµπαγλιφλοζίνη όχι µόνο µετρίασε την κολπική διάµεση ίνωση και την κυτταρική υπετροφία αλλά επέδειξε αντιφλεγµονώδεις δράσεις(µειώνοντας την CRP) και απέτρεψε την επαγωγιµότητα της ΚΜ σε ηλεκτροφυσιολογικές µελέτες[105]. Ένας άλλος SGLT2i, η καναγλιφλοζίνη, επέδειξε αντιοξειδωτικές ιδιότητες στον κολπικό ιστό, οι οποίες σχετίζονται µε την επαγώµενη από αυτή κετογένεση[106].

Επεµβατικές προσεγγίσεις

Υπάρχουν στοιχεία σχετικά µε την κολπική αναδιαμόρφωση µετά από καθετηριασµό για κατάλυση ΚΜ. Είναι γνωστό από µελέτες των δυο τελευταίων δεκαετιών ότι η κατάλυση µεµονωµένης ΚΜ και η διατήρηση του φλεβοκοµβικού ρυθµού µετά από αυτή οδήγησαν σε σηµαντικές µειώσεις της διαµέτρου και του όγκου του ΑΚ[107]. Για παράδειγµα, σε ασθενείς µε ΚΜ, οι διαστάσεις του LA στους 3((44+-6 έναντι 40+-6mm, p<0.001) και 6 μήνες(44+-6 έναντι 40+-6mm, p<0.001) ήταν σηµαντικά µικρότερες σε σχέση µε αυτές αµέσως µετά την κατάλυση. Επιπλέον, παρατηρήθηκε µείωση των συγκεντρώσεων νατριουρητικού πεπτιδίου στους 3(111.0 έναντι 34.9pg/ml, p<0.001) και 6 μήνες(111.0 έναντι 30.4pg/ml, p<0.001), ενισχύοντας έτσι τα πιθανά

ωφέλη της κατάλυσης[108]. Σε μια υποκατηγορία ασθενών της μελέτης CAMERA-MRI (Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction), σε επαναληπτική ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση μετά από απομόνωση της πνευμονικής φλέβας και του οπισθίου κοιλιακού τοιχώματος με κατάλυση, φάνηκε αύξηση της δεξιάς κοιλιακής τάσης σε ένα μέσο χρονικό διάστημα 23.4 μηνών (από $1.6\text{mV} \pm 0.1\text{mV}$ σε $1.9 \pm 0.1\text{mV}$, $p=0.04$). Σε συνδυασμό με μια μείωση του κοιλιακού μεγέθους μπορεί να υποδεικνύει μια πιθανή αντιστροφή της κοιλιακής μυοπάθειας[109]. Αυτή η αντιστροφή αναδιαμόρφωση μπορεί να σχετίζεται με τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από κατάλυση.

Όσον αφορά τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (cardiac resynchronization therapy, CRT), σε μια μελέτη 41 ασθενών που έλαβαν de novo εμφύτευση CRT και είχαν τουλάχιστον 12 μήνες επαρκή αμφικολιακή βηματοδότηση (>92% του χρονικού διαστήματος), φάνηκε μια μείωση της διάρκειας του κύματος P στο ΗΚΓ επιφανείας. Με δεδομένο ότι η παράταση του κύματος P είναι ένας έμμεσος ποιοτικός δείκτης ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης στην κοιλιακή μυοπάθεια, τα ευρήματα της μελέτης αυτής παρέχουν ένα στοιχείο σχετικά με την πιθανή θεραπευτική προοπτική της CRT[110]. Στη μελέτη MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) 533 ασθενών με CRT και απινιδωτή (CRT-D), φάνηκε ότι >40% αυτών είχαν ευρήματα ολικής αριστερής αντιστροφής αναδιαμόρφωσης[109].

Τέλος, είναι γνωστό ότι οι συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD) μπορεί να αυξάνουν την πιθανότητα αρρυθμιογένεσης, η οποία φάνηκε σε μελέτες προ και μετά εμφύτευσης LVAD σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ[65,66]. Μια πρόσφατη, όμως, μελέτη, η οποία εκτίμησε διάφορες ηχωκαρδιογραφικές κοιλιακές παραμέτρους προ και μετά εμφύτευσης LVAD, έδειξε μείωση του μεγέθους και δείκτη όγκου του LA, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με προηγούμενη παροξυσμική ΚΜ δεν επέδειξαν νέα καταγεγραμμένα επεισόδια ΚΜ[111].

Άλλες θεραπευτικές οδοί

Όπως είναι γνωστό, οι ασθενείς με ΚΜ και HFpEF παρουσιάζουν ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, η οποία σχετίζεται τόσο με χειροτέρευση των συμπτωμάτων τους και πρόοδο της κοιλιακής μυοπάθειας. Έτσι, η χρήση β-αναστολέων θα μπορούσε να είναι μια στρατηγική μείωσης του ρυθμού δυσμενούς αναδιαμόρφωσης του LA. Μειώνοντας τον αδρενεργικό τόνο και την κατανάλωση οξυγόνου, οι β αναστολείς ενδέχεται να συμβάλουν στην αντιμετώπιση της κοιλιακής μυοπάθειας και τη συνολική βελτίωση της λειτουργίας της LV[112].

Οι στατίνες έχουν προταθεί ως θεραπεία της κοιλιακής μυοπάθειας σε ασθενείς με ΚΜ και HFpEF λόγω των πλειοτρόπων αντιφλεγμονωδών δράσεων τους και μείωσης της επικαρδιακής μάζας λίπους στον ΑΚ[113]. Ομοίως, και η μετφορμίνη σχετίζεται με μείωση της επικαρδιακής μάζας λίπους του ΑΚ και του φορτίου ΚΜ σε μελέτες παρατήρησης[114].

Ένας πιθανός θεραπευτικός παράγοντας που στοχεύει στη βελτίωση της κοιλιακής συσταλτικότητας είναι ότι ευαισθητοποιητής Ca^{2+} λεβοσιμενδάνη. Μερικές πρόσφατες

έρευνες έχουν δείξει ότι η λεβοσιμενδάνη αυξάνει την εγκεφαλική αιματική ροή, μειώνει τα επίπεδα NT-proBNP (ένας έμμεσος δείκτης δυσμενούς κολπικής αναδιαμόρφωσης), ενώ βελτιώνει την αντλητική λειτουργία του κόλπου στην ηχοκαρδιογραφία. Παρόλα αυτά, αυξάνει επίσης την ύπαρξη ΚΜ[115]. Βελτίωση της αντλητικής ιδιότητας του ΑΚ μέσω ενεργοποίησης της καρδιακής μυοσίνης θα μπορούσε να αποτελέσει πιθανό στόχο για τη θεραπεία της κολπικής μυοπάθειας. Μεταξύ ασθενών με HFrEF και φλεβοκομβικό ρυθμό, η danicamtin αύξησε τον δείκτη λειτουργίας του ΑΚ (LA function index) και το κλάσμα εκκένωσης του ΑΚ (LA emptying fraction)[116].

Στη μελέτη ARREST-AF (Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation), ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου βάσει κατευθυντηρίων οδηγιών της ΑΗΑ/ΑΚΚ (American Heart Association/American College of Cardiology) έναντι συμβατικής θεραπείας. Το σκέλος της παρέμβασης παρουσία αύξηση των ποσοστών επιβίωσης άνευ αρρυθμιών σε σύγκριση με τους μάρτυρες (32.9% έναντι 9.7%, $p < 0.001$). Ενώ οι Kunamalla et al. Έδειξαν ότι η χρήση στοχευμένης γονιδιακής θεραπείας μείωσης της TGF- β σηματοδότησης μείωσε την ίνωση και την ΚΜ σε σκυλιά[117]. Άλλοι πιθανοί στόχοι γονιδιακής θεραπείας είναι τα ιοντικά κανάλια, οι χασματικές συνδέσεις, το ΑΝΣ, και η ίνωση[48].

Κεφάλαιο 7 – Κολπική μυοπάθεια, κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια

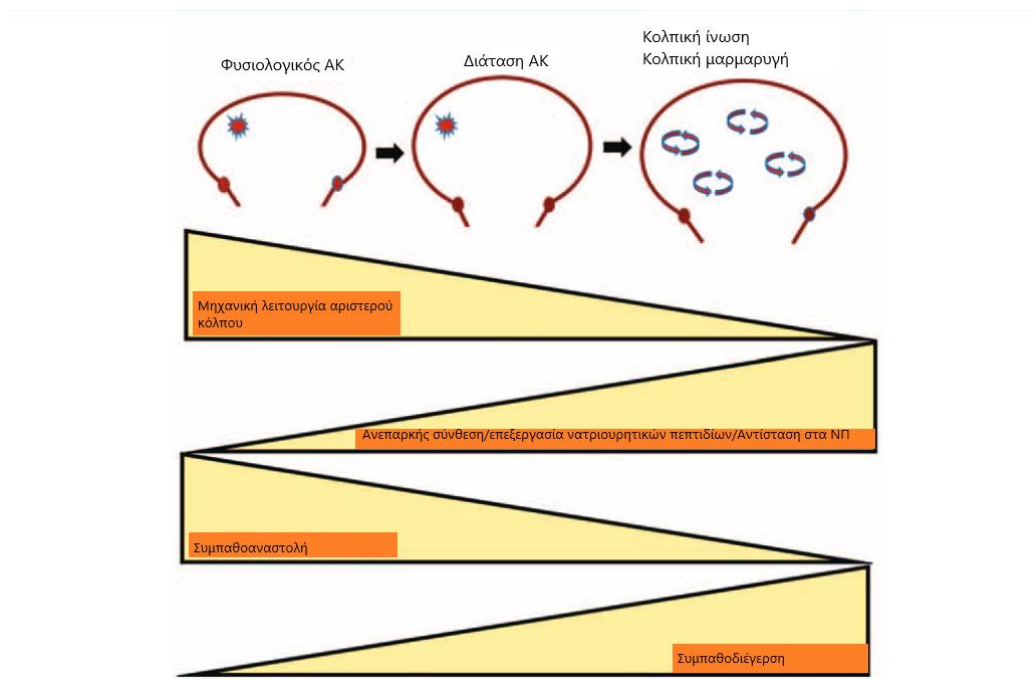
Ο ΑΚ έχει αναδυθεί ως ένα σημαντικός κρίκος στην παθοφυσιολογία διάφορων καρδιακών παθήσεων, κυρίως λόγω του ενεργού του ρόλου στο να αντιτίθεται απέναντι στην πρόοδο της ΚΑ. Η δομική και λειτουργική του αναδιαμόρφωση, που συμβαίνουν προοδευτικά και σε απάντηση υπερφόρτωσης πίεσης ή όγκου που προκαλούνται από υποκείμενες παθήσεις, καθώς και η προσαρμοστική του ικανότητα συνεισφέρουν στην αποφυγή της πνευμονικής συμφόρησης και στην καθυστέρηση της εκδήλωσης συμπτωματολογίας στην ΚΑ. Επιπλέον, πρέπει να τονισθεί, ότι ακόμα και πρώιμα σημεία δυσλειτουργίας του ΑΚ μπορούν να προβλέψουν την κλινική πορεία σε όλη την έκταση του φάσματος της ΚΑ, ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή δομή αλλά με αυξημένο ρίσκο για ανάπτυξη ΚΑ[118].

Κολπική ανεπάρκεια στην ΚΑ

Η παραδοσιακή θεώρηση περιέγραφε τον ΑΚ ως την καρδιακή κοιλότητα εκείνη, κύριος ρόλος της οποίας είναι η βελτιστοποίηση της κοιλιακής πλήρωσης και της καρδιακής παροχής. Όμως, τοποθετώντας στο κέντρο της προσοχής την Ακ, έχει αποκρυφθεί συστηματικά ο ρόλος του ΑΚ, ιδίως στο σύνδρομο της ΚΑ. Οι εξελίξεις, κυρίως στις απεικονιστικές μεθόδους, που συντελούνται τις τελευταίες δεκαετίες, παρέχουν μια καλύτερη κατανόηση της ανατομίας, φυσιολογίας και παθολογίας του ΑΚ, ο οποίος πέραν της μηχανικής του λειτουργίας, κατέχει και άλλες σημαντικές ιδιότητες όπως η ενδοκρινική και η ρυθμιστική[119].

Η διάταση του ΑΚ είναι ένας αντιρροπιστικός μηχανισμός διατήρησης του όγκου παλμού, ιδίως στα πρώιμα στάδια διαστολικής δυσλειτουργίας της Ακ, και αναπαριστά την χρονιότητα και τη βαρύτητα μακροχρόνια αυξημένων πιέσεων στον ΑΚ και υψηλών πιέσεων πλήρωσης της Ακ[120,121]. Ενισχύει την αγωγή λειτουργία και μια αρχική βελτίωση της συσταλτικής του λειτουργίας μέσω του μηχανισμού Frank-Starling. Ταυτόχρονη τροποποίηση των διαστολικών ιδιοτήτων της Ακ, επιτρέπει σε αυτή να λειτουργήσει σε συνθήκες αυξημένων πιέσεων πλήρωσης, καθιστώντας σημαντικότερη την αντλητική λειτουργία του ΑΚ. Αυτό συμβαίνει μέχρι την εξάντληση των εφεδρειών αύξησης του προφορτίου από τον ΑΚ, οπότε και λαμβάνει χώρα η μηχανική ανεπάρκεια αυτού και την πνευμονική συμφόρηση[122]. Διάταση του ΑΚ και μηχανική δυσλειτουργία παρατηρείται τόσο σε ασθενείς με HF_rEF όσο και HF_pEF. Σε μια μελέτη 198 ασθενών με ΚΑ(51% αυτών με HF_pEF) και 40 μαρτύρων, οι πρώτοι παρουσίασαν μεγαλύτερο και πιο δυσλειτουργικό ΑΚ. Τα χαρακτηριστικά, όμως, της μηχανικής δυσλειτουργίας αυτής διέφεραν μεταξύ HF_pEF και HF_rEF. Σε ίδια μέση πίεση ΑΚ(20 έναντι 20mmHg, P=0.9), οι ασθενείς με HF_rEF είχαν μεγαλύτερους όγκους ΑΚ(LAVi 50 έναντι 41ml/m², p<0.001), ενώ οι ασθενείς με HF_pEF είχαν υψηλότερες μέγιστες πιέσεις στον ΑΚ, χαμηλότερες ελάχιστες πιέσεις ΑΚ, και υψηλότερη σκληρία ΑΚ(0.79 έναντι 0.48mmHg/mL, p<0.001)[123]. Μάλιστα, η δομή και λειτουργία του ΑΚ φαίνεται να συσχετίζεται με τον κίνδυνο καρδιαγγειακού

θανάτου ή νοσηλείας για ΚΑ όπως έδειξαν οι Inciardi et. al. Συμπεριελήφθησαν 971 ασθενείς (71+-9.4 έτη, 34.4% γυναίκες, 54.6% με ιστορικό ΚΑ) με μη βαλβιδική ΚΜ, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία, στην οποία εκτιμήθηκαν η δομή του ΑΚ με τον δείκτη όγκου αυτού (LA volume index, LAVi) και η λειτουργία με το κλάσμα εκκένωσης (LA emptying fraction, LAEF=100*[μέγιστος όγκος-ελάχιστος όγκος]/μέγιστος όγκος) και τον δείκτη επέκτασης του ΑΚ (LAEi=[μέγιστος όγκος – ελάχιστος όγκος]/ελάχιστος όγκος). Φάνηκε ότι υψηλότερος LAVi και χαμηλότερο LAEF και LAEi σχετίστηκαν με αυξημένο μη προσαρμοσμένο κίνδυνο του σύνθετου καταληκτικού σημείου αλλά και των επιμέρους σημείων [124]. Η προγνωστική δύναμη του LAEi φαίνεται να ξεπερνάει αυτή άλλων καλύτερα εδραιωμένων ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων όπως ο LAVi [125]. Επιπλέον, η διάταση του ΑΚ η οποία σχετίζεται με διάταση του δακτυλίου και επακόλουθη ανάπτυξη λειτουργικής MR, ακόμα και σε ήπιες μορφές συμβάλει στην διατάραξη της πνευμονικής αιμοδυναμικής και την ανάπτυξη συμπτωματολογίας ΚΜ [126,127]. Λόγω της τοποθεσίας του ΑΚ μεταξύ της Ακ και των ΠΦ, μια από τις κύριες επιλοκές της μηχανικής δυσλειτουργίας του πρώτου είναι η πνευμονική υπέρταση, που οφείλεται στη μετάδοση των αυξημένων ενδοκοιλιακών πιέσεων στις ΠΦ και μετά στα πνευμονικά τριχοειδή. Συχνή επιλοκή της μηχανικής δυσλειτουργίας του ΑΚ στην ΚΑ (τόσο στην HFpEF όσο και στην HFrEF) είναι και η ανάπτυξη ΚΜ, η οποία εκτιμάται από 10% έως 50% σε ασθενείς με ΚΑ ανάλογα με μορφή της μελέτης, την ηλικία των ασθενών, τη σοβαρότητα της ΚΑ και τις συννοσηρότητες [119]. Γενικά, μπορεί να ειπωθεί ότι η διάταση του ΑΚ σχετίζεται με μηχανική δυσλειτουργία του ΑΚ που ανευρίσκεται σε όλους τους ασθενείς με ΚΑ, ανεξαρτήτων κλάσματος εξώθησης, και συμβάλει στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης και ΚΜ στα όψιμα στάδια της νόσου.



Εικόνα 7. Συνολική κολπική λειτουργία στην ΚΑ [119]

Υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της ικανότητας προς άσκηση και παραμέτρων διαστολικής λειτουργίας της Ακ τόσο σε ασθενείς με ΚΑ όσο και σε φυσιολογικούς

μάρτυρες[128]. Σε συνέχεια της παρατήρησης αυτής, πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ διαστάσεων και συστολικής δυσλειτουργίας του ΑΚ και VO₂max σε ασθενείς με ΚΑ, ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης[129,130]. Παρόμοια δεδομένα υφίστανται και για την ΚΜ σε ασθενείς με HFpEF και HFrEF, οι οποίοι παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργική ικανότητα[131,132].

Η αναδιαμόρφωση και προσαρμογή του ΑΚ στην ΚΑ, όπως αναφέρθηκε, δεν εξαντλείται σε δομικές και μηχανολειτουργικές μεταβολές, αλλά και σε ενδοκρινικό επίπεδο. Όπως είναι γνωστό, το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (atrial natriuretic peptide, ANP), το οποίο συντίθεται στους κόλπους, εκκρίνεται ως απάντηση διάτασης του ΑΚ[119]. Μάλιστα άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΚΑ όπως η αγγειοτασίνη, η ενδοθηλίνη και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αυξάνουν την έκκριση ANP. Σε ασθενείς με ΚΑ, παρατηρείται ελαττωματική επεξεργασία ANP και στα προχωρημένα στάδια αυτής ελαττωματική σύνθεση ANP και αντίσταση στα νατριουρητικά πεπτίδια. Ιδίως σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ και χρόνια ΚΜ, τα μειωμένα επίπεδα ANP ίσως οφείλονται στην εκτεταμένη ίνωση στους κόλπους[133].

Τέλος, πρέπει να αναφερθούν οι μεταβολές στην επίδραση του νευρικού συστήματος στους κόλπους σε ασθενείς με ΚΑ. Γαγγλιακά πλέγματα ρυθμίζουν το ΑΝΣ και τους χολινεργικούς και αδρενεργικούς νευρώνες που δρουν στο κολπικό μυοκάρδιο. Στην ΚΑ, η συνεισφορά του ΑΚ στην συμπαθητική αναστολή μειώνεται. Υπάρχει σημαντική βλάβη του ανακλαστικού της συμπαθο-αναστολής που προκαλείται από τη διάταση μηχανο-υποδοχέων που ανευρίσκονται στην καρδιά και τις ΠΦ, ενώ από την άλλη δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την ανάπτυξη και συμπαθο-διεγερτικών μηχανισμών[134].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο αριστερός κόλπος αποτελεί μια πολύ σημαντική δομή για την καρδιακή λειτουργία και η παθολογία αυτού είναι ένας από τους από τους ακρογωνιαίους λίθους ανάπτυξης άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως η ΚΑ και η ΚΜ. Η έρευνα των τελευταίων δεκαετιών, με τον ορισμό και μελέτη της οντότητας της κολπικής μυοπάθειας, έχει ανοίξει το δρόμο για τη βαθύτερη κατανόηση του υποστρώματος και άρα της επίδρασης των διάφορων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και άλλων νοσολογικών οντοτήτων σε αυτή. Η ανάπτυξη της κολπικής μυοπάθειας είναι πολύπλοκη και εμπλέκει διάφορους παράγοντες που συμβάλουν στην κολπική ίνωση, ενώ έχει διευκρινιστεί ο ρόλος της παχυσαρκίας, η δυσλειτουργία του ΑΝΣ και των συννοσηροτήτων, στην ανατομική, λειτουργική και ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση του κόλπου.

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι πρώιμης αναγνώρισης και διάγνωσης της κολπικής μυοπάθειας, τα οποία περιλαμβάνουν το ηλεκτροκαρδιογράφημα, βιοδείκτες, τη μέθοδο της ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης τάσης, την ηχοκαρδιογραφία, την αξονική τομογραφία και τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Μάλιστα, υπάρχουν δεδομένα για τη χρησιμότητά τους σε πληθώρα κλινικών σεναρίων, ανοίγοντας έτσι το δρόμο για την ενσωμάτωσή τους σε αλγόριθμους κλινικών αποφάσεων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος, ο οποίος φαίνεται να μην εξαντλείται στην περίπτωση της ΚΜ, αλλά περιλαμβάνει διάφορους φαινότυπους κολπικής μυοπάθειας που ευοδώνουν τους μηχανισμούς θρομβογένεσης.

Βάσει των κατευθυντηρίων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την ΚΜ, συστήνεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΜ μετά από τον υπολογισμό του CHA₂DS₂-VASc score. Είναι όμως δεδομένο ότι το CHA₂DS₂-VASc score περιλαμβάνει παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την ανάπτυξη κολπικής μυοπάθειας. Από την άλλη, η κολπική μυοπάθεια έχει συσχετισθεί τόσο με την ανάπτυξη ΚΜ, όσο και εγκεφαλικού, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη της αρρυθμίας. Επομένως, τίθεται το ερώτημα της διαλεύκανσης του ακριβούς ρόλου της κολπικής μυοπάθειας στην θρομβοεμβολή, και η ανάπτυξη κλινικών εργαλείων αναγνώρισής της, αλλά και αναγνώρισης εκείνων των ασθενών που είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, ανεξαρτήτου ύπαρξης ΚΜ. Ο φαύλος κύκλος αυτός, ολοκληρώνεται με την αμφίδρομη σχέση μεταξύ της κολπικής μυοπάθειας και της ΚΜ, αφού φαίνεται ότι υφίσταται πληθώρα παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην ανάπτυξη και χρονιότητα των δυο καταστάσεων.

Η πρόληψη και θεραπεία της κολπικής μυοπάθειας αναδεικνύεται από δεδομένα μελετών, κυρίως σε ασθενείς με ΚΜ και ΚΑ. Οι προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται στοχεύουν στην επιβράδυνση της ανάπτυξης, τον περιορισμό των επιπλοκών αλλά και την πιθανή αναστροφή κολπική αναδιαμόρφωση, οδηγώντας σε μείωση των κλινικών εκδηλώσεων αυτής.

Τέλος, θα πρέπει να θεωρείται ξεπερασμένη η θεώρηση προηγούμενων δεκαετιών, η οποία προσέδιδε στην αριστερή κοιλία το μεγαλύτερο μέρος της προσοχής, ως

καθοριστικό δείκτη της καρδιακής υγείας στους ασθενείς. Ο αριστερός κόλπος κατέχει κεντρικό ρόλο στην καρδιακή λειτουργία, τόσο σε φυσιολογικά άτομα, όσο και στις διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της ΚΑ σε όλο το φάσμα της.. Η ανεπάρκεια του ΑΚ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ, πτωχή ικανότητα προς άσκηση και αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα. Επομένως, η μεθοδική μελέτη αυτού έχει καταστεί καίριας σημασίας για την ανάπτυξη προτύπων θεραπείας στα διάφορα κλινικά σενάρια.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc Pathol* 2014;23:71 –84
2. Corradi D, Callegari S, Benussi S, Maestri R, Pastori P, Nascimbene S et al. Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease. *Hum Pathol* 2005;36:1080 –9
3. Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Cardiac anatomy: what the electrophysiologist needs to know. *Heart* 2013;99:417 –31
4. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:220 –8
5. Sanchez-Quintana D, Anderson RH, Cabrera JA, Climent V, Martin R, Farre J et al. The terminal crest: morphological features relevant to electrophysiology. *Heart* 2002;88:406 – 11
6. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Sanchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:356 – 62
7. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *JamCollCardiol* 2012;60:531–8
8. Goette, A.; Kalman, J.M.; Aguinaga, L.; Akar, J.; Cabrera, J.A.; Chen, S.A.; Chugh, S.S.; Corradi, D.; D'Avila, A.; Dobrev, D.; et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016, 18, 1455–1490
9. Ho SY, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Res* 2002;54:325–36
10. Spach MS, Kootsey JM. The nature of electrical propagation in cardiac muscle. *Am J Physiol* 1983;244:H3 –22
11. Veinot J, Ghadially F, Walley V. Light microscopy and ultrastructure of the blood vessels and heart. In: Silver M, Gotlieb A, Schoen F, eds. *Cardiovascular Pathology*. New York: Churchill Livingstone; 2001. p30 –53
12. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994; 89:151 –63
13. Lannigan RA, Zaki SA. Ultrastructure of the myocardium of the atrial appendage. *Br Heart J* 1966;28:796 –807

14. Armiger LC, Seelye RN, Morrison MA, Holliss DG. Comparative biochemistry and fine structure of atrial and ventricular myocardium during autolysis in vitro. *Basic Res Cardiol* 1984;79:218–29
15. Corradi D, Maestri R, Macchi E, Callegari S. The atria: from morphology to function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:223–35
16. Kitzman DW, Edwards WD. Age-related changes in the anatomy of the normal human heart. *J Gerontol* 1990;45:M33–9
17. Yamasaki Y, Furuya Y, Araki K, Matsuura K, Kobayashi M, Ogata T. Ultra-high-resolution scanning electron microscopy of the sarcoplasmic reticulum of the rat atrial myocardial cells. *Anat Rec* 1997;248:70–5
18. Mackenzie L, Roderick HL, Berridge MJ, Conway SJ, Bootman MD. The spatial pattern of atrial cardiomyocyte calcium signalling modulates contraction. *JCellSci* 2004;117:6327–37
19. Sanchez-Quintana D, Lopez-Minguez JR, Macias Y, Cabrera JA, Saremi F. Left atrial anatomy relevant to catheter ablation. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:289720
20. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:493–505
21. Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. In vivo assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using a time-varying elastance model. *Circulation* 1994;89:1829–38
22. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 2003;98:975–94
23. Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *JAmSocEchocardiogr* 2014;27:463–78
24. Hoit BD, Walsh RA. Regional atrial distensibility. *Am J Physiol* 1992;262: H1356–60
25. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231–9
26. Hitch DC, Nolan SP. Descriptive analysis of instantaneous left atrial volume—with special reference to left atrial function. *J Surg Res* 1981;30:110–20
27. Nagle, R.E.; Smith, B.; Williams, D.O. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br. Heart J.* 1972, 34, 205
28. Goette, A.; Kalman, J.M.; Aguinaga, L.; Akar, J.; Cabrera, J.A.; Chen, S.A.; Chugh, S.S.; Corradi, D.; D'Avila, A.; Dobrev, D.; et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016, 18, 1455–1490

29. Hammwöhner, M.; Bukowska, A.; Mahardika, W.; Goette, A. Clinical importance of atrial cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2019, 287, 174–180
30. Thomas, L.; Abhayaratna, W.P. Left Atrial reverse remodeling: Mechanisms, evaluation, and clinical significance. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2017, 10, 65–77
31. Dilaveris, P.; Antoniou, C.K.; Manolakou, P.; Gatzoulis, K.; Tousoulis, D. Biomarkers associated with atrial fibrosis and remodeling. *Curr. Med. Chem.* 2018, 26, 780–802
32. Dzeshka, M.S.; Lip, G.Y.H.; Snezhitskiy, V.; Shantsila, E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: Mechanisms and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, 66, 943–959.
33. Hirsh, B.J.; Copeland-Halperin, R.S.; Jonathan, L.; Halperin, J.L. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: Mechanistic links and clinical inferences. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, 65, 2239–2251.
34. Jalife, J.; Kaur, K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2015, 25, 475–484
35. Tarone, G.; Balligand, J.L.; Bauersachs, J.; Clerk, A.; De Windt, L.; Heymans, S.; Hilfiker-Kleiner, D.; Hirsch, E.; Iaccarino, G.; Knöll, R.; et al. Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2014, 16, 494–508.
36. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis--a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med.* 2015 Mar 19;372(12):1138-49.
37. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008;214:199–210.
38. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 2008;358:1370–80.
39. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci* 2014;71:549–74.
40. Korantzopoulos, P.; Letsas, K.P.; Tse, G.; Fragakis, N.; Goudis, C.A.; Liu, T. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J. Arrhythm.* 2018, 34, 394–401.
41. Burstein B, Nattel S. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008 Feb;51(8):802-9
42. Pandit, S.V.; Workman, A.J. Atrial electrophysiological remodeling and fibrillation in heart failure. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2016, 10 (Suppl. S1), 41–46
43. Shen, M.J.; Arora, R.; Jalife, J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl. Sci.* 2019, 4, 640–654.
44. Xu, Y.; Sharma, D.; Li, G.; Liu, Y. Atrial remodeling: New pathophysiological mechanism of atrial fibrillation. *Med. Hypotheses* 2013, 80, 53–56.
45. Hazen MS, Marwick TH, Underwood DA. Diagnostic accuracy of the resting electrocardiogram in detection and estimation of left atrial enlargement: an

echocardiographic correlation in 551 patients. *Am Heart J* 1991;122:823–8. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90531-L](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90531-L); PMID: 1831587

46. Ishida K, Hayashi H, Miyamoto A, et al. P Wave and the development of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010;7:289–94. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.11.012>; PMID: 20133209

47. Fatkin D, Huttner IG, Johnson R. Genetics of atrial cardiomyopathy. *Current Opinion in Cardiology*. 2019 May;34(3):275-81.

48. Rivner H, Mitrani RD, Goldberger JJ. Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2020 Aug 13;9(2):61-70.

49. Müller-Edenborn B, Minners J, Keyl C, Eichenlaub M, Jander N, Abdelrazek S, et al. Electrocardiographic diagnosis of atrial cardiomyopathy to predict atrial contractile dysfunction, thrombogenesis and adverse cardiovascular outcomes. *Sci Rep*. 2022 Jan 12;12(1):576

50. Verbrugge FH, Reddy YNV, Attia ZI, Friedman PA, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. Detection of Left Atrial Myopathy Using Artificial Intelligence-Enabled Electrocardiography. *Circ Heart Fail*. 2022 Jan;15(1):e008176.

51. Kamel H, Hunter M, Moon YP, Yaghi S, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Electrocardiographic Left Atrial Abnormality and Risk of Stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3208-12.

52. Xi Q, Sahakian AV, Frohlich TG, Ng J, Swiryn S. Relationship between pattern of occurrence of atrial fibrillation and surface electrocardiographic fibrillatory wave characteristics. *Heart Rhythm*. 2004 Dec;1(6):656-63.

53. Sharma P, Barrett TW, Ng J, Knoten C, Ferreira AJ, Goldberger JJ. Surface ECG f Wave Analysis at Initial Onset of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017 May;28(5):498-503.

54. Tian Y, Wang Y, Chen W, Yin Y, Qin M. Role of serum TGF- β 1 level in atrial fibrosis and outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e9210.

55. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, Rosales AG, Davison DE, Murali NS, et al. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 4;46(7):1284-7.

56. Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, Meltendorf U, Geller JC, Klein HU. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2001 Oct 15;88(8):906-9, A8.

57. Wozakowska-Kaplon B, Bartkowiak R, Janiszewska G. A decrease in serum aldosterone level is associated with maintenance of sinus rhythm after successful cardioversion of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010 May;33(5):561-5.

58. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem*. 2017 Jan;63(1):152-64.

59. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):363-8.
60. Dilaveris P, Antoniou CK, Manolakou P, Tsiamis E, Gatzoulis K, Tousoulis D. Biomarkers Associated with Atrial Fibrosis and Remodeling. *Curr Med Chem*. 2019;26(5):780-802.
61. Ravassa S, Ballesteros G, López B, Ramos P, Bragard J, González A, et al. Combination of Circulating Type I Collagen-Related Biomarkers Is Associated With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 2;73(12):1398-410.
62. Kreimer F, Gotzmann M. Left Atrial Cardiomyopathy - A Challenging Diagnosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:942385.
63. Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, et al. Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2018 Apr;257:97-101.
64. Park JH, Joung B, Son NH, Shim JM, Lee MH, Hwang C, et al. The electroanatomical remodelling of the left atrium is related to CHADS₂/CHA₂DS₂VASc score and events of stroke in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2011 Nov;13(11):1541-9.
65. Wang X, Li Z, Mao J, Zang M, Pu J. Low voltage areas in paroxysmal atrial fibrillation: The prevalence, risk factors and impact on the effectiveness of catheter ablation. *International Journal of Cardiology*. 2018 Oct;269:139-44.
66. Nery PB, Al Dawood W, Nair GM, Redpath CJ, Sadek MM, Chen L, et al. Characterization of Low-Voltage Areas in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From High-Density Intracardiac Mapping. *Can J Cardiol*. 2018 Aug;34(8):1033-40.
67. Komiyama M, Hasegawa K. Response to the Comment 'Smoking and Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Cessation to Limit Coronavirus Disease 2019. *Eur Cardiol*. 2020 Jul 15;15
68. Froehlich L, Meyre P, Aeschbacher S, Blum S, Djokic D, Kuehne M, et al. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019 Dec;105(24):1884-91.
69. Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, et al. An E/e' ratio on echocardiography predicts the existence of left atrial low-voltage areas and poor outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2018 May 1;20(5):e60-e68.
70. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Galderisi M, Wolf PA, Benjamin EJ. Doppler transmitral flow indexes and risk of atrial fibrillation (The Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology*. 2003 May;91(9):1079-83.
71. Müller P, Weijs B, Bemelmans NMAA, Mügge A, Eckardt L, Crijns HJGM, et al. Echocardiography-derived total atrial conduction time (PA-TDI duration): risk

stratification and guidance in atrial fibrillation management. *Clin Res Cardiol*. 2021 Nov;110(11):1734-42.

72. Lacalzada-Almeida J, García-Niebla J. How to detect atrial fibrosis. *J Geriatr Cardiol*. 2017 Mar;14(3):185-94.

73. Olsen FJ, Pedersen S, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Global longitudinal strain predicts incident atrial fibrillation and stroke occurrence after acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(44):e5338.

74. Mirza M, Caracciolo G, Khan U, Mori N, Saha SK, Srivathsan K, et al. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011 Sep;31(3):197-206.

75. Bouazizi K, Rahhal A, Kusmia S, Evin M, Defrance C, Cluzel P, et al. Differentiation and quantification of fibrosis, fat and fatty fibrosis in human left atrial myocardium using ex vivo MRI. *PLoS ONE*. 2018 Oct 8;13(10):e0205104.

76. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yarmohammadi H, Barcelon B, Needleman M, et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: Success and limitations. *Heart Rhythm*. 2012 Dec;9(12):2003-9.

77. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 15;57(7):831-8.

78. Tandon K, Tirschwell D, Longstreth WT, Smith B, Akoum N. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology*. 2019 Jul 23;93(4):e381-e387.

79. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):498-506.

80. Higuchi K, Akkaya M, Akoum N, Marrouche NF. Cardiac MRI assessment of atrial fibrosis in atrial fibrillation: implications for diagnosis and therapy. *Heart*. 2014 Apr;100(7):590-6.

81. VAN STAA TP, SETAKIS E, DI TANNA GL, LANE DA, LIP GYH. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79 884 atrial fibrillation patients in general practice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011 Jan;9(1):39-48.

82. Yaghi S, Chang AD, Hung P, Mac Grory B, Collins S, Gupta A, et al. Left Atrial Appendage Morphology and Embolic Stroke of Undetermined Source: A Cross-Sectional Multicenter Pilot Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018 Jun;27(6):1497-501.

83. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.

84. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26;65(20):2239-51.
85. Hof IE, Velthuis BK, Chaldoupi S, Wittkampfh FH, van Driel VJ, van der Heijden JF, et al. Pulmonary vein antrum isolation leads to a significant decrease of left atrial size. *Europace*. 2011 Mar 1;13(3):371-5.
86. Pagola J, González-Alujas T, Flores A, Muchada M, Rodríguez-Luna D, Seró L, et al. Left atria strain is a surrogate marker for detection of atrial fibrillation in cryptogenic strokes. *Stroke*. 2014 Aug;45(8):e164-6.
87. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):155-66.
88. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2015 Jun;46(6):1488-93.
89. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 7;60(6):531-8.
90. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgaitia M, Asinger RW, Safford R, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999 Dec;12(12):1080-7.
91. Kamel H, Hunter M, Moon YP, Yaghi S, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Electrocardiographic Left Atrial Abnormality and Risk of Stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3208-12.
92. Sajeev JK, Kalman JM, Dewey H, Cooke JC, Teh AW. The Atrium and Embolic Stroke: Myopathy Not Atrial Fibrillation as the Requisite Determinant. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Mar;6(3):251-61.
93. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2009 Nov 3;120(18):1768-74.
94. Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, Canpinar H, Canpolat U, Evranos B, et al. The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Jun;26(6):635-40.
95. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008 Apr;1(1):62-73.
96. Zou R, Kneller J, Leon LJ, Nattel S. Substrate size as a determinant of fibrillatory activity maintenance in a mathematical model of canine atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Sep;289(3):H1002-12.

97. Burstein B, Comtois P, Michael G, Nishida K, Villeneuve L, Yeh YH, et al. Changes in connexin expression and the atrial fibrillation substrate in congestive heart failure. *Circ Res.* 2009 Dec 4;105(12):1213-22.
98. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2009 Apr 7;119(13):1758-67.
99. Wolsk E, Lamberts M, Hansen ML, Blanche P, Køber L, Torp-Pedersen C, et al. Thromboembolic risk stratification of patients hospitalized with heart failure in sinus rhythm: a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2015 Aug;17(8):828-36.
100. Kamel H, Longstreth WT, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke.* 2019 Feb;14(2):207-14.
101. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 25;55(21):2299-307.
102. Zhao S, Li M, Ju W, Gu L, Zhang F, Chen H, et al. Serum level of transforming growth factor beta 1 is associated with left atrial voltage in patients with chronic atrial fibrillation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal.* 2018 May;18(3):95-9.
103. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018 Aug 21;39(32):2987-96.
104. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 May 1;59(18):1598-603.
105. Shao Q, Meng L, Lee S, Tse G, Gong M, Zhang Z, et al. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Nov 28;18(1):165.
106. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016 Jul;39(7):1115-22.
107. Dmour BA, Miftode RS, Iliescu Halitchi D, Anton-Paduraru DT, Iliescu Halitchi CO, Miftode IL, et al. Latest Insights into Mechanisms behind Atrial Cardiomyopathy: It Is Not always about Ventricular Function. *Diagnostics (Basel).* 2021 Mar 5;11(3):449.
108. Kagawa Y, Fujii E, Fujita S, Ito M. Association between left atrial reverse remodeling and maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2020 Feb;35(2):239-45.

109. Mathias A, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, Solomon SD, et al. Clinical Implications of Complete Left-Sided Reverse Remodeling With Cardiac Resynchronization Therapy: A MADIT-CRT Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 20;68(12):1268-76.
110. Alexander B, Sadiq F, Azimi K, Glover B, Antiperovitch P, Hopman WM, et al. Reverse atrial electrical remodeling induced by cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol*. 2017;50(5):610-4.
111. Deshmukh A, Kim G, Burke M, Anyanwu E, Jeevanandam V, Uriel N, et al. Atrial Arrhythmias and Electroanatomical Remodeling in Patients With Left Ventricular Assist Devices. *J Am Heart Assoc*. 2017 Mar 8;6(3):e005340.
112. Peigh G, Shah SJ, Patel RB. Left Atrial Myopathy in Atrial Fibrillation and Heart Failure: Clinical Implications, Mechanisms, and Therapeutic Targets. *Curr Heart Fail Rep*. 2021 Jun;18(3):85-98.
113. Fang WT, Li HJ, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Nov;74(5):744-56.
114. Packer M. Drugs That Ameliorate Epicardial Adipose Tissue Inflammation May Have Discordant Effects in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction as Compared With a Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2019 Dec;25(12):986-1003.
115. Ellermann C, Kohnke A, Dechering DG, Kochhäuser S, Reinke F, Fehr M, et al. Ranolazine Prevents Levosimendan-Induced Atrial Fibrillation. *Pharmacology*. 2018;102(3-4):138-41.
116. Voors AA, Tamby JF, Cleland JG, Koren M, Forgosh LB, Gupta D, et al. Effects of danicamtiv, a novel cardiac myosin activator, in heart failure with reduced ejection fraction: experimental data and clinical results from a phase 2a trial. *Eur J Heart Fail*. 2020 Sep;22(9):1649-58.
117. Kunamalla A, Ng J, Parini V, Yoo S, McGee KA, Tomson TT, et al. Constitutive Expression of a Dominant-Negative TGF- β Type II Receptor in the Posterior Left Atrium Leads to Beneficial Remodeling of Atrial Fibrillation Substrate. *Circ Res*. 2016 Jun 24;119(1):69-82.
118. Bandera F, Mollo A, Frigelli M, Guglielmi G, Ventrella N, Pastore MC, et al. Cardiac Imaging for the Assessment of Left Atrial Mechanics Across Heart Failure Stages. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:750139.
119. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 Nov;18(11):1307-20.
120. Wu VC, Takeuchi M, Kuwaki H, Iwataki M, Nagata Y, Otani K, et al. Prognostic Value of LA Volumes Assessed by Transthoracic 3D Echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013 Oct;6(10):1025-35.
121. Fatema K, Barnes ME, Bailey KR, Abhayaratna WP, Cha S, Seward JB, et al. Minimum vs. maximum left atrial volume for prediction of first atrial fibrillation or

flutter in an elderly cohort: a prospective study. *European Journal of Echocardiography*. 2008 Aug 4;10(2):282-6.

122. Carpenito M, Fanti D, Mega S, Benfari G, Bono MC, Rossi A, et al. The Central Role of Left Atrium in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:704762.

123. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015 Mar;8(2):295-303.

124. Inciardi RM, Giugliano RP, Claggett B, Gupta DK, Chandra A, Ruff CT, et al. Left atrial structure and function and the risk of death or heart failure in atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2019 Dec;21(12):1571-9.

125. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Feb;5(1):220-8.

126. Inciardi RM, Rossi A, Bergamini C, Benfari G, Maffei C, Greco C, et al. Mitral regurgitation, left atrial structural and functional remodeling and the effect on pulmonary haemodynamics. *Eur J Heart Fail*. 2020 Mar;22(3):499-506.

127. Benfari G, Setti M, Nistri S, Fanti D, Maffei C, Tafci E, et al. Relevance of Functional Mitral Regurgitation in Aortic Valve Stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2020 Dec;136:115-21.

128. Vanoverschelde JJ, Essamri B, Vanbutsele R, d'Hondt A, Cosyns JR, Detry JR, Melin JA. Contribution of left ventricular diastolic function to exercise capacity in normal subjects. *J Appl Physiol* 1993;74:2225-2233.

129. Triposkiadis F, Trikas A, Pitsavos C, Papadopoulos P, Toutouzas P. Relation of exercise capacity in dilated cardiomyopathy to left atrial size and systolic function. *Am J Cardiol* 1992;70:825-827.

130. Acarturk E, Koc M, Bozkurt A, Unal I. Left atrial size may predict exercise capacity and cardiovascular events in patients with heart failure. *Tex Heart Inst J* 2008;35:136-143.

131. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ, Deswal A, LeWinter M, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail* 2014;7:123-130.

132. Agostoni P, Emdin M, Corra U, Veglia F, Magri D, Tedesco CC, Berton E, Passino C, Bertella E, Re F, Mezzani A, Belardinelli R, Colombo C, La Gioia R, Vicenzi M, Giannoni A, Scrutinio D, Giannuzzi P, Tondo C, Di Lenarda A, Sinagra G, Piepoli MF, Guazzi M. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2008;29:2367-2372.

133. van den Berg MP, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ. Depletion of atrial natriuretic peptide during longstanding atrial fibrillation. *Europace* 2004;6:433-437.

134. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:1974-1982.

Τελευταία σελίδα

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ -
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>