

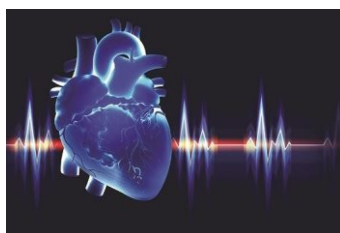


ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ  
- ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ» (MSc in  
Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

---



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

*«Ανατομικές και λειτουργικές διαταραχές του αριστερού κόλπου στην καρδιακή  
ανεπάρκεια»*

υπό

**Ξανθούλας Αποστολίδου**

Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων

για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

**«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»**

Λάρισα, Ιανουάριος 2023

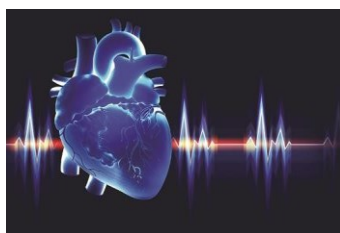


**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ  
- ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ» (MSc in  
Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**

---



**Anatomical and functional disorders of left atrium in heart failure**

«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:

## **ΞΑΝΘΟΥΛΑ ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΟΥ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ**

*ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

### **Επιβλέπων:**

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

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

- 1. Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής,  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),*
- 2. Παρασκευαΐδης Ιωάννης, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρικής Σχολής  
Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,*
- 3. Χαμαϊδής Αικατερίνη, Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακού  
Νοσοκομείου Λάρισας*

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

*Παπαμιχάλης Μιχαήλ, Επιμελητής Α' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου  
Λάρισας*

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Anatomical and functional disorders of left atrium  
in heart failure**

## Ευχαριστίες

*Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον καθηγητή Τρυποσκιάδη που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με το θέμα. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους πρωτοπόρους καθηγητές Τρυποσκιάδη και Πάρασκευαΐδη, γιατί το πάθος τους για το θέμα, όπως αναφέρεται από τις ομιλίες και τις δημοσιεύσεις τους, αποτέλεσε για μένα κίνητρο για δουλειά στη διπλωματική αυτή. Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στον άντρα μου Νίκο, που παρά την απουσία του ένωθα διαρκώς να με συντροφεύει και στη μητέρα μου Κατερίνα που με την διακριτική της παρουσία μου άφησε ελεύθερο χρόνο και χώρο για την εργασία μου.*

*Ξανθούλα Αποστολίδου*

## Περίληψη

Θέμα: Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (HF) είναι ένα σύνδρομο με διαστάσεις πανδημίας και στα επόμενα χρόνια, με την γήρανση του πληθυσμού, αναμένεται αύξηση της επίπτωσής της. Ο αριστερός κόλπος (LA) έχει δύο σημαντικές ιδιότητες: είναι λεπτοτοιχωματικός και διαθέτει φασική λειτουργία. Χάρη σε αυτήν είναι σημαντικός παίκτης στην εξέλιξη της HF καθώς η λειτουργία και οι εφεδρείες του παίζουν ένα ρόλο άμυνας και τροποποιούν την εξέλιξη της HF και την εμφάνιση των συμπτωμάτων.

Πηγές - Στρατηγική αναζήτησης: Έγινε συστηματική αναζήτηση άρθρων Αγγλικής βιβλιογραφίας και των παραπομπών τους με τη χρήση του PubMed από την National Library of Medicine.

Εξαγωγή δεδομένων: Η μορφολογική και λειτουργική αναδιαμόρφωση του LA στην HF, προοδευτικά, εξαντλεί τις εφεδρείες, ο κόλπος νοσεί και αποτυχαίνει να προστατεύσει πλέον την πνευμονική κυκλοφορία από αυξημένες πιέσεις, αρχικά μόνον υπό συνθήκες φόρτισης. Τελικά ο κόλπος θα ανεπαρκέσει συνολικά. Η έγκαιρη διάγνωση, πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων, με την χρήση νέων βιοδεικτών της δυσλειτουργίας του LA φαίνεται σημαντική, καθόσον παρέμβαση σε πρώιμο στάδιο ίσως τροποποιήσει την πορεία της HF αλλά και της ίδιας της νόσου του κόλπου. Το ενδιαφέρον γύρω από τον LA είναι σταθερό και εξελισσόμενο παράλληλα με τις διαγνωστικές βελτιώσεις στον τομέα της απεικόνισης, αφού πρόκειται για έναν καταξιωμένο προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα και θάνατο, με καινούριους όμως βιοδείκτες, υπό το φως των νέων ηχοκαρδιογραφικών και άλλων τεχνικών.

Συμπεράσματα: Η λειτουργία του κόλπου, με τη μελέτη των σταδίων της κολπικής δυσλειτουργίας μέσω της παραμόρφωσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης της πρώιμης διάγνωσης, της εξέλιξης του συνδρόμου, της σταδιοποίησης του κινδύνου και της πρόγνωσης.

Σκοπός: Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται προσπάθεια περιγραφής των ανατομικών και λειτουργικών διαταραχών του αριστερού κόλπου στην καρδιακή ανεπάρκεια, με απώτερο σκοπό να συνδεθούν με την παθοφυσιολογία και την πορεία της νόσου και να ειπωθούν με τη χρήση νέων βιοδεικτών με μια σύγχρονη ματιά από μια κλινική σκοπιά.

**Λέξεις - κλειδιά: ανατομικές και λειτουργικές διαταραχές του αριστερού κόλπου, καρδιακή ανεπάρκεια**

## **Abstract**

**Background:** Heart failure (HF) is a global pandemic, and an increase is expected in prevalence due to population aging. The Left atrium (LA) has two important properties: it is less compliant than the Left ventricle and thin-walled. As a result, LA is more sensitive to remodeling and becomes a sensitive biomarker and prognostic marker. Thanks to phasic function, LA becomes a pivotal player during the course of Heart Failure syndrome as a defender and modulator of symptoms with atrial reserve mechanisms.

**Sources:** A systematic search of the English literature was undertaken using PubMed from the National Library of Medicine. The bibliography of each article was reviewed to seek additional references.

**Principal findings:** During the course of HF syndrome, due to structural and functional remodeling, atrial reserve mechanisms are depleted, and LA becomes dysfunctional and fails to protect pulmonary circulation from high filling pressures with progression to exercise intolerance, a major complaint of HF patients. Eventually, global left atrial failure will follow. Early diagnosis, using novel biomarkers of LA dysfunction, is crucial because interventions in this stage may modify heart failure and atrial myopathy progression. LA has emerged as a prognostic biomarker of mortality and cardiovascular events and besides the scientific interest, as imaging evolves, novel echocardiographic and multimodality imaging are used for the study of LA's function.

**Conclusion:** LA dysfunction may be studied by strain, allowing us to make an early diagnosis, define the stage, follow HF treatments, estimate the risk, and make a prognosis.

**Objectives:** In this review of the literature, an attempt is made to describe the structural and functional remodeling of LA in HF to connect this spectrum of changes with the pathophysiology of the disorder and the course of the syndrome so as give a contemporary view of the novel imaging biomarkers and their clinical relevance.

**Key words: structural and functional remodeling of left atrium, heart failure**

# Πίνακας Περιεχομένων

<u>Ευχαριστίες.....</u>	
<u>Περίληψη.....</u>	
<u>Abstract.....</u>	
<u>Εισαγωγή.....</u>	1
<u>Κεφάλαιο 1 - Η δυναμική φασική μηχανική λειτουργία του κόλπου .....</u>	2
<u>Κεφάλαιο 2 - Αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου .....</u>	5
<u>2.1 Ορισμοί – σχέση.....</u>	5
<u>2.2 Νευροορμονικές διαταραχές.....</u>	6
<u>2.3 Ανεπάρκεια ελέγχου της δραστηριότητας του συμπαθητικού και της έκλυσης της βαζοπρεσίνης.....</u>	7
<u>2.4 Μεταβολικές διαταραχές .....</u>	7
<u>2.5 Ηλεκτρικές διαταραχές .....</u>	7
<u>Κεφάλαιο 3 - Ηγχοκαρδιογραφικοί δείκτες εκτίμησης της δυσλειτουργίας του κόλπου .....</u>	8
<u>3.1 Μέγεθος του LA – δομική, ανατομική διαταραγή.....</u>	8
<u>3.2 Λειτουργία του LA (doppler εκτίμηση, ογκομετρία, παραμόρφωση).....</u>	9
<u>3.3 Παραμόρφωση του LA.....</u>	12
<u>3.4 Φασική λειτουργία και strain.....</u>	13
<u>Κεφάλαιο 4 - Η δυναμική φασική μηχανική λειτουργία του κόλπου στην άσκηση.....</u>	15
<u>Κεφάλαιο 5 - Η κολπική λειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια .....</u>	17
<u>Κεφάλαιο 6 - Η άσκηση στην Καρδιακή Ανεπάρκεια .....</u>	21
<u>Κεφάλαιο 7 - Ιδιαιτερότητες .....</u>	25
<u>7.1 Καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, HFrEF.....</u>	26



<u>7.2 Καρδιακή ανεπάρκεια με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης ΗFrEF.....</u>	<u>26</u>
<u>7.3 Κολπική μαρμαρυγή.....</u>	<u>27</u>
<u>7.4 Κολπική μυοπάθεια .....</u>	<u>27</u>
<u>7.5 Ανεπάρκεια μιτροειδούς.....</u>	<u>28</u>
<b><u>Κεφάλαιο 8 - Είναι αναστρέψιμη η αναδιαμόρφωση του κόλπου;.....</u></b>	<b><u>29</u></b>
<b><u>Κεφάλαιο 9 - Συμπεράσματα.....</u></b>	<b><u>29</u></b>
<u>Βιβλιογραφία.....</u>	<u>31</u>
<u>Καταστάσεις πινάκων και διαγραμμάτων.....</u>	<u>i</u>
<u>Πίνακες, σχήματα.....</u>	<u>ii</u>
<u>Πίνακας συντμήσεων - όροι.....</u>	<u>viii</u>

## Ανατομικές και λειτουργικές διαταραχές του αριστερού κόλπου στην καρδιακή ανεπάρκεια

### 1. Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια η μελέτη του αριστερού κόλπου (LA), συνεχίζοντας να προκαλεί το ενδιαφέρον ερευνητικά, έχει περάσει στην κλινική πράξη, χάρη σε νέες απεικονιστικές μεθόδους, από την χαρτογράφηση των δυναμικών στο εργαστήριο, την αξονική τομογραφία, τη μαγνητική τομογραφία ως τις νέες μεθόδους παραμόρφωσης της ηχοκαρδιογραφίας (ανίχνευσης ακουστικών ψηφίδων, STE). Κι αυτό συμβαίνει γιατί ο κόλπος αποτελεί μία κοιλότητα καθοριστική στην πορεία του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας (HF), αφού επιτυγχάνει τη διατήρηση της καρδιακής παροχής με φυσιολογικές πιέσεις. Αποτελεί έναν καταξιωμένο βιοδείκτη, που βοηθά προγνωστικά(1),(2),(3) αλλά ίσως έχει το ρόλο του και στη σταδιοποίηση της HF και στην πρώιμη διάγνωσή της(4), ιδιαίτερα με τον έλεγχο της κολπικής λειτουργίας σε συνθήκες φόρτισης(5). Στη μελέτη MESA, σε προοπτική παρατήρηση, φαίνεται ότι οι διαταραχές στη δομή και λειτουργία του LA προηγούνται της κλινικής εκδήλωσης του συνδρόμου της HF(6). Θα είχε ιδιαίτερη αξία αφενός η χρήση κατάλληλων βιοδεικτών της κολπικής αναδιαμόρφωσης και αφετέρου η έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαδικασίας ή, σύμφωνα με τον ορισμό της(7), η πρόληψη, διάγνωση και αντιμετώπιση της κολπικής μυοκαρδιοπάθειας στα πλαίσια βέβαια του συνδρόμου της HF.

Ο LA είναι μια κοιλότητα με λεπτό τοίχωμα, λιγότερο ευένδοτη από την αριστερή κοιλία (LV)(8). Η φασική του όμως λειτουργία προσδίδει τη δυνατότητα αντιρρόπησης στη συνολική αναδιαμόρφωση της HF και το σημαίνοντα ρόλο που έχει στο σύνδρομο.

Το τοίχωμα του LA περιλαμβάνει μυικές στιβάδες, που, ξεκινώντας από τον κολποκοιλιακό δακτύλιο, ανέρχονται κάθετα, αλλάζουν πορεία κυκλώνοντας τον LA, ώστε να καταλήξουν ξανά στην εσωτερη στιβάδα και μέσω ενός κτενιοειδούς μυός στον δακτύλιο(9), έχοντας όμως ετερογενή κατανομή στα διάφορα τοιχώματα και δημιουργώντας ένα σύμπλοκο σύστημα, που φαίνεται να εξαρτάται από τις εκβολές των πνευμονικών φλεβών, αλλά ποικίλει ευρέως. Στις εκβολές των πνευμονικών φλεβών οι μυικές στιβάδες παρουσιάζουν σημαντική διασπορά στο τοίχωμα(10). Το πάχος του κολπικού τοιχώματος παρουσιάζει χωρική ετερογένεια, είναι μόλις 2,5mm στο άνω οπίσθιο τμήμα της εκβολής των πνευμονικών φλεβών(11), έχει οροφή παχύτερη από το

οπίσθιο τοίχωμα και το παχύτερο τμήμα είναι η πλάγια αριστερή ακρολοφία(12). Το άνω τμήμα είναι σα στέγη και στη βάση συνδέεται με τη μιτροειδή βαλβίδα (MV).

Τα κολπικά μυοκύτταρα είναι λιγότερα, διαφέρουν από τα κοιλιακά, είναι μικρότερα σε διάμετρο (5-6μ), με λιγότερους T σωληνίσκους, είναι πλούσια σε σαρκοπλασματικό δίκτυο, συσκευές Golgi και μιτοχόνδρια(13), και στα λιγότερα σαρκομέρια που έχουν, κυριαρχεί η α-μυοσίνη (75%) με αποτέλεσμα την ταχύτερη συστολή, με κόστος την μεγαλύτερη χρήση τριφωσφορικής αδενοσίνης(14). Διαθέτουν ειδικά κοκκία (100 – 400nm), που περιέχουν κολπικά νατριουρητικά και συναφή πεπτίδια. Ο διάμεσος χώρος περιλαμβάνει κυτταρικά στοιχεία, όπως ινοβλάστες, λιποκύτταρα, μεσεγχοματικά αδιαφοροποίητα κύτταρα και εξωκυττάρια στοιχεία, όπως ίνες, κυρίως κολλαγόνου τύπου I και πρωτεογλυκάνες(7).

Γύρω από τις εκβολές των πνευμονικών φλεβών συναντώνται αυτόνομα γάγγλια, για τον έλεγχο από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

## 2. Η δυναμική φασική μηχανική λειτουργία του κόλπου

Η πλήρωση της αριστερής κοιλίας (LV) είναι μία δυναμική διαδικασία και εξαρτάται τόσο από τους όγκους, τις πιέσεις και τις ιδιότητες της LV, όσο και από τον ίδιο τον κόλπο. Την πρώτη φάση, της ταχείας πλήρωσης, επηρεάζουν η κολποκοιλιακή κλίση πίεσης αλλά και η χάλαση της LV. Οι διαφορές στη χάλαση της LV αντισταθμίζονται από μεταβολές στην κολποκοιλιακή κλίση πίεσης. Κατόπιν η ενδοτικότητα της LV αποκτά τον ρόλο του κύριου ρυθμιστή(15).

Οι Tsakiris και συν.(16) βρήκαν ότι η κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου σε σχέση με την κορυφή επιδρά κατά πολύ στην ταχύτητα, στη διάρκεια και στο μέγεθος της πλήρωσης και κένωσης του LA. Η κίνηση αυτή επηρεάζεται τόσο από τη συχνότητα όσο και από τη συσταλτικότητα της LV που επίσης επηρεάζει και την αναρρόφηση της LV βελτιώνοντας έτσι την καρδιακή απόδοση. Η κίνηση συνεισφέρει ως ~60% στον όγκο παλμού (SV)(17).

Η ροή από τις πνευμονικές φλέβες, αν εξαιρέσουμε την κολπική συστολή, είναι συνεχής προς τον κόλπο. Ίδια περίπου ποσότητα αίματος παρέχεται και κατά τη διαστολική φάση, μέσω του κόλπου, κατευθείαν στην LV(18). Η ροή από τις πνευμονικές φλέβες εντός του κόλπου, χαρακτηρίζεται από σχηματισμό δίνης για τις αριστερές, ενώ η ροή των δεξιών

φλεβών περνά έξω από την περιφέρεια της δίνης και το γεγονός αυτό φαίνεται να παίζει ρόλο στην αποφυγή στάσης στον κόλπο(19).

Παράλληλα, κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης ξεκινά η αποσύμπλεξη της LV με πτώση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Σε παράταση ή καθυστέρηση της διαδικασίας παραβλάπτεται η επαναφορά και η αναρρόφηση της LV(20). Μόλις η πίεση στον LA υπερβεί αυτήν της LV έχουμε τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας. Στη διαστολή ο όγκος του κόλπου μικραίνει, καθώς αυτός αδειάζει εξ αιτίας της κλίσης πίεσης, της χάλασης, της επαναφοράς και της αναρρόφησης της LV, για να διαταθεί ξανά κατά τη διάσταση – διάταση που δεν συμβαίνει πλέον όταν η διάσταση εξαλείφεται σε υψηλή καρδιακή συχνότητα. Ωστε στην διαστολή θα αποδοθεί το αποθηκευμένο στον κόλπο αίμα από την προηγούμενη συστολή και αίμα που ρέει στην LV κατ' ευθείαν από το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο μέσω του κόλπου(21). Τέλος ο κόλπος, με τη συστολή του, λειτουργεί σαν αντλία με προφορτίο τον όγκο του πριν την κολπική συστολή και μεταφορτίο την πίεση της LV.

Δηλαδή ο LA παρέχει μια τριπλή συνεισφορά με αποθήκευση αίματος, με λειτουργία αγωγού και τέλος με την ενεργή κολπική συστολή.

Η μηχανική λειτουργία του κόλπου συνδέεται με τη βέλτιστη φασική του λειτουργία στη ρύθμιση της πλήρωσης της LV και τη μεγιστοποίηση της καρδιακής απόδοσης(22). Η λειτουργία του κόλπου και της κοιλίας πρέπει να είναι επίσης συγχρονισμένη ηλεκτρικά για την βέλτιστη απόδοση.

Λειτουργεί:

- σαν δεξαμενή, (φάση πλήρωσης ή δεξαμενής), 40%, σε χρονική αντιστοιχία με τις φάσεις της ισοογκωτικής σύσπασης, της συστολής της LV και της ισοογκωτικής χάλασης, συλλέγοντας το αίμα από τις πνευμονικές φλέβες, που η εκβολή τους βρίσκεται ψηλά και, διατείνεται, συλλέγοντας ενέργεια(23) με τη μορφή πίεσης(1),(24), καθώς η αύξηση του όγκου του LA συνοδεύεται από συνεχή αύξηση της πίεσης και αντιστοιχεί στο κύμα “v” της καμπύλης πίεσης του LA. Στη φάση αυτή ο LA εξασφαλίζει ποσότητα αίματος και συνεισφέρει στην απαραίτητη κλίση πίεσης για την ταχεία διαστολική πλήρωση που ακολουθεί(8). Στην πρώτη περίοδο (αρχική ταχεία φάση δεξαμενής), που εξαρτάται από τις ιδιότητες του ίδιου του κόλπου (ενδοτικότητα και κυρίως την κολπική χάλαση – αναρρόφηση, άρα και συστατικότητα του LA), έχουμε ταχεία εισροή αίματος από τις πνευμονικές φλέβες

και αύξηση του όγκου του LA περίπου στο 50% της συνολικής κολπικής πλήρωσης, ενώ η δεύτερη φάση (βραδεία φάση δεξαμενής), με βραδύτερη εισροή αίματος, είναι ελεγχόμενη από την κοιλιακή συστολή(23) και την κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου, σαν πιστόνι προς την κορυφή της LV και εξαρτάται από τον τελοσυστολικό όγκο της LV και τις πιέσεις πλήρωσης. Η συστολή της LV επηρεάζει και την ενδοτικότητα του κόλπου(23). Στη φάση δεξαμενής ο κόλπος πληρούται με αίμα ταχέως και σε χαμηλές πιέσεις. Αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία στην άσκηση, όπου ο χρόνος της διαστολής βραχύνεται.

- σαν αγωγός, 35%, μετά την διάνοιξη της MV. Εξαιτίας της κλίσης πίεσης στην αρχή της διαστολής, αίμα ρέει στην κοιλία ενώ ο όγκος και η πίεση στον κόλπο ελαττώνονται. Η αρχική αυτή φάση εξαρτάται από το προφορτίο της LV, από τη χάλασή της άρα και τη συσταλτικότητα της καθώς και την λειτουργία αναρρόφησης. Η ροή στη φάση αυτή σε ml/sec είναι ένας έμμεσος δείκτης της χάλασης της LV(25). Στην τελική φάση της λειτουργίας αγωγού, τη διάσταση, όπου ο όγκος του LA δεν μεταβάλλεται ιδιαίτερα, η πίεση στον κόλπο αυξάνει. Η φάση αγωγού εξαρτάται από την χάλαση της LV και την ενδοτικότητα κόλπου και κοιλίας. Φυσιολογικά, σε ηρεμία, η συνεισφορά της φάσης αυτής στον όγκο παλμού είναι μικρότερη, αλλά μεγεθύνεται στη σοβαρή διαστολική δυσλειτουργία (καθώς οι άλλες δύο φάσεις δυσλειτουργούν). Στην κολπική μαρμαρυγή (AF) διαρκεί ως το τέλος της διαστολής (ως τη σύγκλιση της μιτροειδούς βαλβίδας).
- σαν αντλία με τη συστολή του LA, 25%, που εξαρτάται από το προφορτίο του LA, δηλαδή τη φλεβική επιστροφή, το μεταφορτίο του LA, δηλαδή την τελοδιαστολική πίεση της LV και φυσικά από τη συσταλτικότητα του LA με τον κόλπο να αδειάζει και την πίεση να αυξάνεται, αντιστοιχώντας στο κύμα “α” της πίεσης του LA. Ως ένα σημείο στη διάταση του LA λειτουργεί ο νόμος των Frank-Starling(26), αλλά πέρα από ένα κρίσιμο σημείο διάτασης και ένα όριο στο μήκος της μυϊκής ίνας, η κολπική συστολή επιδεινώνεται(27),(24). Η αντιρροπιστική μεταβολή της λειτουργίας του LA, ώστε να διατηρήσει την πλήρωση της LV με το αυξημένο μεταφορτίο, σημαίνει αυξημένο έργο των μυοκαρδιακών κολπικών ινών και άρση της αντιρρόπησης πέραν ενός ορίου(Σχήμα\_1),(Σχήμα\_2).

Τα αναφερόμενα ποσοστά συμβολής ισχύουν σε φυσιολογική λειτουργία(28). Όπως αναφέρεται, σε κάθε φάση, η λειτουργία της LV, συστολική και διαστολική, επηρεάζει τον κόλπο σε όλον τον καρδιακό κύκλο(24). Σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης στην LV οι

φάσεις 1 και 3, ενώ αρχικά ενισχύονται, συμβάλλοντας σε αντιρρόπηση, στην πρόοδο της νόσου παύουν να είναι κυρίαρχες και ο κόλπος λειτουργεί κυρίως ως αγωγός(28). Στην AF η φάση 3 καταργείται και βέβαια η αντιρρόπηση είναι ασθενής (συμπτωματολογία HF νωρίτερα). Σε κατάσταση ηρεμίας στη φυσιολογική καρδιά η επηρεασμένη κολπική συσταλτικότητα δεν παίζει καθοριστικό ρόλο στην καρδιακή παροχή. Σε δυσλειτουργία της LV, έχουμε ελαττωμένη καρδιακή παροχή, αφού η λειτουργία αγωγού ανεπαρκεί να τη διατηρήσει. Αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία στην AF, όπου η λειτουργία δεξαμενής παραβλάπεται λόγω της παθολογικής ενδοτικότητας του LA και η λειτουργία αντλίας καταργείται. Έτσι σε δυσλειτουργία της LV, με παθολογική LV ενδοτικότητα, χρειάζεται η αποκατάσταση σε φλεβοκομβικό ρυθμό(29).

Η σχηματοποίηση των καμπυλών πίεσης-όγκου του LA, σε έναν καρδιακό κύκλο, δίνει ένα σχήμα όμοιο με τον αριθμό οκτώ, απεικονίζοντας το παραγόμενο έργο του κόλπου, με δύο συστατικά αντιωρολογιακό A-βρόχος, που αντιστοιχεί στην ενεργητική συστολή (~100ms) και χάλαση του LA και ωρολογιακό V-βρόχος, που αντιστοιχεί στην παθητική πλήρωση και κένωση, όπου επιτυγχάνεται και η μέγιστη πίεση του LA(Σχήμα\_3). Στην AF δεν υπάρχει A-βρόχος. Όταν μία αύξηση στο μεταφορτίο περιορίζει το έργο της LV, η αύξηση της λειτουργίας αντλίας του κόλπου και η ενεργή του χάλαση στην πρόωμη φάση δεξαμενής αντιπροσώπουν την κατάσταση(30). Η κολπική συστολική ελαστικότητα, LA Ees, αντιπροσωπεύει την πίεση που αναπτύσσεται από την κολπική συστολή στη μονάδα του όγκου και αποτελεί δείκτη της συσταλτικότητας. Η σχέση ανάμεσα στις αλλαγές της πίεσης προς τις αντίστοιχες αλλαγές όγκου, όταν ο κόλπος πληρούται,  $\Delta P/\Delta V$ , αποτελεί την σκληρία του LA(Σχήμα\_4). Η μέση σκληρία του κόλπου σχετίζεται αντίστροφα με τον όγκο παλμού και σχετίζεται άμεσα με την μέση πίεση του κόλπου(31). Η φάση δεξαμενής εξαρτάται από την ενδοτικότητα του LA και η καρδιακή παροχή είναι αντιστρόφως ανάλογη της σχέσης αγωγού/δεξαμενής(31). Στην HF η καμπύλη μετατοπίζεται προς τα πάνω και δεξιά(32)(Σχήμα\_5).

### 3. Αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου

Αναδιαμόρφωση του LA είναι ένα «φάσμα από σύνθετες παθοφυσιολογικές αλλαγές δομικές, μηχανικές, ηλεκτρικές, ιοντικές, νευροορμονικές, μεταβολικές, σαν αποτέλεσμα της χρονοεξαρτώμενης απάντησης του κολπικού ιστού σε εξωτερικούς νευροορμονικούς, ηλεκτρικούς, μηχανικούς και μεταβολικούς παράγοντες»(33),(34).

«Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (HF) είναι ένα κλινικό σύνδρομο με διαστάσεις πανδημίας και στα επόμενα χρόνια, με την γήρανση του πληθυσμού, αναμένεται αύξηση της επίπτωσης της»(35). Το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας και η American Heart Association όρισαν 4 στάδια στην HF: «στάδιο Α, όπου υπάρχει υψηλός κίνδυνος ανάπτυξης HF (παρουσία παραγόντων κινδύνου) χωρίς δομική καρδιοπάθεια, στάδιο Β η παρουσία δομικής καρδιοπάθειας χωρίς σημεία και συμπτώματα HF, στάδιο C η συμπτωματική HF και στάδιο D η ανθεκτική HF»(36).

Η πορεία του συνδρόμου της HF είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με σειρά δομικών και λειτουργικών αλλαγών και διαδικασιών, που αρχικά συμβαίνουν για να διατηρήσουν την ισορροπία και την ομοιόσταση του μυοκυττάρου ενάντια σε εξωτερικούς παράγοντες, όπως σε φόρτιση πίεσης ή όγκου, με διαφορετικές μεταβολές, τουλάχιστον σε πειραματόζωα, ανάλογα με το αίτιο, στη μάζα, το έκκεντρο της διάτασης, την ίνωση, την έκφραση της connexin-43 και την γεωμετρία(37), αλλά συν τω χρόνω οδηγούν σε δυσλειτουργία, διάταση και τελικά ανεπάρκεια. Για τον LA, αυτές περιλαμβάνουν αλλαγές πρωτεϊνών, υπερτροφία του μυοκυττάρου, μύλυση και απόπτωση, μεταβολές στον εξωκυττάριο χώρο με ίνωση, μεταβολικές και ορμονικές αλλαγές, αγγειακή ερήμωση, τροποποιήσεις σε κανάλια ιόντων και στροφή σε εμβρυικές γονιδιακές μορφές(38),(39). Σε πειραματόζωα, σε ταχεία βηματοδότηση ο λεπτοτοιχωματικός LA βρέθηκε να είναι πολύ πιο ευαίσθητος, συγκρινόμενος με την LV, στην αναδιαμόρφωση(40). Το αποτέλεσμα της **αναδιαμόρφωσης** είναι δομικές, λειτουργικές, ηλεκτρικές, μεταβολικές και νευροορμονικές επιπτώσεις(41).

**Νευροορμονικές διαταραχές:** Τα μυοκύτταρα του κόλπου είναι ο τόπος σύνθεσης του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου, ANP, που αποθηκεύεται σε κοκκία και εκκρίνεται ως προορμόνη(42),(43). Η έκκριση του ANP, σε αυξημένη τάση στον κόλπο, αποτελεί προσαρμοστική απάντηση, στα αρχικά στάδια της HF, καθώς προκαλεί αγγειοδιαστολή, νατριούρηση και διούρηση(42) και επομένως ελάττωση τόσο του προφορτίου όσο και του μεταφορτίου(44), αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, και της έκκρισης ενδοθηλίνης, έχει αντινωτική δράση, δράση κατά της υπερτροφίας(38) και λειτουργία πρόληψης περαιτέρω αναδιαμόρφωσης. Έκκριση του νατριουρητικού πεπτιδίου προκαλείται σε οξεία και χρόνια (όπου έχουμε και αύξηση της σύνθεσης) φάση και από την δράση της αγγειοτενσίνης και της ενδοθηλίνης, καθώς και από τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος(45),(38). Τα επίπεδα των πεπτιδίων αυξάνονται παράλληλα με τη βαρύτητα της HF και χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες της, ωστόσο

στην πορεία του συνδρόμου, παρά την αύξησή τους στην κυκλοφορία δεν έχουν πλέον το ίδιο αποτέλεσμα εξαιτίας έκπτωσης της παραγωγής αλλά και της δράσης τους(44).

Άλλωστε, με την πρόοδο της ίνωσης του κόλπου επισυμβαίνει έκπτωση των αποθεμάτων ANP και διαταραχή της νευροορμονικής λειτουργίας του κόλπου(33). Σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια έχουμε ελαττωμένη σύνθεση, προβληματική ενεργοποίηση των προορμονών με την corin, (με την κολπική αναδιαμόρφωση ελαττώνεται το mRNA για την corin(46)), αλλά και αντίσταση στα νατριουρητικά πεπτίδια(38).

**Ανεπάρκεια ελέγχου της δραστηριότητας του συμπαθητικού και της έκλυσης της βαζοπρεσίνης:** Στον LA υπάρχουν μηχανοϋποδοχείς που ελέγχουν την φλεβική επιστροφή και κατ' επέκταση τη ροή στο πνευμονικό δίκτυο και την έκκριση βασοπρεσίνης(47). Ενεργοποίηση των υποδοχέων από διάταση επηρεάζουν την καρδιακή συχνότητα, αναστέλλουν το συμπαθητικό και προκαλούν διούρηση. Στην HF βρέθηκε ότι οι συμπαθητικο-ανασταλτικοί αυτοί μηχανισμοί δυσλειτουργούν οπότε κυριαρχεί η διέγερση του συμπαθητικού και η υπερέκκριση βασοπρεσίνης(38).

**Μεταβολικές διαταραχές:** Αφορούν σε στροφή σε γλυκόλυση(33), ανεπαρκή παροχή ενέργειας (ελάττωση της δραστηριότητας της αδενυλικής κινάσης κατά 23% και ελάττωση της δραστηριότητας της κρεατινικής κινάσης με σημαντική μείωση των επιπέδων των φωσφορικών υψηλής ενέργειας) και σαν αποτέλεσμα συστολική δυσλειτουργία(48).

**Ηλεκτρικές διαταραχές:** Από ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και χαρτογράφηση σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης βρέθηκαν ενδείξεις απώλειας λειτουργικού μυοκαρδίου με χαμηλά δυναμικά, επηρεασμένη ταχύτητα αγωγής και αύξηση της δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου(49). Από μελέτες σε πειραματόζωα βρέθηκε ελάττωση στα κανάλια I<sub>Ca,L</sub> και στα I<sub>to</sub> και I<sub>Ks</sub> που μπορεί να ενοχοποιούνται για την επιμήκυνση του δυναμικού δράσης(50). Αναφέρονται αλλαγές σε ιοντικά κανάλια, πυροδοτούμενη δραστηριότητα και καθυστερημένα μεταδυναμικά(51),(33) και, λόγω της ίνωσης, βραδεία και ανώμαλη αγωγή(52). Για την αυξημένη επίπτωση 4,5–5,9 φορές της AF στην HF στη μελέτη Framingham ενοχοποιείται η αυξημένη δραστηριότητα του ανταλλάκτη νατρίου-ασβεστίου σε συνδυασμό με τα καθυστερημένα μεταδυναμικά(53). Τέλος το αυξημένο ασβέστιο στην HF μπορεί να ενισχύει την κολπική συστολή, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κολπικής αρρυθμίας(54).

Η βαρύτητα των ανατομικών και λειτουργικών διαταραχών στην HF εξαρτάται τόσο από το είδος των εξωτερικών παραγόντων, όσο και από τη διάρκεια επίδρασής τους(33).



Κάποιες διαταραχές είναι αναστρέψιμες ενώ άλλες (όπως η ίνωση) μόνιμες(55). Η ίνωση του LA που συναντούμε στην HF αφορά εναπόθεση κολλαγόνου και σύμφωνα με την ταξινόμηση EHRA της κολπικής μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να περιλαμβάνει ίνωση με φυσιολογικά μυοκύτταρα (τύπου II), ίνωση σε συνδυασμό με υπερτροφία μυοκυττάρων και μυοκυττόλυση (τύπου III) ή τέλος τύπου IV (είτε με λιπώδη διήθηση, είτε με φλεγμονώδη κύτταρα)(7). Η ίνωση, που επηρεάζει τη λειτουργία του κόλπου (ενδοτικότητα, συσταλτικότητα, ηλεκτρικές ιδιότητες), έχει βέβαια σχέση και με το γενετικό πολυμορφισμό(56).

Το ανατομικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι αλλαγή της γεωμετρίας ή της αρχιτεκτονικής του LA και να περιλαμβάνει μεταβολές τόσο στα μυοκύτταρα όσο και στον εξωκυττάριο χώρο(38). Σε φυσιολογικές συνθήκες ο LA είναι μία δυναμική κοιλότητα που μπορεί να αυξάνει τον όγκο της διατηρώντας χαμηλές πιέσεις ώστε να διατηρείται τόσο η αιμοδυναμική ισορροπία με την πνευμονική κυκλοφορία όσο και η καρδιακή παροχή. Όταν υπάρχει φόρτιση όγκου ή οι πιέσεις είναι αυξημένες, μεγιστοποιείται το έργο του LA με κόστος στην ταχύτητα σύσπασης, με επόμενα αυξημένη τάση, υπερτροφία, διάταση, ίνωση και αυξημένη σκληρία(57),(58),(38). Η κατάδειξη της δυσλειτουργίας του LA είναι κεφαλαιώδους σημασίας στην έγκαιρη διάγνωση της HF. Η ικανότητα του LA να προσαρμόζεται σε αυξημένη πίεση (αντιρρόπηση) προστατεύοντας την πνευμονική κυκλοφορία, καθυστερεί παράλληλα και τα αντίστοιχα συμπτώματα(59). Η μελέτη της μηχανικής λειτουργίας του LA μπορεί να ανακαλύψει το πρόβλημα σε πρωιμότερο, κλινικά σιωπηρό στάδιο, πριν την έλευση των συμπτωμάτων(4).

#### 4. Ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες εκτίμησης της δυσλειτουργίας του κόλπου

##### Μέγεθος του LA – δομική, ανατομική διαταραχή

Ο LA είναι μια κοιλότητα που μελετήθηκε πολύ, διότι η διάτασή του βρέθηκε να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για HF, AF, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο(60). Σε μετανάλυση αναφέρεται ότι κάθε  $10\text{mL}/\text{m}^2$  αύξηση του κολπικού όγκου ως προς την επιφάνεια σώματος (LAVi) συνδυάζεται με 22% αυξημένο κίνδυνο ολικής θνητότητας σε ασθενείς με HF(61). Η κλασική εκτίμηση της λειτουργίας του LA, επί έτη, περιλάμβανε την ανατομική του αναδιαμόρφωση σε ότι αφορά το μέγεθός του, και τη μηχανική του τροποποίηση, δηλαδή τη φασική λειτουργία του κόλπου από την ογκομετρία του και τη μελέτη doppler της διαμετροειδικής ροής και των πνευμονικών φλεβών. Το μέγεθος του κόλπου, θεωρούμενο ως βαρόμετρο(1),(62) ή

γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη της διαστολικής λειτουργίας(63),(64), αντανακλώντας το χρόνιο αποτέλεσμα των αυξημένων πιέσεων πλήρωσης(65), συστήνεται να εκτιμάται ηχοκαρδιογραφικά με τον όγκο του(66). Απουσία μιτροειδικής νόσου, αυξημένος κολπικός όγκος σημαίνει ή αυξημένη πίεση και τάση ή κολπική μυοπάθεια(67). Στην αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση η διάταση του κόλπου ενισχύει την απόδοση μέσω του μηχανισμού Frank-Starling. Η μέθοδος εκλογής για τη μέτρηση είναι ο υπολογισμός με δίσκους – μέθοδος Simpson στις 2 και 4 κοιλότητες στον άξονα του κόλπου(1),(68), με προσοχή να μη γίνεται βράχυνση της κοιλότητας και μάλιστα ως προς την επιφάνεια σώματος (BSA), ως LAVi, ή σε συσχέτιση με το ύψος, ώστε να μην υποεκτιμάται σε παχυσαρκία(69). Η μέτρηση γίνεται με τον μέγιστο όγκο του κόλπου (LAVmax), στο τέλος της συστολής και αμέσως πριν ανοίξει η μιτροειδής βαλβίδα, πριν την κολπική συστολή σε φλεβοκομβικό ρυθμό (LAVpreA) και στον ελάχιστο όγκο του (LAVmin), στην τελοδιαστολή. Ο όγκος του κόλπου (LAV) υποεκτιμάται στη διδιάστατη σε σχέση με την τριδιάστατη ηχοκαρδιογραφία και οι φυσιολογικές τιμές είναι διαφορετικές(70). Η επιφάνεια του LA βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας ή νοσηλείας για επιδείνωση στην μελέτη MeRGE (μετανάλυση 18 μελετών)(71) ανεξάρτητα από το στάδιο NYHA, και το κλάσμα εξώθησης (EF). Επίσης ο όγκος του LA ανήκει στα κριτήρια 1) διαστολικής δυσλειτουργίας (η εκτίμηση περιλαμβάνει τη διαμιτροειδική ροή, τις ιστικές ταχύτητες στο μιτροειδικό δακτύλιο, το μέγεθος του LA και την εκτιμώμενη συστολική πίεση της πνευμονικής(72), (με ένα σημαντικό ποσοστό εξεταζομένων να μη μπορούν να χαρακτηριστούν με σαφήνεια – γκρίζα ζώνη)(70), και 2) της διάγνωσης της HF με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), ως μείζων κριτήριο(73).

### **Λειτουργία του LA (doppler εκτίμηση, ογκομετρία, παραμόρφωση)**

Θεωρητικά το παλμικό Doppler με τις ταχύτητες ροής και τα ολοκληρώματά ροής (VTI) αντανακλούν την φασική λειτουργία, αλλά αυτές οι παράμετροι επηρεάζονται από το ρυθμό, την καρδιακή συχνότητα και, κυρίως, από τις συνθήκες φόρτισης(70). Από τα κύματα της διαμιτροειδικής ροής, το E, αντανακλά την κολποκοιλιακή κλίση πίεσης στην πρώιμη διαστολή και επηρεάζεται από την ταχύτητα της χάλασης της LV και την πίεση του LA. Ελαττώνεται με την επιμήκυνση της χάλασης της LV, την ελάττωση της ενδοτικότητας της LV αλλά και της ενδοτικότητας του κόλπου και στην συστολική δυσλειτουργία της LV. Τα τελοδιαστολικά σήματα Doppler συσχετίζονται με την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας (LVEDP). Το κύμα A αντανακλά την

κολποκοιλιακή κλίση πίεσης στην τελοδοιαστολή, και επηρεάζεται από την ενδοτικότητα της LV και την συσταλτικότητα του LA. Η διάσταση DT επηρεάζεται από τη χάλαση και την ενδοτικότητα της LV. Ο χρόνος ισογκωτικής χάλασης (IVRT) είναι  $\leq 70$  msec φυσιολογικά και επιμηκύνεται σε ελαττωμένη χάλαση της LV όταν οι πιέσεις πλήρωσης είναι φυσιολογικές. Όταν η πίεση του LA είναι αυξημένη, ο IVRT βραχύνεται αντιστρόφως ανάλογα με τις πιέσεις πλήρωσης(72). Πνευμονικές φλέβες: Από τη μελέτη της ροής στις πνευμονικές φλέβες, από το δικόρυφο συστολικό κύμα, το S1 αντιστοιχεί στην κολπική χάλαση και την αρχική φάση δεξαμενής και το S2 στην όψιμη φάση δεξαμενής και την κοιλιακή συστολή(74), ενώ ο Smiseth συνδέει και την συστολή της LV με το S1(75). Η ταχύτητα του συστολικού κύματος S (άθροισμα S1 και S2) επηρεάζεται από τις αλλαγές της κολπικής πίεσης, την συσταλτικότητα και τη χάλαση του LA, την ενδοτικότητα του LA, καθώς και από τη συσταλτικότητα της αριστερής και δεξιάς κοιλίας. Το διαστολικό κύμα D αντιστοιχεί στη φάση αγωγού και το ανάστροφο κύμα (AR) στην κολπική συστολή της φάσης αντλίας. Τα ανωτέρω κύματα δεν αποτελούν όγκους αλλά ταχύτητες ροής(57). Η ταχύτητα του κύματος D επηρεάζεται κυρίως από την πρόιμη διαστολική πλήρωση και την ενδοτικότητα και οι αλλαγές της είναι παράλληλες με του κύματος E της διαμυροειδικής ροής. Ελάττωση της ενδοτικότητας του LA και αύξηση της κολπικής πίεσης συνοδεύεται από ελάττωση της ταχύτητας S και αύξηση της ταχύτητας D.

Η μέγιστη ταχύτητα του κύματος A, το VTI του A και η ταχύτητα του AR στις πνευμονικές φλέβες χρησιμοποιήθηκαν ως μέτρο της συστολής του LA. Ωστόσο εξαρτώνται πολύ από τη γωνία του doppler με την ροή, τις συνθήκες φόρτισης και την ηλικία.

Η μέγιστη ταχύτητα του κύματος a' του ιστικού doppler (TDI) αντανακλά τη συνολική λειτουργία του LA. Η μελέτη της παραμόρφωσης με το TDI επηρεάζεται από τη γωνία, τις γειτονικές δομές και την συμπαράσυρση.

Το κύμα e' του TDI συσχετίζεται με τη χρονική σταθερά της χάλασης της LV ( $\tau$ ) και επηρεάζεται από τη χάλαση της LV, τις δυνάμεις επαναφοράς και την πίεση πλήρωσης.

Η σχέση E/e' χρησιμοποιείται για να διορθώσει την επίδραση της χάλασης της LV στην διαμυροειδική ταχύτητα E για να προβλέψει τις πιέσεις πλήρωσης(72), όπου E αντιστοιχεί στην κολποκοιλιακή διαφορά πίεσης (αντανάκλαση και της κολπικής

λειτουργίας) και σε ελαττωμένη LV χάλαση και αναρρόφηση και ε' στην ελαττωμένη κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου.

Από τις μετρήσεις του όγκου σε μέγιστο (LAVmax), ελάχιστο (LAVmin) και πριν την κολπική συστολή (LAVpreA), υπολογίζονται διάφοροι ογκομετρικοί δείκτες στις διάφορες φάσεις της κολπικής λειτουργίας(Σχήμα\_6):

Φάση δεξαμενής

Όγκος πλήρωσης του LA: LAVmax–LAVmin

Κλάσμα πλήρωσης του κόλπου: (LAVmax–LAVmin)/LAVmax

LAEI (δείκτης επέκτασης του LA)= [(LAVmax-LAVmin)/LAVmin] x 100: η σχετική αύξηση του όγκου του LA κατά τη φάση δεξαμενής. Είναι μέτρηση της κολπικής πλήρωσης (φάση δεξαμενής). Συνδέεται με συμβάματα, επιδείνωση (76),(77) και βοηθά σε υπολογισμό της πίεσης ενσφήνωσης (PCWP) (78).

Φάση αγωγού

Όγκος παθητικής κένωσης του LA: LAVmax–LAVpreA

Κλάσμα παθητικής κένωσης του LA: (LAVmax–LAVpreA)/LAVmax

Όγκος αγωγού: LV SV– Όγκος πλήρωσης του LA

Φάση αντλίας

Όγκος ενεργητικής κένωσης του LA: LAVpreA–LAVmin

Κλάσμα ενεργητικής κένωσης του κόλπου:

(LAVpreA–LAVmin)/LAVpreA(27),(2)

LAEF: Δύναμη εξώθησης του LA

LAEF (μέθοδος των Manning και συν.): LAEF (kdynes) = 0.5 x ρ x MOA x A<sup>2</sup>, όπου ρ: η πυκνότητα του αίματος = 1.06 gm/cm<sup>3</sup>, MOA = επιφάνεια μιτροειδικού στομίου (cm<sup>2</sup>), and A: μέγιστη τελοδιαστολική διαμιτροειδική ταχύτητα ροής (cm/sec)(79),

αντικαθιστώντας την MOA = Όγκος ενεργητικής κένωσης του LA (cm<sup>3</sup>) /VTI<sub>A</sub> (cm) και επειδή Όγκος ενεργητικής κένωσης του LA (cm<sup>3</sup>) = LAVPreA x Κλάσμα ενεργητικής

κένωσης του κόλπου, LAEF (kdynes) =  $0.5 \times \rho \times LAVPreA \times \text{Κλάσμα ενεργητικής κένωσης του κόλπου} \times A^2/VTI_A$  (τροποποιημένη εξίσωση Manning)

LAKE: Κινητική ενέργεια του LA

LAKE (kdynes.cm) =  $0.5 \times \rho \times \text{Όγκος ενεργητικής κένωσης του LA (cm}^3) \times A^2$

Η διδιάστατη ηχοκαρδιογραφία υποεκτιμά συστηματικά τους όγκους (λόγω χρήσης γεωμετρικών παραδοχών και βράχυνσης της κοιλότητας, foreshortening) σε σχέση με τις υπόλοιπες απεικονιστικές μεθόδους.

Εγγενείς δυσκολίες στην εκτίμηση της φασικής λειτουργίας του κόλπου: παράθυρα και χαρτογράφηση ορίων, γεωμετρικές παραδοχές, χρονική συσχέτιση, βράχυνση της κοιλότητας(80).

Η ογκομετρία δεν καταφέρνει να απεικονίσει μικρές αλλαγές της κολπικής λειτουργίας στα πρώιμα στάδια της δυσλειτουργίας του LA. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε AF, αλλά οι φυσιολογικές τιμές δεν έχουν καθοριστεί και η διακύμανση της τιμής της μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών είναι υψηλή.

### Παραμόρφωση του LA

Χρησιμοποιούνται οι τομές 2 (απεικόνιση του προσθίου και κατωτέρου τμήματος) και 4 κοιλοτήτων (απεικόνιση του πλαγίου και διαφραγματικού τμήματος).

Σε κάθε καρδιακό κύκλο, η επιμήκης παραμόρφωση, από την αυξομείωση του όγκου του LA, εκτιμάται ως τοιχωματική κολπική επιμήκυνση με την χρήση του STE και περιγράφει την φασική κολπική λειτουργία. Επομένως είναι θετική στη φάση δεξαμενής και αρνητική στις φάσεις κένωσης, δηλαδή αγωγού και αντλίας (αρνητική σε συστολή-βράχυνση, θετική σε διαστολή-χάλαση)(Σχήμα\_7)(81).

LASr = παραμόρφωση στη φάση δεξαμενής, δηλαδή L0 στη διάνοιξη της μιτροειδούς (MVO) και L1 στην τελοδιαστολή (=>PALS: μέγιστη επιμήκης παραμόρφωση)

LAScd = παραμόρφωση στη φάση αγωγού, με L0 στην έναρξη της κολπικής συστολής και L1 στην MVO

LASct = παραμόρφωση στην L0 τελοδιαστολή πλην την τιμή L1 πριν την έναρξη της κολπικής συστολής (=>PACS: μέγιστη συστολική επιμήκης παραμόρφωση)

και οι τιμές των κορυφώσεων (peak) από τις καμπύλες της ταχύτητας παραμόρφωσης (strain rate):

pLASRr = (θετική) μέγιστη ταχύτητα παραμόρφωσης της φάσης δεξαμενής

pLASRcd = (αρνητική) μέγιστη ταχύτητα παραμόρφωσης της φάσης αγωγού

pLASRct = (αρνητική) μέγιστη ταχύτητα παραμόρφωσης της συστολής του κόλπου, σε φλεβοκομβικό ρυθμό(82)

Με την πρόοδο της ηλικίας και περισσότερο στις γυναίκες, παρατηρείται ελάττωση στην PALS. Αναμένεται με νέες μελέτες διασαφήνιση των φυσιολογικών τιμών στις διάφορες ηλικίες για τον καλύτερο έλεγχο των διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, όπως η HF, που επηρεάζουν την παραμόρφωση(81).

### Φασική λειτουργία και παραμόρφωση

Η φασική λειτουργία του κόλπου μπορεί να απεικονιστεί με την ογκομετρία ή με το STE και την παραμόρφωση και ταχύτητα παραμόρφωσης σε δεξαμενή, αγωγό και αντλία.

- φάση δεξαμενής με ροή αίματος στον κόλπο από τις πνευμονικές φλέβες. Καθοριστές η χάλαση του LA, η ενδοτικότητα/σκληρία του LA και η συστολή της LV.

Η σκληρία του LA που επηρεάζει και τη χάλαση, εκτιμάται στο αιμοδυναμικό από τη σχέση PCWP/PALS ή μη επεμβατικά από το E/e'/PALS(23). Με την παράμετρο πιστεύεται ότι απεικονίζεται η ίνωση του LA(83). Απεικονίζει το  $\Delta P/\Delta V$  στη φάση της δεξαμενής, με απλά λόγια την πίεση του αριστερού κόλπου σε σχέση με τον όγκο αίματος που υποδέχεται από το πνευμονικό δίκτυο. Όσο αυξάνεται η σκληρία, η κολπική πίεση αυξάνεται και επιβραδύνεται η ροή από το πνευμονικό δίκτυο. Η σημασία του είχε τονιστεί από τον Suga το 1974. Η σκληρία του LA έχει αντίστροφη σχέση με τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή και συσχετίζεται άμεσα με την μέση κολπική πίεση.

- φάση αγωγού στην πρόωμη διαστολή, συμπίπτει με το κύμα E. Καθοριστές το προφορτίο και η χάλαση της LV, επηρεάζεται όμως και από την ενδοτικότητα κόλπου και κοιλίας .

Καθώς ο όγκος αγωγού δεν επιφέρει μεταβολή στον όγκο του LA δεν μπορεί να μελετηθεί με την παραμόρφωση(84).

- φάση αντλίας, PACS, στην τελοδιαστολή, συμπίπτει με το κύμα A, εξαρτάται από τη συσταλτικότητα του LA και επηρεάζεται από το προφορτίο του LA και την τελοδιαστολική πίεση της LV (LVEDP) (μεταφορτίο του κόλπου).

Η συνολική επιμήκης κολπική παραμόρφωση, PALS αποτελεί σημαντικό και ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων(85).

LAFTI (LA filling time index): Η σχέση του χρόνου πλήρωσης του LA (R ως το μέγιστο της κολπικής παραμόρφωσης) προς το R-R διάστημα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα βρέθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης συμβαμάτων σε σειρά 361 ασθενών που νοσηλεύτηκαν για HF σε πρόσφατη μελέτη(86).

Φυσιολογικές τιμές δίδονται στη μελέτη EACVI NORRE(87). Από πρόσφατη ανασκόπηση και μετανάλυση 42 μελετών, δίνεται ως εύρος φυσιολογικών τιμών για την PALS το 39% (95% CI, 38%–41%, από 40 άρθρα), για την παραμόρφωση αγωγού το 23% (95% CI, 21%–25%, από 14 άρθρα), και για την PACS το 17% (95% CI, 16%–19%, από 18 άρθρα)(88).

Παρότι χρονοβόρος και τεχνικά δύσκολη (λόγω του απομακρυσμένου πεδίου, των λεπτότερων τοιχωμάτων και της ανάγκης αλλαγής άξονα για αποφυγή βράχυνσης)(89), η μέγιστη επιμήκης κολπική παραμόρφωση (PALS) αποτελεί δείκτη λειτουργίας του, με σημαντικά πλεονεκτήματα, καθώς έχει καλή χρονική και χωρική απεικόνιση και είναι ανεξάρτητη από τη γωνία και τον καρδιακό ρυθμό, εξαρτάται όμως από την καρδιακή συχνότητα. Επίσης εξαρτάται από τις συνθήκες φόρτισης αλλά και την ηλικία(90). Πλεονεκτεί ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επηρεασμένης κίνησης του δακτυλίου, όπως σε αποκλεισμό σκέλους, βηματοδότηση, ασβέστωση του μιτροειδικού δακτυλίου, πρόσθεση στη MV και μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση(91).

Σύμφωνα με τον Badano(92), η επιμήκης παραμόρφωση του κόλπου απεικονίζει συνολικά την κολπική λειτουργία, την αναδιαμόρφωση και την ενδοτικότητα (διατασιμότητα) του LA.

Τροποποιητές της κολπικής παραμόρφωσης: 1) Συστολική λειτουργία της LV: Ελάττωση της επιμήκους παραμόρφωσης της LV (GLS) ελαττώνει την PALS 2) Ο όγκος του LA: Διάταση του κόλπου ελαττώνει την κολπική παραμόρφωση. 3) Η πίεση και η σκληρία του LA: Η σχέση πίεσης-όγκου δεν είναι γραμμική. Αυξημένες πιέσεις στον LA προκαλούν μικρότερη παραμόρφωση για την ίδια αύξηση πίεσης. Ο όγκος του κόλπου

και η πίεση του κόλπου (εκτιμώμενη από την ενσφήνωση PCWP) είναι ανεξάρτητοι καθοριστές της επιμήκους παραμόρφωσης(93). 4) Η συσταλτικότητα του LA τροποποιεί την PALS, αφού εντονότερη συστολή επιφέρει αύξηση του εύρους της πίεσης και επίταση της χάλασης, που με τη σειρά της αυξάνει τη φλεβική επαναφορά(84) 5) Η διαμυτροειδική ροή στην ανεπάρκεια μυτροειδούς (MR)(94).

Η μαγνητική τομογραφία διαθέτει υψηλότερη χωρική ανάλυση από την ηχοκαρδιογραφία και παρουσιάζει καλύτερη αναπαραγωγιμότητα, και καθώς διαθέτει επίσης τεχνικές παραμόρφωσης (CMR-Feature Tracking)(95) μπορεί να εκτιμήσει καλά τη λειτουργία του LA(96).

### 5. Η δυναμική φασική μηχανική λειτουργία του κόλπου στην άσκηση

Η απάντηση στην άσκηση εμπεριέχει μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα, την συσταλτικότητα, το προφορτίο και το μεταφορτίο. Η κατανόηση της φυσιολογικής απάντησης στην άσκηση είναι σημαντική, αφού διαταραχή της οδηγεί σε περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας(21). Κατά την άσκηση η φασική λειτουργία του LA τροποποιείται για να έχουμε βέλτιστη απόδοση. Δηλαδή, ικανή διαστολική πλήρωση και αύξηση του όγκου παλμού παρά τη βράχυνση της διαστολικής περιόδου. Η καρδιά είναι ένα όργανο που βρίσκεται σε έναν περιορισμένο χώρο, τον περικαρδιακό σάκο και, ως εκ τούτου οι διάφορες κοιλότητες της έχουν μεταξύ τους αλληλεπίδραση. Παρόλα αυτά, σε φυσιολογικές συνθήκες μπορεί να αυξάνει την παροχή της με διατήρηση των πιέσεων σε επίπεδα που δεν προκαλούν παθολογία. Η πνευμονική και η συστηματική κυκλοφορία αποδίδουν τον ίδιο όγκο παλμού, στην ίδια συχνότητα, με διαφορετικές ωστόσο αιμοδυναμικές συνθήκες(97). Η δεξιά κοιλία (RV), το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο (PV), και ο LA αποτελούν μία ενιαία μονάδα, στην οποία μπορεί να έχουμε υψηλή παροχή (5–25 L/min) σε χαμηλές όμως πιέσεις(97). Κατά τη διάρκεια της φάσης δεξαμενής μεταφέρεται αίμα από το πνευμονικό δίκτυο στον LA, το 50-70% του όγκου παλμού. Στην πρώιμη φάση υπάρχει εξάρτηση από την κολπική χάλαση, άρα και τη συσταλτικότητα του LA και στην όψιμη φάση από την ενδοτικότητα του LA, την επιμήκη βράχυνση της LV άρα και τη συσταλτικότητα της LV και την συστολική πίεση της RV. Στην διαστολή αίμα ρέει στην LV ανάλογα με τη χάλαση άρα και τη συσταλτικότητά της, με ταυτόχρονη απόδοση συσσωρευμένης ενέργειας – ελαστική επαναφορά και αναρρόφηση και υπάρχει εξάρτηση από τη διαστολική λειτουργία της LV. Εδώ αποδίδεται όγκος από τη φάση δεξαμενής καθώς και ροή από το πνευμονικό δίκτυο στην



LV δια μέσω του LA. Ακολουθεί η διάσταση που βραχύνεται όσο η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται. Η διάσταση πέραν των 120bpm πρακτικά εξαλείφεται. Τέλος, λειτουργεί η φάση αντλίας του LA. Η πίεση του LA εκτιμάται από την πίεση ενσφήνωσης (PCWP) και η αύξησή της είναι φυσιολογικό επακόλουθο της άσκησης, όπως προκύπτει από δεδομένα δεξιού καθετηριασμού σε υγιείς ενήλικες. Εξαιτίας όμως της αναδιαμόρφωσης του λεπτοτοιχωματικού LA τα «φυσιολογικά» επίπεδα μπορεί να ξεπερνιούνται.

Υγιείς ενήλικες έχουν σημαντική εφεδρεία στην άσκηση με αύξηση της παραμόρφωσης PALS του κόλπου κατά 15% και αύξηση της ενδοτικότητας - ελάττωση της σκληρίας E/e'/PALS με την άσκηση, παρά την αύξηση του E/e' με παραμονή όμως εντός των φυσιολογικών τιμών(98). Σε υγιείς, μετά από εξάσκηση έχουμε και βελτιωμένη κολπική χάλαση, ανεξάρτητα από την επίδραση της βράχυνσης της LV, όπως φαίνεται και από την αύξηση του όγκου παλμού και την επίταση της φάσης της δεξαμενής(99). Σε άλλη πρόσφατη μελέτη, σε φυσιολογικό όγκο κόλπου και κολπική παραμόρφωση ηρεμίας βρέθηκε επίσης αύξηση της παραμόρφωσης και στην άσκηση και στην ανάνηψη, χωρίς να παραβιάζεται η σύζευξη της δεξιάς κοιλίας (RV) με το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο (PV), ενώ σε ασθενείς με HF παρατηρήθηκε ελάττωση της παραμόρφωσης του LA και επιδείνωση της σύζευξης RV–PV(5).

Σε μια φυσιολογική LV το κλάσμα παθητικής κένωσης αυξάνεται. Η αυξημένη πλήρωση της LV (LVEDV) αποδίδεται κυρίως στην αύξηση του όγκου αγωγού(100),(97). Λόγω ινότροπης απάντησης αυξάνεται στη μέτρια άσκηση και η κολπική συστολή και κατ' επέκταση η χάλαση στον κόλπο (όπως στην κοιλία).

Από μελέτη, με ογκομετρία, βρέθηκε αύξηση του όγκου παλμού ως προς την επιφάνεια σώματος (SVI) στην ήπια άσκηση χωρίς να αυξάνεται περαιτέρω στην έντονη άσκηση, όπου η παροχή αυξάνεται με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Οι όγκοι του LA (δείκτης τελοσυστολικού LAESVI και δείκτης τελοδιαστολικού LAEDVI) ελαττώνονται, αλλά το συνολικό κλάσμα πλήρωσης αυξάνει με την άσκηση. Το κλάσμα που μετρήθηκε στη μελέτη ως (LAESVI – LAEDVI)/SVI ελαττώθηκε στην ήπια άσκηση και κατόπιν παρέμεινε σταθερό. Αντίθετα, ο δείκτης του κλάσματος αγωγού (SVI – (LAESVI – LAEDVI))/SVI αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της ήπιας άσκησης και κατόπιν παρέμεινε πρακτικά σταθερός. Παρά την αύξηση της κολπικής λειτουργίας στην άσκηση, ο όγκος αγωγού βρέθηκε να είναι ο σημαντικότερος παράγων για την αύξηση του όγκου παλμού(101). Αυτό συμβαίνει περισσότερο στους elite αθλητές και ο όγκος της φάσης

αγωγού είναι αυτός που κατευθείαν περνά από τους πνεύμονες στην LV(102) και δεν έχει αποτέλεσμα στη μεταβολή του όγκου του κόλπου.

Στην ηρεμία, η πρόιμη ταχεία πλήρωση και η κολπική συστολή συμβαίνουν διαδοχικά. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, ο όγκος αγωγού αυξάνεται καθώς οι φάσεις 1 και 3 συγχωνεύονται. Ο όγκος αγωγού αυξάνεται αντανακλώντας τον κυρίαρχο ρόλο της ενεργητικής χάλασης της LV(101).

## 6. Η κολπική λειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η διάταση του LA αποτελεί σημαντικό βιοδείκτη της σοβαρότητας της αναδιαμόρφωσης του LA και των συμβαμάτων στην HF(71), αλλά θεωρείται δείκτης χρονιότητας, που αντανακλά το αποτέλεσμα της φόρτισης όγκου ή των αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της LV στον LA και δεν αντανακλά τις οξείες αλλαγές. Σχετίζεται δε με την τιμή του πεπτιδίου MR-proANP(103) αλλά και συσχετίζεται θετικά με το GLS(104). Μάλιστα ενώ οι περισσότερες μελέτες έλαβαν υπόψιν τους τον μέγιστο όγκο LAVmax, θεωρητικά ο ελάχιστος LAVmin ίσως αντανακλά καλύτερα την τελοδιαστολική πίεση της LV(70),(105) και συσχετίζεται πιο ισχυρά με το E/e'(104) από τον μέγιστο όγκο, αλλά οι μετρήσεις του έχουν δείξει μεγαλύτερη ποικιλία(106). Δυσλειτουργία και διάταση δεν είναι συνώνυμα(62). Η αυξημένη μέγιστη πίεση στον LA θα μπορούσε να προκαλεί τη δυσλειτουργία και κατόπιν να ακολουθεί η γεωμετρική αναδιαμόρφωση με την αύξηση του όγκου. Αλλά η διάταση μπορεί να συναντάται και χωρίς κολπική δυσλειτουργία σε μικρό ποσοστό ~9%, σε μελέτη που περιέλαβε ασθενείς με HF και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) και όριο τιμών PALS $\leq$ 23% και LAVi $>$ 34%(107). Μαθηματικά, αυξανόμενου του LAVi αυξάνεται περαιτέρω η τοιχωματική τάση και λογικά αναμένεται περαιτέρω αναδιαμόρφωση. Έτσι έχουμε συχνότερα μηχανική αναδιαμόρφωση σε διατεταμένο LA, με σχέση μη γραμμική, με την συνύπαρξη να υποδεικνύει έναν πληθυσμό σε αυξημένο κίνδυνο και την πρόγνωση να συσχετίζεται περισσότερο με την ελαττωμένη PALS(107). Συνήθως όμως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου η δυσλειτουργία προηγείται της διάτασης(108),(109) και μπορεί να αποτελέσει νέο δείκτη πρωιμότερης ανίχνευσης (στάδιο A). Φαίνεται ότι η αναδιαμόρφωση είναι σύμπλοκο φαινόμενο(107). Στην πρόοδο της νόσου, συμβαίνουν αντιρροπιστικές μεταβολές στην φασική κολπική λειτουργία. Σε μια παλιά μελέτη, με αιμοδυναμικές μετρήσεις, βρέθηκε ότι στα αρχικά στάδια, εξαιτίας του αυξημένου μεταφορτίου του LA, υπάρχει μια αύξηση στη λειτουργία αντλίας, αποτέλεσμα και του αυξημένου όγκου του κόλπου πριν τη

συστολή, που αντανακλά την παθολογική σύζευξη κόλπου και κοιλίας. Στην πρόοδο της νόσου η παθολογική σύζευξη οδηγεί στην απώλεια της κολπικής αντιρρόπησης και την αιμοδυναμική επιβάρυνση(110). Δεδομένα από άλλη μελέτη με προκαλούμενη δυσλειτουργία από ταχεία βηματοδότηση συνηγορούν στο γεγονός ότι η κολπική συστολή παίζει ένα σημαντικό αντιρροπιστικό ρόλο στην ανάπτυξη της HF όταν υπάρχει δυσλειτουργία της LV. Η λειτουργία αγωγού δεν αρκεί(29). Ασυμπτωματικοί υπερτασικοί ασθενείς με φυσιολογικό μέγεθος LA και φυσιολογική διαστολική λειτουργία βρέθηκε να έχουν παθολογική παραμόρφωση του LA(111). Στην ανάπτυξη της διαστολικής δυσλειτουργίας η PALS, που επηρεάζεται λιγότερο από τις συνθήκες φόρτισης, και ιδίως σε άσκηση, δίνει πρωιμότερα παθολογικά ευρήματα(70). Η PALS βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τους κλασικούς ογκομετρικούς δείκτες (μέγεθος και όγκος LA και LA EF)(85),(112). Οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν επηρεασμένη και τη φάση δεξαμενής και την φάση αγωγού, παρά το φυσιολογικό LAVi(108), γεγονός που δείχνει ότι η διαταραχή της φασικής λειτουργίας του κόλπου αντανακλά την ελάττωση της χάλασης της LV(109) ή/και την ανάπτυξη κολπικής μυοπάθειας(113),(114). Οι φάσεις δεξαμενής και αγωγού επηρεάζονται αρνητικά πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων και η αύξηση του όγκου και της πίεσης πριν την κολπική συστολή ενισχύουν τη φάση αντλίας(115). Επηρεασμένη PALS<23% συνδυάζεται με χειρότερο στάδιο NYHA και μεγαλύτερο κίνδυνο μελλοντικής νοσηλείας ακόμη και σε φυσιολογικό LAVi(116). Η κλινική αντιρρόπηση αίρεται όταν η λειτουργία αγωγού δεν αρκεί στην άσκηση(117) και όταν η κολπική συστολική λειτουργία ανεπαρκεί να διατηρήσει την παροχή ή καταργείται (AF)(118). Φαίνεται ότι ο LA παίζει έναν ενεργό ρόλο στην ανάπτυξη του κλινικού συνδρόμου της HF(119),(120),(4). Πέρα από ένα όριο διάτασης του κόλπου επιδεινώνεται η κολπική συστολή και σε σοβαρή διάταση η λειτουργία δεξαμενής ελαττώνεται περαιτέρω, ενώ η λειτουργία αγωγού πρακτικά παραμένει κατόπιν αμετάβλητη(109). Η διαστολική δυσλειτουργία της LV συσχετίζεται πολύ καλά με τον αυξημένο όγκο του LA στην τελοσυστολή(65),(121). Αρχικά, σε δυσλειτουργία σταδίου I, έχουμε αλλαγή της κολπικής φασικής λειτουργίας, με αύξηση της λειτουργίας αντλίας, καθώς η παθητική κένωση και η λειτουργία αγωγού παραβλάπτονται, ώσπου αίρεται η αντιρρόπηση και αναπτύσσονται δύσπνοια στην προσπάθεια και εύκολη κόπωση – στάδιο C(121). Σε ασθενείς με σταθερή HF οι δείκτες της κολπικής συστολής είναι αυξημένοι(122). Η σκληρία του LA, μετρούμενη ως το πηλίκο E/e' προς την επιμήκη παραμόρφωση(119) είναι μεγαλύτερη στον διατεταμένο LA(123) και ίσως αντανακλά την αυξημένη ίνωση

πέραν της υπερτροφίας του κολπικού μυοκυττάρου(120). Ελάττωση της PALS σχετίζεται με την πίεση ενσφήνωσης, PCWP(124)(Σχήμα\_8), το BNP και την ανάπτυξη συμπτωμάτων(125). Σε νεώτερη μελέτη, η παραμόρφωση GLS της LV και οι πιέσεις πλήρωσης βρέθηκε να επηρεάζουν την παραμόρφωση του LA στις φάσεις 1 και 3 περισσότερο από το μέγεθος του κόλπου(126). Αλλά στον κόλπο είναι δυνατόν να συνυπάρχουν δυσπροσαρμοστικές διαταραχές όπως ίνωση και μεγαλύτερη ορμονική δυσλειτουργία, έτσι ώστε ασθενείς με την ίδια GLS να επιδεινώνονται σε διαφορετικό βαθμό(127),(128). Συνολικά, στην πρόσφατη μελέτη των Benfari και συν., καταγραφή MASCOT, με πολλούς ασθενείς με HF, σε πολυπαραγοντική ανάλυση, βρέθηκε ότι η λειτουργία του LA, μετρούμενη με τη PALS, επηρεάζεται από την LV GLS γραμμικά, την ηλικία, το μέγεθος του LA(129) μη γραμμικά(130), καθώς και από την χάλαση και την ενδοτικότητα-σκληρία του LA(93). Σε μελέτη των Gan και συν. με ασθενείς σταδίου A με υπέρταση ή διαβήτη και φυσιολογικό EF, χωρίς υπερτροφία της LV, το GLS έδειξε μέτρια συσχέτιση με την PALS όταν το LAVi ήταν φυσιολογικό, αλλά η συσχέτιση ήταν μη γραμμική σε επηρεασμένο LAVi. Άξιο μνείας το γεγονός ότι 16% των εξεταζομένων είχαν αυξημένο LAVi και ελαττωμένη PALS με φυσιολογικό GLS(130), πιθανολογώντας τον πρωιμότερο επηρεασμό του LA στην πορεία της νόσου της HF. Σύμφωνα με τον Cameli, η αξία της PALS φαίνεται και στη διάγνωση της καρδιακής δυσλειτουργίας σε πρωιμότερο στάδιο, τουλάχιστον σε υπερτασικούς και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη(131).

Η PACS ενισχύονταν με την πρόοδο της ηλικίας, ενώ είναι και η μόνη παραμόρφωση που δεν υπερέχει στις γυναίκες(132). Από παλαιότερες μελέτες βλέπουμε την επίδραση της ηλικίας στην αύξηση της κολπικής δύναμης εξώθησης (LAEF), απόρροια και της κολπικής διάτασης, σε υγιείς ηλικιωμένους(133). Η ηλικία επιδρά, όπως βρέθηκε και από άλλες μελέτες σε υγιείς(134) και στα στάδια A(130) και B της HF, ενώ το μέγεθος του LA επιδρά στα στάδια B και C(129). Η PALS ήταν η ισχυρότερη ηχοκαρδιογραφική παράμετρος πρόβλεψης του σταδίου της HF(129).

Το σύνδρομο του ανένδοτου LA “stiff LA syndrome” απεικονίζει το αποτέλεσμα της ελαττωμένης κολπικής ευενδοτότητας στην μειωμένη ανοχή στην άσκηση, παρά την διατηρημένη συστολική και διαστολική λειτουργία της LV(135).

Συγγραφείς αναφέρουν ότι η προσθήκη της PALS στον αλγόριθμο της διαστολικής δυσλειτουργίας θα συνεισέφερε στην περαιτέρω βελτίωσή του, ιδιαίτερα στη γκρίζα

ζώνη(126),(136). Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της επιδείνωσης της διαστολικής δυσλειτουργίας πιθανόν αντανακλάται καλύτερα στη λειτουργία του LA παρότι θεωρητικά αναφερόμαστε στην LV. Στη μελέτη ARIC βρέθηκε ότι οι νεότερες μετρήσεις της δομής και λειτουργίας του LA υποδεικνύουν τον πληθυσμό σε κίνδυνο για HF ανεξάρτητα από τις μετρήσεις της λειτουργίας της LV και των νατριουρητικών πεπτιδίων(137). Η μελέτη της λειτουργίας του κόλπου υπερέχει του όγκου του, καθώς ο δεύτερος είναι δείκτης χρονιότητας και δεν αντανακλά επαρκώς τα αρχικά στάδια της διαστολικής δυσλειτουργίας. Επιπρόσθετα, ενδέχεται η παθολογική λειτουργία του LA να είναι η αιτία των συμβαμάτων(107). Σε ασθενείς σταδίου A και B η συσχέτιση των τιμών του LAV και της παραμόρφωσης PALS και PACS βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική, ιδίως για την PACS(135). Σε HF, η ανίχνευση της διαστολικής δυσλειτουργίας φαίνεται να είναι καλύτερη αν χρησιμοποιηθεί και ο δείκτης PALS. Σε μελέτη ανιχνεύθηκε το ποσοστό παθολογικής παραμόρφωσης σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία (DD) σύμφωνα με τον αλγόριθμο συστάσεων του 2016 ως εξής: 1<sup>ου</sup> βαθμού DD: PALS 22.2±6.6, συχνότητα παθολογικής PALS 62.9%; 2<sup>ου</sup> βαθμού DD: PALS 16.6±7.4, συχνότητα παθολογικής PALS 88.6%; 3<sup>ου</sup> βαθμού DD: PALS 11.1±5.4%, συχνότητα παθολογικής PALS 95.7% (όλα τα P < 0.01)(138). Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαβάθμιση της σοβαρότητας της διαστολικής δυσλειτουργίας(139)(Σχήμα\_9) και για την παρακολούθηση θεραπευτικών παρεμβάσεων(70).

Σε μια πρόσφατη μετανάλυση σε HF, βρέθηκε ότι η παραμόρφωση του LA είναι σαφώς πιο επηρεασμένη σε HFrEF(140). Σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση η παραμόρφωση που είχαν συσχετίστηκε με την ίνωση που βρέθηκε στον LA(83), εύρημα που συμφωνεί και με παλαιότερες μελέτες, σε ασθενείς με πρόπτωση μιτροειδούς(141) και μιτροειδική βαλβιδική (ρευματική ή εκφυλιστική) νόσο(142). Σε προχωρημένη HF η ίνωση του LA είναι σημαντική, οι μηχανισμοί αντιρρόπησης έχουν ξεπεραστεί και η αρρυθμογένεια είναι αυξημένη μέσω παθολογικής διαχείρισης ασβεστίου(143). Επίσης, σε ασθενείς με χρόνια HF, παθολογική επιμήκης κολπική παραμόρφωση, PALS προβλέπει την ελαττωμένη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (pVO<sub>2</sub>), ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης(144) αλλά και συσχετίζεται με τα συμπτώματα. Μάλιστα η επηρεασμένη λειτουργία του LA συνδέεται πιο στενά με τα συμπτώματα από ότι η ανατομική αναδιαμόρφωσή του(145). Τέλος αξίζει να επαναληφθεί ότι η επιμήκης

κολπική παραμόρφωση, PALS συσχετίζεται με την τιμή των νατριουρητικών πεπτιδίων(146)(147) άρα βοηθά στη διάγνωση της συμφόρησης(147).

Στην HF έχουμε διάταση του LA, ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης, τόσο σε HFpEF όσο και σε HFrEF (μεγαλύτερη διάταση)(148),(119). Σε μελέτη βρέθηκε καλή συσχέτιση του LAVi με την κολπική παραμόρφωση στην HFpEF, αλλά όχι στην HFrEF(140). Από συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση της κολπικής παραμόρφωσης στην HF, βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας νοσηλειών και συνολικής θνητότητας(149).

Στην HF έχουμε αναδιαμόρφωση με διάταση, σκληρία και δυσλειτουργία του LA, με μετατόπιση της καμπύλης πίεσης-όγκου δεξιά και άνω(32), αλλά ανάμεσα στους φαινοτύπους της HFrHF και HFpEF συναντάμε διαφορές(Σχήμα\_10)(58). Στην HFrHF έχουμε μεγαλύτερη διάταση και έκκεντρη αναδιαμόρφωση του LA(150), ενώ στη HFpEF μεγαλύτερη σκληρία και αυξημένη διαφορική κολπική πίεση (μέγιστη-ελάχιστη κολπική πίεση)(58). Αλλά και σε προχωρημένη HF οι βιοδείκτες του LA δεν χάνουν την αξία τους. Στην HFrEF η PALS ελαττώνεται σε επιδείνωση και βελτιώνεται ξανά σε 6 εβδομάδες(151), γεγονός που έχει σημασία στην παρακολούθηση(94) και θεραπεία και πρόγνωση. Πάντως σε άλλη μελέτη η λειτουργία του LA στην HFpEF βρέθηκε να συνδέεται καλύτερα με συμβάματα από ότι στην HFrEF(58).

## 7. Η άσκηση στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

«Η HF είναι ένα κλινικό σύνδρομο που περιλαμβάνει συμπτώματα (όπως δύσπνοια και εύκολη κόπωση) και μπορεί να συνοδεύεται από σημεία και οφείλεται σε δομικές ή λειτουργικές διαταραχές της καρδιάς που έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις και/ή ανεπαρκή καρδιακή παροχή σε ηρεμία/ή στη διάρκεια της άσκησης»(152). Η ελαττωμένη ανοχή στην άσκηση είναι ένα κυρίαρχο περιοριστικό σύμπτωμα στην HF. Η θεώρηση ότι η μη ανοχή στην άσκηση οφείλεται σε δυσλειτουργία της LV οδήγησε σε υποδιάγνωση της HF(153),(135). Παρά την φυσιολογική συστολική και διαστολική λειτουργία της LV στην ηρεμία, η περίπτωση ενός LA με ελαττωμένη ενδοτικότητα θα μπορούσε να αποτελεί έναν παθοφυσιολογικό μηχανισμό, καθώς οι ελαττωμένες «κολπικές εφεδρείες» μπορεί να συμβάλλουν στην συμπτωματολογία στην άσκηση. Από μελέτη της λειτουργικής εφεδρείας του κόλπου μετά από έγχυση ντομπουταμίνης φαίνεται ότι βελτιώνονται και οι 3 φάσεις της κολπικής λειτουργίας(154). Η εφεδρεία αφορά όλες τις φάσεις του κύκλου. Η φάση αγωγού είναι

μια παράμετρος που μας μεταφέρει μια εικόνα της σύμπλοκης κολποκοιλιακής σύζευξης στη διαστολή, επηρεάζεται στο μέγιστο από τις διαστολικές ιδιότητες της LV(25) και συνεισφέρει στην αύξηση της εφεδρείας του όγκου παλμού στην άσκηση, αλλά και στην ανοχή στην άσκηση(155). Σε μελέτη που κατέγραψε την κολπική λειτουργία μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ιδιαίτερα τη σχέση της με την ανοχή στην άσκηση, βρέθηκε καλή συσχέτιση με τη λειτουργία αγωγού και τον όγκο LAVpreA(156). Παρότι δεν υπήρχαν διαφορές στη λειτουργία δεξαμενής και αντλίας ανάμεσα σε 2 ομάδες ασθενών με HFpEF και υγιών, που ασκήθηκαν, υπήρχε στους υγιείς αύξηση και στους ασθενείς ελάττωση της ταχύτητας ροής στη φάση αγωγού, όπως βρέθηκε σε μελέτη 3D, αντανακλώντας την παθολογική χάλαση της LV(117). Σε άλλη μελέτη της λειτουργίας του LA με μαγνητική τομογραφία, που περιελάμβανε μικρό αριθμό ατόμων, βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη λειτουργία αγωγού και την pVO<sub>2</sub>(157). Αυξημένες πιέσεις πλήρωσης που ελαττώνουν την πρωτοδιαστολική κολποκοιλιακή κλίση πίεσης, με αποτέλεσμα ελάττωση στην ροή κατά τη φάση αγωγού, ίσως εξηγούν και τα αποτελέσματα νεότερης μελέτης σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, όπου με μαγνητική τομογραφία και πάλι, βρέθηκε η παραμόρφωση της φάσης αγωγού, να αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα(158) γεγονός που σύμφωνα με το editorial πιθανόν να αντανακλά την κολπική μυοπάθεια(114). Από μελέτες με καρδιοαναπνευστική κόπωση (CPET) ασθενών με HF σε σύγκριση με υγιείς δείχθηκε ότι η απάντηση της κολπικής παραμόρφωσης στην άσκηση ήταν κακή, με αύξηση της κολπικής σκληρίας, συνδέονταν δε εκτός από την αύξηση της συστολικής πίεσης της πνευμονικής (PASP)(Σχήμα\_11), με αποσύζευξη της RV (άρση της κοιλιοαρτηριακής σύζευξης της RV με την πνευμονική κυκλοφορία, όπως εκφράζεται μέσα από το λόγο TAPSE/PASP(159), όπου μελετούμε το μήκος σε σχέση με την πίεση στο διδιάστατο ηχοκαρδιογράφημα(Σχήμα\_12)) και με απότομη κλίση VE/VCO<sub>2</sub>. Το αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του LA αντανακλάται προς τα πίσω στην αγγειακή αναδιαμόρφωση της πνευμονικής κυκλοφορίας με αύξηση του μεταφορτίου, απώλεια της ενδοτικότητας του πνευμονικού αγγειακού δικτύου(160) και τελικά δυσλειτουργία της RV(155),(5),(161),(162),(70),(163),(144), η οποία βέβαια δεν προδικάζει πάντα την απάντηση της RV στην άσκηση(164). Ο σχετικός κίνδυνος για pVO<sub>2</sub><14mL/kg/min ήταν διπλάσιος σε αυξημένο LAV και 16πλάσιος σε ελαττωμένη PALS(144). Επιδεινωμένη λειτουργία δεξαμενής και αντλίας κατά την υπομέγιστη άσκηση συνδυάζονταν με μικρότερο όγκο παλμού και ελαττωμένη καρδιακή παροχή. Οι τιμές της PALS συσχετιζόνταν με τη σύζευξη της δεξιάς κοιλίας με το πνευμονικό αγγειακό

δίκτυο, την κλίση VE/VCO<sub>2</sub>, την μέγιστη ικανότητα άσκησης και τα συμβάματα(165). Σε πρόσφατη μελέτη με άσκηση παρότι η κολπική παραμόρφωση στην HFpEF είναι πιο επηρεασμένη και σε ηρεμία και μετά την άσκηση, βρέθηκε η επιδείνωσή της μετά την άσκηση να είναι πιο εκσημασμένη στη HFpEF και να συνδυάζεται με την κακή ανοχή στην άσκηση(166). Σύμφωνα όμως με το editorial του Donal δεν είναι ξεκάθαρο πόσο σημαντική συμμετοχή έχει το παθολογικό GLS στην ελαττωμένη ανοχή στην άσκηση(167). Φυσικά η συστολή της LV με την κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου προς την κορυφή παίζει σημαντικό ρόλο στην PALS(21). Όταν μελετήθηκε όμως η συσχέτιση των PALS, GLS και pVO<sub>2</sub>, σε άλλη μελέτη, μόνον η PALS συνέχισε ως παράγοντας να συνδέεται στατιστικά σημαντικά με την ελαττωμένη ανοχή στην άσκηση σε όλο το φάσμα της HF σε μελέτη με όριο τιμής της PALS στο >23%(144). Η λειτουργία του LA μπορεί στην άσκηση να έχει καθοριστικό ρόλο στην παροχή εξαιτίας συνδυασμένης ανεπάρκειας προς τα πρόσω, να γεμίσει αφενός την LV, αλλά και προς τα πίσω με την αποσύζευξη της RV από την πνευμονική κυκλοφορία και την αλληλεξάρτηση των κοιλιών, ανεξάρτητα του EF(163).

Με καθετηριασμό δείχθηκε ότι ευβολαιμικοί ασθενείς με δύσπνοια στην προσπάθεια, φυσιολογικά νατριουρητικά πεπτιδία και φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης στην ηρεμία μπορεί να παρουσιάζουν σοβαρή παθολογία στην αιμοδυναμική απάντηση στην άσκηση. Η δοκιμασία κόπωσης σε συνδυασμό με ηχοκαρδιογραφική μελέτη παρέχει ασφαλέστερη και πρώιμη διάγνωση δίνοντας την ευκαιρία παρέμβασης για πρόληψη και θεραπεία της προόδου της HFpEF(153). Η πίεση ενσφήνωσης αυξάνεται περισσότερο στους ασθενείς με HFpEF σε σχέση με αυτούς που έχουν μη καρδιακής αιτιολογίας δύσπνοια και στην άσκηση και στην έγερση των κάτω άκρων (εφεδρεία όγκου παλμού). Αντίθετα η απάντηση του παραμόρφωσης (PALS και PACS) είναι επίπεδη(168),(5). Η σχέση LVEDP με την PALS βρέθηκε από τον Cameli να ισχύει σε όλο το φάσμα της HF(169). Ασθενείς με ανεξήγητη δύσπνοια προσπάθειας, με καλή ποιότητα απεικόνισης για μέτρηση της επιμήκους παραμόρφωσης του LA, υπεβλήθησαν σε καθετηριασμό και CPET για να διερευνηθεί η καρδιακή, ή μη, αιτία της δύσπνοιας. Βρέθηκε ότι η διαγνωστική αξία της κολπικής παραμόρφωσης είναι μεγαλύτερη από τις κλασικές μεθόδους ηχοκαρδιογραφίας (AUC 0,719). Μάλιστα καλύτερος δείκτης με AUC 0,772 είναι η σχέση PALS/E/e'(91).

Στο παρελθόν γινόταν συζήτηση για συστολική και διαστολική HF. Στην HFpEF συχνά έχουμε συστολική δυσλειτουργία και στην HFrEF διαστολική δυσλειτουργία. Η



κατάδειξη της δομικής καρδιοπάθειας ή της αυξημένης σκληρίας και των αυξημένων πιέσεων πλήρωσης καθιστά την διάγνωση της HFpEF πολυπλοκότερη από αυτή της HFrEF(73),(106) συχνά με συμπτώματα που εμφανίζονται μόνον στην άσκηση, όπου η λειτουργία του LA συνεισφέρει ως στο ένα τρίτο της καρδιακής παροχής. Στην HFpEF, αντίθετα με την HFrEF (όπου συχνά έχουμε μία ξεκάθαρη αρχική προσβολή με μεγαλύτερη αναδιαμόρφωση, υψηλή τιμή νατριουρητικών πεπτιδίων και χαμηλότερη καρδιακή παροχή), υπάρχει συνήθως μία μακρά περίοδος μετάβασης ως το στάδιο C της HF. Αυτή η μετάβαση γίνεται όταν οι μηχανισμοί αντιρρόπησης που σχετίζονται με την ευενδοτότητα κόλπου, κοιλίας και αρτηριών, συμπεριλαμβανομένης της διατασιμότητας του πνευμονικού αγγειακού δικτύου, παραβλάπτουν τις σχέσεις σύζευξης κοιλιο-αρτηριακής, κολπο-κοιλιακής και της δεξιάς κοιλίας με το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο με σημαντικό καθοριστή το κολλαγόνο των τοιχωμάτων των κοιλοτήτων(170). Μία υπόθεση θα μπορούσε να είναι ότι ο LA είναι το κλειδί της άρσης της αντιρρόπησης κι αυτό έχει να κάνει τόσο με τη συστολική όσο και με τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου και αντανακλάται στην διαταραχή της επιμήκους παραμόρφωσης PALS(Πίνακας\_2). Η φάση αγωγού (που συνεισφέρει περισσότερο στον όγκο παλμού όσο αυξάνεται η διαστολική δυσλειτουργία) αντανακλά καλύτερα την κολποκοιλιακή σύζευξη και την ελαττωματική χάλαση της LV στη διαστολή, όπως και την αυξημένη κολποκοιλιακή σκληρία(25). Η δυσλειτουργία του LA συνδέεται επίσης με το μεταφορτίο της RV (με το παλμικό φορτίο που αθροίζεται με τις σταθερές αντιστάσεις)(25) προσθέτοντας στην παθολογική μηχανική και διάχυση του πνεύμονα, που συνολικά επηρεάζουν την ανοχή στην άσκηση(171). Συμπερασματικά, στην άσκηση, στον κόλπο με τη μειωμένη ενδοτικότητα, παράλληλα με τη μείωση του όγκου αγωγού, καταγράφεται η δυσλειτουργία με την ελαττωμένη παραμόρφωση PALS. Η δυσλειτουργία του κόλπου επιδεινώνει την ενδοτικότητα του πνευμονικού αγγειακού δικτύου, την αποσύζευξή του από την δεξιά κοιλία και την ελάττωση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου, pVO<sub>2</sub>(Σχήμα\_13).

Η διάγνωση της HFpEF αποτελεί διαγνωστική πρόκληση καθώς τα συμπτώματα είναι μη ειδικά ή απουσιάζουν στην ηρεμία(172). Η ενδοτικότητα του LA (PALS/E/e') φαίνεται να είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης ανίχνευσης αυξημένων πιέσεων πλήρωσης ιδίως σε άσκηση(Σχήμα\_14). Αν και η διαστολική δυσλειτουργία είναι κεντρική στην HFpEF, όλοι οι ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία δεν θα αναπτύξουν HFpEF(173). Οι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες που συστήνονται στις οδηγίες είναι φυσιολογικοί στο 40–

75% σε ασθενείς όπου η HFpEF διαγνώστηκε στο αιμοδυναμικό(172). Ελαττωμένο LV GLS βρίσκεται στο 50–60% των ασθενών με HFpEF(106). Δεδομένου ότι οι παράμετροι που επηρεάζουν την παραμόρφωση του LA είναι 1) η LV GLS 2) η πίεση πλήρωσης 3) το μέγεθος του LA(126), και η μέτρηση των (1) και (3) είναι δυνατή ηχοκαρδιογραφικά, το ζητούμενο σε φυσιολογικές τιμές τους είναι η πίεση πλήρωσης. Ένας LA με αυξημένη σκληρία, σε αυξημένο προφορτίο, όπως σε ανύψωση ή συμπίεση των κάτω άκρων, αδυνατεί να διαταθεί ώστε να αυξηθεί ο SV μέσω του μηχανισμού Frank-Starling(168) και η παραμόρφωση ή θεωρητικά, με μεγαλύτερη ευαισθησία, το κλάσμα PALS/E/e' μπορεί να ξεχωρίσει τους ασθενείς με HFPEF.

Η ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης, απλοποιημένη με τις συστάσεις του 2016, συνεχίζοντας ωστόσο να είναι σύνθετη καθώς ακολουθεί αλγόριθμο με πολλές παραμέτρους (ευαισθησία 75%, ειδικότητα 74%, χαμηλή θετική προγνωστική αξία 39%, και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία 93%, AUC 0.78), διακρίνει καλύτερα τους ασθενείς με την αυξημένη LVEDP ( $\geq 15$ mmHg) σε σύγκριση με τις προηγούμενες οδηγίες 2009 (ευαισθησία 43%, ειδικότητα 75%, θετική προγνωστική αξία 49%, αρνητική προγνωστική αξία 71%, AUC 0.68)(174). Πρόσφατο άρθρο ειδικών εισαγάγει επιπρόσθετα στον αλγόριθμο την παραμόρφωση PALS με όριο την τιμή 18 όταν έχουμε το 1 στα 2 διαθέσιμα κριτήρια θετικό, 1 αρνητικό και η τιμή του τρίτου κριτηρίου δεν είναι διαθέσιμη(175).

Πρώτος ο Cameli πρότεινε την εισαγωγή της PALS στον διαγνωστικό αλγόριθμο της διαστολικής δυσλειτουργίας(59), και παρά το γεγονός ότι αντανακλά τη συσταλτικότητα της LV, εξαρτάται όμως από τις ιδιότητες του κόλπου και προδικάζει την κολποκοιλιακή κλίση στην επόμενη φάση της διαστολής. Ακολούθησαν μοντέλα χρήσης της μέγιστης κολπικής επιμήκους παραμόρφωσης όπου η νέα παράμετρος χρησιμοποιείται επιπρόσθετα στον αλγόριθμο(126),(106),(136),(84). Σε μετανάλυση βρέθηκε ότι μία  $PALS < 19\%$  προβλέπει καλύτερα τις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης από το  $LAVi > 34$  mL/m<sup>2</sup> στον αλγόριθμο(176). Απαραίτητη φαίνεται η έκδοση νέων συστάσεων με την εισαγωγή της παραμόρφωσης, πάντως γενικά ένα όριο  $PALS < 23\%$  είναι στοιχείο υπέρ της διάγνωσης της HFpEF. Τιμή  $PALS < 18\%$ (175) ή  $PALS < 8\%$  είναι ενδεικτική αυξημένων πιέσεων πλήρωσης(84).

## 8. Ιδιαιτερότητες

**HFrEF:** Στην HFrEF η δυσλειτουργία της LV, με την παθολογική χάλαση και ενδοτικότητα, προκαλεί αύξηση του μεταφορτίου του LA και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, με αποτέλεσμα αυξημένη τάση στον LA ο οποίος διατείνεται με έκκεντρη αναδιαμόρφωση(150) και υφίσταται ίνωση(83) και μυοπάθεια, που φυσικά επηρεάζει την κολπική παραμόρφωση. Η οξεία απορρύθμιση επηρεάζει περαιτέρω την κολπική παραμόρφωση, ενώ μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά μετά την αποσυμφόρηση. Χαμηλή παραμόρφωση μετά την αποσυμφόρηση αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα(151). Στην HFrEF ο υπολογισμός της PALS παρέχει σημαντική πληροφορία για την πρόγνωση, ανεξάρτητα από τον LAV και το GLS(128). Διαφορές στην κολπική λειτουργία ίσως εξηγούν την κλινική επιδείνωση ανεξάρτητα από το ίδιο EF και η δυσλειτουργία του LA ίσως αποτελεί το κλειδί της απορρύθμισης της HF(127). Η νευροομονική λειτουργία του LA επηρεάζεται παράλληλα με την ίνωση και η πρόοδος της νόσου του κόλπου οδηγεί σε συνολική κολπική ανεπάρκεια(38),(127). Σημαντική παράμετρο φαίνεται να αποτελεί και η σκληρία του LA (κλάσμα E/e'/PALS) ως ισχυρός προβλεπτικός δείκτης καρδιακών συμβαμάτων με τιμή  $\geq 0.76\%$ , με 80% ευαισθησία και 73% ειδικότητα (AUC 0.82, CI = 0.73 to 0.87,  $p < 0.001$ )(177). Τέλος θα μπορούσε να ισχύει ότι επιδείνωση της παραμέτρου PACS προδικάζει κλινική επιδείνωση και προβλέπει συμβάματα.

**HFPEF:** Λόγω δημογραφικής αλλαγής του πληθυσμού ο φαινότυπος της HFpEF παρουσιάζει αυξανόμενη επίπτωση(178). Το σύνδρομο, πέραν της διαστολικής δυσλειτουργίας, χαρακτηρίζεται από επηρεασμό πολλαπλών καρδιακών, αγγειακών και περιφερικών παραμέτρων(179). Στην I-PRESERVE μελέτη το μέγεθος του LA βρέθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας(180). Στην μελέτη PARAMOUNT η παραμόρφωση βρέθηκε ελαττωμένη σε όλες τις φάσεις λειτουργίας του LA ανεξάρτητα από τον LAV και το ιστορικό AF(181). Στη μελέτη TOPCAT η δυσλειτουργία του LA δεν βρέθηκε ανεξάρτητος, σε σχέση με το GLS και τις πιέσεις πλήρωσης, παράγοντας κινδύνου για νοσηλείες(182). Συμπτώματα όπως η δύσπνοια και η εύκολη κόπωση, κύρια συμπτώματα της HF, καθώς δεν είναι ειδικά, μας εισαγάγουν στην διαγνωστική πρόκληση και τους αλγορίθμους της HFpEF(183). Η μεγίστη επιμήκης κολπική παραμόρφωση συσχετίζεται καλά με το στάδιο NYHA (184) και η σκληρία του LA με τα νατριουρητικά πεπτίδια(185) και σε μετανάλυση με τη διάγνωση αλλά και την πρόγνωση(186). Τονίζεται η σημαντική προς τα πίσω παθοφυσιολογική επίδραση με την κολπική υπέρταση, τον επηρεασμό του πνευμονικού αγγειακού δικτύου, τη

δυσλειτουργία της RV και την παθολογική απάντηση στην άσκηση(163),(179),(166). Στην HFpEF ο Patel ξεχωρίζει ένα νέο υποφαινότυπο **δυσανάλογης κολπικής μυοπάθειας**, όπου η διαστολική λειτουργία της LV δεν είναι τόσο επηρεασμένη, αλλά η παραμόρφωση του κόλπου έχει πολύ χαμηλές τιμές, ο LA είναι ανένδοτος και προβλέπει AF ή συχνά συνοδεύεται με AF, χαρακτηρίζεται δε από πρωτομική ιδιαιτερότητα(187). Αυτοί οι ασθενείς έχουν χειρότερη πορεία απ' ότι στην μεμονωμένη (ανάλογη) διαστολική δυσλειτουργία.

**Κολπική μαρμαρυγή:** Σημαντικό ποσοστό ασθενών, ιδίως στην κατηγορία HFpEF πάσχουν από AF, κατάσταση που σαφώς διαφοροποιεί την αναδιαμόρφωση του LA. Αλλά και η διάκριση τους αποτελεί διαγνωστική πρόκληση με συμπτώματα μη ειδικά, όπως εύκολη κόπωση, ελαττωμένη ανοχή στην άσκηση και δύσπνοια στην προσπάθεια. Στην HFpEF, η αναδιαμόρφωση του LA πιστεύεται ότι οφείλεται κυρίως στις αυξημένες πιέσεις και ίσως σε κολπική μυοπάθεια. Στην AF, η αναδιαμόρφωση του LA πιστεύεται ότι οφείλεται σε ισχαιμία, φλεγμονή και προάγεται σε φαύλο κύκλο από την ταχυκαρδία. Το αποτέλεσμα στις δύο καταστάσεις, συχνά ταυτόχρονες, είναι ένας διατεταμένος δυσλειτουργικός LA, όπου η απεικόνιση δε βοηθά στη διαφοροδιάγνωση(188). Σε πρόσφατη μελέτη ανάμεσα σε AF και HFpEF με τη χρήση αξονικής τομογραφίας CT, βρέθηκε ότι υπάρχουν διαφορές της αναδιαμόρφωσης του τοιχώματος του LA αναφορικά στον όγκο και το πάχος του, με διάχυτη πάχυνση στην HFpEF και ανομοιόμορφη στην AF(188).

Η AF και η HF συνυπάρχουν συχνά, αφού μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου (όπως προχωρημένη ηλικία, υπέρταση, παχυσαρκία), ανατροφοδοτούνται και η πρόγνωση είναι χειρότερη(189). Όπως αναφέρθηκε στην αναδιαμόρφωση σε HFpEF παρατηρείται μεγαλύτερη σκληρία, αυξημένη διαφορική κολπική πίεση (μέγιστη-ελάχιστη κολπική πίεση)(58), με υψηλές πιέσεις και μεγαλύτερη επίπτωση AF. Μάλιστα ενώ η ενσφήνωση είναι τυπικά χαμηλότερη της LVEDP σε φλεβοκομβικό ρυθμό (SHR) στην AF συμβαίνει το αντίθετο(190). Η εγκατάσταση της AF επιδεινώνει την πρόγνωση των ασθενών με HF με αυξημένες νοσηλείες, εγκεφαλικά επεισόδια και θάνατο και ο έλεγχος του ρυθμού φαίνεται να ωφελεί (μελέτες CABANA και CASTLE-AF).

**Κολπική μυοπάθεια:** Ο όρος πρωτοαναφέρθηκε από τον Zipes το 1997, για να περιγράψει ότι η AF μπορεί να οδηγήσει σε μυοπάθεια μέσω αναδιαμόρφωσης του LA. Αλλά η κολπική μυοπάθεια, με τις επιπτώσεις της, μπορεί να υπάρχει χωρίς την παρουσία

AF(191). Τρεις καταστάσεις που διαφοροποιούν την αναδιαμόρφωση, όπου η μυοπάθεια είναι συχνότερη, είναι η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια(192),(193),η κολπική μαρμαρυγή (AF) και η ανεπάρκεια μιτροειδούς (MR)(194),(195),(196),(197) τόσο στη HFrEF αλλά και στη HFpEF.

Η μυοπάθεια του LA μπορεί να αποτελεί την αιτία της AF και προκαλεί επιδείνωση της HF και θρομβογένεια. Μπορεί να συμβαίνει στην HFrHF εξαιτίας της νευροορμονικής διέγερσης, έκκεντρης αναδιαμόρφωσης, και τοπικής ίνωσης και στην HFpEF μέσω πολλαπλών μηχανισμών όπως οξειδωτικό stress, φλεγμονή και του γειτονικού επικαρδιακού λιπώδους ιστού, ακατάλληλη αυτόνομη απάντηση, διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και να συνοδεύεται με παθολογική στεφανιαία εφεδρεία ροής. Επιδεινώνει έτι περαιτέρω τον όγκο παλμού και την πορεία της νόσου, και βελτιώνεται με την αποκατάσταση και διατήρηση του SHR. Στην HFpEF ίσως βελτιώνεται η συμπτωματολογία και με την αποσυμφόρηση του LA με διουρητικά της αγκύλης, όπως τορασεμίδη, σε συνδυασμό με σπιρονολακτόνη(198),(199) και SGLT2i. Οι αυξημένες πιέσεις στον κόλπο μπορεί να μην οφείλονται αποκλειστικά στην διαστολική δυσλειτουργία αλλά ν' αντανακλούν και την υποκείμενη κολπική μυοπάθεια μέσω της επηρεασμένης παραμόρφωσης του κόλπου. Δυστυχώς η διατήρηση του SHR μοιάζει προβληματική(190),(200).

**Ανεπάρκεια μιτροειδούς (MR):** Ο Inciardi μελέτησε την MR, τον LAV και τη λειτουργία του LA. Ακόμη και ήπια MR με  $ERO < 0.20 \text{ cm}^2$  επηρεάζει ανεξάρτητα την αναδιαμόρφωση του LA, σε όλο τον κύκλο της λειτουργίας του, ακόμη και σε φυσιολογικό LAV, επιδεινώνοντας προοδευτικά την κολπική λειτουργία και αυτό έχει ένα δραστικό αποτέλεσμα στην πνευμονική κυκλοφορία(194). Υπάρχει άμεση συσχέτιση της κολπικής λειτουργίας του LA με την PASP και τον λόγο TASPE/PASP που όπως αναφέρθηκε αντανακλά την κοιλιοαρτηριακή σύζευξη RV-PV(194). Στο φάσμα της ήπιας οργανικής MR η λειτουργία του LA, χάρη στην ενδοτικότητα του, απορροφά αρχικά τις επιπτώσεις της MR, όμως και εδώ η παραμόρφωση του LA συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της MR(201). Σε μελέτη στην HFrEF, η λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς (FMR) με  $ERO \geq 0.30 \text{ cm}^2$  συσχετίζεται με συμβάματα ανεξάρτητα πλέον από την κολπική λειτουργία, ενώ λιγότερο σοβαρή FMR συσχετίζεται με συμβάματα σε ασθενείς με επηρεασμένη κολπική λειτουργία (σε PALS < 14% 50% νοσηλεία ή θάνατος στα 5 χρόνια)(197). Ένας παλιός απλός προγνωστικός δείκτης με καλή αξία φαίνεται να αποδίδει και στην περίπτωση της FMR, ο LACI (LAVi/a' όριο < 6), αλλά προϋποθέτει

SHR(202). Παρουσία FMR σε HFpEF αντανακλά την ύπαρξη κολπικής μυοπάθειας, ακόμη και απουσία AF, και σχετίζεται με φτωχή ανοχή στην άσκηση, υψηλότερες πνευμονικές αντιστάσεις και χαμηλότερη καρδιακή παροχή(195).

### 9. Είναι αναστρέψιμη η αναδιαμόρφωση του κόλπου;

Κατ' αντιστοιχία με τα στάδια της HF ορίζονται στάδια της αναδιαμόρφωσης του LA(203). Η επιδείνωση της διάτασης του κόλπου παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή βρέθηκε στη μελέτη BIOSTAT-CHF στο 39% και συσχετίζεται με θνητότητα και νοσηλείες (HR 1,73, 95% CI 1,22-2,45, p=0,002)(204). Ανάστροφη αναδιαμόρφωση ορίστηκε η ελάττωση του LAV $\geq$ 15%(205). Μελέτες έχουν δείξει την βελτίωση της κολπικής λειτουργίας και την βραδύτερη μεταβολή του LAV(206), φαρμακευτικά, όπως με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, της αγγειοτενσίνης, η σακουμπιτρίλη-βαλσαρτάνη(207),(208),(209) οι αναστολείς της αλδοστερόνης(199),(210). Καινούρια φάρμακα δοκιμάζονται, όπως οι SGLT2(211),(212),(213),(214). Ειδικές θεραπείες όπως η κατάλυση και το mitral clip, ο καρδιακός επανασυγχρονισμός(215),(216),(217),(218),(219),(220),(221) και οι συσκευές μοιάζουν ελπιδοφόρες. Οι παρεμβάσεις ίσως έχουν σχέση με το στάδιο της νόσου. Ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, υιοθέτηση αλλαγών σε τρόπο ζωής όπως φυσική άσκηση και διατήρηση σωστού σωματικού βάρους είναι δυνατές και απαραίτητες παρεμβάσεις(55). Βέβαια η βελτίωση πρέπει να συνδέεται και με την πρόγνωση κάτι που μένει να αποδειχθεί μέσω μελετών στο μέλλον(203).

### 10. Συμπεράσματα

Τα τελευταία χρόνια η μελέτη του LA, έχει περάσει στην κλινική πράξη, χάρη σε νέες απεικονιστικές μεθόδους, και κυρίως στην κολπική παραμόρφωση. Στην HF, σε όλα τα στάδια, A ως D, οι ανατομικές και λειτουργικές διαταραχές του κόλπου είναι μια διαδικασία παράλληλη και προϊούσα με στενή και αμφίδρομη σχέση με το κλινικό σύνδρομο. Ο LA είναι μια κοιλότητα με λεπτό τοίχωμα, μικρότερη ενδοτικότητα από την LV και φασική λειτουργία. Οι ιδιότητες αυτές καθορίζουν τη μεγάλη σημασία που έχει στην πορεία της HF, με τις διαταραχές στη δομή και λειτουργία του να προηγούνται της κλινικής εκδήλωσης του συνδρόμου. Ίσως ο LA είναι το κλειδί της άρσης της αντιρρόπησης δυσλειτουργώντας τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου και αυτό αντανακλάται στην διαταραχή της παραμόρφωσης. Η πλήρωση της LV είναι μία δυναμική διαδικασία και εξαρτάται τόσο από την LV, όσο και

από τον ίδιο τον κόλπο. Στην πρόοδο της νόσου η παθολογική κολποκοιλιακή σύζευξη οδηγεί στην απώλεια της κολπικής αντιρρόπησης και την αιμοδυναμική επιβάρυνση με την αυξημένη κολποκοιλιακή σκληρία να αυξάνει το μεταφορτίο της RV, να προκαλεί την αποσύζευξή της από το πνευμονικό δίκτυο και να επηρεάζει την ανοχή στην άσκηση, ένα από τα κυρίαρχα συμπτώματα της HF. Η λειτουργία του κόλπου, με τη μελέτη των σταδίων της κολπικής δυσλειτουργίας μέσω της παραμόρφωσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης της πρώιμης διάγνωσης, της εξέλιξης του συνδρόμου, της σταδιοποίησης του κινδύνου και της πρόγνωσης. Θεραπείες μοιάζουν ελπιδοφόρες. Υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα ιδίως σε σχέση με την ίνωση, το γενετικό της προσδιορισμό και την απεικόνισή της και φυσικά την ανάστροφη αναδιαμόρφωση του κόλπου, ανάλογα με το στάδιο της νόσου, και το ρόλο της στην κολπική μυοπάθεια. Αυτό που χρειάζεται επίσης να απαντηθεί είναι η θεραπευτική παρέμβαση και η σχέση αυτής με την πρόγνωση του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας.

## Βιβλιογραφία - References

1. Abhayaratna WP et al. Left Atrial Size. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jun;47(12):2357–63.
2. Hoit BD. Left Atrial Size and Function. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb;63(6):493–505.
3. Raisi-Estabragh Z et al. Left atrial structure and function are associated with cardiovascular outcomes independent of left ventricular measures: a UK Biobank CMR study. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2022 Aug 22;23(9):1191–200.
4. Bandera F et al. Cardiac Imaging for the Assessment of Left Atrial Mechanics Across Heart Failure Stages. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jan 13;8.
5. Sugimoto T et al. Left Atrial Function Dynamics During Exercise in Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Oct;10(10):1253–64.
6. Habibi M et al. Association of CMR-Measured LA Function With Heart Failure Development. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Jun;7(6):570–9.
7. Goette A et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Hear Rhythm.* 2017 Jan;14(1):e3–40.
8. Arakawa M and Tanaka T and Hirakawa S. Pressure-Volume Relation of the Left Atrium in Man. In: Horii M, Suga H, Baan J, Yellin EL, editors. *Cardiac Mechanics and Function in the Normal and Diseased Heart.* Tokyo: Springer Japan; 1989. p. 147–54.
9. Thomas CE. The muscular architecture of the atria of hog and dog hearts. *Am J Anat.* 1959 Mar;104(2):207–36.
10. Pashakhanloo F et al. Myofiber Architecture of the Human Atria as Revealed by Submillimeter Diffusion Tensor Imaging. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2016 Apr;9(4):1–9.
11. PLATONOV PG et al. Left Atrial Posterior Wall Thickness in Patients with and without Atrial Fibrillation: Data from 298 Consecutive Autopsies. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008 Jul;19(7):689–92.
12. BEINART R et al. Left Atrial Wall Thickness Variability Measured by CT Scans in Patients Undergoing Pulmonary Vein Isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Nov;22(11):1232–6.
13. McNutt NS and Fawcett DW. THE ULTRASTRUCTURE OF THE CAT MYOCARDIUM. *J Cell Biol.* 1969 Jul 1;42(1):46–67.
14. Walklate J et al. Alpha and beta myosin isoforms and human atrial and ventricular contraction. *Cell Mol Life Sci.* 2021 Dec 26;78(23):7309–37.
15. Carroll JD et al. Dynamics of left ventricular filling at rest and during exercise. *Circulation.* 1983 Jul;68(1):59–67.
16. Tsakiris AG et al. The role of displacement of the mitral annulus in left atrial filling and emptying in the intact dog. *Can J Physiol Pharmacol.* 1978 Jun 1;56(3):447–57.
17. Carlsson M et al. Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2007 Mar;292(3):H1452–9.
18. Morkin E et al. Pattern of blood flow in the pulmonary veins of the dog. *J Appl Physiol.* 1965 Nov 1;20(6):1118–28.



19. Fyrenius A. Three dimensional flow in the human left atrium. *Heart*. 2001 Oct 1;86(4):448–55.
20. Esch BT and Warburton DER. Left ventricular torsion and recoil: implications for exercise performance and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*. 2009 Feb;106(2):362–9.
21. Nishikawa Y et al. Effect of dynamic exercise on left atrial function in conscious dogs. *J Physiol*. 1994 Dec 1;481(2):457–68.
22. Hoit BD. Evaluation of Left Atrial Function: Current Status. *Struct Hear*. 2017 Mar;1(3–4):109–20.
23. Barbier P et al. Left Atrial Relaxation and Left Ventricular Systolic Function Determine Left Atrial Reservoir Function. *Circulation*. 1999 Jul 27;100(4):427–36.
24. Rosca M et al. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart*. 2011 Dec 1;97(23):1982–9.
25. Marino PN. Left atrial conduit function: A short review. *Physiol Rep*. 2021 Oct 4;9(19):1–6.
26. Yamaguchi. LA performance and Frank-Starling mechanism. *Jpn Circ J*. 1987;
27. Blume GG et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Jun 1;12(6):421–30.
28. Prioli A et al. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol*. 1998 Sep;82(6):756–61.
29. Hoit BD and Gabel M. Influence of left ventricular dysfunction on the role of atrial contraction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov;36(5):1713–9.
30. Inoue K et al. Echocardiographic Assessment of Atrial Function: From Basic Mechanics to Specific Cardiac Diseases. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Feb 27;9(3):68.
31. Leite-Moreira AF and Oliveira S-M and Marino P. Left atrial stiffness and its implications for cardiac function. *Future Cardiol*. 2007 Mar;3(2):175–83.
32. Pagel P et al. New Insights Based on Analysis of Pressure – Volume Relations and Doppler. *Am Soc Anesthesiol*. 2003;98(4):975–94.
33. Casclang-Verzosa G and Gersh BJ and Tsang TSM. Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan;51(1):1–11.
34. Hoit BD. Left Atrial Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;10(2):3–5.
35. Ambrosy AP et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr;63(12):1123–33.
36. Heidenreich PA et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):E895–1032.
37. Hanif W et al. Left atrial remodeling, hypertrophy, and fibrosis in mouse models of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2017 Sep;30:27–37.
38. Triposkiadis F et al. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 Nov;18(11):1307–20.

39. Chen YC et al. Prevention of Pathological Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun;77(22):2846–64.
40. HANNA N. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovasc Res*. 2004 Aug;63(2):236–44.
41. Karayannis G et al. Left atrial remodelling contributes to the progression of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction to chronic symptomatic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008 Feb 21;13(1):91–8.
42. DEBOLD A and BRUNEAU B and KUROSKIDEBOLD M. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res*. 1996 Jan;31(1):7–18.
43. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021 Nov;227:107863.
44. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2017 Feb 21;19(2):167–76.
45. DIETZ J. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovasc Res*. 2005 Oct 1;68(1):8–17.
46. Ichiki T et al. Differential expression of the pro-natriuretic peptide convertases corin and furin in experimental heart failure and atrial fibrosis. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2013 Jan 15;304(2):R102–9.
47. Boudoulas KD et al. The Left Atrium: From the Research Laboratory to the Clinic. *Cardiology*. 2014;129(1):1–17.
48. Cha Y-M et al. Failing atrial myocardium: energetic deficits accompany structural remodeling and electrical instability. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2003 Apr 1;284(4):H1313–20.
49. Sanders P et al. Electrical Remodeling of the Atria in Congestive Heart Failure. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):1461–8.
50. Jansen HJ et al. Atrial remodeling and atrial fibrillation in acquired forms of cardiovascular disease. *Hear Rhythm O2*. 2020 Jun;1(2):147–59.
51. Nattel S et al. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Curr Opin Cardiol*. 2005 Jan;20(1):21–5.
52. Pathak R et al. Structural and functional remodeling of the left atrium: Clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2013;6(4):53–64.
53. Voigt N et al. Enhanced Sarcoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup> Leak and Increased Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> Exchanger Function Underlie Delayed Afterdepolarizations in Patients With Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2012 May;125(17):2059–70.
54. Hohendanner F et al. Inositol-1,4,5-trisphosphate induced Ca<sup>2+</sup> release and excitation-contraction coupling in atrial myocytes from normal and failing hearts. *J Physiol*. 2015;593(6):1459–77.
55. Thomas L and Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Jan;10(1):65–77.
56. Jia G et al. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):537–48.

57. Wakami K et al. Correlation between Left Ventricular End-diastolic Pressure and Peak Left Atrial Wall Strain during Left Ventricular Systole. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Jul;22(7):847–51.
58. Melenovsky V et al. Left Atrial Remodeling and Function in Advanced Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circ Hear Fail.* 2015 Mar;8(2):295–303.
59. Cameli M and Mandoli GE and Mondillo S. Left atrium: the last bulwark before overt heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017 Jan 22;22(1):123–31.
60. Tsang TSM et al. Prediction of Cardiovascular Outcomes With Left Atrial Size. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar;47(5):1018–23.
61. Ramu B et al. The Association Between Baseline Left Atrial Volume Index and All-Cause Mortality in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. *Conn Med.* 2015;79(8):469—475.
62. Lancellotti P and Henri C. The left atrium: an old ‘barometer’ which can reveal great secrets. *Eur J Heart Fail.* 2014 Oct;16(10):1047–8.
63. Douglas PS. The left atrium. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct;42(7):1206–7.
64. Donal E and Behagel A and Feneon D. Value of left atrial strain: a highly promising field of investigation. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2015 Apr 1;16(4):356–7.
65. Tsang TS et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002 Dec;90(12):1284–9.
66. Lester SJ et al. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol.* 1999 Oct;84(7):829–32.
67. Lang RM et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging.* 2015 Mar;16(3):233–71.
68. Kou S et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2014 Jun 1;15(6):680–90.
69. Davis EF et al. Indexing Left Atrial Volumes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022 Jun;15(6):989–97.
70. Thomas L et al. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Apr;73(15):1961–77.
71. Rossi A et al. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail.* 2009 Oct 29;11(10):929–36.
72. Nagueh SF et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging.* 2016 Dec;17(12):1321–60.
73. Pieske B et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297–317.

74. Fadel BM et al. Spectral Doppler Interrogation of the Pulmonary Veins for the Diagnosis of Cardiac Disorders: A Comprehensive Review. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021 Mar;34(3):223–36.
75. Smiseth OA et al. The pulmonary venous systolic flow pulse - Its origin and relationship to left atrial pressure. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):802–9.
76. Hsiao S and Chiou K. Left atrial expansion index predicts all-cause mortality and heart failure admissions in dyspnoea. *Eur J Heart Fail.* 2013 Nov 27;15(11):1245–52.
77. Hsiao S-H et al. Left Atrial Expansion Index Predicts Left Ventricular Filling Pressure and Adverse Events in Acute Heart Failure With Severe Left Ventricular Dysfunction. *J Card Fail.* 2016 Apr;22(4):272–9.
78. Genovese D et al. Left Atrial Expansion Index for Noninvasive Estimation of Pulmonary Capillary Wedge Pressure: A Cardiac Catheterization Validation Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021 Dec;34(12):1242–52.
79. Manning WJ et al. Atrial ejection force: A noninvasive assessment of atrial systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Jul;22(1):221–5.
80. Vieira MJ et al. Left Atrial Mechanics: Echocardiographic Assessment and Clinical Implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 May;27(5):463–78.
81. Singh A et al. Normal Values of Left Atrial Size and Function and the Impact of Age: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022 Feb;35(2):154-164.e3.
82. Badano LP et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2018 Jun 1;19(6):591–600.
83. Lisi M et al. Left atrial strain by speckle tracking predicts atrial fibrosis in patients undergoing heart transplantation. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2022 Jun 1;23(6):829–35.
84. Smiseth OA et al. Imaging of the left atrium: pathophysiology insights and clinical utility. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2021 Dec 18;23(1):2–13.
85. Cameli M et al. Left Atrial Deformation Analysis by Speckle Tracking Echocardiography for Prediction of Cardiovascular Outcomes. *Am J Cardiol.* 2012 Jul;110(2):264–9.
86. Tsuchiya H et al. Left Atrial Filling Time Index (LAFTI) Evaluated by 2D Speckle Tracking Echocardiography Predicts Poor Cardiac Prognosis in Patients with Heart Failure. *Int Heart J.* 2022 Jul 30;63(4):21–715.
87. Sugimoto T et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2018 Jun 1;19(6):630–8.
88. Pathan F et al. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Jan;30(1):59-70.e8.
89. Hoit BD. Left Atrial Reservoir Strain. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022 Mar;15(3):392–4
90. Katogiannis K et al. Left Atrial Deformation in Heart Failure: A Clinical Update. *Curr Probl Cardiol.* 2022 Mar;101183.

91. Reddy YNV et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jul 28;21(7):891–900.
92. Badano LP and Nagueh SF and Muraru D. Left atrial function: an overlooked metrics in clinical routine echocardiography. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jul 8;21(7):901–3.
93. Smiseth OA and Inoue K. The left atrium: a mirror of ventricular systolic and diastolic function. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2020 Mar 1;21(3):270–2.
94. Gillebert TC. Left Atrial Reservoir and Booster Function in HFrEF. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 May;13(5):1116–8.
95. Cau R et al. The emerging role of atrial strain assessed by cardiac MRI in different cardiovascular settings: an up-to-date review. *Eur Radiol.* 2022 Jul 22;32(7):4384–94.
96. Peters DC et al. Left atrial evaluation by cardiovascular magnetic resonance: sensitive and unique biomarkers. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2021 Dec 18;23(1):14–30.
97. Wright SP et al. Hemodynamic function of the right ventricular-pulmonary vascular-left atrial unit: normal responses to exercise in healthy adults. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2021 Mar 1;320(3):H923–41.
98. Zertuche DR et al. The reservoir function. functional evaluation of the left atrium by two-dimensional strain during rest and exercise stress. *Rev Argent Cardiol.* 2017;85(6):498–504.
99. Wright S et al. Left atrial functional changes following short-term exercise training. *Eur J Appl Physiol.* 2014 Dec 6;114(12):2667–75.
100. Wright S et al. Left atrial phasic function interacts to support left ventricular filling during exercise in healthy athletes. *J Appl Physiol.* 2015 Aug 15;119(4):328–33.
101. Bhatt A et al. Exercise physiology of the left atrium: quantity and timing of contribution to cardiac output. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2021 Feb 1;320(2):H575–83.
102. Toutouzas K et al. Echocardiographic features of left atrium in elite male athletes. *Am J Cardiol.* 1996 Dec;78(11):1314–7.
103. Putko BN et al. Left atrial remodelling, mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, and prognosis across a range of ejection fractions in heart failure. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2021 Jan 22;22(2):220–8.
104. Russo C et al. Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function. *Heart.* 2012 May 15;98(10):813–20.
105. Rimbaz RC et al. New insights into the potential utility of the left atrial function analysis in heart failure with preserved ejection fraction diagnosis. Johnson DM, editor. *PLoS One.* 2022 May 4;17(5):e0267962.
106. Smiseth OA et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2022 Jan 24;23(2):e34–61.
107. Rossi A et al. Left atrial structural and mechanical remodelling in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Hear Fail.* 2021 Dec 2;8(6):4751–9.

108. Mondillo S et al. Early Detection of Left Atrial Strain Abnormalities by Speckle-Tracking in Hypertensive and Diabetic Patients with Normal Left Atrial Size. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 Aug;24(8):898–908.
109. Chen C et al. Left atrial phasic function remodeling during its enlargement: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022 Dec 19;22(1):231.
110. Dernellis JM et al. Left Atrial Mechanical Adaptation to Long-Standing Hemodynamic Loads Based on Pressure–Volume Relations. *Am J Cardiol.* 1998 May;81(9):1138–43.
111. Cameli M. Left atrial strain in patients with arterial hypertension. *Int Cardiovasc Forum J.* 2015 Mar 29;1(1):31.
112. Cameli M et al. The left atrium and the right ventricle: two supporting chambers to the failing left ventricle. *Heart Fail Rev.* 2019 Sep 25;24(5):661–9.
113. Marino PN and Degiovanni A and Zanaboni J. Complex interaction between the atrium and the ventricular filling process: the role of conduit. *Open Hear.* 2019 Oct 19;6(2):e001042.
114. White JA. Left Atrial Strain in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022 Jun;15(6):1027–9.
115. Brecht A et al. Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography–Derived Results from the BEFRI Trial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Aug;29(8):750–8.
116. Morris DA et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Oct;11(10):1405–15.
117. Marino PN et al. Left atrial conduit flow rate at baseline and during exercise: an index of impaired relaxation in HFpEF patients. *ESC Hear Fail.* 2021 Oct 10;8(5):4334–42.
118. Bianco CM et al. Myocardial Mechanics in Patients With Normal LVEF and Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Jan;13(1):258–71.
119. Kurt M et al. Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009 Jan;2(1):10–5.
120. Morris DA et al. Left Atrial Systolic and Diastolic Dysfunction in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 Jun;24(6):651–62.
121. Teo SG et al. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis. *Eur J Echocardiogr.* 2010 Jan 1;11(1):38–43.
122. Triposkiadis F et al. Echocardiographic assessment of left atrial ejection force and kinetic energy in chronic heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007 Dec 6;24(1):15–22.
123. Miyoshi H et al. Association of left atrial reservoir function with left atrial structural remodeling related to left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension: evaluation by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clin Exp Hypertens.* 2015 Feb 17;37(2):155–65.
124. Cameli M et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010 Dec 21;8(1):14.

125. Sanchis L et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan 1;16(1):62–7.
126. Inoue K et al. Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2021 Dec 18;23(1):61–70.
127. Ersbøll M and Møller JE. Left Atrial Function in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov;11(11):e008427.
128. Carluccio E et al. Left Atrial Reservoir Function and Outcome in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov;11(11):e007696.
129. Benfari G et al. Left atrial strain determinants and clinical features according to the heart failure stages. New insight from EACVI MASCOT registry. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jul 1;38(12):2635–44.
130. Gan GCH et al. Determinants of LA reservoir strain: Independent effects of LA volume and LV global longitudinal strain. *Echocardiography*. 2020 Dec 19;37(12):2018–28.
131. Cameli M et al. Left atrial, ventricular and atrio-ventricular strain in patients with subclinical heart dysfunction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Feb 24;35(2):249–58.
132. Nielsen AB et al. Normal values and reference ranges for left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2021 Dec 18;23(1):42–51.
133. Triposkiadis F et al. Left atrial mechanical function in the healthy elderly: New insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. *J Am Soc Echocardiogr*. 1995 Nov;8(6):801–9.
134. Sun BJ et al. Normal Reference Values for Left Atrial Strain and Its Determinants from a Large Korean Multicenter Registry. *J Cardiovasc Imaging*. 2020;28(3):186.
135. Maffei C et al. Determinants of exercise intolerance symptoms considered non-specific for heart failure in patients with stage A and B: role of the left atrium in the transition phase to overt heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jan 30;38(1):103–12.
136. Venkateshvaran A et al. Left atrial reservoir strain improves diagnostic accuracy of the 2016 ASE/EACVI diastolic algorithm in patients with preserved left ventricular ejection fraction: insights from the KARUM haemodynamic database. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2022 Aug 22;23(9):1157–68.
137. Inciardi RM et al. Association of Left Atrial Structure and Function With Heart Failure in Older Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Apr;79(16):1549–61.
138. Frydas A et al. Left atrial strain as sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *ESC Hear Fail*. 2020 Aug 2;7(4):1956–65.
139. Singh A et al. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Jul;10(7):735–43.
140. Jin X et al. Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HF<sub>r</sub>EF) versus preserved ejection fraction (HF<sub>p</sub>EF): systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2022 Sep 26;27(5):1933–55.

141. Cameli M et al. Usefulness of Atrial Deformation Analysis to Predict Left Atrial Fibrosis and Endocardial Thickness in Patients Undergoing Mitral Valve Operations for Severe Mitral Regurgitation Secondary to Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol.* 2013 Feb;111(4):595–601.
142. Her A-Y et al. Prediction of Left Atrial Fibrosis With Speckle Tracking Echocardiography in Mitral Valve Disease: A Comparative Study With Histopathology. *Korean Circ J.* 2012;42(5):311.
143. Pluteanu F et al. Progressive impairment of atrial myocyte function during left ventricular hypertrophy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2018 Jan;114:253–63.
144. Maffei C et al. Left atrial strain predicts exercise capacity in heart failure independently of left ventricular ejection fraction. *ESC Hear Fail.* 2022 Apr 5;9(2):842–52.
145. Cameli M et al. The analysis of left atrial function predicts the severity of functional impairment in chronic heart failure: The FLASH multicenter study. *Int J Cardiol.* 2019 Jul;286:87–91.
146. Varadarajan V et al. Association of Longitudinal Changes in NT-proBNP With Changes in Left Atrial Volume and Function: MESA. *Am J Hypertens.* 2021 Jun 22;34(6):626–35.
147. Pastore MC et al. Prediction of congestive state in acute and chronic heart failure: The association between NT-proBNP and left atrial strain and its prognostic value. *Int J Cardiol.* 2023 Jan;371(July):266–72.
148. Gottdiener JS et al. Left Atrial Volume, Geometry, and Function in Systolic and Diastolic Heart Failure of Persons  $\geq 65$  Years of Age (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2006 Jan;97(1):83–9.
149. Jia F et al. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jul 1;9(July).
150. Triposkiadis F et al. Left Atrial Remodeling in Patients Younger than 70 Years with Diastolic and Systolic Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Feb;20(2):177–85.
151. Deferm S et al. LA Mechanics in Decompensated Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 May;13(5):1107–15.
152. McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
153. Borlaug BA et al. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Hear Fail.* 2010 Sep;3(5):588–95.
154. Paraskevidis IA et al. Left Atrial Functional Reserve in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Chest.* 2002 Oct;122(4):1340–7.
155. Kusunose K et al. Independent association of left atrial function with exercise capacity in patients with preserved ejection fraction. *Heart.* 2012 Sep 1;98(17):1311–7.
156. Fontes-Carvalho R et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography to predict exercise capacity after myocardial infarction. *Rev Port Cardiol.* 2018 Oct;37(10):821–30.
157. von Roeder M et al. Influence of Left Atrial Function on Exercise Capacity and Left Ventricular Function in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017 Apr;10(4):1–9.



158. Raafs AG et al. Left Atrial Strain Has Superior Prognostic Value to Ventricular Function and Delayed-Enhancement in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Jun;15(6):1015–26.
159. Guazzi M et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2013 Nov 1;305(9):H1373–81.
160. Marwick TH and Kaye D. Understanding the Role of the LA in Functional Responses to Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct;10(10):1265–7.
161. Ribeiros R. Left atrial function and left ventricular diastolic dysfunction – Just the marionette and its master? *Rev Port Cardiol English Ed*. 2018 Oct;37(10):831–4.
162. Bytyci I et al. Left atrial compliance index predicts exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction irrespective of right ventricular dysfunction. *Echocardiography*. 2019 Jun;36(6):1045–53.
163. Sugimoto T et al. Central role of left atrial dynamics in limiting exercise cardiac output increase and oxygen uptake in heart failure: insights by cardiopulmonary imaging. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jul 30;22(7):1186–98.
164. Guazzi M et al. Right Ventricular Contractile Reserve and Pulmonary Circulation Uncoupling During Exercise Challenge in Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2016 Aug;4(8):625–35.
165. Reddy YNV and Borlaug BA. New insights into the role of left atrial function during exercise in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jul 16;22(7):1199–201.
166. Sengupta SP et al. Peak atrio-ventricular mechanics predicts exercise tolerance in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2022 Jul;359(March):84–90.
167. Donal E and Sade LE and Kosmala W. Left atrial deformations: So clinically relevant? *Int J Cardiol*. 2022 Sep;362(April):192–3.
168. Obokata M et al. Incremental Diagnostic Value of LA Strain With Leg Lifts in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul;6(7):749–58.
169. Cameli M et al. Correlation of Left Atrial Strain and Doppler Measurements with Invasive Measurement of Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients Stratified for Different Values of Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2016 Mar;33(3):398–405.
170. Reddy YNV and Sundaram V. Spironolactone, fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2022 Sep 2;24(9):1569–72.
171. Guazzi M et al. Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy – A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the Euro. *Eur J Heart Fail*. 2022 Aug 31;24(8):1327–45.
172. Dal Canto E et al. Diagnostic value of echocardiographic markers for diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2022 Jan 2;27(1):207–18.
173. Obokata M and Reddy YNV and Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1):245–57.

174. Lancellotti P et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2017 Sep 1;18(9):961–8.
175. Popescu BA et al. How to assess left ventricular filling pressures by echocardiography in clinical practice. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2022 Aug 22;23(9):1127–9.
176. Bytyçi I et al. Compromised left atrial function and increased size predict raised cavity pressure: a systematic review and meta-analysis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2019 Sep 25;39(5):297–307.
177. Bytyçi I et al. Speckle Tracking-Derived Left Atrial Stiffness Predicts Clinical Outcome in Heart Failure Patients with Reduced to Mid-Range Ejection Fraction. *J Clin Med*. 2020 Apr 25;9(5):1244.
178. Owan TE et al. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251–9.
179. Harada T et al. Echocardiography in the diagnostic evaluation and phenotyping of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2022 Jun;79(6):679–90.
180. Zile MR et al. Prevalence and Significance of Alterations in Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2011 Dec 6;124(23):2491–501.
181. Santos ABS et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014 Oct;16(10):1096–103.
182. Santos ABS et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016 Apr;9(4):1–11.
183. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep 30;17(9):559–73.
184. Cerrito LF et al. How to incorporate left atrial strain in the diagnostic algorithm of left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Mar 31;37(3):945–51.
185. Telles F et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019 Apr 16;21(4):495–505.
186. Khan MS et al. Left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020 Mar 9;22(3):472–85.
187. Patel RB et al. Disproportionate left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction among participants of the PROMIS-HFpEF study. *Sci Rep*. 2021 Mar 1;11(1):4885.
188. Kuo J-Y et al. Insights on Distinct Left Atrial Remodeling Between Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Apr 26;9(April):1–10.
189. Santhanakrishnan R et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa. *Circulation*. 2016 Feb 2;133(5):484–92.
190. Packer M et al. Interdependence of Atrial Fibrillation and Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction Reflects a Common Underlying Atrial and Ventricular Myopathy. *Circulation*. 2020 Jan 7;141(1):4–6.

191. Shen MJ and Arora R and Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic to Transl Sci.* 2019 Sep;4(5):640–54.
192. Triposkiadis F et al. Left atrial myopathy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1994 Aug;128(2):308–15.
193. Triposkiadis et al. Left atrial systolic function is depressed in idiopathic and preserved in ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Clin Invest.* 1999 Nov;29(11):905–12.
194. Inciardi RM et al. Mitral regurgitation, left atrial structural and functional remodelling and the effect on pulmonary haemodynamics. *Eur J Heart Fail.* 2020 Mar 2;22(3):499–506.
195. Reddy YNV et al. Left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020 Mar 7;22(3):486–8.
196. Omote K and Borlaug BA. Left Atrial Myopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ J.* 2021 Oct 12;CJ-21-0795.
197. Malagoli A et al. Quantified mitral regurgitation and left atrial function in heart failure with reduced ejection fraction: interplay and outcome implications. *Eur J Heart Fail.* 2022 Apr 26;24(4):694–702.
198. Ravassa S et al. Biomarker-based assessment of collagen cross-linking identifies patients at risk of heart failure more likely to benefit from spironolactone effects on left atrial remodelling. Insights from the HOMAGE clinical trial. *Eur J Heart Fail.* 2022 Feb 9;24(2):321–31.
199. Patel RB and Shah SJ and Inciardi RM. Collagen homeostasis of the left atrium: an emerging treatment target to prevent heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2022 Feb 19;24(2):332–4.
200. Peigh G and Shah SJ and Patel RB. Left Atrial Myopathy in Atrial Fibrillation and Heart Failure: Clinical Implications, Mechanisms, and Therapeutic Targets. *Curr Heart Fail Rep.* 2021;18(3):85–98.
201. Cameli M et al. Left heart longitudinal deformation analysis in mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018 Nov 9;34(11):1741–51.
202. Benfari G et al. Left Atrial Volumetric/Mechanical Coupling Index. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021 Jan;14(1):4–15.
203. Inciardi RM et al. Left atrial disease and left atrial reverse remodelling across different stages of heart failure development and progression: a new target for prevention and treatment. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jun 6;24(6):959–75.
204. Inciardi RM et al. Clinical implications of left atrial changes after optimization of medical therapy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022 Nov 12;24(11):2131–9.
205. Westenberg JJM et al. MRI to Evaluate Left Atrial and Ventricular Reverse Remodeling After Restrictive Mitral Annuloplasty in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2005 Aug 30;112(9\_supplement).
206. Huynh QL et al. Functional and Anatomic Responses of the Left Atrium to Change in Estimated Left Ventricular Filling Pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Dec;28(12):1428-1433.e1.
207. Moon M-G et al. Reverse Remodeling Assessed by Left Atrial and Ventricular Strain Reflects Treatment Response to Sacubitril/Valsartan. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022 Sep;15(9):1525–41.

208. Sun Y et al. Effect of angiotensin receptor neprilysin inhibitors on left atrial remodeling and prognosis in heart failure. *ESC Hear Fail.* 2022 Feb 14;9(1):667–75.
209. Mandoli GE et al. Deformation Imaging by Strain in Chronic Heart Failure Over Sacubitril-Valsartan: A Multicenter Echocardiographic Registry. *ESC Hear Fail.* 2022 Nov 29;
210. Ferreira JP et al. Spironolactone effect on cardiac structure and function of patients with heart failure and preserved ejection fraction: a pooled analysis of three randomized trials. *Eur J Heart Fail.* 2022 Nov 9;1–27.
211. Soga F et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Dec 8;17(1):132.
212. Singh JSS et al. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care.* 2020 Jun 1;43(6):1356–9.
213. Brown AJM et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 2020 Sep 21;41(36):3421–32.
214. Bode D et al. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Dec 7;20(1):7.
215. Donal E et al. Left Atrial Reverse Remodeling and Cardiac Resynchronization Therapy for Chronic Heart Failure Patients in Sinus Rhythm. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Oct;22(10):1152–8.
216. Kuperstein R et al. Left Atrial Volume and the Benefit of Cardiac Resynchronization Therapy in the MADIT-CRT Trial. *Circ Hear Fail.* 2014 Jan;7(1):154–60.
217. Valzania C et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Left Atrial Size and Function as Expressed by Speckle Tracking 2-Dimensional Strain. *Am J Cardiol.* 2016 Jul;118(2):237–43.
218. Feneon D et al. Left atrial function, a new predictor of response to cardiac resynchronization therapy? *Hear Rhythm.* 2015 Aug;12(8):1800–6.
219. Bytyçi I et al. Improved Left Atrial Function in CRT Responders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Jan 21;9(2):298.
220. Hammersboen LER et al. Resynchronization of the left atrium may play an important role in cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2022 Oct 3;43(Supplement\_2):2022
221. Bouwmeester S et al. Left atrial reverse remodeling predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *J Echocardiogr.* 2022 Jun 25;20(2):115–23.
222. Klein AL and Garcia MJ. *Diastology E-Book: Clinical Approach to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.* Elsevier Health Sciences; 2020 ISBN: 9780323755399.
223. Tedford RJ et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Augments Right Ventricular Pulsatile Loading. *Circulation.* 2012 Jan 17;125(2):289–97.

## **Κατάσταση πινάκων και διαγραμμάτων**

Σχήμα\_1: φασική λειτουργία του κόλπου στον καρδιακό κύκλο

Σχήμα\_2: ρυθμιστές της φασικής κολπικής λειτουργίας

Σχήμα\_3: καμπύλη πίεσης - όγκου

Σχήμα\_4: κολπική ελαστικότητα και κολπική σκληρία

Σχήμα\_5: Μετατόπιση της καμπύλης πίεσης – όγκου άνω και δεξιά

Σχήμα\_6: οι κολπικοί όγκοι για τη μελέτη της φασικής λειτουργίας

Σχήμα\_7: Παραμόρφωση του κόλπου

Σχήμα\_8: Σχέση της μέγιστης κολπικής παραμόρφωσης με την πίεση ενσφήνωσης

Σχήμα\_9 Κολπική παραμόρφωση PALS και στάδια διαστολικής δυσλειτουργίας

Πίνακας\_1: σύνοψη φασικής λειτουργίας

Σχήμα\_10: καμπύλη πίεσης όγκου και σκληρία στην καρδιακή ανεπάρκεια

Σχήμα\_11: Σχέση PALS και PASP

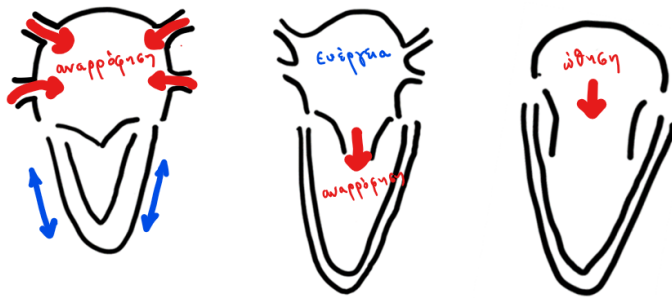
Σχήμα\_12: TAPSE/PASP και Σύζευξη RV με το πνευμονικό δίκτυο

Σχήμα\_13: Σύνοψη της παθολογίας στην άσκηση

Πίνακας 2: επίδραση παραμέτρων στην συνολική κολπική παραμόρφωση

Σχήμα\_14: Οι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες στη διάγνωση της HFpEF

## Πίνακες και σχήματα



Σχήμα\_1: φασική λειτουργία του κόλπου στον καρδιακό κύκλο



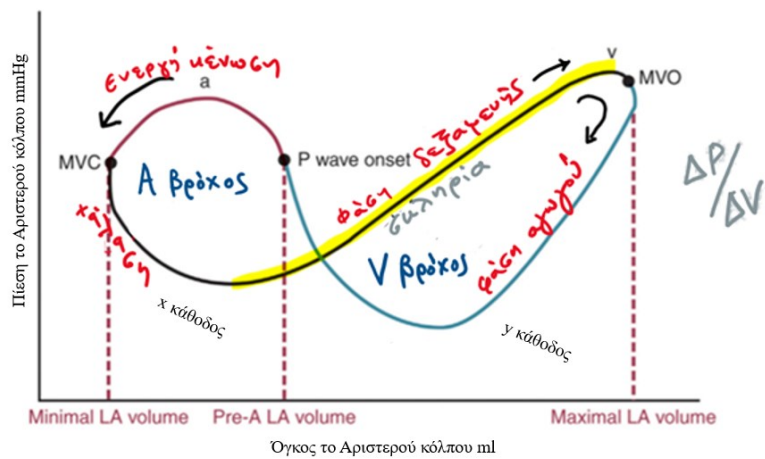
**Πρώιμη φάση δεξαμενής**  
Χάλαση-συσταλτικότητα LA  
Ενδοτικότητα αριστερού κόλπου LA

**Οψιμη φάση δεξαμενής**  
Συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας LV  
Τελοσυστολικός όγκος LV, LVESV  
Επιμήκης παραμόρφωση LV GLS  
Πιέσεις πλήρωσης

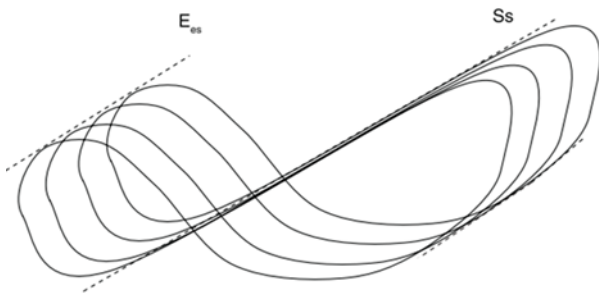
Προφορτίο αριστερής κοιλίας LV  
Πιέσεις πλήρωσης  
Ενεργή χάλαση πρώιμης διαστολής  
Τελοσυστολικός όγκος LV, LVESV  
Ενδοτικότητα αριστερής κοιλίας LV  
Ενδοτικότητα αριστερού κόλπου LA

Συσταλτικότητα LA  
- κολπική μυοπάθεια  
- διάταση LA  
- απόπληκτος LA (stunning)  
Τελοδιαστολικές πιέσεις LV

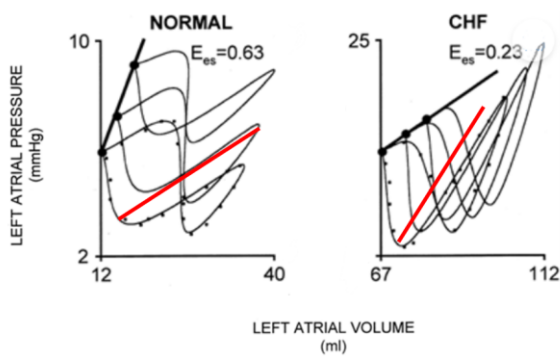
Σχήμα\_2: ρυθμιστές της φασικής κολπικής λειτουργίας



Σχήμα\_3: καμπύλη πίεσης – όγκου, τροποποιημένο από (Katsuji Inoue and Satoshi Nakatani, κεφ. 12 σελ.162)(222)

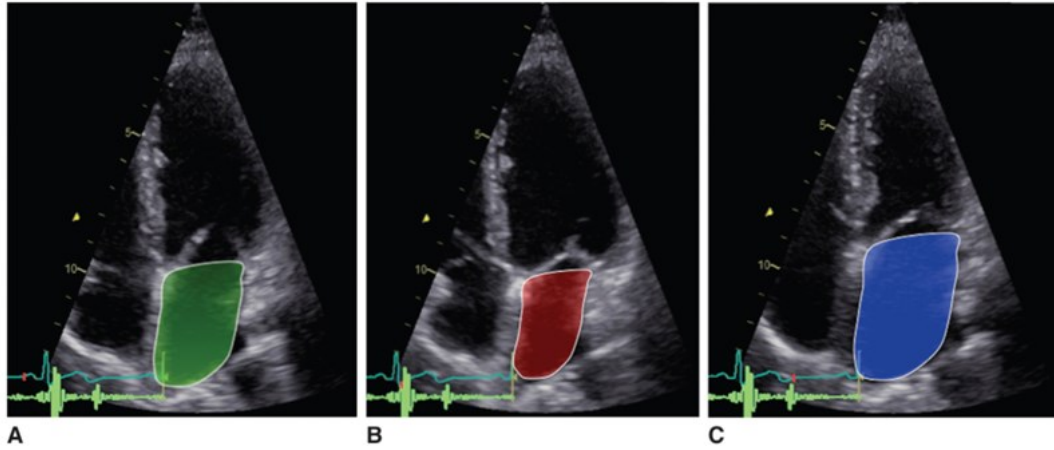


Σχήμα\_4: κολπική ελαστικότητα -  $E_{es}$  και κολπική σκληρία -  $S_s$  (31)



(32)

Σχήμα\_5: Μετατόπιση της καμπύλης πίεσης – όγκου άνω και δεξιά



(222)

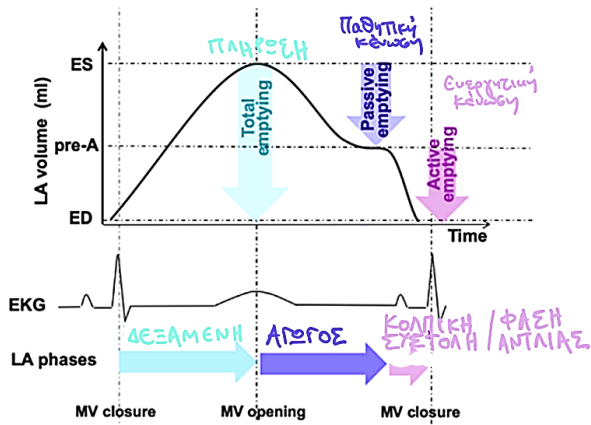
A) πριν την LA συστολή, (p)-VpreA B) τελοδιαστολή-Vmin C) τελοσυστολή-Vmax, τροποποιημένο από (Katsuji Inoue and Satoshi Nakatani, κεφ. 12 σελ.160)(222)

Σχήμα\_6: οι κοιλικοί όγκοι για τη μελέτη της φασικής λειτουργίας

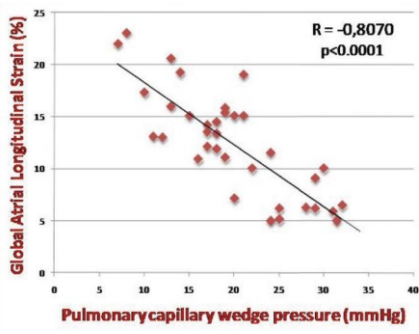
Πίνακας\_1: σύνοψη φασικής λειτουργίας

ογκομετρία	παραμόρφωση	δύναμη αντλίας
<p><b>Φάση reservoir</b></p> <p>Όγκος πλήρωσης του LA: LAVmax-LAVmin</p> <p>Κλάσμα πλήρωσης του κόλπου: (LAVmax-LAVmin)/LAVmax</p> <p><b>Φάση αγωγού</b></p> <p>Όγκος παθητικής κένωσης του LA: LAVmax-LAVpreA</p> <p>Κλάσμα παθητικής κένωσης του LA: (LAVmax-LAVpreA)/LAVmax</p> <p>Όγκος αγωγού: LV SV- Όγκος πλήρωσης του LA</p> <p><b>Φάση αντλίας</b></p> <p>Όγκος ενεργητικής κένωσης του LA: LAVpreA-LAVmin</p> <p>Κλάσμα ενεργητικής κένωσης του κόλπου:</p> <p>(LAVpreA-LAVmin)/LAVpreA</p>	<p>PALS - δεξαμενή</p> <p>PACS - αντλία</p>	<p>A</p> <p>a'</p> <p><b>LAEF: Δύναμη εξώθησης</b></p> <p>(μάζα x επιτάχυνση)</p> <p>LAEF = 0.5 x ρ x MOA x A<sup>2</sup></p> <p>0.5 x ρ x LAVPreA x Κλάσμα ενεργητικής κένωσης του κόλπου x A<sup>2</sup>/VTIA</p> <p><b>LAKE: Κινητική Ενέργεια</b></p> <p>LAKE = 0.5 x ρ x Όγκος ενεργητικής κένωσης του LA (cm<sup>3</sup>) x A<sup>2</sup></p> <p><b>LAFI: Left Atrial Function Index</b></p> <p>LAFI = Κλάσμα πλήρωσης του LA x VTILVOT/LAVi</p>

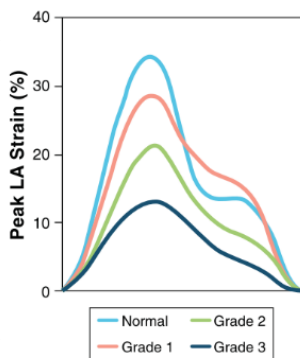




Σχήμα\_7: Παραμόρφωση του κόλπου (81)



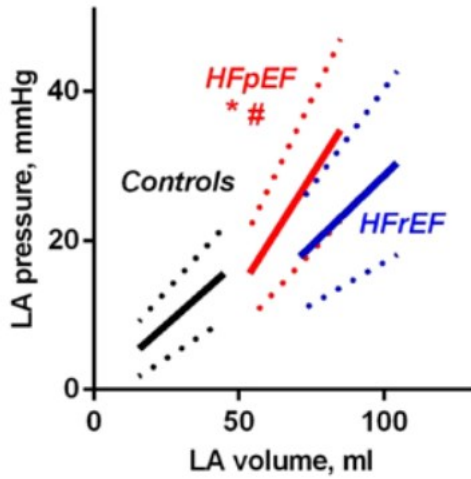
Σχήμα\_8 Σχέση της μέγιστης κοιλιακής παραμόρφωσης με την πίεση ενσφίνωσης (124)



1<sup>ο</sup> βαθμού DD: PALS  $22.2 \pm 6.6$ , συχνότητα παθολογικής επιμήκους παραμόρφωσης PALS 62.9%;  
 2<sup>ο</sup> βαθμού DD: PALS  $16.6 \pm 7.4$ , συχνότητα παθολογικής επιμήκους παραμόρφωσης PALS 88.6%;  
 3<sup>ο</sup> βαθμού DD: PALS  $11.1 \pm 5.4\%$ , συχνότητα παθολογικής επιμήκους παραμόρφωσης PALS 95.7% (όλα τα  $P < 0.01$ )(138)

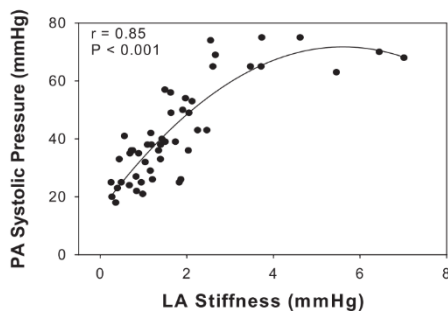
(139)

Σχήμα\_9 Κοιλιακή παραμόρφωση PALS και στάδια διαστολικής δυσλειτουργίας

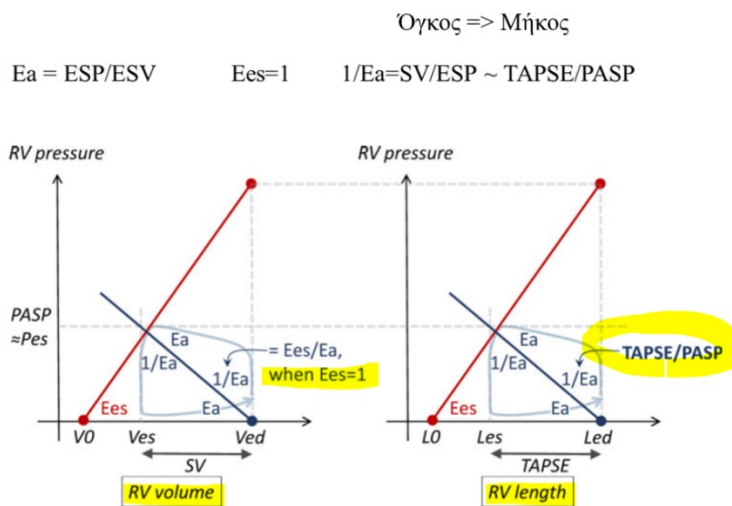


(58)

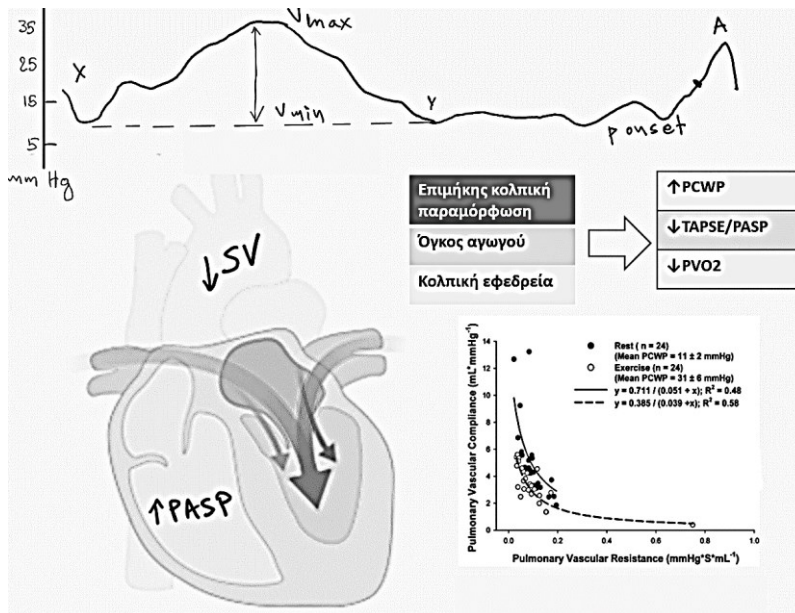
Σχήμα\_10: καμπύλη πίεσης όγκου και σκληρία στην καρδιακή ανεπάρκεια



Σχήμα\_11 (119) Κολπική σκληρία και συστολική πίεση πνευμονικής, PASP



Σχήμα\_12 TAPSE/PASP και Σύζευξη δεξιάς κοιλίας RV με το πνευμονικό δίκτυο

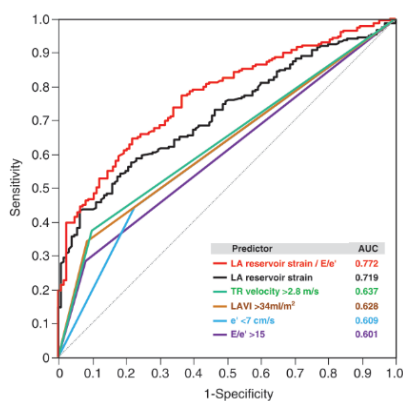


(154),(223),(101)

Σχήμα\_13: Σύνοψη της παθολογίας στην άσκηση

Πίνακας 2: επίδραση παραμέτρων στην συνολική κοιλική παραμόρφωση

↓ χάλαση αριστερού κόλπου LA	↓ κοιλικής επιμήκους παραμόρφωσης PALS
↓ συσταλτικότητα αρ. κοιλίας LV	↓ κοιλικής επιμήκους παραμόρφωσης PALS
↑τελοδιαστολική πίεση LV, LVEDP	↓ κοιλικής επιμήκους παραμόρφωσης PALS
↓ ενδοτικότητα LV	↓ κοιλικής επιμήκους παραμόρφωσης PALS
↓ ενδοτικότητα LA	↓ κοιλικής επιμήκους παραμόρφωσης PALS
↓ συσταλτικότητα LA => ↓ PACS	↓ κοιλικής επιμήκους παραμόρφωσης PALS



(91)

Σχήμα\_14 Οι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες στη διάγνωση της HFpEF

## Πίνακας Συντμήσεων – Όροι

Κολπική μαρμαρυγή	AF
Όγκος αγωγού	Conduit volume
Αγωγός	conduit
Σύζευξη	coupling
Καρδιοαναπνευστική κόπωση	CPET
Καρδιακή ανεπάρκεια	HF
Καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης	HFrEF
Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης	HFpEF
Λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς	FMR
Επιμήκης παραμόρφωση της LV	GLS
Αριστερός κόλπος	LA
Όγκος του αριστερού κόλπου	LAV
Όγκος πλήρωσης (συνολικής κένωσης) αριστερού κόλπου	LA total emptying volume
Κλάσμα κένωσης αριστερού κόλπου	LA total emptying fraction
Δείκτης επέκτασης του αριστερού κόλπου	Left atrial expansion index
Όγκος παθητικής κένωσης	LA passive emptying volume
Κλάσμα παθητικής κένωσης	LA passive emptying fraction
Όγκος ενεργητικής κένωσης	LA active emptying volume
Κλάσμα ενεργητικής κένωσης	LA active emptying fraction
Κολπική συστολική ελαστικότητα	LA Ees
Δύναμη εξώθησης του κόλπου	LA ejection force
Πίεση του Αριστερού κόλπου	LAP
Δείκτης όγκου του αριστερού κόλπου κατά BSA (επιφάνεια σώματος)	LAVi
Αριστερή κοιλία	LV
Τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας	LVEDP
Σύγκλιση της μιτροειδούς βαλβίδας	MVC
Διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας	MVO
Ανεπάρκεια μιτροειδούς	MR
Αντλία νατρίου - ασβεστίου	NCX
Νατριουρητικά πεπτίδια	NPs
Μέγιστη επιμήκης παραμόρφωση του κόλπου	PALS
Μέγιστη παραμόρφωση συσταλτικότητας του κόλπου	PACS
Συστολική πίεση της RV	PASP
Πίεση ενσφήνωσης	PCWP
Πνευμονικό αγγειακό δίκτυο	PV
Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου	pVO2
Φάση πλήρωσης ή αποθήκευσης ή δεξαμενής	reservoir
Δεξιά κοιλία	RV
Φλεβοκομβικός ρυθμός	SHR
Όγκος παλμού	SV

Όγκος παλμού ως προς επιφάνεια σώματος	SVI
Ηχοκαρδιογραφία ανίχνευσης ακουστικών ψηφίδων	STE
Μέγιστος όγκος του αριστερού κόλπου - Όγκος του κόλπου στη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας	Vmax
Ελάχιστος όγκος του αριστερού κόλπου - Όγκος του κόλπου στη σύγκλιση της μιτροειδούς βαλβίδας	Vmin
Όγκος του κόλπου στην έναρξη της κολπικής συστολής	LAVPreA
Αποσύζευξη	Uncoupling
Αποσύμπλεξη	untwisting

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

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