

Αρ. ΕΙΣ.:... 465... 204...



A
234

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ - ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Δ.Α.Σιδεράς

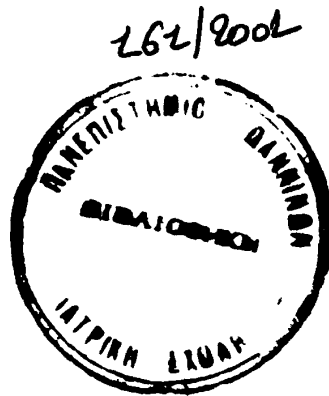
**ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΚΟΛΠΩΝ
ΣΕ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ**

Πέτρος Σ. Δάρδας
Καρδιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2000





“ Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα”. Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2.

Αριθμός Εκτύπωσης: 474

© 2000

Εκδοτικός Οίκος Αδελφών Κυριακίδη Α.Ε.
Κων. Μελενίκου 5, Τ.Κ. 546 35, Θεσσαλονίκη
Τηλ. 031-208.540, Fax 245.541
e-mail: johnkyr@the.forthnet.gr
Web: <http://www.kyriakidis.gr>

Αθήνα: Ένωση Εκδοτών Βιβλίου Θεσσαλονίκης
Κεντρικό Αρσάκειο Μέγαρο, Στοά του Βιβλίου,
Πεσμαζόγλου 5, Τ.Κ. 105 64
τηλέφωνο και fax: 32.11.097

Η πνευματική ιδιοκτησία αποκτάται χωρίς καμία διατύπωση και χωρίς την ανάγκη ρήτηρας απαγορευτικής των προσβολών της. Πάντως, κατά το Ν. 2121/1993 και τη διεθνή σύμβαση της Βέρνης (που έχει κυρωθεί με το Ν. 100/1975) απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή του παρόντος έργου, με οποιονδήποτε τρόπο, (ηλεκτρονικό, μηχανικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο), τμηματικά ή περιληπτικά, στο πρωτότυπο ή σε μετάφραση ή άλλη διασκευή, χωρίς γραπτή άδεια εκδότη.



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:

Δημήτριος Σιδερός, Καθηγητής Καρδιολογίας

ΜΕΛΗ:

- 1. Ιωάννης Γουδέβενος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας**
- 2. Μωυσής Ελισάφ, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας**



ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- 1) Δημήτριος Σιδεράς, Καθηγητής Καρδιολογίας, επιβλέπων**
- 2) Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος, Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας, μέλος**
- 3) Κωνσταντίνος Αναγνωστόπουλος, Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής, μέλος**
- 4) Ιωάννης Γουδέβενος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, μέλος**
- 5) Μωυσής Ελισάφ, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, μέλος**
- 6) Άγγελος Ευαγγέλου, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας, μέλος**
- 7) Λάμπρος Μιχάλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, μέλος**



Στους γονείς μου

Στη γυναίκα μου



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι μία γενετική νόσος με ποικίλες γενετικές, μορφολογικές και αιμοδυναμικές ανωμαλίες, καθώς και με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις.

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια δεν αποτελεί σπάνια πάθηση. Σε πρόσφατη αναφορά περισσότερων των 7000 νεαρών ενηλίκων, 0.2% παρουσίασαν υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια της νόσου (165). Η ηλικία έναρξης συμπτωμάτων, η βαρύτητα της νόσου, καθώς και η μακροχρόνια πρόγνωση, ποικίλλουν και εξαρτώνται από τη γενετική διαταραχή ή ανωμαλία.

Η διαστολική λειτουργία της καρδιάς αποτέλεσε τα τελευταία χρόνια προαφιλές πεδίο μελέτης πολλών ερευνητών. Ιδιαίτερα μελετήθηκε σε ευρεία κλίμακα με τη μέθοδο του Doppler η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Υπάρχουν πολλαπλές αναφορές στην βιβλιογραφία σχετικά με την διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Σε αντίθεση με την αριστερή κοιλία, οι αναφορές στον αριστερό και δεξιό κόλπο είναι περιορισμένες. Τα τελευταία μόνον χρόνια ανακοινώνονται μη επεμβατικές καθώς και επεμβατικές μέθοδοι μελέτης κυρίως της συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου. Οι σχετικές αναφορές στην βιβλιογραφία για τη διαστολική λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου, καθώς και για τη συστολική λειτουργικότητα του δεξιού κόλπου είναι ελάχιστες. Για το λόγο αυτό σχεδιάστηκε και εκπονήθηκε η παρούσα διατριβή, μελετώντας δείκτες συστολικής και διαστολικής λειτουργικότητας των κόλπων στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Μεγάλο μέρος της διατριβής, καθώς και η επιλογή των περισσότερων περιστατικών, έγινε στο καρδιολογικό τμήμα του Νοσοκομείου Papworth, Cambridge, U.K., υπό την επίβλεψη και διεύθυνση του Dr Len M. Shapiro, διευθυντού καρδιολόγου. Από τη θέση αυτή θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη, όχι μόνον για τη βοήθεια που μου προσέφερε στο συγκεκριμένο θέμα, αλλά κυρίως γιατί υπήρξε ο δάσκαλός μου στην Καρδιολογία, κατά τη διάρκεια της τριετούς θητείας μου στο παραπάνω Νοσοκομείο.

Ένα μικρότερο τμήμα της διατριβής με επιλογή νέων περιστατικών, αλλά και με προσθήκη νέων στοιχείων στη δομή της εργασίας, έγινε στην Θεσσαλονίκη και στα Ιωάννινα σε στενή εξάρτηση και συνεργασία με την Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Ο καθηγητής Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ Δημήτρης Σιδεράς, πού υπήρξε ο άμεσος επιβλέπων και βασικός συντελεστής στον σχεδιασμό της δομής της παρούσας μελέτης, υπήρξε από την πρώτη στιγμή θερμός συμπαραστάτης. Τόν ευχαριστώ ολόθερμα, γιατί χωρίς το προσωπικό του ενδιαφέρον για την εργασία, τη φροντίδα και τους κόπους του γιά την επίβλεψη, αλλά και την πρακτική του βοήθεια, η παρούσα μελέτη δε θα μπορούσε να είχε

ολοκληρωθεί. Επίσης ευχαριστώ θερμά τον αναπληρωτή καθηγητή Καρδιολογίας κ. Ιωάννη Γουδέβενο καθώς και τον αναπληρωτή καθηγητή Παθολογίας κ. Μωυσή Ελισάφ για τη συμπαράστασή τους στην όλη εργασία.

Στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων είχα την έμπειρη βοήθεια του κ. Κώστα Τζάνα, στατιστικολόγου, τον οποίο ευχαριστώ ιδιαίτερα.

Τέλος, δε θά ήθελα να παραλείψω την ουσιαστική συμβολή της συζύγου μου, Άνας Δάρδα, φιλόλογου, στην όλη επιμέλεια του κειμένου, αλλά και τη συνεχή συμπαράστασή της. Την ευχαριστώ "εκ βαθέων".



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο:	
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ	17
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	17
ΑΙΤΙΑ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	17
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΣΤΟΛΗΣ	18
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	19
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	20
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	20
Ισχαιμία	20
Υπερτροφία	21
Σχέση υπερτροφίας - ισχαιμίας	21
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	22
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	22
ΔΙΑΓΝΩΣΗ	22
ΔΙΑΜΙΤΡΟΕΙΔΙΚΗ ΡΟΗ	23
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΔΙΑΜΙΤΡΟΕΙΔΙΚΗΣ ΡΟΗΣ	23
ΡΟΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ	24
ΕΞΕΛΙΞΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	25
ΣΤΑΔΙΑ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	25
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	26
ΓΕΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	26
ΕΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	27
ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο:	
ΔΕΙΚΤΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ	29
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	29
ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ	29
A. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	29
B. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ	32



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο:

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ ΣΤΗΝ ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΙΛΙΑ	33
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	33
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	33
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	34
Α. ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ	34
Β. ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ	34
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	35
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	35
ΣΤΕΝΩΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ	35
Α. ΣΤΕΝΩΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ	35
Β. ΣΤΕΝΩΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	36
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΚΑΜΠΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ	36
ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο:

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ	37
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	37
ΤΕΧΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	38
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	38
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ	40
Α. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΡΟΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ ΜΕ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ	40
Β. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ	41
Γ. ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ	42

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο:

ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ	45
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	45
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	45
Α. ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΣΤΗΝ ΕΞΩΘΗΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΙΛΙΑ	45
Β. ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ	46
Γ. ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ	47
Δ. ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ	47
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	48



ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΣΕ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ	48
Α. ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ	48
Β. ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ	49
Γ. ΒΡΑΔΥΑΡΡΥΘΜΙΕΣ	49

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ	51
ΜΕΘΟΔΟΙ	53
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	55
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	57
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	71
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	75
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	77
SUMMARY	79
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	81



ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

HCM: υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

LVH: υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (δευτερογενούς αιτιολογίας)

NORMALS: ομάδα ελέγχου



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ορίζεται ως η πάθηση εκείνη του καρδιακού μυός, η οποία οφείλεται σε μία ποικιλία γενετικών ανωμαλιών του σαρκομεριδίου και χαρακτηρίζεται από υπερτροφία μιας μη διατεταμένης αριστερής κοιλίας, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε δευτερογενή αίτια (1). Η διαστολική δυσλειτουργία με διαταραχές στη χάλαση και στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας αποτελεί ένα συχνό εύρημα στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνη για συμπτώματα δύσπνοιας και καρδιακής ανεπάρκειας στην πάθηση αυτή (2-6). Είναι γενικά αποδεκτό ότι η πάχυνση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας που παρατηρείται σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια παίζει σημαντικό ρόλο στις αλλαγές των ιδιοτήτων και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας (7,8). Παρ' όλα αυτά, η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι εν πολλοίς ανεξάρτητη από την κατανομή και την έκταση της υπερτροφίας, καθώς η μυοπαθητική διαδικασία δεν περιορίζεται μόνο στα τμήματα εκείνα που εμφανίζουν πάχυνση (9). Εκτός από τούς ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ασθενείς με δευτερογενείς μορφές υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (υπέρταση, στένωση αορτής) παρουσιάζουν παρόμοιες διαταραχές διαστολικής λειτουργικότητας, οι οποίες αποτελούν ένα συχνό και πρώιμο εύρημα (10-14). Οι ανωμαλίες στη διαστολική λειτουργικότητα εμφανίζονται ως διαταραχές στη χάλαση, στην πρώιμη διαστολική πλήρωση, καθώς και στη φάση της κολπικής συστολής, όπου έχουμε αυξημένη κολπική συνεισφορά στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας (14, 15). Παρ' όλες τις διαταραχές της διαστολικής λειτουργίας, η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι συνήθως υπερδυναμική, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι απόφραξης υπαορτικού χώρου και μόνο σε τελικά στάδια της νόσου εμφανίζεται συστολική δυσλειτουργία, που οφείλεται σε μυοκαρδιακή ίνωση (16, 17).

Παρ' όλο που η συστολική και κυρίως η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια έχουν μελετηθεί επαρκώς, σύμφωνα με τις τρέχουσες γνώσεις μας δεν υπάρχει μέχρι τώρα μελέτη εκτίμησης της διαστολικής χάλασης και πλήρωσης του αριστερού κόλπου καθώς και της συσχέτισης της διαστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου με τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας στην πάθηση αυτή. Επίσης η συστολική λειτουργικότητα των κόλπων και κυρίως του δεξιού κόλπου δεν έχει μελετηθεί μέχρι τώρα διεξοδικά.



ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της εργασίας είναι: α) Ο καθορισμός διαστολικών δεικτών λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου από το κύμα ροής των πνευμονικών φλεβών και η εκτίμηση του τρόπου χάλασης και πλήρωσης του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, β) Η εκτίμηση της δύναμης εξώθησης (δείκτης συσταλτικότητας) του αριστερού και του δεξιού κόλπου στους ασθενείς αυτούς και γ) να ελέγξει αν υπάρχει συσχέτιση των παραπάνω δεικτών με τους δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας των κοιλιών. Η υπόθεση της μελέτης μας είναι ότι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μία γενικευμένη πάθηση του καρδιακού μυός, που προσβάλλει εξίσου τους κόλπους και τις κοιλίες, ανεξάρτητα από την κατανομή υπερτροφίας και απόφραξης υπαορτικού χώρου.

Για να μελετηθεί το θέμα, θα προταχθούν πρώτα τα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, έπειτα για τους δείκτες λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου καθώς και την επίδραση των παθήσεων της αριστερής κοιλίας στον αριστερό κόλπο, έπειτα για τη ροή των πνευμονικών φλεβών και τέλος για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τις κλινικές επιπτώσεις της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.

Στη συνέχεια θα μελετηθούν τρεις ομάδες: α) 34 ασθενείς με διαφορετικούς τύπους υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, β) 26 ασθενείς με δευτερογενείς μορφές υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και γ) 21 φυσιολογικοί μάρτυρες.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: **ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια από τις συνηθέστερες αιτίες νοσηρότητας παγκοσμίως (18). Οι βασικοί μηχανισμοί της νόσου είναι δύο: η συστολική δυσλειτουργία, όπου υπάρχει διαταραγμένη συσπαστικότητα και η διαστολική δυσλειτουργία, όπου υπάρχει διαταραχή στην πλήρωση της/των κοιλιών. Διαταραχές της συστολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας ενοχοποιούνται για το μεγαλύτερο ποσοστό εκδηλώσεων καρδιακής ανεπάρκειας και η θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, που έχει καθιερωθεί με πολλαπλές μελέτες, εστιάζεται κυρίως στις παραπάνω ανωμαλίες (π.χ. νότρωση, διουρητικά, αγγειοδιασταλτικά).

Ο όρος διαστολική δυσλειτουργία αναφέρεται σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, όπου αυξάνει η δυσκαμψία του καρδιακού μυός, με αποτέλεσμα διαταραχές στην πλήρωση των κοιλιών κατά τη φάση της διαστολής (19,20). Κατά συνέπεια, η τελοδιαστολική πίεση αυξάνει, ενώ η καρδιακή παροχή ελαττώνεται, ακόμα και αν η συσπαστικότητα διατηρείται φυσιολογική. Η διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να συνδυαστεί με φυσιολογική ή παθολογική συστολική λειτουργικότητα.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ

Περίπου 30% έως 40% των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας οφείλονται κυρίως ή συνδυάζονται με διαστολική δυσλειτουργία (21,22,23), η οποία είναι συχνότερη σε ηλικιωμένα άτομα (24).

ΑΙΤΙΑ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

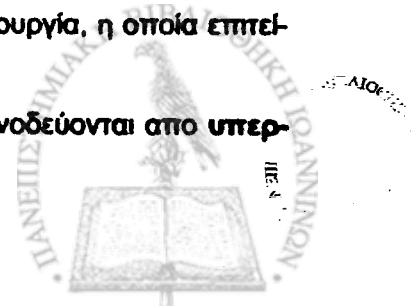
Ανάμεσα στα συχνότερα αίτια διαστολικής δυσλειτουργίας της/των κοιλιών περιλαμβάνονται η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου, η υπέρταση με συνοδό υπερτροφία, η υπερτροφική και η περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια (21,22).

Η οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να προκαλέσει παροδική διαστολική δυσλειτουργία διαταράσσοντας τη χάλαση των μυοκαρδιακών κυττάρων και προκαλώντας αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.

Ασθενείς με χρόνια ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου αναπτύσσουν διαστολική δυσλειτουργία, η οποία οφείλεται στην ίνωση και ουλοποίηση της κοιλίας.

Η υπέρταση που συνοδεύεται από υπερτροφία προκαλεί διαστολική δυσλειτουργία, η οποία επιτείνεται από παχυσαρκία και παθολογικό μεταβολισμό υδατανθράκων (25).

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (26), καθώς και άλλες παθήσεις που συνοδεύονται από υπερτροφία (π.χ. στένωση αορτής) μπορεί να συνδυαστούν με διαστολική δυσλειτουργία.



Τέλος, η **περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια (27)** προκαλεί μια πολύ δύσκαμπτη κοιλία, η οποία περιορίζει σημαντικά τη διαστολική χάλαση και πλήρωση των κοιλιών. Συνηθέστερα αίτια αποτελούν οι διηθητικές παθήσεις του μυοκαρδίου, όπως η αμυλοείδωση, η ηωσινοφιλική μυοκαρδιοπάθεια, η ενδοκαρδιακή ινοελάστωση και η αιμοχρωμάτωση. Η **συμπιεστική περικαρδίτιδα** προκαλεί παρόμοια εικόνα.

Γενικά, οι καταστάσεις που οδηγούν σε διαταραχές στη διαστολική λειτουργία χωρίζονται σε αυτές που προκαλούν μηχανική ή ανατομική παρεμπόδιση στη ροή και σε αυτές που επηρεάζουν τη φυσιολογία της χάλασης.

Μηχανική παρεμπόδιση στην πλήρωση μπορεί να συμβεί σε καταστάσεις που επηρεάζουν το περικάρδιο (συμπιεστική περικαρδίτιδα, επιπωματισμός), το μυοκάρδιο (υπερτροφία, ίνωση, αμυλοείδωση) ή το ενδοκάρδιο (στένωση μιτροειδούς, μύξωμα, ενδομυοκαρδιακή ινοελάστωση). Στις καταστάσεις αυτές η συσπαστικότητα και οι διάστασεις της αριστερής κοιλίας είναι συνήθως φυσιολογικές.

Παθήσεις που επηρεάζουν τη χάλαση της αριστερής κοιλίας είναι κυρίως η στεφανιαία νόσος και η υπερτροφία

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΣΤΟΛΗΣ

Η διαστολική λειτουργία της καρδιάς αποτελεί μια σύμπλοκη αλληλουχία πολλών παραγόντων (χάλαση αριστερής κοιλίας, εισρόφηση αίματος, ινοελαστικές δυνάμεις μυοκαρδίου, περικαρδιακός περιορισμός, κολπική συμμετοχή, συνέργεια μεταξύ των δύο κοιλιών), οι οποίοι διαπλέκονται και συσχετίζονται μεταξύ τους, με αποτέλεσμα την πλήρωση των κοιλιών (28-31).

Η διαστολή αποτελείται από 4 διακριτές φάσεις: ισοογκική χάλαση, ταχεία πλήρωση, βραδεία πλήρωση (διάσταση) και κολπική συστολή (32).

A) φάση ισοογκικής χάλασης: Αυτή ξεκινά αμέσως μετά τη σύγκλειση της αορτικής βαλβίδας και εκτείνεται έως τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής παρατηρείται ταχεία πτώση της πίεσης της αριστερής κοιλίας, που οφείλεται στην ενεργητική χάλαση (χάλαση με κατανάλωση χημικής ενέργειας) του μυοκαρδίου. Παρ'όλα αυτά, ο όγκος της αριστερής κοιλίας παραμένει αναλλοίωτος, καθώς η πλήρωση της αριστερής κοιλίας αρχίζει μετά την πτώση της πίεσης σε επίπεδο χαμηλότερο από την πίεση του αριστερού κόλπου και επακόλουθη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας.

B) φάση ταχείας πλήρωσης: Αυτή ακολουθεί τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας και αντιστοιχεί στο 70-80% της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας σε μια φυσιολογική καρδιά. Η πλήρωση της αριστερής κοιλίας στη φάση αυτή οφείλεται στην κλίση πίεσης μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας, η οποία δημιουργείται με 2 μηχανισμούς: α. Η θετική πίεση δημιουργείται στον αριστερό κόλπο, ο οποίος έχει πληρωθεί από τις πνευμονικές φλέβες έναντι κλειστής μιτροειδούς βαλβίδας κατά τη διάρκεια της συστολής, και β. Η χάλαση του μυοκαρδίου είναι μια ενεργητική διαδικασία που παράγει αρνητική ενδοκοιλοτική πίεση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή συνθηκών εισρόφησης που συντελούν στην ταχεία πλήρωση (33).

Γ) φάση βραδείας πλήρωσης (διάσταση): Αυτή συμβαίνει, αφού επέλθει εξισορρόπηση πιέσεων μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας, και η μιτροειδής βαλβίδα αρχίζει να κλείνει. Σχετίζεται κυρίως με την ενδοτικότητα και ευκαμψία της αριστερής κοιλίας. Αντιστοιχεί στο 5% της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.



Δ) φάση κολπικής συστολής: Αντιστοιχεί στο υπόλοιπο 20% της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και οφείλεται στη συστολή του αριστερού κόλπου. Αποτελεί τη φάση της διαστολής, που τροποποιείται συχνότερα και επηρεάζεται περισσότερο από τη δυσκαμψία της αριστερής κοιλίας.

Η διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας καθορίζεται από τον όγκο αίματος στην αριστερή κοιλία κατά τη φάση της διαστολής και από τη διαστολική διατασιμότητα και ενδοτικότητα. Η χάλαση της αριστερής κοιλίας αποτελεί μια δυναμική διαδικασία, η οποία συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ισοογκικής χάλασης και της ταχείας πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Οι ελαστικές δυνάμεις που προκαλούν ελαστική περιέλιξη στην αριστερή κοιλία σε συνάρτηση με την ταχεία πτώση της ενδοκοιλοτικής πίεσης καθορίζουν τη φάση της ταχείας πλήρωσης. Κατά την όψιμη φάση της διαστολής (φάση βραδείας πλήρωσης), η φυσιολογική αριστερή κοιλία αποτελείται από μυοκύτταρα εν χαλάσει και είναι ευένοχη και εύκολα διατατή. Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι η πλήρωση της αριστερής κοιλίας πραγματοποιείται και συνοδεύεται από πολύ χαμηλές πιέσεις στον αριστερό κόλπο και στις πνευμονικές φλέβες, και κατά συνέπεια στα πνευμονικά τριχοειδή. Διαταραχές στη διαστολική χάλαση και ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας, που οφείλονται σε οργανικά ή λειτουργικά αίτια, διαταράσσουν την πλήρωση της αριστερής κοιλίας και κατά συνέπεια προκαλούν αύξηση στη διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, στην πίεση του αριστερού κόλπου, των πνευμονικών φλεβών και των πνευμονικών τριχοειδών.

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

Η διαστολική διατασιμότητα της αριστερής κοιλίας εκφράζεται και μετράται με τη θέση και την κλίση της καμπύλης πίεσης - όγκου (P-V). Ετσι λοιπόν, ελάττωση στη διατασιμότητα και ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας μετατοπίζει την καμπύλη προς τα πάνω και αυξάνει την κλίση. Αυτό σημαίνει ότι μια δύσκαμπτη αριστερή κοιλία απαιτεί υψηλότερες πιέσεις για να πληρώσει έναν συγκεκριμένο όγκο.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Υπάρχουν τρεις μείζονες μηχανισμοί διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακές παθήσεις (20):

- βραδεία και ατελής χάλαση καρδιακού μυός
- Διαταραγμένη πλήρωση αριστερής κοιλίας
- Διαταραχές στις ελαστικές ιδιότητες του καρδιακού μυός, με αποτέλεσμα αύξηση της δυσκαμψίας και ελάττωση της ενδοτικότητας (υπερτροφία, ίνωση).

Σε απουσία βαλβιδικής πάθησης, η υπερβολική ταχυκαρδία, όπου ελαττώνεται η διάρκεια της διαστολής, αποτελεί πρόσθετο παράγοντα, που διαταράσσει τη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας.



ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να διαταραχτεί σε διάφορες καρδιακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της ισχαιμίας, της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, καθώς και αυτής καθ'αυτής της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε **συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια** που οφείλεται σε συστολική δυσλειτουργία, η αριστερή κοιλία χάνει την ικανότητα να αυξάνει τη διαστολική πλήρωση κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης με το μηχανισμό της ελαστικότητας και της δύναμης εισρόφησης (diastolic suction) που περιγράφηκε παραπάνω (34). Η φάση ταχείας πλήρωσης κατά τη διάρκεια κυρίως της άσκησης πραγματοποιείται με διαφορετικό μηχανισμό: η αύξηση στην πίεση του αριστερού κόλπου είναι αυτή που δημιουργεί την διαμπτροειδική κλίση πίεσης, παρά η φυσιολογική πτώση της ενδοκοιλιακής πίεσης κατά τη φάση της πρώιμης διαστολής. Η αύξηση στην πίεση του αριστερού κόλπου έχει ως αποτέλεσμα πνευμονική συμφόρηση κατά τη διάρκεια της άσκησης, τυπικό χαρακτηριστικό της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Ισχαιμία

Η **ισχαιμία του μυοκαρδίου** προκαλεί διαταραχές στη χάλαση του καρδιακού μυός, εμποδίζει τη διατασιμότητα της αριστερής κοιλίας και αυξάνει τη δυσκαμψία του καρδιακού μυός. Αυτό συμβαίνει, διότι η μυοκαρδιακή υποξία αυξάνει τα ελεύθερα ιόντα Ca^{2+} (35). Τα ιόντα Ca^{2+} παρεμποδίζουν την αποσύνδεση της ακτίνης - μυοσίνης και προκαλούν κατάσταση "μόνιμης μερικής συστολής" (36). Έτσι, η καμπύλη διαστολικής πίεσης - όγκου μετατοπίζεται προς τα πάνω και παρατείνεται ο χρόνος της ταχείας φάσης πλήρωσης (37,38). Η τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας αυξάνει, με αποτέλεσμα πνευμονική συμφόρηση. Αυτή ευθύνεται για τα συμπτώματα δύσπνοιας κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας (ισοδύναμο στηθάγχης). Αυτή η κατάσταση είναι αναστρέψιμη με την επαναιμάτωση (39). Παρ'όλα αυτά, κατά την επαναιμάτωση η διαστολική δυσκαμψία του καρδιακού μυός μπορεί να αυξηθεί (40,41) και αυτό αναφέρεται ως διαστολική αποπληξία (διαστολικό "stunning"). Η διαστολική αυτή δυσλειτουργία αναστρέφεται προοδευτικά. Η αναγνώριση του φαινομένου αυτού έχει σημαντική κλινική σημασία, καθώς ελαττωμένη καρδιακή παροχή και πνευμονική συμφόρηση μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη μπορούν να οφείλονται όχι μόνον σε συστολική, αλλά και σε διαστολική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να υπερέρχει. Η υπερηχογραφία βοηθάει σημαντικά στη διαφορική διάγνωση των δύο καταστάσεων.

Η **αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (LV remodelling)** μετά από έμφραγμα, σχετίζεται επίσης με διαστολική δυσλειτουργία. Η ίνωση στην περιοχή του εμφράγματος σε συνδυασμό με υπερτροφία στον παρακείμενο μυοκαρδιακό ιστό, έχει ως αποτέλεσμα διαταραγμένη ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας, καθώς και διαταραχές στη διαστολική χάλαση. Οι παραπάνω διαταραχές αποτελούν καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι συστολικής δυσλειτουργίας.



Υπερτροφία

Διαταραχές στη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας αποτελούν ένα κοινό και πρώιμο εύρημα σε ασθενείς με υπερτροφία, που συχνά συμβαίνει πολύ πριν την εμφάνιση διαταραχών συστολικής λειτουργικότητας (10,11,42,43). Σπινθηρογραφικές και υπερηχογραφικές μελέτες δείχνουν μια ελάττωση στη μέγιστη πρώιμη πλήρωση της αριστερής κοιλίας, παράταση του χρόνου πρώιμης διαστολής, αυξημένο χρόνο ισοογκικής χάλασης και αύξηση της κοιλιακής συμμετοχής στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας. Παρόμοια ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας περιγράφονται σε υπερτροφία που οφείλεται σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και στένωση αορτής (2,13,14). Παρόλα αυτά, η παρουσία της υπερτροφίας από μόνη της δεν υποδηλώνει απαραίτητα διαταραχές στη διαστολική λειτουργικότητα, καθώς αθλητές με παρόμοια υπερτροφία της αριστερής κοιλίας εμφανίζουν φυσιολογική διαστολική λειτουργικότητα. Συνεπώς, υπάρχουν άλλοι παράγοντες που ξεχωρίζουν την παθολογική υπερτροφία από τη "φυσιολογική αύξηση" στην καρδιακή μάζα.

Σχέση υπερτροφίας - ισχαιμίας

Η υπερτροφία και η ισχαιμία έχουν σημαντική συσχέτιση: για δεδομένο βαθμό ισχαιμίας, μεγαλύτερες διαταραχές στη διαστολική λειτουργία παρατηρούνται σε υπερτροφικό μυοκάρδιο (24,44). Μυοκάρδιο με συγκεντρική υπερτροφία είναι ευαίσθητο σε υπενδοκάρδια ισχαιμία για τους εξής λόγους (45):

- Υπάρχουν ενδείξεις για ανεπαρκή ανάπτυξη της στεφανιαίας κοίτης σε σχέση με τη μυοκαρδιακή μάζα, με αποτέλεσμα να υπάρχει ελάττωση στην πυκνότητα του τριχοειδικού δικτύου (46).
- Η αύξηση στο πάχος του μυοκαρδιακού τοιχώματος αυξάνει την απόσταση ενδοκαρδίου - επικαρδίου, με αποτέλεσμα το υπενδοκάρδιο, το οποίο αιματώνεται από το επικάρδιο, να γίνεται πιο τρωτό στην ισχαιμία (45).
- Υπάρχει αναδιαμόρφωση στη στεφανιαία κυκλοφορία: αύξηση στην πάχυνση του μέσου τοιχώματος και περιαγγειακή ίνωση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα να υπάρχει περιορισμός στην αγγειοδιασταλτική ικανότητα του μυοκαρδίου.
- Υπάρχει ελάττωση του αγγειακού τόνου και αύξηση της στεφανιαίας ροής σε ηρεμία (47-49) που έχει ως αποτέλεσμα ελάττωση της στεφανιαίας εφεδρείας. Σε αυτή την ελάττωση συνεισφέρουν και διαταραχές του ενδοθηλίου (49).
- Αύξηση της διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας προκαλεί συμπίεση του υπενδοκαρδιακού αγγειακού δικτύου (45).
- Υπάρχει αύξηση της αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με συστηματική υπέρταση.

Οι πιο πάνω παράγοντες καθιστούν το μυοκάρδιο με υπερτροφία ιδιαίτερα ευαίσθητο σε υπενδοκάρδια ισχαιμία. Παράλληλα, παρατηρούνται δομικές διαταραχές υπεύθυνες για τη διαστολική δυσλειτουργία (αυξημένη μάζα, διάμεση και υπενδοκάρδια ίνωση) (50). Έτσι λοιπόν, ο συνδυασμός δομικών διαταραχών, υπενδοκαρδιαίας ισχαιμίας και διαταραχών στη χάλαση των μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω της ισχαιμίας, είναι υπεύθυνος για τη διαταραγμένη διαστολική λειτουργικότητα, που παρατηρείται σε ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η απώλεια της φυσιολογικής διαστολικής χάλασης και διατασιμότητας, που οφείλεται είτε σε ανατομικά - δομικά (υπερτροφία) είτε σε λειτουργικά (ισχαιμία) αίτια, παρεμποδίζουν την πλήρωση της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα αύξηση στην διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, στην πίεση του αριστερού κόλπου και στην πίεση των πνευμονικών φλεβών, συνέπειες που άμεσα αυξάνουν την τριχοειδική πνευμονική πίεση με μια σχετική μετατόπιση της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας στην όψιμη διαστολική φάση και με μεγαλύτερη εξάρτηση από την κολπική συστολή (50).

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Συμπτώματα που σχετίζονται με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αποτελούν:

- δύσπνοια κόπωσης
- συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- οξύ πνευμονικό οίδημα
- αναπνευστικά συμπτώματα στηθάγχης (ισοδύναμο στηθάγχης)
- δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη

Ετσι λοιπόν, ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία δεν ανέχονται καλά την κολπική μαρμαρυγή, καθώς η απώλεια της κολπικής συστολής μπορεί να ελαττώσει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας γίνεται κυρίως υπερηχογραφικά.

Το ΗΚΓ μπορεί να βοηθήσει έμμεσα, δείχνοντας την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή τη διάταση του αριστερού κόλπου

Η ραδιοισοτοπική κοιλιογραφία μπορεί να δώσει πρόσθετα στοιχεία σχετικά με τη χάλαση της αριστερής κοιλίας

Ο καρδιακός καθετηριασμός επιτρέπει τη μέτρηση των πιέσεων και υπολογισμό των όγκων της αριστερής κοιλίας και δημιουργεί καμπύλες πιέσεων - όγκου.

Το υπερηχοκαρδιογράφημα αποτελεί τη μόνη πλέον εύχρηστη εξέταση, καθώς μπορεί να δείξει την παρουσία διάτασης της αριστερής κοιλίας, υπερτροφίας, συστολικής δυσλειτουργίας ή νόσου του περικαρδίου.

Η χάλαση και η πλήρωση της αριστερής κοιλίας μπορούν να εκτιμηθούν με το Doppler.

Οι καμπύλες διαμιτροειδικής ροής εκφράζουν τη δύναμη ώθησης του αίματος διά μέσου της μιτροειδούς βαλβίδας. Το παλμικό Doppler τοποθετημένο στις άκρες των γλωχίνων της μιτροειδούς, καθώς και στις πνευμονικές φλέβες, δίνει πληροφορίες για τη χάλαση και την πλήρωση του αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας (51-56). Παρομοίως, η ροή διά μέσου της τριγλώχινας και της κάτω και άνω κοίλης φλέβας εκφράζουν την πλήρωση των δεξιών κοιλοτήτων (57).



ΔΙΑΜΙΤΡΟΕΙΔΙΚΗ ΡΟΗ

Μετά τη συστολή, η πίεση της αριστερής κοιλίας ελαττώνεται ταχέως κατά τη διάρκεια της χάλασης της αριστερής κοιλίας. Όταν η πίεση της αριστερής κοιλίας γίνει μικρότερη από την πίεση του αριστερού κόλπου, παρατηρείται επιτάχυνση αίματος διά μέσου της μιτροειδούς βαλβίδας και κατά συνέπεια επιτάχυνση του πρώιμου διαμιτροειδικού κύματος E. Η πτώση της πίεσης της αριστερής κοιλίας συνεχίζεται ακόμα περισσότερο, λόγω συνθηκών εισρόφησης και περαιτέρω χάλασης. Η πίεση φτάνει στο χαμηλότερο σημείο, και από εκεί και μετά αυξάνει, λόγω ινοελαστικών δυνάμεων του μυοκαρδίου, αλληλεπίδρασης των δύο κοιλιών και περικαρδιακής παρεμπόδισης. Η πίεση της αριστερής κοιλίας εξισώνεται τελικά ή γίνεται μεγαλύτερη από την πίεση του αριστερού κόλπου και προκαλεί επιβράδυνση της διαμιτροειδικής ροής. Ο ρυθμός επιβράδυνσης της ροής (DT, EF slope) εξαρτάται από την ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας. Τέλος, η κολπική συστολή παράγει νέο διαμιτροειδικό κύμα επιτάχυνσης (A).

Οι κατωτέρω μετρήσεις διαστολικής λειτουργικότητας μπορούν να γίνουν με τη διαμιτροειδική ροή:

χρόνος ενδοκοιλιακής χάλασης (IVRT): είναι ο χρόνος μεταξύ της σύγκλεισης της αορτικής βαλβίδας και της διάνοιξης της μιτροειδούς. Εκφράζει τη χάλαση της αριστερής κοιλίας

κύμα E: είναι το πρώιμο κύμα πλήρωσης και επηρεάζεται από την πίεση του αριστερού κόλπου κατά τη διάνοιξη της μιτροειδούς, από την ελάχιστη διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, από την ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας και από τον ρυθμό χάλασης της αριστερής κοιλίας (58-60).

χρόνος και κλίση επιβράδυνσης (DT, EF slope): ο ρυθμός επιβράδυνσης του κύματος E εξαρτάται από το ρυθμό αύξησης της διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας στην πρώιμη διαστολή και εκφράζει την ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας (61).

κύμα A: αντιστοιχεί στην κολπική συστολή. Εξαρτάται από την ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας, καθώς και από τον όγκο και συσταλτικότητα του αριστερού κόλπου (62).

Η φυσιολογική διαμιτροειδική ροή ποικίλλει ανάλογα με τις συνθήκες φόρτισης, την ηλικία και την καρδιακή συχνότητα (63-65). Αύξηση στο προφόρτιο της αριστερής κοιλίας αυξάνει το κύμα E και ελαττώνει το χρόνο επιβράδυνσης. Ελάττωση στο προφόρτιο έχει τα αντίθετα αποτελέσματα. Αύξηση στο μεταφόρτιο παρατείνει τη χάλαση της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα χαμηλό κύμα E και αυξημένο χρόνο επιβράδυνσης (28,29). Υπάρχουν πίνακες φυσιολογικών τιμών ανάλογα με την ηλικία και το φύλο (66).

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΔΙΑΜΙΤΡΟΕΙΔΙΚΗΣ ΡΟΗΣ

Οι διάφορες κατηγορίες διαμιτροειδικής ροής εμπίπτουν σε 3 κυρίως ομάδες:

- α) παρατεταμένη χάλαση αριστερής κοιλίας
- β) διαταραγμένη ενδοτικότητα αριστερής κοιλίας
- γ) ψευδοθετικοποίηση

α) Η παρατεταμένη χάλαση παρουσιάζει παράταση (επιμήκυνση) του IVRT και διαταραχή της πρώιμης φάσης διαστολικής πλήρωσης. Ο ρυθμός ελάττωσης της πίεσης της αριστερής κοιλίας μειώνεται και η διάρκεια



της χάλασης παρατείνεται έως τη μεσότητα ή την όψιμη διαστολή. Η αρχική δύναμη ώθησης του αίματος διά μέσου της μιτροειδούς βαλβίδας επίσης μειώνεται λόγω του βραδύτερου ρυθμού χάλασης και έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του κύματος E. Λόγω της παρατεταμένης διάρκειας χάλασης της αριστερής κοιλίας, παρατηρείται μείωση της πλήρωσης κατά τη μεσότητα της διαστολής και κατά συνέπεια παράταση του χρόνου και της κλίσης επιβράδυνσης (DT, EF slope). Υπάρχει αντισταθμιστική αύξηση στη διαμιτροειδική ροή κατά τη φάση της κολπικής συστολής λόγω αυξημένου κολπικού προφόρτιου και κατά συνέπεια αύξηση του κύματος A. Έτσι, η παρατεταμένη χάλαση της αριστερής κοιλίας εκφράζεται από τη διαμιτροειδική ροή ως παράταση του IVRT, ελάττωση του κύματος E, παράταση του χρόνου και της κλίσης επιβράδυνσης (DT, EF slope) και αύξηση του κύματος A. Οι διαταραχές αυτές παρατηρούνται κυρίως σε υπέρταση και γενικότερα σε παθήσεις που συνοδεύονται από υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, σε στεφανιαία νόσο και γίνονται συχνότερες σε ηλικιωμένα άτομα.

β) Σε τελικά στάδια καρδιακής νόσου, η ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας ελαττώνεται και προκαλεί αύξηση της μέσης διαστολικής πίεσης. Ασθενείς με τις διαταραχές αυτές έχουν μεμονωμένη διαστολική δυσλειτουργία, όπως συμβαίνει σε περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια, ή συνδυασμό συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας, όπως συμβαίνει στα τελικά στάδια διατατικής ή ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας. Η ελάττωση της ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας θα επηρεάσει τη διαμιτροειδική ροή κατά συγκεκριμένο τρόπο. Αυξημένη πίεση τού αριστερού κόλπου κατά τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας και μια μεγάλη κλίση πίεσης μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας στην πρώιμη διαστολή θα έχει ως αποτέλεσμα ταχεία επιτάχυνση του αίματος στην αριστερή κοιλία, με συνέπεια αύξηση του κύματος E. Κατόπιν, η ταχεία αύξηση της διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας θα έχει ως αποτέλεσμα ταχεία επιβράδυνση ροής (DT). Η πλήρωση της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής θα είναι χαμηλότερη, καθώς το μεγαλύτερο μέρος της πλήρωσης συνέβη κατά τη διάρκεια της πρώιμης διαστολής. Έτσι, ο περιορισμός ροής λόγω διαταραγμένης ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας εκφράζεται με μείωση του IVRT, αύξηση του κύματος E, ελάττωση του DT και του EF slope και ελάττωση του κύματος A (60,67).

γ) Σε ασθενείς με ανώμαλη χάλαση, επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη πίεση του αριστερού κόλπου και ελάττωση της ενδοτικότητας του μυοκαρδίου. Έτσι, το κύμα E αυξάνει, ελαττώνεται ο χρόνος και η κλίση επιβράδυνσης και παράγεται διαμιτροειδική ροή, που προσομοιάζει τη φυσιολογική. Το φαινόμενο αυτό καλείται **ψευδοθετικοποίηση** (68). Αυτή η θετικοποίηση μπορεί να αντιπροσωπεύει επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

ΡΟΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ

Πληροφορίες από τη ροή των πνευμονικών φλεβών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τη διαμιτροειδική ροή για την αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Το συστολικό κύμα ροής ελαττώνεται σε ασθενείς με αυξημένη πίεση αριστερού κόλπου και πτωχή λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας (55). Το διαστολικό κύμα αντιστοιχεί στο πρώιμο κύμα E διαμιτροειδικής ροής και εξαρτάται από παράγοντες που επηρεάζουν την πρώιμη φάση διαστολικής πλήρωσης (56).

Ανωμαλίες χάλασης προκαλούν αυξημένη αναλογία συστολικού/διαστολικού κύματος.



Περιορισμός ροής με αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου προκαλεί ελαττωμένη αναλογία συστολικού/διαστολικού κύματος.

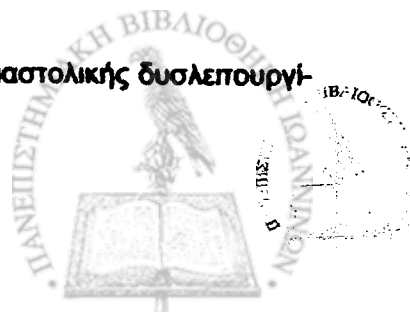
Η παλινδρόμηση ροής κατά τη φάση της κοιλιακής συστολής παρέχει χρήσιμες κλινικές πληροφορίες (69): Καθώς η πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας αυξάνει και η ενδοτικότητα ελαττώνεται, υπάρχει αυξημένη αντίσταση στην ώθηση, με αποτέλεσμα περιορισμό ροής στην αριστερή κοιλία και αύξηση παλινδρομής ροής στις πνευμονικές φλέβες κατά τη φάση της κοιλιακής συστολής. Επίσης, η διάρκεια του κύματος κοιλιακής συστολής θα είναι μεγαλύτερη από το αντίστοιχο κύμα διαμπροειδικής ροής. Όταν η πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογική και η ενδοτικότητα καλή, θα υπάρξει περισσότερη ροή στην αριστερή κοιλία και μικρότερη ροή στις πνευμονικές φλέβες κατά την κοιλιακή συστολή, με αντίστοιχες σχέσεις διάρκειας των δύο κυμάτων. Έτσι, η ανάλυση του κύματος κοιλιακής συστολής στο κύμα ροής των πνευμονικών φλεβών συμβάλλει σημαντικά στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ φυσιολογικής διαμπροειδικής ροής και ψευδοθετικοποίησης (62,67).

ΕΞΕΛΙΞΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ (Σχήμα 1)

Σε παθήσεις του μυοκαρδίου με διαστολική δυσλειτουργία η διαμπροειδική ροή εμφανίζει μια εξέλιξη με την πάροδο του χρόνου (70,71). Σε ένα φυσιολογικό άτομο μέσης ηλικίας η διαμπροειδική ροή περιλαμβάνει μια σχέση κύματος E/A λίγο μεγαλύτερη της μονάδας και χρόνο επιβράδυνσης περίπου 200 ms. Σε πρώιμα στάδια διαστολικής δυσλειτουργίας επικρατούν οι διαταραχές χάλασης της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα ελάττωση της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης. Η διαμπροειδική ροή αποτελείται από ελαττωμένο κύμα E, παράταση του χρόνου επιβράδυνσης (DT) και αύξηση του κύματος A. Σε αυτή τη φάση παρατηρείται ελάχιστη αύξηση της διαστολικής πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας σε ηρεμία, η οποία όμως μπορεί να αυξηθεί κατά τη σωματική άσκηση. Με την πρόοδο της νόσου η πίεση στον αριστερό κόλπο αυξάνει, με αποτέλεσμα αύξηση της δύναμης ώθησης δια μέσου της μπροειδούς βαλβίδας κατά την πρώιμη διαστολή. Έτσι, βαθμιαία αυξάνει η ταχύτητα του κύματος E στη διαμπροειδική ροή. Καθώς η ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας ελαττώνεται, ο χρόνος επιβράδυνσης ελαττώνεται και εμφανίζεται ψευδοθετικοποίηση της διαμπροειδικής ροής. Τέλος, σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου η πίεση στον αριστερό κόλπο γίνεται μεγαλύτερη, η ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας χειρότερη και αυτό προκαλεί περιορισμό της ροής (υψηλό κύμα E, ελάττωση του χρόνου επιβράδυνσης και μικρό κύμα A). Σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας η εμφάνιση περιορισμού της ροής στη διαμπροειδική κυματογραφία σχετίζεται με χειρότερη λειτουργική κλάση και περιορισμένη ανοχή στην κόπωση (72). Έτσι, ένας ελαττωμένος χρόνος επιβράδυνσης (<140-150 ms) είναι ενδεικτικός κακής πρόγνωσης σε ασθενείς με διαστατική ή ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (73-75).

ΣΤΑΔΙΑ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Με βάση τα παραπάνω προτείνεται η εξής ταξινόμηση της βαρύτητας της διαστολικής δυσλειτουργίας (76):



1ου βαθμού: διαταραχές χάλασης της αριστερής κοιλίας χωρίς συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας σε ηρεμία, αλλά με ανάπτυξη συμπτωμάτων σε μέτρια ή έντονη άσκηση ή σε περιπτώσεις απώλειας της κολπικής συμμετοχής (κολπική μαρμαρυγή).

2ου βαθμού: ψευδοθετικοποίηση διαμιτροειδικής ροής, ανάπτυξη συμπτωμάτων σε μικρού προς μετρίου βαθμού άσκηση.

3ου βαθμού: περιορισμός ροής στη διαμιτροειδική καταγραφή, συμπτώματα σε ηρεμία ή σε μικρό βαθμό άσκησης. Η κατάσταση αυτή μπορεί να βελτιωθεί με διούρηση.

4ου βαθμού: περιορισμός ροής, κατάσταση όμως η οποία δεν είναι αναστρέψιμη, ακόμα και με έντονη διούρηση (77).

ΣΧΗΜΑ 1

	Φυσιολογικό	Ανώμαλη χάλαση	Ψεύδο-θετικοποίηση	Περιοριστική φυσιολογία (αναστρέψιμη)	Περιοριστική φυσιολογία (μη αναστρέψιμη)
Μέση πίεση αριστερού κόλπου		↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
		I-II	II-III	III-IV	IV
Βαθμός διαστολικής δυσλειτουργίας		I	II	III	IV

Διάγραμμα διαβάθμισης διαστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας, σε συνάρτηση με την διαμιτροειδική ροή, την ταξινόμηση κατά NYHA και την μέση πίεση αριστερού κόλπου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η προσέγγιση στην αγωγή της διαστολικής δυσλειτουργίας εξαρτάται από την αιτιολογία και η θεραπεία αρχικά θα πρέπει να στοχεύει στην αντιμετώπιση της ισχαιμίας, στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, στην υποχώρηση της υπερτροφίας και στην άρση μηχανικών εμποδίων. Επιπρόσθετα, αν τροποποιηθούν οι επιδράσεις του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, μπορεί να επέλθουν ευνοϊκές αλλαγές στη φυσιολογία της ενεργού χάλασης, καθώς και στις παθολογικές αλλοιώσεις στο μυοκαρδιακό κυτταρικό υπόστρωμα (78). Τέλος, αύξηση του μεγέθους της αριστερής κοιλίας με κοιλιακή υποσυσπαστικότητα και αυξημένη τελοδιαστολική πίεση χρειάζονται την ανάλογη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας.

ΕΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Εξειδικευμένη θεραπεία βασίζεται στα ευρήματα από την Doppler κυματογραφία της διαμπροειδικής ροής (79):

Σε ασθενείς με διαταραχές στη χάλαση (grade I) υπάρχει μία ελάττωση της πρώιμης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, ενώ το μεγαλύτερο μέρος της πλήρωσης συμβαίνει κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής. Οι ασθενείς με τις διαταραχές αυτές είναι συνήθως ασυμπτωματικοί σε ηρεμία, ενώ αναπτύσσουν συμπτώματα κατά την άσκηση, όταν ελαττώνεται η περίοδος διαστολικής πλήρωσης και η χάλαση μπορεί να μην έχει ολοκληρωθεί μέχρι την έναρξη της κολπικής συστολής. Φάρμακα όπως οι β-αναστολέες ή οι ανταγωνιστές ασβεστίου με αρνητική χρονότροπη δράση (βεραπαμίλη), αυξάνουν την περίοδο διαστολικής πλήρωσης, επιτρέπουν τη χάλαση να ολοκληρωθεί πριν από την έναρξη της κολπικής συστολής και αποτελούν θεραπεία εκλογής για συμπτωματικούς ασθενείς. Σε ασθενείς που η ανωμαλία στη χάλαση οφείλεται σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας λόγω της υπέρτασης, φάρμακα που προκαλούν ελάττωση της υπερτροφίας μπορεί να αποδειχθούν ωφέλιμα μακροπρόθεσμα. Οι αναστολέες του μετασφαιρικού ενζύμου έχουν άμεση ευεργητική επίδραση στη χάλαση και στην ενδοτικότητα (80). Σε ασθενείς με κολπική μορμαουγή χρειάζεται επιθετική αντιμετώπιση της αρρυθμίας για διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού.

Σε ασθενείς με περιορισμό στη ροή (grades III and IV) το μεγαλύτερο μέρος της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας συμβαίνει κατά την πρώιμη διαστολή, επομένως οποιαδήποτε αγωγή παρατείνει τη διαστολική πλήρωση θα είναι ανώφελη και πιθανώς επιζήμια λόγω μείωσης της καρδιακής συχνότητας και ελάττωσης του όγκου παλμού. Ο κύριος στόχος της θεραπείας στις καταστάσεις αυτές είναι η προσεκτική χορήγηση φλεβοδιασταλτικών και διουρητικών για ελάττωση του προφόρτιου. Η ελάττωση του προφόρτιου μετατοπίζει την καμπύλη πίεσης - όγκου προς τα αριστερά και ταυτόχρονα ελαττώνει την περικαρδιακή παρεμπόδιση, ειδικότερα εάν συνυπάρχει αύξηση των διαστολικών πιέσεων στις δεξές κοιλότητες. Σε ασθενείς με IV βαθμού διαστολική δυσλειτουργία χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση των φαρμάκων αυτών, διότι υπερβολική ελάττωση του προφόρτιου μπορεί να ελαττώσει τον καρδιακό όγκο παλμού.

ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ

Σε μεμονωμένους ασθενείς με μακρύ 1ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και μη αποτελεσματική κολποκοιλιακή αλληλουχία υπάρχει περιορισμένη διαστολική πλήρωση και κατά συνέπεια ελάττωση της καρδιακής παροχής. Στους ασθενείς αυτούς η κολποκοιλιακή βηματοδότηση με βραχεία κολποκοιλιακή καθυστέρηση (AV delay) αποκαθιστά την κολποκοιλιακή αλληλουχία και αυξάνει την καρδιακή παροχή (81).



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο:

ΔΕΙΚΤΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λειτουργία του αριστερού κόλπου χαρακτηρίζεται από τρεις φάσεις (B2):

Κατά την πρώτη φάση (φάση εναποθήκευσης), η οποία αρχίζει με τη σύγκλειση της μιτροειδούς βαλβίδας και συνεχίζει κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής, το αίμα επιστρέφει από τη δεξιά κοιλία διαμέσου των πνευμονικών φλεβών και εναποθηκεύεται στον αριστερό κόλπο προκαλώντας μια αύξηση στον όγκο του αριστερού κόλπου, ο οποίος φτάνει στο μεγαλύτερο μέγεθός του (μέγιστος όγκος αριστερού κόλπου) κατά το τέλος της κοιλιακής συστολής, λίγο πριν τη διάνοξη της μιτροειδούς βαλβίδας. Η αύξηση του όγκου συνοδεύεται και από ταυτόχρονη αύξηση της πίεσης (κύμα V).

Κατά τη δεύτερη φάση (φάση αγωγού), η οποία αρχίζει με τη διάνοξη της μιτροειδούς βαλβίδας μέχρι την έναρξη της κοιλιακής συστολής, αίμα ρέει από τις πνευμονικές φλέβες στην αριστερή κοιλία (πρώιμη διαστολική πλήρωση). Αρχικά ο όγκος του αριστερού κόλπου αρχίζει να ελαττώνεται γρήγορα (παθητική κένωση αριστερού κόλπου) συνοδευόμενος από πτώση της πίεσης. Κατόπιν ο όγκος του αριστερού κόλπου παραμένει σταθερός (κοιλιακή διάσταση) και η πίεση του αριστερού κόλπου αρχίζει να αυξάνει με ταυτόχρονη αύξηση της διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας.

Κατά την τρίτη φάση (φάση αντλίας), ο κόλπος συστέλλεται και το αίμα που εξωθείται, αυξάνει την πλήρωση της αριστερής κοιλίας. Ο όγκος του αριστερού κόλπου αρχίζει να ελαττώνεται (ενεργητική κένωση του αριστερού κόλπου), μέχρι που φτάνει τη χαμηλότερή του τιμή (ελάχιστος όγκος του αριστερού κόλπου) αμέσως πριν από τη σύγκλειση της μιτροειδούς βαλβίδας, ενώ η πίεση του αριστερού κόλπου αυξάνει στο μέγιστό της (κύμα A). Ο όγκος του αριστερού κόλπου πριν από την ενεργητική κένωση αντιστοιχεί στο προφόρτιο της κοιλιακής συστολής.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Η εκτίμηση της λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου γίνεται με μη επεμβατικές και επεμβατικές μεθόδους.

A. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Αναίμακτες μέθοδοι εκτίμησης της λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου στηρίζονται στη διαδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία (μέτρηση όγκων αριστερού κόλπου - διεπίπεδη υπερηχοκαρδιογραφική μέθοδος επιφάνειας μήκους), καθώς και στην doppler υπερηχοκαρδιογραφία (διαμιτροειδική ροή και ροή πνευμονικών φλεβών).



1. ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΓΚΩΝ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ-ΔΙΕΠΙΠΕΔΗ ΥΠΕΡΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΜΗΚΟΥΣ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΞΩΘΗΣΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Υπολογισμός του όγκου του αριστερού κόλπου (83,84)

Υπολογίζεται σύμφωνα με τη μέθοδο των Dodge et. al (85) (χρησιμοποιείται ο τύπος υπολογισμού

διεπίπεδης ελλειψοειδούς επιφάνειας μήκους): $V = \frac{8 \cdot A_1 \cdot A_2}{3 \cdot \pi \cdot L}$, όπου

A_1 =επιφάνεια σε επίπεδο τεσσάρων κοιλοτήτων (μετωπιαίο επίπεδο),

A_2 =επιφάνεια σε επίπεδο δύο κοιλοτήτων (πλάγιο επίπεδο),

L =μήκος (απόσταση) από κορυφή προς βάση αριστερού κόλπου (λαμβάνουμε το μικρότερο από τις επιμήκεις διαμέτρους στα δύο επίπεδα)

Μέγιστος όγκος αριστερού κόλπου (LA_{maxV})

Είναι ο όγκος του αριστερού κόλπου αμέσως πριν από τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας (τέλος κοιλιακής συστολής) και συμπίπτει με το τέλος του κύματος T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Όγκος κατά την έναρξης της κολπικής συστολής (LAV)

Συμπίπτει με το κύμα P στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Ελάχιστος όγκος αριστερού κόλπου (LA_{minV})

Είναι ο όγκος του αριστερού κόλπου αμέσως πριν από τη σύγκλειση της μιτροειδούς βαλβίδας (τέλος διαστολής) και αντιστοιχεί στην αρχή του συμπλέγματος QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΞΩΘΗΣΕΩΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (86,87,88)

Όγκος παλμού αριστερού κόλπου (LA Stroke Volume) ($LASV$)

$$LASV = LAV - LA_{minV}$$

$$\text{Κλάσμα εξώθησεως αριστερού κόλπου} = \frac{LASV}{LAV}$$

Παθητική κένωση αριστερού κόλπου = $LA_{maxV} - LAV$ (όγκος παθητικής κένωσης)

$$\text{Παθητικό κλάσμα κένωσης} = \frac{\text{παθητικός όγκος κένωσης}}{\text{μέγιστος όγκος αριστερού κόλπου}}$$

Όγκος αποθήκευσης αριστερού κόλπου (reservoir volume) = $LA_{maxV} - LA_{minV}$

Όγκος αγωγού αριστερού κόλπου (conduit volume) = όγκος παλμού αριστερής κοιλίας - όγκος αποθήκευσης αριστερού κόλπου



ΕΠΙΦΑΝΕΙΕΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ (89,90)

Με τη μέθοδο αυτόματου καθορισμού ορίων (AVD) καθορίζονται η μέγιστη, ελάχιστη, και η επιφάνεια του αριστερού κόλπου κατά την έναρξη κοιλιακής συστολής και συνεπώς υπολογίζονται οι αντίστοιχοι δείκτες:

Δείκτης συστολικής κένωσης αριστερού κόλπου=(επιφάνεια αριστερού κόλπου κατά την έναρξη της κοιλιακής συστολής - ελάχιστη επιφάνεια αριστερού κόλπου)/ επιφάνεια αριστερού κόλπου κατά την έναρξη της κοιλιακής συστολής

Επιφάνεια αποθήκευσης αριστερού κόλπου= μέγιστη επιφάνεια αριστερού κόλπου- ελάχιστη επιφάνεια αριστερού κόλπου.

Επιφάνεια αγωγού αριστερού κόλπου= επιφάνεια παλμού αριστερής κοιλίας- επιφάνεια αποθήκευσης αριστερού κόλπου.

Οι παραπάνω μετρήσεις εξαρτώνται από το προφόρτιο και το μεταφόρτιο του αριστερού κόλπου και επηρεάζονται από την καρδιακή συχνότητα και από τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.

2. ΑΝΑΙΜΑΚΤΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΕ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ

Στηρίζεται στη μέτρηση ταχυτήτων διαμτροειδικής ροής κατά την κοιλιακή συστολή (κύμα A) και κατά την πρωτοδιαστολή (κύμα E), καθώς και στη ροή των πνευμονικών φλεβών.

Κινητική ενέργεια αριστερού κόλπου:(91) Υπολογίζεται με τον τύπο:

$$\text{Κινητική Ενέργεια} = \frac{1}{2} m v^2, \text{ όπου}$$

m = όγκος παλμού αριστερού κόλπου (=LAV-LAminV)

v =κύμα A

Η κινητική ενέργεια του αριστερού κόλπου που υπολογίζουμε με μη επεμβατική μέθοδο αποδίδει μια φυσική εκτίμηση του έργου του αριστερού κόλπου.

Δύναμη εξώθησης αριστερού κόλπου (LA ejection force-LAEF) (92)

Αποτελεί τη δύναμη που παράγεται από τον αριστερό κόλπο κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής και ορίζεται ως το γινόμενο της μάζας επί την επιτάχυνση:

Μάζα= γινόμενο της πυκνότητας του αίματος και του όγκου του αίματος που διέρχεται από τη μιτροειδή βαλβίδα

Επιτάχυνση= το τετράγωνο του κύματος A (A^2)

$LAEF=0,5 \cdot \rho \cdot \text{επιφάνεια μιτροειδούς} \cdot A^2$

(ρ = πυκνότητα αίματος = 1.06 gr/cm³)



Ο δείκτης αυτός κολπικής λειτουργικότητας, που βασίζεται σε νευτώνεια μηχανική, παρέχει μια φυσική εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου και αποτελεί ένα δυναμικά χρήσιμο δείκτη στην εκτίμηση της κολπικής συνεισφοράς στη διαστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.

Ο δείκτης αυτός λαμβάνει υπόψη όχι μόνο την επιτάχυνση του αίματος, καθώς αυτό εξωθείται από τον αριστερό κόλπο, αλλά επίσης τη μάζα του αίματος, που εξωθείται διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας και είναι σχετικά ανεξάρτητος από το προφόρτιο και το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας (93-96).

ΡΟΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ (97)

Η συστολική ροή αποτελεί δείκτη της λειτουργίας εναποθήκευσης του αριστερού κόλπου (κύμα S) και η διαστολική ροή αποτελεί δείκτη της λειτουργίας αγωγού του αριστερού κόλπου (κύμα D).

$$\text{Λειτουργία εναποθήκευσης αριστερού κόλπου} = \frac{S}{S + D}$$

$$\text{Λειτουργία αγωγού αριστερού κόλπου} = \frac{D}{S + D}$$

Β.ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ο αριστερός κόλπος μπορεί να απεικονιστεί με τη δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία με αυτόματο καθορισμό ορίων (90). Πρόσφατα αναπτύχθηκε μεθοδολογία που δίνει τη δυνατότητα εκτίμησης της σχέσης πίεσης – επιφάνειας του αριστερού κόλπου με χρήση ηχοκαρδιογραφήματος δύο διαστάσεων και εφαρμογή αυτόματου καθορισμού ορίων για τη μέτρηση των στιγμιαίων μεταβολών της επιφάνειας του αριστερού κόλπου (98,99). Ταυτόχρονα οι στιγμιαίες μεταβολές της πίεσης λαμβάνονται με μικρομανόμετρο με τον παλίνδρομο καθετηριασμό του αριστερού κόλπου με ειδικό καθετήρα (100). Από την ανάλυση της σχέσης πίεσης – επιφάνειας του αριστερού κόλπου προκύπτουν δύο αγκύλες, η A και η V.

Αγκύλη A: Εκφράζει το έργο του αριστερού κόλπου (συστολική λειτουργικότητα) (101).

Αγκύλη V: Εκφράζει τη λειτουργικότητα εναποθήκευσης του αριστερού κόλπου (reservoir function) (99). Οι ελαστικές ιδιότητες του αριστερού κόλπου (LA stiffness) εκτιμώνται από τη σχέση πίεσης – επιφάνειας, η οποία ανταποκρίνεται στην περίοδο από το ναδίρ του κύματος x της πίεσης του αριστερού κόλπου στο peak του κύματος v (v-loop).

Η σχέση τελοσυστολικής πίεσης – επιφάνειας του αριστερού κόλπου και η σχέση πίεσης – επιφάνειας κατά τη στιγμή που ο λόγος πίεση/ επιφάνεια παίρνει τη μέγιστη τιμή του μελετήθηκε ως δείκτης της συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου και είναι μια έκφραση της συστολικής ελαστικότητας (102).



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο:

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ ΣΤΗΝ ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΙΛΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λειτουργία του αριστερού κόλπου είναι θεμελιώδης για τη διατήρηση της κυκλοφορίας. Ο βασικός φυσιολογικός του προορισμός είναι η πλήρωση της αριστερής κοιλίας. Τη λειτουργία αυτή την επιτελεί συμπεριφερόμενος κατά τη συστολική περίοδο ως αποθήκη αίματος και ενέργειας, τα οποία αποδίδει κατά τη διαστολική περίοδο στην αριστερή κοιλία στην αρχή παθητικά και στη συνέχεια με ενεργητική συστολή. Για τη λειτουργία αυτή υπακούει στους νόμους της καρδιάς, όπως ο νόμος των Frank-Starling, εμφανίζοντας ομοιότητες, αλλά και διαφορές από τη λειτουργία των κοιλών. Οι παθήσεις του κόλπου, πρωτοπαθείς αλλά και δευτεροπαθείς, είναι πολλές, καθώς φαίνεται ότι προσβάλλεται σχεδόν σε κάθε περίπτωση που πάσχει και η αριστερή κοιλία. Έτσι, η καλή υγεία σε πολλούς ασθενείς εξαρτάται και από την καλή λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου στις περιπτώσεις που και ο αριστερός κόλπος συμμετέχει στην παθογένεια της νόσου. Αναπτύσσουμε κατωτέρω εν συντομία την επίδραση ορισμένων παθήσεων της αριστερής κοιλίας στη λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου.

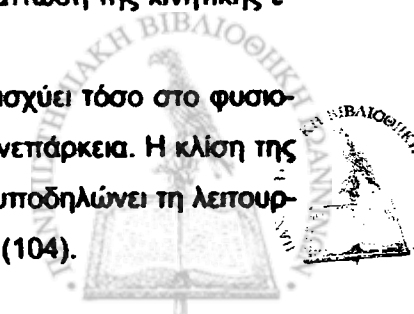
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

30-40% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν φυσιολογική συστολική λειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς οι διαταραχές αφορούν τη διαστολική φάση με επηρεασμένη τη χάλαση και την ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας. Η συμβολή του αριστερού κόλπου σε τέτοιες συνθήκες είναι σημαντικότερη (19).

Η αντλητική λειτουργία του αριστερού κόλπου (LA pump function) ελαττώνεται σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Στους ασθενείς αυτούς η σχέση πίεσης - επιφάνειας του αριστερού κόλπου δείχνει μειωμένη συσπαστικότητα. Η χορήγηση δοβουταμίνης αυξάνει τη συσπαστικότητα του αριστερού κόλπου, η αύξηση όμως αυτή είναι μικρότερη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (98).

Αρχικά η συνεισφορά του αριστερού κόλπου στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αντιπροσωπεύει έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό λόγω ελάττωσης της πρώιμης φάσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Η συνεισφορά του αριστερού κόλπου στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας προοδευτικά ελαττώνεται ανάλογα με τη βαρύτητα της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Η απώλεια αυτού του αντιρροπιστικού μηχανισμού και η επακόλουθη ελάττωση της κοιλιακής συνεισφοράς στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας αντανακλάται στο αυξημένο έργο που αναλαμβάνει το μυοκάρδιο του αριστερού κόλπου. Αυτό οφείλεται σε αύξηση του μεταφόρτιου του αριστερού κόλπου, λόγω αυξημένης διαστολικής τοιχωματικής τάσης της αριστερής κοιλίας. Έτσι, προοδευτικά στα τελικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζεται διάταση και δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου (κολπική μυοπάθεια) με ελάττωση της κινητικής ενέργειας και της δύναμης εξώθησης του αριστερού κόλπου (91,103).

Η σχέση προφόρτιου - έργου του αριστερού κόλπου (νόμος Frank-Starling) ισχύει τόσο στο φυσιολογικό αριστερό κόλπο, όσο και στον αριστερό κόλπο που έχει αναπτύξει ενδογενή ανεπάρκεια. Η κλίση της σχέσης αυτής είναι μικρότερη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, γεγονός που υποδηλώνει τη λειτουργική ανεπάρκεια του αριστερού κόλπου στα τελικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας (104).



ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

A. ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ

Κατά τη διάρκεια του οξέος εμφράγματος το έργο παλμού της αριστερής κοιλίας μειώνεται, ενώ το έργο του αριστερού κόλπου αυξάνει σημαντικά. Αυτό συντελεί στην καλύτερη δυνατή διατήρηση της σύνολης καρδιακής λειτουργικότητας (105). Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας δείχνει ανάστροφη σχέση με το έργο του αριστερού κόλπου. Όσο πιο πολύ ελαττώνεται, τόσο αυξάνει το έργο του αριστερού κόλπου. Το αυξημένο έργο παλμού του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα προκαλείται από την αύξηση του όγκου του αριστερού κόλπου πριν από την κολπική συστολή υπακούοντας στο νόμο Frank-Starling και όχι από αύξηση της κολπικής συσπαστικότητας. Η αύξηση του όγκου του αριστερού κόλπου πριν από την κολπική συστολή οφείλεται σε ατελή κένωση του αριστερού κόλπου στην πρώιμη διαστολή λόγω διαταραχών χάλασης και αύξησης της πρώιμης διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας. Έτσι, ενώ το κλάσμα εξώθησεως της αριστερής κοιλίας ελαττώνεται, ο όγκος παλμού διατηρείται λόγω αύξησης του έργου παλμού του αριστερού κόλπου παρά την επιδείνωση της λειτουργικότητάς της αριστερής κοιλίας. Ιδιαίτερη σημασία λοιπόν αποκτά η λειτουργία του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και κολπική μαρμαρυγή, τα οποία συνοδεύονται από επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (105).

B. ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Υπάρχει ανάστροφη σχέση μεταξύ συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου κατά τη διάρκεια ισχαιμίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με νόσο του πρόσθιου κατιόντα. Το έργο παλμού της αριστερής κοιλίας ελαττώνεται, ενώ το έργο παλμού του αριστερού κόλπου αυξάνεται. Αυτή η αύξηση είναι γνωστή ως κολπικό λάκτισμα (atrial kick) (106). Αυξημένη συσπαστικότητα του αριστερού κόλπου αποτελεί ανταπόκριση σε αύξηση του προφόρτιου και μεταφόρτιου του αριστερού κόλπου, που προκαλείται από δύσκαμπτη ισχαιμούσα αριστερή κοιλία. Αντίθετα, σε ασθενείς με εγγύς βλάβες της περισπώμενης αρτηρίας υπάρχει ισχαιμία του αριστερού κόλπου, καθώς ο αριστερός κόλπος αιματώνεται κυρίως από κλάδους της εγγύς περισπώμενης (107). Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να συνυπάρχει δυσλειτουργία και του αριστερού κόλπου και απώλεια του κολπικού λακτίσματος. Η οξεία ισχαιμία του αριστερού κόλπου μπορεί να αποτελέσει και τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό κολπικής μαρμαρυγής σε οξύ έμφραγμα, όταν υπάρχει απόφραξη της περισπώμενης πριν από την έκφυση των κλάδων του αριστερού κόλπου (108).

Το μέγεθος της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης που συνοδεύει την ισχαιμία της αριστερής κοιλίας εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό και από την ισχαιμία του αριστερού κόλπου. Μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση σε συνυπάρχουσα ισχαιμία του αριστερού κόλπου. Έτσι, όταν η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας είναι ελαττωμένη, η αιμοδυναμική εικόνα εξαρτάται από τη λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου (105,106). Αντιρροπιστική αύξηση της συσπαστικότητας του αριστερού κόλπου αυξάνει την πλήρωση και τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, ενώ απώλεια της λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου επιδεινώνει τη λειτουργία αγωγής.



ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η λειτουργία του αριστερού κόλπου σε υπέρτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι επηρεασμένη. Η λειτουργία αποθήκευσης του αριστερού κόλπου αυξάνει, ενώ η λειτουργία αγωγού ελαττώνεται. Η δύναμη συστολής του αριστερού κόλπου αυξάνει. Η αντιυπερτασική αγωγή έχει ως αποτέλεσμα την υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και την επαναφορά της λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου (88) στο φυσιολογικό. Η λειτουργία του αριστερού κόλπου είναι βασική για την πλήρωση της αριστερής κοιλίας σε υπέρτασικούς ασθενείς, καθώς η υπέρταση έχει ως αποτέλεσμα διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Σε υπέρτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας η αύξηση της κοιλιακής συσπαστικότητας οφείλεται κυρίως σε αύξηση του όγκου του αριστερού κόλπου πριν από την κοιλιακή συστολή (νόμος Frank-Starling) (86).

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, πέραν της απώλειας της αντλητικής λειτουργίας, ο αριστερός κόλπος γίνεται πιο ανελαστικός και δυσχεραίνεται η πλήρωσή του (109). Η κοιλιακή συστολή και η χάλαση δεν υπάρχουν (απουσία αγκύλης A) (110-112). Η πλήρωση του αριστερού κόλπου κατά τη διάρκεια της συστολής εξαρτάται κυρίως από την κάθοδο του μιτροειδικού δακτυλίου λόγω της απώλειας χάλασης του αριστερού κόλπου.

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι ιδιοπαθής σε 2,7-11,4% των περιπτώσεων και εξαρτάται και από την ηλικία των ασθενών. Πρόσφατα βρέθηκε ανώμαλη ιστολογική εικόνα του κόλπου σε πολλές βιοψίες ασθενών με μεμονωμένη κοιλιακή μαρμαρυγή. Η εικόνα αυτή ήταν συμβατή με τη διάγνωση μυοκαρδίτιδας στο 66% των ασθενών και με μη φλεγμονώδη εντοπισμένη μυοκαρδιοπάθεια στο 17%. Το υπόλοιπο 17% παρουσίασε εστιακή ίνωση. Μπορεί να υποστηριχθεί ότι οι αλλοιώσεις αυτές είναι το αποτέλεσμα παρά η αιτία της κοιλιακής μαρμαρυγής. Εντούτοις δε βρέθηκε καμία σχέση μεταξύ της διάρκειας της κοιλιακής μαρμαρυγής και της δυσγενεσίας του κοιλιακού τοιχώματος. Είναι λοιπόν πιθανό να πρόκειται για μια μεμονωμένη κοιλιακή μυοκαρδιοπάθεια που εξηγεί και τη διαφορά στα ιστολογικά ευρήματα μεταξύ του κόλπου και της κοιλίας (113).

ΣΤΕΝΩΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ (99)

A. ΣΤΕΝΩΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ

Ασθενείς με στένωση μιτροειδούς και φλεβοκομβικό ρυθμό έχουν ελαττωμένη αντλητική λειτουργία (ελάττωση της αγκύλης A) του αριστερού κόλπου και αυξημένη δυσκαμψία (ελαττωμένη διατασιμότητα) (αύξηση της αγκύλης V).



Β. ΣΤΕΝΩΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Ασθενείς με στένωση μιτροειδούς και κολπική μαρμαρυγή δεν έχουν αντλητική λειτουργία του αριστερού κόλπου, αλλά συνεχίζουν να έχουν ελάττωση της διατασιμότητας και αυξημένη δυσκαμψία. Αυτό έχει ως συνέπεια αύξηση της πίεσης και ταυτόχρονη αύξηση των διαστάσεων του αριστερού κόλπου.

Δύο παράγοντες ενοχοποιούνται για την ελάττωση της αντλητικής ικανότητας του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με στένωση μιτροειδούς: α) η διάταση και η ίνωση του αριστερού κόλπου και β) η αύξηση του κολπικού μεταφόρτιου λόγω παρεμπόδισης του αίματος κατά τη διέλευση μέσω της στενωμένης βαλβίδας (99).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΚΑΜΠΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Το κυριότερο χαρακτηριστικό του συνδρόμου του άκαμπτου αριστερού κόλπου είναι δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια δυσανάλογη της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας που οφείλεται κυρίως στη μειωμένη ενδοτικότητα του αριστερού κόλπου. Η αιμοδυναμική συνέπεια θα είναι αυξημένο κύμα V στην πίεση του αριστερού κόλπου σε απουσία σημαντικής μιτροειδοπάθειας ή διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας καθώς επίσης και απουσία σημαντικής αύξησης της πνευμονικής πίεσης. Έτσι, μπορεί να διαφοροδιαγνωστεί από δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια που οφείλεται σε αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων. Η ελάττωση της ενδοτικότητας του αριστερού κόλπου προκαλεί μια αύξηση στο μεταφόρτιο της δεξιάς κοιλίας που τελικά προκαλεί δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Συνήθως το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογικό ενώ αυτό της δεξιάς κοιλίας είναι μειωμένο. Κατά την παθολογοανατομική μελέτη ο αριστερός κόλπος έχει σοβαρή ίνωση και ασβέστωση (114).

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σε προχωρημένη ηλικία ελαττώνεται η παθητική κένωση του αριστερού κόλπου και αυξάνεται ο όγκος του. Η διάταση του αριστερού κόλπου προκαλεί αύξηση στη δύναμη συστολής και στην ποσότητα αίματος που εξωθείται από τον αριστερό κόλπο στην αριστερή κοιλία και αποτελεί αντιρροπιστικό μηχανισμό στην ηλικία αυτή (87,115).



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο:

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πνευμονικές φλέβες -αριστερές και δεξιές- εκβάλλουν στο οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου. Η μελέτη της ροής των πνευμονικών φλεβών ήταν δύσκολη μέχρι την εισαγωγή του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος. Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα αποτελεί μια πολύ καλή τεχνική για τη μελέτη τόσο της ανατομίας, όσο και της ροής των πνευμονικών φλεβών. Είναι μέθοδος εφικτή σχεδόν σε όλους τους ασθενείς. Επειδή με τη μέθοδο αυτή η καρδιά προσεγγίζεται εκ των όπισθεν, οι πνευμονικές φλέβες μπορούν εύκολα να απεικονιστούν και η ροή τους να μελετηθεί με το έγχρωμο και το παλμικό Doppler (116).

Σε υγιή άτομα οι πνευμονικές φλέβες έχουν λεπτό και ευένδοτο τοίχωμα. Περιέχουν ικανή ποσότητα αίματος, για να πληρώσουν την αριστερή κοιλία με φυσιολογικό όγκο παλμού, καθιστώντας έτσι βραχυπρόθεσμα την πλήρωση της αριστερής κοιλίας σχετικά ανεξάρτητη από την κατά παλμό διακύμανση της εξώθησης της δεξιάς κοιλίας (117).

Υπάρχουν δυο θεωρίες που αφορούν τη ροή των πνευμονικών φλεβών. Σύμφωνα με την πρώτη θεωρία, η ροή μέσα στις πνευμονικές φλέβες δημιουργείται από τη μετάδοση συστολικών κυμάτων από τη δεξιά κοιλία μέσω των πνευμονικών τριχοειδών (118,119). Η δεύτερη θεωρία αναφέρει ότι η ροή καθοδηγείται κυρίως από τις μεταβολές πίεσης στον αριστερό κόλπο και στην αριστερή κοιλία (120-123). Πιθανόν να ισχύουν εν μέρει και οι δυο θεωρίες (124), υπάρχει, όμως, πλέον σαφής απόκλιση προς τη δεύτερη, καθώς υπάρχουν πολλές μελέτες που ενισχύουν την άποψη ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της ροής των πνευμονικών φλεβών και των κυκλικών αλλαγών στην πίεση του αριστερού κόλπου (122,125,126). Στην πραγματικότητα η σχέση αυτή είναι συνεχής και ανάστροφη (η μέγιστη άνοδος στην ταχύτητα ροής στις πνευμονικές φλέβες αντιστοιχεί στη μέγιστη κάθοδο στην πίεση του αριστερού κόλπου και αντίστροφα).

Η πίεση του αριστερού κόλπου επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, κυρίως κατά τη διάρκεια της διαστολής, όταν η μιτροειδής βαλβίδα είναι ανοικτή. Ετσι λοιπόν, η μελέτη της ροής των πνευμονικών φλεβών μπορεί να συμβάλλει στην εκτίμηση της λειτουργικότητας -συστολικής και κυρίως διαστολικής- της αριστερής κοιλίας (56) και του αριστερού κόλπου, καθώς μπορεί να συμπληρώσει τα ευρήματα από τη μελέτη της διαμπροειδικής ροής (56,97,127,128), η οποία, ως γνωστόν, αντανakλά κυρίως μεταβολές στην πίεση του αριστερού κόλπου (129). Διαταραχές στη λειτουργικότητα τόσο της αριστερής κοιλίας, όσο και του αριστερού κόλπου, συνοδεύονται από αλλαγές στην πίεση του αριστερού κόλπου. Κατά συνέπεια, η καταγραφή της ροής των πνευμονικών φλεβών με Doppler, η οποία σχετίζεται άμεσα με την πίεση του αριστερού κόλπου, μπορεί να δώσει άμεσες και έμμεσες πληροφορίες για τη λειτουργικότητα όλου του αριστερού συστήματος της καρδιάς. Επιπλέον, η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της βαρύτητας της μιτροειδικής ανεπάρκειας και της πίεσης ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας (55,149).

Κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής, η ροή των πνευμονικών φλεβών επηρεάζεται από τη διατασιμότητα και τη διαστολική χάλαση του αριστερού κόλπου, καθώς και από την ενδεχόμενη ανεπάρκεια

μιτροειδούς. Κατά τη διάρκεια της κοιλιακής διαστολής, η ροή επηρεάζεται από τη διατασιμότητα και διαστολική χάλαση της αριστερής κοιλίας, καθώς και από πιθανή στένωση μιτροειδούς. Τέλος, κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής η ροή μπορεί να επηρεαστεί από καταστάσεις που προκαλούν αυξημένη τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας (130).

ΤΕΧΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η αριστερή άνω πνευμονική φλέβα εκβάλλει στον αριστερό κόλπο, ακριβώς οπισθοπλάγια του ωτίου και η δεξιά άνω πνευμονική φλέβα εκβάλλει στο ίδιο επίπεδο, ακριβώς πάνω από την άνω κοίλη φλέβα. Οι κάτω πνευμονικές φλέβες -αριστερή και δεξιά- εκβάλλουν 1-2 cm παρακάτω. Για πρακτικούς λόγους είναι προτιμότερο η καταγραφή των πιέσεων να γίνεται από τις άνω πνευμονικές φλέβες, γιατί οι ταχύτητες που καταγράφονται σε αυτές είναι μεγαλύτερες. Σε απουσία παθήσεων του πνεύμονα, οι ροές στην δεξιά και αριστερή άνω πνευμονική φλέβα είναι παρόμοιες, ελάχιστα δε επηρεάζονται από την κλίση ή στροφή του σώματος. Η καταγραφή των πιέσεων είναι προτιμότερο να γίνεται στο κέντρο της φλέβας και σε βάθος 1-2 cm από το σημείο εκβολής της.

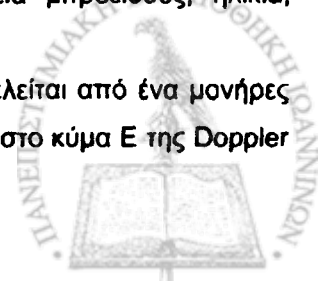
Η διαφορά πιέσεων μεταξύ αριστερού κόλπου και πνευμονικών φλεβών σε υγιή άτομα είναι 1-2 mm Hg (υψηλότερες πιέσεις στις πνευμονικές φλέβες) και οι φυσιολογικές ταχύτητες ροής στις πνευμονικές φλέβες δεν ξεπερνούν τα 50 cm/sec.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ (Σχήμα 2)

Η φυσιολογική ροή των πνευμονικών φλεβών κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου αποτελείται από 3 φάσεις: τη φάση της κοιλιακής συστολής, τη φάση της κοιλιακής διαστολής και τη φάση της κολπικής συστολής.

Η πρώτη φάση (συστολική φάση) της ροής αρχίζει αμέσως μετά την κολπική συστολή και καταγράφεται ταυτόχρονα ή αμέσως μετά το σύμπλεγμα QRS. Αντιστοιχεί στη διαστολή και χάλαση των κόλπων (131) και στην κοιλιακή συστολή. Περιλαμβάνει επίσης και τη φάση της ισοογκικής χάλασης, καθώς η δεύτερη φάση της ροής δεν αρχίζει, πριν ανοίξει η μιτροειδής βαλβίδα. Το συστολικό κύμα (ορθόδρομο) συμπίπτει με το κύμα πίεσης "x" του αριστερού κόλπου. Ετσι, σε απουσία σοβαρής ανεπάρκειας μιτροειδούς, η κλίση ανόδου του συστολικού αυτού κύματος εκφράζει τη χάλαση και η κλίση καθόδου τη φάση πλήρωσης του αριστερού κόλπου (122). Ένα δεύτερο συστολικό κύμα μπορεί να παρατηρηθεί στην πνευμονική ροή κυρίως σε νέα άτομα. Αυτό αντιστοιχεί στην προς την κορυφή κίνηση του κολποκοιλιακού δακτυλίου κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής (126,132-134). Ετσι λοιπόν, η συστολική φάση επηρεάζεται κυρίως από τη χάλαση και διατασιμότητα του αριστερού κόλπου, καθώς και από τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (131,135-137). Επίσης, η συστολική φάση μπορεί να επηρεαστεί και να τροποποιηθεί σημαντικά από καταστάσεις, όπως σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς, ηλικία, συμπτωστική περικαρδίτιδα και απώλεια του κολπικού ρυθμού (134,138-141).

Η δεύτερη (διαστολική) φάση της ροής των πνευμονικών φλεβών αποτελείται από ένα μονήρες (ορθόδρομο) κύμα, το οποίο αρχίζει, όταν ανοίγει η μιτροειδής βαλβίδα. Αντιστοιχεί στο κύμα E της Doppler



διαμπτροειδικής ροής και συμπίπτει με το κύμα πίεσης "γ" του αριστερού κόλπου. Κατά τη διάρκεια της πρώιμης και μέσης φάσης της κοιλιακής διαστολής, ο αριστερός κόλπος ενεργεί ως παθητικός οδηγός, μέσω του οποίου η ροή κατευθύνεται από τις πνευμονικές φλέβες στην αριστερή κοιλία. Έτσι λοιπόν, η κυματογραφία της ροής των πνευμονικών φλεβών στη φάση αυτή αντιστοιχεί στη χάλαση και παθητική πλήρωση της αριστερής κοιλίας και επηρεάζεται από την ύπαρξη διαστολικής δυσλειτουργίας της κοιλίας αυτής (132,136).

Η τρίτη (κολπική) φάση της ροής των πνευμονικών φλεβών συμπίπτει με την κολπική συστολή, το κύμα "α" της πίεσης του αριστερού κόλπου και το κύμα "Α" της Doppler καταγραφής της διαμπτροειδικής ροής. Αποτελείται από ένα παλίνδρομο, χαμηλής ταχύτητας κύμα με φορά προς τις πνευμονικές φλέβες. Αλλαγές στην κυματογραφία αυτή εκφράζουν κυρίως αλλαγές στη διατασιμότητα και τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας (134).

Έτσι λοιπόν, η φυσιολογική ροή των πνευμονικών φλεβών αποτελείται κατά κύριο λόγο από 3 κύματα: συστολικό, διαστολικό και παλίνδρομο κολπικό. Σύμφωνα με τις μέχρι τώρα φυσιολογικές τιμές, το συστολικό κύμα είναι συνήθως λίγο μεγαλύτερο από το διαστολικό και το ολοκλήρωμα ροής (VTI) της συστολικής φάσης ξεπερνάει αυτό της διαστολικής.

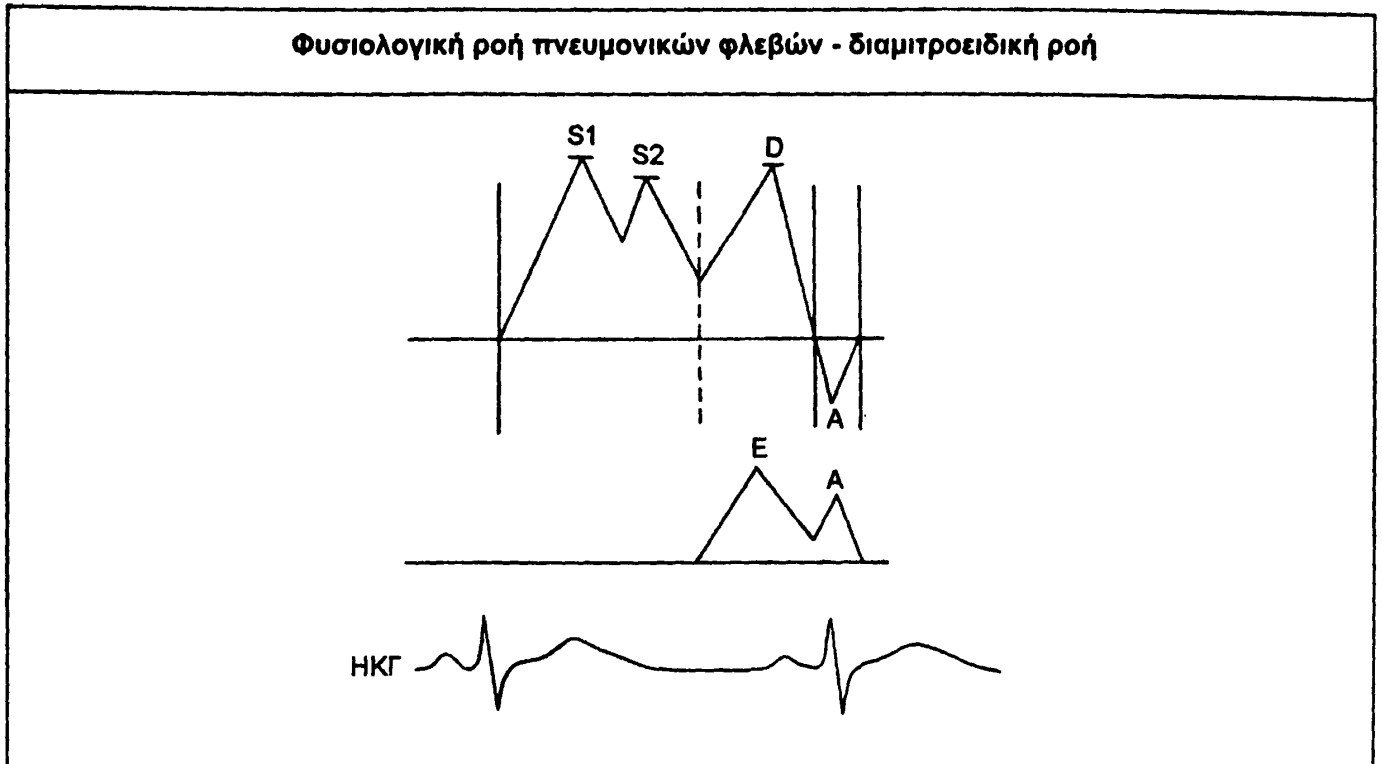
Η φυσιολογική κυματομορφή της ροής των πνευμονικών φλεβών επηρεάζεται από ορισμένους φυσικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, η καρδιακή συχνότητα και οι αναπνευστικές κινήσεις. Σε νεαρά άτομα υπάρχουν συνήθως δύο συστολικά κύματα, ενώ σε ηλικιωμένα άτομα παρατηρείται μόνον ένα. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω ελαττωμένης κίνησης του κολποκοιλιακού δακτυλίου κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής με την πάροδο της ηλικίας. Επίσης, με την πάροδο της ηλικίας υπάρχει ελάττωση του διαστολικού κύματος, προφανώς σχετιζόμενη με τις αλλαγές της διαστολικής λειτουργίας (ελαττωμένη διατασιμότητα, αύξηση διαστολικών πιέσεων και διαταραχές στη χάλαση της αριστερής κοιλίας) που παρατηρούνται στην ηλικία αυτή.

Οι αλλαγές της ροής με την καρδιακή συχνότητα εκφράζονται κυρίως με τη σύμπτυξη των δύο κυμάτων (συστολικού και διαστολικού) σε ταχυκαρδία.

Η ροή των πνευμονικών φλεβών επηρεάζεται, αν και ελάχιστα, από τις αναπνευστικές κινήσεις λόγω της ευενδοτότητας των πνευμονικών φλεβών. Κατά τη διάρκεια της εκπνοής μπορεί να παρατηρηθεί μικρή ελάττωση στο συστολικό και διαστολικό κύμα και μικρή αύξηση στην ταχύτητα του παλίνδρομου κολπικού κύματος. Το αντίθετο συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εκπνοής.



ΣΧΗΜΑ 2



S1: Συστολικό κύμα οφειλόμενο στη χάλαση του αριστερού κόλπου.

S2: Συστολικό κύμα οφειλόμενο στην προς τα κάτω κίνηση του κολποκοιλιακού δακτυλίου.

D : Διαστολικό κύμα.

A : Κύμα κολπικής συστολής.

E : Κύμα E διαμυτροειδικής ροής.

A : Κύμα A

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Α. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΡΟΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ ΜΕ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ

Η συσχέτιση της ροής των πνευμονικών φλεβών με αιμοδυναμικές παραμέτρους λειτουργικότητας αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας είναι περίπλοκη. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν το συστολικό και διαστολικό κύμα, όπως η χάλαση του αριστερού κόλπου, η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, η καρδιακή παροχή και η παρουσία ανεπάρκειας μιτροειδούς (97,136,142). Πιο πρόσφατες μελέτες (55,126,135) έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας ροής πνευμονικών φλεβών και της πίεσης εσαφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (143). Με αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου, το συστολικό κύμα (S) της ροής των πνευμονικών φλεβών και το ολοκλήρωμα χρόνου του συστολικού κύματος (VTI) ελαττώνονται, ενώ το διαστολικό κύμα (D) παραμένει το ίδιο και το ολοκλήρωμα χρόνου του διαστολικού κύματος ελαφρώς αυξάνει. Έτσι, η σχέση S/D κύματος είναι ένας από τους καλύτερους δείκτες εκτίμησης της πίεσης του αριστερού κόλπου. Ο Kuecherer και οι συν.

(55,135) αλλά και άλλοι ερευνητές (128,144) πρότειναν την εξίσωση $S VTI / (S VTI + D VTI)$ ως μια γρήγορη εφαρμογή των παραπάνω για άμεση εκτίμηση της πίεσης του αριστερού κόλπου. Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με τον Castello (145) η παραπάνω σχέση ισχύει μόνον για ασθενείς με χαμηλή καρδιακή παροχή και καρδιακό δείκτη. Όταν η καρδιακή παροχή αυξάνει, ταυτόχρονα αυξάνει και το συστολικό κύμα της ροής των πνευμονικών φλεβών (56).

Έτσι λοιπόν, το συστολικό κύμα αντικατοπτρίζει την ικανότητα της καρδιάς να διατηρεί ικανοποιητική καρδιακή παροχή. Σχετίζεται στενά με την πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών και κατά συνέπεια με την πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Η σχέση αυτή εξαρτάται από τη συνολική καρδιακή παροχή και όχι από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (133).

Σύμφωνα με τους Masuyama και συν. (146), σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ανάλυση της ροής των πνευμονικών φλεβών παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την αιμοδυναμική κατάσταση. Αύξηση του διαστολικού κύματος σχετίζεται κυρίως με αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου, ενώ πτώση του συστολικού κύματος με αντίστοιχη ελάττωση της καρδιακής παροχής και του καρδιακού δείκτη. Έτσι λοιπόν, συστολικό κύμα (S) > 30 cm/sec και διαστολικό κύμα (D) > 50 cm/sec σημαίνουν κυρίως αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου χωρίς πτώση του καρδιακού δείκτη, S < 30 cm/sec και D > 50 cm/sec σημαίνουν αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου και πτώση του καρδιακού δείκτη, ενώ D < 50 cm/sec σημαίνει φυσιολογική ή χαμηλή πίεση αριστερού κόλπου. Αντίστοιχη είναι η σχέση των κυμάτων E και A της διαμυρροειδικής ροής, όπου έχουμε αύξηση της σχέσης E/A σε ασθενείς με αυξημένη πίεση ενσφήνωσης τριχοειδών και κατά συνέπεια αυξημένη πίεση αριστερού κόλπου. Παρ' όλα αυτά, σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια η πίεση ενσφήνωσης σχετίζεται καλύτερα με τη ροή των πνευμονικών φλεβών παρά με τη διαμυρροειδική ροή. Αυτό εξηγείται από τις μεγαλύτερες μεταβολές στη διατασιμότητα του αριστερού κόλπου, που συμβαίνουν στην οξεία απ' ό,τι στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

B. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ

Η ροή των πνευμονικών φλεβών μπορεί να δώσει χρήσιμα συμπεράσματα για τη λειτουργία της μιτροειδούς βαλβίδας (147-150). Αλλαγές στην πίεση του αριστερού κόλπου που οφείλονται σε στένωση της μιτροειδούς θα επηρεάσουν τη ροή των πνευμονικών φλεβών κατά τη διάρκεια της διαστολής, ενώ αυτές που οφείλονται σε ανεπάρκεια μιτροειδούς θα επηρεάσουν τη ροή κατά τη διάρκεια της συστολής.

Ανεπάρκεια μιτροειδούς. Η ανεπάρκεια μιτροειδούς προκαλεί αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου κατά τη συστολή και κατά συνέπεια η φυσιολογική ροή των πνευμονικών φλεβών κατά τη διάρκεια της συστολής ελαττώνεται. Σε πλέον σοβαρή ανεπάρκεια το ορθόδρομο συστολικό κύμα μπορεί να εξαφανισθεί. Σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς, που συνοδεύεται από υψηλό κύμα "V" στον αριστερό κόλπο, προκαλεί ανάδρομο (ανάστροφο) συστολικό κύμα στη ροή των πνευμονικών φλεβών, που ποικίλλει από πρώιμο σε όψιμο ή ολοσυστολικό κύμα. Έχει βρεθεί ότι ο χρόνος παρουσίας και διάρκειας του ανάστροφου συστολικού κύματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένδειξη βαρύτητας της μιτροειδικής ανεπάρκειας (147).

Το ανάστροφο συστολικό κύμα είναι καλύτερος δείκτης βαρύτητας ανεπάρκειας μιτροειδούς από την έγχρωμη χαρτογράφηση παλινδρόμησης στον αριστερό κόλπο, ειδικά σε έκκεντρο κύμα παλινδρόμησης (82% ευαισθησία, 100% ειδικότητα) (151,152). Μια πλήρης αναστροφή του συστολικού κύματος ροής

των πνευμονικών φλεβών είναι ειδική για ανεπάρκεια μιτροειδούς τετάρτου βαθμού (grade IV) (138,139,153).

Στένωση μιτροειδούς. Σε στένωση μιτροειδούς και φλεβοκομβικό ρυθμό υπάρχει ελάττωση του διαστολικού κύματος λόγω αύξησης της πίεσης του αριστερού κόλπου σε όλη τη διάρκεια της διαστολής. Επίσης παρατηρείται μείωση και του συστολικού κύματος, η οποία είναι πιο έντονη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή λόγω της απώλειας της κολπικής συστολής και κατά συνέπεια της κολπικής χάλασης, οπότε το πρώιμο συστολικό κύμα δεν υπάρχει.

Το διαστολικό κύμα παρουσιάζει παράταση της ροής με αύξηση του χρόνου επιβράδυνσης, η οποία σχετίζεται με τη βαρύτητα της στένωσης λόγω παρατεταμένης πτώσης της πίεσης του αριστερού κόλπου (154,155).

Το ανάστροφο κολπικό κύμα παρουσιάζεται αυξημένο σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό λόγω αντίστασης της ροής διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας.

Γ. ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Η διαμιτροειδική ροή χρησιμεύει στην εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (156). Καθώς η πίεση του αριστερού κόλπου αυξάνει, η ταχύτητα ροής κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής επίσης αυξάνει. Παρ'όλα αυτά, καθώς η τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας αυξάνει, η διαφορά πίεσης μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας ελαττώνεται. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη "φυσιολογικοποίηση" της Doppler διαμιτροειδικής καταγραφής, όταν η διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας και η πίεση του αριστερού κόλπου είναι αυξημένες. Αυτό καλείται "ψευδοφυσιολογικοποίηση" (pseudonormalization) και αποτελεί φαινόμενο που εμποδίζει την ακριβή εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας από το διαμιτροειδικό Doppler (156). Η ροή των πνευμονικών φλεβών βοηθάει σε αυτές τις περιπτώσεις στη διάκριση ψευδούς από αληθές διαμιτροειδικό Doppler με την αύξηση του παλίνδρομου (ανάστροφου) κύματος κολπικής συστολής, όταν η πίεση του αριστερού κόλπου είναι αυξημένη.

Σε ασθενείς με **διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας του τύπου της ανώμαλης χάλασης** (όπως παραδείγματος χάριν σε ασθενείς με υπέρταση και συγκεντρική υπερτροφία αριστερής κοιλίας) η πρώιμα αυξημένη διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας προκαλεί ελάττωση του ορθόδρομου διαστολικού κύματος και μερικές φορές πρώιμο διαστολικό ανάστροφο κύμα στη ροή των πνευμονικών φλεβών και ταυτόχρονα αύξηση του ανάστροφου κολπικού κύματος. Επίσης, η σχέση διαστολικού/συστολικού κύματος είναι σημαντικά ελαττωμένη (157,158). Αυτή η κυματογραφία των πνευμονικών φλεβών μπορεί να χρησιμεύσει ως ένδειξη διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Παρόμοια και σε ασθενείς με στένωση αορτής ή συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας μπορεί να επηρεάσει τη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας και να έχουμε αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης. Έτσι, υπάρχει ελάττωση του διαστολικού κύματος και αύξηση του ανάστροφου συστολικού κύματος των πνευμονικών φλεβών.

Σε ασθενείς με **διαστολική δυσλειτουργία περιοριστικού τύπου (συμπιεστική περικαρδίτιδα, περιοριστική καρδιομυοπάθεια)**, υπάρχει ελάττωση του συστολικού κύματος των πνευμονικών φλεβών λόγω ανώμαλης ενδοτικότητας του αριστερού κόλπου (141). Παρ'όλα αυτά, το συστολικό κύμα, όπως και ο λόγος συστολικού/διαστολικού (S/D) κύματος, είναι μεγαλύτερα στη συμπιεστική περικαρδίτιδα και στην

εισπνευστική και στην εκπνευστική φάση απ'ό,τι σε περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια. Αντίθετα, το διαστολικό κύμα κατά τη διάρκεια της εισπνοής είναι χαμηλότερο στη συμπτωστική περικαρδίδα απ'ό,τι στην περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια. Στη συμπτωστική περικαρδίδα το διαστολικό κύμα μεταβάλλεται περισσότερο με τις αναπνευστικές κινήσεις.

Ετσι λοιπόν, ο συνδυασμός $S/D > 0.65$ και η διακύμανση $> 40\%$ του διαστολικού κύματος με τις αναπνευστικές κινήσεις συνηγορούν υπέρ της συμπτωστικής περικαρδίδας (159).

Τα πλεονεκτήματα λοιπόν της μελέτης της ροής των πνευμονικών φλεβών είναι ποικίλα. Μερικές από τις παραπάνω πληροφορίες (όπως η χάλαση του αριστερού κόλπου) δεν μπορούν να εκτιμηθούν επί του παρόντος με καμιά άλλη μη επεμβατική μέθοδο. Κατά συνέπεια, η κλινική εφαρμογή της μεθόδου είναι πολύπλευρη.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο:

ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

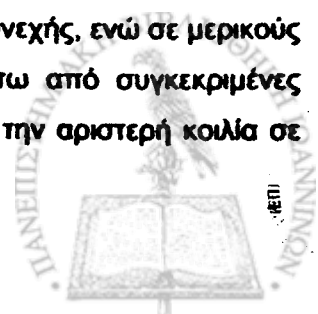
Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ορίζεται ως υπερτροφία της αριστερής ή και της δεξιάς κοιλίας αγνώστου αιτιολογίας, που συνήθως, αλλά όχι πάντα, είναι ασύμμετρη και σχετίζεται με μικροσκοπική εικόνα αποδιοργάνωσης των μυοκαρδιακών ινών (1). Ο συχνότερος τύπος ασύμμετρης υπερτροφίας είναι η υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η υπερτροφία στη μεσότητα της αριστερής κοιλίας, η κορυφαία υπερτροφία, η συγκεντρική υπερτροφία, καθώς επίσης και άλλοι σπανιότεροι τύποι της νόσου είναι πολύ λιγότερο συχνοί (7,160-164). Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια δεν είναι σπάνια πάθηση. Σε αναφορά άνω των 7000 νεαρών ενηλίκων, 0,2% πληρούσαν υπερηχογραφικά κριτήρια υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας (165).

Η έρευνα της νόσου πέρασε από διάφορα στάδια τα τελευταία σαράντα χρόνια, από τότε που οι Brock και Teare (166,167) έφεραν στο επιστημονικό προσκήνιο την ύπαρξή της. Στις δεκαετίες του 1960 και 1970 η προσοχή εντοπίστηκε στις κλινικές, αιμοδυναμικές και αγγειογραφικές μελέτες της νόσου (168-170). Στις δεκαετίες 1980 και 1990 απεικονιστικές μέθοδοι - κυρίως η υπερηχοκαρδιογραφία και το σπινθηρογράφημα - συνέβαλαν στην καλύτερη κατανόηση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της νόσου καθώς και της σημασίας της ισχαιμίας (60,171-173). Παράλληλα ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες καθόρισαν το φάσμα των κολπικών και κοιλιακών αρρυθμιών, που αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά της νόσου (174,175). Πρόσφατα μελετήθηκε ο ρόλος του γενετικού υποστρώματος στη λειτουργία του σαρκομερίου και στη συνολική κλινική έκφραση της νόσου. Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι κυρίως μια νόσος του σαρκομερίου και η αιτία της είναι γενετική (176,177). Η πρόγνωση στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ποικίλλει ανάλογα με το γενετικό έλλειμμα. Έτσι, είναι πιθανό ότι η γενετική διάγνωση θα βοηθήσει σημαντικά στην ταξινόμηση κινδύνου, καθώς και στον κίνδυνο ακνίδιου θανάτου στους ασθενείς αυτούς. Με τα νέα αυτά δεδομένα άρχισαν να διαμορφώνονται τάσεις για μια νέα ταξινόμηση της νόσου, η οποία πλέον συσχετίζει το γενετικό υπόστρωμα με τη μορφολογική και κλινική συμπεριφορά.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

A. ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΣΤΗΝ ΕΞΩΘΗΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΙΛΙΑ

Υπάρχει σημαντική ποικιλία στο βαθμό απόφραξης του υποασορτικού χώρου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Σε μερικούς ασθενείς η απόφραξη είναι μόνιμη και συνεχής, ενώ σε μερικούς ασθενείς η απόφραξη δεν υπάρχει σε συνθήκες ηρεμίας, προκαλείται όμως κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (8,178). Υπάρχουν οι κάτωθι τύποι απόφραξης στην εκροή αίματος από την αριστερή κοιλία σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:



1. Υποαορτική απόφραξη

Ο στενός χώρος εξόδου της αριστερής κοιλίας, που οφείλεται στην υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και στην πρόσθια μετατόπιση των θηλεοειδών μυών και των γλωχίνων της μιτροειδούς, καθώς και η επιμήκυνση των γλωχίνων της μιτροειδούς, οι οποίες εφάπτονται μεταξύ τους όχι στα άκρα τους, αλλά στο κυρίως σώμα τους, έχουν ως αποτέλεσμα να δημιουργούν συνθήκες απόφραξης του υποαορτικού χώρου (179,180). Το τμήμα της πρόσθιας γλωχίνας που βρίσκεται πέραν του σημείου επαφής των γλωχίνων υφίσταται τις δυνάμεις Venturi, με αποτέλεσμα πρόσθια συστολική κίνηση της μιτροειδούς γλωχίνας, επαφή της γλωχίνας με το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και απόφραξη του υποαορτικού χώρου (181,184). Η πρόσθια συστολική κίνηση της πρόσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς προκαλεί αποτυχία πλήρους επαφής των γλωχίνων της μιτροειδούς και οπίσθιο έκκεντρο κύμα παλινδρόμησης βαλβίδας (185). Υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της κλίσης πίεσης του υποαορτικού χώρου και του βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς (186), η οποία είναι μεσοτελοσυστολική. Σε ένα 20% των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια η ανεπάρκεια μιτροειδούς είναι ως ένα βαθμό ανεξάρτητη της πρόσθιας συστολικής κίνησης της μιτροειδούς γλωχίνας, οφείλεται δε σε άλλα αίτια, όπως πρόπτωση μιτροειδούς, ίνωση πρόσθιας γλωχίνας και επασβέστωση μιτροειδικού δακτυλίου (187). Η ανεπάρκεια στις περιπτώσεις αυτές είναι ολοσυστολική και το κύμα μπορεί να είναι κεντρικό ή πρόσθιο.

2. Απόφραξη στην μεσότητα της αριστερής κοιλίας (mid-ventricular obstruction)

Η απόφραξη εντοπίζεται στο επίπεδο των θηλεοειδών μυών. Συχνή είναι η εμφάνιση κορυφαίου εμφράγματος με παρουσία φυσιολογικών στεφανιαίων (188). Σε αντίθεση με την υποαορτική απόφραξη, η ανεπάρκεια της μιτροειδούς δεν είναι χαρακτηριστικό της νόσου.

3. Σύμπλοκη αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

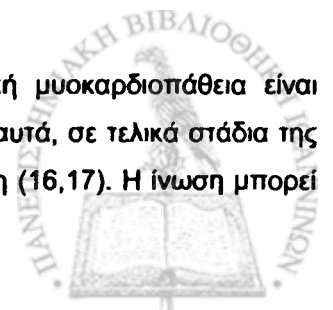
Στην υποομάδα αυτή υπάρχει απόφραξη στη μεσότητα της αριστερής κοιλίας, στο ύψος των θηλεοειδών μυών, καθώς επίσης και στο χώρο εκροής της αριστερής κοιλίας (189).

4. Αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια σε ηλικιωμένους

Η αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια σε ηλικιωμένους ασθενείς σχετίζεται συνήθως με επασβέστωση του μιτροειδικού δακτυλίου και πρόσθια κίνηση της μιτροειδούς βαλβίδας, η οποία στενεύει περισσότερο το χώρο εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια σε ηλικιωμένους μπορεί να επιπλακεί από στένωση αορτής (190).

B. ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

Η συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι συνήθως υπερδυναμική, ανεξάρτητα της παρουσίας ή όχι απόφραξης. Παρ' όλα αυτά, σε τελικά στάδια της νόσου εμφανίζεται συστολική δυσλειτουργία, που οφείλεται σε μυοκαρδιακή ίνωση (16,17). Η ίνωση μπορεί



να οφείλεται σε νώδη μετατροπή του χαλαρού μεσοκυττάριου συνδετικού ιστού (7), σε μυοκαρδιακή ισχαιμία ή σε έμφραγμα που οφείλεται σε νόσο μικρών αγγείων (191) ή πιο σπάνια σε συνυπάρχουσα αθηροσκληρυντική νόσο. Η μυοκαρδιακή ίνωση έχει ως αποτέλεσμα λέπτυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, εξάλειψη της απόφραξης του υπαορτικού χώρου, ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και αύξηση του τελοσυστολικού όγκου. Υπάρχει μέτρια διάταση της αριστερής κοιλίας, μικρότερη απ' αυτήν που συναντούμε σε διαστατική μυοκαρδιοπάθεια.

Γ. ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ

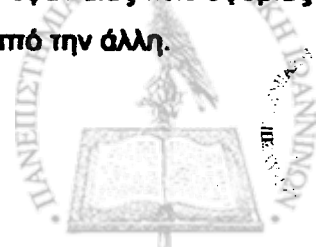
Η σημαντικότερη αιτία διαστολικής δυσλειτουργίας σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι η ανώμαλη χάλαση (διαταραχές χάλασης) της αριστερής κοιλίας (192). Η δυσκαμψία του καρδιακού μυός αυξάνει λόγω της ίνωσης και η ευενδοτότητα ελαττώνεται ως αποτέλεσμα της αύξησης της καρδιακής μάζας και της ελάττωσης του όγκου της αριστερής κοιλίας. Η δυσκαμψία του καρδιακού μυός έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας σε σχέση με τον όγκο (αύξηση $\frac{dP}{dV}$) και η καμπύλη πίεσης-

όγκου της αριστερής κοιλίας μετατοπίζεται προς τα επάνω και αριστερά. Η χάλαση της αριστερής κοιλίας σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια επηρεάζεται από το συστολικό φορτίο (απόφραξη υπαορτικού χώρου), από τον ελαττωμένο όγκο πρώιμης διαστολικής πλήρωσης (19), από την διαταραχή στη διαστολική απενεργοποίηση (inactivation) λόγω αύξησης του μυοπλασμικού σβεστίου (193) και από την ανομοιομορφία του καρδιακού μυός (194,195). Το αποτέλεσμα της διαταραγμένης χάλασης είναι η διαταραχή στην περίοδο πρώιμης διαστολικής πλήρωσης με ελάττωση του όγκου και του ρυθμού πλήρωσης και αντιρροπιστική αύξηση της κολπικής συστολικής πλήρωσης (όψιμη διαστολική πλήρωση αριστερής κοιλίας). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα έντονο τέταρτο τόνο. Προοδευτικά έχουμε αύξηση του μεγέθους του αριστερού κόλπου και εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, η οποία προκαλεί σημαντική αιμοδυναμική διαταραχή, λόγω της σπουδαιότητας της κολπικής συστολής σε παρουσία ανώμαλης χάλασης και διαταραχής στην πρώιμη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας (3,196).

Σε τελικά στάδια διαστολικής δυσλειτουργίας μπορεί να εμφανιστεί διαστολική δυσλειτουργία περιοριστικού τύπου, όπου η αύξηση της πίεσης του αριστερού κόλπου έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο όγκο και ρυθμό πρώιμης διαστολικής πλήρωσης (αύξηση έντασης τρίτου τόνου) με ελάττωση στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής (60).

Δ. ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Μυοκαρδιακή ισχαιμία σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να προκαλείται από νόσο μικρών αγγείων, ελαττωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα και στεφανιαία εφεδρεία (197), μυοκαρδιακή γέφυρα (7), ελαττωμένη πίεση άρδευσης στεφανιαίων (197), απόφραξη υπαορτικού χώρου (7) και ελαττωμένη αναλογία τριχοειδών προς μυοκαρδιακές ίνες. Υπάρχει αλληλεξάρτηση μεταξύ ελαττωμένης στεφανιαίας κυκλοφορίας με μυοκαρδιακή ισχαιμία από τη μιά και διαταραχών χάλασης της αριστερής κοιλίας από την άλλη.



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Σε αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις είναι δύσπνοια, στηθάγχη και απώλεια συνείδησης κατά την άσκηση (7). Σε μη αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια τα συμπτώματα είναι ηπιότερα. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού απόφραξη και σημαντική συστολική ή και διαστολική δυσλειτουργία, καθώς επίσης και στα τελικά στάδια της νόσου.

Η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων και η μακροχρόνια πρόγνωση ποικίλλουν σημαντικά και σχετίζονται με τις γενετικές ανωμαλίες.

Η δύσπνοια στην κόπωση είναι το πιο συχνό σύμπτωμα και συμβαίνει σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ασθενών. Οφείλεται σε ποικιλία μηχανισμών, όπως διαστολική δυσλειτουργία, απόφραξη υπαορτικού χώρου, ανεπάρκεια μιτροειδούς και λιγότερο συχνά σε συστολική δυσλειτουργία σε ασθενείς με πιο εκτεταμένη μυοκαρδιακή συμμετοχή (198).

Απώλεια συνείδησης (συγκοπτικά επεισόδια) οφείλεται σε κολπικές ή κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, σε βραδυαρρυθμίες, σε κολποκοιλιακό αποκλεισμό, σε απόφραξη του υπαορτικού χώρου, σε διαταραχές του αυτόνομου μηχανισμού και σε μυοκαρδική ισχαιμία (173,199-201).

Παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο αποτελούν η νεαρή ηλικία, προηγούμενο ιστορικό συγκοπτικού επεισοδίου, οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου, μυοκαρδιακή ισχαιμία, ιδιαίτερα σε νεαρούς ασθενείς, εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (173,175,202-205).

Σε ασθενείς με συγκοπτικά επεισόδια ή προηγούμενη ανακοπή

η αντιμετώπιση γίνεται ως εξής (206,207):

Αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: DDD βηματοδότης ή μυεκτομή, ± αμιωδαρόνη, ± εμφυτεύσιμος απινιδωτής.

Μη αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, ± αμιωδαρόνη, ± εμφυτεύσιμος απινιδωτής.

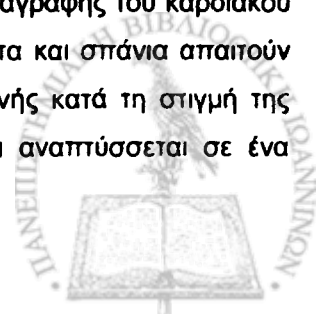
Νεαροί ασθενείς με αρνητική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη: σπινθηρογράφημα θαλλίου, βητα-αναστολείς ή βεραπαμίλη, ± αμιωδαρόνη, ± εμφυτεύσιμος απινιδωτής.

ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΣΕ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι ευαίσθητοι σε κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες. Οι αρρυθμίες είναι συνήθως καλοήθειες και ασυμπτωματικές, παρ' όλα αυτά μερικές ταχυαρρυθμίες μπορεί να προκαλέσουν αιμοδυναμική επιδείνωση και αιφνίδιο θάνατο.

A. ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

Οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες είναι συνήθειες κατά τη διάρκεια της 24ωρης καταγραφής του καρδιακού ρυθμού και συμβαίνουν μέχρι ποσοστό 25%. Συνήθως δεν προκαλούν συμπτώματα και σπάνια απαιτούν θεραπεία. Η πιο κοινή αρρυθμία είναι η κολπική μαρμαρυγή, η οποία είναι εμφανής κατά τη στιγμή της διάγνωσης σε ποσοστό 5% των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και αναπτύσσεται σε ένα



πρόσθετο ποσοστό 10% στα πρώτα πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση (208). Η συχνότητα αυξάνει με την ηλικία. Λιγότερο συχνή αρρυθμία είναι ο κοιλτικός πτερυγισμός, συνήθως με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση.

Παράγοντες που προδιαθέτουν σε υπερκοιλιακές αρρυθμίες, ιδίως κοιλτική μαρμαρυγή, είναι οι εξής (7,208):

- α) σοβαρού βαθμού και διάχυτη υπερτροφία
- β) ανεπάρκεια μιτροειδούς
- γ) διάταση αριστερού κόλπου
- δ) περιοριστική φυσιολογία αριστερής κοιλίας.

Υπάρχουν περιορισμένες μελέτες που αφορούν την παθολογία του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Ορισμένες απ' αυτές έχουν δείξει εκτεταμένη κοιλτική ίνωση, παρόμοια μ' αυτήν που βρίσκεται σε μακροχρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (209).

B. ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

Κοιλιακές έκτακτες συστολές και επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας είναι συνήθεις σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια μέχρι ποσοστού 25% (210). Εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία είναι λιγότερο συχνή. Μπορεί να παρουσιαστεί με αίσθημα παλμών ή μερικές φορές συγκοπτικά επεισόδια.

Παράγοντες που προδιαθέτουν σε κοιλιακές αρρυθμίες είναι οι εξής:

- α) Υπερτροφία του μυοκαρδίου
- β) Αποδιοργάνωση των μυοκυττάρων
- γ) Μυοκαρδιακή ίνωση
- δ) Μυοκαρδιακή ισχαιμία
- ε) Διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Γ. ΒΡΑΔΥΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια έχουν δείξει επεισόδια πρώτου και δευτέρου βαθμού κοιλιοκοιλιακού αποκλεισμού (211). Δεν είναι γνωστό παρ' όλα αυτά εάν αυτές οι ανωμαλίες μπορούν να οδηγήσουν σε υψηλότερο βαθμό κοιλιοκοιλιακού αποκλεισμού ή σε εντονότερα επεισόδια βραδυαρρυθμιών



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.

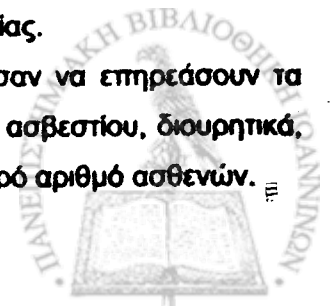
ΥΛΙΚΟ

A. Ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (Πίνακας 1)

Βασικό υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 34 ασθενείς (21 άνδρες, 13 θήλειες, ηλικίας από 18 έως 80, μέση ηλικία 55 ± 15) με κλινική διάγνωση υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, στους οποίους έγινε διαθωρακική και διοισοφάγεια υπερηχογραφική μελέτη στην ίδια εξέταση. Η διάγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας βασίστηκε στα υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα υπερτροφικής και μη διατεταμένης αριστερής κοιλίας σέ απουσία άλλης καρδιακής ή συστηματικής νόσου, που θα μπορούσε δευτερογενώς να προκαλέσει υπερτροφία (212). Η πλειονότητα των ασθενών αυτών υποβλήθηκε σε στεφανιαία αγγειογραφία (31 ασθενείς), η οποία δεν έδειξε σημαντική στεφανιαία νόσο. Κανείς από τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αγγειογραφικό έλεγχο δεν είχε τυπικό ιστορικό στηθάγχης. Οι 15 από τους ασθενείς αυτούς ήταν τελείως ασυμπτωματικοί, οι 13 είχαν ήπια συμπτώματα δύσπνοιας (ταξινόμηση κατά New York Heart Association I ή II) ενώ 6 ασθενείς είχαν σοβαρότερα συμπτώματα δύσπνοιας με την κόπωση (ταξινόμηση κατά New York Heart Association III ή IV). Η παρουσία απόφραξης του υπαορτικού χώρου κάτω από συνθήκες ηρεμίας εκτιμήθηκε με το διαθωρακικό και το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, με τα οποία μετρήθηκε η κλίση πίεσης του υπαορτικού χώρου με το συνεχές Doppler. Επίσης, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό η κλίση πίεσης του υπαορτικού χώρου μετρήθηκε κατά τη διάρκεια της εξέτασης αυτής. Δεκαέξι από τους παραπάνω ασθενείς (47%) παρουσίασαν σημαντικού βαθμού απόφραξη του υπαορτικού χώρου (κλίση πίεσης ≥ 30 mmHg, μέση κλίση πίεσης 83 ± 14 mmHg). Η κατανομή της υπερτροφίας ήταν ασύμμετρη σε 22 ασθενείς (εγγύς μεσοκοιλιακό διάφραγμα 18 ± 3 mm), συγκεντρική σε 8 ασθενείς ($16 \pm 2,4$ mm) και κορυφαίου τύπου σε 4 ασθενείς (άπω αριστερή κοιλία / κορυφή $14 \pm 1,8$ mm) (Πίνακας 1). Κανείς από τους ασθενείς αυτούς δεν παρουσίασε υπερτροφία των τοιχωμάτων της δεξιάς κοιλίας. Όλοι οι ασθενείς είχαν ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια υπερτροφίας αριστερής κοιλίας και φλεβοκομβικό ρυθμό. Πέντε πρόσθετοι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη καθώς δεν πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:

- 1) Φλεβοκομβικό ρυθμό με συχνότητα μικρότερη των 90 παλμών ανά λεπτό κατά τη διάρκεια της μελέτης με Doppler, έτσι ώστε οι κορυφές των κυματογραφιών να μπορούν να ξεχωρίσουν και το κύμα ταχύτητας να επιστρέφει στη βασική γραμμή μετά από την κορύφωσή του.
- 2) Τεχνικά ικανοποιητική Doppler καταγραφή της διαμτροειδικής ροής με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα και της ροής των πνευμονικών φλεβών με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα.
- 3) Απουσία ανεπάρκειας μιτροειδούς μεγαλύτερη του ενός βαθμού, όπως αυτή εκτιμήθηκε με κλινικά, υπερηχοκαρδιογραφικά και κριτήρια καρδιακού καθετηριασμού.
- 4) Φυσιολογική συστολική λειτουργικότητα και απουσία διάτασης της αριστερής κοιλίας.

Μολονότι προσπαθήσαμε να σταματήσουμε όλα τα φάρμακα, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματά μας 48 ώρες πριν από τη μελέτη (β-αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου), αυτό δεν κατέστη δυνατόν για έναν πολύ μικρό αριθμό ασθενών.



Πίνακας 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Ολικός αριθμός	34
Ηλικία (μέση) (έτη)	55±15
Άρρενες / Θήλεις	21/13
ΝΥΗΑ ταξινόμηση:	
I-II	13
III-IV	6
ασυμπτωματικοί	15
Κατανομή υπερτροφίας:	
ασύμμετρη	22
συγκεντρική	8
κορυφαία	4
Απόφραξη υπαορτικού χώρου ≥ 30 mmHg	16

B. Ασθενείς με δευτερογενείς μορφές υπερτροφίας αριστερής κοιλίας

Την ομάδα αυτή αποτέλεσαν 26 ασθενείς (12 άρρενες, 14 θήλεις, ηλικία 31-75, μέση ηλικία 59 ± 11), οι οποίοι παρουσίασαν δευτερογενείς μορφές υπερτροφίας αριστερής κοιλίας, διαγνωσμένης με διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (συγκεντρική ή ασύμμετρη υπερτροφία >13 mm). Επτά από τους ασθενείς είχαν υπέρταση, δώδεκα σημαντικού βαθμού στένωση αορτής με διαβαλβιδική κλίση πίεσης μεγαλύτερη των 50mmHg, τρεις ασθενείς σταθερή υπαορτική στένωση με κλίση πίεσης >40 mmHg και τρεις προηγούμενη αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας λόγω στένωσης με φυσιολογική λειτουργικότητα της προσθετικής βαλβίδας. Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε άλλη βαλβιδοπάθεια και όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια υπερτροφίας αριστερής κοιλίας και φλεβοκομβικό ρυθμό. Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις στεφανιαίας νόσου (σε καρδιακό καθετηριασμό υποβλήθηκαν επτά από τους ασθενείς με στένωση αορτής, δύο από τους ασθενείς με υπαορτική στένωση και τρεις από τους ασθενείς με προσθετική βαλβίδα αορτής σε όλους τους ασθενείς αυτούς η στεφανιαία κυκλοφορία ήταν χωρίς σημαντικές στενώσεις).

Γ. Ομάδα ελέγχου

Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 21 ασθενείς (15 άρρενες 6 θήλεις, ηλικία 32-72, μέση ηλικία 53 ± 12) χωρίς κλινικά ή υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα καρδιακής παθώσεως, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα στα πλαίσια ελέγχου καρδιακής πηγής εγκεφαλικού εμβολικού επεισοδίου. Όλοι οι παραπάνω ασθενείς ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό, χωρίς ιστορικό παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής.



ΜΕΘΟΔΟΙ

ΔΙΑΘΩΡΑΚΙΚΟ ΚΑΙ ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Οι υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες έγιναν με συσκευές Hewlett Packard SONOS 2500, ACUSON 128 XR και Toshiba SSA-270A και χρησιμοποιήθηκε κεφαλή 2.5MHz για τη διαθωρακική και 5MHz για την πολυεπίπεδη διοισοφάγεια μελέτη. Η διοισοφάγεια μελέτη έγινε με χορήγηση τοπικού λαρυγγικού αναισθητικού (ψεκασμός ξυλοκαΐνης 1%) αλλά χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση ενδοφλέβιας καταστολής. Δεν παρουσιάστηκαν επιπλοκές κατά τη διάρκεια των μελετών αυτών. Η καταγραφή Doppler της διαμπροειδικής ροής έγινε με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα στη θέση τεσσάρων κοιλιοτήτων, αφού τοποθετήθηκε το δείγμα ροής (sample volume) στο επίπεδο κορυφής των γλωχίνων κατά το σημείο μέγιστης διάνοιάς τους. Ο ίδιος κανόνας ίσχυσε και στην καταγραφή Doppler της ροής διαμέσου της τριγλώχινας βαλβίδας. Η ροή των πνευμονικών φλεβών καταγράφηκε με το πολυεπίπεδο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, αφού τοποθετήθηκε το δείγμα ροής στο κέντρο της δεξιάς ή της αριστερής άνω πνευμονικής φλέβας. Επιλέχτηκε η απεικόνιση που παρείχε τη μεγαλύτερη ταχύτητα και το ευκρινέστερο σήμα Doppler. Όλοι οι δείκτες μετρήθηκαν σε πέντε διαδοχικά στιγμιότυπα ροής και ως τελική τιμή κάθε δείκτη ελήφθη ο μέσος όρος των πέντε μετρήσεων.

Doppler υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις

Οι κάτωθι καταγραφές από το διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργικότητας των κοιλιών, του τρόπου χάλασης και πλήρωσης του αριστερού κόλπου και της δύναμη εξώθησης του αριστερού και δεξιού κόλπου.

Διαστολική Λειτουργία Αριστεράς Κοιλίας

Μετρήθηκαν οι κάτωθι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες Doppler διαμπροειδικής ροής σε κάθε ασθενή:

- 1) Η μέγιστη πρόωμη και όψιμη ταχύτητα διαστολικής ροής (κύματα E και A καθώς και ο λόγος E/A)
- 2) Ο χρόνος ισοογκικής χάλασης (IVRT) που αντιπροσωπεύει το χρόνο μεταξύ της σύγκλεισης της αορτικής βαλβίδας και της διάνοιάς της μπροειδούς (msecs)
- 3) Ο χρόνος επιβράδυνσης (DT) του πρώιμου διαστολικού κύματος ροής E (msecs).
- 4) Η κλίση επιβράδυνσης ροής (EF slope) του κύματος E (cm^2/sec^2).

Διαστολική Λειτουργία Δεξιάς Κοιλίας

Οι κάτωθι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες Doppler ροής διαμέσου της τριγλώχινας μετρήθηκαν για κάθε ασθενή:

- 1) Μέγιστο πρόωμο και όψιμο διαστολικό κύμα ροής (E και A) διαμέσου της τριγλώχινας καθώς και ο λόγος E/A.
- 2) Ο χρόνος επιβράδυνσης (DT) του κύματος E και
- 3) Η κλίση επιβράδυνσης (EF slope) του κύματος E.



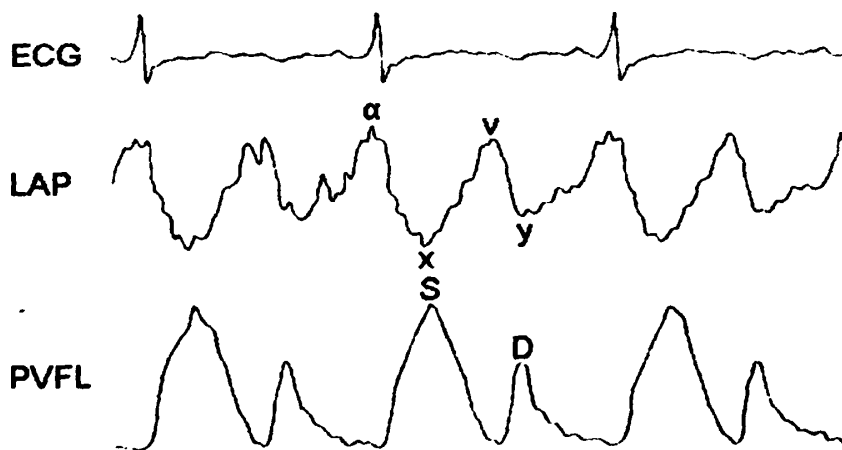
Διαστολική Λειτουργία Αριστερού Κόλπου

Η κυματογραφία της ροής των πνευμονικών φλεβών αντικατοπτρίζει τις φασικές αλλαγές στην πίεση, καθώς και τις φάσεις χάλασης και πλήρωσης του αριστερού κόλπου (56,126,130,213). Η φυσιολογική ροή των πνευμονικών φλεβών κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου αποτελείται από τρεις φάσεις: τη φάση της κοιλιακής συστολής (συστολικό κύμα S), τη φάση της κοιλιακής διαστολής (διαστολικό κύμα D) και τη φάση της κολπικής συστολής (ανάστροφο κολπικό κύμα A). Η συστολική φάση του κύματος ροής των πνευμονικών φλεβών αντιπροσωπεύει τη φάση εναποθήκευσης του αριστερού κόλπου. Η κλίση ανόδου του συστολικού αυτού κύματος ροής των πνευμονικών φλεβών συμπίπτει με την κάθοδο X (χάλαση αριστερού κόλπου) και η κάθοδος του συστολικού κύματος S προς τη βασική γραμμή συμπίπτει με το κύμα V (πλήρωση αριστερού κόλπου) της κυματομορφής πίεσης του αριστερού κόλπου κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής (122) (σχήμα 3). Υπάρχει ενδεχόμενο να παρατηρηθεί ένα δεύτερο συστολικό κύμα στην κυματογραφία ροής των πνευμονικών φλεβών, ειδικότερα σε νέα άτομα, το οποίο σχετίζεται με την προς τα κάτω κίνηση του κολποκοιλιακού δακτυλίου κατά τη διάρκεια της συστολής. Το δεύτερο αυτό κύμα μπορεί να θεωρηθεί ως μια φυσιολογική παραλλαγή. Έτσι, σε απουσία σημαντικού βαθμού ανεπάρκειας μιτροειδούς, η άνοδος του συστολικού κύματος των πνευμονικών φλεβών σχετίζεται με τη χάλαση του αριστερού κόλπου και η κάθοδος του κύματος αυτού με την πλήρωση του αριστερού κόλπου (213). Οι κάτωθι Doppler υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες ροής πνευμονικών φλεβών, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν τη διαστολική λειτουργία του αριστερού κόλπου μετρήθηκαν σε κάθε ασθενή:

- 1) Χρόνος επιτάχυνσης (acceleration time) του πρώιμου συστολικού κύματος ροής (SAT) (msecs)
- 2) Χρόνος επιβράδυνσης του πρώιμου συστολικού κύματος ροής (deceleration time) (SDT) (msecs) και
- 3) Κλίση επιβράδυνσης (mean deceleration rate) του πρώιμου συστολικού κύματος ροής (SEF slope) (cm/sec^2).

Σχήμα 3 : Ταυτόχρονη καταγραφή ροής πνευμονικών φλεβών (PVFL) και πίεσης αριστερού κόλπου (LAP) κατά την διάρκεια καρδιακού καθετηριασμού.

α = κύμα α , x = κύμα x , v = κύμα v , y = κύμα y , S = συστολικό κύμα S πνευμονικών φλεβών, D = διαστολικό κύμα D πνευμονικών φλεβών.



Δύναμη εξώθησης αριστερού και δεξιού κόλπου (atrial ejection force)

Κολπική δύναμη συστολής = μάζα × επιτάχυνση

Η μάζα υπολογίζεται ως το γινόμενο της πυκνότητας του αίματος ($\rho=1,06\text{gr/cm}^3$) και του όγκου του αίματος που διέρχεται μέσα από την κολποκοιλιακή βαλβίδα. Ο όγκος αυτός του αίματος κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής υπολογίζεται ως το γινόμενο της επιφάνειας της κολποκοιλιακής βαλβίδας και της επιφάνειας κάτω από το κύμα A που αρχίζει από την έναρξη του κύματος A μέχρι την κορυφή του. Η επιφάνεια αυτή ισούται με $1/2Al$, όπου l είναι ο χρόνος από την έναρξη έως την κορύφωση του κύματος A. Τέλος η επιτάχυνση του αίματος υπολογίζεται από τον τύπο Al . Έτσι λοιπόν αντικαθιστώντας τις παραπάνω εξισώσεις στον αρχικό μας τύπο, η δύναμη κολπικής συστολής ισούται με: $1/2\rho \times (\text{επιφάνεια κολποκοιλιακής βαλβίδας}) \times A^2$. Η δύναμη κολποκοιλιακής συστολής μετριέται σε δύνες (dynes) (A είναι το μέγιστο ύψος του κύματος A).

Ο δείκτης αυτός λαμβάνει υπόψη όχι μόνο την επιτάχυνση του αίματος καθώς αυτό εξωθείται από τον αριστερό κόλπο, αλλά επίσης τη μάζα του αίματος που εξωθείται διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας και είναι σχετικά ανεξάρτητος από το προφόρτιο και το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας (93-96).

Έτσι, μετρήθηκαν οι κάτωθι δείκτες για όλους του ασθενείς:

1) Δύναμη εξώθησης αριστερού κόλπου

$$(LAEF) = 1/2 \times \rho \times (\text{επιφάνεια μιτροειδούς}) \times (\text{διαμιτροειδικό κύμα A})^2.$$

2) Δύναμη εξώθησης δεξιού κόλπου

$$(RAEF) = 1/2 \times \rho \times (\text{επιφάνεια τριγλώχινος}) \times (\text{διατριγλωχινικό κύμα A})^2$$

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι περιγραφικές στατιστικές παράμετροι που υπολογίστηκαν για όλα τα μετρηθέντα μεγέθη, ήταν η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και σέ ορισμένες περιπτώσεις οι μέγιστες και ελάχιστες παρατηρηθείσες τιμές.

Για διαπιστωθεί αν υπάρχει ή όχι στατιστική σημαντικότητα των μέσων τιμών των δεικτών στις τρεις ομάδες, εφαρμόστηκε η τεχνική της ανάλυσης της διακύμανσης (one-way ANOVA). Στις περιπτώσεις που υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές, εφαρμόστηκε ο έλεγχος Duncan για τον εντοπισμό και διαχωρισμό των υποομάδων, οι οποίες παρουσιάζουν τις ίδιες στατιστικά μέσες τιμές.

Η σύγκριση των μέσων τιμών των δεικτών μεταξύ των υποομάδων των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, (αποφρακτική έναντι μη αποφρακτικής και ασύμμετρη έναντι συγκεντρικής) έγινε με τον έλεγχο Student t-test.

Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της ύπαρξης ή όχι συσχέτισης μεταξύ δύο δεικτών.

Τα επίπεδα σημαντικότητας που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα 0.05, 0.01, 0.001 και 0.0001. Αυτά αναφέρονται όπου εμφανίζεται αντίστοιχη στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η στατιστική επεξεργασία των διαφόρων παραμέτρων έγινε με το στατιστικό λογισμικό SPSS.PC, ενώ τα γραφήματα παρήχθησαν με την βοήθεια του λογισμικού EXCEL.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα των ασθενών που μελετήσαμε ήταν αρκετά ομοιογενές όσον αφορά το φύλο ($\chi^2=3.22$, $p=ns$) και την ηλικία (ANOVA, $F=1.44$, $p=ns$) (Πίνακας 2α, 2β).

Πίνακας 2α: Κατανομή φύλου στις 3 ομάδες

ΦΥΛΟ	HCM	LVH	NORMALS	Σύνολα Φύλου
Θήλειες	13 39,4%	14 42,4%	6 18,2%	33 100,0%
Άρρενες	21 43,8%	12 25,0%	15 31,3%	48 100,0%
Σύνολα Ομάδων	34 42,0%	26 32,1%	21 25,9%	81 100,0%

$\chi^2=3.22$, $p=NS$

Πίνακας 2β: Στατιστικές παράμετροι της ηλικίας του δείγματος στις 3 ομάδες

	N	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Ελάχιστο	Μέγιστο
HCM	34	55	15	18	80
LVH	26	59	11	31	75
NORMALS	21	53	12	32	72
Συνολικά Στατιστικά	81	56	13	18	80

ANOVA, $F=1.44$, $p=NS$

Μέγεθος αριστερού κόλπου (Πίνακας 3)

Το μέσο μέγεθος του αριστερού κόλπου ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ($3,94 \pm 0,66\text{cm}$) απ' ότι σε ασθενείς με δευτερογενή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ($3,42 \pm 0,55\text{cm}$) και στην ομάδα ελέγχου ($3,19 \pm 0,41\text{cm}$) ($p<0,0001$).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα ελέγχου μέσω των τιμών μεγέθους του αριστερού κόλπου στις 3 ομάδες

	Mean	Std. Deviation	Homogeneous Subsets	
			1 st	2 nd
HCM	3.936	0.660		HCM
LVH	3.426	0.555	LVH	
NORMALS	3.195	0.410	NORMALS	

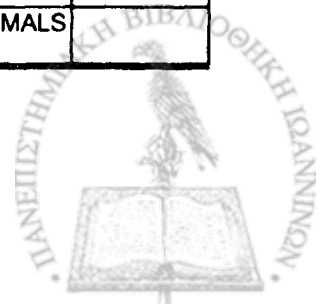
ANOVA $F=12.254$ $p<0.0001$

Χαρακτηριστικά διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας (Πίνακας 4)

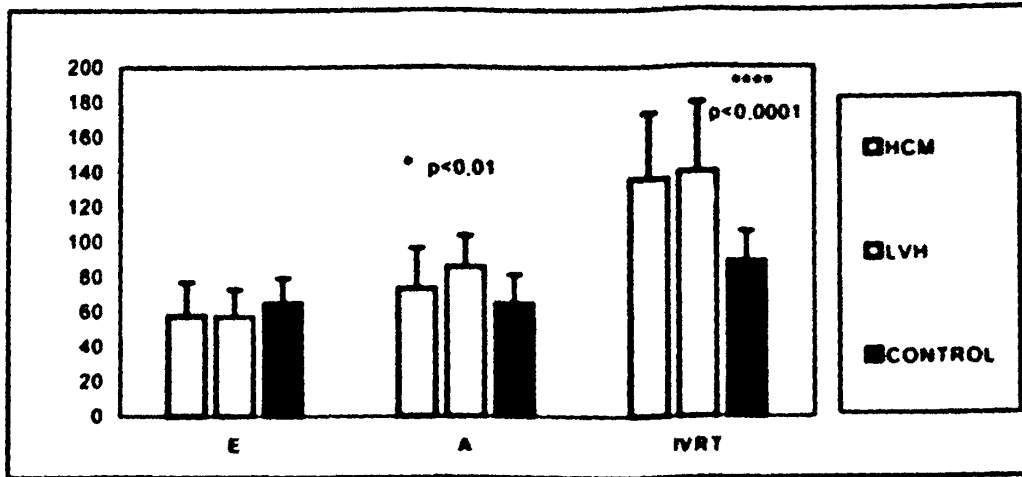
Οι ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και δευτερογενή υπερτροφία αριστερής κοιλίας διέφεραν σημαντικά ως ομάδες από τους φυσιολογικούς στους περισσότερους από τους δείκτες Doppler διαστολικής λειτουργικότητας. Και στις δύο ομάδες (ομάδα Α και ομάδα Β) ο χρόνος ισοογκικής χάλασης (IVRT) ήταν παρατεταμένος ($p < 0,0001$), ο μέσος χρόνος επιβράδυνσης του πρώιμου διαστολικού κύματος Ε (DT) ήταν επίσης παρατεταμένος ($p < 0,0001$) και η μέση κλίση επιβράδυνσης του κύματος Ε (EF slope) ήταν ελαττωμένη ($p < 0,0001$). Το μέγεθος του κύματος Ε (μέγιστη τιμή) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων και το κύμα Α ήταν αυξημένο με στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στους ασθενείς με δευτερογενή υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Παρ' όλα αυτά, ο λόγος Ε/Α ήταν σημαντικά ελαττωμένος στις δύο ομάδες Α και Β σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,01$) (γραφήματα 4α,4β,4γ).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα ελέγχου μέσω των τιμών διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας στις 3 ομάδες

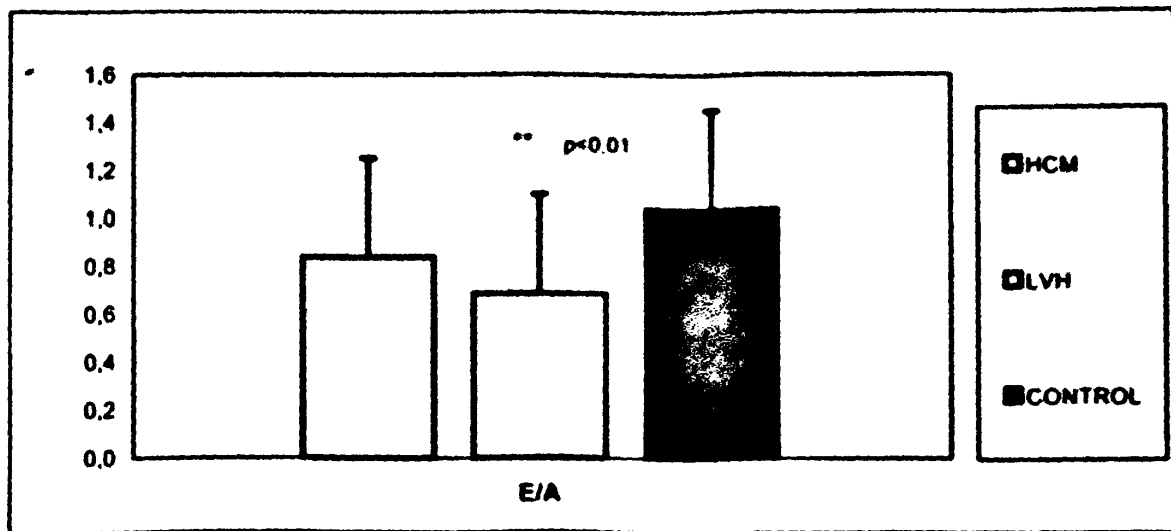
				ANOVA		Homogeneous Subsets		
		Mean	Std. Dev.	F	p	1 st	2 nd	3 rd
E	HCM	57.547	19.247	1.429	NS			
	LVH	57.060	15.634					
	NORMALS	64.785	14.507					
A	HCM	73.176	23.185	6.088	< 0.01	HCM		
	LVH	85.568	18.018				LVH	
	NORMALS	64.865	16.382			NORMALS		
E/A	HCM	0.838	0.413	5.965	< 0.01	HCM		
	LVH	0.685	0.222				LVH	
	NORMALS	1.040	0.319					NORMALS
DT	HCM	200.553	42.263	13.074	< 0.0001	HCM		
	LVH	241.000	74.534				LVH	
	NORMALS	160.900	32.583					NORMALS
EF	HCM	258.303	97.809	13.542	< 0.0001	HCM		
	LVH	265.440	113.978				LVH	
	NORMALS	418.100	147.588					NORMALS
IVRT	HCM	135.868	37.552	15.198	< 0.0001	HCM		
	LVH	139.920	39.540				LVH	
	NORMALS	88.800	17.197					NORMALS



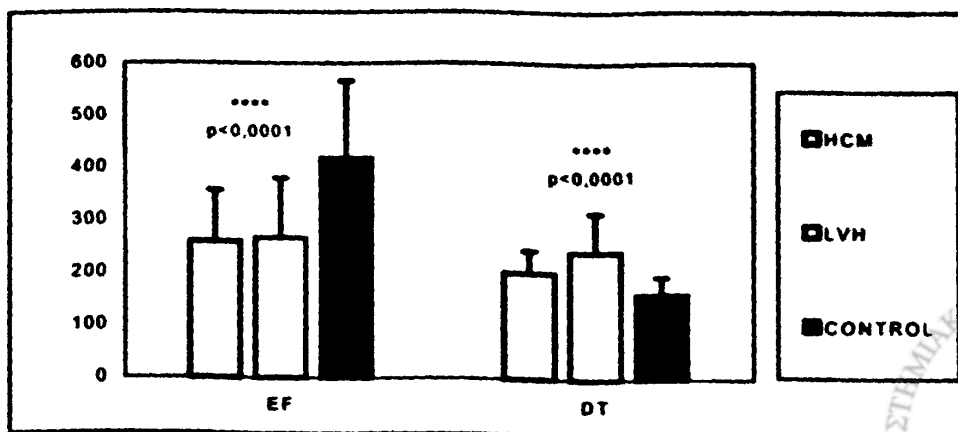
Γράφημα 4α: Μέση τιμή + τυπική απόκλιση των δεικτών E, A, IVRT στις 3 ομάδες



Γράφημα 4β: Μέση τιμή + τυπική απόκλιση των δεικτών EF, DT στις 3 ομάδες



Γράφημα 4γ: Μέση τιμή + τυπική απόκλιση του δείκτη E/A στις 3 ομάδες



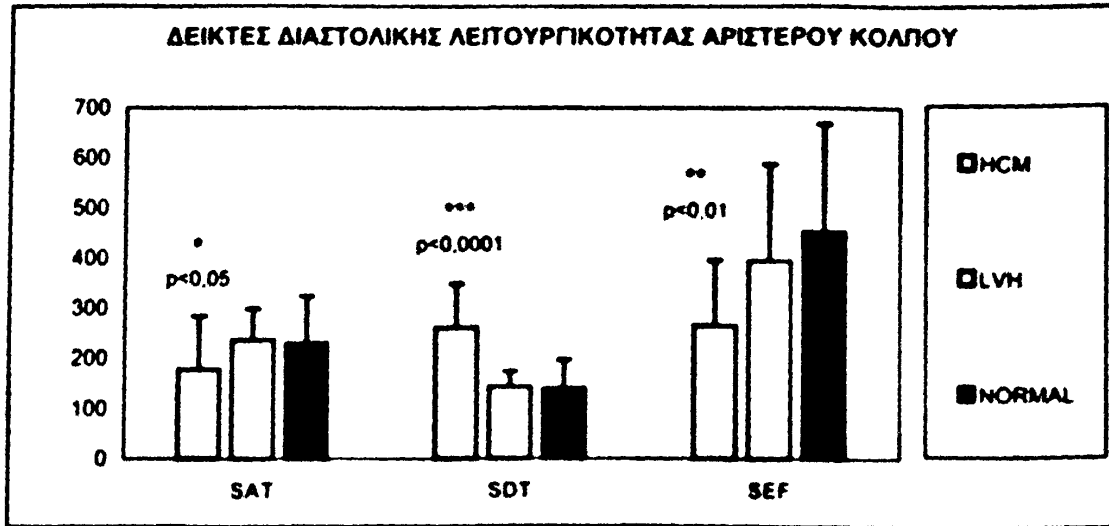
Εκτίμηση δεικτών διαστολικής λειτουργικότητας αριστερού κόλπου (Πίνακας 5)

Ως ομάδα οι ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια διέφεραν σημαντικά από τις άλλες ομάδες (δευτερογενής υπερτροφία αριστερής κοιλίας και ομάδα ελέγχου) σε κάθε έναν από τους δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας αριστερού κόλπου από την κυματογραφία των πνευμονικών φλεβών. Ο μέσος χρόνος επιτάχυνσης του συστολικού κύματος (SAT) ήταν σημαντικά ελαττωμένος ($p < 0,05$), ο μέσος χρόνος επιβράδυνσης του συστολικού κύματος (SDT) ήταν σημαντικά παρατεταμένος ($p < 0,0001$) και η κλίση επιβράδυνσης του κύματος αυτού (SEF) ήταν επίσης σημαντικά ελαττωμένη ($p < 0,01$). Όλοι οι παραπάνω δείκτες ήταν παρόμοιοι με μη στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις άλλες δύο ομάδες (γράφημα 5, εικόνες 1,2,3)

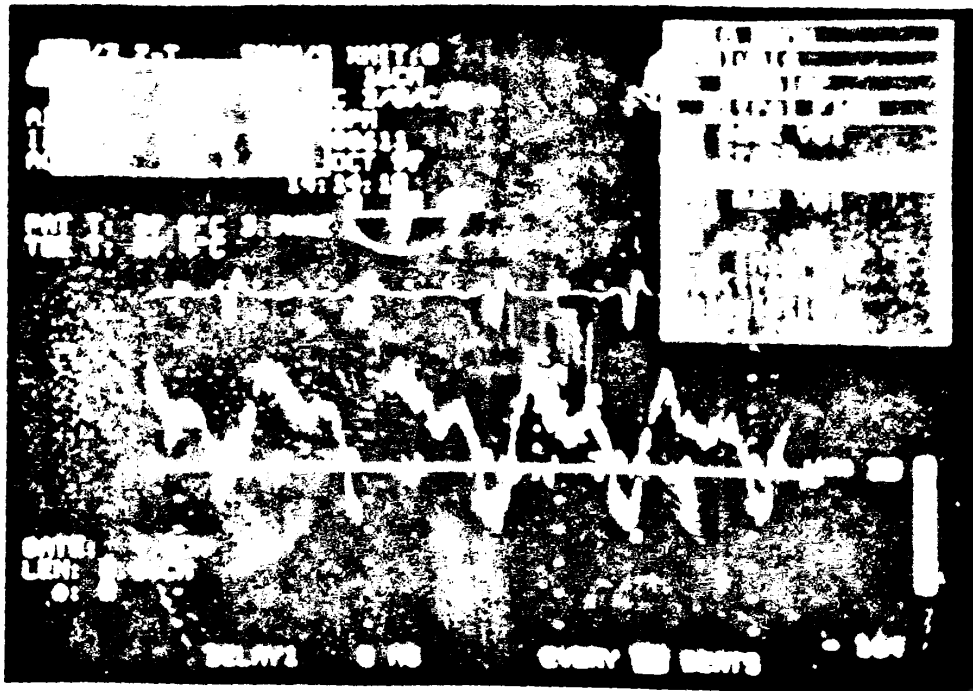
Πίνακας 5: Αποτελέσματα ελέγχου μέσω των τιμών διαστολικής λειτουργικότητας αριστερού κόλπου στις 3 ομάδες

				ANOVA		Homogeneous Sub-sets	
		Mean	Std. Dev.	F	p	1 st	2 nd
SAT	HCM	178.176	105.214	3.660	< 0.05	HCM	
	LVH	236.115	62.660				LVH
	NORMALS	229.476	94.123				NORMALS
SDT	HCM	260.441	87.927	31.364	< 0.0001	HCM	
	LVH	143.500	31.037				LVH
	NORMALS	139.571	57.723				NORMALS
SEF	HCM	264.938	130.754	8.294	< 0.01	HCM	
	LVH	394.385	192.692				LVH
	NORMALS	452.381	215.671				NORMALS

Γράφημα 5: Μέση τιμή + τυπική απόκλιση των δεικτών SAT, SDT και SEF διαστολικής λειτουργικότητας αριστερού κόλπου στις 3 ομάδες

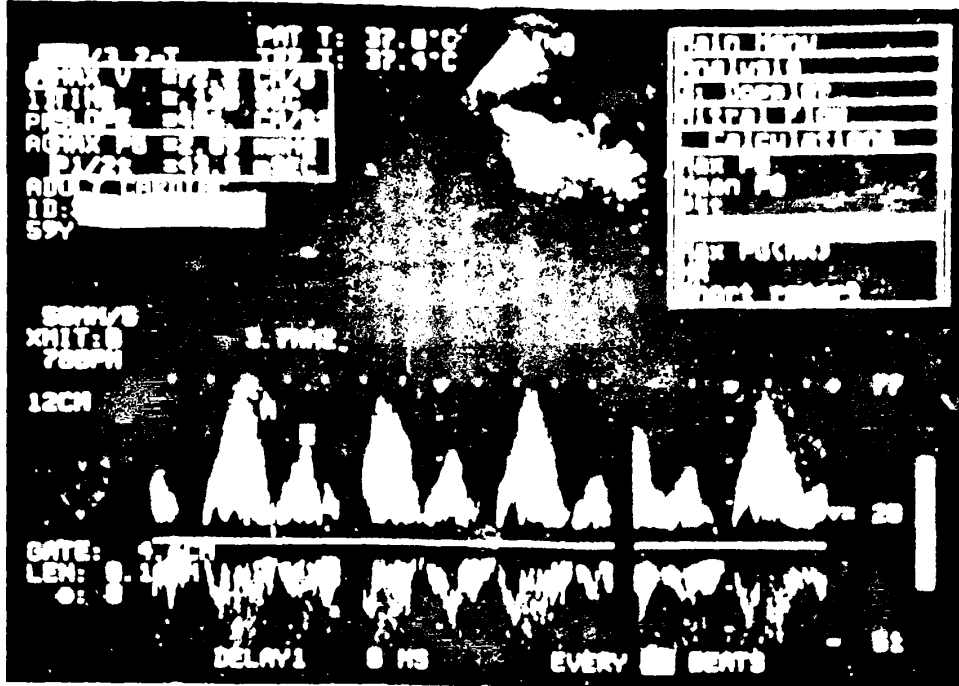


Εικόνα 1: Ροή πνευμονικών φλεβών σε άρρενα ασθενή 57 ετών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. A = συστολικό κύμα, B = διαστολικό κύμα, a = κύμα κοιλιακής συστολής SAT=118 msec, SDT=320 msec, SEF=220cm/sec²

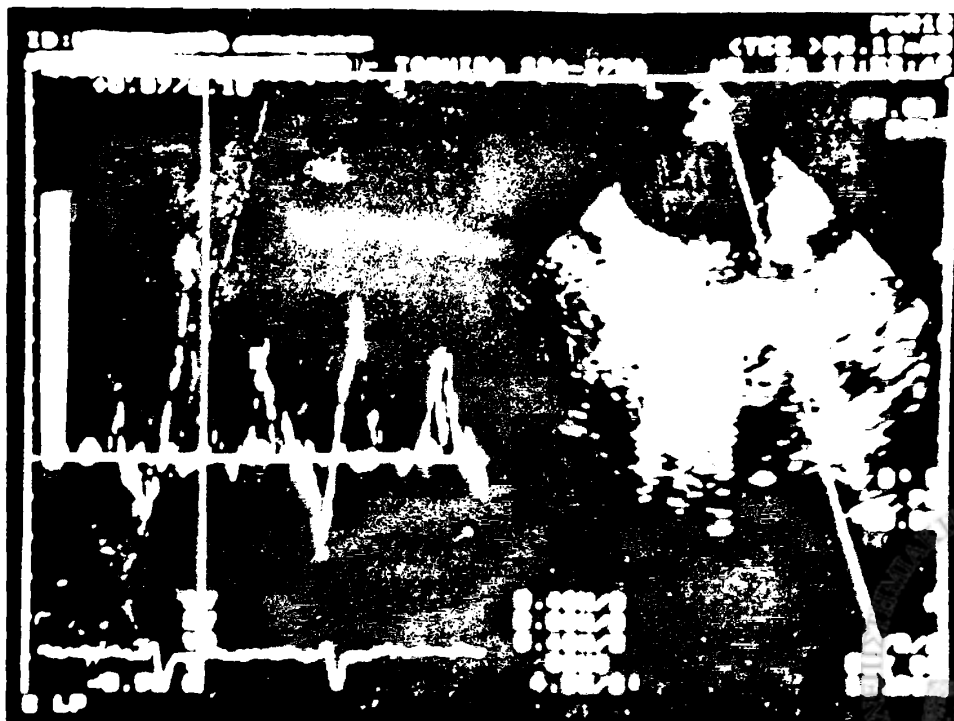


Εικόνα 2: Ροή πνευμονικών φλεβών σε άρρενα ασθενή 58 ετών με στένωση αορτής:

A =συστολικό κύμα, B =διαστολικό κύμα, a =κύμα κοιλιακής συστολής. SAT=305 msec, SDT=130 msec, SEF=486cm/sec²



Εικόνα 3: Ροή πνευμονικών φλεβών σε άρρενα 58 ετών, φυσιολογικό: A =συστολικό κύμα, B =διαστολικό κύμα, a =κύμα κοιλιακής συστολής. SAT=208 msec, SDT=96 msec, SEF=480cm/sec²



Σύγκριση δεικτών διαστολικής λειτουργικότητας αριστερού κόλπου ανάμεσα στις υποομάδες ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (Πίνακες 6α,6β)

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αποφρακτικής και μη αποφρακτικής υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, καθώς επίσης μεταξύ ασθενών με ασύμμετρη και συγκεντρική υπερτροφία σε κάθε έναν από τους δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας αριστερού κόλπου.

Πίνακας 6α: Αποτελέσματα ελέγχου μέσω των τιμών διαστολικής λειτουργικότητας αριστερού κόλπου στις υποομάδες: αποφρακτική και μη αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

				t-test for Equality of Means	
		Mean	Std. Dev.	t-score (df=32)	p
SAT	Αποφρακτική	192.188	138.776	0.727	N.S.
	Μη-αποφρακτική	165.722	64.397		
SDT	Αποφρακτική	259.813	74.343	0.039	N.S.
	Μη-αποφρακτική	261.000	100.648		
SEF	Αποφρακτική	252.869	111.127	0.502	N.S.
	Μη-αποφρακτική	275.667	148.433		

Πίνακας 6β: Αποτελέσματα ελέγχου μέσω των τιμών διαστολικής λειτουργικότητας αριστερού κόλπου στις υποομάδες: ασύμμετρη και συγκεντρική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

				t-test for Equality of Means	
		Mean	Std. Dev.	t-score / df	p
SAT	Ασύμμετρη	189.364	125.894	0.578 (df=28)	NS
	Συγκεντρική	162.875	41.312		
SDT	Ασύμμετρη	267.727	65.052	0.482 (df=8.38)	NS
	Συγκεντρική	290.375	126.900		
SEF	Ασύμμετρη	244.318	70.800	0.192 (df=8.02)	NS
	Συγκεντρική	233.112	159.586		

Ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ των δεικτών διαστολικής λειτουργικότητας αριστερής κοιλίας και διαστολικής λειτουργικότητας αριστερού κόλπου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (Πίνακας 7)

Στην ομάδα ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια κανείς από τους έξι δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τους τρεις δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου ($r=-0,26$ - $+0,33$, $p=NS$).

Πίνακας 7: Συσχέτιση δεικτών διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας και αριστερού κόλπου στην ομάδα ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Pearson's Correlation Coefficient (r)

LV Diastolic Function Parameters	LA Diastolic Function Parameters					
	E	A	E/A	DT	EF	IVRT
SAT	0.07	0.08	-0.08	0.06	0.10	-0.20
SDT	0.19	0.33	-0.26	0.14	0.09	-0.09
SEF	-0.13	-0.17	0.10	-0.03	-0.02	0.02

$r=-0.26$ to $r= 0.33$, $p=NS$

Δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας δεξιάς κοιλίας (Πίνακας 8, γραφήματα 8α,8β,8γ)

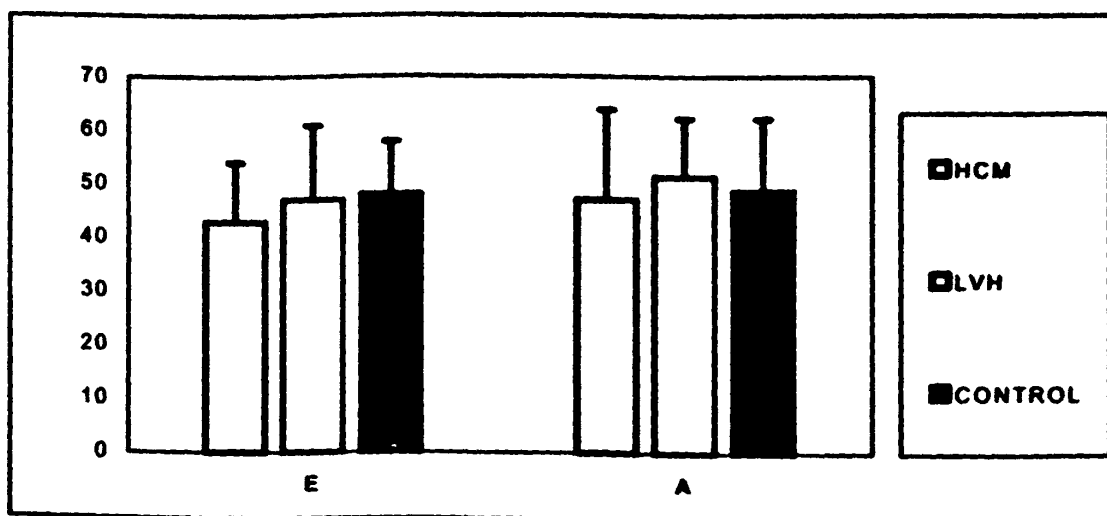
Οι δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών των τριών ομάδων, εκτός από την κλίση επιβράδυνσης του κύματος E στη Doppler καταγραφή διατριγωνικής ροής (EF slope), η οποία βρέθηκε ελαττωμένη σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0,001$).



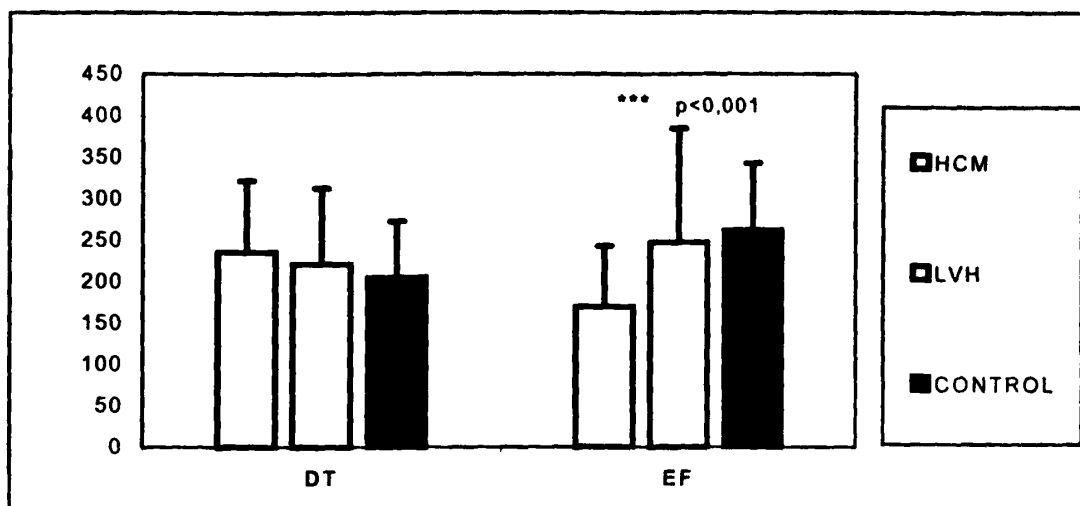
Πίνακας 8: Αποτελέσματα ελέγχου μέσω των τιμών δεικτών διαστολικής λειτουργικότητας δεξιάς κοιλίας στις 3 ομάδες

		Μέση Τιμή	Τυπ. Απόκλιση	F	p
E	HCM	42,775	11,144	1,698	NS
	LVH	46,924	13,825		
	NORMALS	48,005	9,804		
A	HCM	47,008	16,791	0,649	NS
	LVH	51,256	10,914		
	NORMALS	48,686	13,398		
E/A	HCM	0,956	0,292	0,710	NS
	LVH	0,926	0,251		
	NORMALS	1,020	0,265		
DT	HCM	235,789	86,326	0,909	NS
	LVH	221,240	91,818		
	NORMALS	205,333	67,615		
EF	HCM	169,641	73,246	7,570	p < 0,001
	LVH	247,480	137,210		
	NORMALS	262,350	80,586		

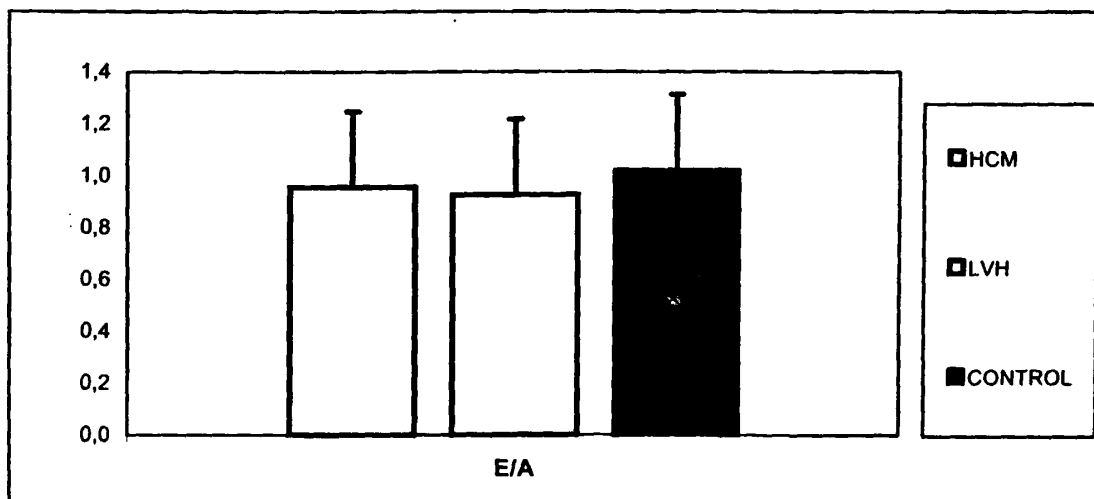
Γράφημα 8α: Μέση τιμή + τυπική απόκλιση των δεικτών E και A διαστολικής λειτουργίας δεξιάς κοιλίας στις 3 ομάδες



Γράφημα 8β: Μέση τιμή + τυπική απόκλιση των δεικτών DT και EF διαστολικής λειτουργίας δεξιάς κοιλίας στις 3 ομάδες



Γράφημα 8γ: Μέση τιμή + τυπική απόκλιση του δείκτη E/A διαστολικής λειτουργίας δεξιάς κοιλίας στις 3 ομάδες



Δύναμη εξώθησης αριστερού και δεξιού κόλπου (atrial ejection force) (Πίνακες 9α, 9β, 10α, 10β, γραφήματα 9α,9β)

Η δύναμη εξώθησης του αριστερού κόλπου (LAEF) ήταν αυξημένη στις ομάδες ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και δευτερογενή υπερτροφία αριστερής κοιλίας ($p<0,01$) (πίνακας 9α, γράφημα 9α). Παρ' όλα αυτά η δύναμη εξώθησης του δεξιού κόλπου ήταν αυξημένη με στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στην ομάδα των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, αλλά όχι στην ομάδα των ασθενών με δευτερογενή υπερτροφία ($p<0,01$) (πίνακας 9β, γράφημα 9β). Η δύναμη εξώθησης του δεξιού κόλπου ήταν αυξημένη σε

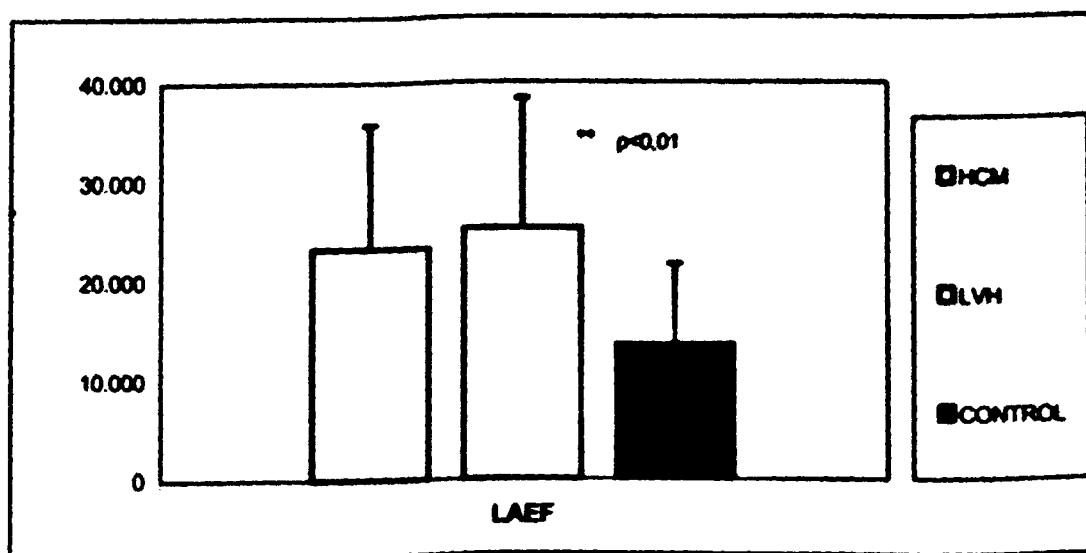
όλους τους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ανεξάρτητα από την κατανομή της υπερτροφίας και από την όποια απόφραξη του υπαορτικού χώρου της αριστεράς κοιλίας (πίνακες 10α, 10β).

Πίνακας 9α: Στατιστικές παράμετροι του LAEF στις 3 ομάδες

	N	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Ελάχιστο	Μέγιστο
HCM	34	23.301,00	12.444,08	3.613	59.446
LVH	26	25.270,88	13.096,61	6.876	62.614
NORMALS	21	13.632,75	8.040,15	5.359	32.804

ANOVA F=6,197 $p < 0,01$

Γράφημα 9α: Μέση τιμή + τυπική απόκλιση του LAEF στις 3 ομάδες



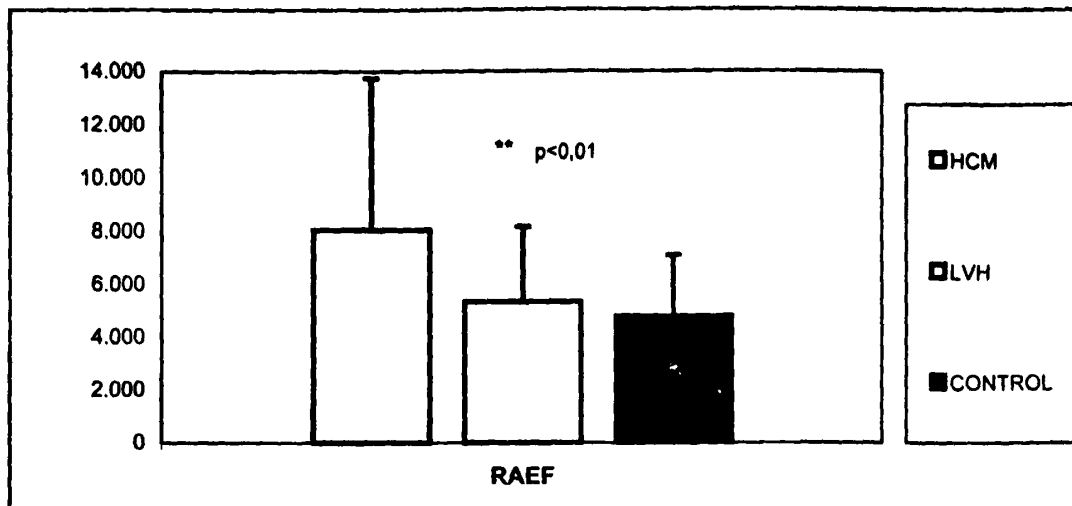
Πίνακας 9β: Στατιστικές παράμετροι του RAEF στις 3 ομάδες

	N	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Ελάχιστο	Μέγιστο
HCM	34	8.057,92	5.690,19	1.249,00	29.713,00
LVH	26	5.343,72	2.828,33	1.380,00	13.857,00
NORMALS	21	4.807,19	2.294,13	1.324,00	9.790,00

ANOVA F=5,00 $p < 0,01$



Γράφημα 9β: Μέση τιμή + τυπική απόκλιση του RAEF στις 3 ομάδες



Πίνακας 10α: Αποτελέσματα ελέγχου μέσω των τιμών RAEF στις υποομάδες: αποφρακτική και μη αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

	N	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	t-score	
Αποφρακτική	16	9.526,65	4.842,33	1,471	NS
Μη Αποφρακτική	18	6.809,50	6.167,00		

Πίνακας 10β: Αποτελέσματα ελέγχου μέσω των τιμών RAEF στις υποομάδες: συγκεντρική και ασύμμετρη υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

	N	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	t-score	
Συγκεντρική	8	8.306,70	5.157,07	0,013	NS
Ασύμμετρη	22	8.334,71	6.182,57		

Ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ δύναμης εξώθησης δεξιού κόλπου (RAEF) και δεικτών διαστολικής λειτουργικότητας δεξιάς κοιλίας (Πίνακας 11)

Στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια η δύναμη εξώθησης του δεξιού κόλπου έδειξε θετική συσχέτιση με το κύμα A της διατριγωνικής ροής ($r=+0,73$, $p<0,0001$), και αρνητική συσχέτιση με το λόγο E/A ($r=-0,65$, $p<0,0001$), ενώ δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τους υπόλοιπους δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας ($r=0,20$, $r=0,25$, $p=NS$).

Πίνακας 11: Συσχέτιση RAEF με δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

	RAEF	p
E (N=34)	$r = 0,233$	NS
A (N=34)	$r = 0,728$	$p < 0,0001$
E/A (N=34)	$r = - 0,655$	$p < 0,0001$
DT (N=34)	$r = 0,205$	NS
EF (N=34)	$r = 0,246$	NS

r = Συντελεστής Συσχέτισης Pearson, ($r=0,20$, $r=0,25$, $p=NS$)



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο κύριος σκοπός της μελέτης αυτής ήταν ο καθορισμός των χαρακτηριστικών της ροής των πνευμονικών φλεβών, ενδεικτικών διαστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με διάφορες μορφές υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, καθώς και σε ασθενείς με δευτερογενή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. η εκτίμηση των δεικτών χάλασης και πλήρωσης του αριστερού κόλπου με βάση τα παραπάνω χαρακτηριστικά, η εκτίμηση της δύναμης συστολής του αριστερού και του δεξιού κόλπου στους ασθενείς αυτούς και τέλος η συσχέτιση των παραπάνω δεικτών με τους δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας αριστερής και δεξιάς κοιλίας στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, καθώς η διαστολική δυσλειτουργία αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου.

Διαστολική λειτουργία αριστερού κόλπου

Παρ' όλο που η διαστολική δυσλειτουργία με διαταραχές στη χάλαση και στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας αποτελεί ένα κοινό εύρημα σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και δευτερογενείς μορφές υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, η διαστολική λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου δε φαίνεται να ακολουθεί το παραπάνω σχήμα στους ασθενείς αυτούς. Οι μη επεμβατικοί δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια διέφεραν σημαντικά από τους ανάλογους δείκτες στους ασθενείς με δευτερογενή υπερτροφία αριστερής κοιλίας, καθώς και στην ομάδα ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, η χάλαση του αριστερού κόλπου φαίνεται να είναι πιο γρήγορη και η πλήρωση του αριστερού κόλπου πιο παρατεταμένη στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια παρά στις άλλες δύο ομάδες, γεγονός που φανερώνει διαταραχές χάλασης και ενδοτικότητας του κοιλιακού μυός. Επιπλέον, η σύγκριση μεταξύ των διαφόρων ομάδων των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια έδειξε ότι οι διαταραχές αυτές διαστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου είναι παρόμοιες σε ασθενείς με αποφρακτική και μη αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, καθώς επίσης σε ασθενείς με ασύμμετρη και συγκεντρική υπερτροφία. Η απουσία θετικής ή αρνητικής συσχέτισης μεταξύ των δεικτών της διαστολικής λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας δείχνουν ότι οι διαταραχές στη λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι εν πολλοίς ανεξάρτητες από τις διαταραχές στη διαστολική πλήρωση και χάλαση της αριστερής κοιλίας. Παρ' όλα αυτά, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μία κατάσταση με πολύ παρατεταμένη χάλαση της αριστερής κοιλίας, τέτοια που οι δείκτες χάλασης να μην μπορούν ούτε ως ή άλλως να συσχετιστούν με τους δείκτες χάλασης και τη διαστολική πίεση του αριστερού κόλπου.

Συστολική λειτουργικότητα αριστερού και δεξιού κόλπου

Η κοιλιακή δύναμη εξώθησης αποτελεί έναν από τους αντιπροσωπευτικότερους δείκτες συσταλτικότητας του αριστερού κόλπου. Είναι επόμενο, λόγω των διαταραχών χάλασης της αριστερής κοιλίας και του αυξημένου κύματος A, η δύναμη εξώθησης του αριστερού κόλπου να είναι αυξημένη σε όλους τους ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Σε ασθενείς με υπερτροφία και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας έχουν περιγραφεί διαταραχές της διαστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (215) οι οποίες αποδίδονται είτε στη διαπίστωση υπερτροφίας του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς

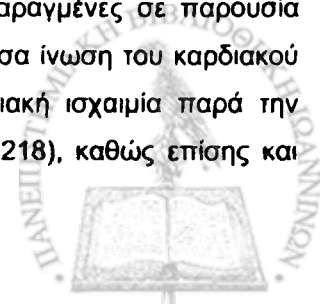
κοιλίας σε καταστάσεις με υπερφόρτωση πίεσης της αριστερής κοιλίας, είτε στην ανατομική και λειτουργική σύζευξη των δύο κοιλιών. Θα περίμενε λοιπόν κανείς διαταραχές στην διαστολική λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας στην ομάδα των ασθενών με δευτερογενή υπερτροφία και κατά συνέπεια αύξηση της δύναμης συστολής του δεξιού κόλπου. Παρ' όλα αυτά, στους ασθενείς τους οποίους εμείς μελετήσαμε, η διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας εμφανίζεται μερικώς διαταραγμένη μόνο στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και υπάρχει συσχέτιση με τη δύναμη εξώθησης του δεξιού κόλπου. Κατά συνέπεια, η δύναμη εξώθησης του δεξιού κόλπου είναι εμφανώς αυξημένη στην ομάδα αυτή των ασθενών, ενώ δεν παρουσιάζεται διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με δευτερογενή υπερτροφία και στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου.

Κλινικές εφαρμογές

Σύμφωνα με τα ευρήματά μας υπάρχουν διαταραχές στη διαστολική λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με διάφορες μορφές υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας. Οι διαταραχές αυτές δε φαίνονται να συσχετίζονται με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επίσης η συσταλτικότητα και των δύο κόλπων φαίνεται να είναι αυξημένη στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ενδεικτικό της διαστολικής δυσλειτουργίας όχι μόνο της αριστερής αλλά και της δεξιάς κοιλίας στους ασθενείς αυτούς, χωρίς εμφανή συμμετοχή της δεξιάς κοιλίας στην υπερτροφία. Αυτό δε φαίνεται να συμβαίνει στους ασθενείς με άλλες δευτερογενείς μορφές υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, όπου η μεν συσταλτικότητα του αριστερού κόλπου αυξάνει λόγω της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ενώ η συσταλτικότητα του δεξιού κόλπου δε φαίνεται να επηρεάζεται, προφανώς λόγω μη συμμετοχής της δεξιάς κοιλίας στη διαστολική δυσλειτουργία. Όλα τα παραπάνω σημαίνουν ότι η μυοκαρδιοπαθητική διαδικασία, η οποία είναι υπεύθυνη για τις διαταραχές της διαστολικής χάλασης και πλήρωσης δεν περιορίζεται μόνο στα πεπαχυσμένα τμήματα της αριστερής κοιλίας αλλά επεκτείνεται τόσο στα τμήματα των καρδιακών τοιχωμάτων που εμφανίζουν φυσιολογικό πάχος (194,216), όσο και στον αριστερό κόλπο και στη δεξιά κοιλία. Η συμμετοχή του αριστερού κόλπου στις δομικές ανωμαλίες του καρδιακού μυός μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνη για τις διαφορές που παρατηρήθηκαν στο μέγεθος του αριστερού κόλπου μεταξύ των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και των άλλων δύο ομάδων. Τα παραπάνω δίνουν έμφαση στο γεγονός ότι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μία πάθηση που προσβάλλει τον καρδιακό μυ στο σύνολό του, ανεξάρτητα από την κατανομή υπερτροφίας ή απόφραξης υπαορτικού χώρου.

Η κλινική βέβαια σημασία των διαταραχών χάλασης του αριστερού κόλπου δεν είναι προς το παρόν ξεκάθαρη. Είναι πιθανόν, οι μεταβολές των δεικτών που περιγράψαμε να μην αποτελούν μία ανωμαλία της σύνολης διαστολικής λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου, η οποία να έχει κλινική σημασία, αλλά στην πραγματικότητα να αντιπροσωπεύουν ένα ενδογενές χαρακτηριστικό της υποκείμενης μυοκαρδιοπαθητικής διαδικασίας. Εάν οι ανωμαλίες αυτές μπορεί να αποτελέσουν ένα πρόδρομο κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς αυτούς και αν μπορούν να τροποποιηθούν με φαρμακευτική ή άλλη θεραπευτική αγωγή, είναι ένα ζήτημα που ίσως θα πρέπει να ερευνηθεί στο μέλλον.

Είναι γνωστό ότι η χάλαση και η πλήρωση της αριστερής κοιλίας είναι διαταραγμένες σε παρουσία ισχαιμίας και ότι η ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας ελαττώνεται σε συνυπάρχουσα ίνωση του καρδιακού μυός (29). Σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, μπορεί να παρατηρηθεί μυοκαρδιακή ισχαιμία παρά την απουσία εμφανών ανατομικών αλλοιώσεων των στεφανιαίων αρτηριών (197,217,218), καθώς επίσης και



ίνωση, η οποία είναι ένα κοινό εύρημα κατά τη διάρκεια της νεκροψίας στους ασθενείς αυτούς (219-221). Έτσι, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι οι ανωμαλίες αυτές αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες διαστολικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και περιλαμβάνουν όχι μόνον την αριστερή κοιλία αλλά και τó σύνολο του καρδιακού μυός.

Περιορισμοί της μελέτης

Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί που θα πρέπει κανείς να έχει υπόψη του, όταν ερμηνεύει τα παραπάνω ευρήματα. Όσον αφορά τη διαστολική λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου, ένας από τους περιορισμούς της μελέτης είναι η έλλειψη ταυτόχρονης αιμοδυναμικής εκτίμησης. Η μέθοδος που χρησιμοποιήσαμε είναι μία έμμεση μέθοδος εκτίμησης της διαστολικής λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου. Δυστυχώς, δεν έχουν μέχρι τώρα τεκμηριωθεί μη επεμβατικές παράμετροι διαστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου, όπως αυτό συμβαίνει με τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Παρ' όλα αυτά, αν και υπάρχουν ορισμένες αναφορές στην πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με τις διαταραχές στη ροή των πνευμονικών φλεβών σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (222,223), δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής πληροφορίες για προηγούμενες μελέτες μη επεμβατικής εκτίμησης της διαστολικής χάλασης και πλήρωσης του αριστερού κόλπου.

Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι οι αλλαγές στο συστατικό κύμα των πνευμονικών φλεβών έχουν άμεση σχέση με τις αλλαγές στην καρδιακή παροχή. Παρ' όλο που δεν αναλύσαμε λεπτομερειακά τη σχέση μεταξύ των τριών δεικτών (SAT, SDT, SEF) με τον όγκο παλμού και την κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου, όλοι οι ασθενείς που μελετήσαμε, είχαν φυσιολογική συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας και καρδιακή παροχή και έτσι δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου μεταξύ των τριών ομάδων.

Θα πρέπει επίσης να τονίσουμε ότι η διαστολική λειτουργία του αριστερού κόλπου αποτελεί ένα σύμπλοκο φαινόμενο, που καθορίζεται από πολλούς παράγοντες, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι ενδογενείς διαταραχές του καρδιακού μυός, καθώς και η πίεση και οι συνθήκες φόρτισης του αριστερού κόλπου (224). Έτσι λοιπόν, παρόλο που προσπαθήσαμε να πετύχουμε παρόμοιες αιμοδυναμικές συνθήκες κατά τη διάρκεια της μελέτης μας, τα υπερηχοκαρδιογραφικά Doppler ευρήματά μας, τα οποία δείχνουν διαταραχές στη διαστολική λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου μπορεί να μη μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά και μόνο σε ανωμαλίες του καρδιακού μυός.

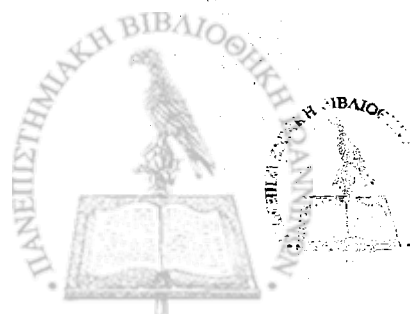
Η ανεπάρκεια μιτροειδούς ήταν μικρή σε όλους τους ασθενείς, και έτσι πιστεύουμε ότι δεν είχε ιδιαίτερη επίδραση στη διαστολική λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα μελέτη εξάγονται τα κάτωθι συμπεράσματα:

- 1) Οι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες διαστολικής χάλασης και πλήρωσης του αριστερού κόλπου είναι διαταραγμένοι σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, αλλά όχι σε ασθενείς με δευτερογενείς μορφές υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Οι δείκτες αυτοί είναι διαταραγμένοι σε όλες τις μορφές της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας ανεξάρτητα από την απόφραξη του υπασορτικού χώρου και από την κατανομή της υπερτροφίας, και δε φαίνονται να συσχετίζονται με τις διαταραχές στη διαστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.
- 2) Μολονότι η δύναμη εξώθησης του αριστερού κόλπου είναι αυξημένη σε όλους του ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ανεξαρτήτως αιτιολογίας και είναι απότοκος των διαταραχών της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, δεν ισχύει το ίδιο για το δεξιό κόλπο. Η δύναμη εξώθησης του δεξιού κόλπου είναι αυξημένη μόνο στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, πιθανώς λόγω συμμετοχής και της δεξιάς κοιλίας στη διαστολική δυσλειτουργία, χωρίς όμως εμφανή υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας.
- 3) Όλα τα παραπάνω σημαίνουν ότι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μια γενικευμένη πάθηση του καρδιακού μυός, που προσβάλλει όλα τα τοιχώματα των καρδιακών κοιλοτήτων, ανεξάρτητα κατανομής υπερτροφίας και απόφραξης υπασορτικού χώρου. Η μεταβολή των επιμέρους διαταραχών διαστολικής λειτουργικότητας σε σχέση με την πρόοδο της νόσου, καθώς και η κλινική επίπτωση των διαταραχών αυτών και των μεταβολών τους είναι ένα ζήτημα που χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μη επεμβατική εκτίμηση της συσταλτικότητας των κόλπων και της διαστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου, καθώς και η συσχέτιση των παραπάνω λειτουργιών με τη διαταραγμένη χάλαση και πλήρωση της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια χωρίς συμμετοχή της δεξιάς κοιλίας.

Μελετήσαμε 34 ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, 26 ασθενείς με δευτερογενείς μορφές υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (στένωση αορτής, σταθερή υπαορτική στένωση και υπέρταση) και 21 φυσιολογικούς. Η διαστολική λειτουργία του αριστερού κόλπου εκτιμήθηκε από τη μέτρηση του χρόνου επιτάχυνσης (SAT), του χρόνου επιβράδυνσης (SDT) και της κλίσης επιβράδυνσης (SEF) του συστολικού κύματος ροής των πνευμονικών φλεβών. Η δύναμη εξώθησης των κόλπων υπολογίστηκε από τον τύπο $AEF=0,5 \times \rho \times (\text{επιφάνεια κοιλιοκοιλιακής βαλβίδας}) \times A^2$ (όπου A =μέγιστη ταχύτητα κύματος A). Η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκε από τη διαμπροειδική ροή (κύματα E, A, λόγος E/A, IVRT, DT, EF). Η διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας εκτιμήθηκε με αντίστοιχες μετρήσεις της διατριγλωχινικής ροής.

Σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ο SAT ήταν σημαντικά ελαττωμένος ($p<0,05$), ο SDT ήταν σημαντικά παρατεταμένος ($p<0,0001$) και ο SEF ήταν σημαντικά ελαττωμένος ($p<0,01$). Οι παραπάνω δείκτες ήταν παρόμοιοι στις άλλες δύο ομάδες. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στους παραπάνω δείκτες μεταξύ των υποομάδων της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας. Όλοι οι ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και δευτερογενείς μορφές υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας είχαν διαταραγμένους δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των δεικτών διαστολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και αριστερού κόλπου ($r=-0,26 - +0,33$).

Η δύναμη εξώθησης του αριστερού κόλπου ήταν αυξημένη στις δύο ομάδες ασθενών (υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και δευτερογενή υπερτροφία αριστερής κοιλίας) ως αποτέλεσμα της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Η δύναμη εξώθησης, όμως, του δεξιού κόλπου ήταν αυξημένη μόνο στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια με στατιστικά σημαντική διαφορά από τους ασθενείς με δευτερογενή υπερτροφία και την ομάδα ελέγχου ($p<0,01$). Υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της δύναμης εξώθησης του δεξιού κόλπου με ορισμένους από τους δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Οι δείκτες διαστολικής λειτουργικότητας δεξιάς κοιλίας ήταν μερικώς επηρεασμένοι μόνο στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ενώ δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στις άλλες δύο ομάδες.

Συμπεράσματα

Από την παρούσα μελέτη εξάγονται τα κάτωθι συμπεράσματα:

- 1) Οι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες διαστολικής χάλασης και πλήρωσης του αριστερού κόλπου είναι διαταραγμένοι σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, αλλά όχι σε ασθενείς με δευτερογενείς μορφές υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Οι δείκτες αυτοί είναι διαταραγμένοι σε όλες τις μορφές της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας ανεξάρτητα από την απόφραξη του υπαορτικού χώρου και από την

κατανομή της υπερτροφίας, και δε φαίνονται να συσχετίζονται με τις διαταραχές στη διαστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.

- 2) Μολονότι η δύναμη εξώθησης του αριστερού κόλπου είναι αυξημένη σε όλους τους ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ανεξαρτήτως αιτιολογίας και είναι απότοκος των διαταραχών της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, δεν ισχύει το ίδιο για το δεξιό κόλπο. Η δύναμη εξώθησης του δεξιού κόλπου είναι αυξημένη μόνο στους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, πιθανώς λόγω συμμετοχής και της δεξιάς κοιλίας στη διαστολική δυσλειτουργία, χωρίς όμως εμφανή υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας
- 3) Όλα τα παραπάνω σημαίνουν ότι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μια γενικευμένη πάθηση του καρδιακού μυός, που προσβάλλει όλα τα τοιχώματα των καρδιακών κοιλοτήτων, ανεξάρτητα κατανομής υπερτροφίας και απόφραξης υπαορτικού χώρου. Η μεταβολή των επιμέρους διαταραχών διαστολικής λειτουργικότητας σε σχέση με την πρόοδο της νόσου, καθώς και η κλινική επίπτωση των διαταραχών αυτών και των μεταβολών τους είναι ένα ζήτημα που χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.



NON-INVASIVE INDICES OF SYSTOLIC AND DIASTOLIC ATRIAL FUNCTION IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Petros S. Dardas

Cardiologist

SUMMARY

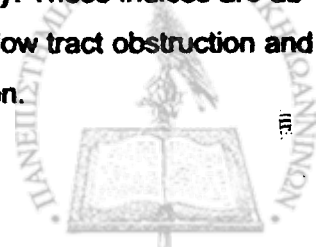
Aims. To assess non-invasively left atrial diastolic function and its relation to the impaired left ventricular filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and also to assess right and left atrial ejection force (RAEF) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) not involving the right ventricle (RV).

Methods. We studied 34 patients with hypertrophic cardiomyopathy, 26 patients with secondary forms of left ventricular hypertrophy (aortic stenosis, fixed subaortic stenosis, hypertension) and 21 normals. Left atrial diastolic function was assessed by measuring acceleration time (SAT) (left atrial relaxation), deceleration time (SDT) and EF slope (SEF) (left atrial filling) of pulmonary venous flow systolic wave (SW). Left ventricular diastolic function was assessed by transmitral Doppler (E, A, E/A ratio, IVRT, DT, EF). Atrial ejection force (AEF) was assessed non-invasively as follows: $AEF = \text{mass} \times \text{acceleration} = 0.5 \times \rho \times \text{valve orifice area} \times (\text{peak A velocity})^2$, (ρ =density of blood). It provides a physiologic assessment of atrial systolic performance. Right atrial ejection force (RAEF) was assessed by measuring transtricuspid Doppler A wave and tricuspid orifice area. Left atrial ejection force (LAEF) was assessed in a similar way (transmitral A wave and mitral orifice area). Right ventricular diastolic function was assessed by transtricuspid Doppler (E, A, E/A ratio, DT, EF).

Results. In patients with hypertrophic cardiomyopathy SAT was significantly reduced ($p < 0.05$), SDT was significantly prolonged ($p < 0.0001$) and SEF was significantly reduced ($p < 0.01$) as a group, indicating abnormal left atrial relaxation and filling. These indices were similar among the other two groups. There was no statistically significant difference between the subgroups of hypertrophic cardiomyopathy in the above indices. Patients with hypertrophic cardiomyopathy and secondary forms of left ventricular hypertrophy had evidence of left ventricular diastolic dysfunction. In patients with hypertrophic cardiomyopathy there was no correlation between left atrial and left ventricular diastolic function indices ($r = -0.26$ to 0.33).

RAEF was increased in all forms of HCM irrespective of LVOT obstruction and distribution of hypertrophy but not in patients with secondary forms of LVH ($p < 0.01$), although all patients with LVH had increased LAEF and LV diastolic dysfunction. RV diastolic function indices did not differ among the three groups, apart from EF slope, which was significantly reduced in HCM patients ($p < 0.001$). RAEF correlated positively with the A wave and negatively with the E/A ratio of the transtricuspid Doppler flow.

Conclusions. 1) Echocardiographic indices of left atrial relaxation and filling are abnormal in patients with hypertrophic cardiomyopathy but not in secondary forms of left ventricular hypertrophy. These indices are abnormal in all forms of hypertrophic cardiomyopathy irrespective of left ventricular outflow tract obstruction and distribution of hypertrophy, not solely attributable to left ventricular diastolic dysfunction.



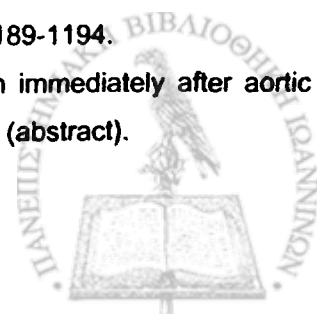
- 2) RAEF is increased in all forms of HCM irrespective of LVOT obstruction and distribution of hypertrophy but not in patients with secondary forms of LVH, although all patients with LVH have increased LAEF and LV diastolic dysfunction. Increased RAEF in HCM may be due to RV diastolic dysfunction, without obvious RVH.
- 3) The above may imply that hypertrophic cardiomyopathy is a cardiac myopathic disease that involves the heart muscle as a whole, irrespective of distribution of hypertrophy and obstruction and has to be considered accordingly.



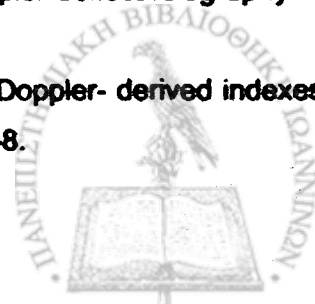
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Goodwin JF. The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982;48:1-18.
- 2) Sanderson JE, Traill TA, St John Sutton MG, Brown DJ, Gibson DG, Goodwin JF. Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiographic study. *Br Heart J* 1978;40:596-601.
- 3) Hanrath P, Mathey DG, Siegert R, Bleifeld W. Left ventricular relaxation and filling pattern in different forms of left ventricular hypertrophy: an echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1980;45:15-23.
- 4) Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in hypertrophic cardiomyopathy: short term and long term effects. *Circulation* 1985;72:853-64.
- 5) Alvares RF, Shaver JA, Gamble WH, Goodwin JF. Isovolumic relaxation period in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:71-81.
- 6) Newman H, Sugrue D, Oakley CM, Goodwin JF, McKenna WJ. Relation of left ventricular function and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1064-74.
- 7) Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the site and extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;28:1-83.
- 8) Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. *N Engl J Med* 1987;316:780-9, 844-52.
- 9) Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:808-813.
- 10) Fouad FM, Tarazi RC, Gallagher JA, MacIntyre WJ, Cook SA. Abnormal left ventricular relaxation in hypertensive patients. *Clin Sci* 1980;59:411s-414s.
- 11) Inoue I, Massie B, Loge D. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984;53:120-6.
- 12) Kapuku GK, Seto S, Mori H. Impaired left ventricular filling in borderline hypertensive patients without cardiac structural changes. *Am Heart J* 1993;125:1710-16.
- 13) Oldershaw PJ, Dawkins KD, Ward DE, Gibson DG. Diastolic mechanisms of impaired exercise tolerance in aortic valve disease. *Br Heart J* 1983;49:568-73.
- 14) Shapiro LM, Gibson DG. Patterns of diastolic dysfunction in left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1988;39:438-45.
- 15) Pearson AC, Gudipati CV, Labovitz AJ. Systolic and diastolic flow abnormalities in elderly patients with hypertensive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:989-95.
- 16) ten Cate FJ, Roelandt J. Progression to left ventricular dilatation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1979;97:762-765.
- 17) Ciro E, Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Epstein SE. Relation between marked changes in left ventricular outflow tract gradient and disease progression in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;53:1103-1109.
- 18) Yusef S, Thom T, Abbott RD. Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States. *Hypertension* 1989;13 Suppl:174-9.

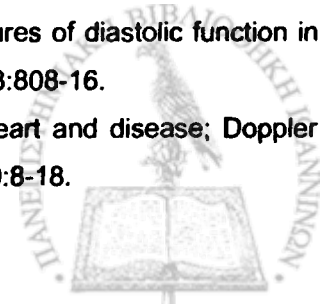
- 19) Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318-325.
- 20) Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1992;117:502-510.
- 21) Soufer R, Wohlgeleinter D, Vita NA, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:1032-1036.
- 22) Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray L, et al. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984;54:778-782.
- 23) Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1557-1564.
- 24) Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic function. *JAMA* 1994;271:1276-1280.
- 25) Jain A, Avendano G, Dharamsey S, et al. Left ventricular diastolic function in hypertension and role of plasma glucose and insulin. Comparison with diabetic heart. *Circulation* 1996;93:1396-1402.
- 26) Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 1993;18:639-704.
- 27) Child JS, Perloff JK. The restrictive cardiomyopathies. *Cardiol Clin* 1988;6:289-316.
- 28) Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* 1976;38:645-53.
- 29) Grossman W, McLaurin LP. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Intern Med* 1976;84:316-26.
- 30) Brutsaert DL, Sys SU. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev* 1989;69:1228-315.
- 31) Gilbert JC, Glantz SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circ Res* 1989;64:827-52.
- 32) Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;32:273-90.
- 33) Ishida Y, Mesners JC, Tsujioka K, Gallow JI, Yoran C, Frater RW. Left ventricular filling dynamics: Influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986;74:187-96.
- 34) Cheng CP, Noda T, Nozawa T, et al. Effect of heart failure on the mechanism of exercise induced augmentation of mitral valve flow. *Circ Res* 1993;72:795-806.
- 35) Steenbergen C, Murphy E, Levy L, London RE. Elevation in cytosolic free calcium concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart. *Circ Res* 1987;60:700-7.
- 36) Pouler H. Diastolic dysfunction and myocardial energetics. *Eur Heart J* 1990;11 (Suppl C):30-34.
- 37) Mann T, Golberg S, Mudgh GH, Grossman W. Factors contributing to altered left ventricular diastolic properties during angina pectoris. *Circulation* 1979;59:14-20.
- 38) Dawson JR, Gibson DG. Left ventricular filling and early diastolic function at rest and during angina in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1989;61:248-57.
- 39) Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, et al. Exercise-induced ischemia: The influence of altered relaxation on early diastolic pressures. *Circulation* 1983;67:521-528.
- 40) McKenney P, Apstein CS, Mendes LA, et al. Increased left ventricular diastolic chamber stiffness immediately after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1189-1194.
- 41) McKenney P, Apstein CS, Mendes LA, et al. Marked diastolic dysfunction immediately after aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994;(Suppl 1):278A (abstract).



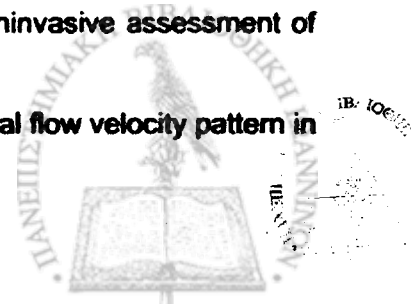
- 42) Phillips RA, Coplan NL, Krakoff LR, et al. Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling in treated hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:317-22.
- 43) Pearson AC, Gudipati CV, Labovitz AJ. Systolic and diastolic flow abnormalities in elderly patients with hypertensive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:989-95.
- 44) Eberli FR, Apstein CS, Ngoy S, et al. Exacerbation of left ventricular ischemic diastolic dysfunction by pressure-overload hypertrophy: Modification by specific inhibition of cardiac angiotensin converting enzyme. *Circ Res* 1992;70:931-943.
- 45) Isoyama S. Interplay of hypertrophy and myocardial ischemia. In: *Diastolic relaxation of the heart*, 2d ed, Lorell BH, Grossman W (Eds), Kluwer Academic Publishers 1992, Boston, pp. 203-211.
- 46) Tomanek RJ, Wessel TJ, Harrison DG. Capillary growth and geometry during long-term hypertension and myocardial hypertrophy in dogs. *Am J Physiol* 1991;261:H1011-1018.
- 47) Eberli FR, Ritter M, Schwitzer J, et al. Coronary reserve in patients with aortic valve disease before and after successful aortic valve replacement. *Eur Heart J* 1991;12:127-138.
- 48) Marcus ML, Koyanagi S, Harrison DG, et al. Abnormalities in the coronary circulation that occur as a consequence of cardiac hypertrophy. *Am J Med* 1983;75:62-66.
- 49) Ishihara K, Zile MR, Nagatsu M, et al. Coronary blood flow after the regression of pressure-overload left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1992;71:1472-1481.
- 50) Lorell BH. Left ventricular hypertrophy: The consequences for diastole. In: *Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure*, Gaash WH, LeWinter MM (Eds), Lea and Febiger, Philadelphia, 1994, pp. 345-353.
- 51) Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II: clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989;64:181-204.
- 52) Appleton CP. Doppler assessment of left ventricular diastolic function: the refinements continue [editorial]. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1967-700.
- 53) Courtois M, Vered Z, Barzilai B, Ricciotti NA, Perz JE, Ludbrook PA. The transmitral pressure-flow velocity relation: effect of abrupt preload reduction. *Circulation* 1988;78:1459-68.
- 54) Courtois M, Kovacs SJ Jr, Ludbrook PA. Transmitral pressure-flow velocity relation: importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation* 1988;78:661-71.
- 55) Kuecherer HF, Kusumoto F, Muhiudeen IA, Cahalan MK, Schiller NB. Pulmonary venous flow patterns by transoesophageal pulsed Doppler echocardiography: relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J* 1991;122:1683-93.
- 56) Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral vein flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography: effect of different loading conditions. *Circulation* 1990;81:1488-97.
- 57) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Superior vena cava and hepatic vein Doppler echocardiography in healthy adults. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1032-9.
- 58) Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:800-8.



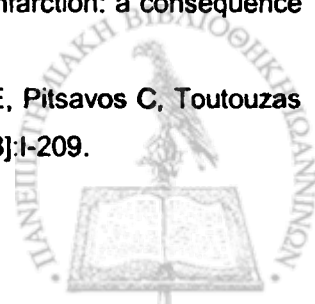
- 59) Thomas JD, Choong CYP, Flachskampf FA, Weyman AE. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:644-55.
- 60) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-40.
- 61) Little WC, Ohno M, Kitzman WD, Thomas JD, Cheng CP. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation* 1995;92:1933-39.
- 62) Matsuda Y, Toma Y, Matsuzaki M, et al. Change of left atrial systolic pressure waveform in relation to left ventricular end-diastolic pressure. *Circulation* 1990;82:1659-67.
- 63) Triulzi MO, Castini D, Ornaghi M, Vitolo E. Effects of preload reduction on mitral flow velocity pattern in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990;66:995-1001.
- 64) Appleton CP, Carrucci M, Henry CP, Olajos M. Influence of incremental changes in heart rate on mitral flow velocity. Assessment in lightly sedated, conscious dogs. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:227-36.
- 65) Spirito P, Maron BJ. Influence of aging on Doppler echocardiographic indices of left ventricular diastolic function. *Br Heart J* 1988;59:672-9.
- 66) European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
- 67) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:757-68.
- 68) Iga K, Hori K, Matsumura T, Tomonaga G, Gen H, Tamamura T. Left ventricular filling pattern in congestive heart failure patients with normal sinus rhythm - a decreased ratio of peak mitral flow velocity in atrial systole relative to that in early diastole may reflect markedly increased left ventricular end-diastolic pressure. *Jpn Circ J* 1990;54:473-7.
- 69) Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-96.
- 70) Appleton CP, Hatle LK. The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment of two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 1992;9:437-57.
- 71) Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:2241-50.
- 72) Xie GY, Berk MR, Smith MD, DeMaria AN. Relation of Doppler transmitral flow patterns to functional status in congestive heart failure. *Am Heart J* 1996;131:766-71.
- 73) Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90:2772-9.
- 74) Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:132-9.
- 75) Klein AL, Hatle LK, Taliencio CP. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis: a Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1991;83:808-16.
- 76) Nishimura RA, Tajik JA. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in heart and disease; Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.



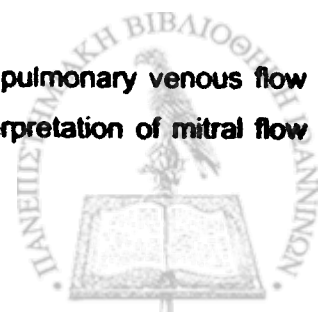
- 77) Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern on dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:604-12.
- 78) Wheeldon NM, Clarkson P, MacDonald TM. Diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1994;15:1989-97.
- 79) DeMaria AN, Wisenbaugh T. Identification and treatment of diastolic dysfunction: role of transmitral Doppler recordings. [Editorial]. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1106-7.
- 80) Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation* 1994;90:2761-71.
- 81) Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:281-8.
- 82) Murray JA, Kennedy JW, Figley MM. Quantitative angiocardiology. II. The normal left atrial volume in man. *Circulation* 1968;37:800-4.
- 83) Ren FJ, Kotler MN, DePace NL, Mintz GS, Kimbiris D, Kalman P, Ross J. Two-Dimensional echocardiographic determination of left atrial emptying volume: a noninvasive index in quantifying the degree of nonrheumatic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1983;4:729-36.
- 84) Boudoulas H, Boudoulas D, Sparks EA, Pearson AC, Nagaraja HN, Wooley CF. Left atrial performance indices in chronic mitral valve disease. *J Heart Valve Dis* 1995;suppl2:S242-S247.
- 85) Dodge HT, Sandler H, Ballew AM, Lord JA Jr. The use of biplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1960;60:762-76.
- 86) Qirko S, Tase M, Lushnjari V, Sinjari T. Left atrial contractility function in hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:1003-7.
- 87) Triposkiadis F, Tentolouris K, Androulakis A, Trikas A, Toutouzas K, Kyriakidis M, Gialafos J, Toutouzas P. 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;8:801-9.
- 88) Demellis JM, Vyssoulis GP, Zacharoulis AA, Toutouzas PK. Effects of antihypertensive therapy on left atrial function. *J Hum Hypertens* 1996;10:789-94.
- 89) Waggoner AD, Barzilai B, Miller JG, Perez GE. On line assessment of left atrial area and function by echocardiographic automatic boundary detection. *Circulation* 1993;88:1142-9.
- 90) Clarkson PBM, Wheeldon NM, Lim PO, Pringle SD, McDonald TM. Left atrial size and function: assessment using echocardiographic automatic boundary detection. *Br Heart J* 1995;74:664-70.
- 91) Stefanadis C, Demellis J, Lambrou S, Toutouzas P. Left atrial energy in normal subjects, in patients with symptomatic mitral stenosis and in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:1220-23.
- 92) Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Douglas PS. Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:221-5.
- 93) Triulzi MO, Castini D, Omaghi M, Vitolo E. Effects of preload reduction on mitral flow velocity pattern in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990;66:995-1001.



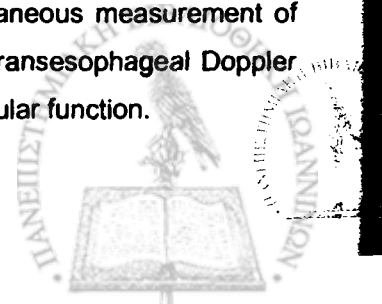
- 94) Castini D, Mangiarotti E, Vitolo E, Conconi B, Triulzi MO. Effects of venous return reduction in hypertensive patients: is there a Doppler diastolic dysfunction index independent of preload reduction? *Am Heart J* 1992;123:1299-306.
- 95) Takahashi T, Iizuka M, Sato H. Doppler echocardiographic-determined changes in left ventricular diastolic filling flow velocities during the lower body positive and negative pressure method. *Am J Cardiol* 1990;65:237-41.
- 96) Takenaka K, Shiota T, Sakamoto T. Effect of acute systemic blood pressure elevation on left ventricular filling with and without mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1989;63:623-5.
- 97) Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:379-92.
- 98) Stefanadis C, Dernellis J, Stratos C, Tsiamis E, Tsioufis C, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Pitsavos C, Toutouzas P. Assessment of left atrial pressure-area relation in humans by means of retrograde left atrial catheterization and echocardiographic automatic boundary detection: effects of dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:426-36.
- 99) Stefanadis C, Dernellis J, Stratos C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Toutouzas K, Lambrou S, Pitsavos C, Toutouzas P. Effects of balloon mitral valvuloplasty on left atrial function in mitral stenosis as assessed by pressure-area relation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:159-68.
- 100) Stefanadis C, Kourouklis C, Stratos C, Pitsavos P, Toutouzas P. Retrograde left atrial catheterization with a new steerable cardiac catheter. *Am Heart J* 1990;119:375-80.
- 101) Matsuzaki M, Tamitani M, Toma Y. Mechanism of augmented left atrial pump function in myocardial infarction and essential hypertension evaluated by left atrial-pressure-dimension relation. *Am J Cardiol* 1991;67:1121-6.
- 102) Dernellis J, Stefanadis C, Tsioufis C, Tsekoura D, Vlachopoulos C, Stratos C, Toutouzas P. Assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using elastance. *Eur Heart J* 1997;[abstr]18:404.
- 103) Kono T, Sabbah H, Rosman H, Alam M, Stein P, Goldstein S. Left atrial contribution to ventricular filling during the course of evolving heart failure. *Circulation* 1992;86:1317-22.
- 104) Dernellis J, Stefanadis C, Tsioufis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Toutouzas K, Vaina S, Pitsavos C, Toutouzas P. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human left atrium, assessed by the pressure-area relationship. *Eur Heart J* 1997;[abstr]18:405.
- 105) Matsuda S, Toma Y, Ogawa H, Matsuzaki M, Katayama K, Fujii T, Yoshino F, Moritani K, Kumada T, Kusakawa R. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1983;67:566-71.
- 106) Sigwart U, Grbic M, Goy J, Kappenberger L. Left atrial function in acute transient left ventricular ischemia produced during percutaneous transluminal coronary angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1990;65:282-6.
- 107) James TN, Burch JE. The atrial coronary arteries in man. *Circulation* 1958;17:90.
- 108) Hod H, Lew AS, Keltai M. Early atrial fibrillation during evolving myocardial infarction: a consequence of impaired left atrial perfusion. *Circulation* 1987;75:146-50.
- 109) Dernellis J, Stefanadis C, Tsiamis E, Toutouzas K, Vaina S, Vavouranakis E, Pitsavos C, Toutouzas P. Effects of atrial fibrillation on left atrial stiffness. *Circulation* 1997;[abstr]96[8]:1-209.



- 110) Leistad E, Christensen G, Ilebekk A. Effects of atrial fibrillation on left and right atrial dimensions, pressures and compliances. *Am J Physiol* 1993;264:H1093-7.
- 111) White CW, Kerber RE, Weiss HR, Marcus ML. The effect of atrial fibrillation on atrial pressure volume and flow relationships. *Circ Res* 1982;51:205-15.
- 112) Hoit BD, Walsh RA. Regional atrial distensibility. *Am J Physiol* 1992;262:H1356-60.
- 113) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo M, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-84.
- 114) Mehta S, Charboneau F, Fitchett D, Patton R, Sniderman A. The clinical consequences of a stiff left atrium. *Am Heart J* 1991;4(1):1184-91.
- 115) Mattioli AV, Tarabini E, Vivoli D, Molinari R, Mattioli G. Atrial ejection force. Findings in healthy subjects. *Cardiologia* 1995;40(5):341-45.
- 116) Takenaka K, Almano W, Sakamoto T, Suzuki UI, Shiota T, Sugimoto T. Transesophageal two-dimensional and Doppler-echocardiography: ten representative views. *Am J Noninvas Cardiol* 1989;3:18-21.
- 117) Rajagopalan B, Bertram CD, Stallard T, Lee G de J. Blood flow in pulmonary veins: III. Simultaneous measurements of their dimensions, intravascular pressure and flow. *Cardiovasc Res* 1979;13:684-92.
- 118) Morkin E, Collins JA, Goldman HS, Fishman AP. Pattern of blood flow in the pulmonary veins of the dog. *J Appl Physiol* 1965;20:1118-28.
- 119) Szidon JP, Roland RH, Fishman AP. Origin of the pulmonary venous flow pulse. *Am J Physiol* 1968;214:10-14.
- 120) Morgan BC, Abel FL, Mullins GL, Guntheroth WC. Flow patterns in cavae, pulmonary artery, pulmonary vein and aorta in intact dogs. *Am J Physiol* 1966;210:903-9.
- 121) Jenkins BS, Shiu MF, Webb-Peploe MM. Studies in pulmonary vein flow in man using an intravascular velocity probe and a twin lumen catheter. *Proc Physiol Soc* 1977;271:43-5P.
- 122) Rajagopalan B, Friend JA, Stallard T, Lee G de J. Blood flow in pulmonary veins: I. Studies in dog and man. *Cardiovasc Res* 1979;13:667-76.
- 123) Rajagopalan B, Friend JA, Stallard T, Lee G de J. Blood flow in pulmonary veins: II. The influence of events transmitted from the right and left sides of the heart. *Cardiovasc Res* 1979;13:677-83.
- 124) Guntheroth WC, Gould R, Butler J, Kinnen E. Pulsatile flow in pulmonary artery, capillary and vein in the dog. *Cardiovasc Res* 1974;8:330-7.
- 125) Friend JA, Lee GJ, Rajagopalan B, Stallard T. Measurement of blood flow in the large pulmonary veins in the dog. *J Physiol* 1977;269:52-3P.
- 126) Keren G, Sherez J, Megidish R et al. Pulmonary venous flow pattern - its relationship to cardiac dynamics. A pulsed Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1985;6:1105-12.
- 127) Masuyama T, Lee JM, Tamai M, Tanouchi J, Kitabatake A, Kamada T. Pulmonary venous flow velocity pattern as assessed with transthoracic pulsed Doppler echocardiography in subjects without cardiac disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1396-404.
- 128) Masuyama T, Lee JM, Yamamoto K, Kitabatake A, Kamada T. Analysis of pulmonary venous flow velocity patterns in hypertensive hearts: its complementary value in the interpretation of mitral flow velocity patterns. *Am Heart J* 1992;124:983-94.

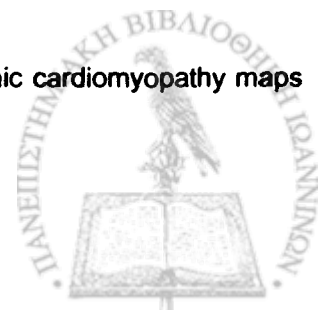


- 129) Vanoverschelde JJ, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1288-95.
- 130) Skagseth E. Pulmonary venous flow pattern in man during thoracotomy. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;10:36-42.
- 131) Castello R, Pearson AC, Lenzen P, Labovitz AJ. Evaluation of pulmonary venous flow by transesophageal echocardiography in subjects with a normal heart: comparison with transthoracic echocardiography. *J Am Col Cardiol* 1991;18:65-71.
- 132) Keren G, Sonnenblick EH, LeJentel TH. Mitral annular motion - relation to pulmonary venous and transmitral flow in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1988;78:621-9
- 133) Basnight MA, Gonzalez MS, Kershenovich SC, Appleton CP. Pulmonary venous flow velocity: relation to hemodynamics, mitral flow velocity and left atrial volume and ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:547-58.
- 134) Keren G, Bier A, Sherez J, Miura D, Keefe B, LeJemtel T. Atrial contraction is an important determinant of pulmonary venous flow. *J Am Col Cardiol* 1986;7:693-5.
- 135) Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, Lee E, Moulinier LE, Cahalan MK, Schiller NB. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. *Circulation* 1990;82:1127-39.
- 136) Keren G, Meisner GS, Sherez J, Yellin EL, Laniado S. Interrelationship of middiastolic mitral valve motion, pulmonary venous flow and transmitral flow. *Circulation* 1986;74:36-44.
- 137) Klein AL, Stewart WJ, Bartlett J et al. Effects of mitral regurgitation on pulmonary venous flow and left atrial pressure: an intraoperative transesophageal echocardiographic study. *J Am Col Cardiol* 1992;20:1345-52.
- 138) Castello R, Pearson AC, Lenzen P, Labovitz AJ. Effect of mitral regurgitation on pulmonary venous velocities derived from transesophageal echocardiography color-guided pulsed Doppler imaging. *J Am Col Cardiol* 1991;17:1499-506.
- 139) Klein AL, Obarski TP, Stewart WJ, Casale PN, Pearce GL, Husbands K, Cosgrove DM, Salkedo EE. Transesophageal Doppler echocardiography of pulmonary venous flow: a new marker of mitral regurgitation severity. *J Am Col Cardiol* 1991;18:518-26.
- 140) Klein A, Burstow KJ, Taliencio CP et al. Effect of age on pulmonary venous flow assessment of mitral regurgitation: a simultaneous left atrial pressure and transesophageal echo Doppler study [Abstract]. *Circulation* 1990;82(suppl III):552.
- 141) Schiavone WA, Calafiore PA, Currie PJ, Lytle PW. Doppler echocardiographic demonstration of pulmonary venous flow velocity in three patients with constrictive pericarditis before and after pericardiectomy. *Am J Cardiol* 1989;63:145-7.
- 142) Klein AL, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Two-dimensional and Doppler echocardiographic assessment of infiltrative cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1:48-59.
- 143) Hofmann T, Keck A, Ingen G, Simic O, Ostermeyer J, Meinertz T. Simultaneous measurement of pulmonary venous flow by intravascular catheter Doppler velocimetry and transesophageal Doppler echocardiography: relation to left atrial pressure and left atrial and left ventricular function. *J Am Col Cardiol* 1995;26:239-49.



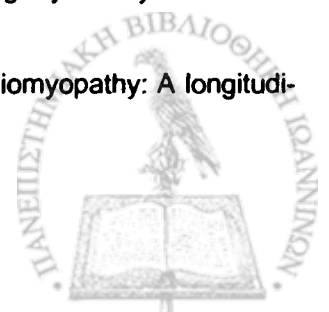
- 144) Smallhorn JF, Freedom RM, Olley PM. Pulsed Doppler echocardiographic assessment of extraparenchymal pulmonary vein flow. *J Am Col Cardiol* 1987;9:573-9.
- 145) Castello R, Vaughn M, Dressler FA, McBride L, Willman V, Kaiser G, Schweiss JF, Ofili EO, Labovitz AJ. Relation between pulmonary venous flow and pulmonary wedge pressure: Influence of cardiac output. *Am Heart J* 1995;130:127-134.
- 146) Masuyama T, Lee JM, Nagano R, Nariyama K, Yamamoto K, Naito J, Mano T, Kondo H, Hori M, Kamada T. Doppler echocardiographic pulmonary venous-flow velocity pattern for assessment of the hemodynamic profile in acute congestive heart failure. *Am Heart J* 1995;129:107-13.
- 147) Skagseth E. Pulmonary vein flow pattern in mitral incompetence, combined mitral stenosis/incompetence and after prosthetic valve replacement. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;10:43-52.
- 148) Skagseth E. Pulmonary vein flow pattern in mitral stenosis before and after commissurotomy. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;10:53-62.
- 149) Dennig K, Henneke KH, Dacian S, Rudolph W. Estimation of the severity of mitral regurgitation by parameters derived from the velocity profile of pulmonary venous flow using transesophageal Doppler technique [Abstract]. *J Am Col Cardiol* 1990;15:91a.
- 150) Kreis A, Lambertz H, Gerich N, Hanrath P. Value of the transesophageal echocardiographic pulmonary venous flow in classification of mitral insufficiency [Abstract]. *Circulation* 1989;80:II-577.
- 151) Lai LP, Shyu KG, Chen JJ, Ma HM, Hwang JJ, Li YH, Wang TL, et al. Usefulness of pulmonary venous flow pattern and maximal mosaic jet area detected by transesophageal echocardiography in assessing the severity of mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1993;72:1310-3.
- 152) Kamp O, Huitink H, van Eenige MJ, Visser CA, Roos JP. Value of pulmonary venous flow characteristics in the assessment of severity of native mitral valve regurgitation: an angiographic correlated study. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:239-46.
- 153) Lesbre JP, Tribouilloy C. Echo-Doppler quantitative assessment of non-ischemic mitral regurgitation. *Eur Heart J* 1991;12 Suppl B: 10-14.
- 154) Kranidis A, Kostopoulos K, Filippatos G, Kardaras F, Kappos K, Koulouris S, Fehske W, Lolos C, Anthopoulos L. Doppler echocardiographic study of pulmonary venous flow in mitral stenosis and early after mitral valve replacement. *The Journal Of Heart Valve Disease* 1994;3:425-31.
- 155) Klein A, Cohen GI, Davison MB et al. Effect of mitral stenosis on pulmonary venous flow by transesophageal echocardiography [Abstract]. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:296.
- 156) Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989;64:181-204.
- 157) Hatle L. Doppler echocardiographic evaluation of diastolic function in hypertensive cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl J:88-94.
- 158) Iuchi A, Oki T, Ogawa S, Kawano T, Hayashi M, Aoyama Y, Emi S, Hosoi K, Fukuda N, Mori H. Evaluation of pulmonary venous flow pattern in hypertrophied and dilated hearts: a study with transesophageal pulsed Doppler echocardiography. *J Cardiol Suppl.* 1991;26:75-88.
- 159) Klein A, Cohen G, Pietrolungo J, White R, Bailey A, Pearce G, Stewart W, Salcedo E. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy by Doppler transesophageal echocardiography.

- graphic measurements of respiratory variations in pulmonary venous flow. *J Am Col Cardiol* 1993;22:1935-43.
- 160) Wigle ED, Heimbecker RO, Gunton RW. Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis. *Circulation* 1962;26:325-340.
- 161) Falicov RE, Resnekov L, Bharati S, Lev M. Midventricular obstruction: a variant of obstructive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1976;37:432-437.
- 162) Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, Nishijo T, Umeda T, Machii K. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T-waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 1979;44:401-411.
- 163) Webb JG, Sasson Z, Rakowski H, Liu P, Wigle ED. Apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical follow-up and diagnostic correlates. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:83-90.
- 164) Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance off distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* 1981;48:418-428.
- 165) Maron BJ, Gardin JM, Flack JM. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation* 1995;92:785-789.
- 166) Brock RC. Functional obstruction of the left ventricle. *Guys Hosp Rep* 1957;106:221-238.
- 167) Teare RD. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-8.
- 168) Goodwin JF, Hollman A, Cleland WP, Teare D. Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br Heart J* 1960;22:403-414.
- 169) Ross J Jr, Braunwald E, Gault JH, Mason DT, Morrow AG. The mechanism of the intraventricular pressure gradient in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1966;34:558-578.
- 170) Grose RM, Strain JE, Spindola-Franco H. Angiographic and hemodynamic correlations in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986;58:1085-1092.
- 171) Rakowski H, Sasson Z, Wigle ED. Echocardiographic and Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1:31-47.
- 172) Takata J, Counihan PJ, Gane JN, Yoshinori D, Chicamori T, Ozawa T, McKenna WJ. Regional Thallium-201 washout and myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and its relation to exertional chest pain. *Am J Cardiol* 1993;72:211-218.
- 173) Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:796-804.
- 174) McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley CM, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: influence on prognosis. *Br Heart J* 1981;46:168-172.
- 175) Fananapazir L, Chang AC, Epstein Se, McAreavy D. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy: prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic and electrophysiological findings. *Circulation* 1992;86:730-740.
- 176) Watkins H, McRae CA, Thierfelder L. A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1q3. *Nat Genet* 1993;3:333-337.



- 177) Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 1996;13:63-69.
- 178) Maron BJ, Epstein SE. Clinical significance and therapeutic implications of the left ventricular tract pressure gradient in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986;58:1093-1096.
- 179) Henry WL, Clark CE, Griffith JM, Epstein SE. Mechanism of left ventricular outflow obstruction in patients with obstructive asymmetric septal hypertrophy (idiopathic hypertrophic subaortic stenosis). *Am J Cardiol* 1975;35:337-345.
- 180) Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: proposed role in systolic anterior motion of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1981;48:258-262.
- 181) Wigle ED, Adelman AG, Silver MD. Pathophysiological considerations in muscular subaortic stenosis. In: Wolstenholme GEW, O'Connor M, eds. *Hypertrophic obstructive cardiomyopathy*. Ciba Foundation study group 47. London, UK: Churchill;1971:63-70.
- 182) Pollick C, Morgan CD, Gilbert BW, Rakowski H, Wigle ED. Muscular subaortic stenosis: the temporal relationship between systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet and pressure gradient. *Circulation* 1982;66:1087-1093.
- 183) Jaing L, Levine RA, King ME, Weyman AE. An integrated mechanism for systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy based on echocardiographic observations. *Am Heart J* 1987;113:633-644.
- 184) Sherrid MV, Chu CK, Delia E, Mogtader A, Dwyer EM. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:816-825.
- 185) Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:42-52.
- 186) Wigle ED, Adelman AG, Auger P, Marquis Y. Mitral regurgitation in muscular subaortic stenosis. *Am J Cardiol* 1969;24:698-706.
- 187) Klues GH, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1651-1660.
- 188) Fighali S, Krajcer Z, Edelman S, Leachman RD. Progression of hypertrophic cardiomyopathy into a hypokinetic left ventricle: higher incidence in patients with midventricular obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:288-294.
- 189) Parker DP, Kaplan MA, Connolly JE. Co-existing aortic valvular and functional hypertrophic subaortic stenosis. Clinical, physiologic and angiographic aspects. *Am J Cardiol* 1969;24:307-317.
- 190) Lewis JF, Maron BJ. Elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy: a subset with distinctive left ventricular morphology and progressive clinical course late in life. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:36-45.
- 191) Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979;43:1086-1102.
- 192) Wigle ED, Wilansky S. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Failure* 1987;3:82-93.

- 193) Gwathmey JK, Warren SE, Briggs GM, Copelas L, Feldman MD, Phillips PJ, Callahan M, Schoen FJ, Grossman W, Morgan JP. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: effect on active force generation during systole. *J Clin Invest* 1991;87:1023-1031.
- 194) Bonow RO, Vitale DF, Maron BJ, Bacharach SL, Frederick TM, Green MV. Regional left ventricular asynchrony and impaired global ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1108-1116.
- 195) Inoue T, Morooka S, Hayashi T, Takayanagi K, Sakai Y, Fujito T, Fujinuma S, Takabatake Y. Global and regional abnormalities of left ventricular diastolic filling in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1991;14:573-577.
- 196) Bonow R, Frederick RM, Bacharach SL, Green MV, Goose PW, Maron BJ, Rosing DR. Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil. *Am J Cardiol* 1983;51:1386-1391.
- 197) Cannon RO, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watson RM, Epstein SE. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985;71:234-243.
- 198) Fananapazir L, McAreavey D, Epstein ND. Hypertrophic cardiomyopathy. In: *Cardiac Electrophysiology, From Cell to Bedside*. Zipes D, Jalife J (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1995, p. 769.
- 199) Schiavone WA, Maloney JD, Lever HM, Castle LW, Sterba R, Morant V. Electrophysiologic studies of patients with hypertrophic cardiomyopathy with syncope of undetermined etiology. *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:476-481.
- 200) McAreavey D, Dilsizian V, Panza J, Fananapazir L. Favorable prognosis in 88 young hypertrophic cardiomyopathy patients during therapy based on hemodynamic, electrophysiologic and thallium scintigraphy findings. *Circulation* 1993;88(suppl I):I-209 (Abstr)
- 201) Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio ALP, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990;82:1995-2002.
- 202) Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile in 78 patients. *Circulation* 1982;65:1388-1394.
- 203) McKenna WJ, Harris L, Deanfield J. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982;47:177-179.
- 204) McKenna WJ, Camm AJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989;80:1489-1492.
- 205) Maron BJ, Lipson LC, Roberts WG, Epstein SE. Malignant hypertrophic cardiomyopathy: identification of a subgroup of families with unusually frequent premature death. *Am J Cardiol* 1978;41:1133-1140.
- 206) McAreavey D, Fananapazir L. DDD pacing may obviate the need for investigation of symptoms of impaired consciousness in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90(suppl I):I-443(abstr).
- 207) Borggreffe M, Schwammenthal E, Block M, Schulte HD. Pre and postoperative electrophysiologic findings in survivors of cardiac arrest and hypertrophic cardiomyopathy undergoing myectomy. *Circulation* 1993;88(suppl I): I-210 (abstr).
- 208) Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: A longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1279-1285.



- 209) Ohtani K, Yutani C, Nagata S. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1162-1169.
- 210) Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A prospective study. *Am J Cardiol* 1981;48:252-257.
- 211) Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB et al. Electrophysiological abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989;80:1259-1268.
- 212) Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol* 1979;43:1242-4.
- 213) Tuccillo B, Fraser AG. Pulmonary venous flow. In: Sutherland GR, Roelandt RTC, Fraser AG, Anderson RH, ed. *Transesophageal Echocardiography in clinical practice*, Gower Medical Publishing, 1990: 5.1-5.18.
- 214) Tsakiris 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;56:47-57.
- 215) Efthimiadis G, Parharidis G, Gemitzis K, Nouskas I, Karvounis H, Styliadis I, Louridas G. Doppler echocardiographic evaluation of right ventricular diastolic function in isolated valvular aortic stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease* 1999;8:261-269.
- 216) Spirito P, Maron BJ, Chiarella F. Diastolic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to magnitude of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1985;72:310-16.
- 217) Thompson DS, Naqvi N, Juul SM. Effects of propranolol on myocardial oxygen consumption, substrate extraction and hemodynamics in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980;44:488-98.
- 218) Pasternac A, Noble J, Streulens Y, Elie R, Henschke C, Bourassa MG. Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries. *Circulation* 1982;65:778-89.
- 219) Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545-57.
- 220) Maron BJ, Anan TJ, Roberts WC. Quantitative analysis of distribution of cardiac muscle disorganization in the left ventricular wall of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981;63:882-94.
- 221) Fujiwara H, Hoshino T, Yamana K. Number and site of myocytes and amount of interstitial space in ventricular septum and in the left ventricular free wall in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983;52:818-23.
- 222) Keren G, Maron BJ. Patterns of pulmonary venous and transmitral flow velocity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:494-502.
- 223) Torrecilla EG, Garcia Fernandez MA, Bueno H, Moreno M, Delcan JL. Pulmonary venous flow in hypertrophic cardiomyopathy as assessed by the transoesophageal approach. *Eur Heart J* 1999;20:293-302.
- 224) Brutsaert DL, Housmans PR, Goethals MA. Dual control of relaxation. Its role in the ventricular function in the mammalian heart. *Circ Res* 1980;47:637-52.

