

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ  
ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑΣ  
ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΜΕ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥΣ  
ΔΕΙΚΤΕΣ. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ «ΚΟΡΙΝΘΟΣ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΜΠΑΧΑΡΑ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ**

**ΑΘΗΝΑ  
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2020**

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ**  
**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ**  
**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**  
**Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Μπαχάρα Αικατερίνης**

**Εξεταστική Επιτροπή**

- Τούσουλης Δημήτριος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούτουζας Κωνσταντίνος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας. Μπαχάρα Αικατερίνης, συνεδρίασε σήμερα ...../...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κας. Μπαχάρα Αικατερίνης με τίτλο **«ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΜΕ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ «ΚΟΡΙΝΘΟΣ»** είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους ..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης(Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους ..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

**Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής**

- |                                  |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| • Τούσουλης Δημήτριος, Επιβλέπων | (Υπογραφή)_____ |
| • Κυρίτση Ελένη                  | (Υπογραφή)_____ |
| • Τούτουζας Κωνσταντίνος         | (Υπογραφή)_____ |

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστώ θερμά τον κ. Οικονόμου Ευάγγελο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του, την επιμονή του, το αμείωτο ενδιαφέρον του, τη συμπαράστασή του, τη συνεχή του υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την ερευνητική ομάδα με την οποία ολοκληρώσαμε τη συλλογή, αξιολόγηση και ανάλυση των δεδομένων πάνω στα οποία βασίστηκε η παρούσα εργασία.

Θερμές ευχαριστίες στην Καθηγήτρια κα Κυρίτση, με την σημαντική συνδρομή της οποίας ολοκληρώθηκε η διπλωματική εργασία. Οι καίριες παρατηρήσεις της απεδείχθησαν πολύ σημαντικές τόσο για την παρούσα εργασία, όσο και για μελλοντικές επιστημονικές εργασίες.

Θα ήθελα να απευθύνω, επίσης, ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Τούσουλη, καθώς μου έδωσε την ευκαιρία να συνεργαστώ με αξιόλογους επιστήμονες και να συμμετέχω στο ερευνητικό έργο της Α Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Τούτουζα, υπευθύνου του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, μέσω του οποίου μου δόθηκε η ευκαιρία να εξελιχτώ επιστημονικά.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                                                            |                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....</b>                                                                                 | <b>6</b>                                       |
| <b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>                                                                                  | <b>9</b>                                       |
| <b>ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ.....</b>                                                            | <b>10</b>                                      |
| Παθοφυσιολογία .....                                                                                       | 10                                             |
| Φυσιολογία του μυοκαρδιακού ιστού.....                                                                     | 10                                             |
| LVH σε κυτταρικό επίπεδο .....                                                                             | 11                                             |
| LVH σε γονιδιακό επίπεδο .....                                                                             | 12                                             |
| LVH και εξωκυττάριος ιστός.....                                                                            | 13                                             |
| Κατηγοριοποίηση της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της (ΑΡ) κοιλίας.....                                       | 13                                             |
| Αιτιολογική ταξινόμηση LVH .....                                                                           | <b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b> |
| Άσκηση.....                                                                                                | 15                                             |
| Κύηση.....                                                                                                 | 16                                             |
| Αναιμία .....                                                                                              | 17                                             |
| Παιδική ηλικία.....                                                                                        | 18                                             |
| Στένωση αορτικής βαλβίδας- AoS .....                                                                       | 19                                             |
| Αρτηριακή υπέρταση.....                                                                                    | 19                                             |
| Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM).....                                                                     | 22                                             |
| Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (MR) .....                                                                 | 22                                             |
| Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας (AoR).....                                                                    | 23                                             |
| Μεσοκοιλιακή επικοινωνία.....                                                                              | 23                                             |
| Διηθητικοί νόσοι μυοκαρδίου .....                                                                          | 25                                             |
| <b>ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ .....</b>                                                                        | <b>27</b>                                      |
| Ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες υπερτροφίας (LVH) .....                                                      | 27                                             |
| Υπερηχογραφική εκτίμηση της μάζας της (ΑΡ) κοιλίας .....                                                   | 33                                             |
| Μαγνητική καρδιάς και υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας.....                                         | 37                                             |
| Κλινική επίδραση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας .....                                               | 38                                             |
| Διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης..... | 38                                             |
| Συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης.....       | 41                                             |
| Πρόγνωση της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας.....                                         | 43                                             |
| Υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας και αρρυθμογένεση.....                                             | 44                                             |

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.....                                               | 45 |
| LVH και αρρύθμιστη αρτηριακή πίεση-θεραπευτικές παρεμβάσεις.....                                                           | 48 |
| LVH και βαλβιδοπάθειες- θεραπευτικές παρεμβάσεις.....                                                                      | 49 |
| LVH και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια .....                                                                                  | 49 |
| <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....                                                                                                  | 52 |
| <b>ΣΚΟΠΟΣ</b> .....                                                                                                        | 53 |
| <b>ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ</b> .....                                                                                             | 53 |
| Δείγμα της μελέτης .....                                                                                                   | 53 |
| Κριτήρια αποκλεισμού .....                                                                                                 | 53 |
| Μεθοδολογία .....                                                                                                          | 53 |
| Κλινικές και ανθρωπομετρικές μετρήσεις .....                                                                               | 54 |
| Ηλεκτροκαρδιογραφικές μετρήσεις .....                                                                                      | 54 |
| Διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη .....                                                                                  | 55 |
| <b>ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b> .....                                                                                            | 56 |
| <b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....                                                                                                  | 58 |
| Περιγραφικά αποτελέσματα .....                                                                                             | 58 |
| Στατιστική ανάλυση με βάση την παρουσία υπερτροφίας αριστερής κοιλίας ..... <b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b> |    |
| Στατιστική ανάλυση σύγκρισης συγκεντρικής και έκκεντρης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας .....                            | 60 |
| <b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....                                                                                                  | 70 |
| <b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....                                                                                                      | 71 |
| <b>ABSTRACT</b> .....                                                                                                      | 73 |

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ECG: ηλεκτροκαρδιογράφημα  
LVH: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας  
BSA: δείκτης μάζας σώματος  
e LVH: έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας  
c LVH: συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας  
AR: ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας  
DCM: διατατική μυοκαρδιοπάθεια  
HCM: υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια,  
HFrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης  
HFpEF: καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης  
MR: ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας  
RCM: περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια  
AoS: στένωση αορτικής βαλβίδας  
VSD: έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος  
HKΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα  
LA: αριστερός κόλπος  
LBBB: αποκλεισμός αριστερού σκέλους  
LVIDD : διάμετρος της αριστερής κοιλίας στην διαστολή  
PWTD : πάχος οπίσθιου τοιχώματος στην διαστολή  
IVSTD : πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος στην διαστολή  
LV: αριστερή κοιλία  
EF: κλάσμα εξώθησης  
BNP: νατριουρητικό πεπτιδίο  
CMD: μικροαγγειακή στηθάγχη  
VT: κοιλιακή ταχυκαρδία  
VF: κοιλιακή μαρμαρυγή  
ICD: απινιδωτής  
SCD: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος  
α –MEA: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης  
SL: Sokolow-Lyon  
AUC: διάστημα κάτω από την καμπύλη  
SE: στατιστικό λάθος

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ορίζεται ως η πάχυνση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας ως απάντηση σε διάφορους παράγοντες που προκαλούν αύξηση του μυοκαρδιακού έργου. Η διάγνωση γίνεται αρχικά με ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες και η επιβεβαίωση τίθεται με την διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη και την μαγνητική καρδιάς. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας συνδέεται με καρδιαγγειακά συμβάματα και αποτελεί ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου ανάμεσα στους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία κ.α.) για καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Η μελέτη Life έδειξε πως υπερτασικοί ασθενείς με ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια επιβεβαίωσης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (Cornell product ή Sokolow-Lyon criteria), που έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή που οδήγησε σε ηλεκτροκαρδιογραφική βελτίωση των δεικτών υπερτροφίας συσχετίστηκαν με χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας ανεξάρτητα από την αγωγή που έλαβαν και την καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Παράλληλα, η μελέτη Life εξέτασε την προγνωστική επίδραση της «θεραπείας» της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας με βάση υπερηχογραφικά ευρήματα. Η υποανάλυση αυτή είχε τα ίδια αποτελέσματα με την ηλεκτροκαρδιογραφική εκτίμηση και τη συσχέτιση της μείωσης της καρδιαγγειακής μάζας με την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνησιμότητας ανεξάρτητα από την επίτευξη του στόχου χαμηλής αρτηριακής πίεσης και της λαμβανόμενης αγωγής [1].

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την μελέτη «Κορινθία» που διεξήχθη στην Κόρινθο την περίοδο από τον Οκτώβρη 2015 έως τον Φεβρουάριο 2017. 2.043 μόνιμοι κάτοικοι της Κορίνθου μέσης ηλικίας και μεγαλύτερης (>40 χρονών) συμμετείχαν εθελοντικά.

**Σκοπός** της μελέτης από το δείγμα αυτό είναι η σύγκριση της ευαισθησίας και της ειδικότητας των ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών συγκεντρικής και έκκεντρης υπερτροφίας. Σε όλους τους συμμετέχοντες διεξήχθη σε κατάλληλα διαμορφωμένο χώρο ηλεκτροκαρδιογράφημα 12-απαγωγών και διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη. Όλα τα δεδομένα καταχωρηθήκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων για τη στατιστική επεξεργασία. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS (version 25.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), ενώ ως προς την

ανάλυση των δεδομένων για τις ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές μέθοδοι (t-test), ενώ για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή μη παραμετρικές μέθοδοι (x<sup>2</sup>-tests).

Συμπερασματικά, ύστερα από ανάλυση των δεδομένων και σύγκριση επτά διαφορετικών ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας προέκυψε ότι για την συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας το κριτήριο Cornell voltage και product έχει την υψηλότερη ευαισθησία, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας, δείκτη μάζας σώματος και παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ενώ αντίστοιχα για την έκκεντρη υπερτροφία καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια το κριτήριο Framingham. Η διάκριση των δύο υποτύπων της υπερτροφίας έχει προγνωστική αξία αρχικά γιατί διαφορετικά παθοφυσιολογικά μονοπάτια οδηγούν στην συγκεντρική υπερτροφία και άλλα στην έκκεντρη με αποτέλεσμα να διαφέρει ο στόχος σε κάθε τύπο. Επιπλέον, η συγκεντρική υπερτροφία έχει συσχετιστεί με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από ότι η έκκεντρη υπερτροφία. Πιθανοί λόγοι είναι η μειωμένη αποδοτικότητα της καρδιάς ή η μειωμένη αιμάτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων στην συγκεντρική υπερτροφία τοιχωμάτων. Αντίθετα, στην έκκεντρη υπερτροφία τοιχωμάτων βάση του νόμου του La Place υπάρχει αυξημένη τοιχωματική τάση, χωρίς επίδραση στην μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου που παρατηρείται στην συγκεντρική [2]. Από τα ανωτέρω συνάγεται το συμπέρασμα πως η στρατηγική θεραπείας της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και της πρόληψης του καρδιαγγειακού θανάτου είναι ανάλογη του υποτύπου.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ**

### **Ορισμός**

Ο όρος αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας αναφέρεται στη διεργασία εκείνη κατά την οποία το μέγεθος, το σχήμα αλλά και η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας εκτρέπονται του φυσιολογικού κάτω από την επίδραση μηχανικών, νευροορμονικών ακόμη και γενετικών παραγόντων. Η αναδιαμόρφωση μπορεί να αποτελεί μια προσαρμοστικού τύπου διαδικασία, ως απότοκο της φυσιολογικής ενηλικίωσης του οργανισμού, της άσκησης, της κυήσεως ή της αναιμίας, όμως καθίσταται παθολογική σε καταστάσεις όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, διάφορες μυοκαρδιοπάθειες (π.χ. υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια) καθώς και σε συνθήκες παθολογικής φόρτισης της αριστερής κοιλίας όπως στην αρτηριακή υπέρταση και διάφορες βαλβιδοπάθειες (φόρτιση πίεσης ή φόρτιση όγκου).

Επί ισομετρικής φόρτισης πίεσεως επέρχεται συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με αύξηση της μάζας του συνολικού μυοκαρδίου ή των υγιών τμημάτων του, προβολή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τη δεξιά κοιλία, διαστολική δυσλειτουργία και επηρεασμός του επιμήκους άξονος και του τύπου της συστροφής. Επί ισοτονικής φόρτισης όγκου επισυμβαίνει αύξηση του όγκου της κοιλίας, έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας δηλαδή, με επακόλουθη τροποποίηση της γεωμετρίας των θηλοειδών μυών και ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας [2].

### **Παθοφυσιολογία**

#### **Φυσιολογία του μυοκαρδιακού ιστού**

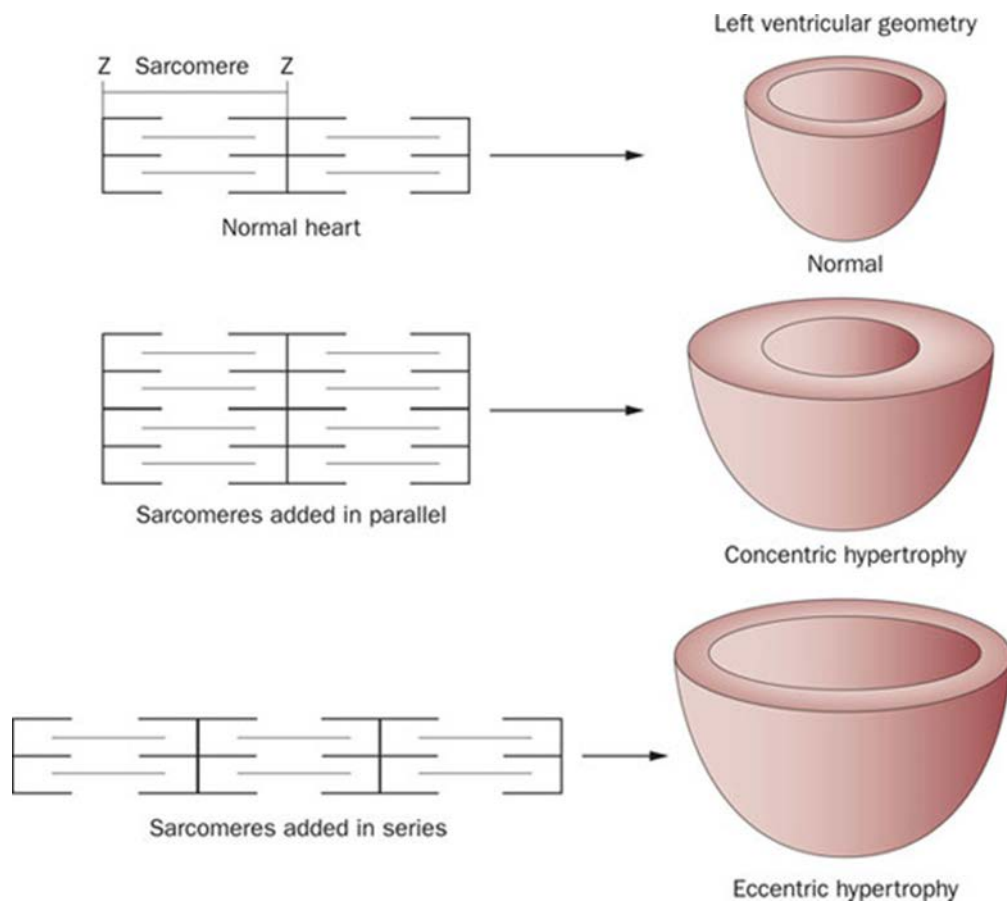
Το μυοκάρδιο αποτελείται κατά κύριο λόγο από τα καρδιακά μυοκύτταρα τα οποία αν και συνιστούν μόλις το 25% περίπου του συνολικού αριθμού κυττάρων στην καρδιά, καταλαμβάνουν το 90% του όγκου του μυοκαρδίου. Το υπόλοιπο 75% είναι ενδοθηλιακά κύτταρα, σχετιζόμενα κυρίως με το πλούσιο τριχοειδικό δίκτυο του μυοκαρδίου, και ινοβλάστες. Το τρίτο μέρος είναι κολλαγόνο το οποίο είναι η βασική δομική πρωτεΐνη της καρδιάς καθώς και λίγα φλεγμονώδη κύτταρα. Τέλος, εκτός από το εργατικό-λειτουργικό μυοκάρδιο, στην καρδιά υπάρχουν και εξειδικευμένα διεγερτικά και αγωγικά κύτταρα τα οποία συμμετέχουν στον καθορισμό της συχνότητας και του ρυθμού της καρδιακής λειτουργίας [3]. Τα εξειδικευμένα κύτταρα του μυοκαρδίου, τα μυοκύτταρα, απαρτίζονται από τέσσερα

κύρια στοιχεία: (1) μία σύμπλοκη κυτταρική μεμβράνη (σαρκείλημα) και τους σωληνίσκους T, (2) το σαρκοπλασματικό δίκτυο που έχει σαν βασική λειτουργία τη διαχείριση και αποθήκευση ασβεστίου, (3) τα συσταλτά στοιχεία, (4) τα μιτοχόνδρια που αποτελούν το 23% του κυτταρικού όγκου και στα οποία στηρίζεται ο αερόβιος μεταβολισμός του μυοκαρδίου και (5) τον πυρήνα [4]. Η συσταλτή μονάδα του μυοκαρδίου είναι το σαρκομερίδιο το οποίο αποτελείται από πρωτεϊνικούς σχηματισμούς παράλληλα διατεταγμένων παχιών νηματίων μυοσίνης και λεπτών νηματίων που περιέχουν ακτίνη. Επίσης, τα σαρκομερίδια περιέχουν ρυθμιστικές πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη συστολή και τη χάλαση του μυοκαρδιακού κυττάρου μέσω αλληλεπίδρασης με την ακτίνη-μυοσίνη και ονομάζονται τροπονίνη I,C,T και τροπομυοσίνη [5].

### **LVH σε κυτταρικό επίπεδο**

Τα μυοκαρδιακά κύτταρα των ενηλίκων θεωρούνται πλήρως διαφοροποιημένα που έχουν απολέσει την ικανότητα κυτταρικής διαίρεσης. Δυνητικά μιτογόνα ερεθίσματα μπορούν όμως να τους προκαλέσουν υπερτροφία και αύξηση της μυϊκής τους μάζας [6]. Το αυξημένο μηχανικό φορτίο που ασκείται στο μυοκάρδιο είτε λόγω υπερφόρτωσης πίεσης είτε όγκου είτε ενισχυμένων τροφικών σημάτων όπως συμβαίνει στον υπερθυρεοειδισμό, αυξάνει τον ρυθμό πρωτεϊνικής σύνθεσης. Έτσι, αυξάνεται ο αριθμός των πρωτεϊνών, ο αριθμός των σαρκομεριδίων και των μιτοχονδρίων με αποτέλεσμα έτσι το μυοκαρδιακό κύτταρο να αυξάνεται σε διαστάσεις και μάζα και κατ' επέκταση και το μέγεθος της καρδιάς [7]. Στην υπερφόρτωση πίεσης (πχ στένωση αορτικής βαλβίδας, υπέρταση) τα σαρκομερίδια διατάσσονται παράλληλα προς τους μακρούς άξονες των κυττάρων και συνεπώς παρατηρείται αύξηση της διατομής των μυοκυττάρων και συγκεντρική υπερτροφία [6]. Με βάση τον νόμο του Laplace ( $\text{wall stress} = \text{pressure} \times \text{radius} / 2 \times \text{wall thickness}$ ), η τοιχωματική τάση είναι ανάλογη των ενδοκοιλοτικών πιέσεων και διαστάσεων και έχει αντίστροφη σχέση με το πάχος τοιχώματος [7]. Συνεπώς, αύξηση των πιέσεων εντός των καρδιακών κοιλοτήτων θα οδηγήσει σε υπερτροφία τοιχωμάτων, αποτελώντας συνεπώς έναν σημαντικό προσαρμοστικό παράγοντα μείωσης του τοιχωματικού στρες και διατήρησης της καρδιακής παροχής εντός φυσιολογικών ορίων [8]. Από την άλλη, η υπερφόρτωση όγκου δημιουργεί ένα άλλο πρότυπο με αύξηση του μήκους (πλάτους) των κυττάρων.

Επομένως, υπερτροφία. αυξημένου όγκου χαρακτηρίζεται από διάταση με αυξημένη διάμετρο της καρδιάς (έκκεντρη υπερτροφία) [9] (εικόνα 1).



**Εικόνα 1** Συγκεντρική και έκκεντρη υπερτροφία

#### **LVH σε γονιδιακό επίπεδο**

Η αυξημένη τοιχωματική τάση και η υπερφόρτωση πίεσης προκαλεί αλλαγές σε επίπεδο μεταγραφικό και γονιδιακό. Σε παρατεταμένη αιμοδυναμική επιβάρυνση, παρατηρείται επανέκφραση ενός τύπου πρωτεϊνικής σύνθεσης ανάλογου με εκείνον που παρατηρείται σε εμβρυικό επίπεδο και περιλαμβάνει τα εξής γονίδια: (1) γονίδια που τροποποιούν τους παράγοντες σύνθεσης και ρύθμισης, (2) γονίδια που τροποποιούν το ενεργό μεταβολισμό και (3) γονίδια που κωδικοποιούν τα ορμονικά μονοπάτια (πχ το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο) [10]. Επιπλέον, παρατηρείται έκφραση και σε άλλα γονίδια που τροποποιούν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Na,Ca μέσω επίδρασης στους κυτταρικούς διαύλους μεταφοράς. Παρόλο που είναι γνωστό ότι η αυξημένη τοιχωματική πίεση επιδρά πάνω στα κύτταρα, ο μηχανισμός όμως σε κυτταρικό επίπεδο που οδηγεί σε ενδοκυττάρια μεταφορά σημάτων και γονιδιακή ρύθμιση και υπερτροφία δεν είναι

απόλυτα καθορισμένος [11]. Οι ιντεγκρίνες αποτελούν τις κύριες διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που διευκολύνουν την «επικοινωνία» του εξωκυττάριου ιστού με το εσωτερικό του κυττάρου [12]. Ο εξωκυττάριος ιστός εκτός από την δομική στήριξη του κυττάρου διαδραματίζει κύριο ρόλο στην μεταφορά σημάτων μέσω πολλαπλών κινασών οι οποίες είναι υπεύθυνες για την κυτταρική υπερτροφία, στην οποία και παρατηρούνται αλλαγές στην έκφραση τους [13]. Εν συνεχεία, τα σήματα αυτά μεταφέρονται ενδοκυττάρια μέσω επιστράτευσης G-πρωτεϊνών και νευροορμονών όπως η αγγειοτενσίνη II και η ενδοθηλίνη 1 [14].

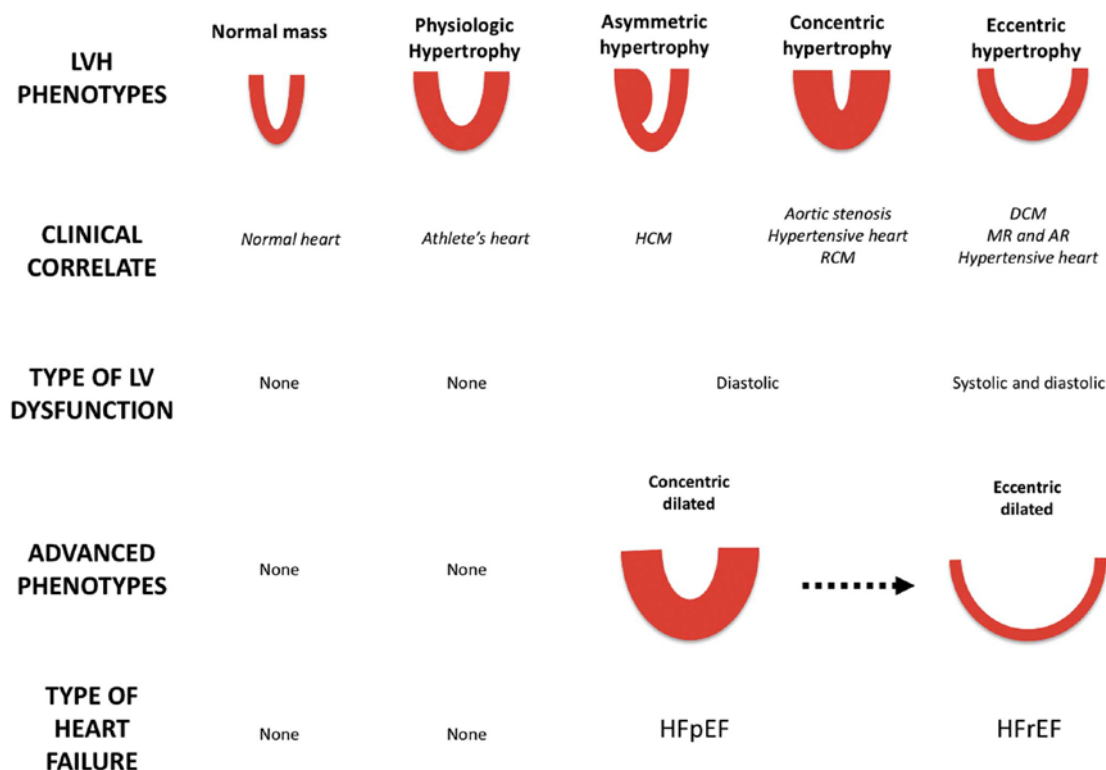
### **LVH και εξωκυττάριος ιστός**

Η υπερφόρτωση πίεσης στο μυοκάρδιο εκτός από την υπερτροφία των μυοκυττάρων μέσω των προαναφερθέντων μηχανισμών ασκεί επίδραση και στον εξωκυττάριο ιστό. Έτσι, παρατηρείται εναπόθεση ινώδους ιστού (κυρίως κολλαγόνο τύπου I,III,IV και λιγότερο ελαστίνης και λαμινίνης) με αποτέλεσμα διάμεσο οίδημα, μειωμένη πυκνότητα τριχοειδών και αυξημένη απόσταση μεταξύ των τριχοειδών [15]. Επομένως, η γεωμετρία, η δομή και η σύσταση (μυοκύτταρα και εξωκυττάρια θεμέλια ουσία) της υπερτροφικής καρδιάς δεν είναι φυσιολογική. Η καρδιακή υπερτροφία αντιπροσωπεύει μία λεπτή ισορροπία ανάμεσα στα προσαρμοστικά χαρακτηριστικά (νέα σαρκομερίδια) και στις δυνητικά επιβλαβείς δομικές, βιοχημικές και μοριακές μεταβολές (εναπόθεση ινώδους ιστού). Συνεπώς, στα τελικά στάδια η ισορροπία αυτή χάνεται, η υπερτροφία είναι επιβλαβής για το μυοκάρδιο αφού δεν καλύπτονται οι μεταβολικές του ανάγκες λόγω ανεπαρκούς αγγείωσης, σταδιακά εξελίσσεται σε διαστολική δυσλειτουργία, μείωση της καρδιακής παροχής, καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο θάνατο [6].

### **Κατηγοριοποίηση της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της (ΑΡ) κοιλίας**

Η LVH διακρίνεται σε φυσιολογική και παθολογική με βάση τον εκλυτικό παράγοντα. Φυσιολογική LVH παρατηρείται σε καταστάσεις όπως η εντατική φυσική άσκηση, η αναιμία, η κύηση και θεωρείται μια καλοήθης προσαρμοστική δομική αλλαγή του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας η οποία δύναται να οπισθοχωρήσει, όταν μειωθεί ή διακοπεί η φυσική δραστηριότητα και διορθωθεί η αναιμία. Παθολογική LVH προκαλείται σε συνθήκες όπως η στένωση της αορτικής βαλβίδας, η υπέρταση, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η ανεπάρκεια μιτροειδούς και συγγενείς καρδιακές νόσους και είναι μια εξελικτική νόσος η οποία

στα τελικά στάδια μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια [16].



**Εικόνα 2** Κατηγοριοποίηση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και πρόγνωση

AR: ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, DCM: διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, HCM: υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, HFpEF: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, HFrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, MR: ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, RCM: Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια

**Πίνακας 1** Αιτιολογική ταξινόμηση LVH

| ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ LVH | ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ LVH           |
|-----------------|--------------------------|
| Άσκηση          | ΑoS                      |
| Κύηση           | Αρτηριακή υπέρταση       |
| Αναιμία         | HCM                      |
| Παιδική ηλικία  | MR                       |
|                 | AR                       |
|                 | Μεσοκοιλιακή επικοινωνία |
|                 | Διηθητικοί νόσοι         |

ΑoS: στένωση αορτικής βαλβίδας, HCM: υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, MR: ανεπάρκεια μιτροειδούς, AR: ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας

## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ LVH

### Άσκηση

Αθλητική καρδιά χαρακτηρίζεται η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας με πάχυνση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας και αύξηση των διαστάσεων των κοιλοτήτων ως αποτέλεσμα της έντονης άθλησης [17]. Πάχυνση τοιχώματος 10-11mm θεωρείται φυσιολογικό, 12-16mm (γκρίζα ζώνη) παρατηρείται σε αθλητές μεγάλης έντασης-αντοχής, ενώ >16mm είναι παθολογικό και κρίνεται απαραίτητο να γίνει διαφορική διάγνωση με HCM (υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια). Η LVH στους αθλητές επηρεάζεται από δημογραφικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνότητα και φυσικά το είδος άθλησης [18].

- Ως προς το φύλο, η πλειοψηφία είναι άντρες και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες έχουν χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούντων ανδρογόνων, μικρότερη σωματική διάπλαση (και μάζα σώματος) και μικρότερο απόλυτο όγκο καρδιακής παροχής και αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια της άσκησης [19].
- Ως προς την ηλικία, σπάνια παρατηρείται LVH σε ηλικίες <16 ετών λόγω κυρίως της μικρότερης έντασης άθλησης που ασκούν για μικρό χρονικό διάστημα [19].
- Ως προς την εθνότητα, έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες πως γενετικό αίτιο είναι εκείνο που κάνει τους μαύρους αθλητές πιο επιρρεπείς σε προσαρμοστική αναδιαμόρφωση της καρδιάς στα πλαίσια της έντονης άσκησης [20].
- Ως προς το είδος άθλησης, οι αθλητές διακρίνονται σε: δυναμικής-αντοχής άσκηση (π.χ. τρέξιμο), στατική-ισομετρική άσκηση (π.χ. άρση βαρών) και ο συνδυασμός δυναμικής και στατικής άσκησης (π.χ. κωπηλασία, ποδηλασία) [21]. Οι δρομείς αναπτύσσουν LVH και αυξημένες διαστάσεις κοιλοτήτων (έκκεντρη υπερτροφία) λόγω προσαρμογής της καρδιάς στις αυξημένες πιέσεις και στον αυξημένο όγκο (αύξηση της καρδιακής παροχής πάνω από 40L/min). Σε αθλητές άρσης βαρών παρατηρείται μεγαλύτερη πάχυνση τοιχωμάτων με μικρή αύξηση των κοιλοτήτων στα πλαίσια αυξημένων πιέσεων που ασκούνται σε υψηλής αντίστασης άσκηση (συγκεντρική υπερτροφία). Αντίθετα, οι κωπηλάτες έχουν για μεγάλο χρονικό διάστημα πολύ αυξημένες πιέσεις και μεγάλους όγκους, με αποτέλεσμα τα

μεγαλύτερα ποσοστά «αθλητικής καρδιάς» να παρατηρούνται σε εκείνους. Από την άλλη αθλήματα όπως ράγκμπι, χόκεϊ, ποδόσφαιρο που περιλαμβάνουν προγράμματα μικτά αντοχής και δύναμης εμφανίζουν αθλητές με μέτρια επηρεασμένων διαστάσεων ΑΚ, με απόλυτες διαστάσεις που υπερβαίνουν λίγο τα ανώτερα φυσιολογικά. Τέλος, αθλήματα δεξιοτήτων και τεχνικής (γκολφ, ιστιοπλοΐα, ιππασία) δημιουργούν ελάχιστη ή καθόλου αναδιαμόρφωση στην καρδιά. Η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας είναι δυναμικής φύσεως και μπορεί να εμφανίζεται προοδευτικά μετά την έναρξη έντονης άσκησης. Οι αλλαγές αυτές είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή της άσκησης και είναι πολύ εντυπωσιακές σε αθλητές αντοχής. Η προσαρμογή του αριστερού κόλπου αποτελεί ένα ακόμη χαρακτηριστικό της αθλητικής καρδιάς, συνήθως εμφανιζόμενο σε αθλητές που συνδυάζουν στην άσκησή τους χαρακτηριστικά αερόβιας και αναερόβιας άθλησης (π.χ. κωπηλάτες). Εξηγείται κατά βάση από τη συνυπάρχουσα αύξηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας και την υπερφόρτιση όγκου. Αυξημένη εγκάρσια διάμετρος αριστερού κόλπου (>40 mm) παρατηρείται στο 20% και πολύ αυξημένη(>45 mm) στο 2% αθλητών. [22].

## **Κύηση**

Η κύηση προκαλεί σημαντικές και συνήθως αναστρέψιμες μεταβολές στο καρδιαγγειακό σύστημα της γυναίκας. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συμβαίνουν οι εξής αιμοδυναμικές μεταβολές: 1) αύξηση έργου όπως συμβαίνει σε αθλητές αντοχής, 2) αλλαγή στο κυκλοφορικό σύστημα που θυμίζει μεγάλη αρτηριοφλεβώδη επικοινωνία και 3) αιμοδυναμική κατάσταση ανάλογη της καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής. Φυσιολογικά η καρδιά ανταποκρίνεται σε αυτές τις αλλαγές με υπερτροφία των τοιχωμάτων της καθώς και με δημιουργία νέας μικροκυκλοφορίας [23]. Παράλληλα, παρατηρούνται και ορμονολογικές αλλαγές που συντελούν στην προσαρμοστική αναδιαμόρφωση της καρδιάς. Τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων διεγείρουν την παραγωγή ρενίνης η οποία ενεργοποιεί τον άξονα ρενίνης-ANGII-αλδοστερόνης οδηγώντας σε κατακράτηση ύδατος και άλατος στον εξωκυττάριο κυρίως χώρο. Η αύξηση από την άλλη της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης και της προλακτίνης προάγουν την ερυθροποίηση και την αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων. Συνεπώς, οι ορμόνες του φύλου κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγούν στην LVH και στην



αύξηση των διαστάσεων των κοιλοτήτων μέσω αύξησης του κυκλοφορούντος όγκου αίματος κατά 40% [24]. Τέλος, μελέτες έχουν αποδείξει πως σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση της καρδιάς διαδραματίζουν τα micro-RNAs μέσω ρύθμισης της έκφρασης γονιδίων που οδηγούν στην υπερτροφία τοιχωμάτων καθώς και το σύστημα ubiquitin-proteasome μέσω της απομάκρυνσης μη καλώς λειτουργούντων πρωτεϊνών που συντίθενται στην καρδιά ιδιαίτερα στον υπερτροφικό καρδιακό μυ [25, 26]. Οι αλλαγές αυτές που συμβαίνουν στην καρδιά της γυναίκας είναι ανάλογες με εκείνες που συμβαίνουν σε ένα αθλητή, με εξαίρεση το ορμονολογικό μονοπάτι, και αποτελούν προσαρμοστικοί μηχανισμοί προστασίας, υποστρέφοντας μετά το πέρας της κύησης χωρίς να προκαλούν μακροχρόνια δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [27].

### **Αναιμία**

Η οξυγόνωση των ιστών και οργάνων εξαρτάται από τρεις παράγοντες: 1)αιμοδυναμικούς π.χ. η καρδιακή παροχή, 2)την συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και 3)την εξαγωγή οξυγόνου στους ιστούς [28].

Συνεπώς αιμοδυναμικοί και μη προσαρμοστικοί μηχανισμοί ενεργοποιούνται σε περιπτώσεις αναιμίας. Στους μη αιμοδυναμικούς μηχανισμούς συμπεριλαμβάνεται η αύξηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης η οποία με τη σειρά της διεγείρει την ερυθροποίηση άρα και την αύξηση των κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων και του εξωκυττάρου όγκου. Από την άλλη, οι αιμοδυναμικοί προσαρμοστικοί μηχανισμοί είναι οι εξής: α) μείωση των περιφερικών αντιστάσεων άρα και του μεταφορτίου της καρδιάς, β) αύξηση του προφορτίου μέσω αύξησης της φλεβικής επιστροφής και γ) ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και ινοτρόπων παραγόντων τα οποία οδηγούν σε αύξηση του έργου της (ΑΡ) κοιλίας [29].

Άρα από τα ανωτέρω, συνάγεται το συμπέρασμα ότι σε μια χρόνια αναιμία υπάρχει υπερφόρτωση όγκου και αυξημένο έργο στην καρδιά η οποία οδηγείται σε αναδιαμόρφωση τόσο των κοιλοτήτων της όσο και των τοιχωμάτων. Υπάρχει δηλαδή αιτιολογική και αναλογική σχέση αναιμίας και υπερτροφίας τοιχωμάτων της (ΑΡ) κοιλίας [30]. Η προσαρμοστική αυτή αναδιαμόρφωση της καρδιάς υποστρέφει εφόσον επρόκειτο για αναιμία που διορθώνεται χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες. Αυτό βέβαια δεν ισχύει σε περιπτώσεις όπου η αναιμία συνδέεται με παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η χρόνια νεφρική νόσος ή ο διαβήτης όπου

εκτός από την υπερτροφία των μυοκυττάρων υπάρχει παράλληλα εναπόθεση ινώδους ιστού η οποία θα οδηγήσει τελικά σε διαστολική δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια [31].

### **Παιδική ηλικία**

Κατά την εμβρυική ζωή η καρδιά αναπτύσσεται μέσω αύξησης του αριθμού των μυοκαρδιακών κυττάρων (υπερπλασία). Μετά την γέννηση η υπερπλασία των κυττάρων συνεχίζεται για ακόμη 3 μήνες [32]. Έπειτα, οι μιτωτικοί μηχανισμοί δεν επιδρούν στην καρδιά η οποία εξελικτικά οδηγείται σε αύξηση του μεγέθους των ήδη υπαρχόντων μυοκυττάρων (υπερτροφία). Συνεπώς, η υπερτροφία αποτελεί πρωταρχικό μηχανισμό αύξησης της μυοκαρδιακής μάζας από την βρεφική-παιδική ηλικία έως και την εφηβεία αποτελώντας μια φυσιολογική διαμόρφωση της καρδιάς [37].

## **ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ LVH-ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΠΙΕΣΗΣ**

### **Στένωση αορτικής βαλβίδας- AoS**

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή βαλβιδική νόσο των ενήλικων στην Αμερική, με επίπτωση >4% σε ηλικίες άνω των 75 ετών [33]. Επρόκειτο για εκφυλιστική νόσο που αναπτύσσεται σταδιακά και επιταχύνεται από παράγοντες όπως είναι η ηλικία., η υπέρταση, η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου, το κάπνισμα και η υπερλιπιδαιμία. Η αριστερή κοιλία προσαρμόζεται στην αυξημένη συστολική πίεση που προκαλεί η βαλβιδική αυτή νόσος με υπερτροφία των τοιχωμάτων της (συγκεντρική υπερτροφία) [34].

Στα αρχικά στάδια έχουμε υπερτροφία των μυοκυττάρων με πολλαπλασιασμό των σαρκομερίων εν παραλλήλω με αποτέλεσμα η αναδιαμόρφωση αυτή της καρδιάς να είναι ωφέλιμη και να διατηρείται το κλάσμα εξώθησης φυσιολογικό [35]. Εξελικτικά όμως, παρατηρείται εναπόθεση κολλαγόνου, έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διαστολική δυσλειτουργία και μειωμένη στεφανιαία ροή ανά γραμμάριο καρδιακού μυός με απότοκο την καρδιακή ανεπάρκεια [36].

Σε κυτταρικό επίπεδο, έχει διαπιστωθεί πως διαφορετικά μονοπάτια είναι αυτά που τελικά καθορίζουν αν η υπερτροφία θα είναι επιβλαβής ή όχι για το μυοκάρδιο. Το μονοπάτι που περιλαμβάνει τη φωσφοινοσιτιδη-3-κινάση διαδραματίζει προστατευτικό και προσαρμοστικό ρόλο ενώ εκείνα που περιλαμβάνουν G-πρωτεΐνες ενισχύουν την εναπόθεση ινικής και την απόπτωση των μυοκυττάρων οδηγώντας τελικά σε συστολική δυσλειτουργία [37].

Η υπερτροφία των τοιχωμάτων είναι ανάλογη της στένωσης η οποία κρίνεται χειρουργήσιμη ή μη με βάση την ύπαρξη συμπτωματολογίας. Δεν συγκαταλέγεται στα κριτήρια επομένως η LVH, παρόλο που από μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι σε μεγάλο ποσοστό ασθενών που έχουν υπερτροφία τοιχωμάτων παρά την λύση της στένωσης έχουν σοβαρού βαθμού διαστολική δυσλειτουργία και χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης [38].

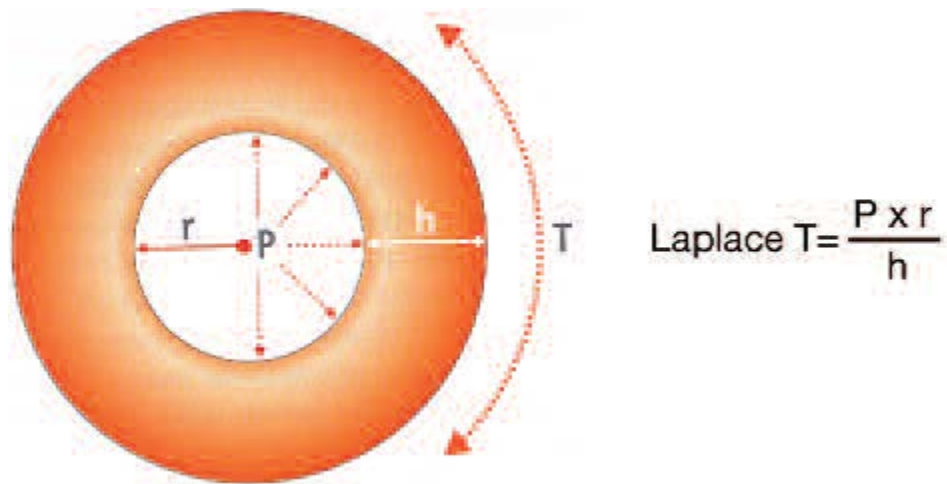
### **Αρτηριακή υπέρταση**

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μια νόσος του 25% του ενήλικου πληθυσμού με χρόνια εξελικτική πορεία ως καρδιαγγειακή νόσος η οποία στα αρχικά στάδια θεωρείται «αθώα» καταλήγοντας στη συνέχεια σε μια πολυσυστηματική νόσο που προσβάλλει όργανα στόχους (καρδιά, νεφρούς,

εγκέφαλο, αγγειακό σύστημα) εάν δεν αξιολογηθεί και δεν ρυθμιστεί επαρκώς. Πιο συγκεκριμένα η επίδραση της υπέρτασης στο καρδιαγγειακό συμπεριλαμβάνει υπερτροφία των τοιχωμάτων, διαστολική και συστολική δυσλειτουργία [39]. Η υπερτροφία τοιχωμάτων αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σε υπερτασικούς ασθενείς για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό, η καρδιακή ανεπάρκεια και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος [40].

Σε ένα αρχικό στάδιο το πάχος των τοιχωμάτων και η μάζα της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογικά. Στην συνέχεια αυξάνει το πάχος των τοιχωμάτων, ενώ η μάζα της αριστερής κοιλίας παραμένει φυσιολογική. Ακολουθεί αύξηση και της μάζας της αριστερής κοιλίας. Στο τελικό στάδιο το πάχος των τοιχωμάτων επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ η μάζα της αριστερής κοιλίας παραμένει αυξημένη λόγω διατάσεως. Η αναδιαμόρφωση αυτή της καρδιάς στα πλαίσια της αυξημένης αρτηριακής πίεσης προκαλείται από αιμοδυναμικούς και μη αιμοδυναμικούς παράγοντες. Σχετικά με τους αιμοδυναμικούς παράγοντες, η αριστερή κοιλία αυξάνει το πάχος των τοιχωμάτων της, σε μια προσπάθεια διατήρησης σταθερής της τοιχωματικής τάσης. Σε κάποια φάση, όταν η υπερτροφία δεν μπορεί να αντιρροπήσει το αυξημένο μεταφόρτιο, η τελοδιαστολική πίεση αρχίζει να αυξάνεται με τελικό αποτέλεσμα τη διάταση (έκκεντρη υπερτροφία) της κοιλίας με αποτέλεσμα την έκπτωση της λειτουργικής ικανότητάς της. Η αύξηση στις περιφερικές αντιστάσεις, αυξάνει την τοιχωματική τάση στην αριστερή κοιλία (left ventricular stress) σύμφωνα με τον νόμο του Laplace (εικόνα 3) [41].

Παράλληλα υπάρχουν όμως και άλλοι υπεύθυνοι μηχανισμοί, μη αιμοδυναμικοί οι οποίοι είναι νευροορμόνες, αυξητικοί παράγοντες καθώς και κυτοκίνες. Επρόκειτο δηλαδή για αγγειοδραστικά πεπτιδία όπως είναι η αγγειοτενσίνη II, η ενδοθηλίνη-1, η νορεπινεφρίνη και η ινσουλίνη που επιδρούν άμεσα στο μυοκάρδιο προκαλώντας υπερτροφία των μυοκυττάρων και αυξημένη εναπόθεση ινικής στον εξωκυττάριο ιστό [41].



**Εικόνα 3** Νόμος του Laplace

T: τοιχωματική τάση, P: πίεση του αίματος, r: ακτίνα της κοιλίας, h: πάχος του τοιχώματος της κοιλίας

## **ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΟΓΚΟΥ**

### **Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM)**

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι η πιο κοινή γενετική νόσος του καρδιαγγειακού συστήματος, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες των σαρκομερίων [42]. Η HCM εμφανίζεται με συχνότητα 0.2% στο γενικό πληθυσμό και χαρακτηρίζεται από πάχυνση των τοιχωμάτων σε απουσία οποιασδήποτε άλλης αιτίας που θα μπορούσε να δικαιολογήσει αυτή την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας [43].

Η καρδιακή αναδιαμόρφωση εξελίσσεται σε 3 φάσεις: 1. Προκλινική αναδιαμόρφωση, που είναι ταυτόσημη με την προκλινική διάγνωση της νόσου και αναφέρεται σε άτομα στα οποία έχει ταυτοποιηθεί η παθογόνος μετάλλαξη αλλά δεν έχουν εκδηλώσει τον φαινότυπο της νόσου, 2. Αναδιαμόρφωση της ώριμης φάσης της νόσου που περιλαμβάνει όλους τους κλασικούς φαινοτύπους της νόσου και 3. Αναδιαμόρφωση του τελικού σταδίου της νόσου και την ανάπτυξη ανευρυσμάτων της αριστερής κοιλίας. Η πάχυνση των τοιχωμάτων μπορεί να είναι συμμετρική και κυκλοτερής είτε ασύμμετρη και τοπική με πιο συχνή την πάχυνση του μεσοκοιλιακού τοιχώματος και του ελευθέρου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας [44]. Μεγάλο ποσοστό των γενετικά και κλινικά προσβεβλημένων ατόμων παραμένει αδιάγνωστο και ελεύθεροι συμπτωμάτων και επιπλοκών (αρρυθμιογόνους ατιολογίας αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, καρδιακή ανεπάρκεια λόγω συστολικής δυσλειτουργίας και απόφραξης του χώρου εξόδου, κολπική μαρμαρυγή ) [43]. Συνεπώς, επειδή οι κίνδυνοι δεν είναι αμελητέοι σε κάθε κλινική υποψία ιδιαίτερος σε αθλητές γίνεται περαιτέρω διερεύνηση με μαγνητική καρδιάς και γενετικό έλεγχο [45].

### **Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (MR)**

Η ανεπάρκεια μιτροειδούς αποτελεί μια κοινή βαλβιδική νόσο που διακρίνεται σε οξεία-χρόνια με βάση τον χρόνο εγκατάστασης και σε πρωτοπαθή-δευτεροπαθή με βάση την αιτία [5]. Στην οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς, η καρδιά δεν είναι προετοιμασμένη να υποδεχτεί τόσο μεγάλο όγκο αίματος με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι πνευμονικές φλεβικές πιέσεις και ο ασθενής να παρουσιάζεται με οξύ πνευμονικό οίδημα [46]. Στην χρόνια ανεπάρκεια υπάρχει η πρώιμη φάση στην οποία η αριστερή κοιλία προσαρμόζεται στην υπερφόρτωση όγκου με βάση το νόμο του Frank- Starling, κατά την οποία ο ασθενής παραμένει

ασυμπτωματικός. Το πρώιμο αυτό στάδιο χαρακτηρίζεται από έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (πάχυνση τοιχωμάτων και αύξηση των διαστάσεων της κοιλότητας). Στο τελικό όμως στάδιο, οι προσαρμοστικοί παράγοντες αποτυγχάνουν με αποτέλεσμα να παρατηρούνται συμπτώματα στηθάγχης και καρδιακής ανεπάρκειας λόγω συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας [47].

### **Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας (AoR)**

Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας προκαλεί ανάλογες μεταβολές στην αριστερή κοιλία όπως η ανεπάρκεια μιτροειδούς, με την διαφορά όμως ότι ο παλινδρομούν όγκος τείνει προς μια κοιλότητα με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης (LV) εν αντιθέσει με την MR που ο παλινδρομούν όγκος κατευθύνεται προς τον αριστερό κόλπο που επικρατούν χαμηλές πιέσεις. Συνεπώς, με βάση τον νόμο του Laplace ο αυξημένος όγκος προς στην αριστερή κοιλία οδηγεί σε αυξημένη τοιχωματική τάση η οποία αντισταθμίζεται με την πάχυνση του τοιχώματος της και διατήρηση φυσιολογικού κλάσματος εξώθησης. Αντισταθμιστικοί παράγοντες που όπως και στην MR με επιδείνωση της ανεπάρκειας μπορεί να αρθούν και να οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια [5].

### **Μεσοκοιλιακή επικοινωνία**

Το έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (VSD) που οδηγεί κατά συνέπεια σε μεσοκοιλιακή επικοινωνία αποτελεί την δεύτερη πιο κοινή συγγενή νόσο ενηλίκων μετά την δίπτυχη αορτική βαλβίδα και μπορεί να είναι μόνη της ή να συνυπάρχει με άλλες συγγενείς ανωμαλίες ( π.χ. τετραλογία του Fallot) [48]. Η κλινική έκφραση της νόσου είναι ανάλογη του μεγέθους του ελλείμματος το οποίο διακρίνεται σε τρεις τύπους. Αρχικά, υπάρχει το περιοριστικό VSD στο οποίο το έλλειμμα είναι μικρό και δεν προκαλεί αιμοδυναμικές αλλαγές και κλείνει στην νεαρή παιδική ηλικία. Σε μεσαίου μεγέθους έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, παρατηρείται ροή αίματος από αριστερά προς τα δεξιά λόγω της διαφοράς πίεσης μεταξύ των δύο κοιλοτήτων της καρδιάς. Εν συνεχεία, υπάρχει αυξημένος όγκος αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία που τελικά καταλήγει σε αύξηση του προφορτίου της αριστερής καρδιάς και σε αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων. Συνεπώς, αυτό οδηγεί σε διάταση του αριστερού κόλπου και σε έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας λόγω υπερφόρτωσης όγκου. Τέλος, σε ένα

μεγάλο ή μη περιοριστικό VSD, ο κυκλοφορούν όγκος αίματος στους πνεύμονες είναι αυξημένος καταλήγοντας σε αυξημένες πνευμονικές πιέσεις και αντιστάσεις. Όταν οι αντιστάσεις αυτές ανέλθουν σε ίδια επίπεδα με εκείνων της συστηματικής κυκλοφορίας τότε έχουμε αλλαγή στην φορά ροής του αίματος (από δεξιά προς τα αριστερά) και έκφραση του συνδρόμου Eisenmenger [49].



## **ΔΙΗΘΗΣΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ**

### **Διηθητικοί νόσοι μυοκαρδίου**

Οι διηθητικές μυοκαρδιοπάθειες αποτελούν μια ομάδα καρδιακών νόσων που χαρακτηρίζονται από εναπόθεση μη φυσιολογικών παραγόντων πχ αμυλοειδούς, σιδήρου κ.α. στο μυοκάρδιο προκαλώντας δομικές αλλαγές που οδηγούν σε συστολική και διαστολική δυσλειτουργία [50]. Στο φάσμα αυτών των νόσων ανήκουν οι εξής :

i. Καρδιακή αμυλοείδωση. Εμφανίζεται στην έκτη με έβδομη δεκαετία και χαρακτηρίζεται από την εξωκυττάρια εναπόθεση αμυλοειδούς. Προσβάλλει τόσο την δεξιά όσο και την αριστερή κοιλία προκαλώντας υπερτροφία των τοιχωμάτων ενώ παράλληλα οι κοιλότητες είναι φυσιολογικές ή μειωμένες (περιοριστικό πρότυπο). Υπάρχει ανατομική αποτύπωση της υπερτροφίας χωρίς όμως και ηλεκτρική αφού στο ΗΚΓ τα δυναμικά του QRS είναι χαμηλά (παθογνωμικό σημείο της νόσου) [51].

ii. Fabry disease. Είναι μια φυλοσύνδετη νόσος που οφείλεται σε έλλειψη του ενζύμου α-γαλακτοσιδάση που προκαλεί την εναπόθεση γλυκοσφινγολιπιδίου σε διάφορους ιστούς καθώς και στο μυοκάρδιο σε ποσοστό 60%. Απεικονιστικά παρατηρείται πάχυνση του τοιχώματος τόσο της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας με παράλληλη ηλεκτροκαρδιογραφική έκφραση υψηλών δυναμικών QRS [52].

iii. Danon disease. Σπάνια φυλοσύνδετη νόσος των εφήβων που εκδηλώνεται με μυοπάθεια, νοητική υστέρηση και καρδιακή ανεπάρκεια. Παρατηρείται μεγάλη πάχυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (20-60 mm) με απόφραξη του χώρου εξόδου και χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Στο ηκγ υπάρχει αύξηση του QRS complex και βράχυνση του διαστήματος PR [59].

iv. Friedreich's ataxia. Αυτοσωματική νόσος που εκδηλώνεται στην ηλικία των 25 και περιλαμβάνει αταξία των τεσσάρων άκρων, μυοκαρδιοπάθεια και σακχαρώδη διαβήτη. Προκαλεί πάχυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και απόφραξη του χώρου εξόδου. Δεν υπάρχει ηλεκτρική αποτύπωση της νόσου καθώς στο ηκγ παρατηρούνται αρνητικά T κύματα, αριστερός άξονας και διαταραχές επαναπολώσεως [53].

v. Cardiac oxalosis. Σε ηλικίες άνω των 20 ετών, νεφρική και καρδιακή ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια εναπόθεση οξαλικών κρυστάλλων χωρίς συνύπαρξη φλεγμονής και νέκρωσης. Παρατηρείται συμμετρική πάχυνση του τοιχώματος της (ΑΡ) και (ΔΕ) κοιλίας με αυξημένη ηχογένεια και φυσιολογικό κλάσμα. Στο ηκγ υπάρχουν σημεία πάχυνσης και σπάνια κολποκοιλιακό αποκλεισμός τρίτου βαθμού [54].

vi. Mucopolysaccharidoses. Σύνηθες σε παιδική ηλικία, με κλινική εκδήλωση αναλόγως του υποτύπου. Στο μυοκάρδιο εκδηλώνεται με ασύμμετρη πάχυνση του ΜΚΔ και στένωση της μιτροειδούς ή/και της αορτικής με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης. Ηλεκτροκαρδιογραφικά μπορεί να υπάρχουν σημεία υπερτροφίας, ενώ συχνές είναι οι κακοήθεις αρρυθμίες [50].

## **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ**

Η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας επρόκειτο για μια ανατομική και μια ηλεκτρική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Δύο έννοιες όμως που δεν είναι ταυτόσημες όπως έχει αποδειχθεί από τυχαιοποιημένες μελέτες όπως είναι η Origen και η Missa. Μπορεί δηλαδή να υπάρχουν στοιχεία από το ηλεκτροκαρδιογράφημα που να μην επιβεβαιώνονται από τον υπέρηχο και το αντίθετο. Εν τέλει, η διάγνωση της LVH γίνεται με το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12-απαγωγών (ηλεκτρική) με βάση τα κριτήρια LVH, το υπερηχογράφημα και την μαγνητική καρδιάς (ανατομική) [55]. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποτελεί σημαντικό εργαλείο της καθημερινής κλινικής πράξης και γι' αυτό έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια 37 διαφορετικά ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία, με διαφορετική το καθένα ευαισθησία και ειδικότητα [56]. Το υπερηχογράφημα και η μαγνητική καρδιάς αποτυπώνουν με ακρίβεια το πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και θέτουν την τελική διάγνωση [57].

### **Ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες υπερτροφίας (LVH)**

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο πρώτης γραμμής το οποίο λόγω του χαμηλού κόστους και της εύκολης πρόσβασης σε αυτό παραμένει αναπόσπαστο κομμάτι του κλινικού ιατρού ως προς την διάγνωση της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας καθώς και στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που εφαρμόζεται. Παράλληλα, η παρουσία ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών υπερτροφίας έχει ανεξάρτητη κλινική προγνωστική αξία ως προς τα καρδιακά συμβάματα που ενέχουν [58].

### **Διαγνωστικά κριτήρια βάση των δυναμικών του συμπλέγματος QRS**

Η αύξηση των δυναμικών του διαστήματος QRS είναι ειδικό αλλά όχι ευαίσθητο εύρημα για την παρουσία υπερτροφίας. Το μέγεθος του QRS εξαρτάται από πολλούς παράγοντες εκτός από την μάζα της αριστερής κοιλίας. Εξαρτάται αρχικά από την ταχύτητα αγωγή του ερεθίσματος, δηλαδή αν υπάρχει αποκλεισμός δεξιού ή αριστερού σκέλους, παρατηρείται διεύρυνση του

διαστήματος QRS [59]. Επίσης εξαρτάται από τις ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές που συμβαίνουν μεταξύ των μυοκυττάρων. Από μελέτες έχει διαπιστωθεί πως η υπερτροφία προκαλεί μείωση του παράγοντα των χασματικών συνδέσεων, της κονεξίνης-43, γεγονός που οδηγεί σε χαμηλού εύρους δυναμικά του QRS. Έτσι εξηγείται συνεπώς η ύπαρξη τόσων πολλών ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων [60].

Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι τα Voltage Criteria όπως αποτυπώνεται και στον πιο κάτω πίνακα (1). Το πιο αξιόπιστο θεωρείται το Cornell voltage (  $RaVL + SV3 > 28 \text{ mm}$  στους άνδρες και  $> 20 \text{ mm}$  στις γυναίκες) ενώ το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο είναι το Sokolow-Lyon (  $SV1 + RV5 / V6 > 35 \text{ mm}$  και  $RaVL > 11 \text{ mm}$ ) [61].

**Πίνακας 2 Ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.**

|                                                                                            | Amplitude    | First Author of Study | Year of Study Publication |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>Limb lead voltage</b>                                                                   |              |                       |                           |
| (R I-S I)+(S III-R III)                                                                    | >16 mm       | Lewis (5)             | 1914                      |
| R I+S III                                                                                  | >25 mm       | Gubner (6)            | 1943                      |
| R I                                                                                        | >15 mm       | Gubner (6)            | 1943                      |
| R aVL                                                                                      | >11 mm       | Sokolow (7)           | 1949                      |
| R aVF                                                                                      | >20 mm       | Goldberger (65)       | 1949                      |
| Q or S aVR                                                                                 | >19 mm       | Schack (73)           | 1950                      |
| R+S in any limb lead                                                                       | >19 mm       | Romhilt (9)           | 1968                      |
| <b>Precordial lead voltage</b>                                                             |              |                       |                           |
| S V <sub>1</sub>                                                                           | >23 mm       | Wilson (76)           | 1944                      |
| S V <sub>2</sub>                                                                           | >25 mm       | Mazzoleni (69)        | 1964                      |
| S V <sub>1</sub> +R V <sub>5</sub>                                                         | >35 mm       | Sokolow (7)           | 1949                      |
| S V <sub>2</sub> +R V <sub>5,6</sub>                                                       | >45 mm       | Romhilt (72)          | 1969                      |
| S V <sub>1,2</sub> +R V <sub>5,6</sub>                                                     | >35 mm       | Murphy (54)           | 1984                      |
| S V <sub>1,2</sub> +R V <sub>6</sub>                                                       | >40 mm       | Grant (66)            | 1957                      |
| R+S any precordial lead                                                                    | >35 mm       | Grant (66)            | 1957                      |
| R V <sub>5</sub> : R V <sub>6</sub>                                                        | >1.0         | Holt (67)             | 1962                      |
| R, any precordial lead                                                                     | >26 mm       | McPhie (70)           | 1958                      |
| S V <sub>2</sub> +R V <sub>4,5</sub>                                                       | >45 mm       | Wolff (77)            | 1956                      |
| R V <sub>5</sub>                                                                           | >33 mm       | Wilson (76)           | 1944                      |
| R V <sub>6</sub>                                                                           | >25 mm       | Wilson (76)           | 1944                      |
| <b>Combinations of limb and precordial voltage</b>                                         |              |                       |                           |
| RS aVF+V <sub>2</sub> +V <sub>6</sub> (>30 years)                                          | >59 mm       | Manning (68)          | 1964                      |
| RS aVF+V <sub>2</sub> +V <sub>6</sub> (<30 years)                                          | >93 mm       | Manning (68)          | 1964                      |
| S V <sub>3</sub> +R aVL (men)                                                              | >28 mm       | Casale (8)            | 1985                      |
| S V <sub>3</sub> +R aVL (women)                                                            | >20 mm       | Casale (8)            | 1985                      |
| Total 12-lead voltage                                                                      | >175 mm      | Siegel (74)           | 1982                      |
| <b>Combinations of voltage and nonvoltage</b>                                              |              |                       |                           |
| Voltage-STT-LAA-axis-QRS duration                                                          | Point score  | Romhilt (9)           | 1968                      |
| (R aVL+S V <sub>3</sub> )×QRS duration                                                     | >2436 mm/sec | Molloy (71)           | 1992                      |
| Total 12-lead voltage×QRS duration                                                         | >1742 mm/sec | Molloy (71)           | 1992                      |
| <b>Criteria for use with left anterior fascicular block</b>                                |              |                       |                           |
| S V <sub>1</sub> +R V <sub>5</sub> +S V <sub>5</sub>                                       | >25          | Bozzi (33)            | 1976                      |
| S V <sub>1,2</sub> +R V <sub>6</sub> +S V <sub>6</sub>                                     | >25          | Bozzi (33)            | 1976                      |
| S III+max R/S any lead (men)                                                               | >30          | Gertsch (32)          | 1988                      |
| S III+max R/S any lead (women)                                                             | >28          | Gertsch (32)          | 1988                      |
| <b>Criteria for use with right bundle-branch block</b>                                     |              |                       |                           |
| Max R/S precordial lead (with LAD)                                                         | >29 mm       | Vandenberg (75)       | 1991                      |
| S V <sub>1</sub>                                                                           | >2 mm        | Vandenberg (75)       | 1991                      |
| R V <sub>5,6</sub>                                                                         | >15 mm       | Vandenberg (75)       | 1991                      |
| S III+max R/S precordial (with LAD)                                                        | >40 mm       | Vandenberg (75)       | 1991                      |
| R I                                                                                        | >11 mm       | Vandenberg (75)       | 1991                      |
| Amplitudes are given in millimeters, where 1 mm=0.1 mV. LAD indicates left axis deviation. |              |                       |                           |

Το μέγεθος του QRS επηρεάζεται από διάφορους άλλους παράγοντες πέρα από την αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας. Ανάμεσα σε αυτούς είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή, το BMI ακόμη και η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων.

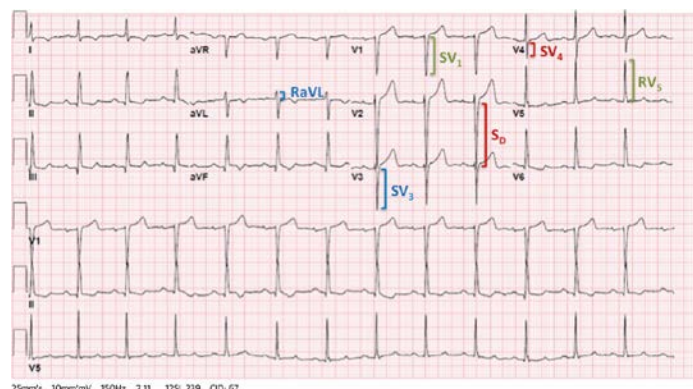
- Ηλικία: Τα κλασικά κριτήρια QRS voltage δεν είναι αξιόπιστα σε <35 ετών ενώ ακόμη και στους ενήλικες παρατηρούνται διαφοροποιήσεις, με το μέγεθος του QRS να τείνει να μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας.
- Φύλο: Τα κριτήρια διαφοροποιούνται αναλόγως το φύλο καθώς οι ενήλικες γυναίκες έχουν χαμηλότερα δυναμικά, με εξαίρεση το SV3.
- Φυλή: Οι Αφρο-Αμερικάνοι και οι μαύροι έχουν μεγαλύτερα δυναμικά εν συγκρίσει με τους Ευρωπαίους.
- BMI: Η παχυσαρκία έχει διάφορη επίδραση στα κριτήρια με άλλα να επηρεάζονται και άλλα όχι, με το Sokolow- Lyon να επηρεάζεται λιγότερο. Στον υπέρηχο παρατηρείται αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας σε παχύσαρκους ασθενείς, χωρίς όμως αυτό πάντοτε να αποτυπώνεται στο ηκγ. Αυτό εξηγείται εν μέρει από το γεγονός ότι υπάρχει μεγαλύτερη απόσταση της καρδιάς από τον θώρακα λόγω του αυξημένου λιπώδους ιστού [58].

❖ Ένας καινούριος ηλεκτροκαρδιογραφικός δείκτης είναι:

$$SD + SV_4 \geq 2.8 \text{ mV (άνδρες)}$$

$$SD + SV_4 \geq 2.3 \text{ mV (γυναίκες)}$$

ο οποίος έχει ευαισθησία >62% και ειδικότητα >90%. Στο παρακάτω ηλεκτροκαρδιογράφημα διαπιστώνεται πως πληρείται το κριτήριο χωρίς να πληρούνται τα κριτήρια Cornell και Sokolow-Lyon για την LVH [68] (εικόνα 4)



**Εικόνα 4**[69] Ηλεκτροκαρδιογραφικό κριτήριο διάγνωσης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας

### **Διαγνωστικά κριτήρια βάση της διάρκειας του QRS δυναμικού**

Στην υπερτροφία του μυοκαρδίου, η αγωγή του ερεθίσματος είναι αργή στο εργατικό υπερτροφικό μυοκάρδιο με αποτέλεσμα αυτό να εκδηλώνεται ηλεκτρικά στο ηκγ ως αυξημένη διάρκεια του QRS ή ως αύξηση της ενδογενούς απόκλισης

(VAT) στις απαγωγές V5 ή V6. Η ενδογενής απόκλιση είναι ο χρόνος από την αρχή του συμπλέγματος QRS έως την κορυφή του κύματος R που παριστάνει τον χρόνο της κοιλιακής ενεργοποίησης, η οποία όταν είναι αργή (όπως συμβαίνει στην LVH) τότε είναι βραδεία και η άνοδος [62] Ήδη από το 1968, αναφορές των Rohmit- Estes στα κριτήρια διάγνωσης της υπερτροφίας απέδειξαν πως η ενδογενής απόκλιση ( $VAT\ duration > 0.05\ sec\ in\ V5\ or\ v6$ ) αποτελεί σημαντικό ηλεκτροκαρδιογραφικό εύρημα σε ασθενείς με αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας [63]. Συχνό εύρημα στο ηκγ, το οποίο και αποτελεί διαγνωστικό σε LVH, είναι η απουσία του αρχικού Q κύματος και την παρουσία ενός υψηλού κύματος R δίνοντας την εικόνα ατελούς αποκλεισμού αριστερού σκέλους [67].

### **Διαταραχές επαναπόλωσης και LVH**

Οι διαταραχές του διαστήματος ST-T αποτελούν σημαντικό προγνωστικό σημείο ηλεκτροκαρδιογραφικής διάγνωσης της LVH όταν συνδυάζονται με υψηλά δυναμικά του QRS. Επιπλέον, η παρουσία των διαταραχών αυτών συνδέεται και με υψηλότερο κίνδυνο για καρδιακά συμβάντα και αυξημένη επίπτωση θνητότητας [67]. Στην υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας όπως ήδη έχει προαναφερθεί παρατηρούνται αλλαγές στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία με αύξηση της εναπόθεσης ινικής και κολλαγόνου. Η αλλαγή αυτή στην αρχιτεκτονική του μυοκαρδιακού ιστού είναι υπεύθυνη για τις ηλεκτρικές συνέπειες που οδηγούν σε διαταραχές του ST-T διαστήματος [66]. Αναφορές του Lindsay et al. έχουν διευκρινίσει πως σε υπερτασικούς ασθενείς με LVH παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα TMP-1, ενός βιοδείκτη μυοκαρδιακής ίνωσης ο οποίος σχετίζεται και με την διαστολική δυσλειτουργία [71]. Τέλος, από το 1941 είχε εισαχθεί ο όρος «τυπικό strain» ο οποίος περιλαμβάνει την πτώση του J-point, κατάσπαση του ST τμήματος και ασύμμετρη αναστροφή του κύματος T, ο οποίος είχε συσχετιστεί με την LVH και θεωρούνταν απόλυτο διαγνωστικό εύρημα, όρος που πια έχει εγκαταληφθεί και έχει αντικατασταθεί από τον «διαταραχές του κύματος ST-T» [67].

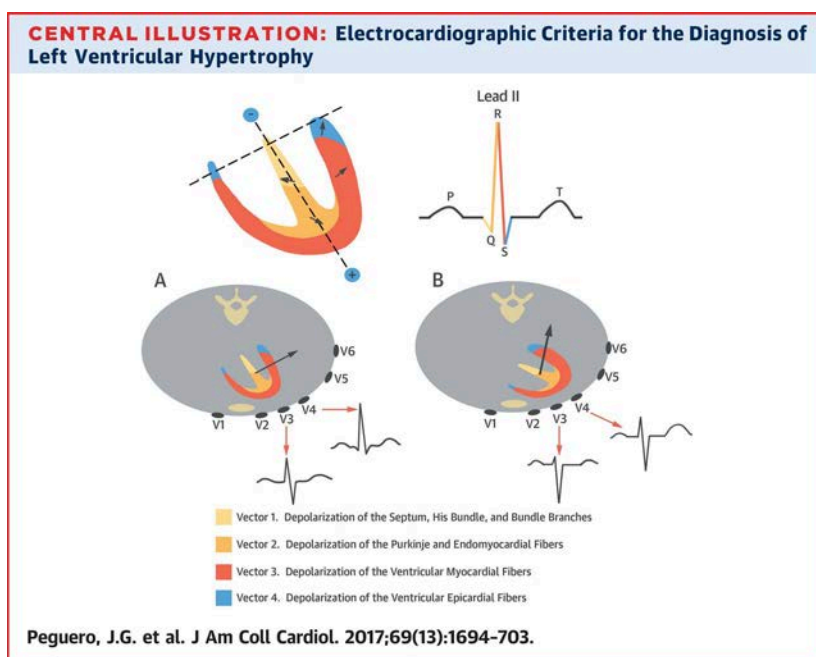
### **Διαταραχές Αριστερού Κόλπου (LA) με LVH**

Οι διαταραχές του αριστερού κόλπου (υπερτροφία, διάταση, διαταραχή αγωγής ή αυξημένες πιέσεις) αποτυπώνονται στο κύμα P και στις διαταραχές αυτού οι οποίες συνδυάζονται αρκετά συχνά με την LVH. Σε υπερτροφία της

αριστερής κοιλίας παρατηρείται διάταση του αριστερού κόλπου η οποία στο ηκγ διακρίνεται ως εξής:

- ✓ Κύμα P >120 msecs στην απαγωγή II
- ✓ Διφασικό κύμα P στην απαγωγή V1, με το καθοδικό τμήμα >40msecs διάρκεια και >1mm κάθοδο [72].

Αποτελούν υποστηρικτικό κριτήριο της υπερτροφίας και πρώιμο ηλεκτροκαρδιογραφικό σημείο σε υπερτασική καρδιοπάθεια [67].



**Εικόνα 5** Ηλεκτροκαρδιογραφικό κριτήριο διάγνωσης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας

Στην φυσιολογική αριστερή κοιλία (Α), το μέσο διάνυσμα της επαναπόλωσης είναι κυρίως οριζόντιο. Η προκάρδια απαγωγή V3 καταγράφει ισοηλεκτρικό QRS διάστημα. Στην υπερτροφία (Β), η κοιλότητα αναπτύσσεται αριστερόστροφα, οπισθίως και κατώτερα αλλάζοντας τη κατεύθυνση του διανύσματος 3. Οι προκάρδιες απαγωγές V3 και V4, θα καταγράψουν κυρίως αριστερό άξονα με αυξημένο βάθος του κύματος S.

### Αριστερός άξονας με LVH

Σε υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας παρατηρείται στο ηκγ αριστερός άξονας, σημείο έμμεσο για την ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση. Στην υπερτροφία η κοιλότητα αναπτύσσεται αριστερόστροφα, οπισθίως και



κατώτερα (εικόνα 4). Έτσι, οι απαγωγές V3 και V4 καταγράφουν κατεξοχήν αρνητικά κύματα S και αριστερό άξονα [67].

### **Αποκλεισμός αριστερού σκέλους (LBBB) και LVH**

Ο αποκλεισμός αριστερού σκέλους αποτελεί δείκτη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και μάλιστα σοβαρού βαθμού.

### **Παράταση QT διαστήματος**

Η παράταση του QT διαστήματος είναι έμμεσο σήμειο υπερτροφίας που οφείλεται σε αλλαγή των διαύλων ιόντων του υπερτροφικού μυοκαρδίου.

### **Συνδυασμός κριτηρίων voltage QRS και non voltage**

Rohmit- Estes LVH Point Score System

Αν το score είναι **4**, τότε η ευαισθησία για LVH είναι 30-54 %.

Αν το score είναι **>5**, τότε η ευαισθησία για LVH είναι 83-97 %.

- Ύψος του μεγαλύτερου R ή S στις απαγωγές των άκρων >20 mm = 3 βαθμοί
- Ύψος του S στην V1 ή V2 >30 mm = 3 βαθμοί
- Ύψος του R στην V5 ή V6 >30 mm = 3 βαθμοί
- ST και T κύμα αντίθετα του QRS χωρίς την λήψη διγοξίνης = 3 βαθμοί
- ST και T κύμα αντίθετη του QRS με λήψη διγοξίνης = 1 βαθμός
- Διατεταμένος αριστερός κόλπος = 3 βαθμοί
- Αριστερός άξονας = 2 βαθμοί
- Διάρκεια QRS > 90 ms = 1 βαθμός
- Ενδογενής απόκλιση σε V5 ή V6 > 50 ms = 1 βαθμός [73].

### **Υπερηχογραφική εκτίμηση της μάζας της (AP) κοιλίας**

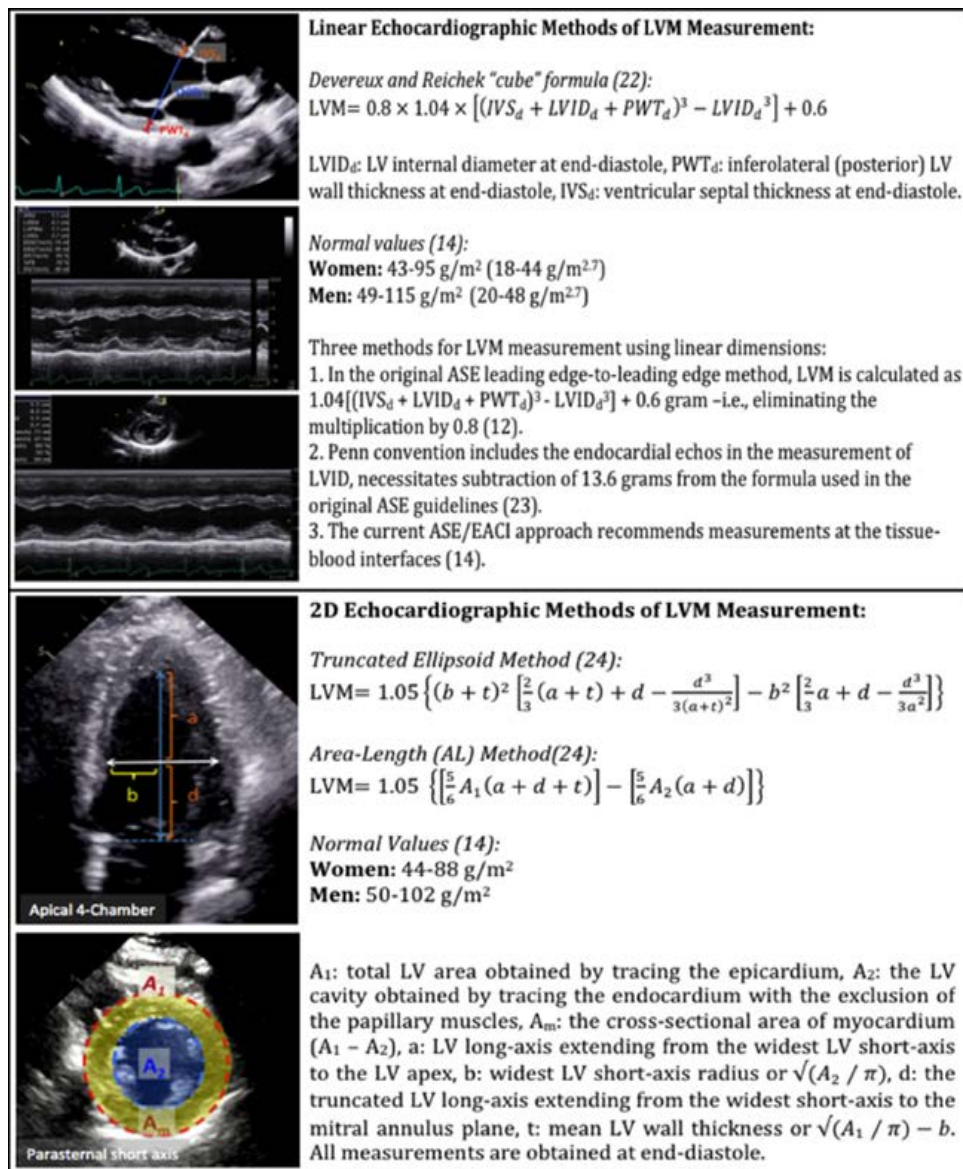
Το ηλεκτροκαρδιογράφημα και ο υπέρηχος αποτελούν τις δύο κύριες μη επεμβατικές μεθόδους διάγνωσης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Παρά των διαφορετικών ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών που είναι διαθέσιμοι, η ευαισθησία τους παραμένει μικρή με αποτέλεσμα το υπερηχογράφημα να είναι το προτιμώμενο όργανο διάγνωσης και παρακολούθησης [74]. Το υπερηχογράφημα αποτελεί μια γρήγορη και οικονομική μη επεμβατική μέθοδος απεικόνισης της καρδιάς. Το υπερηχογράφημα εκτός από τον καθορισμό του πάχους του

τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μας παρέχει πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος του αριστερού κόλπου, τη διαστολική λειτουργία και τη γεωμετρία της αριστερής κοιλίας, μεγέθη που σε συνδυασμό με την πάχυνση των τοιχωμάτων παίζουν ρόλο στην πρόγνωση των ασθενών [75].

### **Μέθοδοι υπερηχογραφικής εκτίμησης της (ΑΡ) κοιλίας**

Για την εκτίμηση της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας υπάρχουν τρεις μέθοδοι, το M-mode (blinded or 2D-guided), 2D ή 3D υπερηχογράφημα. Οι μετρήσεις γίνονται στην αριστερή παραστερνική γωνία είτε στον μακρύ είτε στον βραχύ άξονα στην τελοδιαστολή στο επίπεδο των πτυχών της μτροειδούς βαλβίδας. Το M-mode αποτελεί την πρώτη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη και εκείνη που χρησιμοποιείται κυρίως σε κλινικές μελέτες λόγω της πιο εύκολης και γρήγορης ανάλυσης της [75].

Συγκρίνοντας τις τρεις αυτές διαφορετικές μεθόδους, συμπεραίνεται πως το πιο σημαντικό ρόλο σε αρχικό επίπεδο έχει ο ακτινολόγος ή ο γιατρός που κάνει τον υπέρηχο με βάση την εμπειρία του και από την άλλη το ακουστικό παράθυρο ιδιαιτέρως στο 2D υπερηχογράφημα. Μεταξύ τους όμως, διαπιστώνεται ότι το M-mode υπερέχει των άλλων δύο στο ότι υπάρχει καλύτερη διάκριση των ορίων περικάρδιο-επικάρδιο-ενδοκάρδιο, κοιλότητα και γλωχινών βαλβίδων λόγω των υψηλότερων frame-rate. Αυτό βέβαια προϋποθέτει ότι ο ηχοβολέας είναι κάθετος στον άξονα και ότι η αριστερή κοιλία έχει φυσιολογικό σχήμα [76]. Το κενό αυτό έρχεται να καλύψει το 2D υπερηχογράφημα, το οποίο καθορίζει καλύτερα το σχήμα της καρδιάς και την συσπαστικότητα των τοιχωμάτων. Από την άλλη πλευρά όμως, λόγω των χαμηλότερων frame-rate και της λιγότερης εκρινούς απεικόνισης των τοιχωμάτων σε συνδυασμό με το ότι αποτελεί μια πιο χρονοβόρα διαδικασία, η χρήση της είναι αρκετά περιορισμένη σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες. Παράλληλα, για να υπάρχει ολοκληρωμένη εικόνα της μάζας της αριστερής κοιλίας με την 2D μέθοδο χρειάζεται πέραν της παραστερνικής λήψης και η λήψη των τεσσάρων κοιλοτήτων [77]. Το 3D υπερηχογράφημα αποτελεί την καλύτερη μέθοδο άμεσης εκτίμησης την καρδιακής μάζας, το οποίο έχει την καλύτερη διευκρινιστική ακρίβεια συγκρίσιμη με την μαγνητική καρδιάς [78].



**Εικόνα 6** Υπερηχογραφική εκτίμηση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας

### Μέτρηση μυοκαρδιακής μάζας

Η εκτίμηση της μυοκαρδιακής μάζας γίνεται με βάση τις εξής παραμέτρους όπως προτάθηκε από την ομάδα του Devereux [2]:

$$LV \text{ mass} = 0.8 (1.04 ([LVIDD + PWTD + IVSTD]^3 - [LVIDD]^3)) + 0.6 \text{ gr}$$

Όπου : LVIDD : διάμετρος της (AP) κοιλίας στην διαστολή

PWTD : πάχος οπίσθιου τοιχώματος στην διαστολή

IVSTD : πάχος μεσοοισιακού διαφράγματος στην διαστολή

### Συγκεντρική- Έκκεντρη υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας

Η διάκριση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σε συγκεντρική και έκκεντρη γίνεται με υπολογισμό του σχετικού πάχους τοιχωμάτων ως εξής :

$$RWT = (2 \times \text{posterior wall thickness}) / (\text{LV internal diameter at end diastole})$$

- $RWT > 0.42$  : συγκεντρική υπερτροφία
- $RWT < 0.42$  : έκκεντρη υπερτροφία [2].

|                                | Woman     | Man       |
|--------------------------------|-----------|-----------|
| <b>Linear method</b>           |           |           |
| LV mass (g)                    | 67-162    | 88-224    |
| LV mass/BSA ( $\text{g/m}^2$ ) | 43-85     | 49-115    |
| Relative wall thickness (cm)   | 0.22-0.42 | 0.24-0.42 |
| Septal thickness (cm)          | 0.6-0.9   | 0.6-1.0   |
| Posterior wall thickness (cm)  | 0.6-0.9   | 0.6-1.0   |
| <b>2D method</b>               |           |           |
| LV mass (g)                    | 66-150    | 96-200    |
| LV mass/BSA ( $\text{g/m}^2$ ) | 44-88     | 50-102    |

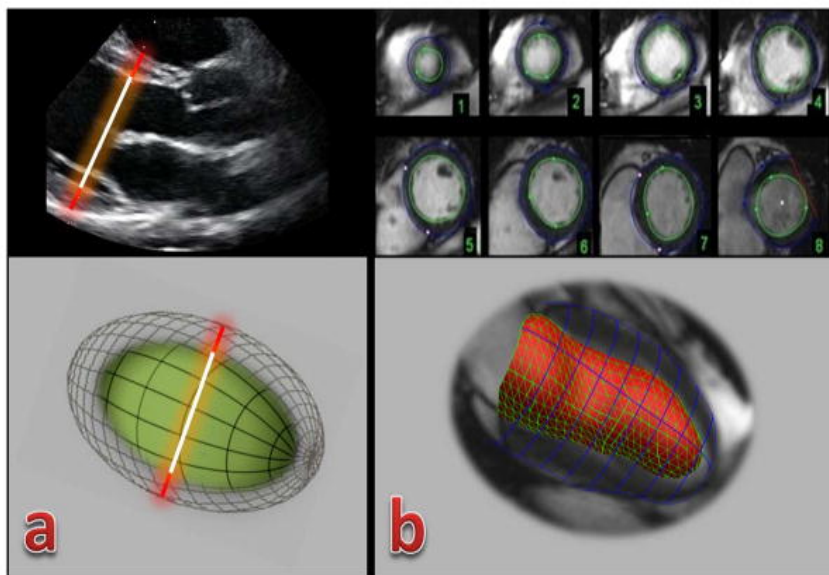
**Εικόνα 7** Φυσιολογικές τιμές μάζας αριστερής κοιλίας

### Παράγοντες επίδρασης στην υπερηχογραφική εκτίμηση του πάχους τοιχώματος της (AP) κοιλίας

Το πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, ανάμεσα στους οποίους είναι το φύλο, η εθνικότητα, η άθληση και η παχυσαρκία. Οι άντρες έχουν μεγαλύτερο πάχος τοιχωμάτων καθώς επίσης και οι μαύροι. Μεγαλύτερη όμως διακύμανση παρατηρείται σε διαφορετικούς σωματότυπους γιαυτό και έχουν προταθεί δείκτες ομαλοποίησης ( ύψος, βάρος και BSA). Μέletes έχουν αποδείξει πως το ύψος (είτε μόνο του είτε με την αλλομετρία 1.7, 2.13 και 2.7) είναι ανώτερο του BSA ιδιαίτερα σε παχύσαρκους ασθενείς. Παρόλαυτα, το BSA αποτελεί την μέθοδο εκλογής σε μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες [79].

### Μαγνητική καρδιάς και υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας

Η μαγνητική καρδιάς αποτελεί μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση της αριστερής κοιλίας και των τοιχωμάτων. Αρχικά, είναι ανεξάρτητη από το ακουστικό παράθυρο, δεν υπόκεινται στην κρίση του εξεταστή και η διάγνωση είναι απόλυτα ακριβής [3]. Χαρακτηρίζεται από επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων και να γίνει ακριβής μέτρηση τόσο των τοιχωμάτων όσο και της μυοκαρδιακής μάζας, τους όγκους και το κλάσμα εξώθησης. Επιπλέον, παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες για τους ιστούς μέσω της καθήλωσης του γαδολινίου, καθιστώντας εφικτή την αιτιολογική διάγνωση αλλά και την πρόγνωση της υποκείμενης νόσου. Η μαγνητική καρδιάς παραμένει όμως εργαλείο δεύτερης γραμμής λόγω του κόστους, της μικρής διαθεσιμότητας του και των αντενδείξεων χρήσης της σε μια ομάδα ασθενών που φέρουν μηχανικές συσκευές όπως είναι ο βηματοδότης και οι προσθετικές βαλβίδες [80].



**Εικόνα 8[3]** Εκτίμηση της μάζας της αριστερής κοιλίας υπερηχογραφικά (α) και με μαγνητική καρδιάς (β).

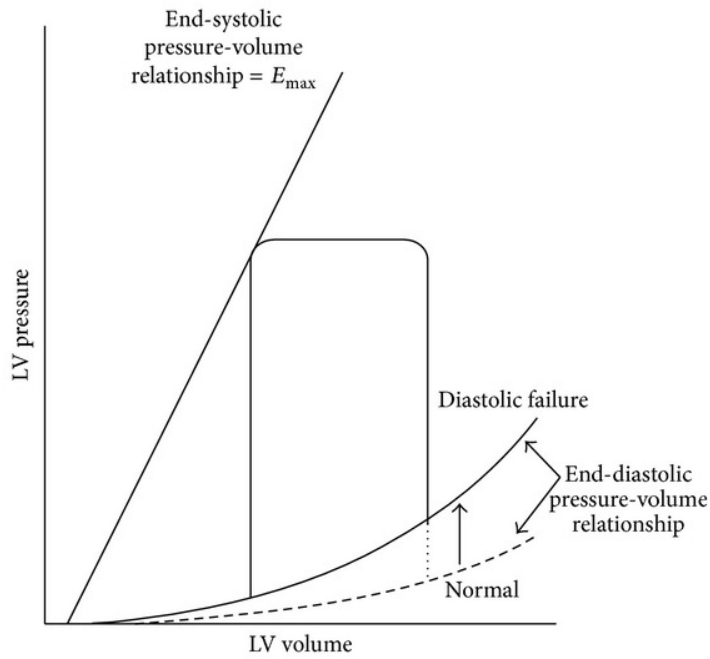
(α)Μέτρηση του πάχους τοιχώματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVS), διαστάσεις αριστερής κοιλίας και πάχος τοιχώματος οπισθίου χρησιμοποιώντας 2D υπέρηχο στην παραστερνική γωνία. Η εκτίμηση της μυοκαρδιακής μάζας γίνεται με δεδομένο πως η αριστερή κοιλία έχει ελλειψοειδές σχήμα. (β)Μαγνητική καρδιάς υπολογισμός μυοκαρδιακής μάζας με την μέθοδο Simpson.

## **Κλινική επίδραση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας**

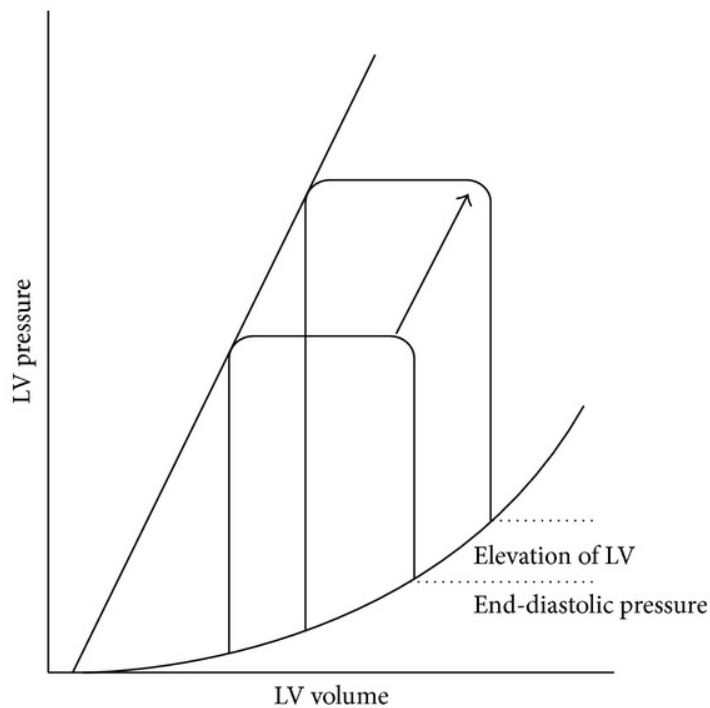
### **Διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης**

Η διαστολή είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη σύγκλειση της αορτικής βαλβίδας έως τη σύγκλειση της μιτροειδούς βαλβίδας. Περιλαμβάνει τέσσερις φάσεις: α. ισοογκωτική χάλαση, β. ταχεία πλήρωση, γ. διάσταση και δ. κολπική συστολή. Στην αρχή της διαστολικής περιόδου, η πλήρωση της αριστερής κοιλίας είναι ταχεία με εισροή μεγάλων ποσοτήτων αίματος (φάση ταχείας πλήρωσης), ενώ κατά το μέσο της διαστολής η πλήρωση επιβραδύνεται, επειδή κατά τη φάση αυτή οι πιέσεις αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας τείνουν να εξισωθούν (φάση βραδείας πλήρωσης). Στο τέλος της διαστολής αυξάνεται πάλι η εισροή αίματος στην αριστερή κοιλία λόγω της κολπικής συστολής [5].

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι η ενδοτικότητα (compliance), η σκληρία (stiffness), η χάλαση (relaxation), οι μεταβολές του μυοκαρδιακού τόνου, η περικαρδιακή επίδραση (restraint), η αλληλεπίδραση των κοιλιών, η γεωμετρία της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας και το πάχος των τοιχωμάτων της [81]. Οι κύριοι μηχανισμοί εμφάνισης διαστολικής δυσλειτουργίας είναι η διαταραχή της ενεργητικής χάλασης και η αυξημένη μυοκαρδιακή σκληρία του τοιχώματος της ΑΚ, που οδηγούν σε αύξηση των πιέσεων πλήρωσης. Η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας σε κυτταρικό επίπεδο προκαλεί αυξημένη εξωκυττάρια εναπόθεση κολλαγόνου και ινικής οδηγώντας τελικά σε αυξημένη σκληρία, μειωμένη ενδοτικότητα των κοιλοτήτων και διαστολική δυσλειτουργία [5].



( a )



( b )

### Εικόνα 9 [5] Σχέση πίεσης-όγκου στην διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια

(α) Η τελοσυστολική σχέση πίεσης-όγκου είναι ίδια στην φυσιολογική κάρδια και στην διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η τελοδιαστολική σχέση πίεσης-όγκου είναι διαφορετική, με κλίση προς τα πάνω στην διαστολική δυσλειτουργία. Άρα, αυτό οδηγεί σε μια αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας. (β) Στην διαστολική δυσλειτουργία μια απότομη αύξηση της ΑΠ οδηγεί σε κλίση της καμπύλης προς τα πάνω και δεξιά χωρίς μείωση στο  $E_{\max}$

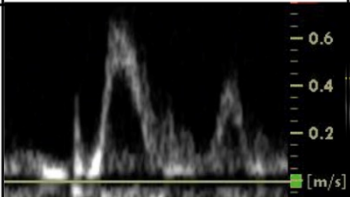
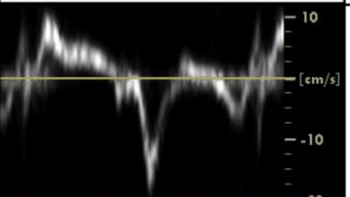
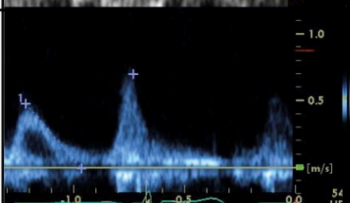
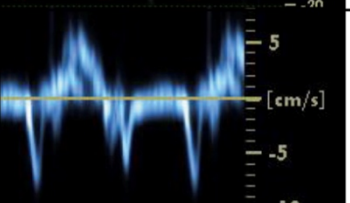
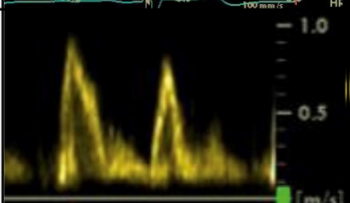
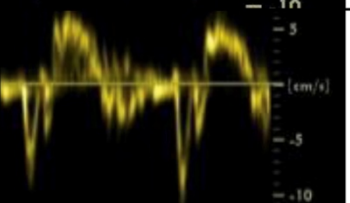
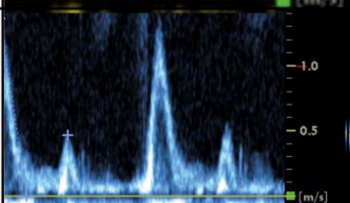
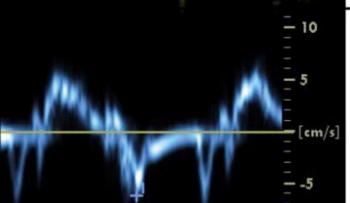
### **LVH και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης**

Η διαστολική δυσλειτουργία έχει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, μαζί με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την μείωση των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων και την βλάβη των φλεβικών τοιχωμάτων, οδηγώντας στην κλινική έκφραση του συνδρόμου [82]. Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης βάση τόσο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Ένωσης (ESC) όσο και της Αμερικάνικης Ακαδημίας (ACC/AHA) έχει πέντε παραμέτρους :

- Σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας
- Φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης ( $EF > 45-50\%$ )
- Διαγνωσμένη διαστολική δυσλειτουργία μέσω καθετηριασμού ή με υπερηχογραφική εκτίμηση Doppler
- Αυξημένα νατριουρητικά πεπτίδια ( $BNP > 35 \text{ pg/mL}$  and/or  $NT\text{-proBNP} > 125 \text{ pg/mL}$ ).
- Δομικές και λειτουργικές αλλαγές:
  - Όγκος αριστερού κόλπου  $> 34 \text{ mL/m}^2$  ή μάζα αριστερής κοιλίας  $> 115 \text{ g/m}^2$  στους άντρες και  $> 95 \text{ g/m}^2$  στις γυναίκες
  - $E/e' > 13$  και μέσω  $e'$  μεσοκοιλιακού και πλάγιου τοιχώματος  $< 9 \text{ cm/s}$  [83].

Η διαστολική δυσλειτουργία διαγιγνώσκεται υπερηχογραφικά με τη μέθοδο Doppler και διακρίνεται σε τρία στάδια [84] (εικόνα 9).



|                                       | TRANSMITRAL<br>PULSE WAVE DOPPLER                                                  | MITRAL ANNULAR<br>TISSUE DOPPLER                                                    | PEARLS                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NORMAL                                |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>E/A &gt; 0.8</li> <li>e' velocity is normal for age</li> <li>E deceleration time is normal</li> </ul>                                                                                                                                                         |
| GRADE I<br>DIASTOLIC<br>DYSFUNCTION   |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>E/A &lt; 0.8 due to impaired relaxation and inability of LV to untwist*</li> <li>e' velocity is reduced for age</li> <li>E deceleration time usually prolonged</li> </ul>                                                                                     |
| GRADE II<br>DIASTOLIC<br>DYSFUNCTION  |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>E/A &gt; 0.8 (often &gt; 1) as a result of increased left atrial pressure</li> <li>e' velocity is reduced for age</li> <li>Look for increased E/e' and/or increased LA size to corroborate the diagnosis of grade II diastolic dysfunction</li> </ul>         |
| GRADE III<br>DIASTOLIC<br>DYSFUNCTION |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>E/A &gt; 1.5-2.0 with very short E deceleration time (&lt; 140 ms) due to severely reduced LV compliance and high LV filling pressure</li> <li>e' velocity is severely reduced</li> <li>A wave and a' velocities are reduced due to LA dysfunction</li> </ul> |

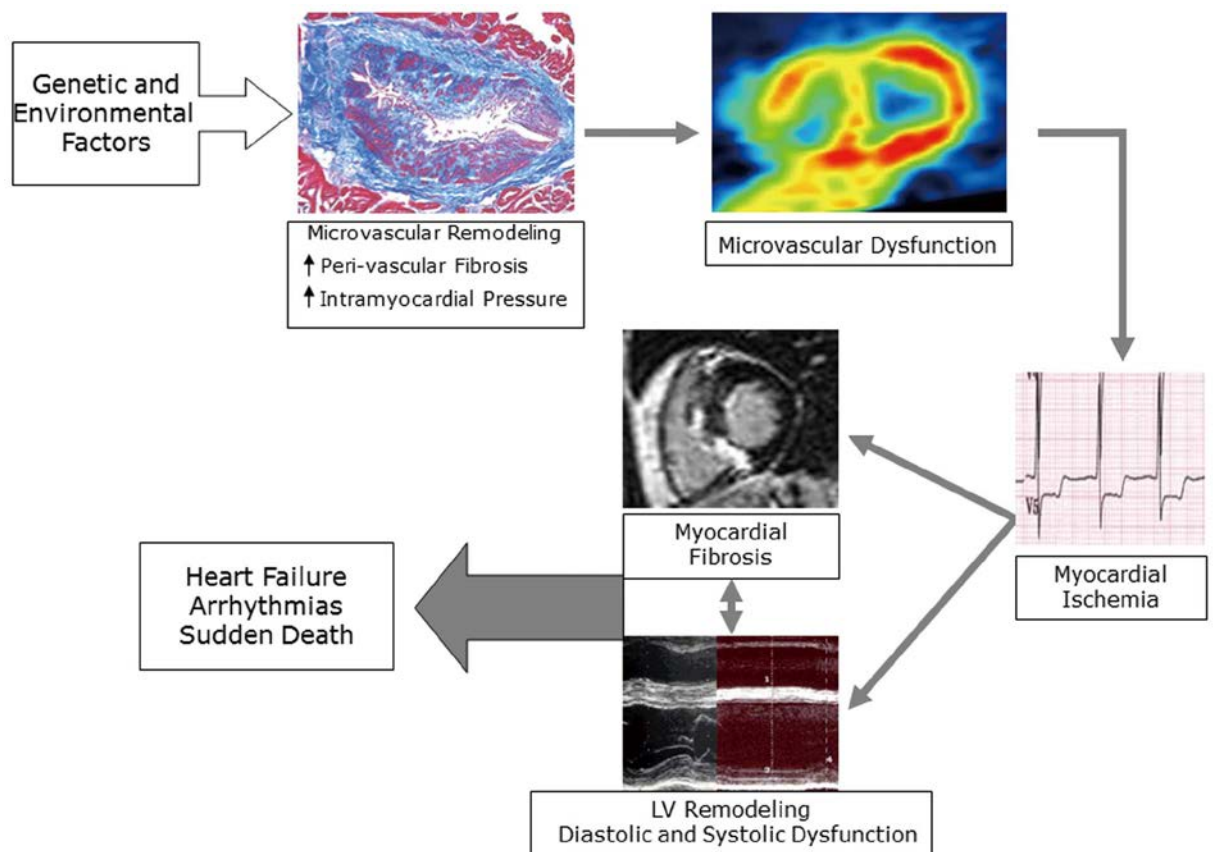
**Εικόνα 10[6]** Στάδια διαστολικής δυσλειτουργίας Διαμπτροειδικό παλμικό Doppler και ιστικό Doppler μιτροειδούς στα διάφορα στάδια της διαστολικής δυσλειτουργίας.

A: το δεύτερο κύμα στο παλμικό Doppler (αντιστοιχεί στην εξώθηση αίματος στην αριστερή κοιλία στην καθυστερημένη φάση της κοιλιακής συστολής), a': αντίστοιχη κυματομορφή της A ιστικού Doppler, E: το πρώτο κύμα στο παλμικό Doppler (αντιστοιχεί στην εξώθηση αίματος στην πρώτη φάση λόγω κλίσης πίεσης), e': αντίστοιχη κυματομορφή του E ιστικού Doppler, LA: αριστερός κόλπος, LV: αριστερή κοιλία

### Συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης

Δομικές και λειτουργικές διαταραχές της μικροκυκλοφορίας των στεφανιαίων αρτηριών (σύνδρομο X) αποτελεί μηχανισμό μυοκαρδιακής ισχαιμίας, εδώ και δύο δεκαετίες. Οι διαταραχές αυτές επηρεάζουν ουσιαστικά την ροή αίματος στο μυοκάρδιο προκαλώντας συμπτώματα στηθάγχης στην προσπάθεια χωρίς να υπάρχουν αποφρακτικές αλλοιώσεις στις επικάρδιες στεφανιαίες αρτηρίες [85].

Σύμφωνα με τον Camici και Crea, οι ασθενείς με υπερτροφία τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας έχουν τύπου 2 CMD (μικροαγγειακή στηθάγχη- coronary microvascular disease), δηλαδή απουσία νόσου της στεφανιαίας κυκλοφορίας αλλά με ύπαρξη αποδεδειγμένης μυοκαρδιακής βλάβης [86].



**Εικόνα 11** Καταρράκτης παθοφυσιολογικών γεγονότων που συνδέει την αναδιαμόρφωση και δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας με την μυοκαρδιακή ισχαιμία και την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Τελικά αποτελέσματα για τον ασθενή.

### Μικροαγγειακή στηθάγχη και φυσιολογική LVH

Οι αθλητές ανήκουν στην κατηγορία των ασθενών με φυσιολογική υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας η οποία αποτελεί προσαρμοστικό παράγοντα στο αυξημένο έργο της καρδιάς. Μελέτες ανάμεσα στις οποίες και εκείνη του Ralvan et al απέδειξαν πως η ροή αίματος στο μυοκάρδιο και οι στεφανιαίες εφεδρείες σε αθλητές με LVH και την ομάδα ελέγχου ήταν συγκρίσιμες και χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές [87].

### Μικροαγγειακή στηθάγχη και πρωτοπαθής LVH

Στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια παρατηρείται δομική αναδιαμόρφωση των ενδοτοιχωματικών αρτηριολίων και αυξημένη περιαγγειακή ίνωση. Οι δομικές αυτές αλλαγές σε συνδυασμό με την εξωκυτάρια συμπίεση προκαλούν σοβαρές βλάβες στην μικροκυκλοφορία και μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία [88]. Συνεπώς η

ροή αίματος στο υπερτροφικό μυοκάρδιο είναι επηρεασμένη είτε διότι η πυκνότητα των τριχοειδών αγγείων είναι δυσανάλογη του μεγέθους των μυοκυττάρων είτε λόγω συμπίεσης της διαμέτρου των ενδοτοιχωματικών αρτηριολίων από το υπερπλαστικό μυοκάρδιο. Και στις δύο περιπτώσεις, δεν καλύπτονται οι ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και προκαλείται ισχαιμία [89].

### **Μικροαγγειακή στηθάγχη και δευτεροπάθης LVH**

Ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και στένωση αορτικής βαλβίδας συχνά αιτώνται στηθαγχοειδή ενοχλήματα, έχοντας φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Η υπερτασική καρδιοπάθεια καθώς και η στένωση της αορτικής βαλβίδας με συνοδό πάχυνση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας οδηγεί σε αναδιαμόρφωση των ενδοτοιχωματικών αρτηριολίων εξαιτίας της πάχυνσης των μυοκαρδιακών κυττάρων καθώς και στην εξωκυττάρια εναπόθεση κολλαγόνου με αποτέλεσμα την μειωμένη ροή αίματος [90]. Οι ανατομικές αυτές αλλαγές που επιδρούν στην μικροκυκλοφορία είναι ανάλογες με εκείνες της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας με πιο σοβαρές όμως επιπτώσεις στα τελικά στάδια της νόσου [21].

### **LVH και καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης**

Η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας προκαλεί δομικές αλλαγές στο μυοκάρδιο με την συνεχή εναπόθεση ινικής και την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας [91]. Στα τελικά στάδια, η αριστερή καρδιά καταλήγει σε μια διατεταμένη κοιλότητα με λεπτά τοιχώματα και μειωμένη συστολική ικανότητα. Συνεπώς, επρόκειτο για καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης [92].

### **Πρόγνωση της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας**

Μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών έχουν αποδείξει πως η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας σχετίζεται σε μεγάλο ποσοστό με καρδιαγγειακά συμβάματα [93]. Θεωρείται πως η LVH είναι ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου ανάμεσα στους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία κ.α.) για καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η Framingham Heart Study και άλλες πληθυσμιακές μελέτες κατέδειξαν επιπλέον πως η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας σχετίζεται με την αρρυθμιογένεση [94]. Συγκεκριμένα η LVH αυξάνει τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών στο 5.5 % εν συγκρίσει με εκείνους

χωρίς LVH που είναι στο 1.4%. Παρόμοια, η παρουσία LVH αυξάνει την επίπτωση VT/VF (κοιλιακή ταχυκαρδία/ κοιλιακή μαρμαρυγή) 2.8 φορές συνεπώς αυξάνοντας και τον κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο [95]. Η Oregon Sudden Unexpected Death Study (Oregon SUDS) επιβεβαίωσε ότι η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο [96].

### **Υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας και αρρυθμιογένεση**

Η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας συνδέεται με μια ποικιλία αρρυθμιών, ανάμεσα στις οποίες την κολπική μαρμαρυγή που θεωρείται η πιο κοινή. Άλλες είναι οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες, οι έκτοπες συστολές, η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η κοιλιακή μαρμαρυγή και ο αιφνίδιος θάνατος [97].

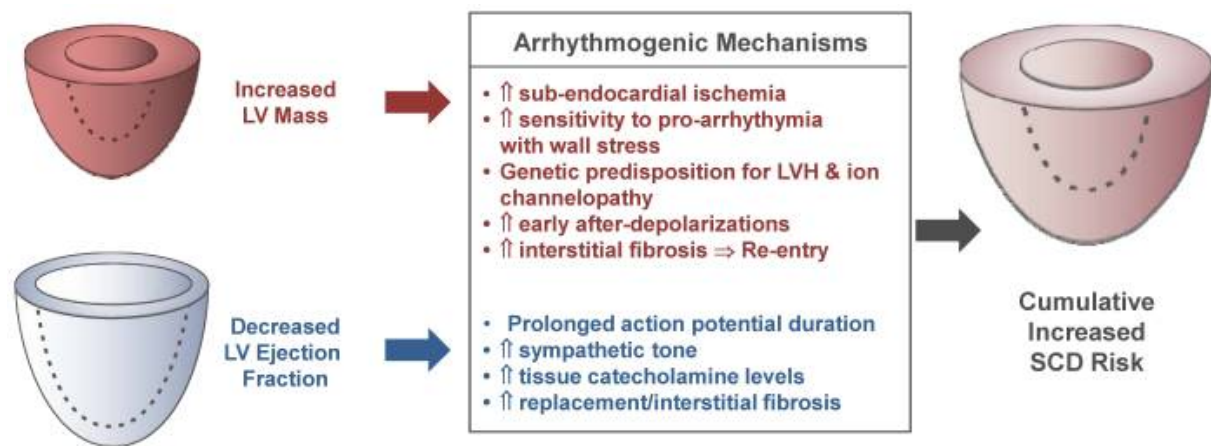
Αρρυθμιογένεση σε κυτταρικό επίπεδο [8, 98]

1. Η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας προκαλεί αναδιαμόρφωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, τόσο σε επίπεδο κυτταρικής μεμβράνης όσο και στον διάμεσο εξωκυττάριο ιστό του μυοκαρδίου. Παράταση της διάρκειας της επαναπόλωσης είναι η κύρια κυτταρική απάντηση στην υπερτροφία.
2. Η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου εκδηλώνεται με παράταση της διάρκειας του QRS και του QT διαστήματος, οδηγώντας έτσι σε αρρυθμίες επανεισόδου.
3. Καθυστέρηση αγωγής η οποία αυξάνει τον κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες.
4. Η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας προκαλεί αλλαγές στα κανάλια ιοντων : μειώνει την πυκνότητα των αντλιών  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  με αποτέλεσμα να παρατηρείται μείωση στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{K}^+$  και παράταση της διάρκειας επαναπόλωσης. Επιπλέον, οι αντλίες  $\text{K}^+$ -ATP παραμένουν ανοιχτές κατά την διάρκεια ισχαιμίας στο μυοκαρδιακό κύτταρο εν συγκρίσει με το φυσιολογικό, οδηγώντας σε περαιτέρω παράταση της διάρκειας επαναπόλωσης.
5. Αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{Ca}^{2+}$  και ηλεκτρικής χωρητικότητας στο υπερτροφικό μυοκάρδιο.
6. Αυξημένη ανισοτροπία και ανομοιόρφη ανάκτηση της διεγερσιμότητας στο υπερτροφικό μυοκάρδιο αυξάνει τον κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες [99].

7. Η υπενδοκάρδια ισχαιμία στο υπερτροφικό μυοκάρδιο αυξάνει την επίπτωση κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής.

### Γενετικοί παράγοντες στην υπερτροφία τοιχωμάτων και αρρυθμιογένεση

Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες έχουν αποδείξει πως η αρρυθμιογένεση στην υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας έχει και γονιδιακό υπόβαθρο. Πολυμορφισμοί του γονιδίου KCB1 το οποίο κωδικοποιεί τις αντλίες  $K^+$  σχετίζεται με την αύξηση της μάζας του μυοκαρδίου και την αρρυθμιογένεση [100].



**Εικόνα 12[101]** Μηχανισμοί αρρυθμιογένεσης που σχετίζονται με τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο στην υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας και στο χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Αυτοί οι μηχανισμοί πιθανώς έχουν πρόσθετη επίδραση στον αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

### Υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Η παθοφυσιολογία του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική, παρολαυτά υπάρχουν ξεκάθαρες ενδείξεις από μεγάλες μελέτες συσχέτισης του με την υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας. Επρόκειτο για μια αναλογική σχέση καθώς όσο αυξάνεται η μυοκαρδιακή μάζα τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, και το αντίθετο [101]. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί αρρυθμιογένεσης για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο είναι

εκείνοι που ενοχοποιούνται για τις άλλες μορφές αρρυθμιών και όπως φαίνονται στην εικόνα 3.

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος προϋποθέτει την ύπαρξη εμμένουσας κοιλιακής αρρυθμίας, ωστόσο ο κίνδυνος είναι ανεξάρτητος από την παρουσία ασυμπτωματικών μη εμμένουσων κοιλιακών αρρυθμιών [102]. Συγκρίνοντας την υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας με το χαμηλό κλάσμα εξώθησης όπως προκύπτει από αρκετές μελέτες στον πίνακα 3, διαπιστώνεται ότι η υπερτροφία τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας είναι τουλάχιστον ισάξια με το πολύ χαμηλό κλάσμα εξώθησης ( $EF < 35\%$ ) ως προγνωστικός παράγοντας για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και ολική θνησιμότητα [103]. Ανάμεσα σε αυτές είναι η μελέτη Oregon Sudden Unexpected Death Study, η οποία μετά από δύο χρόνια ανάλυσης κατέληξε στο ότι 48% από όσους κατέληξαν από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο είχαν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και πιο συχνά υπερτροφία τοιχωμάτων εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου, και ότι μόλις το 36% είχαν  $EF < 35\%$  [104]. Από τα ανωτέρω προκύπτει η ανάγκη αναθεώρησης των έως τώρα δεδομένων για την τοποθέτηση απινιδωτή που θεωρούν απαραίτητη προϋπόθεση το χαμηλό κλάσμα εξώθησης για την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου [105].

| Study Author and Date                | Description of Study                                                               | Definition of LVH                                                               | Risk of SCD or Mortality                                                                                                     |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <a href="#">Liao et al. 1995</a>     | 1089 African American patients undergoing angiography and M-Mode echocardiography  | LV mass index >131 g/m in men and >100 g/m in women                             | LVH: RR 2.4 (1.7-3.4)<br>EF<45%: RR 2.0 (1.4-2.7)                                                                            |
| <a href="#">Quinones et al. 2000</a> | 1172 patients in SOLVD Registry, patients had baseline EF<45%                      | LVH not dichotomized; LV mass analyzed unadjusted for body size                 | LV mass: 1-SD RR 1.3 (1.06-1.6), <i>adjusted for LV EF and NYHA Class</i><br>LV EF 1-SD RR 1.6 (1.22-2.14) <i>unadjusted</i> |
| <a href="#">Turakhia et al. 2008</a> | 1024 patient with stable coronary disease (Heart and Soul Study).                  | LV mass index >115 g/m <sup>2</sup> in men and >95 g/m <sup>2</sup> in women    | LV mass index per 20 unit increase: HR 1.4 (1.1-1.7)<br>EF per 5% decrease: HR 1.3 (1.05-2.7)                                |
| <a href="#">Reinier et al. 2011</a>  | 191 patients with SCD and 203 controls from a community-based study (Oregon SUDS). | LV mass index >134 g/m <sup>2</sup> for men and >110 g/m <sup>2</sup> for women | LVH: OR 1.8 (CI 1.1-2.9)<br>EF<35%: OR 1.9 CI 1.1-3.2)<br>LVH and EF≤35%: OR 3.5 (CI 1.7-7.2)                                |

**Πίνακας 3[101]** Υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας vs. χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Τέσσερις μελέτες που ανέλυσαν δεδομένα σχετικά με υπερτροφία τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας και το κλάσμα εξώθησης ως παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και ολική θνησιμότητα.

### Στρατηγικές πρόληψης και μείωσης της παθολογικής υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας

Η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας έχει άμεσες επιδράσεις στο μυοκάρδιο και απώτερες, ακόμη και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Συνεπώς, αυτό οδήγησε αρκετές μελέτες στην αποσαφήνιση του παθοφυσιολογικού υπόβαθρου και εν συνεχεία στους μηχανισμούς παρέμβασεις ώστε να μειωθεί η μυοκαρδιακή μάζα. Οι παρεμβάσεις αυτές στηρίζονται κυρίως στην άρση του αιτίου που αυξάνει το μυοκαρδιακό έργο και οδηγεί σε πάχυνση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας.

## **LVH και αρρύθμιστη αρτηριακή πίεση-θεραπευτικές παρεμβάσεις**

Φαρμακευτικές και υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις είναι απαραίτητες σε κάθε ασθενή με υπερτασική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Στόχος είναι η αρτηριακή πίεση να είναι 130/80 mmHg και χαμηλότερη.

➤ Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις. Για την καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ο κάθε ασθενής θα πρέπει να μειώσει την καθημερινή πρόσληψη άλατος από την διατροφή του [106]. Επιπλέον, η απώλεια σωματικού βάρους με σωστή διατροφή και σωματική άσκηση κρίνεται απαραίτητο [107]. Άλλες παρεμβάσεις για αποτελεσματική θεραπεία της υπέρτασης περιλαμβάνουν την μείωση λήψης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και αλκοολ. Τέλος, η αναγνώριση και η θεραπεία υπο συνθήκες της υπνικής άπνοιας έχει αποδειχθεί πως συμβάλλει στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και μείωσης της υπερτροφίας των τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας [108].

➤ Φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Η επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής είναι σημαντική σε ασθενείς με υπέρταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Μελέτες σύγκρισης ανάμεσα στις διάφορες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων κατέληξαν στο ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II αποτελούν τα πιο άμεσα αποτελεσματικά φάρμακα για την μείωση της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας [109]. Αυτό είναι ένα εύκολο συμπέρασμα στηριζόμενο στον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό και στο γεγονός ότι τα φάρμακα αυτά δρούν στον καταράκτη ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η αγγειοτασίνη και η αλδοστερόνη έχουν επιδράση στην μυοκαρδιακή και αγγειακή αναδιαμόρφωση και συνεπώς η αναστολή τους έχει ως αποτέλεσμα αντι-υπερτροφική και αντι-πολλαπλασιαστική δράση στο μυοκαρδιακό μύ [110]. Επιπλέον, είναι ευεργετικοί για ασθενείς με υπερτασική καρδιοπάθεια διότι βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω της απελευθέρωσης νιτρικού οξέως από την βραδυκίνη και της μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου [111]. Εκτός από αυτή την κατηγορίαν αντιυπερτασικών, έχει διαπιστωθεί πως οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου είναι ωφέλιμοι στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στην μείωση της υπερτροφίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας [112]. Παράλληλα και ο συνδυασμός των δύο αυτών κατηγοριών



βοηθούν στην μείωση όχι μόνο της υπερτροφίας αλλά και της ολικής θνησιμότητας. Τέλος, όσο αναφορά τους β- αναστολείς και τα διουρητικά έχουν επίδραση στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αλλά μικρότερη άμεση δράση στο μυοκάρδιο [46].

### **LVH και βαλβιδοπάθειες- θεραπευτικές παρεμβάσεις**

Η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας είναι συχνά απότοκο υποκείμενης βαλβιδικής νόσου η οποία αυξάνει το φορτίο της καρδιάς είτε λόγω υπερφόρτωσης πίεσης (π.χ. στένωση αορτικής βαλβίδας) είτε λόγω υπερφόρτωσης όγκου (π.χ. ανεπάρκεια μιτροειδούς).

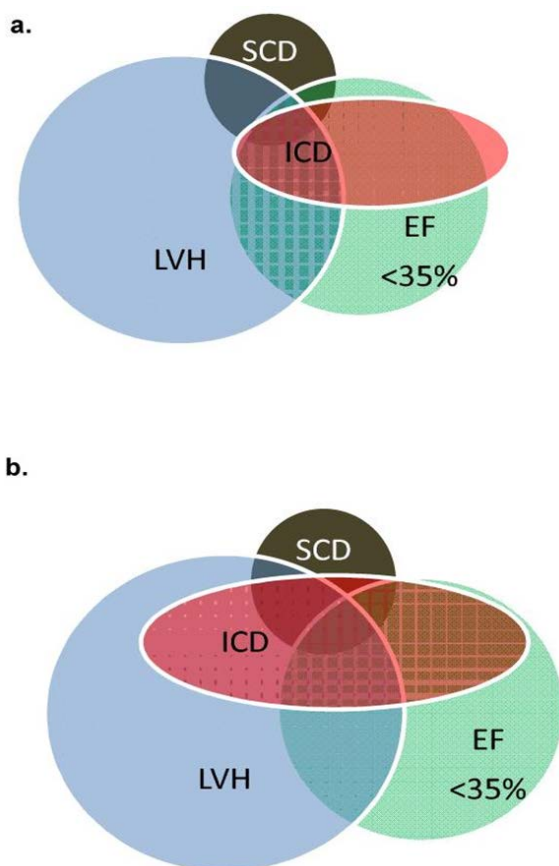
➤ LVH και στένωση αορτικής βαλβίδας. Σε μετρίου βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας με υπερτροφία τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας ενδείκνυται η χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης τα οποία φαίνεται πως βελτιώνουν την ικανότητα για άσκηση [113]. Παραδοσιακά σε σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας, αντενδείκνυται η χρήση των α-MEA εξαιτίας της υποτασικής τους δράσης και του φόβου πως η μείωση της υπερτροφίας των τοιχωμάτων θα οδηγήσει σε αυξημένο τοιχωματικό στρες και συστολική δυσλειτουργία [114]. Νεότερες μελέτες αποδεικνύουν πως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας και έτσι συστήνουν την χρήση των α-MEA [115].

➤ LVH και ανεπάρκεια μιτροειδούς. Στην ανεπάρκεια μιτροειδούς με υπερτροφία τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας έχουν επίσης ρόλο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης καθώς και οι υπόλοιπες κατηγορίες αντιυπερτασικών (διουρητικά, β- αναστολείς) με απώτερο σκοπό την καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης [116].

### **LVH και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια**

Στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, λόγω διαστολικής δυσλειτουργίας και αυξημένου μυοκαρδιακού έργου, συστήνεται η καλή ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας με την χρήση β- αναστολέων και ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου [117]. Επιπλέον, θέση έχουν και οι α-MEA, οι στατίνες και η

σπιρονολακτόνη που από μελέτες έχει φάνει πως μειώνουν την εναπόθεση ινικής στον εξωκυττάριο ιστό [118].



**Εικόνα 13 [101]** Η εμφύτευση απινιδωτή- ICD

(α) Venn διάγραμμα αποτυπώνει την τρέχουσα διαστρωμάτωση κινδύνου για την τοποθέτηση ICD για την πρωτογενή πρόληψη. Αυτή η προσέγγιση χάνει την πλειοψηφία των αιφνίδιων καρδιακών θανάτων. (β) Ιδανικά η τοποθέτηση απινιδωτή θα προλάμβανε περισσότερους αιφνίδιους καρδιακούς θανάτους. Αν η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας καθοριζόταν παράλληλα με το κλάσμα εξώθησης, τότε θα συμπεριλαμβανόταν και η LVH είτε με χαμηλό κλάσμα είτε με διατηρημένο, στην διαστρωμάτωση κινδύνου.

### **Πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου**

Οι ως τώρα κατευθυντήριες οδηγίες για την εμφύτευση απινιδωτή προϋποθέτουν ο ασθενής να έχει χαμηλό κλάσμα εξώθησης ( $EF < 35\%$ ) [119]. Έχει παρατηρηθεί πώς το 65% του συνόλου των αιφνίδιων καρδιακών θανάτων συμβαίνουν σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης πάνω από 35%, ενώ ένα ποσοστό 50% σε φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης [120]. Συνεπώς, μάλλον θα πρέπει να

υπάρξει μια αναθέωρηση εκείνων που θεωρούνται πως είναι σε υψηλό κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, συμπεριλαμβάνοντας στα κριτήρια κλινικούς και γενετικούς παράγοντες. Από την μελέτη Oregon SUDS διαπιστώθηκε πως η παρουσία υπερτροφίας τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας είτε σε συνδυασμό με χαμηλό κλάσμα είτε όχι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο [104].

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΜΕ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ «ΚΟΡΙΝΘΟΣ»**

Η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη είναι τεκμηριωμένα η εξέταση εκλογής για την διάγνωση της υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποτελεί όμως την αρχική διαγνωστική μέθοδο στην καθημερινή πράξη αλλά και στις κλινικές μελέτες. Υπάρχουν διάφορα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια με υψηλή ειδικότητα αλλά με ευαισθησία κάτω από τον μέσο όρο, η παρουσία τους όμως έχει συσχετιστεί με καρδιαγγειακά συμβάματα όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.

### **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση της ευαισθησίας και της ειδικότητας των ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών συγκεντρικής και έκκεντρης υπερτροφίας σε δείγμα πληθυσμού της μελέτης «Κορινθία».

### **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

#### **Δείγμα της μελέτης**

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν 1592 άνδρες και γυναίκες κάτοικοι από διάφορες περιοχές της Κορίνθου, ηλικίας από 40 έως 99 ετών (Μελέτη «Κορινθία»).

#### **Κριτήρια αποκλεισμού**

- Μη καλή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή
- Κακό ακουστικό παράθυρο υπερηχογραφικά

#### **Μεθοδολογία**

Η μελέτη Κορινθία είναι μια επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στην Κόρινθο την περίοδο από τον Οκτώβρη 2015 έως τον Φεβρουάριο 2017. 2.043 μόνιμοι κάτοικοι της Κορίνθου μέσης ηλικίας και μεγαλύτερης (>40 χρονών) συμμετείχαν εθελοντικά στην μελέτη. Χρησιμοποιήθηκε μια μέθοδος

δειγματοληψίας πολλαπλών σταδίων για την επίτευξη ισορροπίας μεταξύ των συμμετεχόντων από διαφορετικές περιοχές και διαφορετικής ηλικίας και φύλου. Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου διαπιστώθηκαν με άμεση εξέταση, συνέντευξη και συμπλήρωση ερωτηματολογίου από εκπαιδευμένο ερευνητικό προσωπικό, που απαρτίζεται από ιατρούς, καρδιολόγους, νοσηλευτές και κοινωνικούς επιστήμονες. Επιπλέον, σε όλους τους συμμετέχοντες διενεργήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12-απαγωγών και πλήρης διαθωρακική ηχωκαρδιογραφική μελέτη.

### **Κλινικές και ανθρωπομετρικές μετρήσεις**

Το βάρος και το ύψος καταγράφηκαν με βάση τις καθιερωμένες διαδικασίες και ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε σε  $\text{kg/m}^2$ . Παχυσαρκία θεωρήθηκε δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από  $29,9\text{kg/m}^2$ . Η περιφέρεια της μέσης μετρήθηκε στο μέσο μεταξύ των κατώτερων πλευρών και της άνω επιφάνειας της λαγόνιας ακρολοφίας. Η επιφάνεια σώματος μετρήθηκε με βάση την εξίσωση του Mosteller ( $0.20247 \times \text{βάρος}^{0.425} \times \text{ύψος}^{0.725}$ ) σε  $\text{m}^2$  [121]. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε τρεις φορές από το δεξιό βραχίονα στο τέλος της φυσικής εξέτασης σε καθιστή θέση. Εκείνη με αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη ή ίση με  $140/90\text{mmHg}$  ή υπό αντιυπερτασική αγωγή κατηγοριοποιήθηκαν ως υπερτασικοί. Επίπεδα χοληστερόλης μεγαλύτερα από  $200\text{mg/dl}$  ή υπό υπολιπιδαιμική αγωγή θεωρήθηκε άτομα με υπερλιπιδαιμία. Επιπλέον, καπνιστές χαρακτηρίστηκαν όσοι κάπνιζαν έστω και ένα τσιγάρο την ημέρα ενώ διαβητικοί με βάση την μέτρηση σακχάρου σε τυχαία μέτρηση σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (τυχαία τιμή μέτρησης  $\geq 126\text{ mg/dl}$  ή η χρήση ειδικής αντιδιαβητικής αγωγής) [122].

### **Ηλεκτροκαρδιογραφικές μετρήσεις**

Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12-απαγωγών διεξήχθη σε όλους τους συμμετέχοντες σε ένα κατάλληλα διαμορφωμένο χώρο (διάρκειας 10sec) με τη χρήση ηλεκτροκαρδιογράφου SE-1010 PC ECG (EDAN instruments Inc., Nanshan Shenzhen, China). Η καταγραφή των μεγεθών και της διάρκειας των ηλεκτροκαρδιογραφικών κυμάτων διενεργήθηκε από δύο ιατρούς που συμμετείχαν στην μελέτη. Από τις μετρήσεις αυτές, υπολογίστηκαν επτά ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια :

1. Sokolow-Lyon (SL) voltage (άθροισμα του ύψους του κύματος S στην V1 απαγωγή και του ύψους του κύματος R στις απαγωγές V5 ή V6 >3.5 mV) [123].
2. Sokolow-Lyon (SL) product (SV1+RV5 ή V6 x διάρκεια QRS> 3000mm ms στις γυναίκες και >4000mm ms στους άνδρες [124].
3. Sokolow-Lyon (SL) index ( ύψος του κύματος R στην απαγωγή aVL  $\geq 11\text{mV}$ ) [123].
4. Sex-specific Cornell voltage (άθροισμα του ύψους του κύματος S στην απαγωγή V3 και του ύψους του κύματος R στην απαγωγή aVL >2.0mV στις γυναίκες και >2.8mV στους άνδρες) [125].
5. Cornell product [(RaVL + SV3) +8mm για τις γυναίκες] x διάρκεια του διαστήματος QRS >2440mm ms [124].
6. Lewis voltage (άθροισμα του ύψους του κύματος R στην απαγωγή I και του κύματος S στην απαγωγή III, μείον του αθροίσματος του κύματος S στην απαγωγή I και του ύψους του κύματος R στην απαγωγή III > 1.7mV) [126].
7. Framingham δείκτης (συνύπαρξη strain αριστερής κοιλίας και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: άθροισμα του ύψους του κύματος R στην απαγωγή I και του ύψους του κύματος S στην απαγωγή III > 2.5mV, το άθροισμα του ύψους του κύματος S στην απαγωγή V1 ή V2 και του ύψους του κύματος R στην απαγωγή V5 ή V6 >3.5mV, το κύμα S στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές >2.5mV και το κύμα R στις αριστερές απαγωγές >2.5mV) [127].

### **Διαθωρακική ηχωκαρδιογραφική μελέτη**

Διαθωρακική ηχωκαρδιογραφική μελέτη διεξήχθη σε όλους τους συμμετέχοντες σε ένα κατάλληλα διαμορφωμένο χώρο. Χρησιμοποιήθηκε ένα Vivid e υπερηχογραφικό σύστημα καρδιαγγειακού (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) με ένα 2.0-3.6 MHz (harmonics) μορφομετατροπέας. Η δυο διαστάσεων M-mode υπερηχογραφική μελέτη της αριστερής κοιλίας διενεργήθη στην αριστερή παραστερνική τομή στον μακρύ άξονα. Οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας στην τελο-διαστολή και τελο-συστολή καθώς και το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπίσθιου τοιχώματος μετρήθηκαν ως μέσος όρος από τέσσερις και πέντε διαδοχικών καρδιακών κύκλων σε εκείνους που ήταν

σε φλεβόκομβικό ρυθμό και σε κοιλιακή μαρμαρυγή αντίστοιχα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες [128]. Η μάζα της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε με την μέθοδο Deveraux et al [129].

$$\text{Left ventricular mass} = 0.8 \times (1.04 \times [(LVID + VST + PWT)^3 - LVID^3]) + 0.6$$

Όπου LVID είναι η εσωτερική διάμετρος της αριστερής κοιλίας, VST το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και PWT το πάχος του οπίσθιου τοιχώματος. Η μάζα της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε με βάση το δείκτη μάζας σώματος και ως υπερτροφία αριστερής κοιλίας θεωρήθηκε η μάζα αριστερής κοιλίας βάση του δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερη από 115 g/m<sup>2</sup> για τους άνδρες και μεγαλύτερη από 95 g/m<sup>2</sup> για τις γυναίκες [128]. Στις περιπτώσεις υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, περεταίρω κατηγοριοποίηση έγινε σύμφωνα με το σχετικό πάχος τοιχώματος (RWT = 2 x PWT / LVEDD). Όπου το σχετικό πάχος τοιχώματος (RWT) ήταν μεγαλύτερο από 0.42 τότε τίθεται η διάγνωση της συγκεντρικής υπερτροφίας ενώ όπου RWT ήταν ίσο ή μικρότερο από 0.42 τότε επρόκειτο για έκκεντρη υπερτροφία [128].

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλα τα δεδομένα καταχωρηθήκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων για τη στατιστική επεξεργασία. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS (version 25.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Τα δεδομένα αναλύθηκαν ως προς την ύπαρξη κανονικής κατανομής των τιμών τους με τη χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov test. Για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών με κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές μέθοδοι (t-test), ενώ για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή μη παραμετρικές μέθοδοι (χ<sup>2</sup>-tests). Οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (Mean ± SD), ενώ οι μεταβλητές με μη κανονική κατανομή ως διάμεσος τιμή με το ενδο-τεταρτημοριακό εύρος (25%, 75%).

Η διαγνωστική ακρίβεια του κάθε ηλεκτροκαρδιογραφικού κριτηρίου για την διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκε μέσω καμπυλών ROC (Receiver-operating characteristics). Η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία των ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων



υπολογίστηκαν με την χρήση τυποποιημένων τύπων δεδομένων. Το εμβαδόν κάτω από τις ROC καμπύλες για τα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια συγκρίθηκε με την χρήση της μεθόδου Z-test.

## **ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η Επιτροπή Ηθικής Ιατρικής Έρευνας της Πρώτης Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών ενέκρινε τη μελέτη που διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989) της Παγκόσμιας Ιατρικής Εταιρείας. Μια ενημερωμένη συγκατάθεση υπεγράφη από όλους τους συμμετέχοντες, αφού έλαβαν λεπτομερείς πληροφορίες για το σκοπό, τους στόχους και τη διαδικασία της μελέτης.

.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Περιγραφικά αποτελέσματα

Στην παρούσα μελέτη αναλύθηκαν 1592 άτομα από τα οποία τα 148 είχαν ηχωκαρδιογραφικά τεκμηριωμένη διάγνωση υπερτροφία αριστερής κοιλίας. Ως προς τα ανθρωπομετρικά δεδομένα, συγκρινόμενες οι δύο ομάδες (ασθενείς με υπερτροφία ή μη) διαπιστώθηκε πως εκείνοι που είχαν υπερτροφία αριστερής κοιλίας ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (70.7 ετών έναντι 62.9 ετών,  $p < 0.001$ ) ενώ ήταν λιγότερο συχνό σε άνδρες (30.4% έναντι 41.8%,  $p = 0.004$ ). Ως προς το ατομικό ιατρικό ιστορικό, οι ασθενείς με υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό υπέρτασικοί (70.3% για LVH έναντι 42.5% για Non- LVH,  $p < 0.001$ ) και είχαν μεγαλύτερες τιμές τυχαίας μέτρησης συστολικής αρτηριακής πίεσης (151.6mmHg για LVH έναντι 143.4mmHg για non-LVH,  $p < 0.001$ ). Επιπλέον, οι ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό διαβητικοί (32.3% για LVH έναντι 16.3% για non- LVH,  $p < 0.001$ ), ενώ τα ποσοστά δυσλιπιδαιμίας δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Το κάπνισμα αποτέλεσε πιο κοινό χαρακτηριστικό των ατόμων χωρίς υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (28.7% non-LVH έναντι 16.7% LVH ομάδα,  $p = 0.001$ ) (**Πίνακας 4**).

Σχετικά με τα υπερηχογραφικά δεδομένα των δύο ομάδων, από την στατιστική ανάλυση διεπιστώθη πως άτομα με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είχαν χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης (56.3% για LVH έναντι 59.2% για non-LVH,  $p < 0.001$ ) και μεγαλύτερη διάμετρο αριστερού κόλπου (41.3mm σε LVH έναντι 36.6mm σε non-LVH) (**Πίνακας 4**).

Σχετικά με τα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια διάγνωσης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας υπήρξε μεγάλη απόκλιση και χαμηλά ποσοστά διάγνωσης με το κριτήριο Cornell product να έχει το υψηλότερο ποσοστό διάγνωσης ενώ το Sokolow-Lyon voltage είχε την χαμηλότερη διαγνωστική ακρίβεια (0.7% σε LVH έναντι 1.3% σε non- LVH,  $p = 0.5$ ). Η παρουσία των υπολοίπων διαγνωστικών κριτηρίων ήταν μεγαλύτεροι στους εθελοντές με υπερτροφία τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας (**Πίνακας 4**).

**Πίνακας 4:** Κλινικά, ηχωκαρδιογραφικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά δεδομένα από τον πληθυσμό της μελέτης βάσει της ηχωκαρδιογραφικής τεκμηρίωσης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας

|                                                                   | LVH (N=148)  | No LVH (N=1444) | p      |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|--------|
| Ηλικία (έτη)                                                      | 70,7 ± 10,5  | 62,9 ± 11,8     | <0,001 |
| Φύλο (άνδρες) (%)                                                 | 30,4         | 41,8            | 0,004  |
| Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )                        | 29,3 ± 5     | 28,6 ± 4,6      | 0,06   |
| Κάπνισμα (%)                                                      | 28,7         | 16,7            | 0,001  |
| Σακχαρώδης Διαβήτης (%)                                           | 32,3         | 16,3            | <0,001 |
| Δυσλιπιδαιμία (%)                                                 | 53           | 44,7            | 0,06   |
| Αρτηριακή Υπέρταση (%)                                            | 70,3         | 42,5            | <0,001 |
| Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)                                  | 151,6 ± 20,8 | 143,4 ± 20,4    | <0,001 |
| Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)                                 | 84,7 ± 11,1  | 83,7 ± 11,0     | 0,31   |
| Μέση πίεση (mmHg)                                                 | 59,7 ± 16,5  | 66,8 ± 17,8     | <0,001 |
| Κλάσμα εξώθησης (%)                                               | 56,3 ± 8     | 59,2 ± 4,2      | <0,001 |
| Τελο-διαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (mm)                  | 49,0 ± 4,6   | 45,0 ± 3,7      | <0,001 |
| Τελο-συστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (mm)                   | 31,3 ± 6,1   | 27,4 ± 4,3      | <0,001 |
| Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)                                   | 41,3 ± 5,4   | 36,6 ± 4,8      | <0,001 |
| Μάζα αριστερής κοιλίας (δείκτη μάζας σώματος) (g/m <sup>2</sup> ) | 113,1 ± 18,3 | 78,4 ± 12,8     | <0,001 |
| Διάρκεια του διαστήματος QRS (ms)                                 | 99,7 ± 18,7  | 93,4 ± 13,8     | <0,001 |
| ECG-LVH (SL voltage) (%)                                          | 0,7          | 1,3             | 0,50   |
| ECG-LVH (SL product) (%)                                          | 4,1          | 1,3             | 0,01   |
| ECG-LVH (SL index) (%)                                            | 8,1          | 3,9             | 0,01   |
| ECG-LVH (Cornell voltage) (%)                                     | 14,9         | 4,4             | <0,001 |
| ECG-LVH (Cornell product) (%)                                     | 25           | 9,2             | <0,001 |
| ECG-LVH (Lewis voltage) (%)                                       | 16,2         | 8,9             | 0,004  |
| ECG-LVH (Framingham) (%)                                          | 1,4          | 0,3             | 0,04   |

### **Στατιστική ανάλυση σύγκρισης συγκεντρικής και έκκεντρης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας**

Ως προς τα ανθρωπομετρικά δεδομένα δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε εκείνους με συγκεντρική και έκκεντρη υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας. Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, εθελοντές με συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό υπερτασικοί (74,8% με συγκεντρική LVH έναντι 60% με έκκεντρη LVH,  $p=0,07$ ) (**Πίνακας 5**).

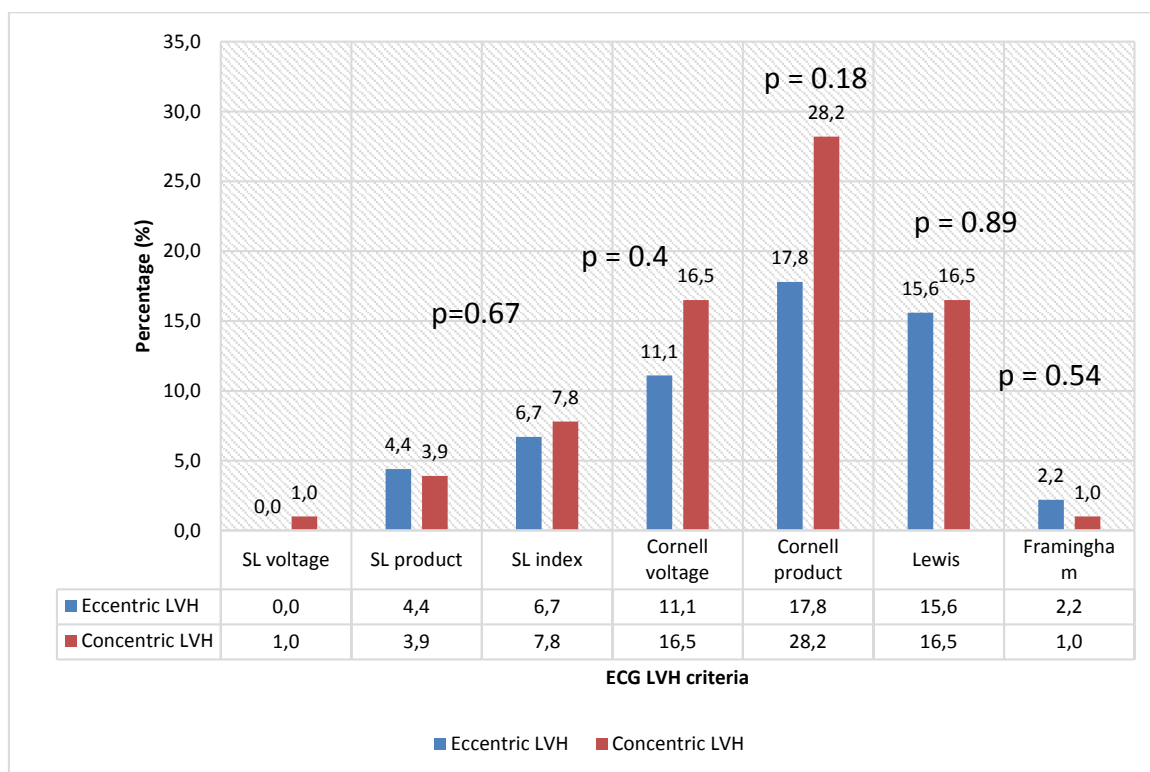
Σχετικά με υπερηχογραφικά δεδομένα, παρατηρήθηκαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα με μεγαλύτερη τελο-διαστολική (52,6mm σε έκκεντρη LVH έναντι 47,5mm σε συγκεντρική LVH,  $p<0.001$ ) και τελο-συστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας (35mm σε έκκεντρη LVH έναντι 29,4mm σε συγκεντρική LVH,  $p<0,01$ ) σε άτομα με έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας εν συγκρίσει με εκείνα με συγκεντρική. Επιπλέον, η διάμετρος του αριστερού κόλπου ήταν μεγαλύτερη σε εθελοντές με έκκεντρη υπερτροφία τοιχωμάτων (42,6mm σε έκκεντρη LVH έναντι 40,7mm σε συγκεντρική LVH,  $p=0,047$ ), ενώ η συστολική απόδοση της καρδιάς δεν είχε διαφορά στις δύο ομάδες (**Πίνακας 5**).

Ως προς τα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τη συχνότητα τεκμηρίωσης της υπερτροφίας ανάμεσα στις δύο υποομάδες (έκκεντρη-συγκεντρική) με βάση τα κριτήρια (**Πίνακας 5**) (**Διάγραμμα 1**). Συγκρινόμενες όμως οι δύο υποομάδες μεταξύ τους, διαπιστώνεται ότι το κριτήριο Cornell voltage και product ήταν πιο συχνά εμφανιζόμενο σε άτομα με συγκεντρική υπερτροφία με τιμή Cornell voltage  $>13,95\text{mV}$ , έχοντας 61% ευαισθησία και 62% ειδικότητα διαφοροδιάγνωσης της συγκεντρικής από την έκκεντρη υπερτροφία (**Διάγραμμα 2**).

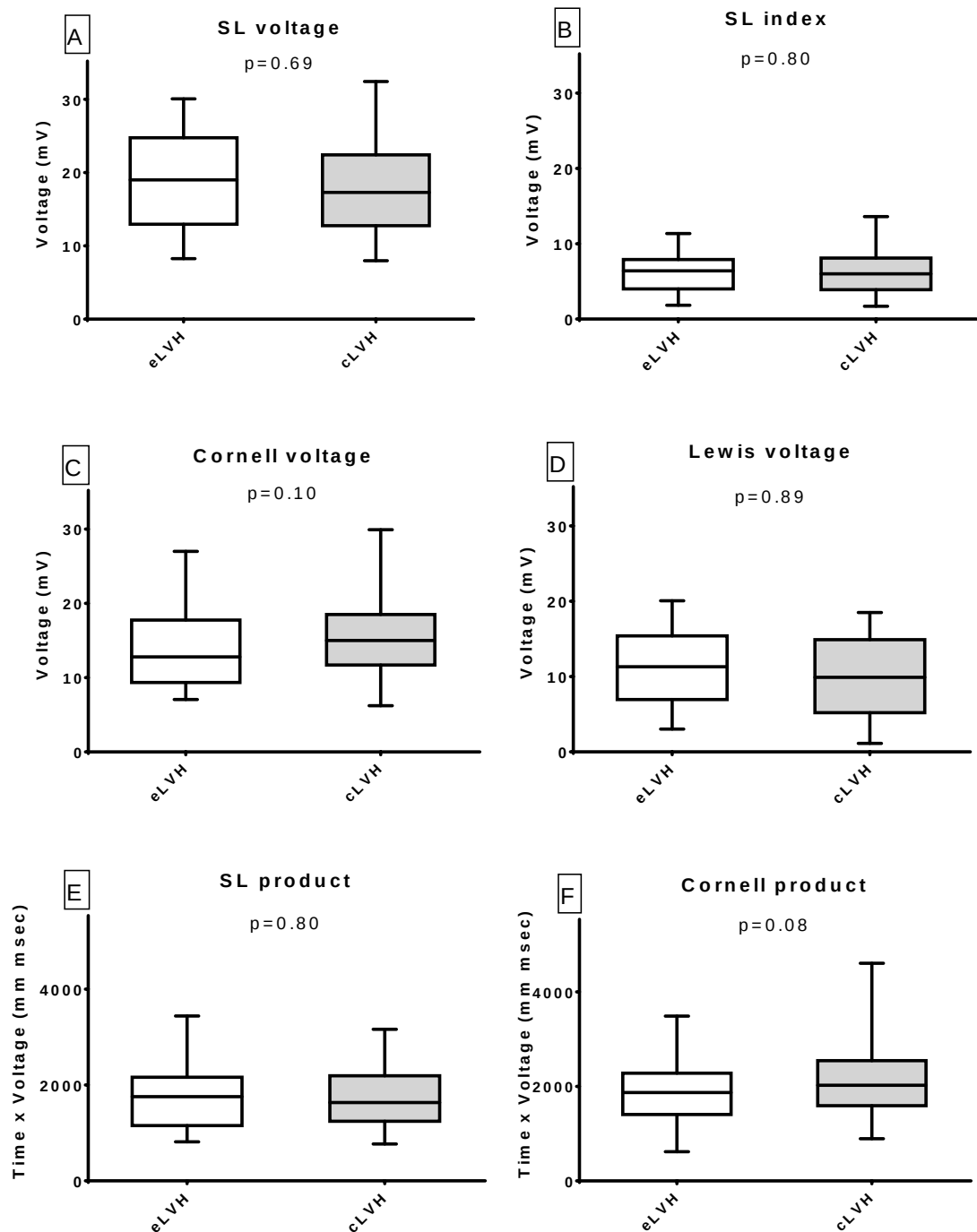
**Πίνακας 5:** Κλινικά, ηχωκαρδιογραφικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά δεδομένα από άτομα με υπερηχογραφικά τεκμηριωμένη υπερτροφία αριστερής κοιλίας, κατηγοριοποιημένα με βάση την παρουσία έκκεντρης ή συγκεντρικής υπερτροφίας αριστερής κοιλίας

|                                                                    | Έκκεντρη<br>LVH (N=45) | Συγκεντρική LVH<br>(N=103) | P      |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|--------|
| Ηλικία (έτη)                                                       | 70,1 ± 10,1            | 70,9 ± 10,7                | 0,69   |
| Φύλο (άνδρες) (%)                                                  | 35,6                   | 28,2                       | 0,37   |
| Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )                         | 29,1 ± 4,1             | 29,4 ± 5,4                 | 0,76   |
| Κάπνισμα (%)                                                       | 20,9                   | 14,9                       | 0,37   |
| Σακχαρώδης διαβήτης (%)                                            | 30,8                   | 33,0                       | 0,81   |
| Δυσλιπιδαιμία (%)                                                  | 55,3                   | 52,1                       | 0,74   |
| Αρτηριακή υπέρταση (%)                                             | 60,0                   | 74,8                       | 0,07   |
| Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)                                   | 151,3 ± 20,5           | 152,2 ± 21,6               | 0,82   |
| Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)                                  | 85,0 ± 10,9            | 84,1 ± 11,4                | 0,65   |
| Μέση πίεση (mmHg)                                                  | 68,1 ± 17,8            | 66,3 ± 17,8                | 0,59   |
| Κλάσμα εξώθησης (%)                                                | 54,7 ± 7,7             | 56,9 ± 8,0                 | 0,13   |
| Τελο-διαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (mm)                   | 52,6 ± 4,3             | 47,5 ± 3,7                 | <0,001 |
| Τελο-συστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (mm)                    | 35,0 ± 6,2             | 29,4 ± 5,0                 | <0,001 |
| Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)                                    | 42,6 ± 5,1             | 40,7 ± 5,5                 | 0,047  |
| Μάζα αριστερής κοιλίας (δείκτης μάζας σώματος) (g/m <sup>2</sup> ) | 111,1 ± 14,2           | 114,0 ± 19,9               | 0,37   |
| Διάρκεια του διαστήματος QRS (ms)                                  | 98,0 ± 18,9            | 100,5 ± 18,7               | 0,47   |
| ECG-LVH (SL voltage) (%)                                           | 0,0                    | 1,0                        | 0,51   |
| ECG-LVH (SL voltage) (mV)                                          | 1,85 ± 0,67            | 1,81 ± 0,70                | 0,69   |
| ECG-LVH (SL product) (%)                                           | 4,4                    | 3,9                        | 0,88   |
| ECG-LVH (SL product) (mmms)                                        | 1822 ± 814             | 1788 ± 738                 | 0,80   |
| ECG-LVH (SL index) (%)                                             | 6,7                    | 8,7                        | 0,67   |
| ECG-LVH (SL index) (mV)                                            | 0,63 ± 0,27            | 0,64 ± 0,33                | 0,80   |
| ECG-LVH (Cornell voltage) (%)                                      | 11,1                   | 16,5                       | 0,40   |
| ECG-LVH (Cornell voltage) (mV)                                     | 1,39 ± 0,59            | 1,60 ± 0,73                | 0,10   |
| ECG-LVH (Cornell product) (%)                                      | 17,8                   | 28,2                       | 0,18   |
| ECG-LVH (Cornell product) (mmms)                                   | 1884 ± 860             | 2225 ± 1173                | 0,08   |
| ECG-LVH (Lewis voltage) (%)                                        | 15,6                   | 16,5                       | 0,89   |
| ECG-LVH (Lewis voltage) (mV)                                       | 1.13 ± 0.59            | 1.00 ± 0.71                | 0.30   |
| ECG-LVH (Framingham) (%)                                           | 2.2                    | 1.0                        | 0.54   |
| LVH: υπερτροφία αριστερής κοιλίας, SL: Sokolow-Lyon                |                        |                            |        |

## Διάγραμμα 1



## Διάγραμμα 2



Στον **Πίνακα 6** αποτυπώνεται η ευαισθησία και η ειδικότητα των διάφορων ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών διάγνωσης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σύμφωνα με τον τύπο υπερτροφίας (έκκεντρης/ συγκεντρικής). Μεταξύ των κριτηρίων, το Cornell product είχε τη μεγαλύτερη ευαισθησία καθώς και ειδικότητα >90%. Πιο συγκεκριμένα για την κάθε υποομάδα υπερτροφίας

διεπιστώθη ότι για την έκκεντρη υπερτροφία, το Cornell product καθώς και το Lewis voltage είχαν την υψηλότερη ευαισθησία (17,8% και 15,6%, αντίστοιχα). Για την συγκεντρική υπερτροφία, επίσης το κριτήριο Cornell product είχε την υψηλότερη ευαισθησία (28,2%). Τέλος, όλα τα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια είχαν υψηλή ειδικότητα ως προς την τεκμηρίωση των δύο τύπων υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

**Πίνακας 6:** Ευαισθησία και ειδικότητα των πιο κοινά χρησιμοποιούμενων ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας για την διάγνωση της έκκεντρης και της συγκεντρικής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας

| LVH<br>Κριτήριο | Έκκεντρη LVH   |                | Συγκεντρική LVH |                | LVH            |                |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
|                 | Ευαισθησία (%) | Ειδικότητα (%) | Ευαισθησία (%)  | Ειδικότητα (%) | Ευαισθησία (%) | Ειδικότητα (%) |
| SL voltage      | -              | -              | 1               | 98,7           | 0,7            | 98,7           |
| SL product      | 4,4            | 98,5           | 3,9             | 98,6           | 4,1            | 98,7           |
| SL index        | 6,7            | 95,8           | 8,7             | 96             | 8,2            | 96,1           |
| Cornell voltage | 11,1           | 94,8           | 16,5            | 95,4           | 14,9           | 95,6           |
| Cornell product | 17,8           | 89,6           | 28,2            | 90,6           | 25             | 90,9           |
| Lewis voltage   | 15,6           | 90,6           | 16,5            | 90,9           | 16,2           | 91,1           |
| Framingham      | 2,2            | 99,7           | 1               | 99,7           | 1,4            | 99,7           |

LVH: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, SL: Sokolow-Lyon

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι μια πολυπαραγοντική κατάσταση που επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης. Έτσι, διενεργήθη πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση των δεδομένων από τα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια διάγνωσης όπου διεπιστώθη ότι η παρουσία των κριτηρίων SL index, Cornell product και Lewis voltage είχε συσχέτιση άμεση με την υπερηχογραφική παρουσία συγκεντρικής υπερτροφίας, γεγονός όμως που αναιρείται όταν γίνεται πολυπαραγοντική ανάλυση. Συνεπώς, η παρουσία του Cornell voltage ή product αυξάνει τον λόγο



των σχετικών πιθανοτήτων (the odds) της συγκεντρικής υπερτροφίας τοιχωμάτων κατά 1.6 φορές ( $p=0,001$ ). Σχετικά, με την έκκεντρη υπερτροφία τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας μόνο το κριτήριο του Framingham είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μετά από την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση. Ειδικότερα, η παρουσία του κριτηρίου Framingham αύξησε τον λόγο των σχετικών πιθανοτήτων (the odds) για την έκκεντρη υπερτροφία τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας κατά οκτώ φορές ( $p=0,04$ ) **(Πίνακας 7)**.

**Πίνακας 7:** Αποτελέσματα από μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης εξετάζοντας την συσχέτιση μεταξύ ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων και ηχωκαρδιογραφική τεκμηρίωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (με βάση των δείκτη μάζας σώματος) πριν και μετά την προσαρμογή βάση της ηλικίας, του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος και την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης σε άτομα με συγκεντρική ή έκκεντρη υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας

|                 | Συγκεντρική LVH              |        |  |                                    |        | Έκκεντρη LVH |                                 |       |  |                                    |       |
|-----------------|------------------------------|--------|--|------------------------------------|--------|--------------|---------------------------------|-------|--|------------------------------------|-------|
| LVH κριτήριο    | Μονομεταβλητή OR<br>(95% CI) | p      |  | Πολυπαραγοντι<br>κή OR<br>(95% CI) | p      |              | Μονομεταβλητή<br>OR<br>(95% CI) | p     |  | Πολυπαραγοντι<br>κή OR<br>(95% CI) | p     |
| SL voltage      | 0,762<br>(0,101-5,753)       | 0,792  |  | 1,029<br>(0,122-8,701)             | 0,98   |              | -                               | -     |  | -                                  | -     |
| SL product      | 2,84<br>(0,956-8,434)        | 0,06   |  | 2,416<br>(0,747-7,812)             | 0,14   |              | 3,066<br>(0,7-13,419)           | 0,137 |  | 2,858<br>(0,624-13,102)            | 0,176 |
| SL index        | 2,319<br>(1,116-4,821)       | 0,024  |  | 2,07<br>(0,971-4,413)              | 0,06   |              | 1,627<br>(0,491-5,389)          | 0,425 |  |                                    |       |
| Cornell voltage | 4,062<br>(2,289-7,209)       | <0,001 |  | 2,708<br>(1,474-4,978)             | 0,001  |              | 2,259<br>(0,868-5,878)          | 0,095 |  | 1,746<br>(0,649-4,695)             | 0,27  |
| Cornell product | 3,771<br>(2,372-5,993)       | <0,001 |  | 2,589<br>(1,593-4,207)             | <0,001 |              | 1,859<br>(0,851-4,06)           | 0,12  |  | 1,384<br>(0,62-3,089)              | 0,427 |
| Lewis voltage   | 1,981<br>(1,144-3,432)       | 0,015  |  | 1,589<br>(0,898-2,81)              | 0,11   |              | 1,780<br>(0,781-4,058)          | 0,17  |  | 1,494<br>(0,648-3,447)             | 0,346 |
| Framingham      | 2,910<br>(0,337-25,140)      | 0,332  |  | 4,147<br>(0,454-37,864)            | 0,21   |              | 7,009<br>(0,802-61,255)         | 0,078 |  | 9,647<br>(1,065-87,417)            | 0,044 |

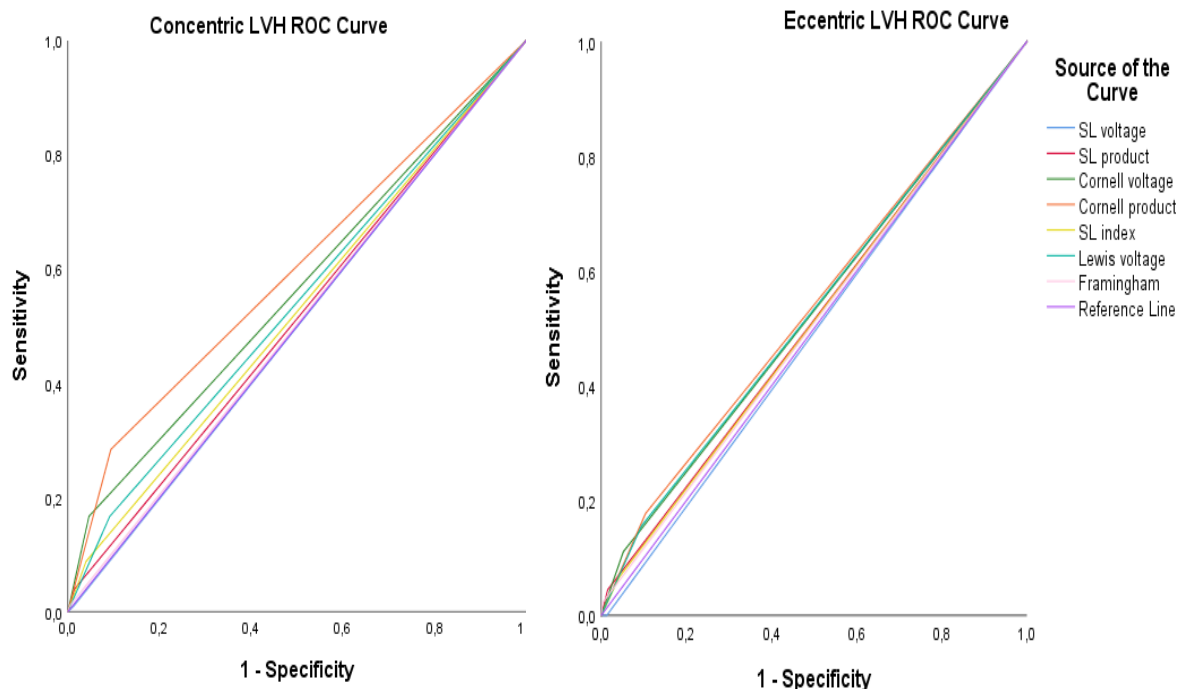
LVH: υπερτροφία αριστερής κοιλίας, OR: λόγος σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio), CI: διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval), SL: Sokolow-Lyon

Επιπλέον, έγινε ανάλυση των δεδομένων για τα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας με τις καμπύλες ROC. Ανάμεσα στα κριτήρια, το κριτήριο Sokolow-Lyon product είχε καλή διάκριση μεταξύ συγκεντρικής και έκκεντρης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, ενώ το κριτήριο Cornell product είχε υψηλότερο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για την συγκεντρική εν συγκρίσει με την έκκεντρη υπερτροφία (0,61 έναντι 0,52,  $p=0,04$ ) (Πίνακας 8) (Διάγραμμα 3).

**Πίνακας 8:** Διαστήματα κάτω από την καμπύλη σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων για την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ως προς την διάκριση μεταξύ έκκεντρης και συγκεντρικής υπερτροφίας τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας

| LVH κριτήριο    | Έκκεντρη |       |       | Συγκεντρική |       |       |          |
|-----------------|----------|-------|-------|-------------|-------|-------|----------|
|                 | AUC      | SE    | $p^*$ | AUC         | SE    | $p^*$ | $p^{**}$ |
| SL voltage      | 0,493    | 0,043 | 0,882 | 0,498       | 0,029 | 0,959 |          |
| SL product      | 0,515    | 0,045 | 0,736 | 0,513       | 0,03  | 0,672 | 0,97     |
| SL index        | 0,512    | 0,045 | 0,780 | 0,524       | 0,031 | 0,413 | 0,83     |
| Cornell voltage | 0,53     | 0,046 | 0,499 | 0,56        | 0,032 | 0,041 | 0,59     |
| Cornell product | 0,515    | 0,039 | 0,399 | 0,61        | 0,027 | 0,001 | 0,04     |
| Lewis voltage   | 0,531    | 0,045 | 0,483 | 0,538       | 0,031 | 0,202 | 0,9      |
| Framingham      | 0,509    | 0,044 | 0,828 | 0,503       | 0,03  | 0,913 | 0,91     |

AUC: διάστημα κάτω από την καμπύλη, SE: στατιστικό λάθος, \*Σύγκριση μέσα στην ίδια ομάδα, \*\*Σύγκριση μεταξύ των ομάδων



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία, εξετάστηκαν επτά ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια υπερτροφίας αριστερής κοιλίας ως προς την ευαισθησία και ειδικότητα τους στην διάκριση των δύο υποτύπων, συγκεντρικής και έκκεντρης υπερτροφίας αριστερής κοιλίας. Από τα ανωτέρω αποτελέσματα προέκυψε πως κανένα από τα κριτήρια δεν είχαν σαφή διαγνωστική αξία. Συγκεκριμένα, για την συγκεντρική υπερτροφία, η εφαρμογή των κριτηρίων Cornell voltage και Cornell product λαμβάνοντας υπόψιν και τους συμπαράγοντες ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος και η παρουσία αρτηριακής πίεσης είχε την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια εν συγκρίσει τα υπόλοιπα κριτήρια. Σχετικά με την έκκεντρη υπερτροφία φάνηκε πως το Framingham κριτήριο κατέδειξε με μεγαλύτερη ακρίβεια τα περιστατικά που υπερηχογραφικά είχαν τεκμηριωμένη έκκεντρη υπερτροφία. Επιπλέον, η πολυπαραγοντική ανάλυση σε αυτές τις περιπτώσεις δεν επηρέασε το αποτέλεσμα.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα, παρόλο που εισήχθη στην κλινική πρακτική δεκαετίες πριν παραμένει ένα από τα κύρια διαγνωστικά εργαλεία της καθημερινής ιατρικής πράξης και μελέτης του καρδιαγγειακού συστήματος. Είναι αξιόπιστη εξέταση με προγνωστική αξία για τον γενικό πληθυσμό. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την προγνωστική αξία των ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας με παρουσία ή όχι αρτηριακής υπέρτασης και κυρίως της εξέλιξης του ηλεκτροκαρδιογραφήματος ανάλογα με την εφαρμοζόμενη φαρμακευτική αγωγή, την καλή συμμόρφωση σε αυτήν και την σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης [130,131,132].

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Η υπερφόρτωση όγκου ή πίεσης είναι ο σημαντικότερος εκλυτικός παράγοντας υπερτροφίας. Η υπερφόρτωση πίεσης, όπως συμβαίνει στην αρτηριακή υπέρταση και στην στένωση της αορτικής βαλβίδας κατά τη διάρκεια της συστολής προκαλεί συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας [133]. Η αρτηριακή πίεση δεν σχετίζεται μόνο με συγκεντρική υπερτροφία αλλά επίσης με έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή με διάταση της αριστερής κοιλίας. Αντίθετα, η υπερφόρτωση όγκου, με πιο κοινές νόσου την ανεπάρκεια αορτικής και την ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, συμβαίνει στην διαστολή και προκαλεί έκκεντρη υπερτροφία. Η διάκριση αυτή έχει κλινική και προγνωστική αξία. Επιπλέον,

πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι μερικές φαρμακευτικές ουσίες επιδρούν στην υπερφόρτωση πίεσης υπερτροφική αριστερή κοιλία και δεν έχουν την ίδια επίδραση στην έκκεντρη-υπερφόρτωση όγκου καρδιακή υπερτροφία [134, 135].

Τα πιο κοινά χρησιμοποιούμενα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια για την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας βασίζονται στα αυξημένα δυναμικά του διαστήματος QRS καθώς και στις αλλαγές του καρδιακού ηλεκτρικού πεδίου (αλλαγή προς τα αριστερά, οπίσθια και άνω). Ο συνδυασμός των κριτηρίων που βασίζονται στα δυναμικά και μη περιλαμβάνουν επίσης τη διάρκεια του διαστήματος του QRS και το σκορ του Rohmit-Estes το οποίο συμπεριλαμβάνει κι άλλες παραμέτρους του QRS εκτός από τα δυναμικά και αλλαγές του διαστήματος ST-T και του κύματος P. Τα κριτήρια βάση των δυναμικών του QRS επηρεάζονται από την σύσταση του μυοκαρδιακού ιστού καθώς και από εξωκαρδιακούς παράγοντες όπως είναι το σωματικό βάρος, η περίμετρος του θώρακα, το υποδόριο λίπος, τον άερα των πνευμόνων και το φύλο [136].

Στην παρούσα μελέτη παρά την σχετικά μειωμένη ευαισθησία των εξεταζόμενων κριτηρίων για την διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, εξετάσαμε τις διαφορές ως προς την εφαρμογή των ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σχετικά με την διάκριση των τύπων της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Ειδικότερα, διαπιστώσαμε ότι τα κριτήρια που ήταν διαμορφωμένα βάση του φύλου και κυρίως όταν συμπεριλάβουμε την διάρκεια του QRS διαστήματος είχαμε την καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια για την υποκείμενη συγκεντρική υπερτροφία ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας, δείκτη μάζας σώματος και παρουσία αρτηριακής υπέρτασης. Τα κριτήρια αυτά ήταν τα Cornell voltage and Cornell product. Από την άλλη, για την διάγνωση της έκκεντρης υπερτροφίας μεγαλύτερη ευαισθησία είχε το κριτήριο Framingham. Επιπλέον, παρατηρήσαμε ότι το κριτήριο Cornell product είχε αυξημένη διαγνωστική ακρίβεια για τη διάγνωση της συγκεντρικής υπερτροφίας εν συγκρίσει με την έκκεντρη υπερτροφία. Η αιτία πιθανώς είναι το διαφορετικό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο των δύο τύπων ως αποτέλεσμα να έχουν διαφορετική επίδραση στο ύψος και τη διάρκεια του διαστήματος QRS. Σχετικά με την έκκεντρη υπερτροφία, η διαγνωστική ακρίβεια του κριτηρίου του Framingham, ένας συνδυασμός διαφορετικών κριτηρίων για την διάγνωση των αυξημένων δυναμικών, ίσως παρουσιάζει απλοποιημένα τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μήχανισμό.

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η παρούσα μελέτη ήταν μη τυχαιοποιημένη με μικρό αριθμό ασθενών. Το μεγαλύτερο ποσοστό των 148 ατόμων από το συνολικό πληθυσμό 1592 ατόμων με τεκμηριωμένη υπερηχογραφικά υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ήταν υπερτασικοί. Συνεπώς, τα αποτελέσματα μας δεν θα μπορούσαν να γενικευθούν σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας οφειλόμενη σε άλλες συνθήκες όπως είναι η στένωση της αορτικής βαλβίδας. Επιπλέον, η τεκμηρίωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας έγινε διαθωρακική ηχωκαρδιογραφική μελέτη δύο διαστάσεων, παρόλο που η μαγνητική καρδιάς θεωρείται η εξέταση εκλογής για την πιο ακριβή διάγνωση.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποτελεί το πιο άμεσα διαθέσιμο και σημαντικό εργαλείο στην καθημερινή εξέταση του καρδιαγγειακού συστήματος, καθώς και το πρώτο που θα θέσει την διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στον γενικό πληθυσμό. Η διάκριση των τύπων της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας έχει προγνωστική αξία για τον ασθενή λόγω του διαφορετικού υποκείμενου μηχανισμού και ως απότοκο της διαφορετικής ανταπόκρισης στην φαρμακευτική αγωγή. Από την παρούσα μελέτη προέκυψε ότι για την συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας το κριτήριο Cornell voltage και product έχει την υψηλότερη ευαισθησία, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας, δείκτη μάζας σώματος και παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ενώ αντίστοιχα για την έκκεντρη υπερτροφία καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια το κριτήριο Framingham.

**ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ  
ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΜΕ ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ.  
ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ «ΚΟΡΙΝΘΟΣ»**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Εισαγωγή:** Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ορίζεται ως η πάχυνση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας οφειλόμενη σε δευτεροπαθείς παράγοντες που επιδρούν εμμέσως στο μυοκάρδιο όπως είναι η υπερφόρτωση πίεσης (π.χ. αρτηριακή υπέρταση), η υπερφόρτωση όγκου (π.χ. ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας) και οι φυσιολογικές συνθήκες (π.χ. αναιμία, κύηση). Ισχυρή υποψία τίθεται με το ηλεκτροκαρδιογράφημα, ενώ η τελική διάγνωση τίθεται με την διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη και με την εξέταση εκλογής που θεωρείται η μαγνητική καρδιάς. Η διάκριση των υποτύπων, συγκεντρικής και έκκεντρης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας με ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας είναι σημαντικό εργαλείο της καθημερινής ιατρικής πράξης καθώς η στρατηγική θεραπείας της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και της πρόληψης του καρδιαγγειακού θανάτου είναι ανάλογη του υποτύπου.

**Σκοπός:** Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η εκτίμηση της ευαισθησίας και ειδικότητας των ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων διάγνωσης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας διάκρισης των τύπων της, συγκεντρικής και έκκεντρης υπερτροφίας.

**Υλικό και Μέθοδος:** Τα δεδομένα είναι από την μελέτη «Κορινθία» και την ανάλυση των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων 1570 συμμετεχόντων. Μελετήθηκαν επτά ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια (Sokolow–Lyon voltage, index and product, sex-specific Cornell voltage and product, Lewis voltage, and Framingham). Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας τεκμηριώθηκε υπερηχογραφικά και ορίστηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ως μάζα αριστερής κοιλίας μεγαλύτερη από 125 g/m<sup>2</sup> για τους άνδρες και μεγαλύτερη από 110 g/m<sup>2</sup> για τις γυναίκες, βάση του δείκτη μάζας σώματος.

**Αποτελέσματα:** Σύμφωνα με την συχνότητα εμφάνισης των ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ έκκεντρης και συγκεντρικής υπερτροφίας. Η ανάλυση όμως των κριτηρίων ως συνεχείς μεταβλητές κατέληξε στο ότι τα κριτήρια Cornell voltage και

product είχαν υψηλή διαγνωστική ακρίβεια για την συγκεντρική υπερτροφία. Συγκεκριμένα, Cornell voltage > 13.95 mV είχε 61% ευαισθησία και 62% ειδικότητα για την διάκριση της συγκεντρικής από την έκκεντρη υπερτροφία ( $p=0.05$ ). Ακόμη και μετά την προσαρμογή βάσει το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, η παρουσία του κριτηρίου Cornell voltage ή product αύξησε το λόγο των σχετικών πιθανοτήτων (Odds) για την συγκεντρική υπερτροφία κατά 1.6 φορές ( $p=0.001$ ) ενώ η παρουσία του κριτηρίου Framingham για την έκκεντρη υπερτροφία αύξησε το λόγο των σχετικών πιθανοτήτων κατά 8 φορές ( $p=0.04$ ).

**Συμπεράσματα:** Τα κριτήρια Cornell voltage και product έχουν υψηλή διακριτική ικανότητα για την τεκμηρίωση της υπερτροφίας μέσω του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας κατηγοριοποιείται σε έκκεντρη και συγκεντρική και η ηλεκτροκαρδιογραφική διάκριση γίνεται για την συγκεντρική με το κριτήριο Cornell product ενώ για την έκκεντρη με το κριτήριο Framingham.



# DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF ELECTROCARDIOGRAPHIC CRITERIA IN ECHOCARDIOGRAPHIC DIAGNOSIS OF DIFFERENT PATTERNS OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY.

## ABSTRACT

**Introduction:** Left ventricular hypertrophy (LVH) is the cardiac adaptive form to pressure overload (eg hypertension), volume overload (eg mitral regurgitation) and natural conditions (eg anaemia, pregnancy). The ecg provides a strong suspicion of lvh, therefore the echocardiograph provided the final diagnose and the magnetic resonance of myocardium is the gold standard. The discrimination of forms, eccentric or concentric with ecg criteria is a powerful clinical tool since the approach of therapy and the prevention of cardiovascular death depends on the form of lvh.

**Aim:** The aim of this study was to determine the sensitivity and the specificity of seven classic criteria of ECG detection of LVH and especially concerning their performance in differentiating concentric and eccentric LVH.

**Methods:** In the setting of the Corinthia cross-sectional study, ECGs were analyzed in 1570 participants of the study. Seven ECG criteria were calculated (Sokolow–Lyon voltage, index and product, sex-specific Cornell voltage and product, Lewis voltage, and Framingham), whereas LVH was defined, based on echocardiographic data, as left ventricular mass indexed for body surface area (BSA) at least 125 g/m<sup>2</sup> in men and at least 110 g/m<sup>2</sup> in women.

**Results:** Regarding the frequency encountered of each ECG-LVH criterion, there was no difference between eLVH and cLVH. However, when ECG criteria as continuous variables were compared between LVH groups, Cornell voltage and product were higher in cLVH individuals, with a value of Cornell voltage > 13.95 mV having 61% sensitivity and 62% specificity to differentiate cLVH from eLVH (p=0.05). Even after adjustment for age, sex, body mass index and hypertension the occurrence of Cornell voltage or product increased the odds of cLVH by 1.6 times (p=0.001) while the incidence of Framingham criterion increased the odds of eLVH by 8 times (p=0.04).

**Conclusion:** Cornell voltage and product criteria have superior discriminative ability for the detection of LVH via ECG. When further categorizing

LVH as concentric and eccentric, Cornell product has the higher discriminative ability for cLVH and Framingham for eLVH.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Dahlöf B1, Devereux RB, Julius S, Kjeldsen SE, Beevers G, et al., Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension. Hypertension. 1998 Dec
2. Torpy, J.M., T.J. Glass, and R.M. Glass, JAMA patient page. Left ventricular hypertrophy. JAMA, 2004. 292(19): p. 2430.
3. Kahan, T. and L. Bergfeldt, Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. Heart, 2005. 91(2): p. 250-6.
4. Katz, A.M., Physiology of the heart. 5th ed. 2011, Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Health. xv, 576 p.
5. Mann, D.L., et al., Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. Tenth edition. ed. volumes.
6. Lorell, B.H. and B.A. Carabello, Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. Circulation, 2000. 102(4): p. 470-9.
7. Burchfield, J.S., M. Xie, and J.A. Hill, Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. Circulation, 2013. 128(4): p. 388-400.
8. Rader, F., et al., Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications. Am J Med, 2015. 128(4): p. 344-52.
9. Imamura, T., et al., Acute changes in myosin heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload. Circ Res, 1994. 75(3): p. 418-25.
10. Swynghedauw, B., Molecular mechanisms of myocardial remodeling. Physiol Rev, 1999. 79(1): p. 215-62.
11. Tarone, G. and G. Lembo, Molecular interplay between mechanical and humoral signalling in cardiac hypertrophy. Trends Mol Med, 2003. 9(9): p. 376-82.
12. Lockhart, M., et al., Extracellular matrix and heart development. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2011. 91(6): p. 535-50.
13. Terracio, L., et al., Expression of collagen binding integrins during cardiac development and hypertrophy. Circ Res, 1991. 68(3): p. 734-44.
14. Sugden, P.H., Signaling in myocardial hypertrophy: life after calcineurin? Circ Res, 1999. 84(6): p. 633-46.

15. Weber, K.T., et al., Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J Mol Cell Cardiol*, 1994. 26(3): p. 279-92.
16. Lazzeroni, D., O. Rimoldi, and P.G. Camici, From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circ J*, 2016. 80(3): p. 555-64.
17. Pelliccia, A. and B.J. Maron, Outer limits of the athlete's heart, the effect of gender, and relevance to the differential diagnosis with primary cardiac diseases. *Cardiol Clin*, 1997. 15(3): p. 381-96.
18. Rawlins, J., A. Bhan, and S. Sharma, Left ventricular hypertrophy in athletes. *Eur J Echocardiogr*, 2009. 10(3): p. 350-6.
19. Basavarajaiah, S., et al., Ethnic differences in left ventricular remodeling in highly-trained athletes relevance to differentiating physiologic left ventricular hypertrophy from hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(23): p. 2256-62.
20. Morganroth, J., et al., Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med*, 1975. 82(4): p. 521-4.
21. Pluim, B.M., et al., The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*, 2000. 101(3): p. 336-44.
22. San-Frutos, L., et al., Hemodynamic changes during pregnancy and postpartum: a prospective study using thoracic electrical bioimpedance. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011. 24(11): p. 1333-40.
23. Li, J., et al., New frontiers in heart hypertrophy during pregnancy. *Am J Cardiovasc Dis*, 2012. 2(3): p. 192-207.
24. Sayed, D., et al., MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res*, 2007. 100(3): p. 416-24.
25. Predmore, J.M., et al., Ubiquitin proteasome dysfunction in human hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Circulation*, 2010. 121(8): p. 997-1004.
26. Schannwell, C.M., et al., Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology*, 2002. 97(2): p. 73-8.
27. Herrmann, J., et al., Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*, 2014. 89(9): p. 1287-306.

28. Metivier, F., et al., Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. 15 Suppl 3: p. 14-8.
29. Silberberg, J.S., et al., Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol*, 1989. 64(3): p. 222-4.
30. Katz, A.M., Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1990. 322(2): p. 100-10.
31. Zak, R., Cell proliferation during cardiac growth. *Am J Cardiol*, 1973. 31(2): p. 211-9.
32. Grossman, W., Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *Am J Med*, 1980. 69(4): p. 576-84.
33. Nkomo, V.T., et al., Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 2006. 368(9540): p. 1005-11.
34. Grossman, W., D. Jones, and L.P. McLaurin, Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*, 1975. 56(1): p. 56-64.
35. Morton, B.C., Natural history and management of chronic aortic valve disease. *Can Med Assoc J*, 1982. 126(5): p. 477-80, 484.
36. Sasayama, S., et al., Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circ Res*, 1976. 38(3): p. 172-8.
37. Selvetella, G., et al., Adaptive and maladaptive hypertrophic pathways: points of convergence and divergence. *Cardiovasc Res*, 2004. 63(3): p. 373-80.
38. Beach, J.M., et al., Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. 147(1): p. 362-369 e8.
39. Verdecchia, P., et al., Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? *Curr Opin Cardiol*, 2007. 22(4): p. 329-34.
40. Verdecchia, P., et al., Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*, 2003. 16(11 Pt 1): p. 895-9.
41. Katholi, R.E. and D.M. Curi, Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *Int J Hypertens*, 2011. 2011: p. 495349.

42. Schmieder, R.E., P. Martus, and A. Klingbeil, Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*, 1996. 275(19): p. 1507-13.
43. Alcalai, R., J.G. Seidman, and C.E. Seidman, Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008. 19(1): p. 104-10.
44. Maron, B.J., et al., Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(1): p. 83-99.
45. Spirito, P., et al., Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000. 342(24): p. 1778-85.
46. Maron, M.S., et al., Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(3): p. 220-8.
47. Gaasch, W.H. and T.E. Meyer, Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. *Circulation*, 2008. 118(22): p. 2298-303.
48. Ross, J., Jr., Adaptations of the left ventricle to chronic volume overload. *Circ Res*, 1974. 35(2): p. suppl II:64-70.
49. Spicer, D.E., et al., Ventricular septal defect. *Orphanet J Rare Dis*, 2014. 9: p. 144.
50. Anderson, R.H., Channels between the ventricles: geometry and geography are both important. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015. 149(3): p. 661-2.
51. Bejar, D., et al., Infiltrative Cardiomyopathies. *Clin Med Insights Cardiol*, 2015. 9(Suppl 2): p. 29-38.
52. Quarta, C.C., J.L. Kruger, and R.H. Falk, Cardiac amyloidosis. *Circulation*, 2012. 126(12): p. e178-82.
53. Thomas, A.S. and D.A. Hughes, Fabry disease. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2014. 12 Suppl 1: p. 88-101.
54. D'Souza R, S., et al., Danon disease: clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail*, 2014. 7(5): p. 843-9.
55. Bodensteiner, J.B., Friedreich ataxia. *Semin Pediatr Neurol*, 2014. 21(2): p. 72.

56. Seward, J.B. and G. Casacang-Verzosa, Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(17): p. 1769-79.
57. Morrison, I., E. Clark, and P.W. Macfarlane, Evaluation of the electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2007. 7 Suppl 1: p. 159-63.
58. Peguero, J.G., et al., Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 2017. 69(13): p. 1694-1703.
59. Marwick, T.H., Techniques for comprehensive two dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *Heart*, 2003. 89 Suppl 3: p. iii2-8.
60. Rautaharju, P.M., et al., AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(11): p. 982-91.
61. Nikoo, M.H., A. Aslani, and M.V. Jorat, LBBB: State-of-the-Art Criteria. *Int Cardiovasc Res J*, 2013. 7(2): p. 39-40.
62. Bacharova, L., et al., Discrepancy between increased left ventricular mass and "normal" QRS voltage is associated with decreased connexin 43 expression in early stage of left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *J Electrocardiol*, 2008. 41(6): p. 730-4.
63. Hancock, E.W., et al., AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(11): p. 992-1002.

64. Ha, L.D., A. Elbadawi, and V.F. Froelicher, Limited Relationship of Voltage Criteria for Electrocardiogram Left Ventricular Hypertrophy to Cardiovascular Mortality. *Am J Med*, 2018. 131(1): p. 101 e1-101 e8.
65. Peguero, J.G., et al., Reply: New Criteria for LVH Should Be Evaluated Against Age. *J Am Coll Cardiol*, 2017. 70(17): p. 2207-2208.
66. Romhilt, D.W. and E.H. Estes, Jr., A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*, 1968. 75(6): p. 752-8.
67. Lindsay, M.M., P. Maxwell, and F.G. Dunn, TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension*, 2002. 40(2): p. 136-41.
68. Cuspidi, C., et al., Association of left atrial enlargement with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: a tissue Doppler study in echocardiographic practice. *Blood Press*, 2012. 21(1): p. 24-30.
69. Estes, E.H., et al., The Romhilt-Estes left ventricular hypertrophy score and its components predict all-cause mortality in the general population. *Am Heart J*, 2015. 170(1): p. 104-9.
70. Pewsner, D., et al., Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ*, 2007. 335(7622): p. 711.
71. Armstrong, A.C., et al., LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012. 5(8): p. 837-48.
72. Devereux, R.B., Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension*, 1987. 9(2 Pt 2): p. II19-26.
73. Park, S.H., et al., Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 1996. 9(2): p. 119-28.
74. Kusunose, K., et al., Comparison of three-dimensional echocardiographic findings to those of magnetic resonance imaging for determination of left ventricular mass in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2013. 112(4): p. 604-11.



75. Lang, R.M., et al., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. 28(1): p. 1-39 e14.
76. Chirinos, J.A., et al., Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance. *Hypertension*, 2010. 56(1): p. 91-8.
77. Armstrong, A.C., et al., Left ventricular mass and hypertrophy by echocardiography and cardiac magnetic resonance: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Echocardiography*, 2014. 31(1): p. 12-20.
78. Alkema, M., et al., Multimodality Imaging for Left Ventricular Hypertrophy Severity Grading: A Methodological Review. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2016. 24(4): p. 257-267.
79. Leite-Moreira, A.F., Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart*, 2006. 92(5): p. 712-8.
80. Lalande, S. and B.D. Johnson, Diastolic dysfunction: a link between hypertension and heart failure. *Drugs Today (Barc)*, 2008. 44(7): p. 503-13.
81. Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016. 37(27): p. 2129-2200.
82. Komamura, K., Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure. *Cardiol Res Pract*, 2013. 2013: p. 824135.
83. Rigolli, M. and G.A. Whalley, Heart failure with preserved ejection fraction. *J Geriatr Cardiol*, 2013. 10(4): p. 369-76.
84. Camici, P.G., G. d'Amati, and O. Rimoldi, Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*, 2015. 12(1): p. 48-62.
85. Mitter, S.S., S.J. Shah, and J.D. Thomas, A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol*, 2017. 69(11): p. 1451-1464.

86. Camici, P.G. and F. Crea, Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*, 2007. 356(8): p. 830-40.
87. Radvan, J., et al., Comparison of coronary vasodilator reserve in elite rowing athletes versus hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1997. 80(12): p. 1621-3.
88. Olivotto, I., et al., Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(8): p. 839-48.
89. Thaman, R., et al., Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2005. 91(7): p. 920-5.
90. Rimoldi, O., S.D. Rosen, and P.G. Camici, The blunting of coronary flow reserve in hypertension with left ventricular hypertrophy is transmural and correlates with systolic blood pressure. *J Hypertens*, 2014. 32(12): p. 2465-71; discussion 2471.
91. Drazner, M.H., The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*, 2011. 123(3): p. 327-34.
92. Meerson, F.Z., Compensatory hyperfunction of the heart and cardiac insufficiency. *Circ Res*, 1962. 10: p. 250-8.
93. Koren, M.J., et al., Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*, 1991. 114(5): p. 345-52.
94. Levy, D., et al., Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*, 1987. 60(7): p. 560-5.
95. Chatterjee, S., et al., Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol*, 2014. 114(7): p. 1049-52.
96. Narayanan, K., et al., Left ventricular diameter and risk stratification for sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc*, 2014. 3(5): p. e001193.
97. Shenasa, M., H. Shenasa, and N. El-Sherif, Left ventricular hypertrophy and arrhythmogenesis. *Card Electrophysiol Clin*, 2015. 7(2): p. 207-20.
98. Shenasa, M. and H. Shenasa, Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int J Cardiol*, 2017. 237: p. 60-63.

99. Cardinal, R., et al., Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circulation*, 1988. 77(5): p. 1162-76.
100. Arnett, D.K., et al., Genome-wide association study identifies single-nucleotide polymorphism in KCNB1 associated with left ventricular mass in humans: the HyperGEN Study. *BMC Med Genet*, 2009. 10: p. 43.
101. Stevens, S.M., K. Reinier, and S.S. Chugh, Increased left ventricular mass as a predictor of sudden cardiac death: is it time to put it to the test? *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013. 6(1): p. 212-7.
102. Ghali, J.K., et al., Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1991. 17(6): p. 1277-82.
103. Chugh, S.S., Approach to unexplained sudden death in the young: proactive during life and prospective at death. *Europace*, 2011. 13(10): p. 1364-5.
104. Stecker, E.C., et al., Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(6): p. 1161-6.
105. Moss, A.J., et al., Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002. 346(12): p. 877-83.
106. Larson, C., et al., Influence of dietary sodium modulation on electrocardiographic voltage criteria for left ventricular hypertrophy in normotensive individuals. *J Investig Med*, 2012. 60(1): p. 39-43.
107. Arroll, B. and R. Beaglehole, Does physical activity lower blood pressure: a critical review of the clinical trials. *J Clin Epidemiol*, 1992. 45(5): p. 439-47.
108. Sekizuka, H., N. Osada, and Y.J. Akashi, Impact of obstructive sleep apnea and hypertension on left ventricular hypertrophy in Japanese patients. *Hypertens Res*, 2017. 40(5): p. 477-482.
109. Lip, G.Y., Regression of left ventricular hypertrophy and improved prognosis: some hope now . . . or hype? *Circulation*, 2001. 104(14): p. 1582-4.

110. Mathew, J., et al., Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation*, 2001. 104(14): p. 1615-21.
111. Zhang, X., et al., ACE inhibitors promote nitric oxide accumulation to modulate myocardial oxygen consumption. *Circulation*, 1997. 95(1): p. 176-82.
112. Vogt, M. and B.E. Strauer, Response of hypertensive left ventricular hypertrophy and coronary microvascular disease to calcium antagonists. *Am J Cardiol*, 1995. 76(13): p. 24D-30D.
113. Weinberg, E.O., et al., Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation*, 1994. 90(3): p. 1410-22.
114. Routledge, H.C. and J.N. Townsend, ACE inhibition in aortic stenosis: dangerous medicine or golden opportunity? *J Hum Hypertens*, 2001. 15(10): p. 659-67.
115. Helske, S., et al., Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(9): p. 1859-66.
116. Hoit, B.D., Medical treatment of valvular heart disease. *Curr Opin Cardiol*, 1991. 6(2): p. 207-11.
117. Prinz, C., et al., The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108(13): p. 209-15.
118. Lim, D.S., et al., Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2001. 103(6): p. 789-91.
119. Moss, A.J., et al., Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1996. 335(26): p. 1933-40.
120. Gorgels, A.P., et al., Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J*, 2003. 24(13): p. 1204-9.

121. Mosteller R. D. (1987). Simplified calculation of body-surface area. The New England journal of medicine, 317, 1098. 10.1056/NEJM198710223171717.
122. American Diabetes A. (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes care, 42, S13-S28. 10.2337/dc19-S002.
123. Sokolow, M. and T.P. Lyon, The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. Am Heart J, 1949. 37(2): p. 161-86.
124. Molloy T. J., Okin P. M., Devereux R. B., Kligfield P. (1992). Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. Journal of the American College of Cardiology, 20, 1180-6
125. Casale, P.N., et al., Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. Circulation, 1987. 75(3): p. 565-72.
126. Lewis T. (1914). Observations upon ventricular hypertrophy with especial reference to preponderance of 1 or other chamber. Heart, 5, 367
127. Levy, D., et al., Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. Circulation, 1990. 81(3): p. 815-20.
128. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., . . . Voigt J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography, 28, 1-39 e14. 10.1016/j.echo.2014.10.003.
129. Devereux R. B., Alonso D. R., Lutas E. M., Gottlieb G. J., Campo E., Sachs I., Reichek N. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. The American journal of cardiology, 57, 450-8.
130. Okin P. M., Roman M. J., Devereux R. B., Kligfield P. (1995). Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by

- simple voltage-duration products. *Journal of the American College of Cardiology*, 25, 417-23. 10.1016/0735-1097(94)00371-v.
131. Kannel W. B., Gordon T., Castelli W. P., Margolis J. R. (1970). Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Annals of internal medicine*, 72, 813-22. 10.7326/0003-4819-72-6-813
  132. Havranek E. P., Froshaug D. B., Emserman C. D., Hanratty R., Krantz M. J., Masoudi F. A., . . . Steiner J. F. (2008). Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *The American journal of medicine*, 121, 870-5. 10.1016/j.amjmed.2008.05.034.
  133. Bang C. N., Gerds E., Aurigemma G. P., Boman K., de Simone G., Dahlof B., . . . Devereux R. B. (2014). Four-group classification of left ventricular hypertrophy based on ventricular concentricity and dilatation identifies a low-risk subset of eccentric hypertrophy in hypertensive patients. *Circulation Cardiovascular imaging*, 7, 422-9. 10.1161/CIRCIMAGING.113.001275.
  134. Kehat I., Molkentin J. D. (2010). Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. *Circulation*, 122, 2727-35. 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.942268.
  135. Carabello B. A. (2002). Concentric versus eccentric remodeling. *Journal of cardiac failure*, 8, S258-63. 10.1054/jcaf.2002.129250
  136. Rautaharju P. M., Park L. P., Gottdiener J. S., Siscovick D., Boineau R., Smith V., Powe N. R. (2000). Race- and sex-specific ECG models for left ventricular mass in older populations. Factors influencing overestimation of left ventricular hypertrophy prevalence by ECG criteria in African-Americans. *Journal of electrocardiology*, 33, 205-18.