

Ρευστοδυναμική της Κοιλιακής Πλήρωσης στην Καρδιακή Ανεπάρκεια: Προβλήματα της Διάτασης των Κοιλιακών Κοιλοτήτων που Αγνοούμε

ΑΡΗΣ ΠΑΣΙΠΟΥΛΑΡΙΔΗΣ

Duke/NSF Center for Emerging Cardiovascular Technologies Duke University School of Medicine Durham USA

Λέξεις Ευρετηρίου:

Διατεταμένη/διατατική καρδιακή κοιλία· διαστολική κοιλιοδακτυλιακή δυσαναλογία (ΔΚΔΔ, DVAD)· δακτυλιοειδής ΔΚ/ΑΚ στρόβιλος διαστολικής πλήρωσης· χειρουργική κοιλιακή αναδιαμόρφωση (remodeling)



Άρης Πασσιπουλαρίδης
Consulting Professor of Surgery

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Formerly, Director of Cardiac Function
Duke/NSF Center for Emerging Cardiovascular Technologies
Duke University School of Medicine
Durham, NC 27710, USA
Tel.: 828-254-0279
E-mail: apasipou@duke.edu

Η διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς αναγνωρίζεται σήμερα ως μία συνιστώσα της καρδιακής ανεπάρκειας, έτσι ώστε την αφορούν αρκετοί από τους κωδικούς της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας της Διεθνούς Κατατάξεως Ασθενειών (ICD-10, κωδικοί I50.30-33). Αυτή η αναγνώριση της σπουδαιότητας της κοιλιακής διαστολής από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας έχει συνοδευτεί από σημαντικά βήματα προόδου στην ποσοτικοποίηση και αξιολόγηση της διαστολικής λειτουργίας,¹⁻⁸ τα οποία έγιναν και λόγω της ραγδαία εξελισσόμενη νέας τεχνολογίας, που συμπεριλαμβάνει τον πολυαισθητηριακόν (multisensor) καρδιακόν καθετηριασμό^{1,2,9-11} και αιματηρές η μη επεμβατικές διαγνωστικές ψηφιακές απεικονιστικές τεχνικές.^{1,12-22} - Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η βελτίωση της διαστολικής κοιλιακής πλήρωσης έχει κλινικά οφέλη και ότι η διαστολική δυσλειτουργία έχει σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις.^{23,24} Μολαταύτα, το γεγονός ότι στην ασθένεια όπως και στην υγεία η διαστολική δυναμική εξαρτάται από ένα μεγάλο αριθμό παραγόντων και τις αλληλεπιδράσεις τους,^{1,2,3,22,25} έχει περιπλέξει την αξιολόγηση των πολυπαραγοντικών αιτίων των ανωμαλιών που παρατηρούνται στην κοιλιακή πλήρωση.

Αναδιαμόρφωση (remodeling) με κοιλιακή διάταση έχει εμφανιστεί ως ο κεντρικός μηχανισμός που σχετίζεται με την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας και την πρόβλεψη της έκβασης (outcomes), καθώς η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας έχει προχωρήσει τις τελευταίες 3-4 δεκαετίες.¹ Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει πολύπλευρες ενδείξεις πως εκτός του ότι οδηγεί σε επαυξημένες ενδοτοξιακές μυοκαρδιακές τάσεις και μειωμένη συστολική λειτουργία,^{26,27} η διεύρυνση της κοιλιακής κοιλότητας per se μπορεί να προκαλέσει δυσχερή κοιλιακή διαστολική πλήρωση μέσω μηχανισμών της δυναμικής των ρευστών.

Αυτή η καινοτομική άποψη ενσωματώνει τα ευρήματα και τις έννοιες που απορρέουν από ενοποιητικές έρευνες διαστολικής λειτουργίας σε ζωικά μοντέλα καρδιακών παθήσεων και ανεπάρκειας^{11,17,28-34} στο Duke/NSF Center for Emerging Cardiovascular Technologies. Αφορούν, απλές να κατανοηθούν, αλλά σημαντικές σε κλινικές επιπτώσεις, αλληλεπιδράσεις μηχανισμών από την καρδιακή ρευστοδυναμική με την επικρατούσα κολποκοιλιακή δυναμική γεωμετρία και πρότυπα κοιλιακής εισροής αίματος, καθώς και μεταβολές στην διαστολική λειτουργία που συνοδεύουν την παθολογική διάταση των κοιλιακών κοιλοτήτων. Οι κλινικές μελέτες που θα ανασκοπήσουμε, οι οποίες επεξηγούν και επιβεβαιώνουν τις υποκείμενες θεμελιώδεις αρχές της δυναμικής των ρευστών, καταδεικνύουν την πρακτική αξία αυτών των αρχών στην διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας με συνοδό μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση και κοιλιακή διάταση.

Διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου

Η αρχική φάση των ερευνών, οι οποίες οδήγησαν στο συγκεκριμένο πολυπλευρο πλαίσιο της διαστολικής λειτουργίας που απεικονίζεται στην Εικόνα 1, προαπαιτούσε μελέτες αναφοράς και διαχρονικές σε υποξεία-χρόνια χειρουργικά μοντέλα σκύλων υπερφόρτισης όγκου (ΥΟ), υπερφόρτισης πίεσης (ΥΠ), και μυοκαρδιακής ισχαιμίας (ΜΙ), της δεξιάς κοιλίας (ΔΚ) χρησιμοποιώντας πολυαισθητηριακούς καθετήρες Millar δεξιάς καρδίας, τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία σε πραγματικό χρόνο, και ειδικά σχεδιασμένους pulse-transit υπερηχητικούς μορφοτροπέες διαστάσεων.^{17,33,34} Μελετήθηκαν μόνο εν εγρήγορη σκύλοι που είχαν χρόνια εμφυτευμένα όργανα μέτρησης, λόγω των σημαντικών περιορισμών των οξέων μελετών υπό συνθήκες αναισθησίας, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης, και ανοιχτού θώρακα.³³⁻³⁶

Όσον αφορά την διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου, σε αντίθεση με την ΥΠ και την ΜΙ, καμία σημαντική αλλαγή από τις μετρήσεις αναφοράς (control) δεν βρέθηκε με ΥΟ της ΔΚ³³ στην σταθερά χρόνο ισογκωτικής χαλάρωσης της ΔΚ, τ (tau).³⁷ Η μόνη σημαντική αλλαγή στην ΥΟ ήταν μία ανυψωμένη ασύμπτωτη διαστολική πίεσης της ΔΚ, αντικατοπτρίζουσα αυξημένη διαστολική συμπίεση λόγω των αυξημένων όγκων των κοιλοτήτων της δεξιάς καρδίας.^{1,2,33,36,37} Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι ο μηχανισμός χαλάρωσης παραμένει ανεπηρέαστος στην υποξεία-προς-χρόνια ΥΟ της ΔΚ.³³ Συμφωνούν δε πλήρως με τα προηγούμενα ευρήματα επί της αριστεράς κοιλίας (ΑΚ) του Zile και συν. σε συγκρίσιμο μοντέλο σκύλου ΥΟ της ΑΚ,³⁸ καθώς και με κλινικά ευρήματα σε παιδιά με ποικίλες συνθήκες παραγωγής ΥΟ της ΔΚ.³⁹

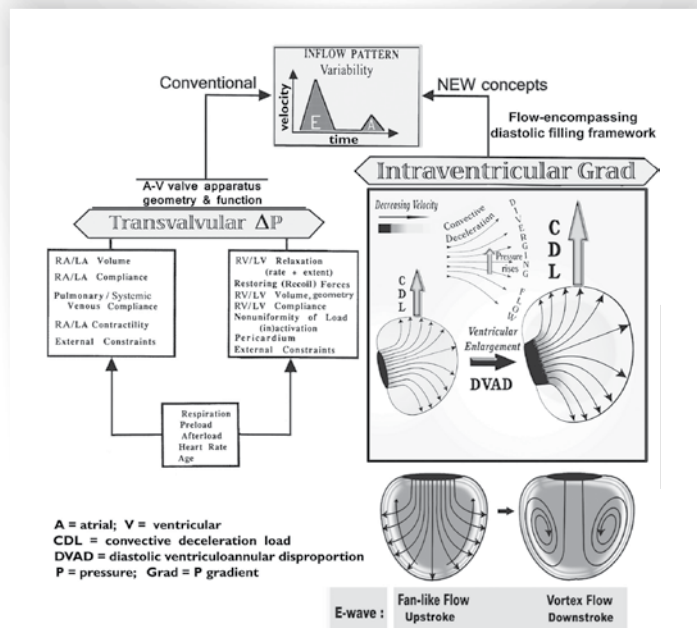
Σχέσεις διαστολικής ενδοκοιλιακής πίεσης - κοιλιακού όγκου.

Ένα σιγμοειδές μοντέλο αναπτύχθηκε^{1,34} για τις σχέσεις μεταξύ της παθητικής (passive) πίεσης πλήρωσης και του ενδοκοιλιακού διαστολικού όγκου. Οι προκύπτουσες καμπύλες, που παριστούν μεταβολές της κοιλιακής διαστασιμότητας (compliance) κατά την διάρκεια της διαστολής, έδειξαν ότι σε σχέση προς τις μετρήσεις αναφοράς, η μέγιστη κοιλιακή διαστασιμότητα, που επιτυγχάνεται χωρίς κατά την πλήρωση, μειώνεται σημαντικά με ΥΠ και ΜΙ, αλλά όχι με ΥΟ. Σε αντίθεση με την ΥΠ και την ΜΙ, σε ΥΟ με κοιλιακή διεύρυνση/διάταση η σχέση πίεσης - όγκου μετατοπίζεται πολύ προς τα κάτω και τα δεξιά κατά

το μεγαλύτερο μέρος της διαδικασίας πλήρωσης. Η τελοδιαστολική μυοκαρδιακή διαστασιμότητα έτσι αυξάνεται σε σύγκριση προς τις μετρήσεις αναφοράς, ενώ η τελοδιαστολική πίεση παραμένει αμετάβλητη.^{1,3,34} Αυτά τα αποτελέσματα για τη ΔΚ εναρμονίζονται και πάλι με τα προγενέστερα δεδομένα για την ΑΚ, τα οποία ελήφθησαν στο παρόμοιο πειραματικό μοντέλο σε σκύλους, από τον Zile και συν.³⁸

Ρευστοδυναμικά μειονεκτήματα κατά την πλήρωση διατακτικών κοιλιών

Το ενδιαφέρον χαρακτηριστικό των ανωτέρω ευρημάτων και διαπιστώσεων είναι ότι η ΥΟ δημιουργεί



ΕΙΚΟΝΑ 1. Το εννοιολογικό πλαίσιο αναφοράς για την διαστολική πλήρωση που περιλαμβάνει δυναμικές ενέργειες της ενδοκοιλιακής ροής. Οι καθοριστικοί παράγοντες των διαφόρων μοτίβων κοιλιακής εισροής και διαστολικής πλήρωσης που απαντώνται σε υγιείς και ασθενείς περιλαμβάνουν μηχανισμούς ενδογενείς και εξωγενείς προς την δεξιά και την αριστερή κοιλία. Το νέο και ολοκληρωμένο πλαίσιο διαστολικής πλήρωσης που περιλαμβάνει τα φαινόμενα ενδοκοιλιακής ροής (δεξιά) συμπληρώνει και δρα παράλληλα με το κοινώς παραδεδομένο πρότυπο διαστολικής λειτουργίας (αριστερά). Θεμελιώδεις ρευστοδυναμικοί μηχανισμοί που αφορούν το φορτίο μεταθετικής επιβράδυνσης (ΦΜΕ, CDL) και διαστολική κοιλοδοκτυλιακή δυσαναλογία (ΔΚΔΔ, DVAD), οι οποίοι εξετάζονται στο κείμενο, μπορεί να δυσχεραίνουν την κοιλιακή πλήρωση ανεξάρτητα από συμβατικά αναγνωριζόμενες συνυπάρχουσες ανωμαλίες. Οι ρευστοδυναμικοί μηχανισμοί είναι λειτουργικά βαρύνοντες ιδίως σε σύνδρομο ανηρροπούμενης ή μη καρδιακής ανεπάρκειας με οξεία ή χρόνια παθολογική διεύρυνση ή διάταση της κοιλότητας της ΔΚ/ΑΚ. [Προσαρμοσθέν, τροποποιημένο, από το σύγγραμμα Pasirolarides A. Heart's Vortex: Intracardiac Blood Flow Phenomena. Shelton, CT, USA: PMPH-USA, 2010. 960 p., με την άδεια του εκδότη.]

ελάχιστες ανωμαλίες των ιδιοτήτων του μυοκαρδίου, σε σχέση προς τις μετρήσεις αναφοράς. Δεδομένου ότι το μέγεθος της κοιλότητας της ΔΚ κατά την ΥΟ (τιμή τελοδιαστολικού όγκου, EDV, 60 ± 29 ml) αυξήθηκε σημαντικά ($P < 0,05$) από την τιμή αναφοράς (45 ± 21 ml), αντικατοπτρίζοντας μυοκαρδιακό ερπυσμό (creep) και αναδιαμόρφωση (remodeling),^{1,3,34} θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να είναι αυτό υπεύθυνο για μη αναγνωρισμένες δυναμικές ανωμαλίες κατά την διαδικασία πλήρωσης σε σχέση με την φυσιολογική κατάσταση (control). Ως εκ τούτου, μια πληρέστερη κατανόηση της ολιστικής διαστολικής κοιλιακής λειτουργίας, δεδομένης μιας παθολογικής διεύρυνσης της κοιλιακής κοιλότητας, πρέπει να είναι δυνατή μόνο με την επέκταση της εμβέλειας των ερευνών πέρα από την μυοκαρδια-

Δεδομένης μιας παθολογικής διεύρυνσης/διάτασης των κοιλιακών κοιλοτήτων, η μυοκαρδιακή μηχανική δεν μας απέφερε πιθανούς μηχανισμούς για τη δυσχέρεια της κοιλιακής πλήρωσης. Συνεπώς, μια πληρέστερη και κλινικά χρήσιμη κατανόηση της ολιστικής διαστολικής κοιλιακής δυσλειτουργίας, φάνηκε δυνατή μόνο με την επέκταση της εμβέλειας των ερευνών μας, προς αναζήτηση πιθανών ρευστοδυναμικών αιτιολογικών ερευνών.

κή μηχανική, η οποία εξετάζει απλώς αλλαγές στην ενεργή χαλάρωση και την παθητική διαστασιμότητα του μυοκαρδίου.⁴⁰ Μια ολιστική διεπιστημονική προσέγγιση στα φαινόμενα της κοιλιακής πλήρωσης εκρίθηκε αναγκαία, χρησιμοποιώντας σε συνδυασμό μεθόδους υπερηχογραφίας, ψηφιακής απεικόνισης, καθώς και υπολογιστικής ρευστοδυναμικής (CFD), προς αναζήτηση ρευστοδυναμικών πιθανών ερευνών της διαστολικής δυσλειτουργίας σε διατακτικές κοιλιακές κοιλότητες.^{17,28,29,32}

Η μέθοδος Λειτουργικής Απεικόνισης (Functional Imaging, FI) προς μελέτη των ενδοκαρδιακών ροών.

Οι επακόλουθες ρευστοδυναμικές ερευνητικές

μελέτες^{17,28,29} αποκάλυψαν σημαντικούς, όχι προηγουμένως αναγνωρισθέντες μηχανισμούς, που ευθύνονται για την ελαττωματικότητα της διαστολικής πλήρωσης των διατακτικών-λόγω υπερφόρτισης όγκου-κοιλιών. Αυτοί οι υποκείμενοι μηχανισμοί αποκαλύφθηκαν και ερευνήθηκαν με την μέθοδο FI.^{1,17} Η μέθοδος περιλαμβάνει μετρήσεις τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας σε πραγματικών χρόνο (RT3D, που εφευρέθηκε στο Duke/NSF Center for Emerging Cardiovascular Technologies) καθώς και μετρήσεις στιγμιαίων διαστάσεων υψηλής χωροχρονικής διακριτικότητας μέσω ειδικά σχεδιασμένων υπερηχητικών μορφοτροπέων (sonomicrometers), σε συνδυασμό με προσομοιώσεις υπολογιστικής ρευστοδυναμικής (CFD) για το ενδοκαρδιακό πεδίο ροής του αίματος, σε υπερυπολογιστή CRAY T90 με λειτουργικό λογισμικό UNICOS και το λογισμικό πακέτο FIDAP.^{1,11,22,31,32} Η μέθοδος FI εφαρμόστηκε για να προσδιοριστεί η ρευστοδυναμική της διαστολικής κοιλιακής πλήρωσης σε επιμέρους σκύλους, που μελετήθηκαν υπό συνθήκες αναφοράς (control) και διάτασης της ΔΚ προκληθείσας από υποξεία-προς-χρόνια ΥΟ της ΔΚ.^{17,28,29} Αν και υπερηχοκαρδιογραφική 3D απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες μας, η εν λόγω μεθοδολογική προσέγγιση είναι εφαρμόσιμη γενικά με όλες τις σύγχρονες μεθόδους ψηφιακής απεικόνισης.^{13,41-46}

Η μέθοδος FI αποδίδει υπολογιζόμενες τιμές της ταχύτητας και της πίεσης του αίματος σε κυριολεκτικά χιλιάδες διακριτά - σε χώρο και χρόνο - σημεία μέσα σε κάθε πληρούμενη κοιλιακή κοιλότητα, προσομοιωθείσα (simulated) υπό συνθήκες αναφοράς και κοιλιακής διάτασης. Για την ενόραση τους, τα τεράστια ποσά των διαγνωστικώς ανεκτίμητων ποιοτικών και ποσοτικών χωροχρονικών πληροφοριακών δεδομένων πρέπει να μετατραπούν σε γραφικές παραστάσεις, στην διεργασία οπτικοποίησης (visualization). Υψηλής διακριτικότητας διαγράμματα των στιγμιαίων κατανομών ενδοκοιλιακών ταχυτήτων και πιέσεων μπορεί να εξαχθούν από τα σύνολα των δεδομένων προσομοίωσης δια της μεθόδου FI, χρησιμοποιώντας αλληλεπιδραστικά γραφικά συστήματα.^{1,17,28-32} Τέτοιου είδους διαγράμματα, ή γραφήματα, αποκαλύπτουν χωροχρονικώς μεταβαλλόμενες περίπλοκες και λεπτές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δυο συνιστωσών της συνολικής κλίσεως της πίεσεως, ήτοι της τοπικής και της μεταθετικής επιτάχυνσης (βλ. αναλυτικά παρακάτω).^{1,11,22,29} Η μικρότητα της συνολικής διαστολικής ενδοκοιλιακής κλίσης της πίεσης καθιστά αναξίπιστες τις άμεσες μετρήσεις της - ακόμη και χρησιμοποιώντας στερεάς κατάστασης (solid-state) μικρομανομετρικούς καρδιακούς καθετήρες Millar.

Δυστυχώς, αυτή ακριβώς η μικρότητα κρύβει επίσης τους κλινικά χρήσιμο να αναγνωρίζουμε – ειδικά όσον αφορά την κλινική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας με κοιλιακή διάταση – υποκείμενους δυναμικούς μηχανισμούς που την διέπουν.^{11,22}

Συνιστώσες τοπικής και μεταθετικής επιτάχυνσης της συνολικής κλίσης (διαφοράς) πίεσης της ΔΚ/ΑΚ.¹

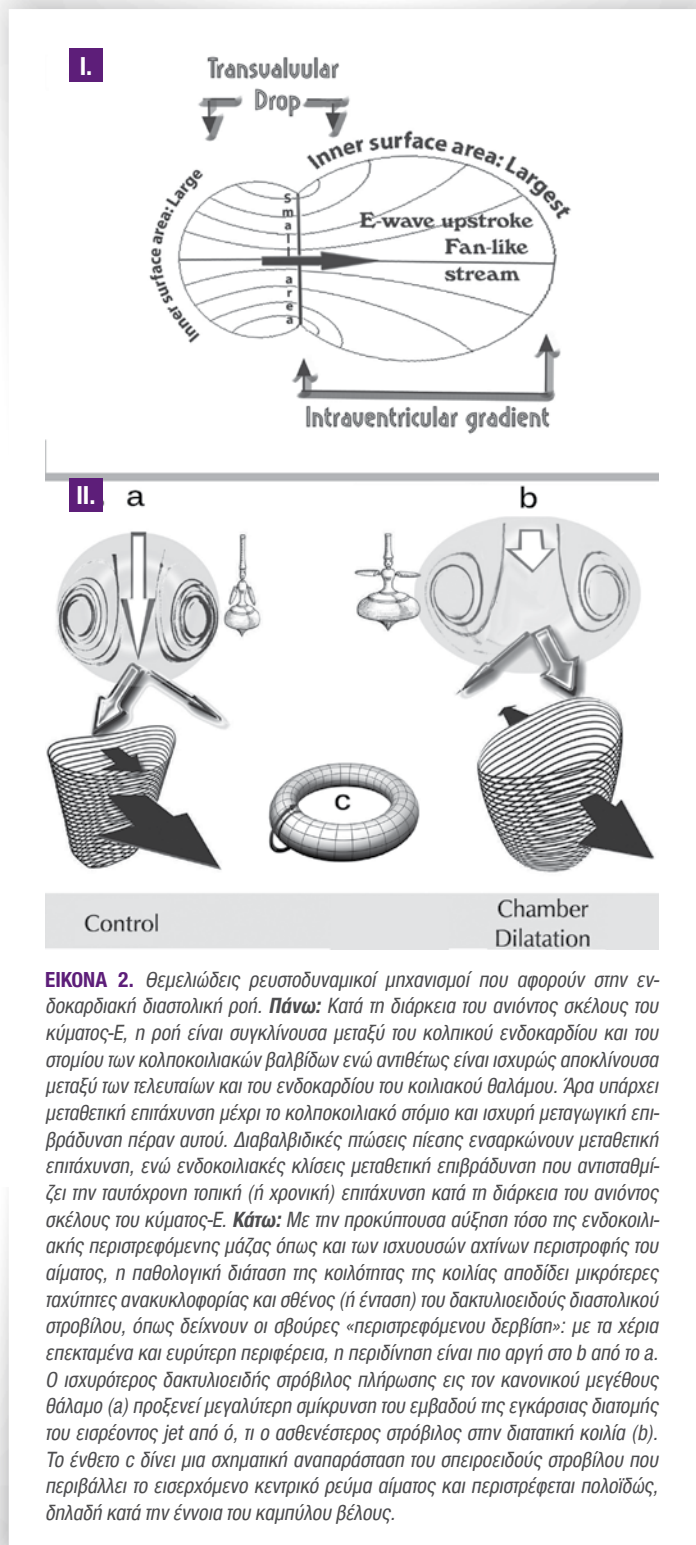
Στο ενδοκοιλιακό διαστολικό πεδίο ροής, η ταχύτητα του αίματος είναι μια συνάρτηση του χρόνου και χώρου. Γενικά, μπορεί να υπάρχει επιτάχυνση του ρευστού που διέρχεται μέσω ενός σημείου σε μια ροή, ακόμη και όταν η ταχύτητα στο δεδομένο σημείο είναι σταθερή, δηλαδή, ακόμη και αν η τοπική (ή χρονική) επιτάχυνση, που ορίζεται ως ο ρυθμός μεταβολής της ταχύτητας σε σχέση με το χρόνο, είναι μηδέν.^{19,11,22,47} Γραμμές ροής συνδέουν διανύσματα ταχύτητας σε ένα πεδίο ροής σε μία δεδομένη στιγμή. Όταν οι γραμμές ροής απεικονίζονται έτσι ώστε οι αποστάσεις μεταξύ τους αντιστοιχούν σε ίση (δεδομένη) ογκομετρική ροή, το προκύπτον διάγραμμα παρέχει άμεσα πληροφορίες σχετικά με τις περιοχές υψηλών και χαμηλών ταχυτήτων.^{1,9,48,49}

Μικρή απόσταση μεταξύ γραμμών ροής υποδεικνύει σχετικά υψηλές γραμμικές ταχύτητες, και αντίστροφα. Κατά συνέπεια, συγκλίνουσες γραμμές ροής σε μια περιοχή ροής συνεπάγονται μεταθετική (δηλαδή, που σχετίζεται με την ροή) επιτάχυνση αποκλίνουσες γραμμές ροής συνεπάγονται μεταθετική επιβράδυνση κατά μήκος του ρεύματος.^{1,9,28,48,49} (Εικόνες 1, δεξιά και 2, άνω).

Φορτίο μεταθετικής επιβράδυνσης (ΦΜΕ, CDL) και διαστολική κοιλιοδακτυλιακή δυσαναλογία (ΔΚΔΔ, DVAD) σε διάταση του κοιλιακού θαλάμου.¹

Διαβαλβιδικές διαφορές φασικής (ή μη μονίμου) πίεσης στην τριγλώχινα που μετρήθηκαν σε σκύλους με μικρομανομετρικούς δεξιοκαρδιακούς καθετήρες Millar^{1,29} κάτω από υπερδυναμικές πειραματικές συνθήκες που τις επιτείνουν, εμφανίζουν δυναμικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της χρονικής τους σχέσης προς την ταχύτητα εισροής, παρόμοια με εκείνα λεπτομερών κλινικών ανθρωπίνων δεδομένων για την μιτροειδική διαβαλβιδική πτώση πίεσης.^{1,2,11,50} Οι στιγμιαίες κλίσεις της διαστολικής ενδοκοιλιακής πίεσης της ΔΚ είναι μικρότερες από ό, τι οι αντίστοιχες στην ΑΚ,^{1,11,22,29} και κατά κανόνα δεν προσφέρονται σε αξιόπιστη άμεση μέτρηση ακόμα και με «υψηλής πιστότητας» μικρομανομετρικούς καθετήρες, όπως τονίσθηκε παραπάνω.

Η μέθοδος FI έχει καταδείξει^{1,22,28-32} ότι μέχρι



ΕΙΚΟΝΑ 2. Θεμελιώδεις ρευστοδυναμικοί μηχανισμοί που αφορούν στην ενδοκαρδιακή διαστολική ροή. **Πάνω:** Κατά τη διάρκεια του ανιόντος σκέλους του κύματος-E, η ροή είναι συγκλίνουσα μεταξύ του κοιλιακού ενδοκαρδίου και του στομίου των κολποκοιλιακών βαλβίδων ενώ ανιθέτως είναι ισχυρώς αποκλίνουσα μεταξύ των τελευταίων και του ενδοκαρδίου του κοιλιακού θαλάμου. Άρα υπάρχει μεταθετική επιτάχυνση μέχρι το κολποκοιλιακό στόμιο και ισχυρή μεταγωγική επιβράδυνση πέραν αυτού. Διαβαλβιδικές πτώσεις πίεσης ενσαρκώνουν μεταθετική επιτάχυνση, ενώ ενδοκοιλιακές κλίσεις μεταθετική επιβράδυνση που αντισταθμίζει την ταυτόχρονη τοπική (ή χρονική) επιτάχυνση κατά τη διάρκεια του ανιόντος σκέλους του κύματος-E. **Κάτω:** Με την προκύπτουσα αύξηση τόσο της ενδοκοιλιακής περιστρεφόμενης μάζας όπως και των ισχυουσών ακτίνων περιστροφής του αίματος, η παθολογική διάταση της κοιλότητας της κοιλίας αποδίδει μικρότερες ταχύτητες ανακυκλοφορίας και σθένος (ή ένταση) του δακτυλιοειδούς διαστολικού στροβίλου, όπως δείχνουν οι σβούρες «περιστρεφόμενου δερβίσου»: με τα χέρια επεκταμένα και ευρύτερη περιφέρεια, η περιδίπλωση είναι πιο αργή στο b από το a. Ο ισχυρότερος δακτυλιοειδής στρόβιλος πλήρωσης εις τον κανονικού μεγέθους θάλαμο (a) προξενεί μεγαλύτερη σμίκρυνση του εμβადού της εγκάρσιας διατομής του εισρέοντος jet από ό, τι ο ασθενέστερος στρόβιλος στην διατατική κοιλία (b). Το ένθετο c δίνει μια σχηματική αναπαράσταση του σπειροειδούς στροβίλου που περιβάλλει το εισερχόμενο κεντρικό ρεύμα αίματος και περιστρέφεται πολλοίως, δηλαδή κατά την έννοια του καμπύλου βέλους.

την κορυφή του κύματος-E, οι στιγμιαίες γραμμές ροής του εισρέοντος αίματος εκτείνονται από το τριγώνιο στόμιο προς στην επιφάνεια του ενδο-

καρδίου σε σχέδιο μορφής διευρυνόμενης βεντάλιας (Εικόνες 1, δεξιά και 2, άνω). Αυτό το μοτίβο συμφωνεί με κλινικές μετρήσεις του Rodevand και συν.⁵¹ στην ΑΚ: χρησιμοποιώντας τεχνικές Doppler, έδειξαν ότι κατά την αρχική επιτάχυνση της διαμετρειδικής ροής, όλες οι ενδοκοιλιακές ταχύτητες κατευθύνονται προς την διαστελλομένη ενδοκαρδιακή επιφάνεια της κοιλότητας της ΑΚ. Ωστόσο, μετά την κορυφή του κύματος-Ε, ανάδρομες ταχύτητες προκύπτουν γύρω από την κεντρική εισροή, υποδηλώνοντας επανακυκλοφορία και στροβιλοειδή ροή.¹ Συγκρίσιμα μοτίβα γραμμών ροής ελήφθησαν επίσης σε ανθρώπους δια μέσου MRI με κωδικοποίηση ταχυτήτων ροής τριών κατευθύνσεων (three-directional velocity-encoded MRI).^{52,53}

Οι αντικρουόμενες δυναμικές αλληλεπιδράσεις των συστατικών της αποτελούν τη βάση της πολύ λιγότερο εμφανούς συνολικής (μετρούμενης με πολυαισθητηριακό μικρομανομετρικό καθετήρα) ενδοκοιλιακής κλίσης πίεσης κατά το ανιόν σκέλος του διαστολικού κύματος – Ε, από ό, τι κατά το ανιόν σκέλος της κοιλιακής κυματομορφής της ροής εξώθησης, ιδιαίτερα υπό υπερδυναμικές συνθήκες, όταν και οι δύο – μεταθετική και τοπική – συνιστώσες της συνολικής επιτάχυνσης είναι αυξημένες.

Οι αποκλίνουσες ενδοκοιλιακές γραμμές ροής κατά τη διάρκεια του ανιόντος σκέλους του κύματος-Ε καταδεικνύουν ότι το εισρέον ρεύμα αίματος στη ΔΚ/ΑΚ υποβάλλεται σε μια μεταθετική επιβράδυνση (βλ. προηγούμενη ενότητα). Κατά συνέπεια, η συνολική στιγμιαία ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης κατά μήκος του εισρέοντος ρεύματος αίματος είναι το αλγεβρικό άθροισμα της μείωσης της πίεσης στην κατεύθυνση ροής, που συνεισφέρει η τοπική (ή χρονική) επιτάχυνση, και της κατά την αρχή του Bernoulli αύξησης της πίεσης που συνεισφέρει η μεταθετική επιβράδυνση. Μέρος της κινητικής ενέργειας του αίματος μετατρέπεται σε δυναμική πίεση. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια του ανιόντος σκέλους του κύματος-Ε, η κατά Bernoulli αύξηση της πίεσης στην κατεύθυνση της επιβραδυνόμενης ροής προς τα κατάντη (downstream) αντισταθμίζει εν μέρει την πτώση της πίεσης που προκαλείται από την ταυτόχρονη εφαρμογή της τοπικής επιτάχυνσης.^{1,11,22,29}

Αυτή η αμοιβαία δράση συμψηφισμού κρύβεται πίσω από την εκπληκτική μικρότητα της συνολικής διαστολικής ενδοκοιλιακής κλίσης πίεσης σε ζώα και ανθρώπους.^{1,2,11,22,29,54} Από την άλλη πλευρά, καθ' όλη την διάρκεια του ανιόντος σκέλους της κυματομορφής της ροής εξώθησης ΔΚ/ΑΚ στις μεγάλες

αρτηρίες, τα φαινόμενα ενδοκοιλιακής μεταθετικής και τοπικής επιτάχυνσης ενεργούν από κοινού με την ίδια έννοια,^{1,9,11,27,47,48} όντως ενισχύοντας εποικοδομητικά το ένα το άλλο. Αυτές οι αντικρουόμενες δυναμικές αλληλεπιδράσεις των συστατικών της αποτελούν τη βάση της πολύ λιγότερο εμφανούς συνολικής (μετρούμενης με πολυαισθητηριακό μικρομανομετρικό καθετήρα) ενδοκοιλιακής κλίσης πίεσης κατά τη διάρκεια του ανιόντος σκέλους του διαστολικού κύματος-Ε, από ό, τι κατά τη διάρκεια του ανιόντος σκέλους της κοιλιακής κυματομορφής της ροής εξώθησης, ιδιαίτερα υπό υπερδυναμικές συνθήκες, όπως κατά την διάρκεια σωματικής άσκησης, όταν και οι δύο – μεταθετική και τοπική – συνιστώσες της συνολικής επιτάχυνσης είναι αυξημένες.

Στη μέγιστη ογκομετρική εισροή η τοπική επιτάχυνση εξαφανίζεται, έτσι ώστε η συνολική ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης αντιπροσωπεύεται από την μεταθετική επιβραδυντική συνιστώσα (δηλαδή, η ροή συναντά υψηλότερη πίεση καθώς κινείται προς τα εμπρός), και η ροή εξακολουθεί βάσει της ορμής που είχε προηγουμένως αναπτύξει, ακριβώς όπως και η προς τα εμπρός κίνηση αυτοκινήτου εξακολουθεί παροδικά μετά από αλλαγή από το γκάζι στο φρένο. Αυτές οι σκέψεις με οδήγησαν να διατυπώσω ένα νέο μηχανισμό, το convective deceleration load, ή CDL^{1,11,17,22,28-32} (φορτίο μεταθετικής επιβράδυνσης, ΦΜΕ), ως ένα σημαντικό καθοριστικό παράγοντα της εισροής στην ΔΚ/ΑΚ και της δυναμικής της διαστολικής κοιλιακής πλήρωσης υπό φυσιολογικές συνθήκες και, κατά μείζονα λόγο στην καρδιακή ανεπάρκεια με κοιλιακή διάταση.

Κοιλιακή διάταση στην ανεπάρκεια της ΔΚ/ΑΚ καταστέλλει το μέγιστο ύψος του κύματος-Ε, και προάγει κολπική υπερφόρτιση.

Το μέγεθος του ΦΜΕ (CDL) επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τις κορυφαίες εφικτές ταχύτητες του διαστολικού κύματος-Ε. Όσο μεγαλύτερη είναι η κοιλία, τόσο μεγαλύτερο είναι το ΦΜΕ (Εικόνες 1, δεξιά και

2, κάτω). Μια κοιλία διατεταμένη κατά την τελοσυστολή/αρχή της διαστολής (π.χ., διατατική μυοκαρδιοπάθεια και διάταση στην καρδιακή ανεπάρκεια) προκαλεί μια δυσανάλογη αύξηση του ΦΜΕ (CDL) και πιο δυσχερή διαστολική εισροή αίματος στη ΔΚ/ΑΚ.^{1,11,22,28,29,31,32} Επιπλέον, η αύξηση της πίεσης που εκπροσωπεί το ΦΜΕ είναι ανάλογη προς το τετράγωνο των ισχυουσών ταχυτήτων. Κατά συνέπεια, η κατάσταση θα επιδεινωθεί επιπλέον με συμπαθητικοαδρενεργική ταχυκαρδία – συνοδεύουσα την καρδιακή ανεπάρκεια – που προκαλεί μείωση του διαστολικού χρόνου πλήρωσης.

Η αύξηση του ΦΜΕ με οξεία ή χρόνια διάταση της κοιλιακής κοιλότητας μπορεί να συμβάλει σε χαμηλωμένα μεγέθη του κύματος-Ε με ανωμαλίες του λόγου των κυμάτων E / A, και σε υψηλές κολπικές πιέσεις και ανάντη συμφόρηση. Η απορρέουσα κολπική υπερφόρτιση – ενεργός ενίσχυση της δυσχερούς κοιλιακής εισροής με λάκτισμα («kick») κολπικού κύματος-A – μπορεί να ευθύνεται για την συσχέτιση της κολπικής μαρμαρυγής με την κλινική κοιλιακή μεγέθυνση σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο.²⁹ Όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά μεταξύ των μεγεθών της επιφάνειας του ενδοκαρδίου της ΔΚ/ΑΚ και του δακτυλίου της κολποκοιλιακής βαλβίδας, τόσο μεγαλύτερο γίνεται το φορτίο μεταθετικής επιβράδυνσης – Εικόνες 1, δεξιά και 2. Αυτές οι σκέψεις αποτέλεσαν την βάση επί της οποίας στήριξα την διαμόρφωση του κλινικά σημαντικού νοήματος μιας ρευστοδυναμικής «διαστολικής κοιλιοδακτυλικής (βαλβίδα εισροής) δυσαναλογίας»^{1,22,28,29,32} (βλ. DVAD στην Εικόνα 1, δεξιά), το οποίο είναι ομόλογο, ή το διαστολικό αντίστοιχο, της «συστολικής κοιλιοδακτυλικής (βαλβίδα εκροής) δυσαναλογίας», την οποία είχα διατυπώσει σε ένα άρθρο ανασκόπησης που μπαίνει σε βάθος στη μελέτη της κλινικής συστολικής ρευστοδυναμικής και δημοσιεύθηκε στο JACC.⁹

Διαστολικές ενδοκοιλιακές στροβιλοειδείς κινήσεις μεγάλης κλίμακας

Νωρίς κατά το κατιόν σκέλος του κύματος-Ε, η ενδοκοιλιακή συνολική κλίση πίεσης καθίσταται έντονα δυσμενής: ενσωματώνει τώρα επαυξηθείσες της πίεσης στην κατάντη (downstream) κατεύθυνση της ροής, που προέρχονται τόσο από τοπική όσο και από μεταθετική επιβράδυνση.^{1,11,22,28,29} Αυτό προκαλεί αστάθεια ροής και μεγάλης κλίμακας στροβιλοειδείς κινήσεις, οι οποίες είναι πολύ πιο έντονες στις κανονικού μεγέθους από ό, τι στις διατατικές κοιλό-

πτες της ΔΚ (Εικόνες 1, δεξιά και 2, κάτω).^{1,28,29,32} Παράλληλα αποτελέσματα για τις κανονικού μεγέθους και τις διατατικές κοιλότητες της ΑΚ έχουν βρεθεί σε κλινικές έρευνες και μελέτες σε ζώα, καθώς και σε υπολογιστικές προσομοιώσεις.⁵⁵⁻⁵⁹ - Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε αρμονία με τις πρωτοποριακές ανακαλύψεις των Taylor και Wade, οι οποίοι μελέτησαν το σχηματισμό στροβίλων μεγάλης κλίμακας τόσο στη δεξιά όσο και την αριστερά κοιλία κατά τη διαστολική πλήρωσή τους.⁶⁰ Κατά τα πρόσφατα χρόνια, ο καλούμενος «χρόνος σχηματισμού στροβίλου» έχει προταθεί ως ένας υπερηχοκαρδιογραφικός δείκτης για ποσοτικοποίηση του σχηματισμού των ΑΚ στροβίλων, αλλά το εάν έχει κλινική εφαρμογή ή αξία εξακολουθεί να παραμένει αμφίβολο.⁶¹

Οι στρόβιλοι ή δίνες αντιπροσωπεύουν περιστροφικές κινήσεις πλήθους υγρών σωματιδίων γύρω από ένα κοινό κέντρο, και περιστρεφόμενες ροές έχουν συναρπάσει τους ανθρώπους εδώ και αιώνες. Ο Leonardo da Vinci σχεδίασε και περιέγραψε στροβίλους εντός των κόλπων του Valsalva στους Χάρτες-σημειώσεις Ανατομίας [Quaderni d' Anatomia] του το 1513.^{1,9,62} Οι μεγάλης κλίμακας (με μέγεθος συγκρίσιμο με εκείνο της κοιλότητας της ΔΚ/ΑΚ) ενδοκοιλιακές στροβιλοειδείς κινήσεις υπόκεινται σε μικρές απώλειες ενέργειας ροής μέσω τριβής (μέσω της ιξότητας). Όμως, οι αλληλεπιδράσεις αυτών των στροβίλων μεταξύ τους δημιουργούν δίνες ενδιάμεσου και ακολούθως ολοένα μικρότερης κλίμακας, και οι πιο μικρές απ'αυτές υπόκεινται σε μεγάλες απώλειες τριβής. Έτσι, υπάρχει ένας καταρράκτης (cascade) ενέργειας από μεγάλους στροβίλους, μέσω ενδιάμεσων, σε μικρότατες δίνες, όπου η περιστροφική κινητική ενέργεια μετατρέπεται σε θερμότητα και διαχέεται.^{1,25,28,62}

Οι διαστολικοί στρόβιλοι της ΑΚ απεικονίζονται καλά χρησιμοποιώντας απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού φάσης-αντίθεσης (phase-contrast MR Imaging) και υπερηχοκαρδιογραφική χαρτογράφηση του διανυσματικού πεδίου της ταχύτητας ροής με βάση έγχρωμο Doppler.^{1,41-45,52} Είχαν ερευνηθεί προηγουμένως από τον Bellhouse σε μηχανικά ανάλογα της αριστερής καρδιάς⁶³ ούτος παρατήρησε ότι οι γλωχίνες της μιτροειδούς βαλβίδας άνοιγαν διάπλατα νωρίς στην διαστολή, κινούντο έπειτα όλο και περισσότερο προς σύγκλιση, και ήταν σχεδόν τελειώς κλειστές κατά το τέλος της διαστολής, είτε κολπική συστολή παρεμβάλλεται ή όχι. Η κολπική συστολή προκαλούσε μερική εκ νέου διάνοιξη των γλωχίνων της κολποκοιλιακής βαλβίδας πριν από επανένταξη της σύγκλεισης τους. Συνέκρινε τις ταχύτερες κλεισίματος των κολποκοιλιακών βαλβίδων για δυο διαφορετικούς τελοσυστολικούς όγκους,

διατηρώντας παράλληλα ίδιες όλες τις άλλες παραμέτρους. Όταν ο ισχύων τελοσυστολικός όγκος της ΑΚ ήταν μικρός, ένας ισχυρός δακτυλιοειδής στρόβιλος (παρόμοιος με ένα δαχτυλίδι καπνού) σχηματίζονταν μέσα στο θάλαμο. Αυτός ο στρόβιλος προξενούσε γοργές μεσοδιαστολικές κινήσεις των γλωχίνων προς σύγκλειση, και η βαλβίδα είχε περίπου κλείσει μέχρι το τέλος της διαστολής. Αντιθέτως, όταν ο τελοσυστολικός όγκος ήταν υπερβολικά μεγάλος, όπως συμβαίνει στην καρδιακή ανεπάρκεια, δεν σχηματίζονταν δυνατός δακτυλιοειδής στρόβιλος, και οι γλωχίνες κινούντο με αργό ρυθμό προς το κλείσιμο, έτσι ώστε η βαλβίδα ήταν μόνο κατά 25% κλειστή στο τέλος της διαστολής, απαιτώντας να αντιστραφεί η ροή (μέσω της επερχομένης κοιλιακής συστολής) για να την σφραγίσει.⁶³

Ο Bellhouse κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο δακτυλιοειδής στρόβιλος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον κανονικό μηχανισμό σύγκλεισης της μιτροειδούς βαλβίδας, σπρώχνοντας την μεσοπρόσθια και την οπισθοπλάγια γλωχίνα της μιτροειδούς την μια προς την άλλη πριν από την επομένη ΑΚ μυοκαρδιακή συστολή, εξασφαλίζοντας έτσι ελάχιστη παλινδρόμηση αίματος.⁶³

Ο ενισχυτικός ρόλος του στροβίλου πλήρωσης στην διαστολική κοιλιακή πλήρωση.

Ωστόσο, καμία άλλη εύλογη χρήσιμη λειτουργία δεν είχε προταθεί για τον ενδοκοιλιακό στρόβιλο πλήρωσης μέχρι τις πολύπλευρες εμπειριστατωμένες μελέτες της καρδιακής διαστολικής λειτουργίας στο Duke/NSF Center for Emerging Cardiovascular Technologies.^{1,3,11,22,28-34} Από αυτές τις πρωτοποριακές μελέτες, οι οποίες συνάπτουν τα ενδοκαρδιακά φαινόμενα ροής του αίματος με την χαλάρωση του μυοκαρδίου και την δυναμική της κοιλιακής διατασιμότητας (compliance), προκύπτει η υπόθεση για ένα επιβοηθητικό ρόλο στην διαστολική κοιλιακή πλήρωση, ο οποίος επισημάνθηκε για τον στρόβιλο πλήρωσης.²⁸ Το κλειδί για αυτόν τον επωφελή φυσιολογικό ρόλο των διαστολικών στροβίλων της ΔΚ/ΑΚ έγκειται στην κατάσχεση παρ' αυτών ενός ποσοστού της ενέργειας ροής, και αυτό εκδηλώνεται ως μια μείωση στην ενεργειακή πίεση του εισρέοντος αίματος. Προκαταλαμβάνοντας την παρεμποδίζουσα την εισροή του αίματος αύξηση (κατά Bernoulli) της πίεσης προς τα κατόντη (downstream), κατά μήκος των γραμμών ροής που εκτείνονται από το στόμιο των κολποκοιλιακών βαλβίδων ως την εκπτυσσόμενη επιφάνεια του ενδοκαρδίου σε σχέδιο μορφής ανοιγόμενης βεντάλιας (Εικόνες 1, δεξιά και 2), ο διαστολικός στρόβιλος συμβάλλει στην πληρέστερη διαστολική πλήρωση και την συντήρηση ικανού όγκου παλμού. Το κάνει αυτό εκτρέποντας στην κινητική ενέργεια της περιστροφικής κίνησης του

ένα σημαντικό μέρος της κινητικής ενέργειας του εισρέοντος αίματος, που διαφορετικά θα μπορούσε να συμβάλει στη δυσμενή μεταθετική άνοδο πίεσης κατά Bernoulli. Αυτή η περιστροφική ενέργεια τελικά διασκορπίζεται σαν θερμότητα.^{1,22,25,28}

Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένου σθένους διαστολικό στρόβιλο επιφέρει καρδιακές επιγενετικές αλλαγές.

Σε πρόσφατες δημοσιεύσεις,^{1,22,64} έχω αναπτύξει την υπόθεση ότι μεταβαλλόμενες, «περιβαλλοντικές» για το ενδοκάρδιο και το μυοκάρδιο, δυνάμεις που συνδέονται με διαστολικές περιστροφικές ροές εντός της ΔΚ και της ΑΚ κατά την κοιλιακή πλήρωση ασκούν σημαντικές, αν και ακόμη παραγνωρισμένες, επιγενετικές δράσεις που επηρεάζουν λειτουργικές και μορφολογικές καρδιακές προσαρμογές. Μηχανισμοί ανάλογοι προς αυτούς που διέπουν το νόμο του Murray, για την διαφοροποίηση της αγγειακής γεωμετρίας με την παρεμβολή των ενδοθηλιακών κυττάρων που δρουν ως μορφοτροπείς υδροδυναμικών διατμητικών τάσεων ιξόπητος, είναι πιθανό να συνδέουν επιγενετικές προσαρμογές της ΔΚ και της ΑΚ^{1,22,64} με τις μεταβλητές διατμητικές τάσεις και στροβιλώδεις φυγόκεντρες δυνάμεις "συμπίεσης" που ασκούνται παρά του πολοϊδώς περιδινούμενου (πρβ. ένθετο c, Εικόνα 2) δακτυλιοειδούς διαστολικού στροβίλου στο ενδοκάρδιο και τα μυοκαρδιακά τοιχώματα. Κατά τον Τρίτον Νόμο του Νεύτωνα, η φυγόκεντρος δύναμη κατευθύνεται μακριά από το κέντρο της στροβιλοειδούς περιστροφής και ασκείται από το περιστρεφόμενο αίμα στα κοιλιακά τοιχώματα που παρέχουν την κεντρομόλο επιτάχυνση του.

Κλινική επικύρωση του νέου ενιαίου, εμπειρικλείοντος και απόψεις ρευστοδυναμικής, πλαισίου διαστολικής πλήρωσης

Ενόψει του διευκολυντικού ρόλου του για την διαστολική εισροή αίματος που συζητήθηκε παραπάνω, ο διαστολικός στρόβιλος συνδράμει στην κοιλιακή πλήρωση αίροντας το ΦΜΕ (CDL) σε ποικίλλοντα βαθμό, εξαρτώμενο από την ένταση της στροβιλοειδούς περιστροφής.^{1,22,28,29,32} Στην φυσιολογικού μεγέθους κοιλότητα, ο ισχυρός διευρυνόμενος δακτυλιοειδής στρόβιλος που περιβάλλει το κεντρικό εισερχόμενο ρεύμα αίματος ελαττώνει το εμβαδόν της εγκάρσιας διατομής του «σφαιριζόμενος», κατά κάποιον τρόπο, τον διαθέσιμο χώρο στο κεντρικό ρεύμα για την ροή προς την κορυφή της κοιλίας. Αυτό αναγκάζει τα ρευστά σωματίδια

στο κεντρικό ρεύμα (jet) να επιταχύνονται καθώς περνούν εντός και διαμέσου της σμικρνομένου εμβαδού περιοχής που καταλαμβάνεται από τον διευρυνόμενο δακτυλιοειδή στρόβιλο που περιβάλλει το εισρέον jet.

Μια σύγκριση¹ των σχημάτων της περιοχής ψευδενδείξεων (aliasing) στα υπερηχοκαρδιογραφήματα εγχρώμου Μ-τρόπου Doppler (CMD) της αριστερής κοιλίας και των διαμορφώσεων σε χώρο-χρόνο του ενδοκοιλιακού πεδίου ροής της ΑΚ που αποκαλύπτονται με, π.χ., άμεση αιματοταχομέτρηση με MRI, υποδεικνύει ότι η επιμήκυνση της περιοχής aliasing σε ηχοκαρδιογραφήματα CMD παριστά εκδήλωση πρωτίστως της επέκτασης του περιστρεφόμενου δακτυλιοειδούς στροβίλου, και μόνο δευτερευόντως της μετανάστευσης του προς την κορυφή της κοιλίας κατά την διάρκεια του κατιόντος σκέλους του κύματος-Ε. Έτσι, η κλινική αξιολόγηση της κοιλιακής διαστολικής λειτουργίας με CMD υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί, κατά την άποψη μου,¹ να αφορά κυρίως την εξέλιξη του μεγέθους και του σχήματος του και μόνο κατά δεύτερον λόγο την μετατόπιση του δακτυλιοειδούς διαστολικού στροβίλου πλήρωσης με προϊούσα κοιλιακή πλήρωση. Στην υπερηχοκαρδιογραφική CMD χαρτογράφηση του κοιλιακού πεδίου ταχύτητας, η στροβιλοειδής ροή επανακυκλοφορίας μπορεί μερικές φορές να εμφανίζεται ως διχαλωτό ιχνογράφημα του κύματος-Ε με διακριτές δευτερογενείς «φλόγες».

Φυσιολογικά, η σμίκρυνση του εμβαδού της εγκάρσιας διατομής του εισρέοντος jet από τον διευρυνόμενο δακτυλιοειδή στρόβιλο που την περιβάλλει κάνει υψηλότερες γραμμικές ταχύτητες (cm / s) να παρατηρούνται αργότερα—κατά τη διάρκεια του κατιόντος σκέλους του κύματος-Ε—αντί στο αποκορύφωμα της ογκομετρικής (ml / s) ταχύτητας εισροής.^{1,22,29} Στις διαστατικές κοιλίες το αποτέλεσμα αυτό αμβλύνεται πολύ, έτσι ώστε η μέγιστη γραμμική και ογκομετρική ταχύτητες τείνουν να συμπίπτουν.^{1,22,29} Αυτά τα ευρήματα συνάδουν με τις επιμελημένες κλινικές μετρήσεις που δημοσιεύθηκαν από τον Yamamoto και συν.,⁶⁵ οι οποίοι έκαναν σύγκριση φυσιολογικών προτύπων κατανομής της ενδοκοιλιακής ταχύτητας διαστολικής εισροής με εκείνα που παρατηρούνται με παθολογική μεγέθυνση της κοιλότητας της ΑΚ, σε ασθενείς με διαστατική μυοκαρδιοπάθεια και υπερτασική καρδιοπάθεια. Οι αξονικές τοπικές διαστολικές ταχύτητες 1, 2, και 3 cm προς την κορυφή από την άκρη της μιτροειδούς γλωχίνιας καταγράφηκαν ταυτόχρονα με την ταχύτητα μιτροειδικής εισροής, χρησιμοποιώντας παλμικό Doppler με πολλαπλές χρονικές πύλες (pulsed multigated-Doppler). Στις διατεταμένες αριστερές κοιλίες, οι γραμμικές ταχύτητες ροής μειώθηκαν εντυπωσιακά από την άκρη της μιτροειδούς προς

την κορυφή.⁶⁵ Στο παρόν νέο πλαίσιο διαστολικής πλήρωσης που περιλαμβάνει και απόψεις ρευστοδυναμικής,^{1,22,28,29,32,64} αυτή η ανώμαλη κατανομή ταχύτητας απορρέει από την μεταθετική επιβράδυνση του εισρέοντος αίματος—βλ. ανωτέρω συζητήσεις των ΦΜΕ (CDL) και ΔΚΔΔ (DVAD)—η οποία στις διατεταμένες κοιλότητες παραμένει αμείωτη από ένα δυνατό δακτυλιοειδή στρόβιλο που φυσιολογικά «ιδιοποιείται», εν μέρει, τον χώρο τον διαθέσιμο στο κεντρικό ρεύμα για την ροή προς την κορυφή της κοιλίας (βλέπε Εικόνες 1, δεξιά και 2).

Ενόψει του ενοποιητικού πλαισίου διαστολικής λειτουργίας της Εικόνας 1, τα ανωτέρω λεπτομερή και ακριβή κλινικά ευρήματα του Yamamoto και συν.⁶⁵ σε διάταση των καρδιακών κοιλιών γίνονται τώρα σαφώς αντιληπτά ως μια εκδήλωση της έντονης μεταθετικής επιβράδυνσης που επέρχεται

Όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά μεταξύ των μεγεθών της επιφάνειας του ενδοκαρδίου της ΔΚ/ΑΚ και του δακτυλίου της κολποκοιλιακής βαλβίδας, τόσο μεγαλύτερο γίνεται το φορτίο μεταθετικής επιβράδυνσης — Εικόνες 1, δεξιά και 2. Σε αυτό βάση το κλινικά σημαντικό νόημα μιας ρευστοδυναμικής «διαστολικής κοιλιοδακτυλιακής (βαλβίδα εισροής) δυσαναλογίας», το οποίο είναι το διαστολικό αντίστοιχο της «συστολικής κοιλιοδακτυλιακής (βαλβίδα εκροής) δυσαναλογίας», που είχα διατυπώσει παλαιότερα στο JACC.

κατά Bernoulli καθώς το εισρέον ρεύμα αίματος είναι ελεύθερο να διευρύνεται προς το ενδοκάρδιο λόγω της απουσίας ενός περικλείοντος ισχυρού, περιοριστικού διαστολικού στροβίλου (Εικόνες 1, δεξιά και 2). Τουναντίον, σε άτομα με φυσιολογική λειτουργία και μέγεθος ΑΚ, οι ταχύτητες που καταγράφηκαν ταυτόχρονα σε όλες τις αξονικές θέσεις ήταν αξιοσημείωτα ομοιογενείς.⁶⁵ Αυτό αντανακλά την παρουσία, γύρω από το κεντρικό εισρέον ρεύμα αίματος, του δακτυλιοειδούς στροβίλου ο οποίος παρακωλύει την διεύρυνση των γραμμών ροής με την συνακόλουθη ισχυρή μεταθετική επιβράδυνση.

Χρησιμοποιώντας εξελιγμένες ψηφιακές επεξεργασίες υπερηχογραφήσεων CMD, η Yotti και συν.⁵⁵ εξασφάλισαν μετρήσεις της κατανομής σε χώρο-χρόνο των αριστεροκοιλιακών διαστολικών

ενδοκοιλιακών κλίσεων πίεσης. Τα ευρήματά τους σε αριστεροκοιλιακή διατατική μυοκαρδιοπάθεια και τα συμπεράσματά τους είναι σε πλήρη συμφωνία¹¹ με τις προηγούμενως δημοσιευθείσες ρευστοδυναμικές αναλύσεις και εισηγήσεις μας^{17,28,29} σχετικά με το φορτίο μεταθετικής επιβράδυνσης, τη διαστολική κοιλιοδακτυλιακή δυσαναλογία, και την ελάττωση των μεγίστων ταχυτήτων του κύματος-E καθώς και του πηλίκου των κυμάτων E / A, στις διατατικές κοιλίες. Το Άρθρο Σύνταξης το οποίον συνοδεύει την κομψή μελέτη της Yotti κ.ά. στο περιοδικό Circulation της American Heart Association, υπογράμμισε τη συμφωνία αυτή.⁶⁶

Ρευστοδυναμικές έννοιες χρήσιμες για την αντιμετώπιση διάτασης ΔΚ/ ΑΚ στην καρδιακή ανεπάρκεια

Συνθήκες που οδηγούν σε έκκεντρη υπερτροφία και μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση με διάταση της κοιλιακής κοιλότητας, όπως παρατηρείται, π.χ., στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, θα πρέπει να αυξήσουν τη διαστολική κοιλιοδακτυλιακή δυσαναλογία (ΔΚΔΔ, DVAD) και την κατά την αρχή του Bernoulli επιφερόμενη αύξηση του διαστολικού ΦΜΕ (CDL), μειώνοντας ταυτόχρονα την ένταση του δακτυλιοειδούς στροβίλου πλήρωσης. Τέτοιες καταστάσεις συμμετέχουν στην διαταραχή της διαστολικής πλήρωσης που συνδέεται με την διάταση της κοιλότητας ΔΚ/ ΑΚ.^{1,11,17,22,28-32,64} Το αντίστροφο ισχύει για ιατρικές θεραπείες και χειρουργικές επεμβάσεις—όπως η εγχείρηση Batista (μερική αριστερά κοιλιοεκτομή)—προς μείωση του μεγέθους των διατατικών κοιλιών ή ελάφρυνση /αναστροφή της κοιλιακής αναδιαμόρφωσης και παθολογικής διεύρυνσης της κοιλότητας.^{1,22,26} Καρδιολογικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν, π.χ., τον καρδιακό επανασυγχρονισμό προς βελτίωση της καρδιακής ανεπαρκείας και ελάττωση της μηχανικής αναδιαμόρφωσης, και την χορήγηση κυτταρικής θεραπείας ή αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (α-MEA) για να μετριάσει η κοιλιακή αναδιαμόρφωση και οι αυξήσεις του λειτουργικού κοιλιακού όγκου μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τέτοιες παρεμβάσεις θα πρέπει να ενεργούν, εν μέρει, με μία μείωση του ΦΜΕ και ελάττωση της ΔΚΔΔ^{29,32} καθώς και με την προώθηση μιας ισχυρότερης διαστολικής ενδοκοιλιακής στροβιλοειδούς κινήσεως στη λιγότερο διατεταμένη κοιλότητα.²⁸

Αντιθέτως, η ΔΚΔΔ και το ΦΜΕ θα πρέπει να

επαυξάνονται αρχικά μετά από χειρουργικές επεμβάσεις επί διατεταμένων κολποκοιλιακών δακτυλίων (τριγώνωχική ή μιτροειδική δακτυλιοπλαστική), οι οποίες με τη συρρίκνωση του δακτυλίου μειώνουν το ενεργό εμβαδό του τριγώνωχικού ή μιτροειδικού στομίου σε σχέση με τον όγκο της κοιλότητας της ΔΚ ή της ΑΚ και την εσωτερική (ενδοκαρδιακή) επιφάνεια.⁶⁷ Ωστόσο, η επακόλουθη υποχώρηση της εκκεντρικής υπερτροφίας και η ομαλοποίηση του μεγέθους της κοιλότητας καλύτερεύουν αυτή την μεταβατική κατάσταση. Τέτοιες ρευστοδυναμικές εκτιμήσεις εντοπίζουν ενδιαφέρουσες κλινικές ερευνητικές μελλοντικές κατευθύνσεις, με στόχο την καλύτερη αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Συμπεράσματα

Το παρόν άρθρο έχει συνοψίσει καρποφόρες έννοιες που σχετίζονται με την διαστολική δυσλειτουργία της ΔΚ ή της ΑΚ στην κοιλιακή διάταση, όπως αυτή που συνοδεύει τις διατατικές μυοκαρδιοπάθειες και την καρδιακή ανεπάρκεια από πολλαπλές αιτιολογίες, με έμφαση πρωτίστως στην ανάπτυξη του χρήσιμου πλαισίου του σχήματος της Εικόνας 1 για τη διαχείριση των προβλημάτων της διαστολικής πλήρωσης των κοιλιών. Θεμελιώδεις ρευστοδυναμικοί μηχανισμοί μπορούν να δυσχεραίνουν την πλήρωση των κοιλιών ακόμη και εν απουσία στένωσης των βαλβίδων εισροής, ή τυχόν ανωμαλιών της μυοκαρδιακής χαλάρωσης και αποσυμπίεσης, ή ελαττωματικής κοιλιακής διαστολικής διατασιμότητας, ιδιαίτερα υπό συνθήκες αντισταθμισμένης ή μη καρδιακής ανεπάρκειας με χρόνια ή οξεία διεύρυνση / διάταση της κοιλότητας της ΔΚ ή της ΑΚ.

Ο ενδοκοιλιακός στροβίλος πλήρωσης διευκολύνει την πλήρωση της κοιλότητας της ΔΚ/ΑΚ με αίμα. Το ΦΜΕ είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της εισροής αίματος στη ΔΚ ή την ΑΚ κατά τη διάρκεια του ανιόντος σκέλους του κύματος-E (κύματος-A). Όσον μεγαλύτερη η κοιλιακή κοιλότητα, τόσο μεγαλύτερο καθίσταται το ΦΜΕ. Αυτό, με τη σειρά του, επηρεάζει έντονα τις ανώτατες εφικτές ταχύτητες αποκορύφωσης των κυμάτων-E και -A και αποτελεί τη βάση της κλινικά θεμελιώδους έννοιας της ΔΚΔΔ. Ο δακτυλιοειδής στροβίλος, που αναπτύσσεται μετά την κορυφή του κύματος-E, δημιουργεί, τρόπον τινά, κινητική ενέργεια εισροής, αποτρέποντας την κατά Bernoulli αύξηση πίεσης μεταξύ του στομίου εισροής και της εκπτυσσόμενης επιφάνειας του ενδοκαρδίου που θα δυσχέρανε την εισροή αίματος. Αυτό, με τη σειρά του, χαμηλώνει το ΦΜΕ κατά ένα μεταβλητό ποσό, ανάλογα με την

ένταση της στροβιλοειδούς ροής, η οποία μειώνεται με εξόγκωση / διάταση της κοιλιακής κοιλότητας.

Εν κατακλείδι, η προηγούμενη ρευστοδυναμική προοπτική προς αξιολόγηση της κοιλιακής (δυσ)λειτουργίας και το περιλαμβάνον και τα ρευστοδυναμικά φαινόμενα ενοποιητικό πλαίσιο της Εικόνας 1 για την διαστολική πλήρωση, συμπληρώνουν τις συμβατικές εκτιμήσεις της διαστολικής κοιλιακής λειτουργίας στην καρδιακή ανεπάρκεια / αναδιαμόρφωση, με την ενσωμάτωση μέχρι τώρα αγνοημένων, αλλά αποφασιστικής σημασίας, ρευστοδυναμικών πτυχών. Ανεξάρτητα από κάθε άλλες δυνατόν συνυπάρχουσες μυοκαρδιακές και καρδιακές ανωμαλίες, η ανατομική διάταση της κοιλότητας της ΔΚ/ΑΚ, καθ' εαυτή, εξασθενίζει την διαστολική πλήρωση διότι ενισχύει το φορτίο μεταθετικής επιβράδυνσης και ταυτόχρονα εξασθενεί τον ευεργετικό—που διευκολύνει τη εισροή του αίματος—διαστολικό ενδοκοιλιακό στρόβιλο.

Βιβλιογραφία

- Pasipoularides A. Heart's vortex: intracardiac blood flow phenomena. Shelton, CT: People's Medical Publishing House; 2010. 960 pp.
- Mirsky I, Pasipoularides A. Clinical assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 291–318.
- Pasipoularides A. Right and left ventricular diastolic pressure-volume relations: a comprehensive review. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6: 239–252.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953–1959.
- Ouzounian M, Lee DS, Liu PP. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nat Clin Pract Card* 2008; 5: 375–386.
- Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004; 55: 373–394.
- Rathi VK, Biederman RW. Expanding role of cardiovascular magnetic resonance in left and right ventricular diastolic function. *Heart Fail Clin* 2009; 5: 421–435.
- Thomas MD, Fox KF, Coats AJ, et al: The epidemiological enigma of heart failure with preserved systolic function. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 125–136.
- Pasipoularides A. Clinical assessment of ventricular ejection dynamics with and without outflow obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 859–882.
- Little W, Downes T, Applegate R. Invasive evaluation of left ventricular diastolic performance. *Herz* 1990; 15: 362–376.
- Pasipoularides A. RV/LV diastolic flow field: why are measured intraventricular pressure gradients small?. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 337–341.
- Fredriksson AG, Zajac J, Eriksson J, et al. 4-D blood flow in the human right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H2344–2350.
- Ghosh E, Kovács SJ. The vortex formation time to diastolic function relation: assessment of pseudonormalized versus normal filling. *Physiol Rep*. 2013; 1(6): e00170.
- Raman SV, Simonetti OP. The CMR examination in heart failure. *Heart Fail Clin* 2009; 5: 283–300.
- Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, et al. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 36.
- Marwick TH, Raman SV, Carrió I, et al. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 429–439.
- Pasipoularides A, Shu M, Womack MS, Shah A, Von Ramm O, Glower DD. RV functional imaging: 3-D Echo-derived dynamic geometry and flow field simulations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H56–65.
- Goenka AH, Flamm SD. Cardiac magnetic resonance imaging for the investigation of cardiovascular disorders. Part 1: current applications. *Tex Heart Inst J* 2014; 41: 7–20.
- Grothues F, Braun-Dullaeus R. Serial assessment of ventricular morphology and function. *Heart Fail Clin* 2009; 5: 301–314.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 107–133.
- Fyrenius A, Wigstrom L, Bolger AF, et al. Pitfalls in Doppler evaluation of diastolic function: Insights from 3-dimensional magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 817–826.
- Pasipoularides A. Evaluation of right and left ventricular diastolic filling. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013; 6: 623–639.
- Redfield MM. Understanding “diastolic” heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1930–1931.
- Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Sanderson JE, Frenneaux M. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction: From molecular mechanisms to exercise haemodynamics. *Int J Cardiol* 2012; 158: 337–343.
- Pasipoularides A. LV twisting-and-untwisting in HCM: ejection begets filling. Diastolic functional aspects of HCM. [Progress in Cardiology]. *Am Heart J* 2011; 162: 798–810.
- Tønnessen T, Knudsen CW. Surgical left ventricular remodelling in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 704–709.
- Isaac K, Pasipoularides A. Noninvasive assessment of intrinsic ventricular load dynamics in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 112–121.
- Pasipoularides A, Shu M, Shah A, Womack MS, Glower DD. Diastolic right ventricular filling vortex in normal and volume overload states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1064–1072.
- Pasipoularides A, Shu M, Shah A, Tuconci A, Glower DD. RV instantaneous intraventricular diastolic pressure and velocity distributions in normal and volume overload awake dog disease models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H1956–1968.
- Pasipoularides A. Complementarity and competitiveness of the intrinsic and extrinsic components of the total ventricular load: Demonstration after valve replacement in aortic stenosis [Editorial]. *Am Heart J* 2007; 153: 4–6.
- Pasipoularides A. Invited commentary: Functional Imaging (FI) combines imaging datasets and computational fluid dynamics to simulate cardiac flows. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1015.
- Pasipoularides A. Analysis of vortex flow imaging in normal and dysfunctional RV's. American Society of Echocardiography 22nd Annual Scientific Sessions, Montreal, 2011. EE02d – Flow Vortex Imaging;

- PROLibraries.com. <http://www.prolibraries.com/ase/?select=session&sessionID=3049>
33. Pasipoularides AD, Shu M, Shah A, Glower DD. Right ventricular diastolic relaxation in conscious dog models of pressure overload, volume overload and ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 964–972.
 34. Pasipoularides A, Shu M, Shah A, Silvestry S, Glower DD. Right ventricular diastolic function in canine models of pressure overload, volume overload and ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H2140–150.
 35. Ihara T, Shannon RP, Komamura K, Pasipoularides A, Shen YT, Vatner SF. Effects of anesthesia and recent surgery on diastolic function. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 325–336.
 36. Condos WR, Latham RD, Hoadley SD, Pasipoularides A. Hemodynamic effects of the Mueller maneuver by simultaneous right and left heart micromanometry. *Circulation* 1987; 76: 1020–1028.
 37. Craig WE, Murgo JP, Pasipoularides A. Evaluation of time course of left ventricular isovolumic relaxation in humans. In: Grossman W, Lorell BH, eds. *Diastolic relaxation of the heart*. Boston: Martinus, Nijhoff; 1988. p. 125–132.
 38. Zile MR, Tomita M, Ishihara K, Nakano K, Lindroth J, Spinale F, et al. Changes in diastolic function during development and correction of chronic LV volume overload produced by mitral regurgitation. *Circulation* 1993; 87: 1378–1388.
 39. Pacileo G, Limongelli G, Verrengia M, Gimeno J, Di Salvo G, Calabrò R. Backscatter evaluation of myocardial functional and textural findings in children with right ventricular pressure and/or volume overload. *Am J Cardiol* 2004; 93: 594–597.
 40. Pasipoularides A, Mirsky I, Hess OM, Grimm J, Krayenbuehl HP. Myocardial relaxation and passive diastolic properties in man. *Circulation* 1986; 74: 991–1001.
 41. Wang XF, Deng YB, Nanda NC, Deng J, Miller AR, Xie MX. Live three-dimensional echocardiography: imaging principles and clinical application. *Echocardiography* 2003; 20: 593–604.
 42. Bazilevs Y, del Alamo JC, Humphrey JD. From imaging to prediction: emerging non-invasive methods in pediatric cardiology. *Prog Ped Cardiol* 2010; 30: 81–89.
 43. Ebberts T, Wigstrom L, Bolger AF, Engvall J, Karlsson M. Estimation of relative cardiovascular pressures using time-resolved three-dimensional phase contrast MRI. *Magn Reson Med* 2001; 45: 872–879.
 44. Bolger AF, Heiberg E, Karlsson M, Wigström L, Engvall J, Sigfridsson A, et al. Transit of blood flow through the human left ventricle mapped by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007; 9: 741–747.
 45. Lu J, Li W, Zhong Y, Luo A, Xie S, Yin L. Intuitive visualization and quantification of intraventricular convection in acute ischemic left ventricular failure during early diastole using color Doppler-based echocardiographic vector flow mapping. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; 28: 1035–1047.
 46. Mangual J, Domenichini F, Pedrizzetti G. Describing the highly three dimensional Right Ventricle flow. *Ann Biomed Eng* 2012; 40: 1790–1801.
 47. Pasipoularides A, Murgo JP, Miller JW, Craig WE. Nonobstructive left ventricular ejection pressure gradients in man. *Circ Res* 1987; 61: 220–227.
 48. Georgiadis JG, Wang M, Pasipoularides A. Computational fluid dynamics of left ventricular ejection. *Ann Biomed Eng* 1992; 20: 81–97.
 49. Pasipoularides A. Fluid dynamic aspects of ejection in hypertrophic cardiomyopathy. [Review]. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 416–426.
 50. Isaaq K. A theoretical model for the noninvasive assessment of the transmitral pressure-flow relation. *J Biomechan* 1992; 25: 581–590.
 51. Rodevand O, Bjornerheim R, Edvardsen T, Smiseth OA, Ihlen H. Diastolic flow pattern in the normal left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 500–507.
 52. Zajac J, Eriksson J, Dyverfeldt P, Bolger AF, Ebberts T, Carlhäll C-J. Turbulent kinetic energy in normal and myopathic left ventricles. *J Magn Reson Imaging*. [In press].
 53. Houliand K, Schroeder AP, Egeblad H, Pedersen EM. Age-dependent changes in spatial and temporal blood velocity distribution of early left ventricular filling. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 859–868.
 54. Cortina C, Bermejo J, Yotti R, Desco MM, Rodríguez-Pérez D, Antoranz JC, et al. Noninvasive assessment of the right ventricular filling pressure gradient. *Circulation* 2007; 116: 1015–1023.
 55. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, Desco MM, Cortina C, Rojo-Alvarez JL, et al. A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 2921–2929.
 56. Loerakker S, Cox LG, van Heijst GJ, et al. Influence of dilated cardiomyopathy and a left ventricular assist device on vortex dynamics in the left ventricle. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2008; 11: 649–660.
 57. Chan BT, Abu Osman NA, Lim E, et al. Sensitivity analysis of left ventricle with dilated cardiomyopathy in fluid structure simulation. *PLoS ONE* 2013; 8(6): e67097.
 58. Charonko JJ, Kumar R, Stewart K, Little WC, et al. Vortices formed on the mitral valve tips aid normal left ventricular filling. *Ann Biomed Eng* 2013; 41: 1049–1061.
 59. Kim DH1, Seo JS, Choi YS, et al. Determinants of left ventricular vortex flow parameters assessed by contrast echocardiography in an in vivo animal model. *Echocardiography*. 2013; 30: 588–598.
 60. Taylor DEM, Wade JD. Pattern of blood flow within the heart: a stable system. *Cardiovasc Res* 1973; 7: 14–21.
 61. Stewart KC, Charonko JC, Niebel CL, Little WC, Vlachos PP. Left ventricle filling vortex formation is unaffected by diastolic impairment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H1255–1262.
 62. Pasipoularides A. Historical continuity in the methodology of modern medical science: Leonardo leads the way. *Int J Cardiol* 2014; 171: 103–115.
 63. Bellhouse BJ. Fluid mechanics of a model mitral valve and left ventricle. *Cardiovasc Res* 1972; 6: 199–210.
 64. Pasipoularides A. Diastolic filling vortex forces and cardiac adaptations: Probing the epigenetic nexus. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 458–469.
 65. Yamamoto K, Masuyama T, Tanouchi J, Naito J, Mano T, Kondo H, et al. Intraventricular dispersion of early diastolic filling: a new marker of left ventricular diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1995; 129: 291–299.
 66. Little WC. Diastolic dysfunction beyond distensibility; adverse effects of ventricular dilatation. *Circulation* 2005; 112: 2888–2890.
 67. Glower DD, Tuttle RH, Shaw LK, Orozco RE, Rankin JS. Patient survival characteristics after routine mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 860–868.