

Άρθρο Ανασκόπησης

Η Προγνωστική Αξία του Όγκου του Αριστερού Κόλπου

ΗΛΙΑΣ ΤΣΟΥΓΚΟΣ, ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΦΩΤΑΚΗΣ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΔΑΓΡΕΣ

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

Λέξεις ευρετηρίου:
Όγκος αριστερού κόλπου, 2D, 3D ηχοκαρδιογραφία, προγνωστικός δείκτης, strain, νεότερες απεικονιστικές τεχνικές, speckle tracking.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 11 Ιουνίου 2012
 Ημερ. αποδοχής:
 18 Ιουνίου 2012

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Τσούγκος Ηλίας

Αμφικτύπος 26,
 118 51 Θησείο
 Αθήνα
 e-mail:
tsougos@yahoo.com

Στο σύγχρονο δυτικό κόσμο η ολοένα αυξανόμενη καρδιαγγειακή νοσηρότητα αποτελεί μια πρόκληση τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, επιτάσσοντας έτσι την ανάγκη αξιοποίησης νεότερων δομικών και λειτουργικών καρδιακών δεικτών. Σήμερα με την ανάπτυξη και χρήση νεότερων απεικονιστικών τεχνικών, προκύπτουν νέοι καρδιακοί δείκτες που μπορούν με ασφάλεια να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση, αντιμετώπιση και πρόγνωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Την τελευταία δεκαετία, υπήρξε έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον στην αξιολόγηση του αριστερού κόλπου. Συγκεκριμένα η διάταση του αριστερού κόλπου, εν απουσία βαλβιδοπάθειας ή κολπικής μαρμαρυγής, είναι δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας,^{1,2} ή αύξημένης καρδιακής παροχής.^{3,4} Χρησιμοποιήθηκε ως προγνωστικός δείκτης σε καρδιαγγειακά συμβάματα όπως η κολπική μαρμαρυγή,^{5,6} η καρδιακή ανεπάρκεια,^{7,8} το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,⁹⁻¹¹ τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, την ανάγκη επαναγγείωσης και στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.^{2,12-14} Επιπλέον ο όγκος του αριστερού κόλπου μπορεί να προβλέψει την πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής,¹⁵ ή την επιτυχία ηλεκτρικής καρδιοανάταξης¹⁶ και κατάλυσης (ablation).^{17,18}

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον φαίνεται να συγκεντρώνει εκτός της διάτασης του αρι-

στερού κόλπου, η αξιολόγηση του όγκου και της λειτουργικότητας αυτού. Οι δύο τελευταίες παράμετροι αποτελούν δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και δυσμενούς καρδιακής έκβασης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρηση του όγκου του αριστερού κόλπου παρέχει ακριβέστερη εκτίμηση του μεγέθους του κόλπου.¹² Από το 2005 η Αμερικάνικη ηχοκαρδιογραφική εταιρεία, έχει καθιερώσει τη μέτρηση του όγκου του αριστερού κόλπου ως την πρότυπη μέθοδο εκτίμησης του μεγέθους και της λειτουργικότητας αυτού.¹⁹

Ο αριστερός κόλπος και η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία

Ο αριστερός κόλπος μεταφέρει το αίμα από της πνευμονικές φλέβες στην αριστερή κοιλία (LV) σε 3 στάδια. Στο πρώτο στάδιο ο κόλπος λειτουργεί ως δεξαμενή όπου το αίμα συγκεντρώνεται με τη μιτροειδή βαλβίδα κλειστή, ενώ ακολουθεί το δεύτερο στάδιο παθητικής κένωσης, όταν ανοίγει η μιτροειδής βαλβίδα κατά την πρώιμη διαστολή. Στο τρίτο στάδιο συντελείται η ενεργητική κένωση του κόλπου. Το μέγεθος του, μπορεί να εκτιμηθεί με πολλαπλές μεθόδους που χρησιμοποιούν 2D ή M-mode ηχοκαρδιογραφία. Η επιφάνεια του αριστερού κόλπου καθώς και η M-mode επιμήκης διάσταση, έχουν χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση του μεγέθους αυτού. Σήμερα θεωρούνται σχετικά ξεπερασμένοι δείκτες

καθώς δεν είναι απόλυτα ακριβείς όσον αφορά την εκτίμηση του όγκου μιας τρισδιάστατης δομής²⁰ και η σύγκρισή τους με τον όγκο του αριστερού κόλπου ως ηχωκαρδιογραφικό δείκτη είναι ανεπιτυχής, ιδιαίτερα δε όσον αφορά την πρόγνωση κινδύνου των ασθενών.¹²

Κατά τη διδιάστατη ηχωκαρδιογραφική μελέτη ο όγκος του αριστερού κόλπου μπορεί να υπολογιστεί με την τεχνική area-length, κατά την τελοσυτολή, πριν ανοίξει η μιτροειδής βαλβίδα. Με την τεχνική αυτή η επιφάνεια του κόλπου υπολογίζεται πλανιμέτρώντας από την κορυφαία λήψη δυο και τεσσάρων κοιλοτήτων. Έπειτα υπολογίζεται το μήκος από το κέντρο του μιτροειδικού δακτυλίου ως το ανώτερο όριο της κοιλοτήτας (το οποίο υποτίθεται πως είναι το ίδιο και στις δυο προβολές). Με τα δεδομένα αυτά, ο δείκτης LAV (όγκος του αριστερού κόλπου) υπολογίζεται με τον ακόλουθο τύπο: $LAV = (0,85 \times A_1 \times A_2) / L$ (όπου A_1 η επιφάνεια λήψης 4 κοιλοτήτων, A_2 η επιφάνεια από τη λήψη 2 κοιλοτήτων και L το μετροηθέν μήκος). Μια άλλη πρακτική προσέγγιση υποθέτει πως ο αριστερός κόλπος μπορεί να μετρηθεί έλλειψοειδώς από τον επιμήκη άξονα. Ο τύπος στην περίπτωση αυτή είναι: $LAV = (D_1 \times D_2 \times D_3) \times 0,523$. Οι 3 διαμέτροι που χρησιμοποιούνται στον τύπο αυτό είναι η προσοπιπίσθια διάμετρος από την παραστερνική τομή κατα τον επιμήκη άξονα και οι δυο ορθογώνιες διαμέτροι από την τομή των 4 κοιλοτήτων. Στην ηχωκαρδιογραφία, η φυσιολογική τιμή του LAV είναι $22 \pm 6 \text{ mL/m}^2$.¹⁹

Ο όγκος του αριστερού κόλπου ως προγνωστικός δείκτης

Η αναδιαμόρφωση (remodeling) του αριστερού κόλπου χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα πολύπλοκων παθοφυσιολογικών αλλαγών, οι οποίες έρχονται ως απάντηση στην επίδραση εξωτερικών παραγόντων. Η διάταση του αριστερού κόλπου, η οποία είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της δομικής αναδιαμόρφωσης, είναι αποτέλεσμα υπερφόρτωσης πίεσης ή όγκου.²¹ Παράγοντες όπως η ταχυκαρδία, η διαστολική δυσλειτουργία, η ισχαιμία και οι βαλβιδοπάθειες (στένωση – ανεπάρκεια μιτροειδούς και αορτής^{22,23}), μπορούν να οδηγήσουν σε διάταση του αριστερού κόλπου. Σε τέτοιες καταστάσεις, ο αριστερός κόλπος απαντά με ένα ευρύ φάσμα προσαρμοστικών και δυσπροσαρμοστικών μυοκαρδιο - κυτταρικών αλλαγών όπως η υπερτροφία, η απόπτωση, η νέκρωση, οι αλλαγές στο εξωκυτταρικό δίκτυο και την ενδοκυττάρια ισορροπία, καθώς και νεύρο-ορμονικές

διαταραχές.²⁴ Σε συνθήκες που σχετίζονται με αυξημένη δυσκαμψία ή παθολογική διατασιμότητα της αριστερής κοιλίας, παρατηρείται αύξηση της πίεσης στον αριστερό κόλπο ώστε να διατηρηθεί η επαρκής πλήρωση της αριστερής κοιλίας.²⁵ Η αυξημένη τάση στα τοιχώματα του αριστερού κόλπου, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε σταδιακή διάτασή του. Με τα δεδομένα αυτά, εν' μέρει μπορεί να εξηγηθεί γιατί η διάταση του αριστερού κόλπου μπορεί να συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, την αυξημένη διάμεση ίνωση και την επιδείνωση της λειτουργικότητάς του.²⁴

Ωστόσο η αύξηση του μεγέθους στον αριστερό κόλπο δεν συμβαίνει μόνο στα πλαίσια παθολογικών καταστάσεων. Στην περίπτωση της αθλητικής καρδιάς, η υψηλή καρδιακή παροχή μπορεί να οδηγήσει σε φυσιολογική υπερτροφία και αύξηση του μεγέθους των κοιλοτήτων, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται φυσιολογική διαστολική λειτουργία.²⁶⁻²⁸

Με τα δεδομένα αυτά γίνεται πλέον σαφές πως το μέγεθος του αριστερού κόλπου και ιδιαίτερα η αύξησή του, αποτελεί έναν αξιόπιστο κλινικό δείκτη, γεγονός το οποίο έχει αποδειχθεί και από πολλαπλές μελέτες.²⁹ Η μέτρηση του όγκου του αριστερού κόλπου, αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη πολλαπλών καρδιαγγειακών συμβαμάτων καθώς υπάρχει μια διαβαθμισμένη σχέση μεταξύ αυτού και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.¹² Έχει αποδειχτεί ότι είναι προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής μη βαλβιδικής αιτιολογίας,^{6,30} αλλά και ο καλύτερος δείκτης επιτυχούς καρδιοανάταξης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή¹⁶ και υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής μετά από καρδιακό καυτηριασμό (ablation).^{17,18}

Διάφορες άλλες μελέτες έχουν δείξει την αξία του όγκου του αριστερού κόλπου ως προγνωστικό δείκτη στην καρδιακή ανεπάρκεια, δεδομένου ότι αποτελεί δείκτη των πιέσεων πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας. Πιο συγκεκριμένα αν η τιμή του είναι $>32 \text{ mL/m}^2$, τότε αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.⁷ Η τιμή $>32 \text{ mL/m}^2$ έχει επίσης αποδειχτεί πως είναι ανεξάρτητος δείκτης επικινδυνότητας εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου. Στη μελέτη Framingham, αναδείχτηκε πως η αύξηση στο μέγεθος του αριστερού κόλπου συνδέεται με την εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.⁹

Η προγνωστική αξία του όγκου του αριστερού κόλπου έχει επιβεβαιωθεί και σε διαφορετικούς τύπους μυοκαρδιοπαθειών. Σε ασθενείς με διατακτική

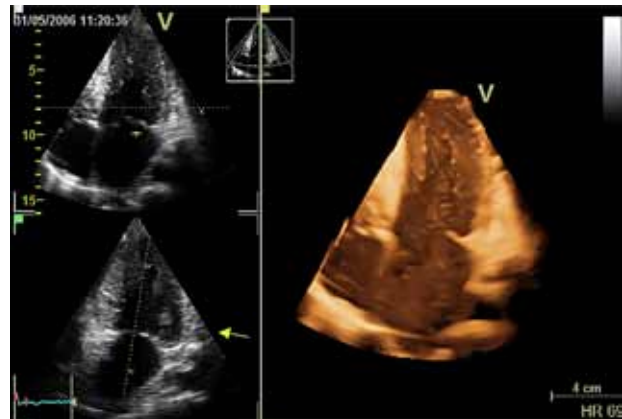
μυοκαρδιοπάθεια έχει συσχετιστεί με τη διαστολική δυσλειτουργία και το βαθμό ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας.³¹ Στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ο αυξημένος όγκος και η δυσανάλογα ταχεία διάταση του αριστερού κόλπου, αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες δυσμενών αποτελεσμάτων που καθορίζονται με την εμφάνιση αιφνιδίου θανάτου.³²

Τέλος, έχοντας αποδείξει ότι ο όγκος του αριστερού κόλπου αποτελεί σημαντικότατο προγνωστικό δείκτη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως θεραπευτικός στόχος. Αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν αποδείξει πως σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών που λάμβαναν την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή με α-MEA, αναστολείς ρενίνης και β αναστολείς, ανάλογα με την περίπτωση, υπήρξε μείωση του όγκου που συνδέθηκε με μείωση στην επικινδυνότητα εμφάνισης συμβαμάτων, αποδεικνύοντας έτσι και την επιτυχία της φαρμακευτικής αγωγής.^{33,34} Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν έτσι το δυναμικό ρόλο του όγκου ως δείκτη αντιστροφικότητας του remodeling του αριστερού κόλπου.

Νεότερες απεικονιστικές τεχνικές

Η συμβατική δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία, αποτελεί αναμφισβήτητα μια αξιόπιστη μέθοδο μελέτης του αριστερού κόλπου στην κλινική καρδιολογία. Έχει ελάχιστο κόστος για τον ασθενή, ενώ η αμεσότητα της μεθόδου την κατατάσσει ως τεχνική εκλογής του κλινικού ιατρού στην καρδιολογική μελέτη. Με την ανάπτυξη νεότερων απεικονιστικών τεχνικών όπως το ιστικό Doppler, η ιστική (2D - 3D strain και strain rate) απεικόνιση, η 3D ηχοκαρδιογραφία (Εικόνα 1) και η μαγνητική τομογραφία (MRI), αυξήθηκαν και οι προσδοκίες, όσον αφορά την πιο έγκυρη άντληση πληροφοριών για τις δομές και τη λειτουργία των καρδιακών κοιλοτήτων. Αρκετές είναι οι μελέτες που επικεντρώθηκαν στη χρήση αυτών των τεχνικών και στη σύγκριση των αποτελεσμάτων τους με αυτά της δισδιάστατης ηχοκαρδιογραφίας. Οι έρευνες αυτές έδειξαν πως η ογκομετρική εκτίμηση του αριστερού κόλπου έχει ισχυρή συσχέτιση.³⁵⁻³⁸

Η μελέτη της ιστικής παραμόρφωσης του κοιλιακού μυοκαρδίου με την τεχνική speckle tracking μπορεί να βελτιώσει την κατανόηση της λειτουργίας του αριστερού κόλπου. Η τεχνική αυτή επιτρέπει τη μη επεμβατική εκτίμηση της συνολικής λειτουργίας και της τμηματικής παραμόρφωσης των τοιχωμάτων του αριστερού κόλπου. Η ιστική τρισδιάστατη (3D

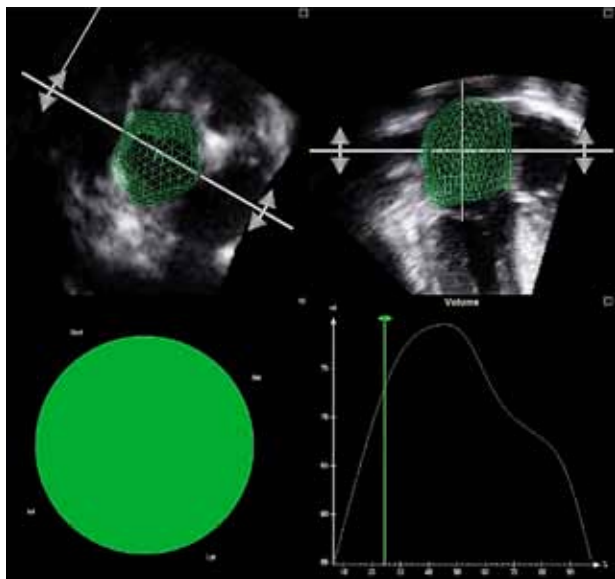


Εικόνα 1. Ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση στην τριών διαστάσεων απεικόνιση του αριστερού κόλπου.

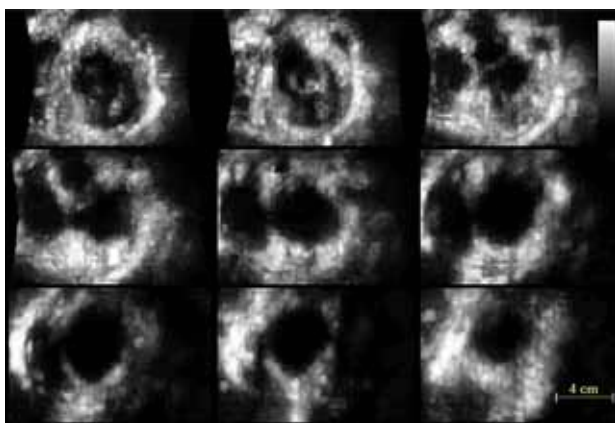
strain) (Εικόνα 2) απεικόνιση επίσης μπορεί με επιτυχία να αποδώσει τις καμπύλες όγκου σε ένα καρδιακό κύκλο, από τις οποίες μπορούν να ληφθούν διάφοροι μηχανικοί δείκτες λειτουργίας του αριστερού κόλπου. Επιτρέπεται κατ' αυτόν τον τρόπο η άμεση αξιολόγηση της παθητικής παραμόρφωσης και της συσταλτικότητας αυτού.

Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει πως η ιστική δισδιάστατη (2D strain) απεικόνιση ανιχνεύει τη δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου πρό της εμφάνισης δομικών διαταραχών (διάταση). Η μείωση των εφεδρειών του αριστερού κόλπου και η αύξηση της λειτουργίας του ως αντλίας, είναι οι πρώτες εκδηλώσεις της διαστολικής δυσλειτουργίας που εμφανίζονται προ των δομικών διαταραχών και αποκαλύπτονται κατά την ιστική δισδιάστατη (2D strain) απεικόνιση σε υπερτασικούς ασθενείς.³⁹ Επιπλέον, η χορήγηση δοβουταμίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ανέδειξε πως η αξιολόγηση της λειτουργίας του αριστερού κόλπου με τη χρήση της ιστικής δισδιάστατης (2D strain) ηχοκαρδιογραφίας, μετρώντας παραμέτρους παραμόρφωσης, προβλέπει την κλινική και νευρο-ορμονική βελτίωση αυτών των ασθενών μετά από θεραπεία με λεβοσιμεντάνη.⁴⁰

Με την ανάπτυξη της τρισδιάστατης (3D) ηχοκαρδιογραφίας (Εικόνα 3), δίνεται η δυνατότητα μελέτης του αριστερού κόλπου σε πραγματικό χρόνο συγκεντρώνοντας αξιόπιστες πληροφορίες όσον αφορά την ογκομετρική εκτίμησή του.⁴¹ Η τρισδιάστατη (3D) ηχοκαρδιογραφία δίνει τη δυνατότητα αξιολόγησης σε πραγματικό χρόνο, των φυσιολογικών μεταβολών του όγκου του αριστερού κόλπου σε ένα καρδιακό κύκλο, καθώς και τη δυνατότητα ποσοτικοποίησης της συνεισφοράς της συστολής του αρι-



Εικόνα 2. Ισοτική τρισδιάστατη εκτίμηση του αριστερού κόλπου.



Εικόνα 3. Απεικόνιση του αριστερού κόλπου με τεχνική 9 slices

στερού κόλπου στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας, διαμέσου του κλάσματος εξώθησης αυτού.⁴² Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και μελέτες που ασχολήθηκαν με τη σύγκριση της τρισδιάστατης (3D) ηχοκαρδιογραφίας με άλλες απεικονιστικές τεχνικές. Πιο συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια δυναμικού ηχοκαρδιογραφήματος με δοβουταμίνη μελετήθηκε η μεταβολή του όγκου του αριστερού κόλπου με τη χρήση τρισδιάστατης και δισδιάστατης ηχοκαρδιογραφίας. Η τρισδιάστατη απεικόνιση φαίνεται να προσφέρει επιπλέον πληροφορίες στην πρόβλεψη της εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.⁴³ Σε σύγκριση με την αξονική τομογραφία 64 τομών, τα αποτελέσματα της 3D ηχοκαρδιογραφίας, όσον αφορά τον όγκο του αριστερού κόλπου, φαίνεται πως συσχετίστηκαν

στενά.^{44,45} Τέλος, η σύγκριση του speckle tracking και της 3D ηχοκαρδιογραφικής μέτρησης του όγκου του αριστερού κόλπου ανέδειξε συγκρίσιμα αποτελέσματα των δυο μεθόδων καθιστώντας τις έτσι αξιόπιστες εναλλακτικές λύσεις.⁴⁶

Οι νεότερες απεικονιστικές τεχνικές είναι σίγουρο πως είναι πολλά υποσχόμενες και με την προοδευτική ανάπτυξη και χρήση τους, ίσως κάποια από αυτές αποτελέσει την πρότυπη τεχνική μέτρησης του όγκου του αριστερού κόλπου.⁴⁷

Συμπεράσματα

Στην προσπάθεια αξιοποίησης νεότερων δομικών και λειτουργικών καρδιακών δεικτών, το μέγεθος του LA φαίνεται να έχει εξέχουσα θέση όσον αφορά τη συσχέτισή του με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και στην κατηγοριοποίηση κινδύνου των ασθενών. Η εκτίμηση του μεγέθους του LA μπορεί εύκολα να γίνει με τη χρήση της 2D ηχοκαρδιογραφίας και πιο συγκεκριμένα με τη μέτρηση του LAV, ο οποίος έτσι αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και δυσμενούς καρδιακής έκβασης. Η χρήση του στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών και στον έλεγχο της θεραπευτικής ανταπόκρισης είναι ιδιαίτερης σημασίας για τον κλινικό ιατρό. Με την ανάπτυξη νεότερων απεικονιστικών τεχνικών όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI), η ισοτική δισδιάστατη (2D strain) απεικόνιση και η τρισδιάστατη (3D) ηχοκαρδιογραφία, αναμένεται να αναδείξουν με μεγαλύτερη λεπτομέρεια, τόσο τον όγκο όσο και τις διαστάσεις και τη λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου.

Βιβλιογραφία

1. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 1284-1289.
2. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodcheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 87-92.
3. Hoogsteen J, Hoogeveen A, Schaffers H, Wijn PFF, van der Wall EE. Left atrial and ventricular dimensions in highly trained cyclists. *Int J Card Imag.* 2003; 19: 211-217.
4. Lai ZY, Chang NC, Tsai MC, Lin CS, Chang SH, Wang TC. Left ventricular filling profiles and angiotensin system activity in elite baseball players. *Int J Cardiol.* 1998; 67: 155-160.
5. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994; 89: 724-730.
6. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgom-

- ery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 467-475.
7. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients > or 65 years of age with wellpreserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 832-836.
 8. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or 65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol.* 2006; 97: 83-89.
 9. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1995; 92: 835-841.
 10. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79: 1008-1014.
 11. Fatema K, Bailey KR, Petty GW, Meissner I, Osranek M, Al-saileek AA, et al. Increased left atrial volume index: potent biomarker for first-ever ischemic stroke. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 1107-1115.
 12. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1018-1023.
 13. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1199-1205.
 14. Leung DY, Chi C, Allman C, Boyd A, Ng AC, Kadappu KK, et al. Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 2010; 105: 1635-1639.
 15. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 779-786.
 16. Hoglund C, Rosenhamer G. Echocardiographic left atrial dimension as a predictor of maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation. *Acta Medica Scandinavica.* 1985; 217: 411-415.
 17. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Hear J.* 2007; 28: 836-841.
 18. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Dalal D, Nazarian S, et al. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009; 20: 1005-1010.
 19. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18: 1440-1463.
 20. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 829-832.
 21. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2357-2363.
 22. Kennedy JW, Yarnall SR, Murray JA, Figley MM. Quantitative angiocardiology. IV. Relationships of left atrial and ventricular pressure and volume in mitral valve disease. *Circulation.* 1970; 41: 817-824.
 23. Dalsgaard M, Egstrup K, Wachtell K, Gerdtts E, Cramariuc D, Kjaergaard J, et al. Left atrial volume in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study). *Am J Cardiol.* 2008; 101: 1030-1034.
 24. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1-11.
 25. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, Werner JA, Holly AN. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Hear J.* 1979; 98: 742-751.
 26. D'Andrea A, Riegler L, Cocchia R, Scarafilo R, Salerno G, Gravino R, et al. Left atrial volume index in highly trained athletes. *Am Hear J.* 2010; 159: 1155-1161.
 27. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 690-696.
 28. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation.* 2000; 101: 336-344.
 29. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2003; 4: 92-100.
 30. Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1636-1644.
 31. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1425.
 32. Losi M-A, Betocchi S, Barbati G, Parisi V, Tocchetti C-G, Pastore F, et al. Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22: 76-81.
 33. Tsang TSM, Barnes ME, Abhayaratna WP, Cha SS, Gersh BJ, Langins AP, et al. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 916-920.
 34. Gerdtts E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension.* 2007; 49: 311-316.
 35. Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB, et al. Left atrial volume determination by biplane twodimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Hear J.* 1991; 121: 864-871.
 36. Himelman RB, Cassidy MM, Landzberg JS, Schiller NB. Reproducibility of quantitative two-dimensional echocardiogra-

- phy. *Am Hear J*. 1988; 115: 425-431.
37. Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, Maehle J, Smith HJ, Ihlen H. Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Cardiac Imag*. 1999; 15: 397-410.
 38. Poutanen T, Jokinen E, Sairanen H, Tikanoja T. Left atrial and left ventricular function in healthy children and young adults assessed by three dimensional echocardiography. *Heart*. 2003; 89: 544-549.
 39. Kokubu N, Yuda S, Tsuchihashi K, et al. Noninvasive assessment of left atrial function by strain rate imaging in patients with hypertension: a possible beneficial effect of Renin-Angiotensin System Inhibition on left atrial function. *Hypertens Res* 2007, 30: 13-21.
 40. Paraskevaidis IA, Ikonomidis I, Parissis J, et al. Dobutamine-induced changes of left atrial two-dimensional deformation predict clinical and neurohumoral improvement after levosimendan treatment in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2010 Dec 20.
 41. Marsan NA, Tops LF, Nihoyannopoulos P, Holman ER, Bax JJ. Real-time three dimensional echocardiography: current and future clinical applications. *Heart*. 2009; 95: 1881-1890.
 42. Murata M, Iwanaga S, Tamura Y, et al. Real-time three-dimensional echocardiographic quantitative analysis of left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2008, 8: 1097-1102.
 43. Sachpekidis V, Bhan A, Paul M, et al. The additive value of three-dimensional derived left atrial volume and carotid imaging in dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12: 46-53.
 44. Miyasaka Y, Tsujimoto S, Maeba H, et al. Left atrial volume by real-time three-dimensional echocardiography: validation by 64-slice multidetector computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24: 680-686.
 45. Rohner A, Brinkert M, Kawel N, et al. Functional assessment of the left atrium by real-time three-dimensional echocardiography using a novel dedicated analysis tool: initial validation studies in comparison with computed tomography. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12: 497-505.
 46. Kleijn SA, Aly MF, Terwee CB, van Rossum AC, Kamp O. Comparison between direct volumetric and speckle tracking methodologies for left ventricular and left atrial chamber quantification by three-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 2011; 108: 1038-1044.
 47. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012; 10: 4.