

Thesis

Left Atrial Ejection Force : 小児正常値と心疾患における変化

埼玉医科大学 小児心臓科

熊倉 理恵

Rie Kumakura (Department of Pediatric Cardiology, Saitama Medical University, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

背景: 左心房の収縮によって発生する力 (Atrial Ejection Force; AEF) は、高血圧患者の心室形態や機能、成人における心血管事故と関連することが示されている。しかしながらこれまで小児での AEF に関する知見はいまだない。今回我々は、小児における左房 AEF の正常値と心疾患における変化につき検討した。

対象と方法: 心雑音、胸痛、不整脈疑いを主訴に来院し正常と判定された小児計 61 例 (生後 10 日から 18 歳) を正常小児群とした。心疾患患者は、左室容量負荷疾患 (心室中隔欠損 9 例, 動脈管開存 7 例), 左室機能低下疾患 (拡張型心筋症 3 例), 左室圧負荷疾患 (大動脈縮窄 6 例) を対象とした。AEF は Newton 運動第 2 法則に基づき, $0.5 \times \rho \times \text{僧帽弁口面積} \times (\text{左室流入 A 波最大速度})^2$ で求めた。心室中隔欠損術前では、連続の式において肺動脈流出波形を用いた。

結果: 正常小児における AEF は、体表面積、心拍、一回拍出量係数により規定された ($AEF = 4.134 \times BSA + 0.045 \times HR + 0.044 \times SVI - 5.498$, $r = 0.78$, $p < 0.0001$)。心室中隔欠損、動脈管開存では、肺血流増加に伴い、正常より有意に高値を示し、心房過収縮の状態であることが示唆された。一方、拡張型心筋症においては、AEF は正常より低値をとり、心室のみならず心房収縮も障害されていることが示唆された。大動脈縮窄は、AEF は高値を示し、後負荷増強に対する心房収縮性の心室同様の適応変化と考えられた。

結論: AEF は種々の小児疾患における心房収縮の観点からその病態に関する情報を提供しうる指標になる可能性がある。今後、臨床経過、予後との関連につき検討し、小児心疾患患者管理における指標としての意味づけをさらに深めるに値するものと思われる。

Keywords: AEF, 左心房収縮, 経胸壁心臓超音波

背景

心機能の大きな決定要因は、体、肺循環に血液を直接駆出するポンプである心室の機能であることは疑いようのない事実であり、これまで夥しい数の研究が心室機能、およびそれが循環全体、病態に与える影響についてなされてきた。その理解は、心機能を評価する新しい方法の開発とともに過去何十年にも渡り日々進歩し続けている。特に 1970 年台の心室時変 Elastance モデルの提唱に基づく心室負条件非依存の E_{max} の発見¹⁾、心機能解析における新たな分野を切り開き、心室 Mechanics の理解を飛躍的に進歩させた^{2,3)}。これらは近年、これまで Black Box であった先天性心奇形の複雑多様な心室の機能解析にも応用され、多くの新しい知見が得られてきた⁴⁻⁷⁾。さらに近年では、心臓超

医学博士 甲第 1043 号 平成 18 年 3 月 23 日 (埼玉医科大学)

音波装置における新たなテクノロジー開発が、3 次元解析、4 次元解析、Tissue Doppler、Tissue Tracking 等の有用な解析 Mode の登場を可能にし、超音波検査の非侵襲性を最大限に活用した時間的空間的心室挙動の理解に多大な貢献をしてきた⁸⁾。

一方、心房収縮が循環全体に与える影響は心室ほど著明でないため、これまであまり研究者の注目を集めてこなかったのが実情であり、その機能に関する知見は心室機能に関するものに比べ圧倒的に少ない。さらに、心房の動きは心室に比べてその全貌を捕らえるのが難しいことや、それとあいまって評価の方法論が確立していないことも、注目度が低い要因になっているものと思われる。しかしながら、正常な心房心室協調運動が、適正な循環維持には欠かせないのは紛れもない事実であり、心房収縮が失われた循環の不利益は、心房細動や完全房室ブロック時の不

利な循環から容易に理解されるところである。また逆に、心臓の病的状態においては(たとえば心不全や心筋梗塞、慢性心房細動等)心室のみならず心房の機能も変化していることが報告されており、心室同様、心房機能も病態形成に関与している可能性が強く示唆されている^{9,12)}。

先天性心疾患は種々の形態異常により心室、心房ともに多彩な負荷、血行動態を示し、その機能評価はよりよい病態把握のために必須事項である。心室機能に関しては、近年 Senzaki らが先に述べた Emax の概念を新しい方法論でとりいれ⁴⁾、多くの謎を解き明かしてきたが、成人同様心房収縮に関する知見は非常に限られている。心臓機能評価の方法論は2つの側面からアプローチされる必要がある。ひとつは、より詳細、鋭敏、精度の高い機能評価法によるものであり、これらは、病態解明自体のために多少煩雑さや、侵襲性を伴うことも代償に行われることが必要である。もう一方は、日常臨床で繰り返し使用可能で患者個々の評価に応用できるもので、これらは簡便さ、非侵襲性を必須とする。今回われわれは後者の立場から小児心房収縮の機能について検討を行った。すなわち、左心房の収縮によって発生する力 (Atrial Ejection Force; AEF) を、経胸壁心臓超音波から算出し、正常異常双方の循環を持つ小児における心房収縮の意味について考察した。心室収縮による発生力 (Ventricular Ejection Force) に関しては古く 1989 年に Isaz らによって測定された¹³⁾、その後 Manning らは、その概念を心房収縮に適応し、AEF に関する知見を初めて報告した¹⁴⁾。彼らは、成人における心房細動患者の AEF を計測し、その値が直流除細動の Sinus Conversion 後に経時的に回復し正常に復することを報告し、AEF が心房機能を適切に反映する指標であることを報告している¹⁴⁾。さらに近年 Chinali らは、その値が高血圧患者の心室形態や機能、心血管事故と関連することを報告し、AEF に心疾患における病態生理学的重要性を示唆した¹⁵⁾。AEF は経胸壁超音波により非侵襲的にかつ簡便に評価することが可能であり、心房機能の役割について有用な情報を提供してくれる可能性がある。そこで今回我々は、小児における左房 AEF の正常値と心疾患における変化につき検討した。

方法

対象

まず、小児における正常値を調べるために、正常小児として、心雑音、心電図異常、胸痛を主訴に来院し異常を認めなかった小児計 61 名を対象とした。年齢は 10 日から 18 歳 (平均、中央値) である。病的状態での解析は、左室容量負荷の代表的先天性心疾患として心室中隔欠損 (N=9)、動脈管開存 (N=7) の 16 例、左心機能低下の代表的疾患として拡張型心筋症 (N=3)、

および左室圧負荷疾患として大動脈縮窄 (N=7) において解析を行った。表 1 に研究対象の特徴をまとめて示した。

解析

経胸壁心臓超音波 (Sonos 2500 または 5500, Hewlett Packard 社) を用いて、Pulse Wave Doppler による上行大動脈、左室流入部における血流速度、上行大動脈径を計測した。心室中隔欠損では、肺動脈流出路血流速度も計測した。AEF は、従来の報告にあるように¹⁴⁾、Newton 運動第 2 法則 (力=質量×加速度) に基づき以下のように求めた。すなわち、左房収縮による発生力は心房収縮加速時期に僧帽弁を通過する血液重量と血流加速度の積に比例する (式 1)。血液重量は、血液の密度 ($\rho=1.06 \text{ g/cm}^3$) と僧帽弁口を通過する血液量の積であり、これは僧帽弁口面積と Doppler Echo による心房収縮 A 波の始まりから Peak までの面積の積で求めることができる (式 2)。A 波の始まりから Peak までは血流速度ほぼ直線的に上昇するので、A 波の始まりから Peak までの面積は、A 波最大速度とそれに達する時間 (ΔT) の積の半分と近似できる (式 3)。血流加速度は A 波の上行脚の傾きであるが、これは上記のごとくほぼ直線で近似できるので、式 4 となる。式 3 と式 4 を組み合わせると式 1 から、AEF は式 5 として求めることができる。僧帽弁口面積は、大動脈流出波形と僧帽弁流入波形の時間積分から連続の式 (大動脈を通過する血流量と僧帽弁を通過する血流量が等しい) を用いて算出した (式 6)。心室中隔欠損例では、僧帽弁口を通過する血流量は肺動脈弁口を通過する血流量に等しいので、大動脈流出波形のかわりに肺動脈流出路血流速度を用いた。

$$\text{AEF} = \text{血液重量} \times \text{血流加速度} \cdots (\text{Newton 運動第 2 法則}) \quad \text{式 1)}$$

$$\text{血液重量} = \rho \times \text{僧帽弁通過血流量} (\rho = 1.06 \text{ g/cm}^3) \quad \text{式 2)}$$

$$= \rho \times \text{僧帽弁口面積} \times 0.5 \times \text{A 波最大速度} \times \Delta T \quad \text{式 3)}$$

$$\text{血流加速度} = \text{A 波最大速度} \div \Delta T \quad \text{式 4)}$$

$$\text{AEF} = 0.5 \times \rho \times \text{僧帽弁口面積} \times (\text{左室流入 A 波最大速度})^2 \quad \text{式 5)}$$

$$\text{大動脈血流波形面積} \times \text{大動脈弁口面積} = \text{僧帽弁血流波形面積} \times \text{僧帽弁口面積} \quad \text{式 6)}$$

統計処理

データ表示はすべて平均±標準偏差で示した。群間比較はすべて正常対照群との間の 2 群間で行い、Unpaired t test を用いて行った。正常小児における AEF の変化に及ぼす影響は、1 次の単回帰、多変数回帰モデルにより求め、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

表 1. 対象

	正常群	左室容量負荷	拡張型心筋症	大動脈縮窄
年齢(才)	5.9 ± 4.7	3.6 ± 4.1	4.5 ± 4.1	3.6 ± 6.2
(範囲)	10日-18才	1ヶ月-6才	4-14才	3ヶ月-18才
体表面積(m ²)	0.75 ± 0.41	0.64 ± 0.36	0.9 ± 0.35	0.56 ± 0.59

結果

正常小児における変化

AEFは、その算出式に見られるように、僧帽弁口面積を反映するため小児においては成長に伴う僧帽弁輪径の変化の影響を受けることは十分予測しうる。また、図1に例を示したようにA波最大速度も年齢により変化する(低年齢ほどA波最大速度は高い)ことが知られている。図2は、年齢変化を成長に伴う体表面積(BSA)の変化に置き換え、BSAと僧帽弁口面積、A波最大速度の関係を示したものである。これら、BSAの影響に加え、A波最大速度に影響を与える因子として、心拍数(HR)、一回拍出量係数(SVI)を変数として加えて、AEFとの関係を多変数解析を用いて調べてみると、そのいずれもAEFと有意な相関を示し(AEF = 4.134 × BSA + 0.045 × HR + 0.044 × SVI - 5.498, r = 0.78)、正常小児におけるAEFはBSA、HR、SVIにより約78%が規定されることが示された。各項に関するp値はそれぞれBSA : p < 0.0001, HR : p < 0.0001, SVI : p = 0.0001である。

心疾患における変化

表2に各疾患群における血行動態、Doppler超音波による指標をまとめたものを示す。左室容量負荷疾患である心室中隔欠損(VSD)、動脈管開存(PDA)の患者では、HR、弁口面積、A波最大速度が正常群に比して有意に増加していたのに対し、拡張型心筋症(DCM)では、HR、弁口面積は有意に増加していたが、A波最大速度は逆に有意に低下していた。一方、大動脈縮窄(CoA)では、HRとA波最大速度の有意な増加を認めた。これら種々の変化を反映して、AEFは各疾患群で特徴ある変化を示した。

まず、図3に左室容量負荷疾患であるVSD、PDAの患者におけるAEFをBSA、HR、SVIから予測される基準値 ± 2SDの値と対比してPlotしたものを示す。VSDの患者では、正常予測基準値に比して高値をとった。多変数解析にてGroup要因を独立変数に加えた解析にても、VSD、PDAの患者においては、正常群に比し有意に高値をとることが示され(p < 0.01)、左室容量負荷疾患において、AEFは有意に上昇していることがわかった。

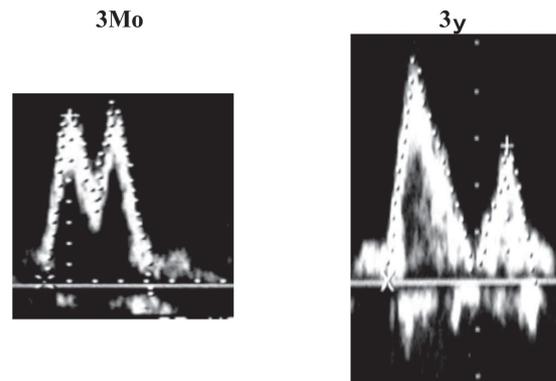


図 1. 正常小児における Doppler 左室流入波形の年齢による変化の例。

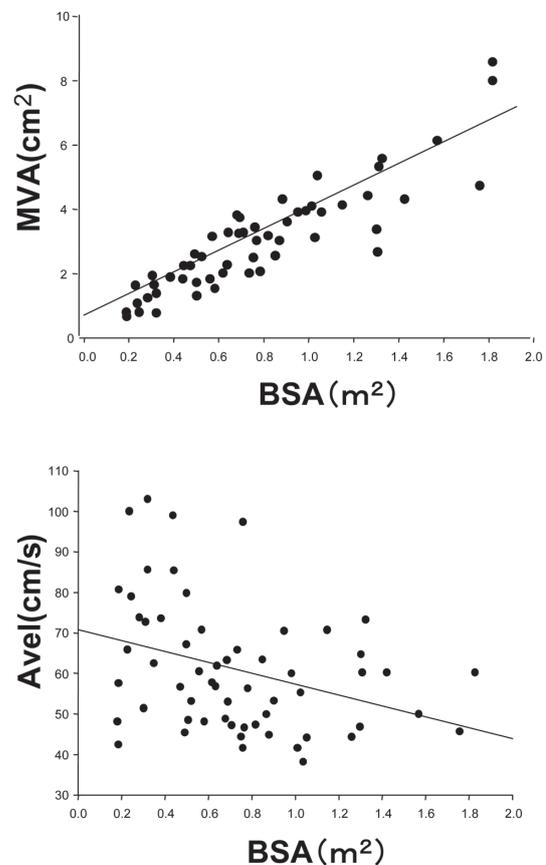


図 2. 正常群における体表面積と僧帽弁弁口面積、体表面積と左室流入 A 波最大速度との関係。僧帽弁の弁口面積は体表面積に比例し、A 波は体表面積に逆相関している。

図4Aは、左室機能低下がPrimaryな疾患であるDCM患者のAEFを正常予測基準値 $\pm 2SD$ に対比してPlotしたものである。DCM患者では、正常予測基準値に比して全例低い値を示した。図4Bは、遺伝性の顆粒球減少症にDCMを合併するいわゆるBerth症候群の患者(症例2)の治療に伴う経時的変化を予測基準値とともにPlotしたものである。この患者は、利尿剤、ピモペンダン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬の導入により左心機能の改善を見たが、AEFはその改善とともに予測基準値に復している。

図5Aは、左室圧負荷疾患であるCoA患者のAEFを示した。これらの患者は慢性に経過し心不全症状のない患者であるが、全例予測基準値を有意に上回った($p < 0.01$, 多変量解析)。一方、7ヶ月時まで気づかれずに、感冒を契機に急性左心不全症状で発見された症例の手術に伴う変化を図4Bに示す。この患者は左室が壁肥厚をとめない著明に拡大し、駆出率も15%と低下していわゆるDCM様血行動態を示し、術後は低心拍出の心不全管理に難渋し、回復に数ヶ月を要した。

興味あることに、この患者のAEFはDCM様血行動態にもかかわらず予測正常値内の値を示し、左心機能回復とともに予測基準値を上回る値となった。

考 察

今回の研究は以下の2つの点で非常に重要な知見を得たといえよう。まず、心房収縮により発生する力として定義されるAEFの正常小児における規定因子を解析し、AEFの正常小児基準値をはじめて提示した。さらに、それらの値を元に種々の血行動態、負荷状態を示す小児心疾患における心房収縮に関する新しい知見を得た。今後これらは、小児心疾患の病態把握や治療の一助となる可能性をあると考える。

正常におけるAEF

今回われわれの検討では、正常小児におけるAEFはBSA, HR, SVIに応じほぼ定値をとることが示された。AEFは、その定義に示されるように(式6)、僧房弁口面積とA波最大速度の2乗に比例する近似ができると考えられる。小児においては成人とは異なり僧

表2. 各群における血行動態, 超音波検査各指標

	正常	左室容量負荷	拡張型心筋症	大動脈縮窄
HR (b/m)	98 \pm 23	111 \pm 15*	121 \pm 8*	123 \pm 18*
MVA (cm ²)	2.3 \pm 1.2	3.6 \pm 4.1*	3.9 \pm 3.8*	1.6 \pm 0.7
E peak (cm/s)	96 \pm 17	106 \pm 28	111 \pm 15	91 \pm 35
A peak (cm/s)	61 \pm 15	80 \pm 17*	29 \pm 7*	99 \pm 27*
SVI (ml/m ²)	47 \pm 14	42 \pm 14	26 \pm 5*	33 \pm 5
圧差 (mmHg)				12-40 mmHg

HR; 心拍数, MVA; 僧帽弁口面積, E/A peak; E/A波最大速度, SVI; 一回拍出量係数. * $p < 0.05$ vs 正常群

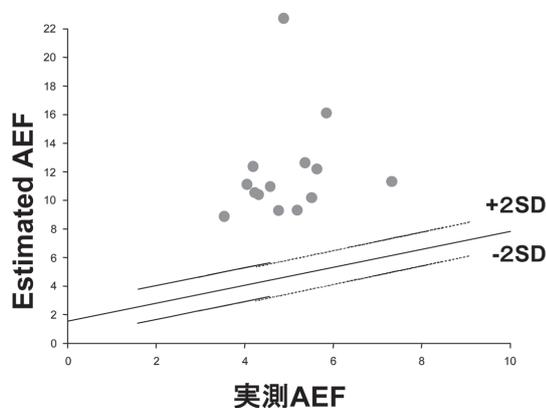


図3. 左室の容量負荷疾患である心室中隔欠損症, 動脈管開存症のAEF.

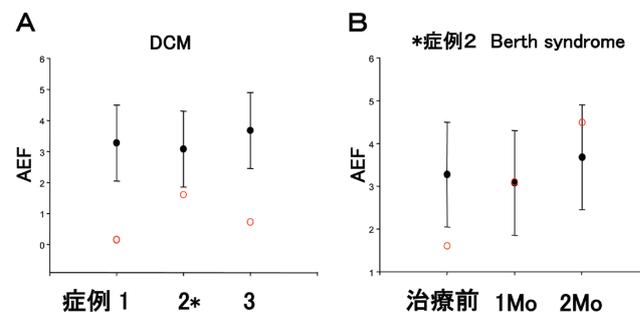


図4. 拡張型心筋症のAEF. 図4BにBerth症候群の症例で, ACE阻害薬, β 阻害薬, ピモペンダンによる治療開始後の経過を示す。

房弁輪径は成長に比例して増加するため、BSAが有意にAEFに影響するのはこの要因が大きいことは図2からも明らかである。HRやSVIが僧房弁径に及ぼす影響は正常小児を考えた場合最小限と考えられるので(実際、僧房弁口面積とBSA、HR、SVIとの多変数解析モデルでも僧房弁口面積はBSAのみと有意な相関を示した)この2つの要因は主にA波最大速度に影響を及ぼしてAEFを規定すると考えられる。心房筋の収縮能は、心室と同じように心房自体の収縮性に加え、心房にかかる前負荷および後負荷に規定される¹⁶⁻¹⁸⁾。心房自体の収縮性が不変でも前負荷が増大すれば心房収縮による拍出は増大し、これはちょうど心室におけるFrank-Starlingの法則に当たる。一方、心房の後負荷が上昇すれば、同じ収縮性を持った心房筋でも収縮による拍出は低下する。これまでいくつかの報告は、A波最大速度はHRと正の相関があることを示しているが^{18, 19)}、これはHR上昇により心房収縮性自体が上昇すること(Positive Force-Frequency Relation)に加え、Passiveな心室流入時間の短縮により上昇する前負荷の上昇を反映していると考えられる。今回HRとAEFが正の相関を示すわれわれの結果は、これらの報告と合致する。一方、SVIがAEFと正の相関を示す理由は、直感的にはSVI増加の状態は心房の前負荷が上昇した状態であるためのように思われるが、これまでA波最大速度と心臓全体の前負荷の関係を調べた報告は、そのいずれもがA波最大速度は前負荷にほとんど依存しないことを示している¹⁹⁻²³⁾。すなわち、増減する前負荷はすべて受動的流入に影響をおよぼし(Doppler EchoによるE波に影響)、A波最大速度自体は変化しない。したがってSVIが増加した状態でも心房に収縮期の前負荷はあまり変化なく、AEFとSVIが有意な相関を示すのは、SVIとA波最大速度との関係に前負荷とは別の要因が強く関係していると考えられる。正常小児においてSVIが増加した状態で、心房収縮に対する後負荷(心室拡張期Stiffnessの減少や拡張期圧の

低下)が減少することは考えにくいので、SVIとA波最大速度の関連は心房収縮性自体の影響ではないかと思われる。すなわち、SVIが上昇している状態では、心房筋の収縮性も上昇しており、その結果がAEFへ反映されているのであろう。いずれにせよ、正常小児におけるAEFは成長に伴う変化と血行動態指標としてのHRとSVIに依存しておおよそ78%を規定しうることが示され、今後種々の病態におけるAEF評価の助けとなると考える。

心疾患におけるAEFの変化

今回の検討では、VSDやPDAにおける左室容量負荷疾患や大動脈縮窄症に代表される左室圧負荷疾患では、AEFは正常予測値に比して増大している一方、左室に著明なストレスがかかっているが、心収縮能自体の低下がPrimaryな疾患であるDCMにおいてはAEFは低値を示し、AEFは種々の病態に応じた変化をとることが示された。

VSDやPDAにおけるAEFの増大には、BSAより予測される弁輪径に対して、増加した左房還流により増大した左房弁輪径の関与が第一に挙げられる。A波自体も正常Controlに比し増大しているが、先にも述べたように急性の前負荷増大に対してA波最大速度はほとんど変化を示さないことが複数の研究者により報告されている。400%を超えるような多大な増加に対しては増大傾向を示すことが報告されているが²⁶⁾、今回の検討の対象は臨床的に肺体血流比が3を超えるような多大なシャントを示す症例はないことを考えると、A波の増強、即ち血液加速度の増大は、増加した左房還流に対する慢性の心房収縮増強の変化を反映しているものと考えられる。これは、増えた左房還流量をより効率よく左心室へと運搬する合目的な生体反応といえよう。

一方、左房が拡大し僧房弁弁輪径も拡大しながらも、著明な左心機能低下をみとめるDCMにおいては、AEFは低値を示すのは、本疾患において心室同様心房収縮性も低下していることを示唆する所見である。左心機能が改善した1例においてAEFも改善していることはこれを支持する所見ではあるが、DCMにおいては心室拡張期コンプライアンスの低下から、心房収縮に対する後負荷が著明に増加し、結果として肺静脈への逆流(超音波Dopplerでは肺静脈へのReverse A波)の増強を認める事が多い²⁷⁾。したがって、TotalのAEFを考えた場合、正常と変わらない可能性も否定はできず、今後肺静脈への駆出も含めた検討が必要である。しかしながら、左房圧容積関係から時変Elastanceモデルを用いた詳細な検討においては、左室機能低下の慢性心不全において左房収縮性は低下していることも示されており¹⁶⁾、DCM患者における心房収縮のみが正常機能を維持していることは予想しがたいところではある。

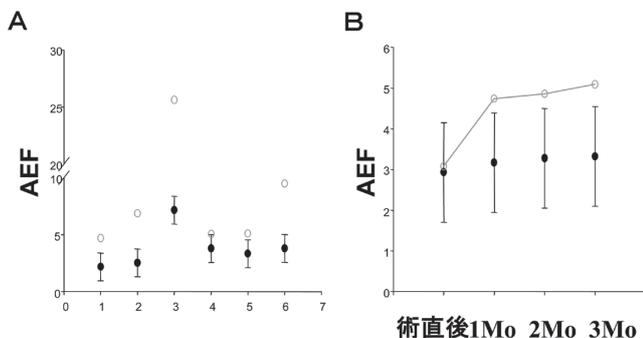


図5. 大動脈縮窄症のAEF. 図5Bに大動脈縮窄症に急性左心不全を伴った6ヶ月女児の経過を示す。

さらに慢性に経過したCoA患者においてはCoA圧差にかかわらずAEFは全例増加していた。これらの患者においては慢性の後負荷増強に対して左室が肥大することにより収縮性を増強し、心拍出量を維持するような適応が働いている(後負荷適応)⁴⁾。今回の検討では、左房弁輪径の増加は見られず、AEFの増加はA波最大速度の増加によるものであり、心室同様に心房の収縮性も増強している可能性が示唆される。左室肥大を呈する大動脈縮窄症においては心室拡張期 Complianceは増加することはあっても低下することはない²⁶⁾。従って、左房収縮に対する後負荷は正常、もしくは増大している可能性が高いことを考えると、AEFの大動脈縮窄における増大は、心房収縮性自体の増強による可能性が高いことを指示し、心室後負荷増強に対する左房収縮適応反応として興味深い。Matsuzakiらは、高血圧患者の左房時変Elastanceモデルによる検討で、左房収縮Elastanceの増加、すなわち収縮性の増強を報告しており²⁷⁾、大動脈縮窄におけるAEF増加が心臓収縮性増強による可能性をさらに指示する所見である。7ヶ月時まで気づかれずに、感冒を契機に急性左心不全症状で発見された症例が、駆出率も15%と低下していわゆるDCM様血行動態を示していたにもかかわらず、AEFが正常範囲内にとどまっており、左心機能回復とともに予測基準値を上回る値となったのは、7ヶ月にわたる後負荷増強に対する心房収縮性の適応変化が元にあったものと考えられ、AEFが病態変化を適切に反映していることを示唆する。

まとめ

今回われわれは正常および心疾患小児における左心房収縮をAEFを用いて検討した。正常小児におけるAEFは成長に伴う変化と血行動態指標とに依存してほぼ一定の値をとり、今回の結果は、正常小児の標準値を提供したという観点からも非常に価値あるものである。小児心疾患におけるAEFは、それぞれの病態に応じた変化を示し、心房収縮の観点からその病態に関する情報を提供しうる指標になる可能性が強く示唆された。今後、臨床経過、予後との関連につき検討し、小児心疾患患者管理における指標としての意味づけをさらに深めるに値するものと思われる。

謝 辞

この稿を終えるにあたり、埼玉医科大学小児心臓科先崎秀明准教授の御校閲、御指導に深謝致します。

本論文の要旨は、第40回日本小児循環器学会総会・学術集会(東京、2004年6月)に於いて発表した。

文 献

- 1) Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised,

- supported canine left ventricle. *Circ Res.* 1974 Jul; 35(1):117-26.
- 2) Kass DA, Maughan WL. From 'Emax' to pressure-volume relations: a broader view. *Circulation.* 1988 Jun;77(6):1203-12.
- 3) Senzaki H, Chen CH, Kass DA. Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application. *Circulation.* 1996 Nov 15; 94(10):2497-506.
- 4) Senzaki H, Chen CH, Masutani S, Taketazu M, Kobayashi J, Kobayashi T, et al. Assessment of cardiovascular dynamics by pressure-area relations in pediatric patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Sep;122(3):535-47.
- 5) Senzaki H, Kyo S, Matsumoto K, Asano H, Masutani S, Ishido H, et al. Hemodynamic evaluation for closing interatrial communication after fenestrated Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001
- 6) Senzaki H, Kyo S, Matsumoto K, Asano H, Masutani S, Ishido H, et al. Cardiac resynchronization therapy in a patient with single ventricle and intracardiac conduction delay. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Jan; 127(1):287-8.
- 7) Senzaki H, Masutani S, Ishido H, Taketazu M, Kobayashi T, Sasaki N, et al. Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jun 20;47(12):2528-35.
- 8) Thomas JD, Popovic ZB. Assessment of left ventricular function by cardiac ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Nov 21;48(10):2012-25.
- 9) Dernellis JM, Stefanadis CI, Zacharoulis AA, Toutouzas PK. Left atrial mechanical adaptation to long-standing hemodynamic loads based on pressure-volume relations. *Am J Cardiol.* 1998 May 1;81(9):1138-43.
- 10) Stefanadis C, Dernellis J, Stratos C, Tsiamis E, Tsioufis C, Toutouzas K, et al. Assessment of left atrial pressure-area relation in humans by means of retrograde left atrial catheterization and echocardiographic automatic boundary detection: effects of dobutamine. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31: 426-36.
- 11) Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H, Matsuzaki M, Katayama K, Fujii T, et al. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation.* 1983;67:566-71.
- 12) Hamby RI, Noble WJ, Murphy DH, Hoffman I. Atrial transport function in coronary artery disease:

- relation to left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 1983 Apr;1(4):1011-7.
- 13) Isaaq K, Ethevenot G, Admant P, Brembilla B, Pernot C. A new Doppler method of assessing left ventricular ejection force in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989;64:81-7.
- 14) Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Douglas PS. Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Jul;22(1):221-5.
- 15) Chinali M, de Simone G, Bella JN. Left atrial systolic force influences ventricular geometry and function in hypertension: The HyperGEN Study. *Circulation* 2003;108:IV-668
- 16) Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. In vivo assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using a time-varying elastance model. *Circulation.* 1994;89(4):1829-38.
- 17) Lau VK, Sagawa K. Model analysis of the contribution of atrial contraction to ventricular filling. *Ann Biomed Eng.* 1979;7(2):167-201.
- 18) Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology. *Circulation.* 1991 Sep;84(3):977-90.
- 19) Schmitz L, Koch H, Bein G, Brockmeier K. Left ventricular diastolic function in infants, children, and adolescents. Reference values and analysis of morphologic and physiologic determinants of echocardiographic Doppler flow signals during growth and maturation. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Nov;32(5):1441-8.
- 20) Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1987 Oct;10(4):800-8.
- 21) Triulzi MO, Castini D, Ornaghi M, Vitolo E. Effects of preload reduction on mitral flow velocity pattern in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1990 Oct 15;66(12):995-1001.
- 22) Castini D, Mangiarotti E, Vitolo E, Conconi B, Triulzi MO. Effects of venous return reduction in hypertensive patients: is there a Doppler diastolic dysfunction index independent of preload reduction? *Am Heart J.* 1992 May;123(5):1299-306.
- 23) Takahashi T, Iizuka M, Sato H, Serizawa T, Momomura S, Mochizuki T, et al. Doppler echocardiographic-determined changes in left ventricular diastolic filling flow velocity during the lower body positive and negative pressure method. *Am J Cardiol.* 1990 Jan 15;65(3):237-41.
- 24) Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation.* 1988 Sep;78(3):672-83.
- 25) Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 1991 Jul-Aug;4(4):379-92.
- 26) Mockel M, Stork T. Diastolic function in various forms of left ventricular hypertrophy: contribution of active Doppler stress echo. *Int J Sports Med.* 1996
- 27) Matsuzaki M, Tamitani M, Toma Y, Ogawa H, Katayama K, Matsuda Y et al. Mechanism of augmented left atrial pump function in myocardial infarction and essential hypertension evaluated by left atrial pressure-dimension relation *Am J Cardiol* 1991;67:1121-6.