

L'ATRIO SINISTRO NELL'INSUFFICIENZA MITRALICA: UN MEDIATORE DELLA STORIA CLINICA ALL'OMBRA DEL VENTRICOLO SINISTRO

G. La Canna, F. Maisano, O. Alfieri

**Sezione Ecocardiografia - Divisione di Cardiochirurgia,
Ospedale San Raffaele, Milano.**

L'insufficienza mitralica (IM) determina un sovraccarico emodinamico dell'atrio sinistro (AS) correlato al volume ed al gradiente di pressione del rigurgito valvolare. L'AS, in quanto camera ricevente il rigurgito valvolare mitralico, può rappresentare una determinante cruciale del compenso emodinamico e della storia clinica dei pazienti con IM, indipendentemente dalla funzione del ventricolo sinistro (VS).

L'AS è caratterizzato da una geometria di camera complessa, comprendente la porzione postero-superiore (ricevente lo sbocco delle vene polmonari), il vestibolo (delimitato dal residuo della vena cava superiore di sinistra o legamento di Marshall), l'appendice (auricola sinistra) ed il setto interatriale. A differenza dell'atrio destro, l'AS contiene una scarsa e disomogenea componente muscolare, concentrata prevalentemente in corrispondenza dell'auricola ed estesa allo sbocco delle vene polmonari¹.

L'AS svolge l'importante funzione di modulare il ritorno venoso polmonare e di garantire il riempimento diastolico del VS in presenza di un basso regime pressorio²⁻⁴.

Il profilo della funzione dell'AS è multifasico ed è caratterizzato da:

- *fase di riempimento* (fase di *reservoir*): rappresenta la capacità dell'AS di accettare il ritorno venoso polmonare e viene determinata dalla velocità di rilasciamento della camera atriale e, successivamente, di quella ventricolare di sinistra;
- *fase di condotto*: dipendente dall'energia elastica atriale e dal rilasciamento ventricolare. Essa consente il trasferimento del volume ematico polmonare al VS con un minimo gradiente pressorio;
- *fase propulsiva o di contrazione*, corrispondente alla contrazione atriale e condizionata dalla impedenza ventricolare sinistra.

La curva pressione-volume dell'AS è delineata da una morfologia complessa "a 8 rovesciato", con una fase attiva (A) coincidente con la contrazione

atriale ed una successiva “fase passiva” (P). Durante la fase A la curva pressione/volume presenta un andamento caratteristicamente antiorario, condizionato dallo sviluppo di pressione intra-cavitaria e dall’ieiezione attiva del volume ematico dell’AS nella camera VS. La fase P, viceversa, procede in senso orario e definisce l’energia elastica della camera atriale. La funzione di pompa dell’AS è dipendente dal reclutamento del pre-carico e dallo stato inotropo del disomogeneo tessuto miocardico parietale. Contrattilità e compliance dell’AS possono essere rispettivamente definite dalla relazione telesistolica pressione/volume e dalla retta congiungente il punto di minima pressione con il punto di massimo volume cavitario. L’auricola sinistra esercita, come evidenziabile dall’aumento della pressione intracavitaria dopo legatura chirurgica, un importante ruolo nella relazione pressione/volume dell’AS ⁵.

Il ritorno venoso polmonare in condizioni fisiologiche può realizzarsi con una bassa pressione propulsiva del ventricolo destro per l’intervento della “vis a fronte” generata dal rilasciamento attivo dell’AS e successivamente dall’abbassamento dell’anello mitralico conseguente alla contrazione longitudinale del VS. La contrazione del ventricolo destro può esercitare un ruolo significativo ed indipendente durante la fase sistolica tardiva del ritorno venoso polmonare ⁶. L’AS, a sua volta, può trasmettere un regime pressorio nel circolo venoso polmonare durante la contrazione atriale con una transitoria inversione telediastolica del flusso. La trasmissione di pressione nel circolo arterioso polmonare in condizioni fisiologiche o patologiche può essere di tipo intracardiaco diretto (limitatamente alla fase diastolica e protosistolica) o “in serie” (durante l’intero ciclo sisto-diastolico), attraverso la microcircolazione polmonare ⁷.

Metodologia di valutazione anatomo-funzionale dell’AS

L’elettrocardiografia di superficie fornisce importanti parametri di sovraccarico dell’AS. I criteri convenzionali di ingrandimento AS sono basati sulle variazioni della morfologia dell’onda P: aumento della durata in DII, un aumento della componente negativa in V1 e/o in DIII. Tuttavia, i segni elettrocardiografici, per quanto dimostrino un’accettabile specificità, sono inficiati da una bassa sensibilità nel predire la grandezza dell’AS ⁸.

L’ecocardiografia consente di misurare diametri, aree e volumi dell’AS. La misura del diametro antero-posteriore, sebbene di comune impiego, può non essere rappresentativa della grandezza dell’AS. In particolare, l’aumento della taglia dell’AS può realizzarsi in maniera asimmetrica secondo le diverse dimensioni e con un differente grado di coinvolgimento dell’auricola. Nonostante le limitazioni metodologiche relative alla complessità della geometria di camera, il volume dell’AS calcolato con approccio semplificato e corretto per la superficie corporea è correlato, a differenza del diametro, con la presenza di patologia cardiovascolare ⁹. La misura del volume AS durante l’apertura (volume massimo) e la chiusura della valvola mitrale (volume minimo) ed in coincidenza con l’onda P (Pvolume) può fornire utili indici delle varie fasi del ciclo atriale ¹⁰:

- *fase di reservoir*: volume massimo - volume minimo
- *fase di condotto*: volume massimo - Pvolume
- *fase di contrazione*: Pvolume - volume minimo.

L’analisi della velocità del flusso polmonare fornisce importanti informazioni sulla funzione dell’AS. Le componenti anterograde sistolica e diastolica

del ritorno venoso polmonare sono correlate rispettivamente alla funzione di reservoir e di condotto, mentre la inversione telediastolica del flusso coincidente con l'onda P è condizionata dalla funzione propulsiva dell'AS. L'analisi della velocità del flusso diastolico transmitralico e dell'anello mitralico permette di valutare la funzione propulsiva dell'AS ed il relativo contributo al riempimento diastolico del VS. L'analisi delle velocità miocardiche parietali mediante la tecnica Doppler Tissutale, consente la misurazione della deformazione longitudinale regionale dell'AS ¹¹.

Attività neuroendocrina

L'AS svolge un'importante funzione di sensore di volume e pressione del cuore, mediante il rilascio di ormoni peptidici natriuretici e di catecolamine (riflesso di Bainbridge). Le miocellule atriali secernono polipeptidi natriuretici (A e B) in risposta ad un aumento dello stress intracavitario ¹². In particolare, la quantità di granuli secernenti il peptide A è significativamente correlata con la distensione e la funzione dell'auricola, piuttosto che con il volume e la pressione del corpo atriale ¹³. La secrezione peptidica comprende la produzione di pro-ormoni a lunga emivita che vengono successivamente trasformati nelle rispettive forme di peptidi attivi con breve emivita per intervento di specifici enzimi. Il complesso peptidico induce una vasodilatazione diretta ed un'azione natriuretica di tipo "lussuoso" in quanto associate ad inibizione del sistema neurosimpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone. I peptidi natriuretici hanno un'importante azione sul rimodellamento strutturale cardiaco con un'inibizione della ipertrofia miocellulare e dello sviluppo di fibrosi.

Riserva atriale sinistra

L'AS, in ragione della duplice funzione di camera di capacità e di contrazione, può modulare il ritorno venoso polmonare ed il relativo contributo al riempimento VS in condizioni fisiologiche e patologiche.

Durante sforzo l'AS può aumentare la sua funzione "reservoir" e "propulsiva", senza variazioni della fase di "condotto" in presenza di un normale adattamento emodinamico del VS. Un aumento della fase di reservoir condiziona infatti un incremento del gradiente atrio-ventricolare e della componente precarico-dipendente della contrazione atriale. Viceversa, un aumento della risposta simpatica può determinare un incremento primario della contrattilità dell'AS indipendentemente dalle variazioni di carico. Dopo somministrazione di dobutamina si può evidenziare un miglioramento della contrattilità e della compliance dell'AS, sia in soggetti normali che in pazienti con scompenso cardiaco ¹⁴. La perdita della riserva di contrazione e di rilasciamento dell'AS in soggetti con cardiomiopatia dilatativa è correlata con la riduzione della capacità funzionale e con l'incremento della pressione arteriosa polmonare durante pacing ^{15,16}. Può esistere inoltre una importante variabilità, geneticamente determinata, delle dimensioni e dell'attività neuroendocrina dell'AS, con potenziali implicazioni sull'entità dell'adattamento emodinamico cardiovascolare in condizioni fisiologiche e patologiche ^{10,17}.

Queste osservazioni supportano l'esistenza di una riserva atriale sinistra,

comprendente sia la riserva meccanica che neuroendocrina, quale meccanismo protettivo dell'insorgenza di ipertensione nel distretto circolatorio polmonare e di segni o sintomi di insufficienza cardiaca.

L'atrio sinistro nell'insufficienza mitralica

L'incontinenza della valvola mitrale costituisce una via aggiuntiva a quella aortica per l'eiezione del VS. Relativamente alla bassa impedenza dell'AS, la lesione mitralica determina il prolungamento della eiezione VS anche dopo la telesistole (definita dalla chiusura delle cuspidi aortiche). La conseguente dissociazione tra la tele-sistole (definita dalla chiusura delle cuspidi aortiche) e la tele-eiezione (definita dallo svuotamento e dall'accorciamento dimensionale ventricolare) comporta, in aggiunta al sovraccarico di volume secondario al rigurgito mitralico, il mantenimento di una funzione di pompa del VS apparentemente normale. Tuttavia, all'ombra della preservata funzione sistolica di pompa il VS può sviluppare un danno miocardico mascherato dalle favorevoli condizioni di carico¹⁸. La correzione del rigurgito mitralico, abolendo la eiezione a bassa impedenza dell'AS, può essere il momento rivelatore del danno miocardico VS con conseguente sviluppo di insufficienza cardiaca post-operatoria. Il rimodellamento geometrico dell'AS può rappresentare una determinante cruciale per ridurre il post-carico e facilitare l'adattamento emodinamico del VS nei pazienti con IM. Tuttavia, l'AS per quanto rappresenti una via di facilitazione dell'eiezione del VS, può costituire una camera di cruciale importanza per modulare l'adattamento ed il maladattamento cardiovascolare nei pazienti con IM. Ne possono conseguire, a parità di volume rigurgitante ed in presenza di una preservata funzione di pompa del VS, differenti quadri clinici e prognostici.

L'incontinenza della valvola mitrale determina un sovvertimento delle fisiologiche condizioni di riempimento dell'AS per l'aggiunta di un co-flusso ad alta pressione durante la fase sistolica del ritorno venoso polmonare. Il volume rigurgitante mitralico induce, nelle fasi iniziali, un correlato aumento del contributo atriale al riempimento cardiaco per effetto del reclutamento di pre-carico (in accordo con il meccanismo di Frank-Starling). La progressiva dilatazione dell'AS può comportare, per un eccessivo stiramento delle fibrocellule, una riduzione della frazione attiva di svuotamento ed un incremento del relativo volume residuo¹⁹. Ne deriva una limitazione della funzione dell'AS alla fase cosiddetta "passiva" di condotto ed, in considerazione della scarsità del tessuto muscolare, un declino della riserva di pre-carico con una progressiva dipendenza funzionale dalla pressione telediastolica del VS. A parità di volume rigurgitante mitralico, la capacità di "reservoir" può condizionare un variabile aumento della pressione intracavitaria dell'AS fino a determinare la riduzione e l'inversione del flusso nel circolo venoso polmonare, con conseguente sviluppo di ipertensione polmonare. La distensibilità dell'AS può rappresentare un importante meccanismo di compenso nella IM cronica e può determinare un ampio spettro di adattamento emodinamico cardio-polmonare. Una ridotta distensibilità dell'AS comporta infatti la trasmissione dell'aumentata pressione intracavitaria al circolo polmonare ed una precoce insorgenza di sintomi. Questo quadro clinico-emodinamico è caratteristico delle forme acute o rapi-

damente progressive di IM, nelle quali si verifica un rapido esaurimento del compenso dell'AS senza sviluppo di danno miocardico del VS. Viceversa, all'estremo opposto, l'aumentata distensibilità dell'AS permette di attenuare la pressione del volume rigurgitante mitralico e di mantenere un adeguato regime pressorio nel circolo polmonare. Ne deriva un decorso clinico asintomatico ma potenzialmente subdolo, condizionante lo sviluppo di danno del miocardio VS, nonostante una preservata funzione sistolica di pompa ed una tardiva insorgenza di sintomi. L'intervento chirurgico di correzione della IM nei pazienti con importante dilatazione dell'AS è di fatto associato ad uno scadente risultato clinico e funzionale ²⁰.

L'induzione sperimentale di IM comporta un incremento delle dimensioni di camera, separazione delle miofibrille, aree di flogosi e fibrosi interstiziale, infiltrazione di glicogeno dell'AS ²¹. L'entità della dilatazione di camera è tuttavia variabile, con una differente inducibilità di fibrillazione atriale, correlata all'estensione ed al grado di rimodellamento strutturale dell'AS. Il rimodellamento strutturale dell'AS determina un pattern elettrofisiologico specifico, con una maggiore dispersione di frequenza e riduzione dell'organizzazione spaziotemporale dell'attività elettrica in caso di insorgenza di fibrillazione atriale ²². Di conseguenza, la comparsa di fibrillazione atriale costituisce un substrato di instabilità clinica e comunque un segnale di sfavorevole rimodellamento strutturale dell'AS. La dilatazione dell'AS, infine, può sottendere alterazioni strutturali evolutive e responsabili della insorgenza di fibrillazione atriale dopo correzione chirurgica della IM anche in pazienti con ritmo sinusale pre-operatorio ²³.

L'attività neuro-endocrina dell'AS rappresenta un importante fattore di modulazione dell'adattamento cardiovascolare nei pazienti con IM. Lo stiramento delle miocellule dell'AS, ed in particolare dell'auricola, indotto dal volume rigurgitante mitralico, determina l'attivazione del sistema peptidico natriuretico, al fine di impedire la congestione venosa polmonare e ridurre il post-carico del VS. Il sistema peptidico infatti determina una vasodilatazione ed una riduzione della volemia senza attivazione del sistema simpatico ("vasodilatazione lussuosa"). Questi meccanismi, presenti di base o attivati durante lo sforzo, possono essere importanti mediatori della fase iniziale del compenso emodinamico e della tolleranza clinica della IM. Il grado di attivazione peptidica atriale può essere variabile in accordo con la relativa espressione genica e la modalità del sovraccarico meccanico AS (durata e reologia del rigurgito mitralico, sovrapposizione di lesioni mitraliche meccaniche per rottura di corde tendinee). Sebbene sussista una correlazione statisticamente significativa con il volume dell'AS, il livello ematico dei peptidi natriuretici dimostra un'ampia variabilità a parità di entità di IM e di ingrandimento AS ²⁴. È importante sottolineare il livello costantemente elevato del peptide B nei pazienti con estremo ingrandimento dell'AS (volume >100 ml), fibrillazione atriale e volume telesistolico del VS. Il livello ematico dei peptidi natriuretici è pertanto da considerare indicativo di un importante impatto emodinamico del rigurgito mitralico e rappresenta uno sfavorevole marker prognostico ²⁵.

L'esaurimento della secrezione dei peptidi natriuretici o della rispettiva azione emodinamica può contribuire alla riduzione della riserva atriale sinistra, con insorgenza di ipertensione polmonare di base o durante sforzo. In questa fase di maladattamento emodinamico può verificarsi un importante incremento del livello ematico del peptide B, espressione del coinvolgimento delle cavità

ventricolari sinistra e destra. L'esaurimento dell'azione inibitrice dei peptidi natriuretici sul sistema simpatico e sul sistema renina-angiotensina-aldosterone può comportare l'evoluzione clinica verso insidiosi quadri di VS iperdinamico, con severa ipertensione polmonare in analogia con le condizioni di IM acuta. È plausibile prospettare un modello di risposta endocrina bifasica dell'AS con una prima fase di attivazione seguita da una riduzione della capacità secretiva per perdita della concentrazione di miociti atriali secernenti ANP e BNP conseguente ad un eccesso di tessuto collagene. In queste fasi di rimodellamento strutturale la secrezione di ANP può condurre alla deposizione di amiloide nelle pareti atriali, substrato istopatologico di frequente associato alla fibrillazione atriale, con un circolo vizioso potenzialmente evolutivo ²⁶. Paradossalmente la perdita della riserva endocrina dell'AS si associa a livelli di rimodellamento strutturale più avanzato, con refrattarietà della fibrillazione atriale al trattamento chirurgico ablativo ²⁷.

L'AS ed il difficoltoso legame tra lesione valvolare, adattamento emodinamico e storia clinica della IM

La storia naturale della IM è estremamente variabile, con importanti implicazioni per la selezione del momento ottimale per l'intervento chirurgico in assenza di segni di deterioramento funzionale del VS. La fibrillazione atriale e l'ipertensione polmonare (basale o inducibile durante sforzo) sono importanti elementi dell'indicazione ad intervento chirurgico correlabili ad un significativo impatto della lesione valvolare mitralica nell'AS indipendentemente dalla preservata funzione di pompa del VS. I meccanismi e le determinanti dei gradi diversi di adattamento dell'AS ad uno stesso volume rigurgitante mitralico sono tuttora scarsamente conosciuti.

Numerosi fattori possono condizionare la funzione ed il rimodellamento strutturale dell'AS. Fattori genetici e modificazioni correlate all'età possono rappresentare fonti di variabilità delle dimensioni e della distensibilità dell'AS a parità di lesione valvolare mitralica. L'espressione genica del sistema peptidico atriale può determinare una differente risposta neuroendocrina ed un variabile grado di rimodellamento strutturale della camera atriale. La fibrillazione atriale e l'ipertensione polmonare di conseguenza possono insorgere in fasi differenti della malattia mitralica ed associarsi ad un variabile grado di dilatazione dell'AS. Ne deriva una scarsa predicibilità del legame tra entità del rigurgito mitralico, adattamento emodinamico, insorgenza di sintomi e storia naturale dei pazienti con IM.

La gestione clinica dei pazienti con IM per la selezione del periodo ottimale per l'intervento chirurgico deve includere, in aggiunta al monitoraggio della funzione VS, una particolare attenzione alla valutazione dei segni di esaurimento del compenso atriale sinistro. La valutazione della grandezza dell'AS, per l'assenza di algoritmi rappresentativi della complessa geometria di camera, può rivelarsi difficoltosa e comunque insidiosa allorché basata sulla misurazione isolata del diametro convenzionale antero-posteriore piuttosto che del volume di cavità. L'ingrandimento asimmetrico ed un differente coinvolgimento dell'auricola rappresentano importanti fonti di discrepanza tra dimensioni dell'AS, entità della lesione mitralica e variabilità della storia clinica. La

storia post-chirurgica della IM può essere condizionata in maniera rilevante dalle dimensioni dell'AS, con insorgenza di fibrillazione atriale post-operatoria tardiva nonostante un efficace trattamento della IM e la presenza di ritmo sinusale pre-operatorio²³. In particolare, il concetto di riserva atriale sinistra deve essere considerato un importante elemento dell'armamentario gestionale della IM. Per quanto la fisiologia dell'AS risulti complessa e di difficile esplorazione, nella pratica clinica la valutazione della riserva atriale sinistra può avvalersi di elementi indiretti, comprendenti inversione bilaterale del flusso venoso polmonare, ipertensione polmonare di base o inducibile durante lo sforzo, fibrillazione atriale parossistica.

Conclusioni

L'AS rappresenta un importante mediatore dell'adattamento emodinamico e della storia naturale dell'insufficienza mitralica, che può intervenire in serie od in parallelo rispetto al meccanismo di adattamento VS. Il grado di adattamento emodinamico e neuroendocrino dell'AS può essere un'importante fonte di variabilità nella storia clinica dei pazienti con insufficienza mitralica all'ombra di una preservata funzione sistolica di pompa del VS. In quanto mediatore dell'adattamento emodinamico e della storia clinica, l'analisi morfofunzionale dell'AS è da considerare un elemento cruciale della gestione clinico-terapeutica dei pazienti con IM.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Ho SY, Sanchez-Quintana D.* Structure of the left atrium. *Eur Heart J Supplemets* 2000; 2 (Suppl K):K4-K8
- 2) *Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P.* A clinical appraisal of left atrial function: *Eur Heart J* 2001; 22:22-36
- 3) *Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al.* Left atrial size. Physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2357-63
- 4) *Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA.* Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation* 1999; 100:427-436
- 5) *Tabata T, Oki T, Yamada H, et al.* Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1998; 81:327-32
- 6) *Smiseth OA, Thompson CR, Lohavanichbutr K, et al.* The pulmonary venous systolic flow pulse. Its origin and relationship to left atrial pressure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:802-809
- 7) *Hollander EH, Dobson GM, Wang J-J, Parker KH, Tyberg JV.* Direct and series transmission of left atrial pressure perturbations to the pulmonary artery: a study using wave-intensity analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286:H267-H275
- 8) *Waggoner AD, Adyanthaya AV, Quinones MA, Alexander JK.* Left atrial enlargement. Echocardiographic assessment of electrocardiographic criteria. *Circulation* 1976; 54:553-7
- 9) *Pritchett AM, Jacobsen AJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM.* Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am*

- Coll Cardiol 2003; 41:1036-43
- 10) Nikitin NP, Witte KA, Thackray SDR, goodge LJ, Cleland JGF. Effect of age and sex on left atrial morphology and function. *Eur J Echocardiography* 2003; 4:36-42
 - 11) Sirbu C, Herbots L, D'Hooge J, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiography* 2006; 7:199-208
 - 12) Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-328
 - 13) Tabata T, Oki T, Yamada H, Abe M, Onose Y, Thomas JD. Relationship between left atrial appendage function and plasma concentration of atrial natriuretic peptide. *Eur J Echocardiography* 2000; 1:130-137
 - 14) Stefanadis C, Dernelis J, Stratos C, 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
 - 15) Paraskevaidis IA, Dodouras T, Damopoulos S, Kremastinos DT. Left atrial functional reserve in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. An echocardiographic dobutamine study. *Chest* 2002; 122:1340-47
 - 16) Sasaki T, Kubo T, Miyamoto T, et al. Left atrial function preserves pulmonary circulatory pressure during pacing tachycardia and contributes to exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm, whose exercise is limited by dyspnea. *Circ J* 2002; 66:937-942
 - 17) Palatini P, Amerena J, Nesbitt S, et al. Heritability of left atrial size in the Tecumseh population. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:467-471
 - 18) Starling MR. Effects of valve surgery on left ventricular contractile function in patients with long-term mitral regurgitation. *Circulation* 1995; 92:811-818
 - 19) Blondheim DS, Osipov A, Meisel SR, Frimerman A, Shochat M, Shotan A. Relation of left atrial size to function as determined by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2005; 96:457-463
 - 20) Reed D, Abbott RD, Suker ML, Kaul S. Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. The importance of left atrial size. *Circulation* 1991; 84:23-34
 - 21) Verheule S, Wilson E, Everett IV T, Shanbhag S, Golden CC, Olgin J. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003; 107:2615-22
 - 22) Everett TH, Verheule S, Wilson EE, Foremann S, Olgin JE. Left atrial dilatation resulting from chronic mitral regurgitation decreases spatiotemporal organization of atrial fibrillation in left atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2452-H2460
 - 23) Kernis SJ, Nkomo VT, Messika-Zeitoun D, et al. Atrial fibrillation after surgical correction of mitral regurgitation in sinus rhythm. Incidence, outcome, and determinants. *Circulation* 2004; 110:2320-25
 - 24) Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2280-87
 - 25) Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, et al. B-Type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation. Determinants and impact on outcome. *Circulation* 2005; 111:2391-97
 - 26) Rocken C, Peters B, Juenemann G, et al. Atrial amyloidosis. An arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106:2091-97
 - 27) Yoshihara F, Nishikimi T, Sasako Y, et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation: plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the maze procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:288-294