

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT IN STENOZA MITRALA

Valva mitrală (VM)

În ciuda unei aparențe de simplă supapă cu rol hidrodinamic de dirijare a fluxului sanguin din inima stîngă prin închiderea și deschiderea orificiului dintre AS și VS, VM (Fig. 1) este o structură complexă la care contribuie mai multe elemente anatomice (AS, VS, inelul mitral atrio-ventricular, valvulele mitrale anterioară și posterioară, cordajele tendinoase, mușchii pilieri ai VS). Acestea acționează „în concert”, pentru îndeplinirea funcției valvei mitrale. În structura sa se întîlnesc elemente nervoase, fibre de collagen, fibroblaști, fibre muscular netede și endoteliu diferit pe fața atrială și pe fața ventriculară. Nici structura și nici funcția VM nu au fost încă complet elucidate.

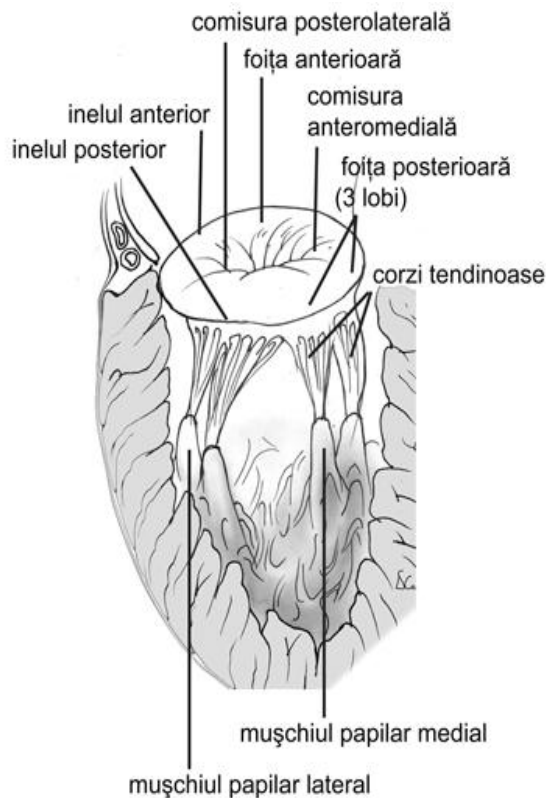


Fig 1 Anatomia valvei mitrale

Inchiderea valvei mitrale depinde în principal de integritatea anatomică a celor 2 valvule (anterioară și posterioară, aceasta din urmă cu 3 porțiuni, P1, P2, P3 după cum au fost descrise de Carpentier). Prin apozitia lor, prin coaptare realizează închiderea, competența orificiului mitral. Aria orificiului mitral a fost apreciată la 5 – 7 cm² (mai mic la femei, mai mare la bărbați). Suprafața sumată a celor 2 valvule este de 14 cm²., deci dublul orificiului mitral normal. La sfârșitul diastolei, după umplerea ventriculară, cele 2 valvule sunt mobilizate una către cealaltă pînă la apropiere, pentru ca apoi sistola ventriculară să le pună în tensiune pentru închiderea etanșă a orificiului mitral. Contrakția mușchilor pilieri (anterior și posterior), care se scurtează cu pînă la 20 %, contribuie de asemenea la competența valvei mitrale. Deschiderea valvei mitrale are loc prin mobilitatea valvulelor mitrale legată de pliabilitatea intrinsecă și contribuția fluxului sanguin din inima stîngă, realizată de contracția atrială stîngă, relaxarea diastolică a VS (“aspirația” VS) și mobilizarea valvulelor mitrale în direcții opuse. Incizurile dintre P1, P2 și P3 ale valvei posterioare precum și comisurile dintre cele 2 valvule (antero-laterală și postero-medială) favorizează deschiderea largă și rapidă a valvei mitrale la începutul diastolei.

Contrakția sistolică a peretelui VS posterior condiționat de o circulație coronară adecvată prin artera circumflexă stîngă contribuie la micșorarea orificiului mitral în sistolă cu pînă la 36%, astfel ca celelate elemente anatomice descrise să poată asigura închiderea etanșă a orificiului mitral. Leziuni stenotice ale arterei circumflexe stîngi cu ischemie și diminuarea contractilității peretelui posterior al VS modifică echilibrul complex al funcției valvei mitrale și conduce la apariția insuficienței mitrale ischemice.

Cauze care interferează cu structura și funcția valvei mitrale generează apariția unor boli valvulare: stenoza și insuficiența mitrală, ca leziuni izolate sau asociate, mixte. Malformații congenitale (cum sunt cele din canalul atrioventricular comun, ”parachute mitral valve”), leziuni produse de reumatismul poliarticular acut (stenoza mitrală, insuficiența mitrală, leziuni mixte), tumori – mixoame atriale stîngi, edocardita acută bacteriană sunt cauze de reducere a orificiului mitral și în consecință produc semne de SM.

Deși bolile valvulare de origine reumatică au scăzut ca incidență în țările dezvoltate, ele continuă să fie cauza unor morbidități și mortalități semnificative în întreaga lume (2). În țările în curs de dez-

voltare se întâlnesc stenoze mitrale la adolescenți și adulți cu toată profilaxia reumatismului poliarticular acut practică de mai multe decenii în aceste țări.

Stenoza valvei mitrale constă în reducerea suprafeței orificiului la valori sub 2,5 cm² (față de 4 – 6 cm² valoare normală) prin îngroșarea valvulelor, sudarea comisurilor, scurtarea, fuzionarea și îngroșarea cordajelor tendinoase și a pilierilor, ascensionarea pilierilor spre marginea liberă a valvulelor. SM împiedică umplerea VS. Leziunile subvalvulare realizează un al 2-lea nivel de stenoză, pe lângă cel de la nivelul orificiului mitral. Fibroza și calcificarea valvulelor interferează cu funcția valvulară. Modificările de mai sus reduc pliabilitatea și mobilitatea valvulelor concomitent cu scăderea ariei orificiului mitral și apariția unei diferențe de presiune între AS și VS – gradient.

Frecvența SM este mai mare la femei decât la bărbați – raport F/B 2:1. SM izolată se întâlnește la 40% din pacienții post cardită reumatică, iar 60% dintre bolnavii cu SM au în evoluție reumatism poliarticular acut (3).

Limitarea orificiului valvei mitrale și prezența gradientului transmitral conduc la creșterea presiunii în AS și a presiunii venoase pulmonare (congestie) care se răsfrânge asupra circulației pulmonare. Când presiunea venoasă pulmonară depășește presiunea oncotică plasmatică apare edemul pulmonar (3). Apare o vasoconstricție compensatorie și o hipertrofie a intimei arteriolelor pulmonare, ceea ce conduce la apariția hipertensiunii pulmonare. Pe măsură ce stenoza progresează, debitul cardiac se reduce. Travaliul ventriculului drept crește cu încărcarea VD secundară vasoconstricției pulmonare. VD trebuie să genereze suficientă forță să depășească rezistența generată de valva mitrală stenotică și să propage fluxul sanguin prin circulația arterială pulmonară în vasoconstricție. (1). Presiunea arterială pulmonară crește de 3 – 5 ori peste normal, în cele din urmă conducând la insuficiența VD. În repaus leziunile de SM pot trece neobservate, deși incapacitatea funcțională este prezentă cu o scădere progresivă a activității (2). Creșterea fluxului sanguin transmitral la efort și reducerea perioadei de umplere ventriculară în tahicardie cresc gradientul de presiune transmitral și conduc la apariția dispneei (3).

Simptome

Primele simptome de dispnee apar obișnuit precipitate de efort, emoții, stress, activitate sexuală, infecție, sarcină sau fibrilație atrială rapidă datorită creșterii gradientului transmitral (3). Infecțiile respiratorii repetate sunt caracteristice. Hemoptizia a fost atribuită infecțiilor pulmonare, infarctelor pulmonare, edemului pulmonar acut și rupturii unor vase pulmonare mici. Embolismul sistemic este frecvent în special în prezența fibrilației atriale (3). În tabloul clinic al stenozei mitrale apar:

- **Insuficiența ventriculară stîngă** - dispneea de efort, ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă, care se datoresc scăderii debitului VS și creșterii presiunii AS. Simptomele de insuficiență ventriculară stîngă în mod obișnuit nu se datoresc disfuncției ventriculare stîngi, ci mai degrabă SM propriu zise cu consecințele sale (1). În plus, în timp, VS scade în dimensiuni datorită fluxului sanguin diminuat prin valva mitrală.
- **Insuficiența ventriculară dreaptă** apare în cadrul hipertensiunii pulmonare când VD devine insuficient producînd hepatomegalie, turgescență jugulară, edeme periferice, ascită, oboseală (1).

Semnele stenozei mitrale au fost descrise ca:

- scăderea amplitudinii pulsului, fibrilația atrială, șoc apexian vizibil,
- zgomotul I (S1) accentuat - stenoza limitează închiderea spontană a valvei mitrale, valva rămîne deschisă pînă la închiderea forțată a acesteia de către sistola ventriculară ; tardiv progresiunea stenozei împiedică funcționarea valvei și intensitatea S1 scade- (1),
- clacment de deschidere accentuat la marginea inferioară stîngă a sternului, după S2 (zgomotul 2), cînd valva mitrală se deschide forțat în diastolă prin presiunea crescută din AS. Intervalul S2 – clacment de deschidere poate indica nivelul presiunii în AS și gradul stenozei mitrale (1)
- suflu presistolic, uruitură diastolică audibilă după efort, în decubit lateral stîng, la focarul mitral, după clacmentul de deschidere componenta pulmonară a S2 este crescută în intensitate în prezența hipertensiunii pulmonare

- raluri pulmonare bilateral sunt secundare creșterii presiunii AS și a presiunii venoase pulmonare
- embolism sistemic cu origine în AS dilatat, în prezența fibrilației atriale cu semne de ischemie acută periferică.
- mărirea VD produce o mișcare sistolică a sternului

Evaluare, diagnostic

Istoricul bolii, examenul obiectiv, radiografia toracică și electrocardiograma sunt completate de ecocardiografie și eventual explorare hemodinamică prin cateterism cardiac în stabilirea diagnosticului și a severității stenozei mitrale.

Electrocardiografia indică semne de dilatare a AS, semne de HVD.

- Radiografia toracică indică rectilizarea marginii stîngi a cordului prin bombarea arterei pulmonare, proeminența urechiușii stîngi, scăderea în dimensiuni a VS ; contur dublu al marginii drepte a cordului la nivel atrial - dilatarea AS ; circulație pulmonară accentuată de tip arterial și venos – creșterea presiunii arteriale pulmonare conturează artere pulmonare principale accentuate dinspre hili precum și semne de hipertensiune pulmonară venoasă – accentua-rea imaginii vasculare pulmonare cu convergență spre hili ; linii limfatice Kerley pot fi prezente; scăderea transparenței retrosternale în cazul HVD

Ecocardiografia este metoda de elecție în evaluarea bolnavilor cu stenoză mitrală. Vizualizează excelent valva mitrală și extinderea leziunilor anatomice (reducerea mobilității, îngroșări, fibroză, focare de calcificare), dimensiunile cavităților stîngi în sistolă și diastolă, contractilitatea și performanța VS, aria orificiului mitral (metode: 2D planimetric sau „pressure half time”) precum și gradientul transmitral (calculat Doppler). Sunt de asemenea evaluate presiunea pulmonară și leziunile valvulare asociate (mai ales insuficiență aortică, insuficiență tricuspida).

Ecografia transesofagiană (TEE) poate pune în evidență trombi AS și detaliază caracteristici morfologice ale valvei mitrale utile în deciziile terapeutice. Ecografia de efort aduce informații despre evoluția gradientului mitral și a presiunii pulmonare (2). Leziunile anatomice ale aparatului valvular mitral au fost gradate în vederea indicațiilor terapeutice – în special pentru valvotomia percutană. Astfel cele mai importante sunt:

- Scorul Wilkins al morfologiei valvei mitrale (4) descrie 4 grade privind mobilitatea, îngroșarea subvalvulară, îngroșarea valvulelor și calcificarea
- Scorul Cormier al anatomiei valvei mitrale (5) descrie 3 grupe ecocardiografice privind pliabilitatea valulelor, aparatului subvalvular și prezența calcificării

Cateterismul cardiac - importanța acestuia a diminuat avînd în vedere datele oferite de ecocardiografie neinvaziv, dar își menține importanța în evaluarea leziunilor concomitente ale vaselor coronare, a hipertensiunii pulmonare, și a leziunilor asociate.

Evoluție

Între episodul de reumatism poliarticular acut și apariția simptomelor de stenoză mitrală poate exista un interval variabil, care se poate extinde pe 20 - 40 de ani, iar de la apariția simptomelor la incapacitate, intervalul poate fi de pînă la 10 ani. La bolnavii asimptomatici durata de viață a fost apreciată ca bună pînă la 10 ani. La bolnavii minim simptomatici, 80% au o durată de viață de 10 ani. Când simptomele devin limitante, procentul scade la 10 -15 %. În prezența hipertensiunii pulmonare severe supraviețuirea medie scade la sub 3 ani. Cauzele de mortalitate la stenoza mitrală netratată sunt insuficiență cardiacă 60-70 %, embolism sistemic 20-30 %, embolism pulmonar 10 % și infecție 1- 5 %. Evoluția poate fi foarte variabilă cu deteriorare bruscă precipitată de complicațiile de mai sus. Bolnavii simptomatici netratați au un prognostic nefavorabil (2).

Tratament

Terapia medicală este indicată pentru pacienți cu simptome ușoare – moderate de insuficiență ventriculară stîngă.

- Diureticele și nitrații cu acțiune îndelungată (controlul congestiei pulmonare) limitează dispneea și ortopneea.
- Beta blocanții și blocanții de canale de calciu reduc frecvența cardiacă și pot ameliora considerabil toleranța de efort prin prelun-girea diastolei și prin aceasta timpul disponibil de umplere a VS prin valva stenotică (2).
- Digitala este indicată la bolnavii cu fibrilație atrială pentru controlul frecvenței cardiace. La bolnavii în ritm sinusal, pe un VS cu performanță normală nu a dovedit eficiență.

- Anticoagulatele (trombostop, sintrom) cu un INR 2 – 3, sunt indicate la bolnavii în fibrilație atrială cronică sau paroxistică, cu risc de embolism (AS >50 mm, tromb AS) (1,2).
- Profilaxia endocarditei bacteriene cu antibiotice este recomandată înainte, în timpul și după procedee invazive cu potențial bacteriemic.
- Profilaxia puseelor reumatice este indicată la bolnavii tineri cu antecedente reumatice și la cei cu evolutivitatea reumatică.

Convertirea fibrilației atriale (cardioversie) recente – sub 12 luni, tolerată hemodinamic, la un AS moderat mărit, poate fi efectuată electric sau medicamentos și este indicată postoperator la un interval de câteva săptămâni. Perioperator, fibrilația atrială cu alură ventriculară rapidă și toleranță hemodinamică scăzută poate fi convertită de urgență sub anticoagulare. În cazul fibrilației atriale cronice, dacă SM are indicație chirurgicală se poate asocia procedeeului mitral, intraoperator un procedeu de tratament al FA (ablație intraatrială cu radiofrecvență, crioablație) sau procedeeul Maze (interceptare chirurgicală intratrială)

Indicații de tratament

Alegerea tipului de tratament și a momentului de aplicare se bazează pe:

- caracteristicile clinice,
- anatomia valvei mitrale
- evaluarea riscului de intervenție
- disponibilitatea tipului de tratament (2).

La bolnavii cu SM simptomatici, care au o arie valvulară mitrală sub 1,5 cm² și se află în clasa funcțională NYHA II-IV se stabilește indicația chirurgicală. De asemenea, bolnavii simptomatici în clasa NYHA I - II, cu o arie mitrală sub 1 cm² și hipertensiune pulmonară severă (presiune arterială pulmonară >60/80 mmHg) beneficiază de tratamentul chirurgical (3)

Indicațiile de tratament chirurgical constau în:

- Contraindicații ale valvotomiei mitrale percutane și eșecul acesteia
- SM semnificativă (avm <1,5 cm²; NYHA III; HTP >60 mmHg)
- Bolnavi simptomatici NYHA II – IV
- SM cu risc de tromb-embolism (FA, trombAS, embolii antecedente)

- Leziuni valvulare și coronariene asociate
- Hipertensiune pulmonară severă, Insuficiență cardiacă în antecedente
- Contraindicații ale valvotomiei mitrale percutane și eșecul acesteia

Tratamentul chirurgical este eficient în:

- eliminarea simptomelor și
- prelungirea duratei de viață la bolnavii simptomatici.

Acesta constă în - **valvuloplastie mitrală pe cord-deschis** sau - **înlocuire valvulară mitrală**.

Valvotomia mitrală pe cord închis cu dilatator transventricular poate fi indicată la bolnavi tineri cu valve suple, fără fibroză sau calcificări. În era valvotomiei mitrale percutane, valvotomia chirurgicală pe cord închis, dar mai ales comisuroлиза digitală nu-și mai are justificare, deși în trecut a produs ameliorarea simptomelor la mulți bolnavi.

În prezența unor detalii ecocardiografice privind morfologia valvei mitrale, singurul procedeu acceptabil care poate restabili morfologia și funcția valvei mitrale „la vedere” este **valvuloplastia mitrală pe cord-deschis**. Nici un alt procedeu nu se poate adresa concomitent tuturor leziunilor aparatului valvular mitral (îngroșări uniforme sau localizate, comisuri sudate, aparat subvalvular îngroșat, scurtat, ascensionat la nivelul valvelor, calcificări localizate).

Procedeul chirurgical realizează:

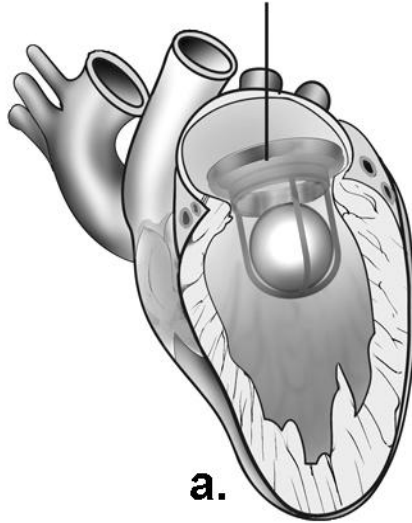
1. Deschiderea la vedere a comisurilor păstrând integritatea valvelor și cordaje tendinoase pe ambele versante ale valvelor,
2. Separarea cordajelor fuzionate, incizarea pilierilor aglutinați și ascensionați, rezecția în suprafață a zonelor îngroșate,
3. Aplicarea unor fire comisurale izolate - procedeul Wooler - sau aplicarea unui inel mitral de anuloplastie,
4. Testarea competenței valvei intraoperator.

Valvuloplastia mitrală pe cord-deschis în prezența unor modificări morfologice corectabile poate oferi o durată de funcționare îndelungată a valvei mitrale.

Cu acest procedeu chirurgical, în serii selecționate din centre cu experiență incluzând și bolnavi tineri, durata de viață a fost de 15 ani în 96%, fără complicații valvulare în 92% din cazuri (3). Leziunile reumatice, mai ales cele evolutive, pot avea rezultate mai puțin durabile.

În cazul neconcordanței datelor ecografice cu leziunile constatate intraoperator și simptomatologia bolnavului, procedeul proiectat preoperator poate fi convertit în **înlocuire valvulară mitrală** (Fig. 2,3).

Proteză cu bilă în poziție mitrală



Bioproteză în poziție mitrală

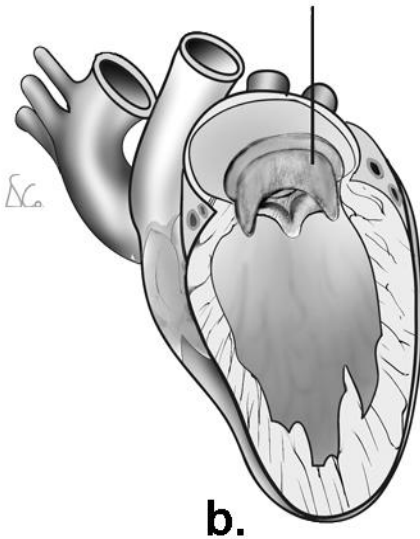


Fig.2 a. Proteză valvulară cu bilă (Starr Edwards) în poziție mitrală b. Bioproteză porcină în poziție mitrală (desene reproduse)

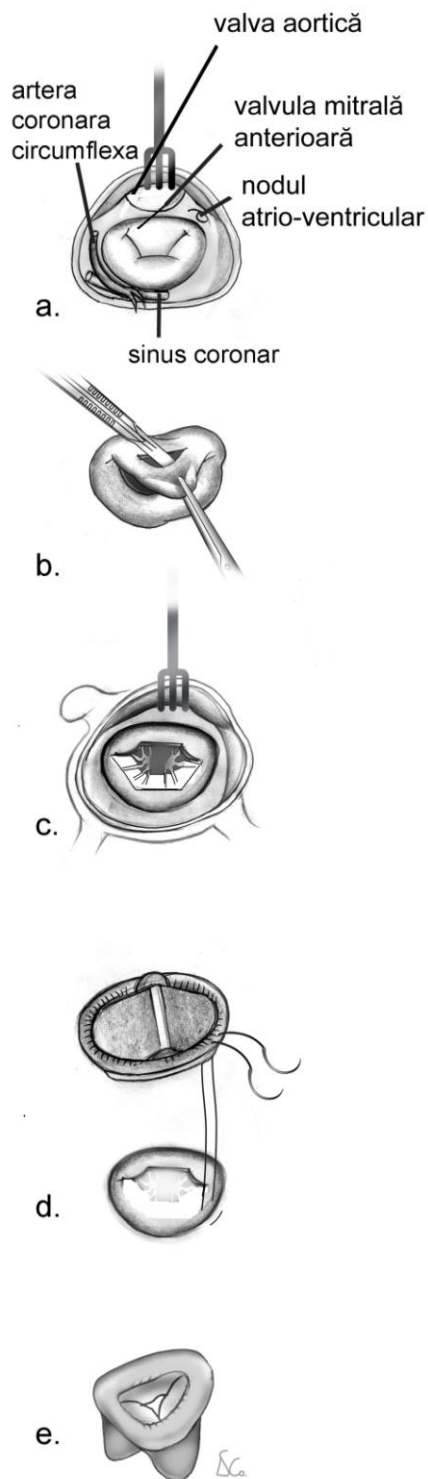


Fig.3 Înlocuirea valvei mitrale: a. raporturi anatomice ale valvei mitrale, b. excizia valvei mitrale, c. menținerea unor porțiuni de valvă pentru păstrarea continuității la pilieri, d. înlocuirea valvei mitrale cu proteză cu 2 valvule, e. bioproteză porcină pentru înlocuirea valvei mitrale.

Acest procedeu asigură eliminarea stenozei și dispariția simptomelor. Un studiu relativ recent (Euro Heart Survey, 2003) afirmă că în practica curentă în Europa, chirurgia valvei mitrale constă mai ales în înlocuire valvulară, iar comisurotomia pe cord-deschis este rareori efectuată (6 cit. de 2).

Principiile chirurgiei mitrale pe cord-deschis

Calea de acces este aleasă de operator (sternotomie mediană, toracotomie dreaptă sau stângă). În bypass cardiopulmonar total – circulație extracorporeală - cu hipotermie 33 grade Celsius, cu drenaj pe ambele vene cave și reinjectarea arterială aortică se oprește circulația coronară prin clamparea aortei ascendente. Se administrează sub presiune soluția de cardioplegie (cristaloidă sau cu sânge) pentru oprirea cordului și protecția miocardului în timpul stopului cardioplegic (decuplare electro-mecanică cu potasiu, răcire moderată, stabilizare de membrană). Administrarea se face intraaortic sau direct în arterele coronare. Drenajul cavităților stângi este asigurat de un cateter sub aspirație plasat în VS. Pe cord oprit se deschide AS orizontal la nivelul șanțului interatrial drept. Un acces mai facil este obținut în unele cazuri de accesul transeptal biatrial sau cel superior. În prezența aderențelor pericardice mai ales posterioare, eliberarea acestora „la vedere” facilitează mobilizarea valvei mitrale intraatrial stâng, spre operator.

Explorarea valvei mitrale este un moment crucial pentru decizia intraoperatorie de reconstrucție sau înlocuire a valvei. Se examinează și apreciază dimensiunile inelului mitral, aria valvulară, dimensiunile și pliabilitatea valvulelor anterioară și posterioară, starea comisurilor valvulare, cordajele tendinoase, pilierii mitrali - lungime, grosime, integritate anatomică. Decizia pentru reconstrucție conduce la aplicarea manevrelor descrise mai sus la valvuloplastia mitrală pe cord -deschis pentru SM, la care se pot adăuga manevrele de valvuloplastie utilizate la reconstrucția mitrală pentru insuficiență mitrală (Fig. 8, 9,10,11, și 12).

Procedeu operator se încheie cu verificarea dimensiunilor orificiului mitral și a deschiderii valvei (permeabilitate pentru 2 degete ale operatorului, >3,5 – 4 cm²), precum și testarea competenței valvei mitrale cu lichid sub presiune în VS, urmînd a fi verificată eco-

cardiografic TEE după suprimarea circulației extracorporeale în stabilitate hemodinamică.

Dacă decizia este în favoarea înlocuirii valvulare (Fig. 10,11, 12), atunci se excizează cele 2 valvule mitrale la 5 mm de inserție, se secționează cordajele tendinoase imediat deasupra mușchilor pilieri și se inseră o valvă artificială – proteză mecanică sau valvă biologică – prin sutură cu fir continuu întrerupt în 4 puncte cardinale cu fire izolate armate. Dimensionarea valvei precum și poziționarea acesteia sunt de asemenea momente operatorii importante ale procedurii. Manevre suplimentare pot fi necesare pentru asigurarea implantării valvei artificiale în condiții de funcționare adecvată în funcție de particularitățile anatomice ale cazului. Verificarea funcționalității valvei este de asemenea crucială pentru terminarea procedurii operator. Se închide AS prin sutură, se evacuează aerul din cavitățile cardiace, se suprimă clampajul aortic, se restabilește circulația coronară, se desăvârșește evacuarea aerului din cavitățile cardiace și după asigurarea reperfuziei adecvate a cordului (50% din perioada de stop cardiac sub drenajul cavităților stânga - ventul VS) se suprimă CEC și se reintroduce cordul în sarcină progresiv cu sau fără suport inotropic pentru stimularea contractilității.

Mortalitatea operatorie variază între 3 și 10% și se corelează cu vârsta, clasa funcțională NYHA, hipertensiunea pulmonară și prezența de leziuni coronariene. Durata de viață îndelungată este legată de vârstă, clasa funcțională, fibrilația atrială, hipertensiunea pulmonară, funcția VS preoperator și complicațiile legate de valvele artificiale utilizate - complicații trombo-embolice sau hemoragie, deteriorare structurală (2).

Grupul de lucru pentru tratamentul bolilor valvulare al Societății Europene de Cardiologie (2007) consideră valvotomia mitrală percutană – procedeu de cardiologie intervențională în care orificiul mitral stenozat este deschis cu balon de dilatare introdus percutanat, neoperator – ca procedeu de elecție la bolnavii simptomatici, cu SM semnificativă (arie valvulară >1,5 cm²) la care intervenția chirurgicală este contraindicată sau cu risc mare. Caracteristici anatomice favorabile ale valvei mitrale sunt necesare pentru reușita procedurii (2). Vârsta înaintată se adaugă factorilor de risc, iar calificarea cardiologului intervenționist și a instituției din care face parte trebuie luate în considerare. Contraindicațiile acestui procedeu constau în anatomie mitrală nefavorabilă, bolnavi asimptomatici, risc de tromb-

embolism (tromb AS, FA), calcificare valvulară, insuficiență mitrală asociată, leziuni valvulare și coronariene asociate.

Bolnavii asimptomatici cu semne de SM necesită evaluare periodică clinic și ecocardiografic pentru observarea evoluției bolii și prevenirea complicațiilor.

Bibliografie

1. Myers J.: Valvular Heart Disease în cartea „Medicine”.The National Medical Series for Independent Study. John Wiley & Sons, New York, Harval Publ. Co., Media, Pennsylvania,USA, 1986,p.28 – 31.
2. The Task Force on the Management of Valvular Heart Diseases of the European Society of Crdiology: Guidelines on the management of valvular heart diseases. Europ. Heart J. 2007, 28,230-268.
3. Chikwe Joanna, Beddow Emma, Glenville B., “Cardiothoracic Surgery. Oxford Specialist Handbooks in Surgery. Oxford University Press, 2006, 416-425.
4. Wilkins GT.,Weyman AE., Abascal VM.,Palacios IF.,: Percutaneous baloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables realted to outcome and the mechanism of dilatation Br. Heart J., 1988;60: 299-308.
5. lung B., Cormier B.,Ducimetier P.,Porte JM., Nallet O., Michel PL>, Acar J.,Vahanian A.,: Immediate results of percutaneous mitral commissurotomy. A prediction model on a series of 1514 patients. Circulation 1996; 94: 2124-2130.
6. lung B., Baron G., Butchard EG., Delahaye F., Gohlke-Barwolf C., Levang OW., Tornos P., Vanoverschelde JL.,Vermeer F., Boersma E., Ravaud P., Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular diseases in Europe: the Euro Heart

Survey on valvular heart diseases. Eur Heart J. 2003, 24, 1231-1242.