

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Π.Ε.Βάρδας, MD, PhD(London), FESC, FACC

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ
ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΟΛΠΩΝ ΚΑΙ
ΚΟΙΛΙΩΝ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΜΙΧΑΗΛ ΚΑΛΛΕΡΓΗΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2006

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ
ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΟΛΠΩΝ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΩΝ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΜΙΧΑΗΛ ΚΑΛΛΕΡΓΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

Επιβλέπων:

Καθηγητής Π. Ε. Βάρδας, MD, PhD (London), FESC, FACC

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής ΠαΓΝΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2006

Στους Γονείς μου

Μιχάλη Καλλέργη

Μαρίκα Καλλέργη...

Στη Φανή

Στη Μαρία

Στην Καλλιόπη...

Πρόλογος

Η ιατρική επιστήμη συνεχίζει να εξελίσσεται με ταχείς ρυθμούς, ανοίγοντας νέους ορίζοντες στην ανακάλυψη και δημιουργία ουσιών αλλά και προσφέροντας καινοτόμες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ακρογωνιαίο λίθο στην εξέλιξη των επιστημών και ιδιαίτερα της ιατρικής επιστήμης αποτελεί η έρευνα, η οποία μαζί με τη διδασκαλία πρέπει να εκφράζουν το διπλό ρόλο των Πανεπιστημιακών Ιδρυμάτων.

Στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, πέρα από το τεράστιο κλινικό έργο που επιτελείται καθημερινά, έχει διαμορφωθεί ένα ιδανικό ακαδημαϊκό και ερευνητικό περιβάλλον χάρις στην επίμονη και επίπονη προσπάθεια, στην επιστημονική προσήλωση και κυρίως στο όραμα και στο ανήσυχο ακαδημαϊκό πνεύμα του Διευθυντή της Κλινικής, Καθηγητή κ. Π. Ε. Βάρδα.

Αισθάνομαι ιδιαίτερη χαρά και τύχη που μέσα σε ένα τέτοιο περιβάλλον αναπτύσσονται και τα δικά μου επιστημονικά, κλινικά και ερευνητικά ενδιαφέροντα καθώς επίσης σχεδιάσθηκε και ολοκληρώθηκε η παρούσα διδακτορική διατριβή υπό την καθοδήγηση και επίβλεψη του Καθηγητή κ. Π. Ε. Βάρδα, του Επικ. Καθηγητή κ. Φ. Ι. Παρθενάκη και του Επικ. Καθηγητή κ. Ε. Γ. Μανιού, τους οποίους και ευχαριστώ θερμά.

Θεωρώ υποχρέωσή μου να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους συνέβαλαν με την επιστημονική, την υλική και την ανθρώπινη συμπαράστασή τους στη διεξαγωγή και ολοκλήρωση της παρούσας ερευνητικής μελέτης.

Αισθάνομαι ιδιαίτερα ευτυχής που μου δίνεται η ευκαιρία να εκφράσω τις ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στο Διευθυντή της Κλινικής, Καθηγητή κ. Π. Ε. Βάρδα, για την αμέριστη συμπαράσταση και καθοδήγησή

του τόσο κατά τη διάρκεια της παρούσας εργασίας όσο και γενικότερα στη μέχρι σήμερα σταδιοδρομία μου.

Ιδιαίτερως θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Επικ. Καθηγητή κ. Ε. Γ. Μανιό του οποίου η ερευνητική εμπειρία και η επιστημονική συμβολή σε όλα τα στάδια αυτής της εργασίας ήταν ιδιαίτερα καθοριστική. Περισσότερο, ωστόσο, τον ευχαριστώ διότι με τις συμβουλές και τις παραινέσεις του συνέβαλλε και συμβάλλει αποφασιστικά στη βελτίωση μου ως επιστήμονα και ως ανθρώπου.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τους αξιόλογους ερευνητές, συνάδελφους και φίλους κ.κ Ε.Μ. Κανουπάκη και Η.Ε. Μαυράκη των οποίων η συμβολή ήταν πολύτιμη και καθοριστική σε όλα τα στάδια εκπόνησης αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ, ακόμα, όλους τους αγαπητούς συναδέλφους και το νοσηλευτικό προσωπικό της Καρδιολογικής Κλινικής για τη συνεργασία και τη συμπαράστασή τους, καθώς επίσης και όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράσταση και κατανόησή της και να της εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου που με πολλή αγάπη στέκεται πλάι μου υποστηρίζοντας με κάθε τρόπο τις επιλογές μου.

Ελευθέριος Μιχαήλ Καλλέργης

Εισαγωγή – Σκοπός της Μελέτης

Έχει διαπιστωθεί ότι η ταχεία κολπική συχνότητα, όπως κατά τη διάρκεια ταχείας κολπικής βηματοδότησης ή κολπικής μαρμαρυγής, μεταβάλλει σημαντικά τις ηλεκτροφυσιολογικές και δομικές ιδιότητες του κολπικού μυοκαρδίου^{1,2,3}. Οι μεταβολές αυτές συνίστανται σε εκσεσημασμένη αύξηση του μεγέθους αριστερού και δεξιού κόλπου και παράταση της ενδοκολπικής αγωγής^{1,2,3}. Επιπρόσθετα παρατηρείται βράχυνση της κολπικής δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου και απώλεια της ιδιότητάς της να προσαρμόζεται στη συχνότητα^{1,2,3}.

Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αυξημένη καρδιακή συχνότητα είναι δυνατόν να επηρεάζει τις δομικές και ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες και των κοιλιών. Η ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση με συχνότητα 250 παλμών ανά λεπτό για χρονική διάρκεια τριών έως τεσσάρων εβδομάδων προκαλεί εκτεταμένη κοιλιακή αναδιαμόρφωση που εκδηλώνεται ως διάταση αμφοτέρων των κοιλιών και είναι αποτέλεσμα δομικών αλλαγών του μυοκαρδιακού ιστού⁴⁻¹⁰. Το δυναμικό ενέργειας των κοιλιακών μυοκυττάρων εμφανίζει μείωση του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης, μείωση της κλίσης ανόδου της φάσης μηδέν (0) και παράταση της επαναπόλωσης. Η παράταση του δυναμικού ενεργείας θεωρείται ότι οφείλεται αφενός στην ελάττωση εξόδου ιόντων ασβεστίου από τα μυοκαρδιακά κύτταρα ως αποτέλεσμα της μικρότερης χρονικής διάρκειας διάνοιξης των αντιστοίχων διαύλων^{1,9} και αφετέρου στην προς τα κάτω ρύθμιση των ρευμάτων I_{to} ^{1,10}.

Επιπλέον, η βραχυχρόνια ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση μπορεί επίσης να παρατείνει τη διάρκεια των δυναμικών ενεργείας. Έχει διαπιστωθεί

από πειραματικές μελέτες ότι η παροδική εφαρμογή μιας ταχείας κοιλιακής βηματοδοτικής συχνότητας επί ενός βραδέως ρυθμού παρατείνει το διάστημα QT, τη διάρκεια των κοιλιακών δυναμικών ενέργειας, την απόλυτη ανερέθιστη περίοδο και προάγει την εισαγωγή ριπιδιοειδούς ταχυκαρδίας (torsades de pointes). Οι αλλαγές αυτές μπορούν να προκληθούν ακόμη και με μιας ώρας ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση (μήκος κύκλου 500msec), παραμένουν τουλάχιστον για τρεις ώρες¹¹ και είναι ανιχνεύσιμες και σε μεμονωμένα κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα¹². Η διάρκεια και η συχνότητα της εφαρμοσθείσας ταχείας βηματοδότησης καθώς επίσης και η συχνότητα της προ βηματοδότησης βραδυκαρδίας, μεταβάλλει το βαθμό παράτασης της ανερέθιστης περιόδου της κοιλίας, χωρίς να επηρεάζεται από μεταβολές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, δεδομένου ότι παρατηρούνται και σε απονευρωμένη αριστερή κοιλία¹¹. Όπως και στην κολπική αναδιαμόρφωση, έτσι και στην κοιλιακή η βεραπαμίλη ελαττώνει μεν αλλά δεν εξαλείφει εντελώς τις αλλαγές στην κοιλιακή ανερεθιστότητα. Ωστόσο, η ανταπόκριση στη βεραπαμίλη καταδεικνύει ότι τουλάχιστο κατά ένα μέρος οι αλλαγές αυτές οφείλονται στην αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου¹¹. Ανάλογες μεταβολές βρέθηκαν σε απομονωμένα μυοκαρδιακά κύτταρα από το μέσο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας¹².

Είναι σημαντικό ότι τόσο η βραχεία όσο και η παρατεταμένη ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση φαίνεται να επιμηκύνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας της κοιλίας και την ανερεθιστότητά της, ενώ έχουν αντίθετα αποτελέσματα όταν εφαρμόζονται στον κόλπο, προκαλώντας βράχυνση της διάρκειας του κολπικού δυναμικού ενεργείας και της κολπικής ανερεθιστότητας¹³. Το γεγονός αυτό ενισχύει την πιθανότητα υπάρξεως

διαφορετικών ιοντικών μηχανισμών στις δύο αυτές κοιλότητες. Επιπλέον η βράχυνση της διάρκειας των κολπικών δυναμικών ενεργείας έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της ικανότητας προσαρμογής τους κατά τη διάρκεια ταχέων συχνοτήτων^{14,15,16} ενώ η ικανότητα αυτή διατηρείται στα κοιλιακά δυναμικά ενέργειας που επιμηκύνονται από βραχυχρόνια ταχεία βηματοδότηση^{11,12}.

Ως πιθανές κλινικές συσχετίσεις των παραπάνω πειραματικών ευρημάτων θα μπορούσαν να θεωρηθούν οι περιπτώσεις εμφάνισης ριπιδιοειδούς ταχυκαρδίας (torsades de pointes) οφειλόμενης στη δημιουργία μακρού QT διαστήματος, κατά την αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή που αντιμετωπίστηκε με κινιδίνη¹⁷ καθώς επίσης και η εμφάνιση της παραπάνω αρρυθμίας κατά την εγκατάσταση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού μετά από κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου με υψίσυχο ρεύμα (ablation)¹⁸ για την αντιμετώπιση ανθεκτικής στη φαρμακευτική αγωγή κολπική μαρμαρυγή, πιθανότατα ως αποτέλεσμα της αιφνίδιας ελάττωσης της συχνότητας.

Είναι σημαντικό ότι τα παραπάνω ευρήματα, που αναφέρονται στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση της κοιλίας ως αποτέλεσμα ταχείας κοιλιακής βηματοδότησης, δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς στους ανθρώπους. Δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία επαρκή στοιχεία που να αφορούν τις επιδράσεις της καρδιακής συχνότητας στο δυναμικό ενέργειας, στην ανερέθιστη περίοδο και στις άλλες ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κοιλιών με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την ηλεκτρική κοιλιακή αναδιαμόρφωση που πιθανόν να συμβαίνει σε καταστάσεις που συνδυάζονται με ταχεία ή βραδεία κοιλιακή συχνότητα, με συνεχή μεταβολή του κοιλιακού

μήκους κύκλου όπως η κολπική μαρμαρυγή καθώς και μετά την αποκατάσταση αυτής.

Πρωταρχικός, επομένως, σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση και μελέτη σε ανθρώπους των ηλεκτροφυσιολογικών μεταβολών που συμβαίνουν στο ανθρώπινο κοιλιακό μυοκάρδιο κατά τη διάρκεια εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής και μετά την αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού. Παράλληλα θα μελετηθούν ανάλογες ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές του κολπικού μυοκαρδίου και θα συγκριθούν με αυτές του κοιλιακού.

Βιβλιογραφία

1. Arif Elvan, MD, Hemanth Ramanna, MD, et al: New insights into the Pathophysiology and treatment of Atrial Fibrillation. *Am. Coll. Of Cardiology* 1999 (Review May/june) : 11-14
2. Maurits A. Allessie, MD.,PH.D.: Atrial Electrophysiologic Remodeling: Another Vicious Circle?: *J Cardiovas Electrophysiol* Dec 1998;Vol 9: 1378-1393
3. Maurits C.E.F. Wijffels, M.D.,PH.D.:The natural history of atrial fibrillation: What is the role of atrial remodeling and what can we learn from the atrial defibrillator?*J Cardiovas Electrophysiol.*: Sep 1999;Vol 10: 1210-1213
4. Spinale FG, Bishop SP: Myocardial remodeling with the development of tachycardia induced heart failure. In Spinale FC: *Pathophysiology oh tachycardia induced heart failure. Futura publishing Co., Inc.,Armonc, N.Y. 1996;61-87*
5. Spinale FG: Myocyte contractile processes with the development of tachycardia induced heart failure. In Spinale FC: *Pathophysiology oh tachycardia induced heart failure. Futura publishing Co., Inc.,Armonc, N.Y. 1996;89-123*
6. Kajstura J, Zhang X, Liu Y, et al: The cellural basis of pacing induced dilated cardiomyopathy : Myocyte cell loss and myocyte cellural reactive hypertrophy.*Circulation* 1995;92:2306-2317
7. Eble DM, Spinale FG: Effects of chronic supraventricular tachycardia on contractile and non-contractile mRNA expression: Relation to

- changes in myocyte structure and function. *Am.J. Physiol* 1995;268:H2426-H2439
8. Williams RE, Cass DA Kawagoe Y, et al: Endomyocardial gene expression during the development of pacing tachycardia induced heart failure in the dog. *Circ Res* 1994;75:615-623
 9. Mukherjee R Hewett KW , Spinale FG: Myocyte electrophysiological properties following the development of supraventricular tachycardia induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1333-1348
 10. Kaab S, Nuss HB, Chiamvimonvat N, et al: Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing induced heart failure. *Circ Res* 1999;78:262-273
 11. Satoh T, Zipes DP: Rapid rates during bradycardia pacing prolong ventricular refractoriness and facilitate ventricular tachycardia induction with calcium in dogs. *Circulation* 1996;94:217-227
 12. Rubart M, Zipes DP: Transient tachycardia superimposed on bradycardia prolongs repolarization in isolated canine ventricular myocytes (Abstract) *J Am Coll Cardiol* 1997;29(Suppl A): 62A
 13. Douglas P. Zipes, M.D.: Atrial Fibrillation: From Cell to Bedside. *J Cardiovas Electrophysiol*, Aug 1997;8:927-938
 14. Wijffels MCEF, Kirchof CJHJ, Dorland R et al: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation : A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968
 15. Elvan A, Wylie K, Zipes DP: Pacing induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. *Circulation* 1996; 94:2953-2960

16. Elvan A, Huang X, et al: Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin43 in dogs. *Circulation* 1997
17. Roden DM, Wosely RL, Primm RK: Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: Implications for patient care. *Am Heart J* 1986; 111:1088-1093
18. Brandt RR, Shen W-K: Bradycardia-induced polymorphic ventricular tachycardia after atrioventricular junction ablation for sinus tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:630-633

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ
ΣΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΟΛΠΩΝ
ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΩΝ»**

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Κολπική Μαρμαρυγή: Επιδημιολογία, Ταξινόμηση, Κλινικές Εκδηλώσεις

1.1 Ορισμός

Η κολπική μαρμαρυγή ανήκει στις υπερκοιλιακές αρρυθμίες και χαρακτηρίζεται από πλήρη αποδιοργάνωση και αποσυντονισμό της κολπικής διέγερσης με επακόλουθο την εξασθένηση της μηχανικής λειτουργίας των κόλπων.^{1,2} Ηλεκτροκαρδιογραφικά αναγνωρίζεται από την απουσία κυμάτων P και την παρουσία μικρών άρρυθμων διακυμάνσεων της ισοηλεκτρικής γραμμής ποικίλου μεγέθους και μορφολογίας που ονομάζονται κύματα f και έχουν συχνότητα 350 έως 600 το λεπτό.¹⁻³ Η κοιλιακή ανταπόκριση είναι έκδηλα άρρυθμη και σε ασθενείς με φυσιολογική κολποκοιλιακή αγωγή και χωρίς φαρμακευτική αγωγή έχει συχνότητα μεταξύ 100 και 160 συστολών το λεπτό.¹⁻³

1.2 Επιδημιολογία

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί την πλέον συχνή εμμένουσα κλινική αρρυθμία, ο επιπολασμός της οποίας αυξάνει με τη γήρανση του πληθυσμού. Συχνά συσχετίζεται με την παρουσία οργανικής καρδιοπάθειας αν και είναι δυνατόν να συμβεί απουσία ανιχνεύσιμης καρδιακής διαταραχής.

1.2.1 Επιπολασμός

Ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής υπολογίζεται στο 0,4% του γενικού πληθυσμού και αυξάνεται με την ηλικία.⁴ Μελέτες εκτιμούν ότι η κολπική μαρμαρυγή ανευρίσκεται σε ποσοστό 1% των ατόμων ηλικίας <60

ετών και σε ποσοστό άνω του 5% σε ασθενείς ηλικίας >69 ετών.⁵⁻⁷ Η συχνότητά της είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή βαλβιδική νόσο και αυξάνεται με τη σοβαρότητα της διαταραχής.⁵⁻⁷

1.2.2 Επίπτωση

Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής σχεδόν διπλασιάζεται με κάθε δεκαετία ενηλίκου ζωής κυμαινόμενη από 2 ή 3 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άτομα ανά έτος μεταξύ των ηλικιών 55 και 64 ετών, σε 35 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άτομα ανά έτος για άτομα μεγαλύτερα των 85 ετών.³ Στη μελέτη Framingham, η συνολική πιθανότητα ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής σε διάστημα δύο δεκαετιών σε ασθενείς άνω των 30 ετών ήταν 2%.⁸ Στην ίδια μελέτη το 20,6% των ανδρών που εμφάνισε κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια των 38 ετών παρακολούθησης είχε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά την είσοδο στη μελέτη έναντι 3,2% των ανδρών χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τις γυναίκες της μελέτης ήταν 26% και 2,9% αντίστοιχα.⁸

1.3 Πρόγνωση

Η κολπική μαρμαρυγή έχει σημαντική επίδραση στη νοσηρότητα και θνητότητα του πληθυσμού και είναι υπεύθυνη για το ένα τρίτο περίπου των νοσηλειών εξαιτίας διαταραχών του καρδιακού ρυθμού.

Η συχνότητα των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων υπολογίζεται περίπου στο 5% ετησίως στους ασθενείς με μη ρευματικής αρχής κολπική μαρμαρυγή, 2 έως 7 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη συχνότητα μεταξύ ατόμων χωρίς κολπική μαρμαρυγή.^{3,5,6,9} Ένα στα έξι αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια συμβαίνει σε ασθενείς με κολπική

μαρμαρυγή.¹⁰ Η συχνότητα της εγκεφαλικής ισχαιμίας που συσχετίζεται με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή εκτιμάται ακόμα υψηλότερη, πάνω από 7% ετησίως αν συνυπολογιστούν οι παροδικές ισχαιμικές κρίσεις και οι κλινικά σιωπηρές περιπτώσεις που αποκαλύπτονται ακτινολογικά.^{8.11-14}

Στους ασθενείς με ρευματικής αρχής κολπική μαρμαρυγή ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου είναι ακόμα μεγαλύτερος, περίπου κατά 17 φορές συγκριτικά με τα άτομα χωρίς την αρρυθμία με βάση τα στοιχεία της μελέτης Framingham.¹⁵

Η θνητότητα των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή είναι περίπου διπλάσια της θνητότητας των ασθενών με φλεβοκομβικό ρυθμό και συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της υποκείμενης καρδιακής νόσου.^{5.16.17} Παρόλο που στην καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχουν μελέτες που αμφισβητούν την κολπική μαρμαρυγή ως ανεξάρτητο δείκτη αυξημένης θνητότητας, οι μεγαλύτερες απ' αυτές υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υπερκοιλιακές αρρυθμίες γενικά και κολπική μαρμαρυγή ειδικότερα έχουν αυξημένη συχνότητα επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, αυξημένη συχνότητα νοσηλειών και αυξημένη θνητότητα.¹⁸ Επιπλέον η εγκατάσταση κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια επιφέρει μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, μείωση της ικανότητας άσκησης και ασκεί σημαντική επίδραση στην πρόοδο του συνδρόμου.¹⁸

1.4 Ταξινόμηση

Η κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα ετερογενή κλινική παρουσία, εμφανιζόμενη παρουσία ή απουσία ανιχνεύσιμης καρδιακής νόσου με ή χωρίς συμπτώματα. Διάφορα συστήματα ταξινόμησης της κολπικής μαρμαρυγής έχουν κατά καιρούς προταθεί βασιζόμενα σε

ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά, σε επικαρδιακές ή ενδοκαρδιακές καταγραφές της κολπικής δραστηριότητας, ή στην αιτιολογία της αρρυθμίας.

Ένα επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής ενδέχεται να αυτοπεριορίζεται ή να απαιτεί ιατρική παρέμβαση προκειμένου να τερματιστεί. Με την πάροδο του χρόνου η μορφή της αρρυθμίας είναι δυνατόν να προσδιορίζεται με βάση τον αριθμό των επεισοδίων, τη διάρκεια της, τη συχνότητα, τον τρόπο έναρξης, τους πιθανούς πυροδοτικούς παράγοντες και την ανταπόκριση στη θεραπεία, αν και αυτά τα χαρακτηριστικά είναι αδύνατον να διακριθούν κατά την πρώτη διάγνωση της αρρυθμίας. Αν και τα χαρακτηριστικά της αρρυθμίας μεταβάλλονται με το χρόνο είναι ιδιαίτερα χρήσιμος ο χαρακτηρισμός της σε μια δεδομένη κλινική στιγμή.

Από τις πλέον χρήσιμες κλινικές ταξινομήσεις της κολπικής μαρμαρυγής είναι αυτή που τη διακρίνει σε παροξυσμική, εμμένουσα και μόνιμη. Στην κλινική πράξη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη η αναγνώριση και διαφοροποίηση ενός πρωτοεμφανιζομένου επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής, η παρουσία συμπτωμάτων, εάν αυτοπεριορίζεται, διατηρώντας την αβεβαιότητα σχετικά με τη διάρκεια του επεισοδίου και την ύπαρξη μη ανιχνεύσιμων επεισοδίων στο παρελθόν.

Όταν ένας ασθενής έχει δύο ή περισσότερα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής η αρρυθμία χαρακτηρίζεται υποτροπιάζουσα. Εάν η αρρυθμία σταματά αυτόματα χαρακτηρίζεται παροξυσμική και συνήθως διαρκεί δευτερόλεπτα έως ώρες (συνήθως <24 ώρες) και σπανιότερα ημέρες (έως 7 ημέρες). Η κολπική μαρμαρυγή που δε σταματά αυτόματα, διαρκεί περισσότερο από 7 ημέρες και απαιτεί φαρμακευτική ή ηλεκτρική καρδιομετατροπή καλείται εμμένουσα και είτε αποτελεί πρώτη εκδήλωση της

αρρυθμίας ή είναι η εξέλιξη υποτροπών παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Στην ίδια κατηγορία ταξινομούνται και περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής μεγάλης διάρκειας όταν δεν έχει επιχειρηθεί ή αντεδείκνυται καρδιομετροπή και συνήθως καταλήγουν σε μόνιμη κολπική μαρμαρυγή. Μόνιμη χαρακτηρίζεται η κολπική μαρμαρυγή όταν δεν είναι εφικτός ο τερματισμός της.

Όταν η κολπική μαρμαρυγή εμφανίζεται στα πλαίσια μιας οξείας και αναστρέψιμης κατάστασης όπως ο υπερθυρεοειδισμός, η περικαρδίτιδα, η μυοκαρδίτιδα, οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η πνευμονική εμβολή, χαρακτηρίζεται δευτεροπαθής και η αντιμετώπιση της υποκείμενης διαταραχής οδηγεί στην εξάλειψη της αρρυθμίας.

Ο όρος «μονήρης» (lone) κολπική μαρμαρυγή χρησιμοποιείται όταν η αρρυθμία εμφανίζεται σε νέα άτομα (κάτω των 60 ετών), χωρίς κλινικές και ηχοκαρδιογραφικές ενδείξεις καρδιοπνευμονικής νόσου.¹⁹ Η πρόγνωση στις περιπτώσεις αυτές, αναφορικά με τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και τη θνητότητα, είναι εξαιρετή. Η μορφή αυτή διαφέρει από την ιδιοπαθή κολπική μαρμαρυγή με βάση τα κριτήρια της ηλικίας και της απουσίας καρδιαγγειακής παθολογίας.

1.5 Αίτια και Κλινικές Εκδηλώσεις

Η κολπική μαρμαρυγή όχι σπάνια συσχετίζεται με παροδικές, οξείες καταστάσεις όπως η λήψη αλκοόλ, οι χειρουργικές επεμβάσεις, η ηλεκτροπληξία, το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, η μυοκαρδίτιδα, η περικαρδίτιδα, η πνευμονική εμβολή και άλλες πνευμονικές νόσοι, ο υπερθυρεοειδισμός και άλλες μεταβολικές διαταραχές. Στις συνθήκες αυτές, η

επιτυχής θεραπεία των υποκειμένων διαταραχών εξαλείφει την κολπική μαρμαρυγή.

1.5.1 Κολπική Μαρμαρυγή Απουσία Καρδιακής Νόσου

Είναι γεγονός ότι περίπου το 30 με 40% των παροξυσμικών και το 20 με 25% των εμμενουσών περιπτώσεων κολπικής μαρμαρυγής συμβαίνουν σε νέα άτομα χωρίς ανιχνεύσιμη υποκείμενη αιτία και χαρακτηρίζεται μονήρης.^{20,21} Η αρρυθμία αυτή είναι δυνατόν να εμφανίζεται ως μεμονωμένη ή να προσλαμβάνει οικογενή μορφή αν και δεν μπορεί να αποκλεισθεί η εμφάνιση υποκείμενης νόσου με το πέρασμα του χρόνου.

1.5.2 Κολπική Μαρμαρυγή Παρουσία Καρδιακής Νόσου

Συχνά η κολπική μαρμαρυγή συσχετίζεται με την παρουσία καρδιαγγειακών διαταραχών όπως είναι η βαλβιδική καρδιοπάθεια (συχνότερα η νόσος της μιτροειδούς βαλβίδας), η στεφανιαία νόσος και η υπέρταση ιδιαίτερα μετά την ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, η αρρυθμία αυτή ανευρίσκεται συχνά σε ασθενείς με διατακτική ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και συγγενείς καρδιοπάθειες, ιδιαίτερα σε ελλείμματα του μεσοκολπικού διαφράγματος. Άλλες αιτίες κολπικής μαρμαρυγής θεωρούνται η περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, οι καρδιακοί όγκοι, η συμπιεστική περικαρδίτιδα, η χρόνια πνευμονική καρδιά και η ιδιοπαθής διάταση του δεξιού κόλπου. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς με διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο εμφανίζουν συχνά κολπική μαρμαρυγή χωρίς να έχει καθορισθεί η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων.

1.5.3 Νευρογενής Κολπική Μαρμαρυγή

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα ενδεχομένως πυροδοτεί την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής, σε ασθενείς με προδιάθεση, μέσω αυξημένου

παρασυμπαθητικού ή συμπαθητικού τόνου. Αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν κολπική μαρμαρυγή σε περιόδους ενισχυμένης συμπαθητικής ή παρασυμπαθητικής διέγερσης.

Η βαγοτονική κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται από α) ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα στους άνδρες, β) αρχική εμφάνιση μεταξύ 40 και 50 ετών, γ) μικρή τάση εξέλιξης σε μόνιμη, δ) απουσία υποκείμενης νόσου, ε) εμφάνιση τη νύχτα, κατά την ανάπαυση, μετά το φαγητό ή μετά την κατανάλωση αλκοόλ και στ) το ότι προηγείται προοδευτική βραδυκαρδία.²² Επειδή η καρδιακή ανταπόκριση είναι σχετικά βραδεία οι περισσότεροι ασθενείς παραπονιούνται για την παρουσία ακανόνιστου ρυθμού παρά για δύσπνοια, ζάλη ή λιποθυμία. Η χορήγηση σε αυτούς τους ασθενείς δακτυλίτιδας ή φαρμάκων που αποκλείουν το αδρενεργικό σύστημα ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα αυτής της μορφής της αρρυθμίας.

Οι περισσότεροι ασθενείς με αδρενεργική κολπική μαρμαρυγή είναι κάτω των 50 ετών χωρίς υποκείμενη δομική καρδιακή νόσο. Γενικά η μορφή αυτή έχει τα ακόλουθα ιδιαίτερα γνωρίσματα : α) μικρότερη επίπτωση από τη βαγοτονική, β) εμφάνιση κατά τη διάρκεια της ημέρας, γ) η άσκηση και η συναισθηματική φόρτιση αποτελούν προκλητικούς παράγοντες, δ) πολυουρία, ε) η έναρξη της συσχετίζεται με μια συγκεκριμένη φλεβοκομβική συχνότητα για κάθε ασθενή, στ) απουσία διαφορών φύλου.²² Οι αποκλειστές των β αδρενεργικών υποδοχέων αποτελούν τη θεραπεία εκλογής.

1.5.4 Κλινικές Εκδηλώσεις

A. Αιμοδυναμικές Επιδράσεις

Η αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή είναι δυνατόν να επηρεασθεί από την απώλεια της κολπικής συνεισφοράς στην

κοιλιακή πλήρωση, την εντελώς άρρυθμη κοιλιακή ανταπόκριση και την αδόκιμα υψηλή καρδιακή συχνότητα.

Η απουσία οργανωμένης μηχανικής κολπικής δραστηριότητας μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία. Η ακανόνιστη κοιλιακή ανταπόκριση συχνά συμβάλλει στην αιμοδυναμική επιδείνωση των ασθενών.²³ Πειραματικά δεδομένα αλλά και στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους καταδεικνύουν ότι η συνεχής μεταβολή του καρδιακού μήκους κύκλου συσχετίζεται και επιφέρει μείωση της καρδιακής παροχής.^{23,24} Παράλληλα φαίνεται να προκαλείται και ανεπάρκεια μιτροειδούς.^{23,24} Επιπλέον η μυοκαρδιακή συσταλτικότητα εμφανίζει κυκλικές αυξομειώσεις ανάλογες των μεταβολών του καρδιακού μήκους κύκλου κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής.^{23,24}

Τέλος, η σταθερά αυξημένη κοιλιακή συχνότητα θα μπορούσε να προκαλέσει διάχυτη κοιλιακή δυσλειτουργία και διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια.^{2,25} Η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού ή ο έλεγχος της κοιλιακής ανταπόκρισης συχνά οδηγεί σε βελτίωση ή και πλήρη αναστροφή της κοιλιακής δυσλειτουργίας.

B. Συμπτώματα

Η κολπική μαρμαρυγή είναι συμπτωματική ή ασυμπτωματική ακόμα και στον ίδιο άρρωστο. Μερικοί ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα, ενώ άλλοι εμφανίζουν σοβαρά συμπτώματα κυρίως κατά την έναρξη της αρρυθμίας.

Αν και η επιδείνωση προϋπαρχούσης καρδιακής ανεπάρκειας ή μια εμβολική επιπλοκή είναι δυνατόν να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση κολπικής μαρμαρυγής, συνήθως οι ασθενείς αναφέρουν αίσθημα παλμών,

πόνος στο στήθος, δύσπνοια, κόπωση, ζάλη, συγκοπή. Η απελευθέρωση νατριουρητικών πεπτιδών προκαλεί πολυουρία. Η νοητική λειτουργία των ηλικιωμένων ασθενών με κολπική μαρμαρυγή συχνά είναι εξασθενημένη είτε εξαιτίας υποτροπιαζόντων εμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων, είτε εξαιτίας εγκεφαλικής υποαιμάτωσης. Η παρουσία και σοβαρότητα των συμπτωμάτων ποικίλει και εξαρτάται από τη κοιλιακή συχνότητα, τη λειτουργική κατάσταση, τη συνύπαρξη νοσηρών καταστάσεων και τη διάρκεια της αρρυθμίας.

Βιβλιογραφία

1. Bellet S. Clinical Disorders of the Heart Beat. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.
2. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: Topol ES, editor. Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1998:1827–61.
3. Falk, R.H. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1067-1078.
4. Ostranderld JR, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1965;31:888 –98.
5. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation [published erratum appears in *Lancet* 1987;1:878]. *Lancet* 1987;1:526 –9.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22: 983–8.
7. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236–41.
8. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840–4.
9. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;154: 2254]. *Arch Intern Med* 1994;154:1449 –57.

10. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131: 688–95.
11. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340–4. 12.
12. Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1988;19: 955–7.
13. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation* 1991;84:527–39.
14. Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987;18:1098 –100.
15. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study. *Neurology* 1978;28:973–7.
16. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389 –96.
17. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98: 476–84.

18. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91:2-8.
19. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669 –74.
20. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al., for the College of French Cardiologists. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *Circulation* 1999;99:3028 – 35.
21. Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, et al. Double-blind placebocontrolled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99:2765–70.
22. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. New York: Raven Press, 1992:109 –25. 23.
23. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039–45.
24. Brookes CI, White PA, Staples M, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998;98:1762– 8.
25. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of

a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588 – 95.

Κεφάλαιο 2

Παθοφυσιολογία και Μηχανισμοί Κολπικής Μαρμαρυγής

2.1 Εισαγωγή

Η κολπική μαρμαρυγή συμβαίνει συχνά παρουσία καρδιακής ή μη καρδιακής νόσου.¹ Η υπέρτασική, η βαλβιδική και η ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελούν το υπόστρωμα των περισσότερων περιπτώσεων κολπικής μαρμαρυγής.¹ Η ιδιοπαθής κολπική μαρμαρυγή ευθύνεται για το 15 % των περιπτώσεων της αρρυθμίας ενώ η οικογενής μορφή, αν και καλά τεκμηριωμένη συναντάται σπάνια.¹

Η παθογένεια της κολπικής μαρμαρυγής φαίνεται να περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ πυροδοτικών παραγόντων, συχνά με τη μορφή ταχέως εκφορτιζομένων εκτόπων εστιών στην περιοχή των πνευμονικών φλεβών και παθολογικού κολπικού υποστρώματος ικανού να διατηρήσει την αρρυθμία.^{1,2} Αν και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων κολπικής μαρμαρυγής η παρουσία δομικών διαταραχών της καρδιάς βοηθά στην κατανόηση των μηχανισμών της αρρυθμίας, η παθογένεια της στα άτομα με φαινομενικά φυσιολογική καρδιά δεν είναι εύκολα κατανοητή.^{1,2} Παρά την ύπαρξη σημαντικής αλληλοκάλυψης, οι πυροδοτικές εστίες των πνευμονικών φλεβών πιστεύεται ότι έχουν τον κυρίαρχο ρόλο σε νέους ασθενείς με φυσιολογικές καρδιές και βραχείς παροξυσμούς κολπικής μαρμαρυγής ενώ το παθολογικό κολπικό μυοκάρδιο κατέχει κυρίαρχη θέση στους ασθενείς με δομική καρδιοπάθεια και εμμένουσα ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή.^{1,2}

2.2 Εστίες Πυροδότησης Κολπικής Μαρμαρυγής

Είναι πλέον γνωστό ότι εστίες που εντοπίζονται σε μυικές αύλακες και εκτείνονται από τον αριστερό κόλπο εντός της αρχής των πνευμονικών φλεβών παίζουν κρίσιμο ρόλο στην έναρξη της κολπικής μαρμαρυγής σε ανθρώπους.³ Λιγότερο συχνά η κολπική μαρμαρυγή είναι το αποτέλεσμα έκτοπης δραστηριότητας που προέρχεται από ανάλογες μυικές δεσμίδες στην περιοχή της άνω κοίλης φλέβας, του συνδέσμου του Marshall ή άλλων τμημάτων του δεξιού και του αριστερού κόλπου.^{1,2} Η έναρξη της κολπικής μαρμαρυγής από ταχέως εκφορτιζόμενες εστίες έχει αποδειχθεί τόσο σε ασθενείς με δομικά φυσιολογικές καρδιές όσο και κατά την υποτροπή μετά από ηλεκτρική καρδιομετατροπή εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής, παρουσία ή απουσία δομικής καρδιοπάθειας.⁴

Δεν έχουν ωστόσο πλήρως διευκρινισθεί οι μηχανισμοί παραγωγής έκτοπης δραστηριότητας από τις προαναφερόμενες εστίες ούτε και ο ακριβής μηχανισμός έναρξης της κολπικής μαρμαρυγής από αυτήν την ταχεία ηλεκτρική δραστηριότητα. Ο αυξημένος αυτοματισμός, η πυροδοτούμενη δραστηριότητα και η μικρο-επανείσοδος έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί της γένεσης ταχείας ηλεκτρικής δραστηριότητας από τις έκτοπες εστίες.^{1,2} Επιπλέον, μεταβολές του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την έναρξη των παροξυσμών της αρρυθμίας, με τη μορφή αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας που μεταπίπτει απότομα σε παρασυμπαθητική επικράτηση, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί.⁵

2.3 Ιστικό Υπόστρωμα

Οι κόλποι των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή εμφανίζουν δομικές ανωμαλίες πέρα αυτών που οφείλονται στη συχνά συνυπάρχουσα καρδιακή

νόσο.^{1,2} Ιστολογικές μελέτες έχουν αποδείξει την παρουσία περιοχικών ινώσεων με την εναπόθεση αυξημένου αριθμού φυσιολογικών και παθολογικών ινών στις οποίες οφείλεται πιθανά και η παρατηρούμενη ανομοιογένεια της κολπικής ανερεθιστότητας.^{1,2} Η ίνωση και λιπώδης διήθηση, που επηρεάζουν και τη λειτουργία του φλεβοκόμβου, είναι πιθανότατα το αποτέλεσμα μιας δύσκολα ανιχνεύσιμης φλεγμονώδους ή εκφυλιστικής διαδικασίας.^{1,2}

Η εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών κυματιδίων διέγερσης που διαδίδονται γύρω από το κολπικό μυοκάρδιο.^{1,2} Παρατηρείται, ωστόσο, αξιοσημείωτη ποικιλία στις μορφές και μοντέλα ενεργοποίησης τόσο μεταξύ ασθενών όσο και μεταξύ των δύο κόλπων του ίδιου ασθενούς. Η διαιώνιση της κολπικής μαρμαρυγής διευκολύνεται από την ανάπτυξη ή παρουσία παθολογικού δομικού κολπικού ιστικού υποστρώματος ικανού να διατηρήσει και να συντηρήσει την αρρυθμία.⁶ Ο αριθμός των ελικοειδών κυματιδίων που μπορούν να συνυπάρξουν καθορίζει τη σταθερότητα της κολπικής μαρμαρυγής.^{7,8} Η επανείσοδος εντός του κολπικού μυοκαρδίου ευνοείται από τη μείωση της ταχύτητας αγωγής των διεγέρσεων και από τη βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου.^{1,2} Η διασπορά της ανερεθιστότητας, που όπως και οι προαναφερθείσες ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές έχουν διαπιστωθεί σε πειραματικές και μελέτες ανθρώπων, συμβάλει περαιτέρω στην αρρυθμιογένεση.^{1,2}

Η θεωρία των πολλαπλών ηλεκτρικών κυματιδίων διατυπώθηκε από το Moe και τους συνεργάτες του.⁹ Σύμφωνα με αυτήν ο διαχωρισμός των κυματιδίων καθώς διαδίδονται στο κολπικό μυοκάρδιο οδηγεί στη γένεση

αυτόδιδιωνιζομένων θυγατρικών κυματιδίων, των οποίων ο αριθμός εξαρτάται από την ανερέθιστη περίοδο, τη μάζα και την ταχύτητα αγωγής σε διάφορα σημεία του κόλπου. Μια αυξημένη κολπική μάζα με βραχεία ανερέθιστη περίοδο και βραδεία αγωγή «φιλοξενεί» αυξημένο αριθμό κυματιδίων ευνοώντας τη συντήρηση και διαιώνιση της αρρυθμίας.

2.4 Ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση

Η κολπική μαρμαρυγή είναι δυνατόν να προκαλέσει προοδευτικές μεταβολές στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κόλπων, όπως βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου, που ευνοούν τη διαιώνιση της αρρυθμίας.^{1,2} Πειραματικές εργασίες και μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι οι μεταβολές αυτές καθώς και αλλαγές στη λειτουργία των ιοντικών καναλιών συμβαίνουν εντός λεπτών από την έναρξη της αρρυθμίας και μέσα στις πρώτες 24 ώρες έχει προκληθεί σημαντική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση που ευνοεί τη διατήρηση της.^{1,2} Η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού οδηγεί σε αναστροφή της αναδιαμόρφωσης.^{1,2,10} Οι συχνές υποτροπές κολπικής μαρμαρυγής οδηγούν σταδιακά σε επιδείνωση της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης και μονιμοποίηση της αρρυθμίας. Επίσης, η χρονική διάρκεια ενός επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής που ανατάχθηκε ηλεκτρικά είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της διατήρησης φλεβοκομβικού ρυθμού.^{11,12} Επιπλέον υπάρχει αυξημένη πιθανότητα υποτροπής της αρρυθμίας κατά τις πρώτες ημέρες μετά την ανάταξη της.^{11,12} Παρόλο που οι ηλεκτρικές μεταβολές που προκαλεί η κολπική μαρμαρυγή φαίνεται να υποχωρούν μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού ίσως αυτό να μη συμβαίνει μετά από ιδιαίτερα παρατεταμένες περιόδους αρρυθμίας με

αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού.¹³

Βιβλιογραφία

1. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118–50.
2. Vias Markides and Richard J Schilling. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment *Heart* 2003;89;939-943
3. Haossaguerre M, Jaos P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–66.
4. Lau CP, Tse HF, Ayers GM. Defibrillation-guided radiofrequency ablation of atrial fibrillation secondary to an atrial focus. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1217–26.
5. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105:2753–9.
6. Allesie MA, Lammers WJEP, Smeets JRLM, et al. Total mapping of atrial excitation during acetylcholine-induced atrial flutter and fibrillation in the isolated canine heart. In: *Kulbertus HE, Olsson SB, Schlepper M,*

- eds. *Atrial fibrillation*. Molndal, Sweden: Lindgren and Soner, 1982:44–62.
7. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977;41:9–18.
 8. Schilling RJ, Kadish AH, Peters NS, et al. Endocardial mapping of atrial fibrillation in the human right atrium using a non-contact catheter. *Eur Heart J* 2000;21:550–64.
 9. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58:59–70
 10. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954–68.
 11. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:167–73.
 12. Pandozi C, Bianconi L, Villani M, et al. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:2860–5.
 13. Rodriguez LM, Timmermans C, Wellens HJ. Are electrophysiological changes induced by longer lasting atrial fibrillation reversible?: observations using the atrial defibrillator. *Circulation* 1999;100:113–6.

Κεφάλαιο 3

Ηλεκτροφυσιολογική Καρδιακή Αναδιαμόρφωση και Καρδιακή Συχνότητα

3.1 Εισαγωγή

Η μυοκαρδιακή βλάβη ως αποτέλεσμα εμφράγματος ή φλεγμονής είναι γνωστό ότι προκαλεί εκτεταμένη καρδιακή αναδιαμόρφωση. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ταχείες καρδιακές συχνότητες οδηγούν επίσης σε αλλαγές της καρδιακής δομής και λειτουργίας.¹ Η ταχεία εξάλλου διέγερση ενός φυσιολογικού μυοκαρδίου είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αναστρέψιμη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.²

3.2 Ηλεκτροφυσιολογική Αναδιαμόρφωση των Κοιλιών

3.2.1 Η Επίδραση Παρατεταμένης Ταχυκαρδίας

Η εφαρμογή ταχέων βηματοδοτικών ρυθμών (περίπου 250 συστολές ανά λεπτό) για διάστημα 3 ή 4 εβδομάδων προκαλεί εκτεταμένη μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση με βάση τα αποτελέσματα πειραματικών μελετών.³

Οι μεταβολές που συμβαίνουν και οδηγούν σε εξασθένηση της κοιλιακής λειτουργίας περιλαμβάνουν αμφικοιλιακή διάταση με μείωση του πάχους των τοιχωμάτων χωρίς αύξηση της μυικής μάζας, αποδιοργάνωση της διάταξης των μυοϊνιδίων, εκφύλιση των συσταλτών πρωτεϊνών και αυξημένη καταστροφή του σθηρικτικού κολλαγόνου.³ Παράλληλα η μείωση της πυκνότητας των β αδρενεργικών υποδοχέων και μια σειρά μεταβολών των αδρενεργικών συστημάτων σηματοδότησης αμβλύνουν τις επιδράσεις της αδρενεργικής διέγερσης.⁴

Το δυναμικό ενέργειας των κοιλιακών μυοκυττάρων εμφανίζει μείωση του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης, μείωση της κλίσης ανόδου της φάσης μηδέν (0) και παράταση της επαναπόλωσης.⁵ Η παράταση του δυναμικού ενεργείας θεωρείται ότι οφείλεται αφενός σε διαταραχές της κίνησης των ιόντων ασβεστίου στα μυοκαρδιακά κύτταρα ως αποτέλεσμα της μικρότερης πιθανότητας διάνοιξης των αντιστοιχών διαύλων και αφετέρου στην προς τα κάτω ρύθμιση των ρευμάτων I_{to} .^{5,6}

3.2.2 Η Επίδραση Παροδικής Ταχυκαρδίας

Πρόσφατες παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι η μεταβολή της κοιλιακής συχνότητας, ακόμα και μικρής διάρκειας, είναι δυνατόν να αλλάξει τις μυοκαρδιακές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες γεγονός που επηρεάζει την προδιάθεση ανάπτυξης καρδιακών αρρυθμιών.

Έχει διαπιστωθεί από πειραματικές μελέτες ότι η παροδική εφαρμογή μιας ταχείας κοιλιακής βηματοδοτικής συχνότητας επί ενός βραδέως ρυθμού παρατείνει το διάστημα QT, τη διάρκεια των κοιλιακών δυναμικών ενέργειας, την ανερεθιστότητα και διευκολύνει την εισαγωγή ριπιδιοειδούς ταχυκαρδίας (torsades de pointes).⁷ Οι αλλαγές αυτές μπορούν να προκληθούν ακόμη και με μιας ώρας ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση (μήκος κύκλου 500msec), παραμένουν τουλάχιστον για τρεις ώρες⁷ και είναι ανιχνεύσιμες και σε μεμονωμένα κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα.⁸ Η διάρκεια και η συχνότητα της εφαρμοσθείσας ταχείας βηματοδότησης καθώς επίσης και η συχνότητα της προ βηματοδότησης βραδυκαρδίας, μεταβάλλει το βαθμό παράτασης της ανερέθιστης περιόδου της κοιλίας, ανεξάρτητα από μεταβολές του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Όπως και στην κολπική αναδιαμόρφωση, έτσι και στην κοιλιακή η βεραπαμίλη ελαττώνει μεν αλλά δεν εξαλείφει εντελώς τις αλλαγές

στην κοιλιακή ανερεθιστότητα.⁸ Ωστόσο, η ανταπόκριση στη βεραπαμίλη καταδεικνύει ότι τουλάχιστο κατά ένα μέρος οι αλλαγές αυτές οφείλονται στην αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου.

3.3 Ηλεκτροφυσιολογική Αναδιαμόρφωση των Κόλπων

3.3.1 Η Επίδραση Παρατεταμένης Ταχυκαρδίας

Η καρδιακή συχνότητα επιδρά και στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κόλπων. Η παρατεταμένη κοιλιακή βηματοδότηση πειραματόζων σε συχνότητες ικανές να οδηγήσουν σε κοιλιακή μαρμαρυγή προκαλεί αναστρέψιμη ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων που χαρακτηρίζεται από βράχυνση της κοιλιακής ανερεθιστότητας και απώλεια της φυσιολογικής μείωσης της με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας.⁹⁻¹¹ Στην πραγματικότητα, η φυσιολογική σχέση κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου και συχνότητας αντιστρέφεται έτσι ώστε αντί η ανερέθιστη περίοδος να επιμηκύνεται στις βραδείες συχνότητες, βραχύνεται.⁹ Η λειτουργία του φλεβοκόμβου, μετά τον τερματισμό της κοιλιακής μαρμαρυγής, εξασθενεί επίσης ως αποτέλεσμα αναδιαμόρφωσης και η ενδοκοιλιακή αγωγή παρατείνεται.⁹⁻¹¹ Η μεγάλης διάρκειας βηματοδοτικά προκαλούμενης κοιλιακής μαρμαρυγής αυξάνει την πιθανότητα διατήρησης και διαιώνισης της αρρυθμίας ως αποτέλεσμα βράχυνσης της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου που οδηγεί σε βράχυνση του μήκους κύματος των υπευθύνων για την αρρυθμία κυματιδίων επανεισόδου.⁹⁻¹¹

Μελέτες σε ανθρώπους υποστηρίζουν τη «συχνοεξαρτώμενη» κοιλιακή αναδιαμόρφωση με βάση τη βράχυνση της διάρκειας του κοιλιακού μονοφασικού δυναμικού ενέργειας μετά τον τερματισμό κοιλιακής μαρμαρυγής.¹²⁻¹⁴ Ο βαθμός της βράχυνσης συσχετίζεται με την αδυναμία των

κόλπων να διατηρήσουν φλεβοκομβικό ρυθμό τη στιγμή που η ανερέθιστη περίοδος χάνει τη φυσιολογική της ικανότητα να προσαρμόζεται στην καρδιακή συχνότητα.¹²⁻¹⁴

Η μείωση στα ρεύματα I_{to} και I_{ca} είναι πιθανά η ιοντική βάση των παραπάνω ηλεκτροφυσιολογικών μεταβολών.¹⁵ Σε κολπικά κύτταρα ανθρώπων με χρόνια κολπική μαρμαρυγή έχει διαπιστωθεί μείωση της πυκνότητας του εξωμόλου ρεύματος K^+ και προς τα κάτω ρύθμιση του $Kv1.5$.¹⁶

Η παρατεταμένη κολπική μαρμαρυγή ως αποτέλεσμα βηματοδότησης επιφέρει και δομικές μεταβολές στους κόλπους.¹⁰ Παρατηρείται αμφικολπική διάταση, αύξηση του μεγέθους των μιτοχονδρίων και κατά τόπους διάσπαση του σαρκοπλασματικού δικτύου.¹⁰ Μυοκαρδιακά κύτταρα διασπώνται ή υπερτρέφονται.¹⁷

3.3.2 Η Επίδραση Παροδικής Ταχυκαρδίας

Πρόσφατα έχει δειχθεί σε ανθρώπους ότι η κολπική ανερεθιστότητα μειώνεται κατά 25 ms μετά από μόλις 7 με 8 λεπτά κολπικής μαρμαρυγής εισαγομένης με βηματοδότηση.¹⁸ Η μείωση αυτή διευκολύνει την επανεισαγωγή της αρρυθμίας. Τέλος η ανερεθιστότητα αποκαθίσταται στα φυσιολογικά της επίπεδα μετά από ανάλογο χρονικό διάστημα.¹⁸

Ο Tieleman και οι συνεργάτες του εφαρμόζοντας κολπική βηματοδότηση επί 24 ώρες, με μήκος κύκλου 200 ms, σε πειραματόζωα διαπίστωσαν ότι η κολπική ανερεθιστότητα βραχύνεται περισσότερο κατά τις πρώτες 4 ώρες, περισσότερο στις βραδείες συγκριτικά με τις ταχείες συχνότητες χάνοντας τη φυσιολογική της προσαρμοστικότητα στην καρδιακή

συχνότητα.¹⁹ Η βεραπαμίλη άμβλυνε τις παραπάνω μεταβολές και επιτάχυνε την επάνοδο της ανερεθιστότητας στις βασικές της τιμές.

3.4 Προβληματισμοί

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι στις παραπάνω πειραματικές μελέτες η αύξηση της κοιλιακής συχνότητας οποιαδήποτε διάρκειας προκαλεί επιμήκυνση του κοιλιακού δυναμικού ενέργειας και παράταση της ανερεθιστότητας ενώ η αντίστοιχη αύξηση της κολπικής συχνότητας επιφέρει τα αντίθετα αποτελέσματα στις κολπικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες, δηλαδή βράχυνση του κολπικού δυναμικού ενέργειας και της κολπικής ανερεθιστότητας.^{5,6,7}

Οι αντίθετες αυτές αποκρίσεις είναι πιθανόν να οφείλονται σε διαφορετικούς ιοντικούς μηχανισμούς για τους κόλπους και τις κοιλίες. Σε κάθε περίπτωση η μεταβολή της ανερέθιστης περιόδου, επιμήκυνση, ή βράχυνση, θα μπορούσε να επηρεάσει τον τύπο της προκαλούμενης αρρυθμίας, ριπιδοειδής κοιλιακή ταχυκαρδία στις κοιλίες και κολπική μαρμαρυγή στους κόλπους.

Ωστόσο αν και η παράταση της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου είναι ικανή να εξηγήσει την πρόκληση ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας δεν ισχύει το ίδιο για τη βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου και τη διαιώνιση της κολπικής μαρμαρυγής. Πράγματι, η βεραπαμίλη αν και άμβλύνει την κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση δε φαίνεται να επηρεάζει την πρόκληση κολπικής μαρμαρυγής.¹⁹ Επιπλέον, παρά τη σημαντική βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου για βραχείες χρονικές περιόδους, σε πειραματικές μελέτες,¹⁹ δεν αναπτύσσεται εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή παρά μόνο μετά από παρατεταμένη κολπική βηματοδότηση. Είναι επίσης γνωστό ότι τόσο η

οξεία όσο και η χρόνια κολπική διάταση διευκολύνει την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής παρά το ότι παρατείνει την κολπική μαρμαρυγή.^{20,21} Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στο συμπέρασμα ότι και άλλες ηλεκτροφυσιολογικές και πιθανά δομικές μεταβολές απαιτούνται για τη διαιώνιση της αρρυθμίας, όπως είναι η μεταβολή της ενδοκολπικής αγωγής και κολπική διάταση. Με βάση, δε, την παρατήρηση της μη μεταβολής της ταχύτητας αγωγής στο δεμάτιο του Bachmann παρά την παράταση της ενδοκολπικής αγωγής,^{11,19} η προκαλούμενη από τη συχνότητα αναδιαμόρφωση δεν είναι ομοιόμορφη αλλά διαφέρει στα διάφορα τμήματα του κολπικού μυοκαρδίου και στις κοιλίες.

Βιβλιογραφία

1. Shachnow N, Spellman S, Rubin I. Persistent supraventricular tachycardia: case report with review of the literature. *Circulation*. 1954;10:232-236.
2. Whipple GH, Sheffield LT, Woodman EG, Theophilus C, Friedman C. Reversible congestive heart failure due to rapid stimulation of the normal heart. *Proc New Engl Cardiovasc Soc*. 1962;20:39-40.
3. Spinale FG, Bishop SP. Myocardial remodeling with the development of tachycardia induced heart failure. In: Spinale FG, ed. *Pathophysiology of Tachycardia Induced Heart Failure*. Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1996:61-87.
4. Spinale FG. Myocyte contractile processes with the development of tachycardia induced heart failure. In: Spinale FG, ed. *Pathophysiology of Tachycardia Induced Heart Failure*. Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1996:89-123.
5. Mukherjee R, Hewett KW, Spinale FG. Myocyte electrophysiological properties following the development of supraventricular tachycardia induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:1333-1348.
6. Kaab S, Nuss HB, Chiamvimonvat N, O'Rourke B, Pak PH, Kass DA, Marban E, Tomaselli GF. Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing induced heart failure. *Circ Res*. 1996;78:262-273.
7. Satoh T, Zipes DP. Rapid rates during bradycardia pacing prolong ventricular refractoriness and facilitate ventricular tachycardia induction with cesium in dogs. *Circulation*. 1996;94:217-227.

8. Rubart M, Zipes DP. Transient tachycardia superimposed on bradycardia prolongs repolarization in isolated canine ventricular myocytes. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(suppl A):62A. Abstract.
9. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake, chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-1968.
10. Morillo GA, Klein GJ, Jones DL, Guiradon CM. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995;91:1588-1595.
11. Elvan A, Zipes DP. Pacing induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. *Circulation*. 1996;94:2953-2960.
12. Olsson SB, Cotoi S, Varnauskas E. Monophasic action potential and sinus rhythm stability after conversion of atrial fibrillation. *Acta Med Scand*. 1971;190:381-387.
13. Cotoi S, Gavrilescu S, Pop T, Vicas E. The prognostic value of right atrium monophasic action potential after conversion of atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest*. 1972;2:472-474.
14. Attuel P, Childress RW, Cauchemez B, Proveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in rate adaptation of the atrial refractory period: its relation to vulnerability. *Int J Cardiol*. 1982;2:179-197.
15. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Nattel S. Ionic remodeling underlying tachycardia-induced atrial fibrillation in dogs. *Circulation*. 1996;94(suppl I):I-592. Abstract.

16. VanWagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, Nerbonne JM. Outward K⁺ currents and Kv1.5 K⁺ channels are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circulation*. 1996;94(suppl I):I-592. Abstract.
17. Borders M, Ausma J, Thone F, Wouters L, Wijffels M, Allessie M. Structural changes of atrial myocardium after chronic atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1996;94(suppl I):I-593. Abstract.
18. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996;94:1600-1606.
19. Tieleman RG, DeLangen CDJ, VanGelder IC, deKam PJ, Granjean J, Bell KJ, Wijffels MCEF, Allessie MA, Crijns HJGM. Verapamil reduces tachycardia induced electrical remodeling of the atria. *Circulation*. 1997;95:1945-1953.
20. Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:833-842.
21. Olgin JE, Kalman JM, Chin M, Stillson C, Karch M, Lesh MD. Role of autonomic tone and atrial size on electrical remodeling in a canine model of atrial fibrillation. *Circulation*. 1996;94(suppl I):I-352. Abstract.

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ
ΣΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΟΛΠΩΝ
ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΩΝ»**

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4

Αξιολόγηση των Μεταβολών των Ηλεκτρικών Ιδιοτήτων των Κόλπων μετά από Ανάταξη Εμμένουσας Κολπικής Μαρμαρυγής και Συσχέτισή τους με τις Υποτροπές της Αρρυθμίας.

4.1. Εισαγωγή

Πρόσφατα δεδομένα μελετών σε ανθρώπους και ζώα δείχνουν ότι η κολπική μαρμαρυγή οδηγεί σε σημαντική βράχυνση της δραστηρικής κολπικής ανερέθιστης περιόδου (ERP) και απώλεια της φυσιολογικής ικανότητας προσαρμογής της στη συχνότητα¹⁻¹⁴. Οι μεταβολές αυτές, γνωστές ως ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων, έχουν ενοχοποιηθεί τόσο για τη διατήρηση όσο και για την άμεση υποτροπή της αρρυθμίας^{1,8,15}. Η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού οδηγεί σε σταδιακή υποχώρηση της κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης^{1,2,8,9,11-14}.

Υπάρχουν, ωστόσο, ελάχιστες μελέτες σε ανθρώπους που εξετάζουν τις αλλαγές στις ηλεκτρικές ιδιότητες των κόλπων μετά από μεγάλης διάρκειας αυτόματα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής, χωρίς να διευκρινίζουν ικανοποιητικά τη χρονική εξέλιξη της αποκατάστασης της κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης μετά από ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό^{6,1-,12-14}. Επομένως από τη στιγμή που τα δεδομένα πειραματικών μελετών δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν πλήρως σε ανθρώπους και οι υπάρχουσες μελέτες σε ανθρώπους δεν παρέχουν καταληκτικά δεδομένα, υπάρχει ανάγκη

περαιτέρω διερεύνησης της χρονικής αλληλουχίας της κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης, που προκαλείται εξαιτίας εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής, και της σχέσης της με την υποτροπή της αρρυθμίας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή, τη χρονική πορεία των μεταβολών των ηλεκτρικών ιδιοτήτων των κόλπων στο πεδίο του χρόνου μετά από εσωτερική ηλεκτρική ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής και την πιθανή συσχέτιση τους με την υποτροπή της αρρυθμίας.

4.2 Υλικό και Μέθοδος

4.2.1 Ασθενείς

Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας και οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη αφού εξασφαλίσαμε την έγγραφη συγκατάθεσή τους. Κατάλληλοι για να συμμετέχουν στη μελέτη ήταν οι ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή διάρκειας άνω των τριών μηνών. Σε όλους τους ασθενείς ήταν απαραίτητη η ΗΚΓραφική τεκμηρίωση της αρρυθμίας σε σειρά διαδοχικών ΗΚΡραφημάτων. Ο ακριβής καθορισμός της έναρξης της κολπικής μαρμαρυγής στηρίχθηκε σε ΗΚΓραφικά δεδομένα καθώς και στην παρουσία συμπτωμάτων σχετιζομένων με την αρρυθμία (αίσθημα παλμών, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία) για τα οποία εκ των υστέρων τεκμηριώθηκε ΗΚΓφικά η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής.

Μελετήσαμε 39 ασθενείς, (μέση ηλικία 63 ± 10 έτη) με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή (διάρκειας μεγαλύτερη από 3 μήνες), οι οποίοι προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου μας είτε νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας. Ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, εγχείρηση καρδιάς το τελευταίο εξάμηνο, ασταθή στηθάγχη, οξεία μυοκαρδίτιδα, οξεία

περικαρδίτιδα, σοβαρή μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια είτε κλάσμα εξώθησης < 30% ή καρδιογενές shock, μόνιμο τεχνητό βηματοδότη ή απινιδωτή δεν συμπεριελήφθησαν στην μελέτη μας. Επίσης εξαιρέθηκαν ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονική εμβολή, πνευμονία, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, θυρεοειδοπάθεια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, κύηση ή γαλουχία, ηλικία < 18 ετών καθώς και ασθενείς με διαγνωσμένο σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου ή ιστορικό κολποκοιλιακού αποκλεισμού 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού. Τέλος δεν συμπεριλάβαμε όσους ασθενείς ελάμβαναν, προ της εισαγωγής τους στην μελέτη, αντιαρρυθμικά φάρμακα, δακτυλίτιδα, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη, για περίοδο μικρότερη από 5 χρόνους ημίσειας ζωής του εν λόγω φαρμάκου, αν δεν ήταν δυνατή η διακοπή του. Πριν την εισαγωγή τους στην μελέτη, οι ασθενείς μας, εκτός από την λήψη του ιατρικού ιστορικού, υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, ΗΚΓ 12 απαγωγών, ακτινογραφία θώρακος, εργαστηριακό προσδιορισμό των θυρεοειδικών ορμονών και βιοχημικό έλεγχο της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας.

Δεκαπέντε άτομα σε φλεβοκομβικό χωρίς οργανική καρδιακή νόσο χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Οι παραπάνω ασθενείς δεν είχαν ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής και αξιολογήθηκαν στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο λόγω συγκοπτικού επεισοδίου ή παροξυσμικής ταχυκαρδίας επανεισόδου στον κολποκοιλιακό κόμβο.

Σε όλους τους ασθενείς και τους υγιείς μάρτυρες εκτιμήθηκαν υπερηχογραφικά η διάμετρος του αριστερού κόλπου και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

4.2.2 Ηλεκτρική Ανάταξη

Καρδιομετατροπή επιχειρήθηκε ενώ οι ασθενείς με κολπική μαραρυγή ήταν σε θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά και θεραπευτικές τιμές INR μεταξύ 2.0 και 3.0 για τουλάχιστον ένα μήνα. Η καρδιομετατροπή πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο ηλεκτροφυσιολογίας με ενδοκαρδιακή χορήγηση ενέργειας υπό γενική αναισθησία με ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε σύστημα εσωτερικής κολπικής απινίδωσης που βασίζεται σ' ένα καθετήρα με αεροθάλαμο με τη βοήθεια του οποίου κατευθύνεται στην αριστερή πνευμονική αρτηρία (ALERT™, EP MedSystems, Inc., USA).

Το άκρο του καθετήρα ALERT προωθήθηκε μέσω της δεξιάς μηριαίας φλέβας υπό ακτινοσκόπηση στην αριστερή πνευμονική αρτηρία. Ο καθετήρας διαθέτει δύο σειρές έξι ηλεκτροδίων, η μία από τις οποίες τοποθετείται στην αριστερή πνευμονική αρτηρία και η δεύτερη στο δεξιό κόλπο. Η ενέργεια αποδίδεται μεταξύ των δύο αυτών ομάδων ηλεκτροδίων. Διαθέτει επίσης ένα ηλεκτρόδιο με σκοπό την αίσθηση και βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας γινόταν συνεχής καταγραφή του ΗΚΓγραφήματος μέχρι την επίτευξη σταθερού φλεβοκομβικού ρυθμού και οι καταγραφές αποθηκεύονταν σε οπτικό δίσκο (EP Lab, Quinton, Inc, USA).

4.2.3 Υπολογισμός Διάρκειας Κυματος P

Μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό υπολογίστηκε η διάρκεια του κύματος P ως δείκτης του χρόνου ενδοκολπικής αγωγής. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από δύο ανεξάρτητους παρατηρητές, χρησιμοποιήθηκε η απαγωγή II του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, ταχύτητα 100 mm/s, ενίσχυση 20 mm/mV και υπολογίστηκε ο μέσος όρος τριών καρδιακών κύκλων. Οι

μετρήσεις επαναλήφθηκαν με τον ίδιο τρόπο και στις επόμενες αξιολογήσεις των ασθενών, 24 ώρες και 30 μέρες μετά την ανάταξη.

4.2.4 Υπολογισμός Κολπικής Δραστικής Ανερέθιστης Περιόδου

Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη πραγματοποιήθηκε 5-20 λεπτά μετά από επιτυχή ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό και εκτιμήθηκε η κολπική δραστική ανερέθιστη περίοδος με την βοήθεια καθετήρα μονοφασικών δυναμικών σε μήκος κύκλου 500 ms (MAP Pacing, EP Technologies, Inc., USA). Η εκτίμηση πραγματοποιήθηκε αφού ο καθετήρας σταθεροποιήθηκε στο ωτίο του δεξιού κόλπου. Χρησιμοποιήθηκε σειρά 8 βηματοδοτικών ερεθισμάτων και ένα έκτοπο ερέθισμα με συζευκτικό διάστημα 150 ms με προοδευτική αύξηση 10 msec. Όταν το έκτοπο ερέθισμα συλλαμβάνονταν, το πρωτόκολλο επαναλαμβάνονταν με ένα έκτοπο ερέθισμα με συζευκτικό διάστημα 20 ms βραχύτερο και προοδευτική αύξηση 2 msec. Ως κολπική δραστική ανερέθιστη περίοδος ορίζονταν το μεγαλύτερο συζευκτικό διάστημα που αποτυγχάνει να διεγείρει τον κολπικό ιστό.

4.2.5 Υπολογισμός Μονοφασικών Δυναμικών Ενέργειας

Μετά τον υπολογισμό της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου σε βασικό μήκος κύκλου 500ms εκτιμήθηκε και η διάρκεια των μονοφασικών δυναμικών έως το 90% της επαναπόλωσης (MAPd90) μετά από ένα λεπτό συνεχούς βηματοδότησης σε πέντε διαφορετικά μήκη κύκλου (600, 500, 450, 400, 350ms). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από δύο ανεξάρτητους παρατηρητές, χρησιμοποιήθηκε ταχύτητα 200 mm/s και υπολογίστηκε ο μέσος όρος τριών τελευταίων μονοφασικών σε κάθε μήκος κύκλου. Οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν με τον ίδιο τρόπο και στις επόμενες αξιολογήσεις

των ασθενών, 24 ώρες και 30 μέρες μετά την ανάταξη. Παράδειγμα καταγραφής μονοφασικών δυναμικών εικονίζεται στην εικόνα 1.

4.2.6 Ηλεκτροφυσιολογικές Μελέτες

Οι μάρτυρες υποβλήθηκαν μία φορά στις προαναφερόμενες μετρήσεις, ενώ οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τρεις μελέτες, 5-20 λεπτά μετά από επιτυχή ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό, 24 ώρες και 30 μέρες μετά. Μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο οι ασθενείς παρακολουθούνταν καθημερινά με διατηλεφωνικό σύστημα (Medtronic Inc., USA). Στους ασθενείς δε χορηγήθηκαν αντιαρρυθμικά φάρμακα, δακτυλίτιδα, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη. Ως υποτροπή της αρρυθμίας ορίστηκε η διαπίστωση κολπικής μαρμαρυγής στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Σε περίπτωση υποτροπής της αρρυθμίας, διενεργούνταν ηλεκτρική ανάταξη και χορηγούνταν αντιαρρυθμικά φάρμακα.

4.2.7 Στατιστική Ανάλυση

Οι μεταβλητές αναφέρονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση. Η σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών των ομάδων πραγματοποιήθηκε με t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές και δοκιμασία χ^2 για τις και ποιοτικές μεταβλητές αντίστοιχα.

Για τον υπολογισμό διαφορών στις μεταβολές του MAPd90 στην διάρκεια του ενός μήνα, μεταξύ των ασθενών και μαρτύρων, προχωρήσαμε σε πολυπαραγοντική επαναλαμβανόμενη ανάλυση μεταβλητότητας. Διαφορές στην διάρκεια της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου και του κύματος P μελετήθηκαν με επαναλαμβανόμενη ανάλυση ANOVA.

Στην συνέχεια προχωρήσαμε σε ανάλυση πολυπαραγοντική, κλιμακωτή, λογιστικής παλινδρόμησης (multivariate step-wise logistic regression

analysis), προκειμένου να εντοπίσουμε ποιες μεταβλητές (ηλικία, διάρκεια αρρυθμίας, διάμετρος αριστερού κόλπου, διάρκεια της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου, διάρκεια του κύματος P, διάρκεια MAPd90) περιέχουν ανεξάρτητη πληροφορία σχετικά με την υποτροπή της αρρυθμίας. Επιπρόσθετα κατασκευάστηκε καμπύλη Kaplan-Meier της προόδου των υποτροπών της αρρυθμίας. Όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το επίπεδο του 5% (p -value < 0.05).

4.3 Αποτελέσματα

Το πρωτόκολλο της μελέτης εφαρμόστηκε επιτυχώς και στους 15 υγιείς μάρτυρες. Από τους 39 ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που συμπεριλάβαμε στην μελέτη μας, ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό επιτεύχθηκε σε 34, αλλά άμεση επανέναρξη (reinitiation) της αρρυθμίας παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς. Το πρωτόκολλο της μελέτης εφαρμόστηκε τελικά επιτυχώς σε 28 ασθενείς, καθώς σε 2 ασθενείς η καταγραφή MAP δεν ήταν ικανοποιητική, ενώ σε ένα ασθενή προκλήθηκε κολπική μαρμαρυγή κατά τον υπολογισμό της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου. Δεύτερη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, 24 ώρες μετά την ανάταξη πραγματοποιήθηκε σε 25 ασθενείς καθώς 3 ασθενείς υποτροπίασαν το πρώτο 24ωρο. Τρίτη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, ένα μήνα μετά την ανάταξη πραγματοποιήθηκε σε 16 ασθενείς καθώς 9 ασθενείς υποτροπίασαν τον πρώτο μήνα (οι 8 ασθενείς υποτροπίασαν την πρώτη εβδομάδα). (Εικόνα 2)

Τα βασικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία, διάμετρος του αριστερού κόλπου, κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, υποκείμενη οργανική καρδιακή νόσος, διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής) των ασθενών και των μαρτύρων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

4.3.1 Μεταβολές Διάρκειας Κύματος P και Κολπικής Δραστικής Ανερέθιστης Περιόδου

Αμέσως μετά τον τερματισμό της αρρυθμίας διαπιστώσαμε μια σημαντική βράχυνση της δραστικής ανερέθιστης περιόδου του κολπικού ιστού, σε μήκος κύκλου 500 ms σε σύγκριση με τους μάρτυρες (205 ± 20 έναντι 238 ± 21 ms, $P < 0.001$). Μία μέρα μετά, η κολπική δραστική ανερέθιστη περίοδος αυξήθηκε σημαντικά (243 ± 31 ms, $P < 0.001$) σε επίπεδα μη διαφέροντα από τους μάρτυρες. Ένα μήνα μετά, έμεινε πρακτικά αμετάβλητη (241 ± 24 ms).

Η διάρκεια του κύματος P, μειώθηκε σταδιακά από 137 ± 33 ms αμέσως μετά την ανάταξη, σε 130 ± 32 ms 24 ώρες μετά και σε 123 ± 27 ms, ένα μήνα μετά ($P < 0.001$). Η τελευταία τιμή δεν διέφερε από αυτήν των μαρτύρων (115 ± 17 ms). (Εικόνα 3)

4.3.2 Μεταβολές Μονοφασικών Δυναμικών Ενεργείας

Αμέσως μετά τον τερματισμό της αρρυθμίας διαπιστώσαμε μια σημαντική βράχυνση της διάρκειας των κολπικών μονοφασικών δυναμικών ενεργείας (MAPd90). Εντός 24 ωρών μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής η προαναφερόμενη βράχυνση, εξαλείφθηκε και τα MAPd90 παρέμειναν αμετάβλητα ένα μήνα μετά. Ωστόσο, οι μεταβολές δεν ήταν ίδιες σε όλα τα μήκη κύκλου, η αύξηση ήταν μεγαλύτερη στα υψηλότερα μήκη κύκλου. (Εικόνες 1,4)

4.3.3 MAPd90 – Σύγκριση με Μάρτυρες

Στους μάρτυρες η διάρκεια των MAPd90 αυξάνονταν σταδιακά όταν αυξάνονταν το βηματοδοτικό μήκος κύκλου (από 182 ± 20 ms στα 350 ms σε

242±21 ms στα 600 ms). Αντίθετα, στους ασθενείς αμέσως μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής διαπιστώθηκε βράχυνση των MAPd90 σε όλα τα βηματοδοτικά μήκη κύκλου (από 175±11 ms στα 350 ms σε 201±12 ms στα 600 ms), σε σχέση με τους μάρτυρες. Η βράχυνση των MAPd90 ήταν πιο εκσεσημασμένη στα υψηλότερα μήκη κύκλου, φανερώνοντας μια ανώμαλη προσαρμογή των MAPd90 στην καρδιακή συχνότητα.

Στις μελέτες που ακολούθησαν 24 ώρες και ένα μήνα μετά, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ ασθενών – μαρτύρων όσον αφορά τη διάρκεια των MAPd90 και την προσαρμογή τους στην καρδιακή συχνότητα, (Εικόνα 4).

4.3.4 Κολπική Ηλεκτρική Αναδιαμόρφωση σε Ασθενείς με και χωρίς Υποτροπή

Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που υποτροπίασαν και όσων παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό όσον αφορά τη διάρκεια της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου (206±16 ms έναντι 204±20 ms), τη διάρκεια του κύματος P (136±9 ms έναντι 137±32 ms), την ηλικία, τη διάρκεια της αρρυθμίας και τη διάμετρο του αριστερού κόλπου, (Πίνακας 2). Αντίθετα η διάρκεια MAPd90, σε βραχεία μήκη κύκλου (350,400 ms), αμέσως μετά την ανάταξη, στους ασθενείς που υποτροπίασαν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με όσους παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό ($p<0.05$). Η διαφορά ήταν οριακά μη σημαντική ($p=0.052$) 24 ώρες αργότερα,(Εικόνα 5).

Ανάλυση πολυπαραγοντική, κλιμακωτή, λογιστικής παλινδρόμησης (multivariate step-wise logistic regression analysis) ανέδειξε ότι μόνο τα MAPd90 έχουν ανεξάρτητη προγνωστική αξία σχετικά με την υποτροπή της

αρρυθμίας. Επίσης, από τα βηματοδοτικά μήκη κύκλου που μελετήθηκαν, μόνο τα 350 ms είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία σχετικά με την υποτροπή της αρρυθμίας ($p=0.0049$). Συγκεκριμένα η τιμή 195 ms, αμέσως μετά την ανάταξη, ήταν το όριο της διάρκειας των MAPd90 στα 350 ms πάνω από το οποίο οι ασθενείς υποτροπιάζαν. Πραγματικά, μόνο 8 από τους 24 ασθενείς με MAPd90<195 ms υποτροπίασαν, ενώ υποτροπίασαν και οι 4 ασθενείς με MAPd90>195 ms. Το κριτήριο αυτό έχει ευαισθησία 33%, ειδικότητα 100% και συνολική ακρίβεια 71%.

4.4. Συζήτηση

Τα κυριότερα ευρήματα της μελέτης είναι:

1. Η εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή σε ανθρώπους οδηγεί σε μείωση της διάρκειας της κολπικής δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου και σε σημαντική βράχυνση της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών ενεργείας. Μεγαλύτερη μείωση της MAPd90 παρατηρείται σε υψηλότερα μήκη κύκλου, πιθανά λόγω παθολογικής προσαρμογής της επαναπόλωσης στο μήκος κύκλου. Η μείωση της ERP και της MAPd90 αποκαθίσταται 24 ώρες μετά και δείχνει μια σχετικά φυσιολογική καμπύλη προσαρμογής. Δε βρέθηκαν αλλαγές στο χρόνο επαναπόλωσης και ανερέθιστης περιόδου ένα μήνα μετά.
2. Η εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή σε ανθρώπους οδηγεί σε παράταση της διάρκειας του κύματος P. Η μεταβολή αυτή έχει βραδύτερο χρόνο αποκατάστασης, πέραν του πρώτου 24ώρου έως και ένα μήνα μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

3. Η πλειοψηφία των υποτροπών της κολπικής μαρμαρυγής συμβαίνει εντός της πρώτης εβδομάδας από τη μετατροπή σε φλεβοκομβικό ρυθμό.
4. Η MAPd90 που προσδιορίζεται 20 λεπτά μετά την καρδιομετατροπή ήταν η μόνη από τις παραμέτρους που είχε προγνωστική σημασία για την υποτροπή της αρρυθμίας. Ασθενείς με υποτροπή εμφανίζουν μεγαλύτερη διάρκεια MAPd90 σε βραχύ μήκος κύκλου, συγκρινόμενοι με ασθενείς που δεν υποτροπιάζουν στην άμεση μετά την ανάταξη περίοδο.

4.4.1 Οι Ηλεκτρικές Ιδιότητες των Κόλπων μετά από Καρδιομετατροπή Εμμένουσας Κολπικής Μαρμαρυγής

Αρκετές προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η εμμένουσα ταχεία κολπική συχνότητα, όπως αυτή της κολπικής μαρμαρυγής, οδηγεί σε σημαντική βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου και της επαναπόλωσης και σε απώλεια της φυσιολογικής τους ικανότητας προσαρμογής στη συχνότητα¹⁻¹⁴. Σε πειραματικά μοντέλα φαίνεται ότι οι αλλαγές αυτές είναι αναστρέψιμες^{1-3,5,19}. Σε κατσίκες, η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση του κόλπου αποκαταστάθηκε πλήρως 1 εβδομάδα μετά την αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού¹. Παρόλα αυτά τα πειραματικά δεδομένα δε μπορούν επαρκώς να εφαρμοσθούν σε ανθρώπους. Μέχρι τώρα αρκετές μελέτες σε ανθρώπους αξιολόγησαν την επίδραση της εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής στις ηλεκτρικές ιδιότητες των κόλπων, με αντικρουόμενα ωστόσο δεδομένα^{10,12-14}. Σε μελέτη που αφορούσε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό διαπιστώθηκε 15-30 λεπτά μετά την ανάταξη, σημαντική βράχυνση της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών ενεργείας και ανώμαλη

προσαρμογή τους στην καρδιακή συχνότητα σε μήκη κύκλου 400 έως 800 ms, χωρίς να μελετηθεί η χρονική τους αλληλουχία.¹⁰ Σε μία άλλη μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών (n=13) με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, ενώ διαπιστώθηκε σημαντική βράχυνση της δραστηκής ανερέθιστης περιόδου του κολπικού ιστού μετά την ανάταξη, δεν διαπιστώθηκε σημαντική βράχυνση της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών.¹³

Οι Pandozi και συν.¹², μελέτησαν πρόσφατα την ανερεθιστότητα σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή μετά από ηλεκτρική ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι ασθενείς τους εκτιμήθηκαν 5 λεπτά και 4 εβδομάδες μετά την ανάταξη, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην κολπική ERP κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος, με φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική προσαρμογή της ανερεθιστότητας στη συχνότητα στην πλειοψηφία των ασθενών. Ωστόσο ο βαθμός της αποκατάστασης της κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης δεν εκτιμήθηκαν επαρκώς σε αυτή τη μελέτη, αφού δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου ενώ το διάστημα μεταξύ των αξιολογήσεων ήταν μεγάλο. Σε μια πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε 19 ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, οι Yu και συν¹⁴ βρήκαν ανώμαλη προσαρμογή στη συχνότητα και σημαντική βράχυνση της ανερεθιστότητας αλλαγές που αποκαταστάθηκαν 3 μέρες μετά την ανάταξη της αρρυθμίας.

Τα δεδομένα της μελέτης μας βασίζονται στην αξιολόγηση της ERP και των MAPd90, σε τρεις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στην διάρκεια ενός μήνα και την σύγκριση τους με ομάδα ελέγχου. Φαίνεται ότι η εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή οδηγεί σε βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου και της επαναπόλωσης. Αν και η μείωση της MAPd90 και η παθολογική προσαρμογή της στη συχνότητα μεταβολές αυτές έχουν περιγραφεί ως

αποτέλεσμα της εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής στους ανθρώπους^{6,10}, η παρούσα μελέτη παρέχει νέα δεδομένα για την αναστρεψιμότητα τους και της παράλληλης πορείας τους με αλλαγές στην ανερεθιστότητα. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με τη θεωρία βάση της οποίας μεταβολές στην ανερέθιστη περίοδο οφείλονται σε αλλαγές της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας²⁰. Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι, ακόμη και σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή, μεταβολές στην ανερέθιστη περίοδο και στην επαναπόλωση είναι αναστρέψιμες 24ώρες μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

Η διάρκεια των κυμάτων P αντανakλά το συνολικό χρόνο αγωγής στο κολπικό μυοκάρδιο. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν παράταση του χρόνου αγωγής στον κόλπο ως αποτέλεσμα της κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης^{14,21-24}.

Ο Gaspo και συν. απέδειξαν σε πειραματόζωα με κολπική αναδιαμόρφωση καθυστέρηση της αγωγής²². Σε πρόσφατη μελέτη σε ανθρώπους, ο Tse και οι συν. παρατήρησαν παράταση της διάρκειας του κύματος P μετά από ανάταξη παροξυσμικής ή χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής χωρίς ωστόσο να διερευνήσουν την αναστρεψιμότητα της μεταβολής αυτής.²⁴

Ο Yu και οι συνεργάτες του¹⁴ διαπίστωσαν σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, μετά από ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό μεγαλύτερα κύματα P όπως και μεγαλύτερους χρόνους διακολλπικής αγωγής σε σχέση με ομάδα ελέγχου.

Τα δεδομένα μας επίσης δείχνουν ότι ο χρόνος αγωγής μέσα στον κόλπο, όπως αντανakλάται από το κύμα P, εμπλέκεται στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση που προκαλείται από την εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή. Επιπρόσθετα αποδεικνύουν ότι η διάρκεια του κύματος P επιστρέφει σε

επίπεδα που δε διαφέρουν από εκείνα των φυσιολογικών εντός ενός μήνα. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη σε ανθρώπους που αποδεικνύει ότι μέρος της παράτασης του κύματος P, επί κολπικής μαρμαρυγής, οφείλεται στην αρρυθμία και επομένως αποτελεί αναστρέψιμο στοιχείο.

4.4.2 Κολπική Ηλεκτρική Αναδιαμόρφωση σε Ασθενείς με και χωρίς Υποτροπή

Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε επίσης τη συσχέτιση ορισμένων μεταβλητών (ηλικία, διάρκεια αρρυθμίας, διάμετρος αριστερού κόλπου, διάρκεια της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου, διάρκεια του κύματος P, διάρκεια MAPd90) με την υποτροπή της αρρυθμίας. Ο Olsson και συν.⁶ έχουν διαπιστώσει ότι οι ασθενείς με διάρκεια MAPd90<207 ms, έχουν στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής της αρρυθμίας, ενώ δύο άλλες μελέτες συσχέτισαν την υποτροπή με το μήκος κύκλου των μαρμαρυγικών κυμάτων (έμμεσος δείκτης της κολπικής ανερεθιστότητας).^{25,26}

Στη μελέτη μας, ανακαλύψαμε ότι η διάρκεια των μονοφασικών δυναμικών ενεργείας, 20 λεπτά μετά την ανάταξη, έχει προγνωστική αξία όσον αφορά την πιθανότητα υποτροπής της αρρυθμίας. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με διάρκεια MAPd90>195 ms σε μήκος κύκλου 350 ms, είχαν στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής της αρρυθμίας. Πιθανά οι ασθενείς που υποτροπίασαν παρουσίασαν μια πιο ανώμαλη προσαρμογή των μονοφασικών δυναμικών στην καρδιακή συχνότητα και δεν κατάφεραν να τα βραχύνουν σημαντικά σε βραχεία μήκη κύκλου. Καθώς, η διαφορά αυτή ήταν οριακά μη σημαντική 24 ώρες μετά, μπορούμε να υποθέσουμε ότι οι ασθενείς που επανεμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή, παρουσίασαν μία

βραδύτερη αποκατάσταση της συγκεκριμένης διαταραχής των μονοφασικών δυναμικών.

4.4.3 Συσχέτιση Ηλεκτρικής Κολπικής Αναδιαμόρφωσης με την Υποτροπή της Κολπικής Μαρμαρυγής

Είναι γνωστό ότι η κολπική μαρμαρυγή προκαλείται από ένα κριτικό αριθμό περιπλανώμενων κυματιδίων (κυκλωμάτων επανεισόδου) στο κολπικό μυοκάρδιο.²⁷⁻³⁰ Αν ο αριθμός των κυματιδίων είναι μεγάλος, η αρρυθμία θα διατηρηθεί καθώς η στατιστική πιθανότητα να εκφυλιστούν την ίδια χρονική στιγμή είναι μικρή. Αντίθετα αν ο αριθμός των κυματιδίων είναι μικρός η πιθανότητα να εκφυλιστούν ταυτόχρονα είναι μεγάλη και άρα ο τερματισμός της αρρυθμίας είναι περισσότερο πιθανός. Ο αριθμός των κυματιδίων που μπορούν να συνυπάρξουν καθορίζεται τόσο από την μάζα του κολπικού ιστού όσο και από το μήκος κύματος του κολπικού κυματιδίου το οποίο εκφράζεται με το γινόμενο: ταχύτητα αγωγής \times ανερέθιστη περίοδος.²⁷ Όσο μικρότερο το μήκος κύματος των κυματιδίων τόσο πιο εύκολα η κολπική μαρμαρυγή ξεκινάει και διατηρείται. Συνεπώς η βραδεία ταχύτητα αγωγής, η βραχεία ανερέθιστη περίοδος ή και τα δύο μειώνουν το μήκος κύματος, αυξάνοντας τον αριθμό των πιθανών κυκλωμάτων στον κόλπο και οδηγούν σε μια πιο σταθερή κολπική μαρμαρυγή.²⁹⁻³⁰ Ωστόσο και άλλοι παράγοντες, όπως η περιοχική ετερογένεια των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων και η ανώμαλη προσαρμογή στην καρδιακή συχνότητα μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.²⁰

Επίσης, η κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση (remodeling) έχει ενοχοποιηθεί τόσο για την διατήρηση όσο και για την υποτροπή της αρρυθμίας.^{1,8,15} Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε, όπως και ο Tieleman³¹, ότι

περισσότεροι ασθενείς υποτροπίασαν την πρώτη εβδομάδα. Ωστόσο ενώ οι διαταραχές της ανερεθιστότητας και της επαναπόλωσης ομαλοποιήθηκαν εντός 24ώρου μετά την ανάταξη, μόνο 11% των ασθενών υποτροπίασαν σε αυτό το διάστημα σε σχέση με 32% που υποτροπίασαν αργότερα. Συμπερασματικά λοιπόν η βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου συνεισφέρει μόνο στις υποτροπές του πρώτου 24ώρου. Παρά το γεγονός ότι δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι η αναστροφή της αναδιαμόρφωσης είναι βραδύτερη σε άλλες θέσεις των κόλπων ^{5,19}, επισημαίνουμε ότι ο Yu και οι συνεργάτες του ¹⁴ δε βρήκαν να διαφέρει η αναστροφή της αναδιαμόρφωσης μεταξύ του άπω στεφανιαίου κόλπου και του ωτίου του δεξιού κόλπου.

Η ανώμαλη προσαρμογή στην καρδιακή συχνότητα μπορεί να ευνοήσει την υποτροπή της αρρυθμίας μέσω εκτάκτων συστολών στην διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού. ²⁰ Αμέσως μετά τον τερματισμό της αρρυθμίας (5-20 λεπτά) διαπιστώσαμε μία ανώμαλη προσαρμογή στην καρδιακή συχνότητα της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών ενεργείας, η οποία διατηρήθηκε λιγότερο από 24 ώρες. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που υποτροπίασαν παρουσίασαν μικρότερη βράχυνση της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών ενεργείας, ιδιαίτερα στα βραχέα μήκη κύκλου. Καθώς η διαφορά αυτή ήταν οριακά μη σημαντική 24 ώρες μετά, μπορούμε να υποθέσουμε ότι οι ασθενείς που επανεμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή, παρουσίασαν μία βραδύτερη αποκατάσταση της συγκεκριμένης διαταραχής των μονοφασικών δυναμικών.

Επιπρόσθετα στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι η εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή προκάλεσε παράταση του χρόνου κολπικής αγωγής και της διάρκειας του κύματος P που αποκαταστάθηκαν σταδιακά ένα μήνα μετά.

Ωστόσο δεν αποδείχτηκε στατιστική συσχέτιση της διάρκειας του κύματος P και της υποτροπής της αρρυθμίας.

Τα δεδομένα της μελέτης μας βοηθούν να κατανοήσουμε τη σημασία των αναστολέων ασβεστίου (βεραπαμίλης, διλτιαζέμης) στην πρόληψη των υποτροπών της αρρυθμίας. Ο Tieleman και οι συν.³¹ υποστήριξαν ότι οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου μειώνουν τις υποτροπές της αρρυθμίας τον πρώτο μήνα μετά την ανάταξη, επειδή ελαττώνουν ή επιταχύνουν την αναστροφή της ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης. Τα δεδομένα μας δεν υποστηρίζουν την παραπάνω υπόθεση, καθώς διαπιστώσαμε, όπως και ο Tieleman ότι οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπίασαν την πρώτη εβδομάδα. Ωστόσο ενώ οι διαταραχές της ανερεθιστότητας και της επαναπόλωσης ομαλοποιήθηκαν εντός 24ώρου μετά την ανάταξη, μόνο 11% των ασθενών υποτροπίασαν σε αυτό το διάστημα, σε σχέση με 32% που υποτροπίασαν αργότερα. Επισημαίνουμε ακόμα ότι η βεραπαμίλη δεν επιδρά στα κανάλια νατρίου και στην κολπική αγωγιμότητα^{32,33} που φαίνεται να επανέρχεται βραδύτερα (εντός μηνός) σε φυσιολογικά επίπεδα. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα, αποδεικνύουν ότι η βεραπαμίλη αναστέλλει την ηλεκτρική κολπική αναδιαμόρφωση σε βραχείας διάρκειας κολπική μαρμαρυγή.^{2,9,33,34} Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την δράση των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου σε χρόνια κολπική μαρμαρυγή. Δύο μελέτες^{35,36} αναφέρουν ότι η βεραπαμίλη αναστέλλει την ηλεκτρική κολπική αναδιαμόρφωση σε χρόνια κολπική μαρμαρυγή, ενώ αντίθετα αποτελέσματα βρίσκει ο Lee και οι συν.³³

Ακόμα όμως και αν οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου συνεισφέρουν πραγματικά, θα μπορούσαν να αποτρέψουν τις υποτροπές του πρώτου 24ώρου, καθώς η βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου

αποκαθίσταται 24 ώρες μετά την ανάταξη. Αν αναλύσουμε προσεκτικά την μελέτη του Tieleman και οι συν.³¹ θα δούμε ότι τα ποσοστά υποτροπών μόνο την δεύτερη εβδομάδα ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν βεραπαμίλη, πιθανά λόγω καταστολής εκτάκτων κοιλιακών συστολών.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας πιθανά να βοηθήσουν στην εφαρμογή μεθόδων για την πρόληψη των υποτροπών, που να βασίζονται στην τροποποίηση των κολπικών ηλεκτρικών ιδιοτήτων. Για παράδειγμα η πολυεστιακή κολπική βηματοδότηση εξαλείφοντας τις διαταραχές αγωγής μπορεί να προλάβει τις υποτροπές αμέσως μετά την ανάταξη.

Επιπρόσθετα τα δεδομένα της μελέτης μας, επισημαίνουν την ανάγκη για περαιτέρω αξιολόγηση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων και των αναστολέων διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη και του πιθανού ρόλου τους στην ηλεκτρική κολπική αναδιαμόρφωση και στις υποτροπές της κολπικής μαρμαρυγής.

4.4.4 Περιορισμοί της Μελέτης

Με σκοπό να έχουμε μία αναπαραγώγιμη θέση σε όλες τις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, περιορίσαμε τις παρατηρήσεις μας σε μια συγκεκριμένη θέση στο ωτίο του δεξιού κόλπου. Επίσης, προσδιορίσαμε την κολπική δραστική ανερέθιστη περίοδο μόνο σε μήκος κύκλου 500 ms, ώστε να αποφύγουμε την ανεπιθύμητη πρόκληση κολπικής μαρμαρυγής.

Επισημαίνουμε επίσης ότι τα δεδομένα για την επίδραση της προποφύλης στην κολπική ηλεκτρικές ιδιότητες είναι ανεπαρκή, ωστόσο υπάρχουν μελέτες που δεν αποδεικνύουν να επιδρά στην κολπική ανερεθιστότητα.³⁷⁻³⁹

Ο ιδανικός τρόπος να εκτιμήσουμε την κολπική αναδιαμόρφωση, θα ήταν να μελετήσουμε τους ασθενείς πριν την έναρξη της κολπικής μαρμαρυγής. Αντίθετα, χρησιμοποιήσαμε, όπως και οι περισσότερες μέχρι σήμερα μελέτες, υγιείς μάρτυρες.^{10,13,14,24}

4.4.5 Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη, που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της πρόωρης υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής και της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης του κόλπου, παρέχει δεδομένα που επιβεβαιώνουν ότι η εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή στους ανθρώπους οδηγεί σε σημαντική βράχυνση της ανερεθιστότητας και της επαναπόλωσης και σε διαταραχή της προσαρμογής της επαναπόλωσης στη συχνότητα. Αυτές οι μεταβολές είναι αντιστρεπτές 24ώρες μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Η βράχυνση της επαναπόλωσης στα βραχύτερα μήκη κύκλου είναι μικρότερη σε ασθενείς που υποτροπιάζουν και πιθανώς έχει προγνωστική αξία όσον αφορά την πιθανότητα υποτροπής της αρρυθμίας. Επιπλέον είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι η κολπική μαρμαρυγή παρατείνει το χρόνο ενδοκολπικής αγωγής μεταβολή που υποχωρεί σταδιακά μέσα σε ένα μήνα από την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

Οι παρατηρήσεις μας ίσως επηρεάσουν τη θεραπευτική στρατηγική ώστε να αποφευχθούν οι πρόωρες υποτροπές της κολπικής μαρμαρυγής. Τα αποτελέσματά μας, επισημαίνουν ότι οι πρώτες μετά την ανάταξη ημέρες είναι κρίσιμες για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Επιπρόσθετα δείχνουν ότι, εκτός από τη βράχυνση της ανερεθιστότητας, άλλα στοιχεία αναδιαμόρφωσης όπως η διαταραχή της προσαρμογής στη συχνότητα και η επιβράδυνση της ενδοκολπικής αγωγής, μπορεί να είναι ιδιαίτερης σημασίας

για την υποτροπή της αρρυθμίας. Η εξάλειψη αυτών των διαταραχών, είτε με φαρμακολογικές είτε με ηλεκτρικές παρεμβάσεις (όπως η πολυεστιακή κοιλιακή βηματοδότηση) τις πρώτες ημέρες μετά την ανάταξη μπορεί να εμποδίσει την άμεση ή πρώιμη υποτροπή της κοιλιακής μαρμαρυγής.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 4

Πίνακας 1. Κλινικά και Δημογραφικά Χαρακτηριστικά των Ασθενών

	Ασθενείς (n: 28)	Μάρτυρες (n: 15)
Φύλο (άνδρες / γυναίκες)	17/11	9/6
Ηλικία (έτη)	63 ± 10	61 ± 9
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	43 ± 4*	38 ± 5*
ΚΕ (%)	60 ± 5,5	64 ± 7
Καρδιακή νόσος	11 «lone» ΚΜ 12 Υπέρταση 2 MVD 3 CAD	6 AVNRT 1 AVRT 8 συγκοπή
Διάρκειας ΚΜ (ώρες)	41 ± 39	-

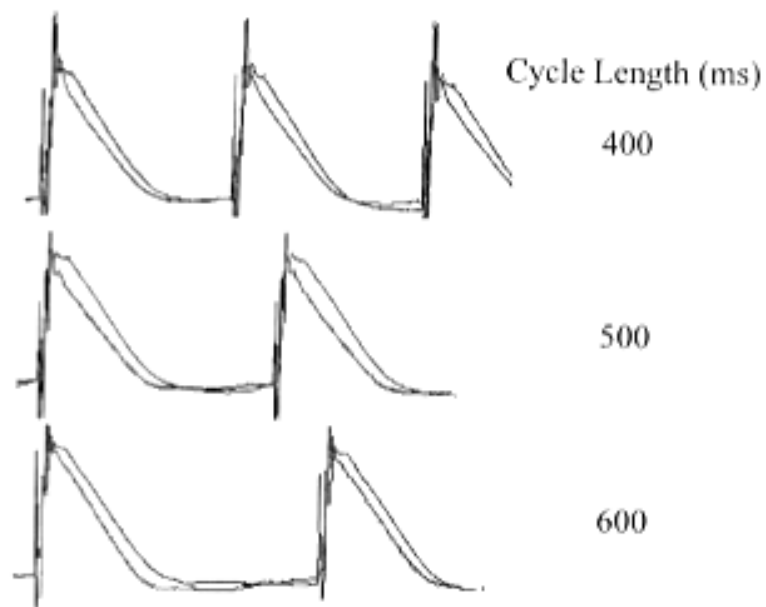
ΚΕ:Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, ΚΜ :Κολπική μαρμαρυγή, MVD: μιτροειδοπάθεια, CAD:στεφανιαία νόσος, AVNRT:κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου στον κολποκοιλιακό κόμβο, AVRT: κολποκοιλιακή ταχυκαρδία.

*:p=0.01.

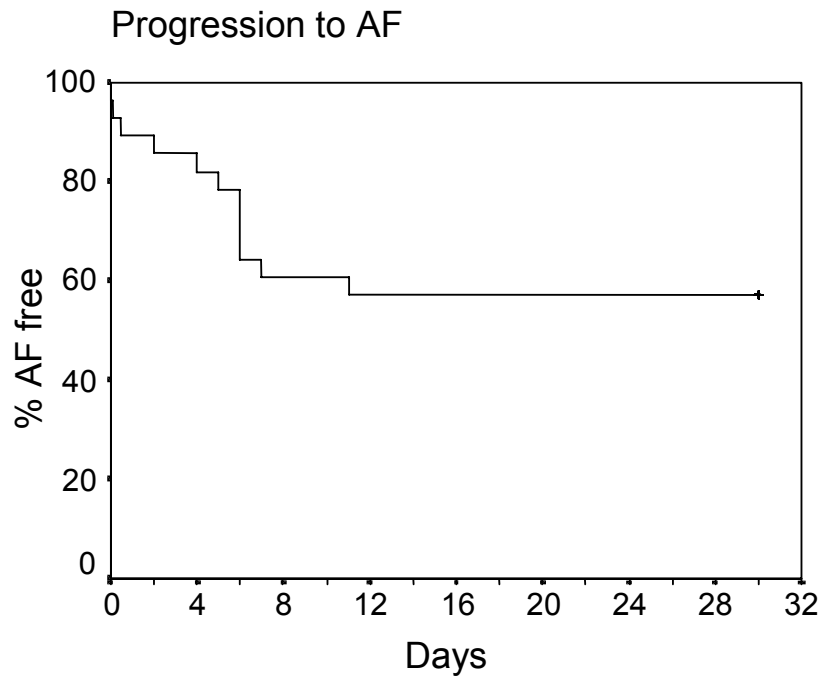
Πίνακας 2. Κλινικά και Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Ασθενών με και Χωρίς Υποτροπή της Κολπικής Μαρμαρυγής

	Ασθενείς με Υποτροπή (n: 12)	Ασθενείς χωρίς Υποτροπή (n: 16)
Ηλικία (έτη)	65 ± 8	60 ± 9
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	44 ± 3,5	42 ± 4,5
Κλάσμα εξώθησης (%)	61 ± 7	58 ± 8
Απουσία καρδιακής νόσου	5	6
Υπέρταση	5	7
Μιτροειδοπάθεια	1	1
Στεφανιαία νόσος	1	2
Διάρκεια αρρυθμίας (ώρες)	46 ± 47	37 ± 34

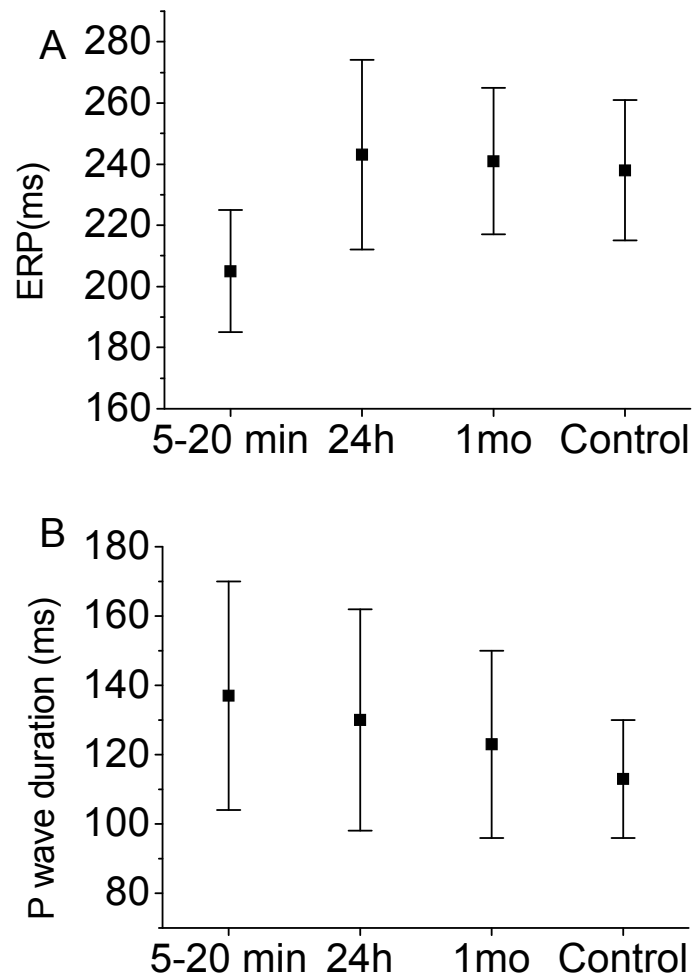
* Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες ασθενών όσον αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά που αναφέρονται στον πίνακα.



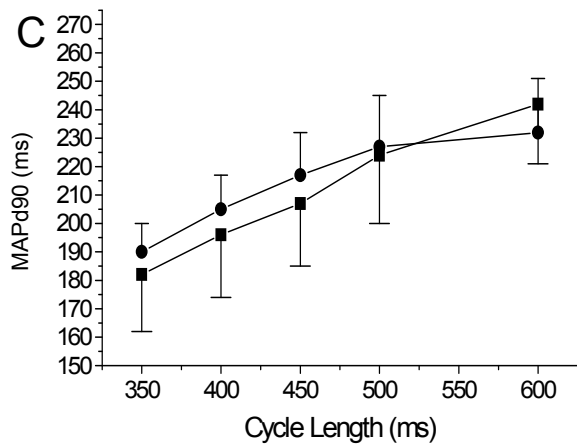
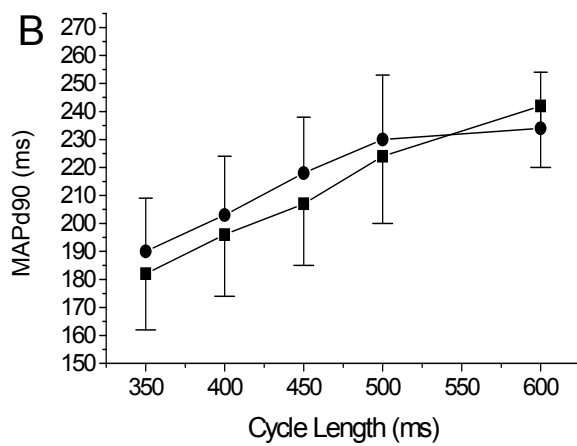
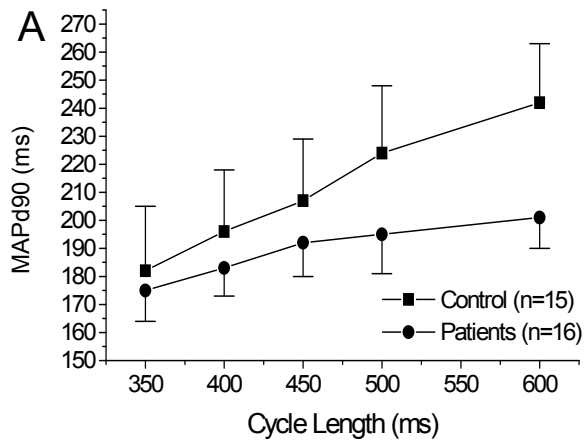
Εικόνα 1. Εικονίζονται μονοφασικά δυναμικά (MAP) σε τρία βηματοδοτικά μήκη κύκλου (400,500,600 ms) στον ίδιο ασθενή, 5-20 λεπτά μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό και 24 ώρες μετά. Είναι εμφανής η παράταση των μονοφασικών δυναμικών 24 ώρες μετά την ανάταξη



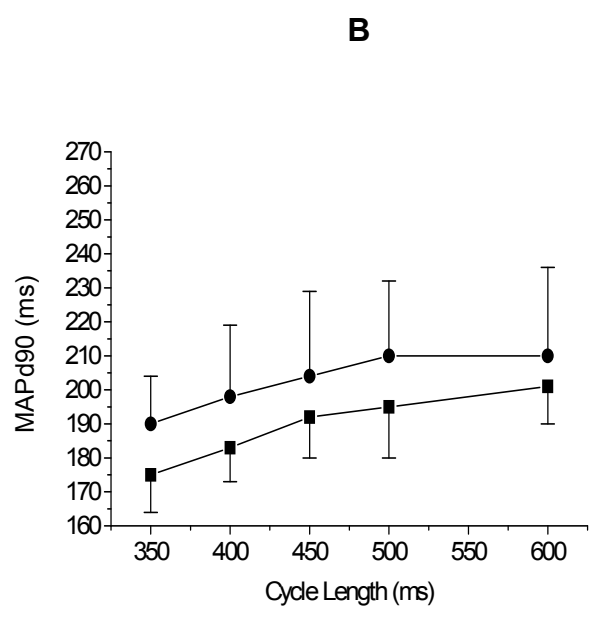
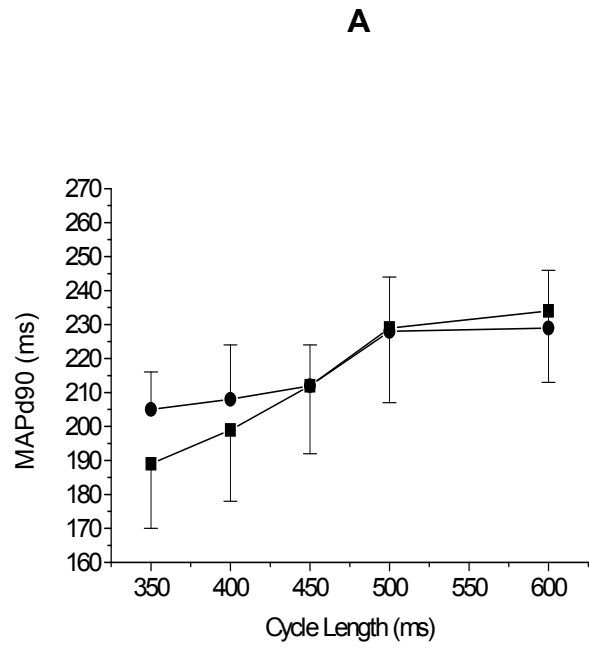
Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier που απεικονίζει την υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής,(progression to AF) τον πρώτο μήνα μετά την ανάταξη της αρρυθμίας.



Εικόνα 3. A: Μεταβολές κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου (ERP). **B:** Μεταβολές διάρκειας κύματος P (P wave duration).



Εικόνα 4. Μεταβολές των MAPd 90 και σύγκριση των MAPd 90 μεταξύ ασθενών (patients) και μαρτύρων (controls) αμέσως μετά την ανάταξη (A), 24 ώρες (B) και ένα μήνα μετά (C). Cycle length: μήκος κύκλου



Εικόνα 5. Η στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) των MAPd 90 μεταξύ των ασθενών που υποτροπίασαν (κύκλοι) και όσων παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (τετράγωνα) αμέσως μετά την ανάταξη (A), έγινε οριακά μη σημαντική 24 ώρες μετά (B). Cycle length: μήκος κύκλου

Βιβλιογραφία

1. Wijffels MCEF, Kirchoff CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-1968.
2. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation*. 1996;94:2968-74.
3. Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation*. 1997;95:1945-53.
4. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allessie MA. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation*. 1997;96:3710-20.
5. Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*. 1998;98:2202-9.
6. Olsson SB, Cotoi S, Varnauskas E. Monophasic action potential and sinus rhythm stability after conversion of atrial fibrillation. *Acta Med Scand*. 1971; 190:381-387.
7. Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K et al. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1991;84: 1662-1668.

8. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man C, Stickberger SA, Morady F. Effect of AF on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996;94:1600-1606.
9. Daoud EG, Knight BP, Weiss R, Bahu M, Paladino W, Goyal R, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation*. 1997;96:1542-50.
10. Franz MR, Karasik PL, Li C, Moubarak J, Chavez M. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1785-92.
11. Lubinski A, Kempa M, Lewicka-Nowak E, Krolak T, Raczak G, Swiatecka G. Electrical atrial remodeling assessed by monophasic action potential and atrial refractoriness in patients with structural heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:2440-4.
12. Pandozi C, Bianconi L, Villani M et al. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98:2860-5.
13. Kamalvand K, Tan K, Lloyd G, Gill J, Bucknall C, Sulke N. Alterations in atrial electrophysiology associated with chronic atrial fibrillation in man. *Eur Heart J*. 1999;20:888-895.
14. Yu W, Lee SH, Tai CT et al. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res*. 1999;42:470-476.

15. Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9:1378-93.
16. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation,* 1978; 58:6, 1072-83
17. Weyman AE, Doty WD. Left ventricle. In: Weyman AE, editor. *Cross-sectional echocardiography.* Philadelphia. Lea & Febiger; 1982 pp 267-337
18. Franz MR. Method and theory of monophasic action potential recording. *Prog Cardiovasc Dis.* 1991;33:347-68.
19. Lee SH LF, Yu WC , Cheng JJ et al. Regional differences in the recovery course of tachycardia induced changes of atrial electrophysiological properties. *Circulation.* 1999;99:1255-1264.
20. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1999;42:298-308.
21. Morillo C, Klein G, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 1995;91:1588-1595.
22. Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation.* 1997;96:4027-35.

23. Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling. *Circulation*. 1996;94:2953-60.
24. Tse HF, Lau CP, Ayers GM. Heterogeneous changes in electrophysiological properties in the paroxysmal and chronically fibrillating human atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999; 10:125-135
25. Langberg J, Bollmann A, Pena E, et al. Frequency analysis of the ECG during atrial fibrillation predicts recurrence after internal atrial defibrillation *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21 (Abstract)
26. Jung W, Schumacher B, Omran H et al. Predictors of low atrial defibrillation thresholds early and late recurrences of atrial fibrillation after internal atrial defibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:142A (Abstract)
27. Moe GK, Abdilskov J. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58:59-70.
28. Wiener N, Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements specifically in cardiac muscle. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1946; 16:205-265.
29. Konings KTS, Kirchhof CJ, Smeets J, Wellens HJJ, Penn OC, Allessie MA. High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994;89:1665-1680.

30. Rensma PL, Allessie M, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res.* 1988;62:395-410.
31. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:167-73.
32. Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel, S. Tachycardia induced changes in Na⁺ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 8:1045-1052
33. Lee SH, Yu WC, Cheng JJ et al. Effect of verapamil on long term tachycardia induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 2000;101:200-206
34. Yu WC, Chen SA, Lee SH et al. Tachycardia induced change of atrial refractory period in humans. Rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1998;97:2331-2337
35. Meurling CJ, Ingemansson M, Roijer A et al. Attenuation of electrical remodeling in chronic atrial fibrillation following oral treatment with verapamil. *Europace* 1999;1:234-241
36. Bollmann A, Sonne K, Toepffer I, Esperer H, Klein H. Evidence for reduced electrical remodeling in patients with persistent atrial fibrillation taking calcium channel blockers. *Eur Heart J* 1999; 20 Abstr. Suppl:224
37. Sharpe MD, Dobkowski WB, Murkin JM, Klein G, Yee R. Propofol has no direct effect on sinoatrial node function or on normal

atrioventricular and accessory pathway conduction in Wolff-Parkinson-White syndrome during alfentanil/midazolam anesthesia.

Anesthesiology 1995;82:4, 888-95

38. Napolitano CA, Raatikainen MJ, Martens JR, Dennis DM. Effects of intravenous anesthetics on atrial wavelength and atrioventricular nodal conduction in guinea pig heart. Potential antidysrhythmic properties and clinical implications. Anesthesiology 1996; 85:2, 393-402

39. Lavoie J, Walsh EP, Burrows FA, Laussen P, Lulu JA, Hansen DD. Effects of propofol or isoflurane anesthesia on cardiac conduction in children undergoing radiofrequency catheter ablation for tachydysrhythmias. Anesthesiology 1995; 82:4, 884-7

40. Olsson S, Blomstrom P, Blomstrom-Lundqvist C , Wohlfart B. Endocardial monophasic action potentials. Correlations with intracellular electrical activity. In: Coumel P, Garfein O, eds. Electrocardiography: Past and Future. New York: Ann N Y Acad Sci; 1990:119-27

Κεφάλαιο 5

Η Επίδραση της Διάρκειας της Κολπικής Μαρμαρυγής στον Ουδό Ηλεκτρικής Καρδιομετατροπής της

5.1 Εισαγωγή

Το δυσάρεστο και ενοχλητικό αίσθημα, που νοιώθουν πολλοί ασθενείς μετά τη χορήγηση ηλεκτρικής ενέργειας κατά την κολπική απινίδωση, έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αποδοχή των εμφυτεύσιμων κολπικών απινιδωτικών συσκευών. Αφού ένας από τους κύριους παράγοντες που προκαλούν την επώδυνη αυτή εμπειρία είναι το μέγεθος της ενέργειας και η διαφορά δυναμικού του ηλεκτρικού πεδίου, έχουν γίνει προσπάθειες ανεύρεσης καλύτερων συνθηκών ασφαλούς και αποτελεσματικής απινίδωσης, όπως τροποποίηση των κυματομορφών της χορηγούμενης ηλεκτρικής ενέργειας, του σχεδιασμού και της τοποθέτησης των ηλεκτροδίων.¹⁻⁵ Παρόλα αυτά κλινικές παράμετροι όπως το μέγεθος της καρδιάς και ο απαιτούμενος αριθμός των εφαρμοζόμενων ηλεκτρικών εκκενώσεων μπορούν να επηρεάσουν και να τροποποιήσουν την ποσότητα ενέργειας που απαιτείται.^{2,4,6}

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι όσο μικρότερης διάρκειας είναι η κολπική μαρμαρυγή τόσο λιγότερη είναι η ενέργεια που απαιτείται για επιτυχή καρδιομετατροπή.^{6,7} Έως σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του χρόνου στην απαιτούμενη για την καρδιομετατροπή ενέργεια, δευτερόλεπτα ή λεπτά μετά την έναρξη κολπικής μαρμαρυγής σε ανθρώπους.

Η πληροφορία αυτή μπορεί να είναι σημαντική στο σχεδιασμό και στην κλινική χρήση των κολπικών απινιδωτών.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να υπολογισθεί ο ουδός της κολπικής απινίδωσης δευτερόλεπτα ή λεπτά μετά την έναρξη κολπικής μαρμαρυγής σε ανθρώπους, με στόχο να διερευνηθεί η επίδραση της διάρκειας της αρρυθμίας στην ενέργεια που απαιτείται για επιτυχή καρδιομετατροπή.

5.2 Μέθοδος

5.2.1 Ασθενείς

Τον πληθυσμό της μελέτης μας αποτελούσαν ασθενείς με υποτροπιάζουσα συμπτωματική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι θα υποβάλλονταν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη προκειμένου να επιβεβαιωθεί και να πιστοποιηθεί η παρουσία της αρρυθμίας με σκοπό τη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής τους αγωγής. Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη ασθενείς με ιστορικό ισχαιμίας, βραδυκαρδίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής. Όλοι οι ασθενείς είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό και δεν είχαν λάβει αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή για τουλάχιστον 4 ημέρες, ενώ αυτοί που ελάμβαναν αμιωδαρόνη έπρεπε να τη διακόψουν 60 ημέρες προ της μελέτης.

Μετά την ολοκλήρωση της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης επιχειρήθηκε εισαγωγή κολπικής μαρμαρυγής. Επί προκλήσεως της αρρυθμίας, υπολογίσθηκε ο ουδός απινίδωσης σε κάθε ασθενή, μετά από δύο διαδοχικές περιόδους κολπικής μαρμαρυγής: μια βραχεία περίοδο διάρκειας 10 λεπτών και μια βραχύτατη περίοδο διάρκειας 30 δευτερολέπτων. (Το σημείο έναρξης των διαστημάτων αυτών ήταν ο χρόνος έναρξης της αρρυθμίας). Οι δύο

περίοδοι αρρυθμίας έπρεπε να διαχωρίζονται από διάστημα φλεβοκομβικού ρυθμού διάρκειας 10 λεπτών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή όσον αφορά την περίοδο της κολπικής μαρμαρυγής που μελετήθηκε πρώτη (βραχεία ή βραχύτατη).

Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης προ της συμμετοχής τους στη μελέτη. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας.

5.2.2 Πρόκληση Κολπικής Μαρμαρυγής-Καρδιομετατροπή

Στους υπό μελέτη ασθενείς προωθήθηκαν δύο καθετήρες στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες. Ένας ειδικά σχεδιασμένος καθοδηγούμενος καθετήρας (ALERT, EPMed Systems, Inc, U.S.A.) με δύο σειρές από έξι ηλεκτρόδια, κατευθύνθηκε μέσα στην αριστερή πνευμονική αρτηρία και τοποθετήθηκε με την περιφερική σειρά των ηλεκτροδίων της απινίδωσης στο εγγύς μέρος της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας, σε γεινίαση με τον αριστερό κόλπο και με το εγγύς ζεύγος μέσα στο δεξιό κόλπο. Το ενεργειακό πεδίο για την απινίδωση κατανεμήθηκε μεταξύ των δύο σειρών ηλεκτροδίων. Μετά από κατάλληλη τοποθέτηση, ο καθετήρας αυτός συνδέθηκε με τον απινιδωτή (EPMed Systems, Inc., U.S.A.).

Η συσκευή αυτή έχει δυνατότητα συνεχούς καταγραφής μιας επιλεγμένης ηλεκτροκαρδιογραφικής απαγωγής καθώς επίσης κολπικού και κοιλιακού ηλεκτρογράμματος που λαμβάνονται από δακτυλιοειδή ηλεκτρόδια του καθετήρα του απινιδωτή. Χορηγεί ενέργεια με διφασική κυματομορφή (3/3 ms) αρχίζοντας από 0.5 J έως και 15 J, με σταδιακή αύξηση των 0.5 J. Η χορήγηση ηλεκτρικής ενέργειας γίνεται σύγχρονα με το ηλεκτροκαρδιογράφημα της δεξιάς κοιλίας. Μετά την εκφόρτιση η συσκευή

παρέχει τη δυνατότητα ανάγνωσης της αντίστασης του συστήματος και της ενέργειας που χρησιμοποιήθηκε.

Ένας δεύτερος συμβατικός τετραπολικός καθετήρας με ικανότητα διέγερσης και αίσθησης προωθήθηκε στην κορυφή του δεξιού κόλπου. Η πρόκληση κολπικής μαρμαρυγής επιχειρήθηκε χρησιμοποιώντας ταχεία κολπική βηματοδότηση (CL=100 ms), τριπλάσια της διαστολικής οδού. Ως κολπική μαρμαρυγή θεωρήσαμε την παρουσία ενδοκαρδιακών καταγραφών με άρρυθμη κολπική δραστηριότητα χωρίς μεσοδιαστήματα ισοηλεκτρικής γραμμής ή την ύπαρξη ευδιάκριτων κολπικών ηλεκτρογραμμάτων με άρρυθμα μεταξύ τους διαστήματα και μέσο μήκος κύκλου μικρότερο των 200 ms. Το διάστημα αυτό προσδιορίστηκε με τρόπο που έχει περιγραφεί.⁸

5.2.3 Προσδιορισμός Ουδού Απινίδωσης

Κατά τη διαδικασία της απινίδωσης χορηγήθηκε στους ασθενείς αναισθησία με προποφόλη. Η πρώτη προσπάθεια απινίδωσης έγινε με χορήγηση 0.5 J. Μετά την αρχική εκφόρτιση, ο ρυθμός παρακολουθούνταν για 15 δευτερόλεπτα ενώ η συσκευή επαναφορτιζόταν με σταδιακά αυξανόμενο ποσό ενέργειας ανά 0.5 J. Η προσπάθεια ολοκληρωνόταν επί επιτυχούς ανάταξης. Επί αποτυχίας, γινόταν εκ νέου προσπάθεια με αυξημένο ποσό χορηγούμενης ενέργειας και ο ρυθμός παρακολουθούταν για 15 δευτερόλεπτα για επιβεβαίωση επιτυχούς ή όχι ανάταξης. Η διαδικασία επαναλαμβανόταν έως την επίτευξη επιτυχούς ανάταξης, οπότε και καταγραφόταν το ποσό της ενέργειας που χρησιμοποιήθηκε, η αντίσταση του συστήματος και ο χρόνος έλευσης από την πρόκληση κολπικής μαρμαρυγής έως την επιτυχή ανάταξή της.

Δέκα λεπτά μετά την επιτυχή ολοκλήρωση της διαδικασίας προκαλούταν εκ νέου κολπική μαρμαρυγή και διατηρούταν για προκαθορισμένο χρονικό διάστημα. Κατόπιν επαναλαμβάνονταν η ως άνω περιγραφόμενη διαδικασία απινίδωσης και αξιολογούταν εκ νέου οι προαναφερόμενες παράμετροι.

5.2.4 Στατιστική ανάλυση

Οι μεταβλητές αναφέρονται ως μέση τιμή \pm σταθερά απόκλισης. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της απλής γραμμικής παλινδρόμησης για να αξιολογηθεί η επίδραση των ανεξάρτητων μεταβλητών παραμέτρων (ηλικία, διαστάσεις αριστερού κόλπου και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας) στην εξαρτημένη μεταβλητή παράμετρο που είναι η απαιτούμενη για απινίδωση ενέργεια. Οι επιδράσεις του φύλου και της αλληλουχίας των περιόδων της κολπικής μαρμαρυγής στην απαιτούμενη για απινίδωση ενέργεια αξιολογήθηκαν με τη μέθοδο των ανεξάρτητων παραμέτρων (t-test). Διαφορές στο μήκος κύκλου της αρρυθμίας καθώς και η αντίσταση και η απαιτούμενη ενέργεια για επιτυχή ανάταξη μετά από βραχύτατη και βραχείας διάρκειας κολπική μαρμαρυγή αξιολογήθηκαν με κατά ζεύγη t-test. Όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το επίπεδο του 5% ($p\text{-value} < 0.05$).

5.3 Αποτελέσματα

Είκοσι-οκτώ ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης. Σε πέντε από αυτούς η ταχεία κολπική διέγερση δεν προκάλεσε εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή διάρκειας 10 λεπτών, ενώ τέσσερις άλλοι ανέπτυξαν κολπική ταχυκαρδία ή πτερυγισμό, οπότε και εξαιρέθηκαν από την περαιτέρω αξιολόγηση. Τελικά 19 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οκτώ από αυτούς τυχαιοποιήθηκαν σε βραχύτατη ακολουθούμενη από βραχεία περίοδο

κολπικής μαρμαρυγής και 11 με την αντίστροφη σειρά. Οι κλινικές παράμετροι δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (πίνακας 1). Η μέση τιμή του μήκους κύκλου της κολπικής μαρμαρυγής προ της καρδιομετατροπής ήταν 172 ± 33 ms για τη βραχύτατη και 167 ± 29 ms για τη βραχείας διάρκειας αρρυθμία, διαφορά που δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Ο μέσος χρόνος από την πρόκληση έως την επιτυχή απινίδωση ήταν 92 ± 30 s μετά από βραχύτατη περίοδο κολπικής μαρμαρυγής και 910 ± 86 s μετά από βραχεία περίοδο. Σε όλους εκτός από δύο ασθενείς, το ποσό της απαιτούμενης για απινίδωση ενέργειας ήταν μεγαλύτερο μετά από βραχεία περίοδο κολπικής μαρμαρυγής από ότι μετά από βραχύτατη περίοδο. Έτσι η μέση τιμή της χορηγούμενης ενέργειας που επιτύγχανε καρδιομετετροπή (ουδός απινίδωσης), βρέθηκε σημαντικά αυξημένη 10 λεπτά μετά την κολπική μαρμαρυγή συγκρινόμενη με αυτή των 30 δευτερολέπτων μετά την αρρυθμία (2.32 ± 0.61 J vs 1.31 ± 0.66 J, $P < 0.001$, εικόνα 1). Η διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής δεν επηρέασε την αντίσταση του συστήματος αφού η μέση τιμή μετά από βραχεία περίοδο κολπικής μαρμαρυγής (58.95 ± 4.59 Ω) δε διέφερε σημαντικά από αυτή μετά από βραχύτατη περίοδο (60.42 ± 5.95 Ω). Παρομοίως, το οργανικό υπόστρωμα, οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου, το φύλο, το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής του ασθενούς και η αλληλουχία βραχύτατης και βραχείας περιόδου, δε φαίνεται να επηρέασαν τον ουδό απινίδωσης.

5.4 Συζήτηση

Η επίδραση της διάρκειας της κολπικής μαρμαρυγής στην απαιτούμενη για απινίδωση ενέργεια έχει αξιολογηθεί σε ορισμένες μελέτες.^{6,7,9} Ο Ammer και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι επαναλαμβανόμενη εσωτερική απινίδωση

απαιτεί λιγότερη ενέργεια από ότι η αρχική εσωτερική καρδιομετατροπή σε εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή με δεδομένο ότι το δεύτερο επεισόδιο της αρρυθμίας είναι μικρότερης διάρκειας σε σχέση με το πρώτο.⁷

Σε μελέτη με ζώα, ο Fotuni και οι συνεργάτες του διερεύνησαν την επίδραση της διάρκειας της κολπικής μαρμαρυγής στην απαιτούμενη για απινίδωση ενέργεια σε πέντε χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 λεπτών μετά την πρόκληση κολπικής μαρμαρυγής.⁹ Οι ερευνητές δε διεπίστωσαν διαφορά στον ουδό απινίδωσης όταν τα ηλεκτρόδια του απινιδωτή τοποθετήθηκαν εντός του δεξιού κόλπου και στο στεφανιαίο κόλπο. Αλλάζοντας ωστόσο τη θέση του περιφερικού ηλεκτροδίου και τοποθετώντας το στη δεξιά κοιλία βρήκαν σημαντική διαφορά στον ουδό απινίδωσης μεταξύ της περιόδου των 125 ms και της περιόδου των 5 λεπτών μετά την εισαγωγή της κολπικής μαρμαρυγής (3.0 ± 3.1 J vs 14.2 ± 6.8 J, αντίστοιχα). Παρόλα αυτά οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η θέση των ηλεκτροδίων έχει σημαντικότερη επίδραση στον ουδό απινίδωσης από ότι η διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής, στα πρώτα 30 s μετά την πρόκληση της αρρυθμίας.

Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα κολπική μαρμαρυγή. Τα δεδομένα μας έδειξαν ότι η διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής για διάστημα άνω των 10 λεπτών αυξάνει το ποσό της απαιτούμενης για απινίδωση ενέργειας, εύρημα που είναι σε συμφωνία με αυτό των Ammer και συνεργατών.⁷ Η απόκλιση των ευρημάτων μας από αυτά των Fotuni και συνεργατών⁹ μπορεί να εξηγηθεί από τις διαφορές στο υλικό και στο σχεδιασμό της μελέτης: οι ασθενείς μας είχαν κλινικό υπόστρωμα αρρυθμίας, χρησιμοποιήσαμε διαφορετικής δομής ηλεκτρόδια απινίδωσης και η κολπική μαρμαρυγή διατηρήθηκε για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Επιπλέον, όπως φαίνεται από αρκετές μελέτες^{10,11}, η παράταση της διάρκειας της κολπικής μαρμαρυγής έχει ως αποτέλεσμα βράχυνση της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου, βράχυνση του μαρμαρυγικού μήκους κύκλου και αυτοσυντηρούμενη αρρυθμία. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να επηρεάσουν τον ουδό απινίδωσης. Στη μελέτη μας βρήκαμε βράχυνση του μήκους κύκλου της κολπικής μαρμαρυγής με το χρόνο, ωστόσο η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική και επομένως δε μπορούμε να καταλήξουμε σε οριστικά συμπεράσματα για το θέμα αυτό. Επιπρόσθετα, η διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής οδηγεί σε αλλαγές στον τόνο του αυτόνομου νευρικού συστήματος και στον όγκο του κόλπου,¹¹ παράγοντες οι οποίοι μπορούν να αυξήσουν σημαντικά το ποσό της απαιτούμενης για απινίδωση ενέργειας.¹²

5.4.1 Κλινικές εφαρμογές

Τα ευρήματα της μελέτης μας έδειξαν, για πρώτη φορά σε ανθρώπους, ότι οι ενεργειακές ανάγκες για επιτυχή αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με προκλητή κολπική μαρμαρυγή αυξάνουν σημαντικά ακόμη και κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 λεπτών της αρρυθμίας. Επίσης έγινε φανερό ότι κολπική μαρμαρυγή πολύ βραχείας διάρκειας μπορεί να αποκατασταθεί ακόμη και με ηλεκτρική εκκένωση μικρότερη του 1 J. Από τη στιγμή που η χρησιμοποίηση μικρότερων ποσών ενέργειας και μικρότερης διαφοράς δυναμικού συμβάλλει στο να είναι ο εμφυτευμένος κολπικός απινιδωτής πιο ανεκτός από τους ασθενείς, τα ευρήματά μας ενδέχεται να αποδειχθούν σημαντικά στην κλινική χρήση των συσκευών αυτών. Αναμφίβολα η στρατηγική της ταχείας απινίδωσης δεν μπορεί να εφαρμοσθεί σε όλους τους ασθενείς, αφού αρκετά επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής υποχωρούν

αυτόματα, μετά από λίγα μόνο λεπτά. Σε επιλεγμένα ωστόσο περιστατικά ο κολπικός απινιδωτής μπορεί να προγραμματισθεί έτσι ώστε να χορηγεί πολύ χαμηλή ενεργειακή εκκένωση, κάτι που μπορεί να είναι αποτελεσματικό αν χορηγηθεί άμεσα μετά την εμφάνιση της αρρυθμίας.

5.4.2 Περιορισμοί της μελέτης

1. Ο ουδός απινίδωσης προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας καθετήρα που προωθήθηκε μέσα στην πνευμονική αρτηρία, μια και αυτή ήταν η μόνη διαθέσιμη στο τμήμα μας τεχνική. Είναι πιθανό η χρήση καθετήρα απινίδωσης στο στεφανιαίο κόλπο να απέδιδε χαμηλότερο ουδό απινίδωσης.
2. Η αύξηση της ενέργειας κατά στάδια που χρησιμοποιήσαμε για τον προσδιορισμό του οδού ήταν 0.5 J, και πάλι αποτελούσε τη μόνη διαθέσιμη στο τμήμα μας τεχνική. Ο προσδιορισμός του οδού πιθανά θα ήταν ακριβέστερος αν ήταν δυνατή η τιτλοποίηση της ενέργειας με μικρότερα βήματα αύξησης.
3. Η επιλογή της διάρκειας της κολπικής μαρμαρυγής (βραχεία έναντι βραχύτατης) που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του οδού απινίδωσης ήταν αυθαίρετη. Παρόλα αυτά προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής μικρότερης των 10 λεπτών οδηγεί σε αλλαγές στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κόλπων.¹³
4. Στη μελέτη μας οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε αναισθησία με προποφόλη. Αν και το φάρμακο αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει τις ηλεκτρικές ιδιότητες του κόλπου,¹⁴ υπάρχουν ενδείξεις ότι η προποφόλη δεν επηρεάζει τον ουδό της κολπικής απινίδωσης.¹⁵

5.4.3 Συμπεράσματα

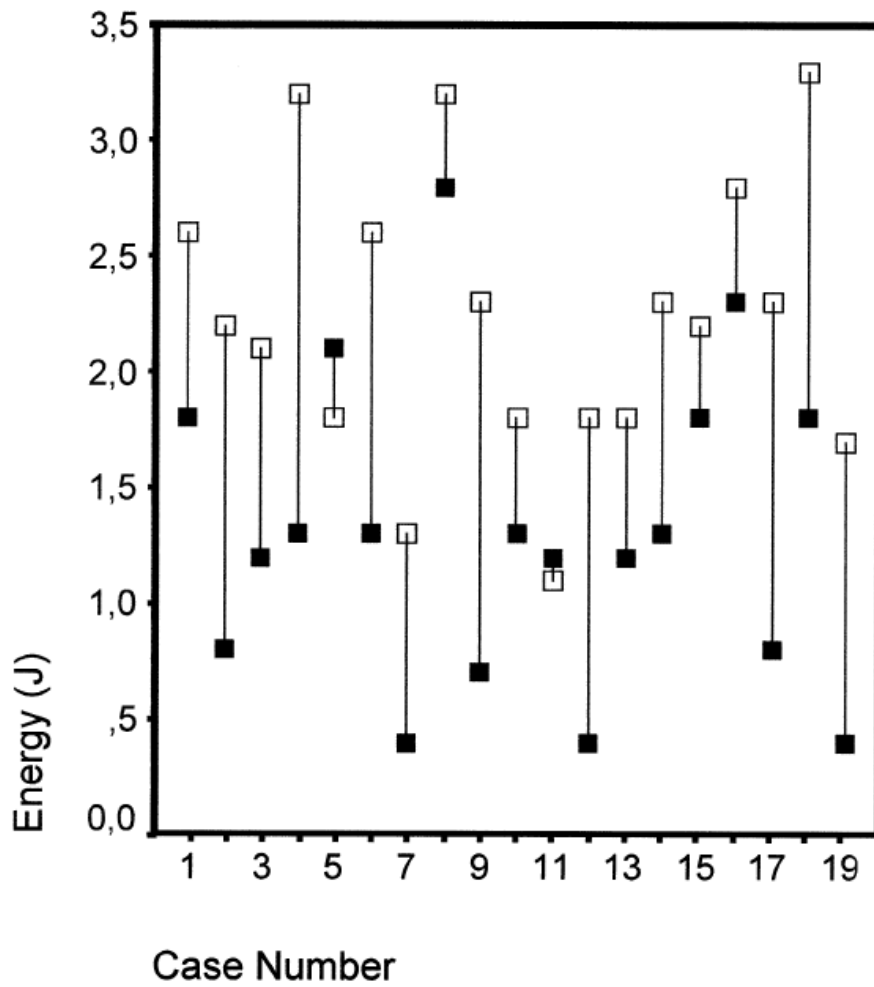
Η μελέτη αυτή έδειξε ότι διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής πάνω από λεπτά σε ασθενείς με παροξυσμική αρρυθμία αυξάνει την απαιτούμενη ενέργεια για επιτυχή απινίδωση, πληροφορία που μπορεί να είναι σημαντική στον προγραμματισμό των εμφυτεύσιμων κολπικών απινιδωτών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 5

Πίνακας 1. Κλινικά και Δημογραφικά Χαρακτηριστικά των Ασθενών.

	Βραχεία- βραχύτατη αλληλουχία (n=11)	Βραχύτατη- βραχεία αλληλουχία (n=8)	Σύνολο ασθενών (n=19)
Ηλικία, έτη	58.75 ± 5.9	60.5 ± 8.6	58.95 ± 7
Φύλο, Α/Γ,	7/4	4/4	11/8
Διάμετρος αριστερού κόλπου mm	42 ± 4.9	40.6 ± 3.8	41.5 ± 4.4
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας %	52.4 ± 10	53.7 ± 7	53.26 ± 8
Μήνες από τη διάγνωση AF	20 ± 7	25 ± 7	23 ± 7
Καρδιακή νόσος	2 HTN, 2 MVD, 3 CAD	1 HTN, 1 MVD, 2 CAD	3 HTN, 3 MVD, 5 CAD

HTN: Υπερτασική καρδιοπάθεια, MVD: βαλβιδοπάθεια μιτροειδούς, AF:
κολπική μαρμαρυγή, CAD: στεφανιαία νόσος



Εικόνα 1. Ουδοί απινίδωσης σε κάθε ασθενή μετά από βραχύ (10 λεπτά, □) και βραχύτατο (30 δευτερόλεπτα, ■) διάστημα κολπικής μαρμαρυγής.

Βιβλιογραφία

1. Lok NS, Lau CP, Tse HF, Ayers GM. Clinical shock tolerability and effect of different right atrial electrode locations on efficacy of low energy human transvenous atrial defibrillation using an implantable lead system. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1324–30.
2. Ammer R, Alt E, Ayers G *et al.* Pain threshold for low energy intracardiac cardioversion of atrial fibrillation with low or no sedation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 230–6.
3. Alt E, Schmitt C, Ammer R *et al.* Effect of electrode position on outcome of low-energy intracardiac cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 621–5.
4. Cooper RA, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN, Ideker RE. Marked reduction in internal atrial defibrillation thresholds with dual-current pathways and sequential shocks in humans. *Circulation* 1998; 97: 2527–35.
5. Murgatroyd FD, Slade AKB, Sopher SM, Rowland E, Ward DE, Camm J. Efficacy and tolerability of transvenous low energy cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1347–53.
6. Levy S, Ricard P, Lau CP *et al.* Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 750–5.
7. Ammer R, Lehmann G, Plewan A, Puetter K, Alt E. Marked reduction in atrial defibrillation thresholds with repeated internal cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1569–76.

8. Gaita F, Riccardi R, Calo L *et al.* Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. Electrophysiological findings and ablation results. *Circulation* 1998; 97: 2136–45.
9. Fotuhi PC, Cooper RAS, Speenan CM, Rollins DL, Smith WM, Ideker RE. Can early internal atrial defibrillation shocks reduce the atrial defibrillation threshold? *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1179–85.
10. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in wake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954–68.
11. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Power J, Allesie MA. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats. Roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997; 96: 3710–20.
12. Strobel JS, Kenknight BH, Rollins DL, Smith WM, Ideker RE. The effects of ventricular fibrillation duration and site of initiation on the defibrillation threshold during early ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 521–7.
13. Daoud EG, Bogun F, Goyal R *et al.* Effect of AF on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94: 1600–6.
14. Lavoie J, Walsh EP, Burrows FA, Laussen P, Lulu JA, Hansen DD. Effects of propofol or isoflurane anesthesia on cardiac conduction in children undergoing radiofrequency catheter ablation for tachydysrhythmias. *Anesthesiology* 1995; 82: 884–7.

15. Moerman A, Herregods L, Tavernier R, Jordaens L, Struys M, Rolly G.
Influence of anaesthesia on defibrillation threshold. *Anaesthesia* 1998;
53: 1156–9.

Κεφάλαιο 6

Η Επίδραση της Κολπικής Μαρμαρυγής και της Αποκατάστασης του Φλεβοκομβικού Ρυθμού στις Ηλεκτροφυσιολογικές Ιδιότητες της Δεξιάς Κοιλίας.

6.1 Εισαγωγή

Η ταχεία κολπική συχνότητα επί κολπικής μαρμαρυγής επιδρά στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κόλπων, διαδικασία γνωστή ως ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων.¹⁻⁵ Επιπλέον, επί κολπικής μαρμαρυγής οι κοιλίες συστέλλονται με μεγάλη συχνότητα και άρρυθμα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι και οι ταχείες κοιλιακές συχνότητες οδηγούν σε δομική και ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση.⁶⁻¹¹

Η πλειοψηφία, ωστόσο, των ασθενών με εμμένουσα ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή έχουν ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση στην ηρεμία, αν και κατά τη διάρκεια άσκησης ή φυσιολογικής ημερήσιας δραστηριότητας εμφανίζουν παθολογική αύξηση της κοιλιακής συχνότητας, ενώ τα RR διαστήματα παραμένουν άρρυθμα.

Μέχρι τώρα δεν είναι γνωστό αν τα επεισόδια άρρυθμου και παροδικά ταχέως κοιλιακού ρυθμού μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στις ηλεκτρικές ιδιότητες των κοιλιών. Είναι πιθανό μεταβολές στην ανερέθιστη περίοδο και στην επαναπόλωση των κοιλιών σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή μετά από αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού να

συμμετέχουν στους μηχανισμούς της κοιλιακής αρρυθμογένεσης που ευθύνονται για την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών στους ασθενείς αυτούς.^{6,12}

Σκοπός της μελέτης ήταν να διαπιστώσει αν η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή και ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση σχετίζεται με αλλαγές στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κοιλιών και να παρακολουθήσει τις μεταβολές αυτές στο πεδίο του χρόνου.

6.2 Μέθοδος

6.2.1 Ασθενείς

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή (διάρκειας άνω των επτά ημερών) οι οποίοι παραπέμφθηκαν στο τμήμα μας για ηλεκτρική καρδιομετατροπή. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν ηλικία άνω των 80 ετών και μόνιμος βηματοδότης ή απινιδωτής. Επίσης ασθενείς που λάμβαναν αμιωδαρόνη τους τελευταίους τρεις μήνες εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Δακτυλίτιδα ή άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης I ή III, έπρεπε να διακοπούν τουλάχιστον ένα μήνα προ της ανάταξης. Επιτρεπόταν η λήψη διλτιαζέμης καθώς και β-αποκλειστών για έλεγχο του κοιλιακού ρυθμού.

Η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής τέθηκε από το ΗΚΓράφημα με βάση τα ακόλουθα κριτήρια: α) διακύμανση της βασικής ισοηλεκτρικής γραμμής, απουσία κυμάτων P ή F, και β) πλήρως άρρυθμα RR διαστήματα. Η διάγνωση έπρεπε να επιβεβαιωθεί με ενδοκαρδιακές καταγραφές που θα αναδείκνυαν άρρυθμη κολπική δραστηριότητα χωρίς μεσοδιαστήματα ισοηλεκτρικής γραμμής ή ευδιάκριτα κολπικά ηλεκτρογράμματα με άρρυθμα μεταξύ τους διαστήματα. Η κολπική μαρμαρυγή θεωρούταν εμμένουσα όταν

υπήρχε τεκμηρίωση της παρουσίας της σε διαδοχικά ΗΚΓγραφήματα 12-απαγωγών, απουσία ενδιάμεσων περιόδων φλεβικομβικού ρυθμού.

Θυρεοειδική δυσλειτουργία και ηλεκτρολυτικές διαταραχές αποκλείσθηκαν σε όλους τους ασθενείς.

Η μέγιστη διάμετρος του αριστερού κόλπου και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας υπολογίσθηκαν σε όλους τους ασθενείς χρησιμοποιώντας τις καθιερωμένες μεθόδους.^{13,14}

Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης προ της συμμετοχής τους στη μελέτη. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας και είναι σύμφωνη με τις αρχές που αναφέρονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

6.2.2 Ηλεκτρική Καρδιομετατροπή

Καρδιομετατροπή επιχειρήθηκε ενώ οι ασθενείς με κολπική μαραρυγή ήταν σε θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά και θεραπευτικές τιμές INR μεταξύ 2.0 και 3.0 για τουλάχιστον ένα μήνα. Η καρδιομετατροπή πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο ηλεκτροφυσιολογίας με ενδοκαρδιακή χορήγηση μιας και μόνο δόσης ενέργειας 10 J υπό γενική αναισθησία με ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης, όπως έχει περιγραφεί αλλού.¹⁵ Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε σύστημα εσωτερικής κολπικής απινίδωσης που βασίζεται σ' ένα καθετήρα με αεροθάλαμο με τη βοήθεια του οποίου κατευθύνεται στην αριστερή πνευμονική αρτηρία (ALERT™, EP MedSystems, Inc., USA).

Το άκρο του καθετήρα ALERT προωθήθηκε μέσω της δεξιάς μηριαίας φλέβας υπό ακτινοσκόπηση στην αριστερή πνευμονική αρτηρία. Ο καθετήρας διαθέτει δύο σειρές έξι ηλεκτροδίων, η μία από τις οποίες τοποθετείται στην

αριστερή πνευμονική αρτηρία και η δεύτερη στο δεξιό κόλπο. Η ενέργεια αποδίδεται μεταξύ των δύο αυτών ομάδων ηλεκτροδίων. Διαθέτει επίσης ένα ηλεκτρόδιο με σκοπό την αίσθηση και βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας γινόταν συνεχής καταγραφή του ΗΚΓγραφήματος, μέχρι την επίτευξη σταθερού φλεβικομβικού ρυθμού και οι καταγραφές αποθηκεύονταν σε οπτικό δίσκο (EP Lab, Quinton, Inc, USA).

6.2.3 Υπολογισμός Κοιλιακής Δραστικής Ανερέθιστης Περιόδου

Ένας δεύτερος καθετήρας (MAP Pacing, EP Technologies, Inc, USA), με δυνατότητα ταυτόχρονης βηματοδότησης και καταγραφής μονοφασικών δυναμικών, εισήχθη διαδερμικά και τοποθετήθηκε στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Μετά την σταθερή τοποθέτησή του σε περιοχή με συνεχή καταγραφή ικανοποιητικού σήματος μονοφασικών δυναμικών και ουδό διαστολικής διέγερσης μικρότερη από 1.5 mA, υπολογίσθηκε η κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδος με την αυξητική μέθοδο σε τρία βασικά μήκη κύκλου (600, 500 και 400 ms) και βήματα των 2 ms όπως έχει περιγραφεί αλλού.⁴ Ως κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδος ορίσθηκε το μεγαλύτερο συζευκτικό διάστημα που αποτυγχάνει να διεγείρει τον κοιλιακό ιστό. Μεταξύ των μετρήσεων παρεμβαλλόταν χρονικό διάστημα 2 λεπτών.

6.2.4 Μονοφασικά Δυναμικά Ενέργειας

Μετά τον υπολογισμό της κοιλιακής δραστικής ανερέθιστης περιόδου τα σήματα των μονοφασικών δυναμικών καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια βηματοδότησης σε βασικό μήκος κύκλου 500 ms. Οι καταγραφές των μονοφασικών δυναμικών και του ΗΚΓγραφήματος επιφανείας αποθηκεύονταν σε οπτικό δίσκο. Οι μετρήσεις της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών έως το 90% της επαναπόλωσης (MAPd₉₀) πραγματοποιήθηκαν από δύο

ανεξάρτητους παρατηρητές, χρησιμοποιώντας ταχύτητα χαρτιού 200 mm/s σύμφωνα με γνωστή μέθοδο.¹⁶ Η μέση τιμή MAPd₉₀ υπολογίσθηκε από τα τελευταία τρία σήματα μονοφασικών δυναμικών. Οι διαφορές μεταξύ των παρατηρητών ήταν μικρότερες του 5%.

6.2.5 Ηλεκτροφυσιολογικές Μελέτες και Μετρήσεις RR διαστημάτων

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν στο προαναφερόμενο πρωτόκολλο τρεις φορές: προ της καρδιομετατροπής, 20 λεπτά και 24 ώρες μετά την καρδιομετατροπή. Η χορήγηση φαρμάκων για έλεγχο του καρδιακού ρυθμού συνεχίσθηκε για 24 ώρες μετά την ανάταξη με στόχο την εξασφάλιση σταθερών συνθηκών μελέτης. Κατά τη διάρκεια ενός λεπτού προ του προσδιορισμού της κοιλιακής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου στο μήκος κύκλου των 500 ms μετρήθηκαν τα RR διαστήματα. Πενήντα συνεχόμενα RR διαστήματα χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό του μέσου RR διαστήματος (RR_{προ}) κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής. Για τον υπολογισμό του μέσου RR διαστήματος κατά τη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού (RR_{μετά}) χρησιμοποιήθηκαν 20 συνεχόμενα RR διαστήματα. Υπολογίσθηκε κατόπιν η διαφορά του μέσου RR διαστήματος ($\delta RR = RR_{\text{μετά}} - RR_{\text{προ}}$), καθώς και η αντίστοιχη διαφορά της κοιλιακής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου (δERP).

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε συνεχή καταγραφή ρυθμού Holter 3 ώρες προ της καρδιομετατροπής. Η καταγραφή έγινε μέσω διπολικού καταγραφέα 3-καναλιών και αξιολογήθηκε αυτόματα με αναλυτή Elatec V3.03 (Ela Medical, Paris, France). Κάθε 3ωρη καταγραφή αναλύθηκε μέσω υπολογιστή και απέδωσε τη σταθερά απόκλισης (SD) των RR διαστημάτων

(SD RR) και τη μέση τετραγωνική ρίζα της σταθεράς απόκλιση (SD) των RR διαστημάτων (RMSSD RR).

6.2.6 Στατιστική Ανάλυση

Οι μεταβλητές αναφέρονται ως μέση τιμή \pm σταθερά απόκλιση. Η σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών και των ηλεκτροφυσιολογικών μεταβλητών των ομάδων πραγματοποιήθηκε με ανάλυση ANOVA για τις συνεχείς μεταβλητές και δοκιμασία χ^2 για τις ποιοτικές μεταβλητές. Η εκτίμηση των μεταβολών των παραμέτρων στο πεδίο του χρόνου πραγματοποιήθηκε με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Επίσης χρησιμοποιήθηκε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Linear regression) προκειμένου να διαπιστωθεί η σχέση κλινικών χαρακτηριστικών και ηλεκτροφυσιολογικών μεταβλητών. Όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το επίπεδο του 5% (p -value < 0.05).

6.3 Αποτελέσματα

Από τους 43 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη και υπεβλήθησαν σε ηλεκτρική μετατροπή (ανάταξη), 37 ανατάχθηκαν επιτυχώς. Τέσσερις ασθενείς υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Πλήρεις μετρήσεις ανερέθιστης περιόδου επιτεύχθηκαν σε 33 ασθενείς ενώ ικανοποιητικές καταγραφές μονοφασικών δυναμικών σε 29 ασθενείς. Τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Η μέση τιμή του RR διαστήματος προ της καρδιομετατροπής ήταν 730 ± 112 ms (εύρος 570-1002 ms) και 20 min μετά την καρδιομετατροπή 885 ± 108 ms ($p < 0.001$), (εύρος 692-1132 ms). Περαιτέρω, μη-σημαντική, αύξηση σε 902 ± 94 ms παρατηρήθηκε 24 ώρες αργότερα ($p = 0.41$).

6.3.1 Μεταβολές της Ανερέθιστοτητα και της Επαναπόλωσης

Η κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδος μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά 20 λεπτά μετά από επιτυχή καρδιομετατροπή συγκριτικά με την προ ανάταξης τιμή της, σε όλα τα μήκη κύκλου. Περαιτέρω, μη στατιστικά σημαντική μεταβολή παρατηρήθηκε κατά τις επόμενες 24 ώρες, (πίνακας 2, Εικόνα 1).

Η μεταβολή στην ανερέθιστη περίοδο δεν ήταν ίδια σε όλους τους ασθενείς, αν και στους περισσότερους παρατηρήθηκε επιμήκυνση της μετά την ανάταξη. Σε ορισμένους, ωστόσο, η δραστική ανερέθιστη περίοδος βραχύνθηκε, (εικόνα 2).

Γενικά υπήρξε σημαντική και ισχυρή συσχέτιση ($R=0.616$, $p<0.01$) μεταξύ της μεταβολής του μέσου RR διαστήματος προ και μετά της ανάταξης (δRR) και της αντίστοιχης μεταβολής της ανερέθιστης περιόδου (δERP) σε μήκος κύκλου 500 ms. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι στους ασθενείς με μέσο RR διάστημα επί φλεβοκομβικού ρυθμού (μετά την ανάταξη) μεγαλύτερο απ' ότι επί κολπικής μαρμαρυγής παρατηρείται επιμήκυνση της ανερέθιστης περιόδου, ενώ σε αυτούς μέσο RR διάστημα επί φλεβοκομβικού ρυθμού μικρότερο παρατηρείται βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου (Εικόνα 3).

Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανομοιογένειας του ρυθμού, όπως μετρήθηκε από την SD RR (180 ± 29 ms) και τη RMSSD RR (217 ± 36 ms), και της δραστικής ανερέθιστης περιόδου κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής στα τρία μήκη κύκλου που μελετήθηκαν.

Ανάλογες μεταβολές με αυτές της ανερέθιστης περιόδου παρατηρήθηκαν στην επαναπόλωση, μιας και η τιμή της $MAPd_{90}$ στο μήκος κύκλου των 500 ms μεταβλήθηκε από 247 ± 16 ms πριν την ανάταξη σε

252±17 ms μετά, ($p<0.01$). Η περαιτέρω αύξηση σε 253±19 ms στις 24 ώρες δεν ήταν στατιστικά σημαντική, (Εικόνα 1). Επίσης δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση της SD RR και της RMSSD RR με τη MAPd₉₀ κατά τη διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής στο μήκος κύκλου των 500 ms.

6.4 Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης είναι τα ακόλουθα:

1. Η επιτυχής ηλεκτρική ανάταξη της εμμένουσας κοιλιακής μαρμαρυγής σε ανθρώπους οδηγεί σε μεταβολές της ανερέθιστης περιόδου και της επαναπόλωσης των κοιλιών. Γενικά παρατηρείται επιμήκυνση των προαναφερόμενων παραμέτρων, όχι όμως σε όλους τους ασθενείς. Σε μικρό αριθμό ασθενών παρατηρείται βράχυνση της κοιλιακής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου και της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών έως το 90% της επαναπόλωσης (MAPd₉₀).
2. Τα ευρήματά μας συσχετίζουν τις παρατηρούμενες μεταβολές στην ανερεθιστότητα και στην επαναπόλωση με αυτές της μέσης τιμής του RR διαστήματος, προτείνοντας ότι εξαρτώνται από το μήκος κύκλου της κοιλίας κατά τη διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής και του φλεβοκομβικού ρυθμού. Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των διακυμάνσεων του RR διαστήματος και της κοιλιακής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου ή της MAPd₉₀ κατά τη διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής.
3. Οι μεταβολές στις ηλεκτρικές ιδιότητες των κοιλιών ήταν εμφανείς αμέσως μετά την ανάταξη και δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω στατιστικά σημαντική μεταβολή τις επόμενες 24 ώρες.

6.4.1 Η επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής στις ηλεκτρικές ιδιότητες των κοιλιών

Η επίδραση των ταχέων και μη κανονικών ρυθμών στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κοιλιών δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Τα δεδομένα που υπάρχουν είναι ελάχιστα και αντικρουόμενα. Σε σκυλιά τόσο η παροδική όσο και η παρατεταμένη ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση είχε ως αποτέλεσμα παράταση της διάρκειας του κοιλιακού δυναμικού ενέργειας και της ανερεθιστότητας.⁶ Ωστόσο, μια μελέτη σε κασίκες δεν έδειξε μεταβολές της κοιλιακής δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου κατά τη διάρκεια παρατεταμένων επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση.⁹

Τα δεδομένα σε ανθρώπους είναι επίσης ασαφή. Σε μελέτη τους, ο Krebs και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η κοιλιακή δραστηρική ανερέθιστη περίοδος επιμηκύνεται μετά τον τερματισμό βραχείας διάρκειας, σταθερής, ταχείας κοιλιακής βηματοδότησης⁸. Η επιμήκυνση αυτή παρατηρείται 15 λεπτά μετά τη διακοπή της βηματοδότησης. Αντίθετα, ο Hamdan και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν αύξηση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας της δεξιάς κοιλίας και της ανερεθιστότητας μετά από επιτυχή κατάλυση της κολποκοιλιακής συμβολής και επιβράδυνση της κοιλιακής συχνότητας σε ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία κολπική μαρμαρυγή.¹¹

Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε επιμήκυνση της ανερέθιστης περιόδου και της MAPd₉₀ στους ασθενείς που είχαν βραδύτερη συχνότητα μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού από ότι κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με αυτό των Hamdan και συν. Από την άλλη δεν είναι ανακόλουθο με αυτό των Krebs και

συν μιας και στη μελέτη τους η βηματοδότηση ήταν βραχείας διάρκειας και οδήγησε σε ταχύτερες κοιλιακές συχνότητες.

Επιπρόσθετα παρατηρήσαμε βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου και της MAPd₉₀ στους ασθενείς των οποίων η κοιλιακή συχνότητα αυξήθηκε μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Η σημαντική και ισχυρή συσχέτιση των μεταβολών της ανερέθιστης περιόδου με τις μεταβολές του RR διαστήματος που διαπιστώσαμε στην παρούσα μελέτη δείχνει ότι η επαναπόλωση και η ανερεθιστότητα εξαρτώνται από τη μέσο μήκος κύκλου της κοιλίας κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής και του φλεβοκομβικού ρυθμού. Αλλαγές στον τόνο του αυτόνομου νευρικού συστήματος θα μπορούσε να αποτελούν τον υποκείμενο μηχανισμό των μεταβολών των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων και της κοιλιακής συχνότητας όπως πρότειναν και οι Hamdan και συν.¹¹ Στους ασθενείς μας, ωστόσο, δεν υπήρχε λόγος υποψίας μεταβολών στην καρδιακή αυτόνομη νεύρωση. Παρόλα αυτά η ομαλοποίηση του καρδιακού ρυθμού και αιμοδυναμικές μεταβολές μπορεί να αλληλεπιδρούν και να επηρεάζουν τον τόνο του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι η διακύμανση του RR διαστήματος (SD RR, RMSSD RR) δεν επιδρά στην κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδο ή στη MAPd₉₀ κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής και δεν εμπλέκεται η μη κανονικότητα του καρδιακού ρυθμού στην εξήγηση των παρατηρούμενων μεταβολών. Η απουσία συσχέτισης δεν αποκλείει επίδραση των διακυμάνσεων του RR διαστήματος στην ηλεκτροφυσιολογία των κοιλιών, αφού 12 από τους ασθενείς μας λάμβαναν διλτιαζέμη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σχετική ομαλοποίηση των RR διαστημάτων κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής.¹⁷

Σημαντικό, επίσης, εύρημα είναι ότι η χρονική εξέλιξη των μεταβολών των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων των κοιλιών αποκλείει ουσιαστικά την πρόκληση αντίστροφης κοιλιακής αναδιαμόρφωση και μας επιτρέπει να υποστηρίξουμε ότι η κολπική μαρμαρυγή δεν οδηγεί σε αναδιαμόρφωση των κοιλιών ανάλογη με αυτή που προκαλεί στους κόλπους. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση σε σχετικά χαμηλές συχνότητες δεν οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου, που θεωρείται η αιτία της κολπικής αναδιαμόρφωσης επί κολπικής μαρμαρυγής.^{1,3} Επιπρόσθετα τα ευρήματα αυτά μπορεί να εξηγήσουν τη χαμηλή επίπτωση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών στους ασθενείς που μετείχαν στην ομάδα ελέγχου της κοιλιακής συχνότητας των μελετών AFFIRM και RACE και να παρέχουν ηλεκτροφυσιολογική υποστήριξη στα αποτελέσματά τους.^{18,19}

6.4.2 Περιορισμοί της μελέτης

Το ηλεκτρικό shock ή η αναισθησία μπορεί να επιδρούν στην ηλεκτροφυσιολογία των κοιλιών. Παρόλα αυτά στην παρούσα μελέτη χορηγήθηκε μια και μόνο δόση ενέργειας 10 J και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 20 λεπτά μετά την καρδιομετατροπή.

Ο έλεγχος της κοιλιακής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν απαραίτητος για ηθικούς λόγους καθώς επίσης και η συνέχιση άλλης απαραίτητης θεραπείας. Παρόλα αυτά θεωρούμαι ότι αφού οι χορηγούμενες θεραπείες ήταν αμετάβλητες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, οι παρατηρούμενες μεταβολές πρέπει να αποδοθούν στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των μετά την

ανάταξη ηλεκτροφυσιολογικών μεταβολών και οποιασδήποτε συγκεκριμένης θεραπείας.

Ο επιτυχής έλεγχος της κοιλιακής συχνότητας στους ασθενείς μας εμπόδισε τη διερεύνηση της ηλεκτροφυσιολογίας των κοιλιών κατά τη διάρκεια πολύ ταχέων συχνοτήτων. Περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες για να διευκρινίσουν το θέμα αυτό.

6.4.3 Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού οδηγεί σε μεταβολές της ανερεθιστότητας και της επαναπόλωσης των κοιλιών. Οι μεταβολές αυτές δε φαίνεται να αντιπροσωπεύουν την πρόκληση αντίστροφης αναδιαμόρφωσης των κοιλιών λόγω της κολπικής μαρμαρυγής, αλλά μάλλον αποδίδονται σε αλλαγές της καρδιακής συχνότητας. Με δεδομένο ότι μελέτες μεγάλου αριθμού ασθενών^{18,19} δείχνουν χαμηλή επίπτωση κοιλιακής αρρυθμογένεσης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση, τα ευρήματά μας ενδεχομένως χρησιμεύουν στην εξήγηση αυτής της παρατήρησης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 6

Πίνακας 1. Κλινικά και Δημογραφικά Χαρακτηριστικά των Ασθενών

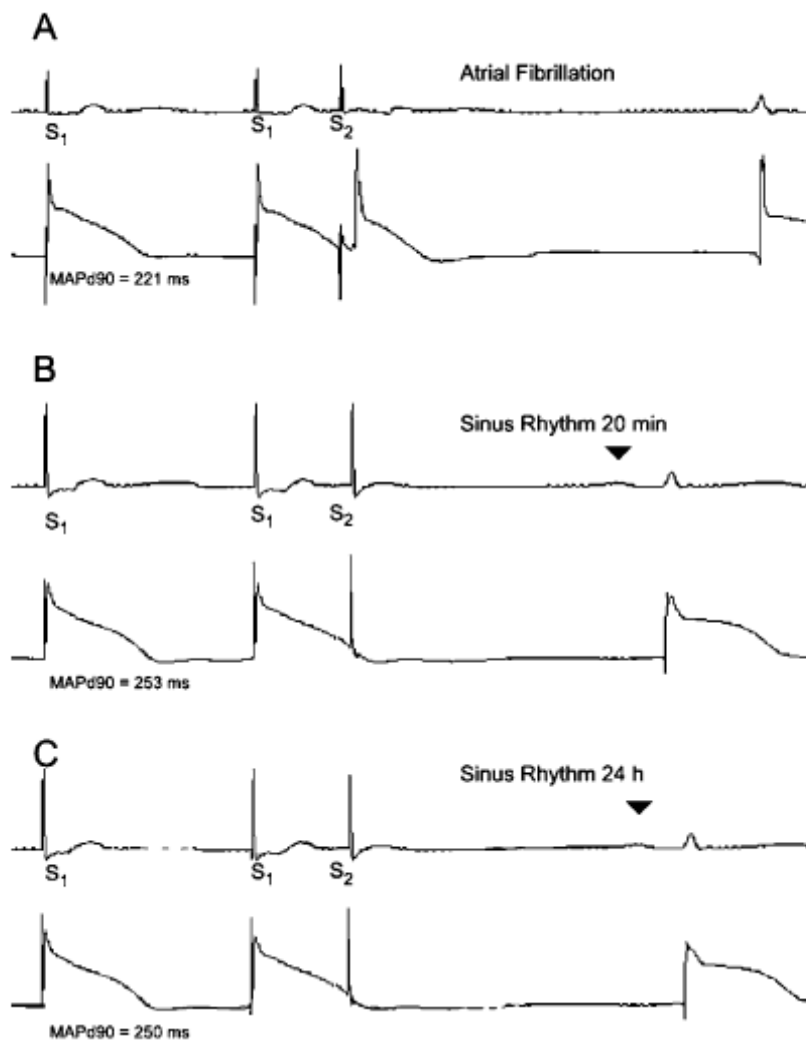
Ηλικία (έτη)	64 ± 8
Φύλο (Α/Γ)	19 / 14
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	42 ± 4
Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας (%)	58 ± 8
Διάρκεια Κολπικής Μαρμαρυγής (μήνες)	16 ± 27
Φαρμακευτική αγωγή για έλεγχο κοιλιακής ανταπόκρισης	
Διλτιαζέμη	12
B-αποκλειστές	9
Καμμία	12
Καρδιακή νόσος	
Υπέρταση	16
Βαλβιδοπάθεια μιτροειδούς	5
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	4
Καμμία	8

Πίνακας 2. Χρονική Εξέλιξη των Μεταβολών της Ανερέθιστης Περιόδου της Δεξιάς Κοιλίας στα Τρία Μήκη Κύκλου.

ERP	Cycle Length		
	400 ms	500 ms	600 ms ^a
Προ ανάταξης (ms)	224 ± 20	234 ± 19	241 ± 19
20 λεπτά μετά την ανάταξη (ms)	232 ± 23*	242 ± 22*	249 ± 21*
24 ώρες μετά την ανάταξη (ms)	236 ± 24*	246 ± 23*	253 ± 24*

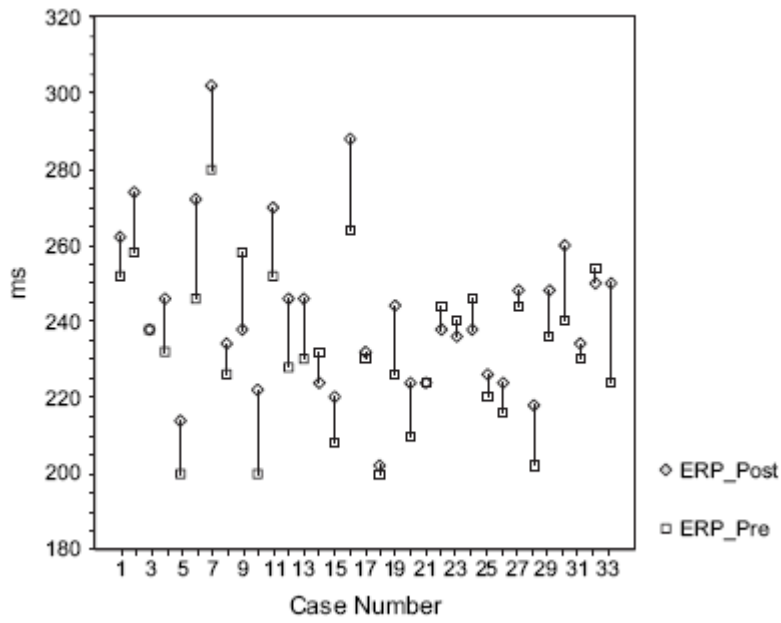
ERP= δραστική ανερέθιστη περίοδος, CL= μήκος κύκλου, *P< 0.01 σε σύγκριση με τις προ ανάταξης τιμές.

^aΔεν μετρήσαμε την κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδος στα 600 ms σε επτά ασθενείς λόγω αυξημένης κοιλιακής ανταπόκρισης επί κολπικής μαρμαρυγής.

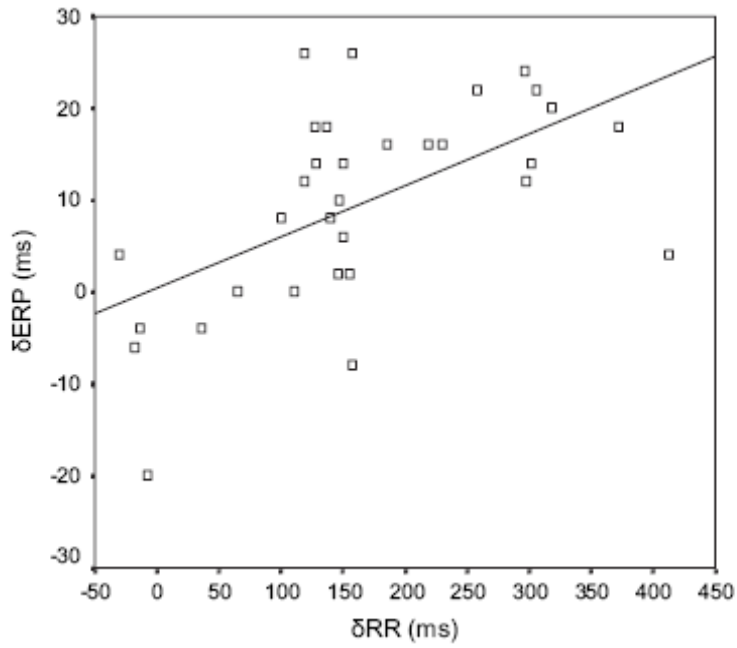


Εικόνα 1. Καταγραφές μονοφασικών δυναμικών από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας κατά τη διάρκεια προσδιορισμού της δραστηκής ανερέθιστης περιόδου στο μήκος κύκλου των 500 ms. Διάγραμμα A: Κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού έως το 90% της επαναπόλωσης (MAPd₉₀) ήταν 221 ms και η κοιλιακή δραστηκή ανερέθιστη περίοδος 208 ms (με ενδείξεις σύλληψης στο συζευκτικό διάστημα των 210 ms). Διάγραμμα B: Είκοσι λεπτά μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού η MAPd₉₀ αυξήθηκε σε 253 ms και ένα πρώιμο ερέθισμα χορηγούμενο με συζευκτικό διάστημα 222 ms απέτυχε να προκαλέσει

κοιλιακή διέγερση. Η η κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδος αυξήθηκε σε 222 ms μετά την ανάταξη. Διάγραμμα C: Είκοσι τέσσερις ώρες μετά η $MAPd_{90}$ (250 ms) και η κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδος (220 ms) παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητες.



Εικόνα 2. Μεταβολές της τιμής της κοιλιακής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου (δERP) πριν (ERP-Pre) και 20 λεπτά μετά (ERP-Post) την ηλεκτρική ανάταξη. Οι τιμές ελήφθησαν σε βηματοδοτικό μήκος κύκλου 500 ms.



Εικόνα 3. Σημαντική συσχέτιση της μεταβολής της κοιλιακής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου (δERP) πριν (ERP-Pre) και 20 λεπτά μετά (ERP-Post) την ηλεκτρική ανάταξη και της αντίστοιχης μεταβολής του μέσου RR διαστήματος (δ RR), ($P < 0.01$, $R = 0.616$).

Βιβλιογραφία

1. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
2. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92: 1954-68.
3. Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:1378-93.
4. Manios EG, Kanoupakis EM, Chlouverakis GI, Kaleboubas MD, Mavrakis HE, Vardas PE. Changes in atrial electrical properties following cardioversion of chronic atrial fibrillation: relation with recurrence. *Cardiovasc Res* 2000;47:244-53.
5. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600-6.
6. Satoh T, Zipes DP. Rapid rates during bradycardia pacing prolong ventricular refractoriness and facilitate ventricular tachycardia induction with cesium in dogs. *Circulation* 1996;94:217-27.
7. Rubart M, Zipes DP. Transient tachycardia superimposed on bradycardia prolongs repolarization in isolated canine ventricular myocytes. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(Suppl. A): 62A. [Abstract].
8. Krebs ME, Szwed JM, Shinn T, Miles WM, Zipes DP. Shortterm rapid ventricular pacing prolongs ventricular refractoriness in patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:1036-42.

9. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Tieleman RG, Bel KJ, Crijns HJ. Rapid pacing results in changes in atrial but not in ventricular refractoriness. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:287-90.
10. Zipes DP. Electrophysiological remodeling of the heart owing to rate. *Circulation* 1997;95:1745-8.
11. Hamdan MH, Page RL, Sheehan CJ, et al. Increased sympathetic activity after atrioventricular junction ablation in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:151-8.
12. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J* 1986;111: 1088-93.
13. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
14. Weyman AE, Doty WD. Left ventricle. In: Weyman AE, editor. Cross-sectional echocardiography. Philadelphia: Lea & Febiger; 1982. p. 267-337.
15. Vardas PE, Manios EG, Kanoupakis EM, Dermitzaki DN, Mavrakis HE, Kallergis EM. Atrial defibrillation threshold in humans minutes after atrial fibrillation induction; "A stitch in time saves nine". *Eur Heart J* 2001;22:1613-7.
16. Franz MR. Method and theory of monophasic action potential recording. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;33:347-68.
17. Mavrakis HE, Kanoupakis EM, Kallergis EM, Kambouraki DC, Manios EG, Vardas PE. Exercise performance and variability of ventricular rate

in chronic atrial fibrillation patients: effects of digoxin, amiodarone and diltiazem. *Eur Heart J* 2002;23:486. [Abstract].

18. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-40.

19. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-33.

Κεφάλαιο 7

Περίληψη και Συμπεράσματα

Η κολπική μαρμαρυγή παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας εξαιτίας της αυξανόμενης επίπτωσης της στο γενικό πληθυσμό, της νοσηρότητας και θνητότητας που τη συνοδεύουν και της αδυναμίας οριστικής θεραπευτικής αντιμετώπισης της. Αποτελεί την αρρυθμία που απαντάται συχνότερα στην κλινική πράξη, προσβάλλοντας πάνω από το 0,4% του γενικού πληθυσμού. Τόσο ο επιπολασμός όσο και η επίπτωσή της αυξάνουν με την ηλικία καθώς επίσης με την παρουσία καισοβαρότητα υποκείμενης καρδιακής νόσου.

Η κολπική μαρμαρυγή δε συνοδεύεται μόνο από αίσθημα παλμών αλλά συχνά πυροδοτεί στηθαγχικά επεισόδια, συγκοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου και θρομβοεμβολικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένων παροδικών και μονίμων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ωστόσο, η αντιμετώπισή της παραμένει πρόκληση παρά τη σημαντική πρόοδο στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που υπεισέρχονται στην έναρξη και διαιώνισή της.

Πρόσφατα δεδομένα μελετών σε ανθρώπους και ζώα δείχνουν ότι η κολπική μαρμαρυγή οδηγεί σε σημαντική βράχυνση της δραστηρής κολπικής ανερέθιστης περιόδου και απώλεια της φυσιολογικής ικανότητας προσαρμογής της στην καρδιακή συχνότητα. Οι μεταβολές αυτές, γνωστές ως ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων, έχουν ενοχοποιηθεί τόσο για τη διατήρηση όσο και για την άμεση υποτροπή της αρρυθμίας μετά από ηλεκτρική ανάταξη. Η κατανόηση επομένως και η πρόληψη των μεταβολών

των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων των μυοκαρδιακών κυττάρων ενδέχεται να βοηθήσει τις προσπάθειες για μια πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση και θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσει σε ανθρώπους τις τυχόν ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στους κόλπους και στις κοιλίες κατά τη διάρκεια εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής, τη χρονική πορεία των μεταβολών αυτών στο πεδίο του χρόνου μετά από εσωτερική ηλεκτρική ανάταξη και αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού και να μελετήσει την πιθανή συσχέτιση τους με την υποτροπή της αρρυθμίας καθώς και με την απαιτούμενη ηλεκτρική ενέργεια για την καρδιομετετροπή της.

Αναφορικά με το κολπικό μυοκάρδιο, η παρούσα μελέτη παρέχει δεδομένα που επιβεβαιώνουν ότι η εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή στους ανθρώπους οδηγεί σε σημαντική βράχυνση της ανερεθιστότητας και της επαναπόλωσης και σε διαταραχή της προσαρμογής της επαναπόλωσης στη συχνότητα. Αυτές οι μεταβολές είναι αντιστρεπτές 24ώρες μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Η βράχυνση της επαναπόλωσης στα βραχύτερα μήκη κύκλου είναι μικρότερη σε ασθενείς που υποτροπιάζουν και πιθανώς έχει προγνωστική αξία όσον αφορά την πιθανότητα υποτροπής της αρρυθμίας. Επιπλέον είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι η κολπική μαρμαρυγή παρατείνει το χρόνο ενδοκολπικής αγωγής μεταβολή που υποχωρεί σταδιακά μέσα σε ένα μήνα από την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

Διαπιστώσαμε, επιπλέον, για πρώτη φορά σε ανθρώπους, ότι οι ενεργειακές ανάγκες για επιτυχή αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με προκλητή κολπική μαρμαρυγή αυξάνουν σημαντικά ακόμη και κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 λεπτών της αρρυθμίας. Επίσης έγινε φανερό

ότι κολπική μαρμαρυγή πολύ βραχείας διάρκειας μπορεί να αποκατασταθεί ακόμη και με ηλεκτρική εκκένωση μικρότερη του 1 Joule. Η παράταση της διάρκειας της κολπικής μαρμαρυγής επιφέρει μεταβολές στα ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά του κολπικού μυοκαρδίου που ευνοούν τη διαιώνιση της, ενώ επηρεάζουν και τον ουδό απινίδωσης.

Τέλος, τα κύρια ευρήματα της μελέτης μας σχετικά με την επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής και της καρδιομετατροπής της στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του κοιλιακού μυοκαρδίου είναι τα ακόλουθα:

1. Η επιτυχής ηλεκτρική ανάταξη της εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής σε ανθρώπους οδηγεί σε μεταβολές της ανερέθιστης περιόδου και της επαναπόλωσης των κοιλιών. Γενικά παρατηρείται επιμήκυνση των προαναφερόμενων παραμέτρων, όχι όμως σε όλους τους ασθενείς. Σε μικρό αριθμό ασθενών παρατηρείται βράχυνση της κοιλιακής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου και της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών έως το 90% της επαναπόλωσης ($MAPd_{90}$).
2. Τα ευρήματά μας συσχετίζουν τις παρατηρούμενες μεταβολές στην ανερεθιστότητα και στην επαναπόλωση με αυτές της μέσης τιμής του RR διαστήματος, προτείνοντας ότι εξαρτώνται από το μήκος κύκλου της κοιλίας κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής και του φλεβοκομβικού ρυθμού. Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των διακυμάνσεων του RR διαστήματος και της κοιλιακής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου ή της $MAPd_{90}$ κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής.

3. Οι μεταβολές στις ηλεκτρικές ιδιότητες των κοιλιών ήταν εμφανείς αμέσως μετά την ανάταξη και δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω στατιστικά σημαντική μεταβολή τις επόμενες 24 ώρες.

Συμπεραίνουμε, λοιπόν, ότι σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή και ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση, η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού οδηγεί σε μεταβολές της ανερεθιστότητας και της επαναπόλωσης των κοιλιών που δε φαίνεται να αντιπροσωπεύουν την πρόκληση αντίστροφης αναδιαμόρφωσης των κοιλιών λόγω της κολπικής μαρμαρυγής, όπως συμβαίνει στους κόλπους, αλλά μάλλον αποδίδονται σε μεταβολές της καρδιακής συχνότητας.

Περιεχόμενα

Πρόλογος	4
Εισαγωγή - Σκοπός της μελέτης	6
Βιβλιογραφία Εισαγωγής	10
Γενικό Μέρος	13
Κεφάλαιο 1. Κολπική Μαρμαρυγή: Επιδημιολογία, Ταξινόμηση, Κλινικές Εκδηλώσεις	14
1.1 Ορισμός	14
1.2 Επιδημιολογία	14
1.2.1 Επιπολασμός	14
1.2.2 Επίπτωση	15
1.3 Πρόγνωση	15
1.4 Ταξινόμηση	16
1.5 Αίτια και Κλινικές Εκδηλώσεις	18
1.5.1 Κολπική Μαρμαρυγή Απουσία Καρδιακής Νόσου	19
1.5.2 Κολπική Μαρμαρυγή Παρουσία Καρδιακής Νόσου	19
1.5.3 Νευρογενής Κολπική Μαρμαρυγή	19
1.5.4 Κλινικές Εκδηλώσεις	20
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 1	23
Κεφάλαιο 2. Παθοφυσιολογία και Μηχανισμοί Κολπικής Μαρμαρυγής	27
2.1 Εισαγωγή	27
2.2 Εστίες Πυροδότησης Κολπικής Μαρμαρυγής	28
2.3 Ιστικό Υπόστρωμα	28
2.4 Ηλεκτροφυσιολογική Αναδιαμόρφωση	30
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 2	32
Κεφάλαιο 3. Ηλεκτροφυσιολογική Καρδιακή Αναδιαμόρφωση και Καρδιακή Συχνότητα	34
3.1 Εισαγωγή	34
3.2 Ηλεκτροφυσιολογική Αναδιαμόρφωση των Κοιλιών	34
3.2.1 Η Επίδραση Παρατεταμένης Ταχυκαρδίας	34
3.2.2 Η Επίδραση Παροδικής Ταχυκαρδίας	35

3.3 Ηλεκτροφυσιολογική Αναδιαμόρφωση των Κόλπων	36
3.3.1 Η Επίδραση Παρατεταμένης Ταχυκαρδίας	36
3.3.2 Η Επίδραση Παροδικής Ταχυκαρδίας	37
3.4 Προβληματισμοί	38
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 3	40
Ειδικό Μέρος	43
Κεφάλαιο 4. Αξιολόγηση των Μεταβολών των Ηλεκτρικών Ιδιοτήτων των Κόλπων μετά από Ανάταξη Εμμένουσας Κολπικής Μαρμαρυγής και Συσχέτισή τους με τις Υποτροπές της Αρρυθμίας.	44
4.1 Εισαγωγή	44
4.2 Υλικό και Μέθοδος	45
4.2.1 Ασθενείς	45
4.2.2 Ηλεκτρική Ανάταξη	47
4.2.3 Υπολογισμός Διάρκειας Κύματος P	47
4.2.4 Υπολογισμός Κολπικής Δραστικής Ανερέθιστης Περιόδου	48
4.2.5 Υπολογισμός Μονοφασικών Δυναμικών Ενέργειας	48
4.2.6 Ηλεκτροφυσιολογικές Μελέτες	49
4.2.7 Στατιστική Ανάλυση	49
4.3 Αποτελέσματα	50
4.3.1 Μεταβολές Διάρκειας Κυματος P και Κολπικής Δραστικής Ανερεθιστης Περιόδου	51
4.3.2 Μεταβολές Μονοφασικών Δυναμικών Ενέργειας	51
4.3.3 Mapd90- Σύγκριση με Μάρτυρες	51
4.3.4 Κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση σε υποτροπιασθέντες και μη υποτροπιασθέντες ασθενείς	52

4.4 Συζήτηση	53
4.4.1 Οι Ηλεκτρικές Ιδιότητες των Κόλπων μετά από Καρδιομετατροπή Εμμένουσας Κολπικής Μαρμαρυγής	54
4.4.2 Κολπική Ηλεκτρική Αναδιαμόρφωση σε Ασθενείς με και χωρίς Υποτροπή	57
4.4.3 Συσχέτιση Ηλεκτρικής Κολπικής Αναδιαμόρφωσης με την Υποτροπή της Κολπικής Μαρμαρυγής	58
4.4.4 Περιορισμοί της Μλέτης	61
4.4.5 Συμπεράσματα	62
Παράρτημα Κεφαλαίου 4	64
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 4	71
Κεφάλαιο 5. Η Επίδραση της Διάρκειας της Κολπικής Μαρμαρυγής στον Ουδό Ηλεκτρικής Καρδιομετατροπής της	77
5.1 Εισαγωγή	77
5.2 5 Μέθοδος	78
5.2.1 Ασθενείς	78
5.2.2 Πρόκληση Κολπικής Μαρμαρυγής-Καρδιομετατροπή	79
5.2.3 Προσδιορισμός Ουδού Απινίδωσης	80
5.2.4 Στατιστική Ανάλυση	81
4.3 Αποτελέσματα	81
5.4 Συζήτηση	82
5.4.1 Κλινικές Εφαρμογές	84
5.4.2 Περιορισμοί της Μελέτης	85
5.4.3 Συμπεράσματα	86
Παράρτημα Κεφαλαίου 5	87
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 5	89

Κεφάλαιο 6. Η Επίδραση της Κολπικής Μαρμαρυγής και της Αποκατάστασης του Φλεβοκομβικού Ρυθμού στις Ηλεκτροφυσιολογικές Ιδιότητες της Δεξιάς Κοιλίας.	92
6.1 Εισαγωγή	92
6.2 Μέθοδος	93
6.2.1 Ασθενείς	93
6.2.2 Ηλεκτρική Καρδιομετατροπή	94
6.2.3 Υπολογισμός Κοιλιακής Δραστηκής Ανερέθιστης Περιόδου	95
6.2.4 Μονοφασικά Δυναμικά Ενέργειας	95
6.2.5 Ηλεκτροφυσιολογικές Μελέτες και Μετρήσεις RR διαστημάτων	96
6.2.6 Στατιστική ανάλυση	97
6.3 Αποτελέσματα	97
6.3.1 Μεταβολές της Ανερεθιστότητα και της Επαναπόλωσης	98
6.4 Συζήτηση	99
6.4.1 Η επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής στις ηλεκτρικές ιδιότητες των κοιλιών	100
6.4.2 Περιορισμοί της Μελέτης	102
6.4.3 Συμπεράσματα	103
Παράρτημα Κεφαλαίου 6	104
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 6	111
Κεφάλαιο 7. Περίληψη και Συμπεράσματα	114
Περιεχόμενα	118