

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

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

**ΗΡΑΚΛΗΣ Ε. ΜΑΥΡΑΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**" ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΩΝ ΚΟΛΠΩΝ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΤΑΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΗΣ
ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗΣ "**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2003

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρουσιαζόμενη διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Κρήτης. Σκοπός μας ήταν να αξιολογήσουμε, μετά από εσωτερική ηλεκτρική ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής, την επίδραση της διλτιαζέμης στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του κοιλιακού μυοκαρδίου και την αποτελεσματικότητα της στην διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

Θεωρώ υποχρέωση μου, να επισημάνω ότι η ολοκλήρωση αυτής της μελέτης είναι αποτέλεσμα συνεργασίας και συμπαράστασης πολλών μελών της καρδιολογικής κλινικής, τα οποία ευχαριστώ θερμά.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής, Καθηγητή κ. Π.Ε. Βάρδα, όχι μόνο για την συμπαράστασή του στην εργασία αυτή, αλλά και διότι έχει συμβάλλει αποφασιστικά στη διαμόρφωση ενός ακαδημαϊκού και ερευνητικού περιβάλλοντος, όπου διαμορφώθηκε και αναπτύχθηκε και η δική μου ακαδημαϊκή παρουσία.

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

Τους αγαπητούς μου συναδέλφους κ.κ. Γ.Ε. Κοχιαδάκη, Φ.Ι. Παρθενάκη, Ε.Ν. Σημαντηράκη, Ν.Ι. Ηγουμενίδη, Ε.Ι. Σκαλίδη, Σ.Ι. Χρυσοστομάκη, Α. Πατριανάκο, Ε.Α. Ζάχαρη, Ε.Μ. Καλλέργη, Δ.Ν. Δερμιτζάκη, ευχαριστώ θερμά για τη βοήθειά τους.

Ευχαριστώ επίσης τον στατιστικό κ. Γ.Ι. Χλουβεράκη, Επίκουρο Καθηγητή του Πανεπιστημίου Κρήτης, για την στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων αυτής της μελέτης.

Επιθυμώ ακόμα να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή, καθώς υπήρξαν πάντοτε πρόθυμοι και ευγενικοί στην συνεργασία μας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, που με πολλή αγάπη στέκεται δίπλα μου, στηρίζοντας αμέριστα τις επιλογές μου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ιατρική, η τεχνολογία και η βιομηχανία έχουν αποδυθεί τα τελευταία χρόνια σε μια εξαιρετικά ενεργή αναζήτηση περισσότερο αποτελεσματικών τρόπων θεραπευτικής αντιμετώπισης της κολπικής μαρμαρυγής, καθώς η υψηλή επίπτωση της αρρυθμίας συνεπάγεται τεράστιο κοινωνικό και οικονομικό κόστος, ενώ παράλληλα η παραδοσιακή αγωγή, σε αρκετές υποομάδες ασθενών αποτυγχάνει.

Η δραστηριότητα αυτή, ενός σημαντικού αριθμού ερευνητικών ομάδων σε όλο τον κόσμο, οπωσδήποτε έχει οδηγήσει σε γόνιμα αποτελέσματα, τα τελευταία δεν αφορούν μόνο το άμεσα ζητούμενο, δηλαδή μία αποδοτική θεραπευτική της κολπικής μαρμαρυγής, αλλά επίσης την κατανόηση κύριων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και την διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής.

Η δραστήρια έρευνα για τους μηχανισμούς ανάπτυξης της κολπικής μαρμαρυγής και το δυνητικό ρόλο τους στη θεραπεία της νόσου, έχει οδηγήσει σε αρκετά ενδιαφέροντα ευρήματα. Είναι γνωστό ότι, η κολπική μαρμαρυγή αναπτύσσεται πυροδοτούμενη από πρώιμες έκτοπες κολπικές συστολές, σ' ένα ηλεκτρικά ασταθές κολπικό υπόστρωμα που χαρακτηρίζεται από περιοχικές διαταραχές της αγωγιμότητας και αυξημένη διασπορά ανερεθιστότητας.¹⁻³ Ανατομο-ηλεκτρικές μελέτες έχουν δείξει συγκεκριμένες περιοχές που χαρακτηρίζονται από ανομοιογενή κατανομή της αγωγιμότητας, όπως κυρίως η περιοχή χαμηλά στον δεξιό κόλπο και εκείνη του τριγώνου του Koch.^{4,5}

Επιπρόσθετα το αυτόνομο νευρικό σύστημα, η κολπική διάταση και η ανομοιογενής κυτταρική ανισοτροπία φαίνεται να επηρεάζουν το αρρυθμιογενές υπόστρωμα. Από τη στιγμή που μια ή περισσότερες έκτοπες κολπικές συστολές πυροδοτήσουν ένα μαρμαρυγικό κύμα, η πιθανότητα ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής εξαρτάται από το μήκος κύκλου του κύματος, που καθορίζεται από το γινόμενο της δραστικής ανερέθιστης περιόδου με την ταχύτητα αγωγής. Η διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής απαιτεί ένα κριτικό αριθμό περιπλανώμενων κυματιδίων και το μήκος κύματος αυτών έχει καθοριστικό ρόλο στην σταθερότητα της.

Πολλές πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν επισημάνει το γεγονός ότι η ηλεκτρική συμπεριφορά των ανθρώπινων κόλπων μεταβάλλεται μετά από ταχεία κολπική βηματοδότηση ή εισαγωγή κολπικής μαρμαρυγής.⁶⁻¹⁰ Σ' αυτές τις μεταβολές των ηλεκτρικών ιδιοτήτων, που ορίζονται ως ηλεκτρική αναδιαμόρφωση, συμπεριλαμβάνεται μια σημαντική βράχυνση της δραστικής ανερέθιστης περιόδου του κολπικού ιστού, που παρατηρείται αμέσως μετά την βηματοδότηση ή τον τερματισμό της αρρυθμίας.¹¹⁻¹⁵ Η βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου, έχει προταθεί από πολλούς ερευνητές ως ο μηχανισμός μέσω του οποίου η αρρυθμία αυτοσυντηρείται. Όσο μικρότερη είναι η δραστική ανερέθιστη περίοδος, τόσο μικρότερα είναι τα μήκη κύματος και τόσο ευκολότερα εισάγεται και συντηρείται η κολπική μαρμαρυγή. Αυτή η υπόθεση έχει υποστηριχθεί από πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες, όπου επισημαίνουν ότι η πιθανότητα ανάταξης και διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού είναι υψηλότερη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πρόσφατης έναρξης.¹⁶⁻¹⁹

Η βράχυνση της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου δεν παρατηρείται μόνο σε αρρυθμίες αλλά και σε ταχείς καρδιακούς ρυθμούς. Οφείλεται δε, σε μία αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου κατά την διάρκεια της ταχυκαρδίας, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι εάν χορηγηθεί αναστολέας των διαύλων ασβεστίου σε ασθενείς με ταχυκαρδία, δεν

παρατηρείται βράχυνση της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου.²⁰⁻²³ Η αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου σε υψηλά επίπεδα ίσως ευθύνεται για την ανάπτυξη της κολπικής μυοπάθειας που παρατηρείται σε ασθενείς με εμμένουσα και χρόνια κολπική μαρμαρυγή και διατηρείται για αρκετές ημέρες μετά την ανάταξη της αρρυθμίας ακόμα και σε ασθενείς χωρίς υπόβαθρο μυοκαρδιακής νόσου.

Ωστόσο, υπάρχει μια έλλειψη κλινικών μελετών που να επιβεβαιώνουν τις παραπάνω υποθέσεις σε ανθρώπους. Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή και τον πιθανό ευεργετικό ρόλο του αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, διλτιαζέμης στη θεραπεία τους.

Σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης, είναι να διερευνήσει την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, τις μεταβολές των ηλεκτρικών ιδιοτήτων των κόλπων στο πεδίο του χρόνου μετά από εσωτερική ηλεκτρική ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής και τον πιθανό ευεργετικό ρόλο της διλτιαζέμης στον τερματισμό της αρρυθμίας και την διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, et al. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983;51:122-130.
2. Brachmann J, Karolyi L, Kubler W. Atrial dispersion of refractoriness. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:S35-9.
3. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665-80.
4. Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, et al. Site-dependent intra-atrial conduction delay. Relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 1996;94:384-389.
5. Wijffels MCEF, Kirchhoff CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-1968.
6. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation*. 1996;94:2968-74.
7. Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997;95:1945-53.
8. Wijffels MC, Kirchhof CJ, 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.

9. 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.
10. 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.
11. Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K et al. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation* 1991;84: 1662-1668.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9:1378-93.
20. Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997; 95:1945-1953.
21. Daoud EG, Knight BP, Weiss R, et al. Effect of Verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 1997;96:1542-1550.
22. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J, Van Der Woude HJ, Allessie MA. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:167-173.
23. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, et al. Pretreatment with Verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:810-4.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η κολπική μαρμαρυγή κατατάσσεται στις υπερκοιλιακές αρρυθμίες και χαρακτηρίζεται από την πλήρη αποδιοργάνωση της ηλεκτρικής και της μηχανικής δραστηριότητας του κολπικού μυοκαρδίου. Παρά το γεγονός, ότι είναι η συχνότερη αρρυθμία που συναντάται στην κλινική πράξη και διαπιστώνεται στο ένα τρίτο περίπου των νοσηλευομένων για αρρυθμίες, οι πληροφορίες για την επίπτωση και εμφάνισή της στο γενικό πληθυσμό είναι μάλλον σποραδικές.

Οι καλύτερες πηγές δεδομένων είναι οι αναφορές της μελέτης Framingham.^{1,2} Θα πρέπει να σημειωθεί ωστόσο, ότι ο πληθυσμός της μελέτης Framingham ίσως δεν είναι αντιπροσωπευτικός ως προς την εθνική και φυλετική διαφοροποίηση που συναντάται σε άλλες χώρες.

Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής διπλασιάζεται περίπου κάθε δεκαετία στους ενήλικες. Κυμαίνεται από 2-3 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άτομα, ανά έτος για την δεκαετία 55-64 έτη, σε 35 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άτομα, ανά έτος για την δεκαετία 85-94 έτη.³

Η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής υπολογίζεται σε 0.4% του γενικού πληθυσμού, αυξανόμενη με την ηλικία.⁴⁻⁷ Εξαιρουμένων των ατόμων με ρευματική καρδιακή νόσο, η συχνότητα ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής στη μελέτη Framingham, για δύο έτη, ήταν 0.04% για τους άνδρες και 0% για τις γυναίκες της ομάδας 30-39 ετών ενώ οι τιμές για την ομάδα των 80-89 ετών ήταν 4.6% και 3.6% αντίστοιχα.⁶ Διασταυρούμενες μελέτες αναφέρουν συχνότητα κάτω από 1%

για ηλικίες κάτω των 60 ετών και περισσότερο από 6% για ηλικίες άνω των 80 ετών.^{2,8} Η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής για την ομάδα των 50-59 ετών είναι 0.5% και αυξάνεται έως 8.8% για την ομάδα των 80-89 ετών.² Στην πιο πρόσφατη Cardiovascular Health Study, μια μελέτη από αντιπροσωπευτικό αμερικανικό πληθυσμό μεγαλύτερο των 65 ετών, η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής σε 24ωρη ΗΚΓκή καταγραφή ήταν περίπου 5%.^{8,9} Η αύξηση με την ηλικία φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στους άνδρες^{8,10} και από περιορισμένα δεδομένα,^{5,11} διπλάσια στους λευκούς συγκριτικά με τους μαύρους.

Η συχνότητα της ιδιοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής, ήταν λιγότερο από το 12% όλων των περιπτώσεων της αρρυθμίας.⁸ Ωστόσο, σε μερικές σειρές η παρατηρούμενη συχνότητα της ιδιοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής ανέρχεται στο 30%.^{12,13} Η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται σε καταστάσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή βαλβιδικής καρδιακής νόσου και μάλιστα είναι αυξανόμενη ανάλογα με την βαρύτητα αυτών των καταστάσεων.

1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η κλινική εικόνα με την οποία εκδηλώνεται η κολπική μαρμαρυγή εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία οργανικής καρδιακής νόσου. Έτσι, έχουν προταθεί αρκετά σχήματα για την ταξινόμησή της.

Ένα επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να είναι αυτοπεριοριζόμενο ή να απαιτεί ιατρική παρέμβαση για τον τερματισμό του. Με την πάροδο του χρόνου, ο τύπος της κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με τον αριθμό των επεισοδίων, την διάρκεια, την συχνότητα, τον τρόπο έναρξης, τους μηχανισμούς πρόκλησης και την ανταπόκριση στην θεραπεία. Ωστόσο, είναι

δύσκολο να διακρίνουμε όλα αυτά τα σημεία, όταν συναντάμε για πρώτη φορά κολπική μαρμαρυγή σε ένα ασθενή. Αν και ο τύπος της αρρυθμίας αλλάζει με τον χρόνο, έχει κλινική σημασία ο χαρακτηρισμός της σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή.

Οξεία, χρόνια, παροξυσμική, διαλείπουσα, συνεχής, επιμένουσα και μόνιμη είναι οι όροι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του τύπου της κολπικής μαρμαρυγής.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να διακρίνει σε ένα επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής, όταν ανιχνεύεται για πρώτη φορά, κατά πόσον είναι συμπτωματικό ή αυτοπεριοριζόμενο, και να διευκρινίσει στοιχεία σχετικά με την διάρκεια του επεισοδίου, καθώς και την ύπαρξη προηγούμενων αδιάγνωστων επεισοδίων. Όταν ένας ασθενής έχει ιστορικό δυο ή περισσότερων επεισοδίων, η κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται υποτροπιάζουσα. Αν η αρρυθμία τερματίζεται αυτόματα, τότε η υποτροπιάζουσα κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται παροξυσμική. Όταν η αρρυθμία δεν είναι αυτοπεριοριζόμενη, χαρακτηρίζεται επιμένουσα. Επιμένουσα κολπική μαρμαρυγή, μπορεί να είναι είτε η πρώτη εμφάνιση της αρρυθμίας, είτε η κατάληξη υποτροπιαζόντων επεισοδίων παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Ο χαρακτηρισμός «επιμένουσα» παραμένει ο ίδιος, ανεξάρτητα αν για τον τερματισμό της αρρυθμίας χρησιμοποιείται φαρμακευτική θεραπεία ή ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Στην «επιμένουσα» κολπική μαρμαρυγή συμπεριλαμβάνονται και οι περιπτώσεις εκείνες της αρρυθμίας με μεγάλη διάρκεια, στις οποίες η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού δεν

ενδείκνυται ή δεν επιχειρείται και που συχνά καταλήγουν στην μόνιμη κολπική μαρμαρυγή. Όλοι οι παραπάνω ορισμοί αναφέρονται σε επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής, διάρκειας τουλάχιστον 30 δευτερολέπτων, τα οποία δεν σχετίζονται με αντιστρεπτά αίτια. Η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή διαρκεί έως 7 ημέρες (για τους περισσότερους έως 24 ώρες), και η επιμένουσα διαρκεί συνήθως περισσότερο από 7 ημέρες.

Δευτεροπαθής κολπική μαρμαρυγή συνήθως εμφανίζεται με ρευματική καρδιακή νόσο, ειδικότερα στένωση μιτροειδούς. Εμφανίζεται επίσης μαζί με άλλες καρδιακές νόσους, περιλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου, της διατακτικής ή υπερτροφικής καρδιομυοπάθειας, της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας και της ασβέστωσης του δακτυλίου της. Κατά την έναρξη του οξέως εμφράγματος μυοκαρδίου ή μετά από εγχείρηση καρδιάς, κατά την διαδρομή οξείας περικαρδίτιδας ή οξείας μυοκαρδίτιδας, η κολπική μαρμαρυγή είναι ένα συχνό, συνήθως αυτοπεριοριζόμενο πρόβλημα. Η κολπική μαρμαρυγή εμφανίζεται συχνότερα σε έδαφος ρευματικής καρδιακής νόσου, υπέρτασης (ιδιαίτερως εάν συνυπάρχει υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας) και χρόνια στεφανιαίας νόσου.¹ Ένας αριθμός από πιθανά αναστρέψιμους, μη καρδιακούς παράγοντες σχετίζεται επίσης με την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή. Οι τελευταίοι περιλαμβάνουν τον υπερθυρεοειδισμό, την κατανάλωση αλκοόλ τις χειρουργικές ή διαγνωστικές επεμβάσεις, την πνευμονική εμβολή, την πνευμονία και γενικότερα καταστάσεις που οδηγούν σε υποξαιμία. Στις καταστάσεις αυτές η θεραπεία της υποκείμενης νόσου με την ταυτόχρονη αντιμετώπιση του επεισοδίου της κολπικής μαρμαρυγής, συνήθως καταλήγει στον τερματισμό της αρρυθμίας χωρίς υποτροπή της.

«Ιδιοπαθής κολπική μαρμαρυγή» είναι ο όρος που χρησιμοποιείται γενικά σε νέους (ηλικίας μικρότερης από 60 έτη) ασθενείς, χωρίς κλινική ή υπερηχοκαρδιογραφική απόδειξη υποκείμενης καρδιοπνευμονικής νόσου.¹⁴ Αυτοί οι ασθενείς έχουν καλή πρόγνωση όσον αφορά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και τη θνητότητα.

1.3 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Στην μελέτη Framingham οι καταστάσεις που συσχετιζόνταν με κολπική μαρμαρυγή διέφεραν μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στους άνδρες σημαντικές συνοδές καταστάσεις ήταν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), η καρδιακή ανεπάρκεια, η ρευματική καρδιακή νόσος και η υπερτασική καρδιακή νόσος. Οι κυριότερες από αυτές ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια και η ρευματική καρδιακή νόσος. Στις γυναίκες οι μοναδικές δύο συνοδές καταστάσεις ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια και η ρευματική καρδιακή νόσος, η τελευταία μάλιστα ήταν πολύ πιο συχνή απ' ό τι στους άνδρες. Επιπρόσθετα η κολπική μαρμαρυγή συσχετιζόνταν αιτιολογικά με την διάταση του αριστερού κόλπου, καθώς και το αυξημένο πάχος των τοιχωμάτων και τη μειωμένη συσταλτικότητα της αριστεράς κοιλίας.¹⁵ Οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου που σχετιζόνταν σημαντικά με την κολπική μαρμαρυγή στη μελέτη Framingham ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας.¹

Η σπουδαιότητα της κολπικής μαρμαρυγής στον γενικό πληθυσμό έγκειται στο ότι η εμφάνιση της προαγγέλλει θνητότητα διπλάσια απ' αυτήν της ομάδας του φλεβοκομβικού ρυθμού, με γραμμική συσχέτιση με την σοβαρότητα της υποκείμενης οργανικής καρδιακής νόσου.^{7,10,16}

Η αυξημένη θνητότητα οφείλεται κυρίως στην καρδιακή ανεπάρκεια.³ Κατά την διάρκεια παρακολούθησης 38 ετών στην μελέτη Framingham, 20.6% από τους άνδρες που εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή είχαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έναντι 3.2% αυτών χωρίς αρρυθμία. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τις γυναίκες ήταν 26.0% και 2.9%.¹⁷

Το μεγαλύτερο μέρος από τη νοσηρότητα και ένα μέρος από τη θνητότητα εξ αιτίας της κολπικής μαρμαρυγής οφείλεται σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται σημαντικά από την παρουσία κι άλλης καρδιαγγειακής νόσου. Ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που αποδίδεται στην κολπική μαρμαρυγή υπολογίζεται στο 1.5% για την ομάδα των 50 έως 59 ετών και πλησιάζει το 30% για αυτούς μεταξύ των 80 και 89 ετών.² Η συχνότητα του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ ασθενών με μη ρευματική κολπική μαρμαρυγή κυμαίνεται σε ποσοστό 5% ανά έτος, που είναι 2 με 7 φορές μεγαλύτερο του ποσοστού αντίστοιχου πληθυσμού χωρίς κολπική μαρμαρυγή.^{2,7,12, 16} Ένα στα 6 ΑΕΕ συμβαίνει σε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή.¹⁸

Υπάρχει σύγκρουση στη βιβλιογραφία σχετικά με την πρόγνωση της ιδιοπαθούς ή πρωτοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής. Σε μια αναφορά του 1985 της μελέτης Framingham, στην ιδιοπαθή κολπική μαρμαρυγή, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 4.1% συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ η επίπτωση επεισοδίων στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας ήταν η ίδια και στις δύο ομάδες.¹⁹

1.4 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Για κάθε ασθενή θα πρέπει να εξετάζονται τρεις θεραπευτικοί στόχοι: α) ανάταξη της αρρυθμίας, β) διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, γ) έλεγχος συχνότητας και πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας είναι αναγκαίος για όλους τους ασθενείς. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται για κάθε ασθενή χωριστά. Τα συμπτώματα του ασθενούς συχνά καθοδηγούν τις θεραπευτικές αποφάσεις του γιατρού. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με ενοχλητικό αίσθημα παλμών κατά τη διάρκεια ταχείας κοιλιακής ανταπόκρισης χρειάζεται θεραπεία που να κατευθύνεται στην ταχύτητα αγωγής του κολποκοιλιακού κόμβου και αν αυτό δεν επιτευχθεί με τα φάρμακα τότε ίσως απαιτηθούν μη φαρμακολογικές μέθοδοι. Κατάλληλη επίσης μπορεί να είναι η αποκατάσταση και η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Αντίθετα, ένας ασθενής με ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση κατά τη διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής και συνοδό κόπωση ή δύσπνοια συνήθως χρειάζεται αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού σαν πρώτο θεραπευτικό στόχο.

Κατά πόσο η θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής μειώνει την θνητότητα, μπορεί να εκτιμηθεί μόνο από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Μια τέτοια μελέτη (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, AFFIRM) που ολοκληρώθηκε πρόσφατα, εξέτασε κατά πόσον η αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μειώνει την θνητότητα συγκρινόμενη με τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας και την συνοδό αντιπηκτική αγωγή σε αντίθεση ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Στην μελέτη AFFIRM δε διαπιστώθηκε διαφορά

στην πενταετή επιβίωση των ασθενών που επιτεύχθηκε έλεγχος της καρδιακής συχνότητας και χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή, έναντι όσων ανατάχθηκαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό.²⁰

1.5 ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

1.5.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα και την αιμοδυναμική κατάσταση και έχει συνδεθεί επίσης με αύξηση στην εγκεφαλική αιμάτωση.²¹ Αρκετά αντιαρρυθμικά φάρμακα με διαφορετικές ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις στον κολπικό ιστό συχνά αποκαθιστούν τον φλεβοκομβικό ρυθμό. Περίπου το 50% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή πρόσφατης έναρξης θα ανατάξουν αυτόματα σε φλεβοκομβικό ρυθμό μέσα στις πρώτες 24-48 ώρες.²²

Η δακτυλίτιδα, η βεραπαμίλη, η προπρανολόλη και η εσμολόλη σπάνια τερματίζουν την κολπική μαρμαρυγή.²²⁻²⁴ Ο Falk δεν παρατήρησε διαφορές στην ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με και χωρίς δακτυλίτιδα.²² Παράγοντες όπως η κινιδίνη και η προκαϊναμίδη συχνά ανατάσσουν την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή.^{25,26} Η ικανότητα τους να σταματούν την κολπική μαρμαρυγή και να διατηρούν τον φλεβοκομβικό ρυθμό για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να αυξηθεί όταν η φαρμακευτική θεραπεία αρχίζει πριν την ηλεκτρική καρδιομετατροπή και συνεχίζεται μετά αφού έχει αποκατασταθεί ο φλεβοκομβικός ρυθμός.

Αρκετά αντιαρρυθμικά φάρμακα που επηρεάζουν την κολπική ηλεκτροφυσιολογία μπορούν να σταματήσουν ή να προλάβουν την κολπική μαρμαρυγή.^{26,27} Σε αυτά περιλαμβάνεται η κινιδίνη, η προκαϊναμίδη, η δισοπυραμίδη, η προπαφαινόνη, η σοταλόλη, η φλεκαϊνίδη και η αμιωδαρόνη. Υπάρχουν λίγα συγκριτικά στοιχεία για τον εκτίμηση της αποτελεσματικότητας αυτών των παραγόντων στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Σε μια μελέτη η σοταλόλη βρέθηκε το ίδιο αποτελεσματική με την κινιδίνη.²⁸ Ο φλεβοκομβικός ρυθμός θα διατηρηθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ασθενών που λαμβάνουν προπαφαινόνη, φλεκαϊνίδη ή σοταλόλη, συχνά με λιγότερες παρενέργειες απ' ό,τι με κινιδίνη.^{29,30} Η αμιωδαρόνη θεωρείται από κάποιους σαν ο πιο αποτελεσματικός παράγοντας για ανθεκτική στα φάρμακα, συμπτωματική, υποτροπιάζουσα κολπική μαρμαρυγή. Περίπου τα 2/3 των ασθενών που θεραπεύθηκαν διατήρησαν τον φλεβοκομβικό ρυθμό για πάνω από ένα έτος παρακολούθησης.^{31,32} Η συχνή χρήση της αμιωδαρόνης περιορίζεται από τις ενδεχόμενες σοβαρές και επικίνδυνες για τη ζωή παρενέργειές της, οι οποίες μπορούν να μειωθούν με μικρότερες καθημερινές δόσεις.³³

Η υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής είναι συχνή, παρά τα αντιαρρυθμικά φάρμακα που συχνά μειώνουν τη συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής, όπως υπολογίζεται από το χρόνο της πρώτης υποτροπής και από το διάστημα χωρίς αρρυθμία.²⁹ Έτσι, η επιτυχής φαρμακευτική θεραπεία θα έπρεπε να υπολογίζεται από την μείωση σε αριθμό και διάρκεια των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής και όχι μόνο από την υποτροπή της. Οι ασθενείς με παρατεταμένης διάρκειας κολπική μαρμαρυγή, με μεγάλου μεγέθους αριστερό κόλπο ή εκείνοι με πολλές

προηγούμενες θεραπευτικές αποτυχίες φαρμάκων έχουν υψηλότερη πιθανότητα υποτροπής. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται μια συνοδός θεραπεία ελέγχου της κοιλιακής συχνότητας με διγοξίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή β-αναστολέα.

Η επιλογή ενός αντιαρρυθμικού παράγοντα θα πρέπει να εξατομικεύεται και να εξαρτάται εν μέρει από τη νεφρική και ηπατική λειτουργία, τις συνοδές ασθένειες και φάρμακα, καθώς και την καρδιαγγειακή λειτουργία. Αρχικά, οι δόσεις των φαρμάκων θα πρέπει να είναι χαμηλές έως μέτριες και να τιτλοποιούνται ανοδικά αν δεν επιτυγχάνεται το αποτέλεσμα και δεν περιορίζονται οι παρενέργειες. Ορισμένα αντιαρρυθμικά αλληλεπιδρούν με την βαρφαρίνη και τη διγοξίνη και σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται στενή παρακολούθηση.

1.5.2 ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΠΙΝΙΔΩΣΗ

Η φαρμακευτική ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής αποτέλεσε για δεκαετίες την κύρια θεραπευτική μέθοδο. Ωστόσο, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες, με κυριότερη την προαρρυθμία και χαμηλό ποσοστό επιτυχίας στις περιπτώσεις που η αρρυθμία δεν είναι πρόσφατης έναρξης.³⁴

Το έτος 1962 πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά εξωτερική ηλεκτρική ανάταξη κοιλιακής μαρμαρυγής, με εφαρμογή απινιδώσεων 100-360 Joules και ποσοστό επιτυχίας 65-90%.³⁵

Σήμερα, η εξωτερική απινίδωση είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος ανάταξη κοιλιακής μαρμαρυγής. Ωστόσο, παρά την ευρεία χρήση της υπάρχει διαφωνία όσον αφορά την αρχική ενέργεια που πρέπει να χορηγείται. Σε

πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η αρχική χορήγηση 360 Joules, ήταν ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη από την χορήγηση 100 ή 200 Joules.³⁶

Η πρόσφατη ανακάλυψη των διφασικών απινιδωτών συνοδεύτηκε από μελέτες που απέδειξαν ότι η διφασική απινίδωση είναι αποτελεσματικότερη από την μονοφασική και επιπρόσθετα απαιτεί λιγότερη ενέργεια.³⁷

Επίσης, η χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων πριν την απινίδωση, όπως η ιμπουτιλίδη, φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα ανάταξης σε ασθενείς με ιστορικό ανεπιτυχούς απινίδωσης.³⁸

1.5.3 ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΑΠΙΝΙΔΩΣΗ

Τα τελευταία χρόνια, μία νέα εναλλακτική μέθοδος ανάταξης, η εσωτερική απινίδωση, έχει εξελιχθεί βασιζόμενη στη χρήση ενδοκαρδιακών καθετήρων. Αρχικά, η μέθοδος εφαρμόστηκε σε ασθενείς με ιστορικό ανεπιτυχούς φαρμακευτικής και εξωτερικής ηλεκτρικής ανάταξης.

Αρκετά ενθαρυντικά ήταν τα αποτελέσματα προοπτικής μελέτης όπου διαπιστώθηκε 93% επιτυχής ανάταξη με $5,8 \pm 3,2$ J εσωτερικής απινίδωσης, έναντι 79% επιτυχίας με 313 ± 71 J της εξωτερικής απινίδωσης. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που μετά από ανεπιτυχή εξωτερική απινίδωση, υποβλήθηκαν επιτυχώς σε εσωτερική απινίδωση, δεν παρουσίαζαν αυξημένη πιθανότητα υποτροπής της αρρυθμιάς.³⁹

Πρόσφατα, έχουν εξελιχθεί συστήματα με ένα ή δύο καθετήρες που παρέχουν δυνατότητα επιτυχούς ανάταξης σε ποσοστό 94% με χορήγηση χαμηλής ενέργειας $7,2 \pm 3$ J.⁴⁰

Η ασφάλεια της εσωτερικής απινίδωσης είναι υψηλή, αν εξαιρέσουμε το γεγονός ότι πρόκειται για μία επεμβατική μέθοδο καθετηριασμού σε ασθενείς που βρίσκονται σε αντιπηκτική αγωγή. Άλλα πλεονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν η αποφυγή της γενικής αναισθησίας, η υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με παχυσαρκία ή πνευμονοπάθεια που παρουσιάζουν αυξημένη διαθωρακική αντίσταση και η δυνατότητα βηματοδότησης σε περιπτώσεις όπου η λειτουργική κατάσταση του φλεβόκομβου μετά την ανάταξη είναι άγνωστη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 1:

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
3. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1067-1078.
4. Ostrander LD JR, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1965;31:888 –898.
5. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-2461.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-1564.

7. 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;98:476-484.
8. 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;74:236-241.
9. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, Siscovick D, Newman AB, Borhani NO, Gardin JM, Tabatznik B. Cardiac arrhythmias on 24-hour ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:916-925.
10. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389-396.
11. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
12. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-3035.
13. Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, O'Nunain S, Poloniecki JD, Ward DE, Malik M, Camm AJ. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99:2765-2770.

14. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-674.
15. Vaziri S, Larson M, Benjamin E, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:394A. Abstract.
16. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526-529.
17. 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;271:840-844.
18. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131:688-695.
19. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254:3449-3453.
20. Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
21. Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:422-425.
22. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, Gotlieb NE, Battinelli NJ. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a randomized double-blind trial. *Ann Intern Med* 1987;106:503-506.

23. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, Troup PJ, Jackman WM, Zipes DP. Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1980;62:996-1010.
- 24 Salerno DM, Dias VC, Kleiger RE, Tschida VH, Sung RJ, Sami M, Giorgi LV. Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: the Diltiazem-Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. *Am J Cardiol* 1989;63:1046-1051.
25. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chelmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. *Circulation* 1990;82:1106-1116.
26. Fenster PE, Comess KA, Marsh R, Katzenberg C, Hager WD. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. *Am Heart J* 1983;106:501-504.
27. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy: a multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring: Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation* 1989;80:1557-1570.
28. Juul-Muller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990;82:1932-1939.

29. Pritchett ELC, DaTorre SD, Platt ML, McCarville SE, Hougham AJ. Flecainide acetate treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation: dose-response studies: the Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:297-303.
30. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;71:558-563.
31. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, Mintz GS, Morganroth J, Brown R, Brodsky PM, Kay HR. Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1402-1407.
32. Levy S, Lauribe P, Dolla E, Kou W, Kadish A, Calkins H, Pagannelli F, Moyal C, Bremondy M, Schork A, Shyr Y, Das S, Shea M, Gupta N, Morady F. A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1992;86:1415-1420.
33. Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld ACP, Lie KI. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992;267:3289-3293.
34. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1992;117:141-50.
35. Lown B, Perlroth MG, Kaibdey S et al. Cardioversion of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1962;269:325-31.

36. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:348-50.
37. Ricard P, Levy S, Boccara G et al. External cardioversion of atrial fibrillation: comparison of biphasic vs monophasic waveform shocks. *Europace* 2001;3:96-9.
38. Oral H, Souza JJ, Michaud GF et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849-54.
39. Alt E, Ammer R, Schmitt C, et al. A comparison of treatment with low-energy intracardiac cardioversion and conventional external cardioversion. *Eur Heart J* 1997;18:1796-1804.
40. Alt E, Ammer R, Lehmann G et al. Efficacy of a new balloon catheter for internal cardioversion of chronic atrial fibrillation without anaesthesia. *Heart* 1998;79:128-32.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

2.1 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Παρά το γεγονός ότι η κολπική μαρμαρυγή είναι η συνηθέστερη αρρυθμία στους ανθρώπους, οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για την έναρξη και την διατήρηση της δεν είναι πλήρως κατανοητοί.¹ Ωστόσο φαίνεται ότι, όπως και στην εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η έναρξη και η διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής σχετίζεται με την παρουσία ενός ανατομικού ή/και ηλεκτροφυσιολογικού υποστρώματος, το οποίο παρουσία κάποιου τροποποιητικού παράγοντα (modulating factor) όπως π.χ. το αυτόνομο νευρικό σύστημα ενεργοποιείται από ειδικούς πυροδοτές (triggers) όπως π.χ. οι έκτοπες συστολές.

Οι κύριες θεωρίες για τους μηχανισμούς της κολπικής μαρμαρυγής είναι δύο: της εστιακής ενεργοποίησης και των πολλαπλών κυματιδίων.

Η θεωρία της εστιακής ενεργοποίησης προϋποθέτει αυξημένη αυτοματία σε μια ταχέως εκπολούμενη εστία και επανείσοδο που συμπεριλαμβάνει ένα ή περισσότερα κυκλώματα.^{2,3} Ταχέως εκπολούμενες κολπικές εστίες, εντοπιζόμενες συχνότερα στις άνω πνευμονικές φλέβες, μπορεί να πυροδοτήσουν την έναρξη κολπικής μαρμαρυγής σε ορισμένους ασθενείς.^{4,5} Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να έχουν στις πνευμονικές φλέβες, πολλές εστίες, ικανές να προκαλέσουν κολπική μαρμαρυγή. Ανάλογες εστίες παρατηρούνται επίσης στον δεξιό κόλπο και, σπανιότερα, στην άνω κοίλη φλέβα και στον στεφανιαίο κόλπο.^{4,5,6} Ιστολογικές μελέτες απέδειξαν ότι καρδιακός μυϊκός ιστός με τις ίδιες ηλεκτρικές ιδιότητες επεκτείνεται στις πνευμονικές φλέβες.^{7,8} Κατά πόσον αυτό αναπαριστά μια ειδική

μορφή της κολπικής μαρμαρυγής ή έναν πυροδοτικό μηχανισμό της αρρυθμίας, δεν είναι σαφές. Αυτή η εστιακή δραστηριότητα ωστόσο, φαίνεται να είναι σημαντικότερη σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή παρά σε αυτούς με επιμένουσα. Η κατάλυση τέτοιων εστιών μπορεί να είναι αποτελεσματική, μη φαρμακολογική, θεραπεία της αρρυθμίας.⁴

Η υπόθεση των πολλαπλών κυματίων προτάθηκε από τον Moe.^{2,9} Αυτή η υπόθεση προϋποθέτει πολλαπλά κύματα διαφόρων μεγεθών που περιπλανώνται στο κολπικό μυοκάρδιο, δημιουργώντας συνεχή ηλεκτρική δραστηριότητα. Τα κύματα αυτά, είναι κυκλικού τύπου, με μια λειτουργικά καθοριζόμενη περιοχή αποκλεισμού της μετάδοσης στο κέντρο του κύκλου, καταλήγοντας έτσι σε αυτοσυντηρούμενα «θυγατρικά κυματίδια».¹⁰ Ο κρίσιμος αριθμός κυματιδίων που απαιτούνται για την διαιώνιση της κολπικής μαρμαρυγής είναι περίπου έξι.¹⁰ Ο αριθμός των κυματιδίων κάθε χρονική στιγμή, εξαρτάται από την ανερέθιστη περίοδο, την μάζα και την ταχύτητα αγωγής στα διάφορα τμήματα του κόλπου. Μεγάλη κολπική μάζα, με βραχεία ανερέθιστη περίοδο και καθυστερημένη αγωγή μπορεί να προκαλέσει αύξηση του αριθμού των κυματιδίων και επιμένουσα κολπική μαρμαρυγή.

Το μήκος κύματος (το γινόμενο της ταχύτητας μετάδοσης και της ανερέθιστης περιόδου) είναι εξαιρετικά καθοριστικό για την διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής. Τα ερεθίσματα που αυξάνουν το μήκος κύματος τείνουν να προλαμβάνουν ή να σταματούν την κολπική μαρμαρυγή, ενώ εκείνα που τείνουν να βραχύνουν το μήκος κύματος της κολπικής ώσεως ευνοούν την έναρξη και διαιώνιση της κολπικής μαρμαρυγής. Το μήκος κύματος μπορεί να παραταθεί με τα

αντιαρρυθμικά φάρμακα και να μειωθεί από τον αυξημένο παρασυμπαθητικό τόνο, την ταχεία κολπική βηματοδότηση ή τις ενδοκολπικές διαταραχές αγωγής.

2.2 ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

Είναι γεγονός ότι η φυσική ιστορία της κολπικής μαρμαρυγής τείνει επιδεινούμενη με την πάροδο του χρόνου. Η διαδικασία αυτή της συνεχούς επιδείνωσης και σταθεροποίησης της αρρυθμίας έχει χαρακτηριστεί με τον όρο “domestication”. Οι παροξυσμοί της κολπικής μαρμαρυγής γίνονται πιο συχνοί και μεγαλύτερης διάρκειας με τον χρόνο, ακολουθούμενοι από εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή η οποία μάλιστα αποδεικνύεται πιο ανθεκτική στις προσπάθειες φαρμακευτικής ή ηλεκτρικής ανάταξης. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην υπόθεση ότι η κολπική μαρμαρυγή, από μόνη της, μεταβάλλει τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του κόλπου, αυξάνοντας τις πιθανότητες διατήρησης και υποτροπής της αρρυθμίας. Αυτές οι ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που προκαλεί η κολπική μαρμαρυγή στον κόλπο και οι οποίες διευκολύνουν την έναρξη και διατήρηση της αρρυθμίας εκφράζονται με τον όρο ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση (electrophysiological remodeling).

2.2.1 ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ

Ορίζοντας την κολπική αναδιαμόρφωση πρέπει να ξεχωρίσουμε τις μεταβολές των κολπικών ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων που προκαλούνται από βραχεία επεισόδια κολπικής βηματοδότησης ή προκλητής κολπικής μαρμαρυγής.

Σε αυτές τις περιπτώσεις πρόκειται για μεταβολές της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας ή/και της ανερεθιστότητας οι οποίες αναπαριστούν απλώς λειτουργικές προσαρμογές στις μεταβολές της συχνότητας και συμβαίνουν εντός δευτερολέπτων ή λεπτών μετά την μεταβολή αυτή. Πρόκειται κυρίως για μεταβολές που έχουν να κάνουν με συγκέντρωση ιόντων, δραστηριότητα αντλιών, φωσφορυλίωση ιοντικών διαύλων. Η διαδικασία αυτή γνωστή και ως ψευδο-αναδιαμόρφωση (pseudo-remodeling) περιλαμβάνει μηχανισμούς που είναι εντελώς διαφορετικοί από εκείνους της πραγματικής αναδιαμόρφωσης η οποία και συμβαίνει όταν η κολπική συχνότητα παραμένει υψηλή για μέρες η εβδομάδες.

Σε αυτές τις περιπτώσεις οι μεταβολές αφορούν την ποσότητα, την δομή και τις ιδιότητες των πρωτεϊνών των ιοντικών καναλιών. Δεν πρόκειται για λειτουργικές ή μεταβολικές διαταραχές αλλά για μεταβολές στην κωδικοποίηση του mRNA των πρωτεϊνών των ιοντικών καναλιών δηλαδή μεταβολών στην έκφραση των γονιδίων που καθορίζουν την λειτουργία αυτών των καναλιών .^{11,12} Μετά από μήνες ή χρόνια ακολουθούν και οι δομικές μεταβολές όπου εμπλέκονται το μέγεθος και το περιεχόμενο του κυττάρου αλλά και η εξωκυττάρια ουσία. Έτσι αρχίζει η μύλυση η κατάτμηση του σαρκοπλασματικού δικτύου, η λιπώδης διήθηση, η αποδιαφοροποίηση με έκφραση εμβρυϊκών γονιδίων σύνθεσης συστατικών πρωτεϊνών, που διαρκούν αρκετό χρονικό διάστημα και μπορεί να μην αναστραφούν ακόμα και με την διακοπή της αρρυθμίας.¹³

2.2.2 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση περιγράφηκε αρχικά σε πειραματικά μοντέλα. Το 1995 διαπιστώθηκε σε κατσίκες ότι η προκαλούμενη από βηματοδότηση κολπική μαρμαρυγή διάρκειας μέχρι 2 εβδομάδων προκαλεί βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου και μια ανάστροφη προσαρμογή της ανερεθιστότητας στην συχνότητα.¹⁴ Η μείωση της ανερεθιστότητας μειώνει το μήκος κύματος, σταθεροποιεί την κολπική μαρμαρυγή και ευνοεί την υποτροπή της μετά την ανάταξη. Η ανάστροφη προσαρμογή (βραχύτερη κολπική ανερέθιστη περίοδος σε χαμηλότερες συχνότητες και μεγαλύτερη σε υψηλότερες συχνότητες) προφανώς δεν συμβάλει στην διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής αφού περιορίζει την βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου σε υψηλότερες συχνότητες, παρόμοιες με εκείνες της κολπικής μαρμαρυγής. Αντίθετα, έχει ιδιαίτερη σημασία στην έναρξη και υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής, αφού η βραχεία ανερέθιστη περίοδος επί φλεβοκομβικού ρυθμού αυξάνει την πιθανότητα οι κολπικές πρώιμες συστολές να εισαγάγουν την αρρυθμία.

Τον ίδιο χρόνο, παρατηρήθηκε ότι ταχεία κολπική βηματοδότηση σε σκυλιά για 42 μέρες μείωσε την κολπική ανερέθιστη περίοδο.¹⁵ Επιπλέον βρέθηκε ότι η ταχύτητα κολπικής αγωγής μειώθηκε, όπως αποκαλύφθηκε από την αύξηση της διάρκειας του κύματος P και του PA διαστήματος. Αυτό θα μπορούσε να μειώσει περαιτέρω το μήκος κύματος και να σταθεροποιήσει την κολπική μαρμαρυγή.

Συμπερασματικά, λοιπόν, υψηλές κολπικές συχνότητες είτε από ταχεία βηματοδότηση είτε από προκλητή κολπική μαρμαρυγή μειώνουν την κολπική

ανερέθιστη περίοδο και την προσαρμογή της στην συχνότητα ενώ φαίνεται να επιδρούν και στην αγωγιμότητα και ίσως και στην διασπορά της ανερεθιστότητας. Οι προαναφερόμενες ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές ευνοούν την μονιμοποίηση της κολπικής μαρμαρυγής (atrial fibrillation begets atrial fibrillation) κάνοντας δυσχερέστερη την ανάταξη της και αυξάνοντας την πιθανότητα υποτροπής.

2.2.3 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Αρκετές μελέτες αναδεικνύουν τον ρόλο της ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης στην παθογένεση των κολπικών ταχυαρρυθμιών. Καθώς η ηλεκτρική κολπική αναδιαμόρφωση συμβάλει στην έναρξη, την διατήρηση και την υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής προκύπτουν ερωτήματα σχετικά με την σημασία και την αναστρεψιμότητα της στους ανθρώπους.

Μελέτες όπου αποδείχθηκε ότι η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου, που αναστρέφεται εντός λεπτών από την ανάταξη της αρρυθμίας, πιθανόν δεν αντικατοπτρίζουν τις αλλαγές που υφίσταται το κολπικό μυοκάρδιο μετά από παρατεταμένα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής.¹⁶

Μια καλή μέθοδος για να το εξετάσουμε αυτό είναι να μελετήσουμε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που πρόκειται να αναταχθούν ηλεκτρικά. Η παρακολούθηση των μεταβολών των κολπικών ηλεκτρικών ιδιοτήτων που παρατηρούνται στους ασθενείς μετά την ανάταξη μας δίνει επαρκείς πληροφορίες για την ηλεκτρική κολπική αναδιαμόρφωση κατά την διάρκεια χρόνιας κολπικής

μαρμαρυγής. Σε μια μελέτη, διαπιστώθηκε βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου μετά την ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής που αυξήθηκε σημαντικά ένα μήνα μετά, στους ασθενείς που παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό.¹⁷ Η μελέτη αυτή αν και ήταν η πρώτη που αποκάλυψε την αναστρεψιμότητα της ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης δεν είχε ομάδα ελέγχου και το διάστημα που μεσολάβησε ανάμεσα στις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες ήταν μεγάλο.

Μια άλλη μελέτη, με την χρήση μονοφασικών δυναμικών κατέδειξε ότι οι ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό είχαν μετά την ανάταξη σημαντικά μικρότερη διάρκεια επαναπόλωσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.¹⁸ Επίσης οι ερευνητές παρατήρησαν ότι όπως και σε προηγούμενες μελέτες σε πειραματόζωα, οι ασθενείς εμφάνιζαν μη προσαρμογή της επαναπόλωσης στην καρδιακή συχνότητα.

Ωστόσο, μια άλλη μελέτη δεν επιβεβαίωσε αυτήν την βράχυνση της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών.¹⁹

Σε μια αναδρομική Ολλανδική μελέτη διαπιστώθηκε, ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς διαύλων ασβεστίου είχαν λιγότερες πρώιμες υποτροπές της αρρυθμίας μετά την ανάταξη της σε σχέση με άλλους που ελάμβαναν αντιαρρυθμικά.²⁰

Βασιζόμενοι λοιπόν σε προηγούμενες πειραματικές μελέτες, όπου η βεραπαμίλη αποδείχτηκε ότι αποτρέπει την βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου μετά από βραχείας διάρκειας κολπική μαρμαρυγή υπέθεσαν ότι οι αναστολείς

ασβεστίου μειώνουν την ηλεκτρική κολπική αναδιαμόρφωση και προλαμβάνουν της υποτροπές της αρρυθμίας μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής.

Επιπρόσθετα, σε 17 ασθενείς με ιδιοπαθή κολπική μαρμαρυγή, διαπιστώθηκε δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου μετά την ανάταξη της αρρυθμίας.²¹ Το ίδιο έτος σε πειραματική μελέτη διαπιστώθηκε ότι ο φλεβόκομβος επηρεάζεται ελάχιστα από τα μαρμαρυγικά κύματα καθώς προστατεύεται λόγω φλεβόκομβο-κολπικού αποκλεισμού.²² Ωστόσο, πρόσφατα σε σκυλιά αποκαλύφθηκε καταστολή του φλεβοκόμβου όταν εισάγονταν κολπική μαρμαρυγή, γι' αυτό και το θέμα της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης του φλεβόκομβου παραμένει αμφιλεγόμενο.²³

Προφανώς, τα δεδομένα των μελετών που προαναφέραμε δεν αποσαφηνίζουν την κλινική σημασία της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης και της χορήγησης αναστολέων διαύλων ασβεστίου, ως θεραπεία πρόληψης της υποτροπής της αρρυθμίας μετά από επιτυχή ανάταξη.

Ένας από τους σκοπούς λοιπόν της μελέτη μας, ήταν σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή να ερευνήσουμε μετά από ηλεκτρική ανάταξη την κλινική σημασία της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης και της χορήγησης διλτιαζέμης, ενός αναστολέα διαύλων ασβεστίου.

2.2.4 ΙΟΝΤΙΚΟΙ ΔΙΑΥΛΟΙ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

Η πιο χαρακτηριστική ιδιότητα της κολπικής αναδιαμόρφωσης είναι η βράχυνση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας. Το καρδιακό δυναμικό ενέργειας

μπορεί να βραχυνθεί είτε από μία αύξηση του εξώτροπου ρεύματος είτε από μία μείωση του εσώτροπου ρεύματος. Κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής διαπιστώνεται ενδοκυττάρια υπερφόρτιση με ασβέστιο και αν ο ρυθμός ροής του ασβεστίου μέσα στα κύτταρα παραμείνει υψηλός η υπερφόρτιση αυτή μπορεί να αποβεί μοιραία για το κύτταρο. Αρχικά, η υπερφόρτιση με ασβέστιο προκαλεί, μέσω ενός αρνητικού ανάδρομου μηχανισμού, μια σημαντική και «λειτουργική» μείωση του L-τύπου ρεύματος ασβεστίου (ψευδο-αναδιαμόρφωση) και επομένως μία μείωση του εσώτροπου ρεύματος. Όταν η πραγματική αναδιαμόρφωση αναπτυχθεί, η υπερφόρτιση με ασβέστιο προκαλεί μία μείωση στην έκφραση των καναλιών του L-τύπου ασβεστίου και πιθανά και μεταβολή στη δομή των καναλιών αυτών.²⁴ Τα παραπάνω έχουν σαν αποτέλεσμα την μείωση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας. Η μείωση του ρεύματος ασβεστίου έχει παρατηρηθεί σε τόσο σε πειραματικές μελέτες όσο και σε ανθρώπους, όπου βρέθηκε ότι εκτός από τα ρεύματα ασβεστίου είναι επίσης σημαντικά μειωμένα και τα ρεύματα νατρίου.¹¹ Τα τελευταία θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις μεταβολές της ταχύτητας αγωγής που έχουν παρατηρηθεί.¹²

Μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα έχουν δείξει ότι τα περισσότερα εξώτροπα ρεύματα παραμένουν αμετάβλητα.^{25,26} Μόνο το παροδικό εξώτροπο ρεύμα καλίου (I_{to}) και το $I_{K_{sus}}$ τροποποιήθηκαν με την ταχεία βηματοδότηση. Αντίθετα με το αναμενόμενο μάλιστα βρέθηκε ότι τα εξώτροπα ρεύματα μειώθηκαν αντί να αυξηθούν.

Οι προαναφερόμενες τροποποιήσεις στα ρεύματα φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα μεταβολών στην έκφραση των γονιδίων που καθορίζουν την

λειτουργία των αντίστοιχων καναλιών. Οι μεταβολές αυτές λαμβάνουν χώρα εντός ωρών ή ημερών, διαρκούν αρκετό χρονικό διάστημα αν και είναι αναστρέψιμες και πρέπει να αποτελούν την πραγματική βάση της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης.

2.2.5 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Στην κλασική πειραματική μελέτη των Wijffels και συν.¹⁴ διαπιστώθηκε ότι «η κολπική μαρμαρυγή αναπαραγάγει την κολπική μαρμαρυγή». Ωστόσο 5 χρόνια μετά είναι λιγοστές οι μελέτες σε ανθρώπους που ερευνούν τη σχέση ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης με την υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής.

Ο Yu και οι συνεργάτες του,²⁷ μελέτησαν σε 19 ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή την πορεία της ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης μετά από ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό και διαπίστωσαν ότι 30 λεπτά μετά οι ασθενείς είχαν σημαντικά βραχύτερες κολπικές ανερέθιστες περιόδους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου καθώς και μεγαλύτερα κύματα P όπως και μεγαλύτερους χρόνους αγωγής στο δεξιό κόλπο. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι μεταβολές της ανερεθιστότητας επανήλθαν στα φυσιολογικά 3 μέρες μετά την ανάταξη ενώ οι διαταραχές της αγωγιμότητας παρέμειναν.

Σε πρόσφατη μελέτη 17 ασθενών με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που υποτροπίασαν μετά από ανάταξη, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση του μήκους κύκλου της κολπικής μαρμαρυγής σχετίζεται θετικά με την διάρκεια του φλεβοκομβικού ρυθμού πριν την υποτροπή. Το ίδιο συνέβαινε και με την ανερέθιστη περίοδο.²⁸

Ένας από τους σκοπούς της μελέτη μας, ήταν σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή να ερευνησουμε μετά από ηλεκτρική ανάταξη τις μεταβολές στην ανερεθιστότητα, την επαναπόλωση και την αγωγιμότητα και τις πιθανές διαφορές μεταξύ ασθενών που υποτροπίασαν και όσων παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

2.3 ΔΟΜΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

Πέρα από τις μεταβολές των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων η κολπική μαρμαρυγή ή η ταχεία κολπική βηματοδότηση προκαλούν δομικές μεταβολές που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την διαταραγμένη συσταλτικότητα μετά από την ανάταξη και οι οποίες έχουν προαρρυθμικές επιδράσεις. Διαπιστώθηκε σε βιοψίες σκυλιών που είχαν υποβληθεί για 7 ώρες σε κολπική βηματοδότηση με 800 bpm, εξοίδηση των μιτοχονδρίων με πιθανή λύση της μεμβράνης τους .²⁹ Σε μια παρόμοια εργασία, το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκάλυψε αύξηση του μεγέθους των μιτοχονδρίων και διάσπαση του σαρκοπλασματικού δικτύου .³⁰ Σε κασίκες που είχε προκληθεί κολπική μαρμαρυγή και είχε διατηρηθεί για 9-23 εβδομάδες τα μυοκαρδιακά κύτταρα έδειξαν απώλεια των μυοϊνιδίων, συσσώρευση γλυκογόνου στο κυτταρόπλασμα, μεταβολές στο σχήμα και μέγεθος των μιτοχονδρίων, θρυμμάτισμα του σαρκοπλασματικού δικτύου και διασπορά της χρωματίνης του πυρήνα.³¹ Όλα αυτά συνοδεύτηκαν από αύξηση του μεγέθους του μυοκυττάρου ενώ περιγράφηκε και προγραμματισμένος θάνατος (απόπτωση) με μούλυση.

Όλες οι προαναφερόμενες δομικές διαταραχές από την παρατεταμένη κολπική μαρμαρυγή που μοιάζουν αρκετά με τις παρατηρούμενες στα μυοκαρδιακά κύτταρα του “χειμάζοντος” (hibernating) κοιλιακού μυοκαρδίου³² προκαλούν μια

σημαντική επιδείνωση της συσταλτικής λειτουργίας κατά την στιγμή της αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού και αποτελούν την προκαλούμενη από τις υψηλές συχνότητες δομική αναδιαμόρφωση. Με την πάροδο του χρόνου η μείωση της κολπικής συσταλτικότητας οδηγεί σε διάταση με επακόλουθη αύξηση της κολπικής μάζας πέρα από το όριο της κριτικής μάζας που απαιτείται για την εισαγωγή και διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής.

Ο όρος δομική αναδιαμόρφωση επίσης περιλαμβάνει και εξωκυττάρειες μεταβολές που αναπτύσσονται μετά πάροδο μηνών. Η πιο σπουδαία είναι η ανάπτυξη διάμεσης ίνωσης η οποία φαίνεται να ευνοείται και από την αυξημένη έκφραση του ενζύμου της αγγειοτενσίνης κατά την διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής .²⁹ Η ίνωση έχει σαν αποτέλεσμα ανομοιογενή αγωγή, μονόδρομο αποκλεισμό και διασπορά της ανερεθιστότητας, συνθήκες που ευνοούν τις αρρυθμίες επανεισόδου μειώνοντας το μήκος κύματος και επομένως την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.

2.4 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Αν και οι πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν την ύπαρξη ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης στους ανθρώπους και παρέχουν αποδείξεις για τη συσχέτιση της ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης με τις πρώιμες υποτροπές της αρρυθμίας αρκετά ερωτήματα πλανώνται περιμένοντας εξήγηση όπως π.χ.:

-περισσότερα από 50% των κλινικών επεισοδίων παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής αυτοανατάσσονται, αν και μερικά λεπτά της αρρυθμίας είναι αρκετά για την βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου.

-αν και το 50% των υποτροπών της κολπικής μαρμαρυγής συμβαίνει τις πρώτες ημέρες μετά την ανάταξη, μερικές υποτροπές συμβαίνουν αργότερα όταν η βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου δεν υφίσταται πια.

-στο πρώτο επεισόδιο εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής οι ασθενείς δεν έχουν κανενός βαθμού βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου πριν την έναρξη της αρρυθμίας.

Πιθανά ο τρόπος που η πραγματική αναδιαμόρφωση δρα στην ανερέθιστη περίοδο να είναι διαφορετικός και άγνωστος από εκείνο της ψευδο-αναδιαμόρφωσης, πιθανά άλλοι παράγοντες από εκείνον της βράχυνσης της ανερέθιστης περιόδου να εμπλέκονται, παράγοντες με διαφορετική χρονική πορεία έναρξης και διακοπής. Πρόσφατα σε κατσίκες διαπιστώθηκε ότι τα επεισόδια παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής επιδρούν αθροιστικά στην εισαγωγή και διατήρηση της.³³

Επομένως και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το ηλεκτροφυσιολογικό και δομικό υπόστρωμα πρέπει να ληφθούν υπόψη και τέτοιοι είναι η ταχύτητα αγωγιμότητας, η διασπορά της ανερεθιστότητας, η χρόνια κολπική ισχαιμία, η κολπική διάταση, η ίνωση και η πυροδότηση των έκτοπων εστιών.

Αν και η σχέση των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων των κόλπων και της κολπικής μαρμαρυγής είναι σαφής πιστεύουμε ότι η μελλοντική έρευνα θα εστιάσει και θα αποκαλύψει επιμέρους λεπτομέρειες αυτής της συσχέτισης. Πιθανόν μέχρι σήμερα βασιζόμενοι στο ηλεκτροκαρδιογράφημα αντιμετωπίζουμε σαν μία οντότητα μία ομάδα διαφορετικών δομικών και ηλεκτρικών διαταραχών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 2:

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
2. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.
3. Rensma PL, Allessie MA, 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.
4. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-576.
5. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666.
6. Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Prakash VS, Ding YA, Chang MS. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328-335.

7. Spach MS, Barr RC, Jewett PH. Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs. *Am J Cardiol* 1972;30:844-854.
8. Zipes DP, Knope RF. Electrical properties of the thoracic veins. *Am J Cardiol* 1972;29:372-376.
9. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962;140:183-188.
10. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Orlando, Fla: Grune & Stratton; 1985:265-276.
11. 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.
12. 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.
13. Allesie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:1378-93.
14. Wijffels MCEF, Kirchoff CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-1968.

15. 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.
16. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of AF on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996;94:1600-1606.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K, et al. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1991;84: 1662-1668.
22. Kirchoff CJ, Allesie MA. Sinus node automaticity during atrial fibrillation in isolated rabbit hearts. *Circulation* 1992;86:263-271
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. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 298–308.
25. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li G, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 81: 512–25.
26. Van Wagoner D, Pond A, McCarthy P, Trimmer J, Nerbonne J. Outward K⁺ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 80: 772–81.
27. 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.
28. Hobbs WJ, Fynn S, Todd D et al Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000;101:1145-1151.
29. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94: 2968–74.
30. 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.
31. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96: 3157–63.

32. Ausma J, Schaart G, Thone F et al. Chronic ischemic viable myocardium in man: aspect of redifferentiation. *Cardiovasc Pathol* 1995; 4: 29–37. 2968–74.

33. Garrat CJ, Duytschaever M, Killian M et al. Repetitive electrical remodeling by paroxysms of atrial fibrillation in the goat: no cumulative effect on inducibility or stability of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10: 1101-1108.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΩΝ ΚΟΛΠΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΑΡΡΥΘΜΙΑΣ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πρόσφατες πειραματικές και κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν το γεγονός ότι η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου και ανάστροφη προσαρμογή της ανερεθιστότητας στην καρδιακή συχνότητα.¹⁻¹⁴ Οι μεταβολές αυτές αποτελούν την λεγόμενη κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση (remodeling) που έχει ενοχοποιηθεί τόσο για την διατήρηση όσο και για την υποτροπή της αρρυθμίας.^{1,8,15}

Ωστόσο, υπάρχουν λιγότερες μελέτες σε ανθρώπους που να εξετάζουν την κολπική αναδιαμόρφωση μετά από παρατεταμένης διάρκειας επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής.^{6,10,12,14} Σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης, είναι να διερευνήσει την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, τις μεταβολές 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.

3.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

3.2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Θεωρήσαμε χρόνια την κολπική μαρμαρυγή διάρκειας > 3 μήνες .Για τον ακριβή καθορισμό της έναρξης της κολπικής μαρμαρυγής, πήραμε υπ' όψη μας είτε την ΗΚΓφικά αποδεδειγμένη έναρξη της αρρυθμίας (για τους νοσηλευόμενους στην κλινική μας) ή την σαφώς καθορισμένη ώρα έναρξης συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την αρρυθμία (αίσθημα παλμών, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία) για τα οποία εκ των υστέρων τεκμηριώθηκε ΗΚΓφικά η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής (για τους ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών).

Η μελέτη μας εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας και οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη αφού εξασφαλίσαμε την έγγραφη συγκατάθεσή τους.

Μελετήσαμε 39 ασθενείς, (μέση ηλικία 63 ± 10 έτη) με χρόνια 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 απταγωγών, 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 κολποκοιλιακής 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.

3.2.2 ΗΛΕΚΤΡΙΚΉ ΑΝΑΤΑΞΗ

Για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε όλους τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν κουμαρινικά αντιπηκτικά, χορηγήθηκε ασενοκουμαρόλη για τουλάχιστον 31 ημέρες πριν την προσπάθεια ανάταξης. Η δόση της ασενοκουμαρόλης εξατομικεύτηκε έτσι ώστε να εξασφαλίζεται INR 2,5-3,5. Η

θεραπεία αυτή παρέμενε 30 ημέρες μετά την επιτυχή ανάταξη ή συνεχώς επί αποτυχίας τερματισμού της αρρυθμίας

Η ανάταξη πραγματοποιήθηκε στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο υπό αναισθησία με ενδοφλέβια προποφόλη. 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 EPMed Systems, 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. Η ενέργεια της αρχικής απινίδωσης ήταν 6 Joules, σε περίπτωση αποτυχίας αυξανόταν μετά από ένα λεπτό κατά 2 J, έως ότου επιτευχθεί ανάταξη ή χορηγηθεί η μέγιστη δυνατή δόση ενέργειας (15J).

Κατά την διάρκεια της ανάταξης το ηλεκτροκαρδιογράφημα καταγράφονταν συνεχώς και αποθηκεύονταν σε οπτικό δίσκο (EP Lab.Quinton. Inc.,USA)

3.2.3 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ 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.

3.2.4 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ

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.

3.2.5 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΟΝΟΦΑΣΙΚΩΝ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

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.

3.2.6 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

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 δεν 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.

3.2.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΉ ΑΝΑΛΥΣΗ

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.

Στη 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).

3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

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 16 ασθενείς καθώς 3 ασθενείς υποτροπίασαν το πρώτο 24ωρο. Τρίτη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, ένα μήνα μετά την ανάταξη πραγματοποιήθηκε σε 25 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.

3.3.1 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΚΥΜΑΤΟΣ P ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ

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)

3.3.2 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΜΟΝΟΦΑΣΙΚΩΝ ΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

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)

3.3.3 MAPd90- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

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)

3.3.4 ΚΟΛΠΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΣΘΕΝΤΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΣΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που υποτροπίασαν και όσων παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό όσον αφορά τη διάρκεια της κολπικής δραστηκής 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 υποτροπίαζαν. Πραγματικά, μόνο 8 από τους 24 ασθενείς με $\text{MAPd90} < 195$ ms υποτροπίασαν, ενώ υποτροπίασαν και οι 4 ασθενείς με $\text{MAPd90} > 195$ ms. Το κριτήριο αυτό έχει ευαισθησία 33%, ειδικότητα 100% και συνολική ακρίβεια 71%.

3.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα κυριότερα ευρήματα της μελέτης μας είναι τα ακόλουθα:

1. Αμέσως μετά τον τερματισμό της αρρυθμίας (5-20 λεπτά) διαπιστώσαμε μια σημαντική βράχυνση της δραστηκής ανερέθιστης περιόδου του κοιλιακού ιστού, καθώς και μία σημαντική βράχυνση της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών ενεργείας. Η βράχυνση των MAPd90 ήταν πιο εκσεσημασμένη στα υψηλότερα μήκη κύκλου, φανερώνοντας μια ανώμαλη προσαρμογή των MAPd90 στην καρδιακή συχνότητα. Εντός 24 ωρών μετά την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής οι προαναφερόμενες ηλεκτρικές μεταβολές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα.

2. Η χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή προκάλεσε αμέσως μετά τον τερματισμό της αρρυθμίας παράταση της διάρκειας του κύματος P. Η μεταβολή αυτή εξαλείφθηκε σταδιακά ένα μήνα μετά.

3. Οι περισσότερες υποτροπές της αρρυθμίας παρατηρήθηκαν την πρώτη εβδομάδα μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

4. Επιπρόσθετα, 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.

3.4.1 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΩΝ ΚΟΛΠΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν το γεγονός ότι ταχείς κοιλιακοί ρυθμοί, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή προκαλούν βράχυνση της κοιλιακής ανερεθιστότητας και επαναπόλωση και ανάστροφη προσαρμογή τους στην καρδιακή συχνότητα.¹⁻

¹⁴ Σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε ότι οι μεταβολές της ανερεθιστότητας αναστρέφονται μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό.^{1-3,5,19} Συγκεκριμένα σε κατσίκες, η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση εξαλείφθηκε μία βδομάδα μετά.¹

Ωστόσο, τα δεδομένα από πειραματόζωα δεν μπορούν να μεταφερθούν άβιαστα σε ανθρώπους και υπάρχουν λιγότερες μελέτες σε ανθρώπους, με αντικρουόμενα συμπεράσματα, που να εξετάζουν την κοιλιακή αναδιαμόρφωση μετά από παρατεταμένης διάρκειας επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής.^{10,12,14}

Σε μελέτη που αφορούσε ασθενείς με χρόνια κοιλιακή 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.¹⁰ Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών (n=13) με χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή, ενώ διαπιστώθηκε σημαντική βράχυνση της δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου του κοιλιακού ιστού μετά την ανάταξη, δεν διαπιστώθηκε σημαντική βράχυνση της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών.¹³

Σε μια μελέτη από τους Pandozi και συν.¹², διαπιστώθηκε βράχυνση της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου μετά την ανάταξη χρόνιας κοιλιακής μαρμαρυγής

που αυξήθηκε σημαντικά ένα μήνα μετά στους ασθενείς που παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Η μελέτη αυτή αν και ήταν η πρώτη που αποκάλυψε την αναστρεψιμότητα της ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης, δεν είχε ομάδα ελέγχου και το διάστημα που μεσολάβησε ανάμεσα στις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες ήταν μεγάλο.

Ο Yu και οι συνεργάτες του ¹⁴ μελέτησαν σε 19 ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή την πορεία της ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης μετά από ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό και διαπίστωσαν ότι 30 λεπτά μετά οι ασθενείς είχαν σημαντικά βραχύτερες κολπικές ανερέθιστες περιόδους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου καθώς και μεγαλύτερα κύματα P όπως και μεγαλύτερους χρόνους αγωγής στο δεξιό κόλπο. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι μεταβολές της ανερεθιστότητας επανήλθαν στα φυσιολογικά 3 μέρες μετά την ανάταξη ενώ οι διαταραχές της αγωγιμότητας παρέμειναν.

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 υγιείς μάρτυρες. Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν, για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία, ότι εντός 24 ωρών μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση εξαλείφεται. Το συμπέρασμα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη μελέτη του Yu και συν. ¹⁴, ωστόσο οι ερευνητές αυτοί χρησιμοποίησαν εξωτερική απινίδωση υψηλής ενέργειας και μόνο 25% των αρχικών ασθενών συμμετείχε τελικά στη μελέτη.

Η διάρκεια του κύματος P αντικατοπτρίζει τον συνολικό χρόνο αγωγής στο κολπικό μυοκάρδιο. Παλαιότερες μελέτες, κατέδειξαν παράταση του συνολικού

χρόνου κολπικής αγωγής, ως αποτέλεσμα της κολπικής αναδιαμόρφωσης.^{14,21-24}

Ο Gaspo και συν. απέδειξαν σε πειραματόζωα με κολπική αναδιαμόρφωση επιβράδυνση της αγωγιμότητας.²² Ο Tse και οι συν. παρατήρησαν παράταση του κύματος P μετά από ανάταξη παροξυσμικής ή χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής.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 διακοπτικής αγωγής σε σχέση με ομάδα ελέγχου.

Τα δεδομένα της μελέτης μας αποδεικνύουν ότι η κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση που προκαλεί η χρόνια κολπική μαρμαρυγή, αφορά και τον χρόνο κολπικής αγωγής όπως αντικατοπτρίζεται από τη διάρκεια του κύματος P. Επιπρόσθετα, αποδεικνύουν σε ανθρώπους, για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία, ότι η χρόνια κολπική μαρμαρυγή προκαλεί αμέσως μετά τον τερματισμό της αρρυθμίας παράταση της διάρκειας του κύματος P που εξαλείφεται σταδιακά ένα μήνα μετά.

3.4.2 ΚΟΛΠΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΣΘΕΝΤΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΣΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στη μελέτη μας, δόθηκε η δυνατότητα, καθώς μερικοί ασθενείς υποτροπίασαν, να εξετάσουμε αν κάποιες μεταβλητές (ηλικία, διάρκεια αρρυθμίας, διάμετρος αριστερού κόλπου, διάρκεια της κολπικής δραστητικής ανερέθιστης περιόδου, διάρκεια του κύματος P, διάρκεια MAPd90) περιέχουν ανεξάρτητη πληροφορία σχετικά με την υποτροπή της αρρυθμίας.

Μία μικρή μελέτη από τον Olsson και συν.⁶ υπέδειξε ότι οι ασθενείς με διάρκεια MAPd90<207 ms, είχαν 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.

3.4.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Είναι γνωστό ότι η κολπική μαρμαρυγή προκαλείται από ένα κριτικό αριθμό περιπλανώμενων κυματιδίων (κυκλωμάτων επανεισόδου) στο κολπικό μυοκάρδιο.

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 κοιλιακού ιστού όσο και από το μήκος κύματος του κοιλιακού κυματιδίου το οποίο εκφράζεται με το γινόμενο: ταχύτητα αγωγής \times ανερέθιστη περίοδος ($\text{wavelength} = \text{conduction velocity} \times \text{refractory period}$).²⁷ Όσο μικρότερο το μήκος κύματος των κυματιδίων τόσο πιο εύκολα η κοιλιακή 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 κοιλιακή 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 κοιλιακή 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 κοιλιακής 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 του¹⁴ δεν 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) μία σημαντική βράχυνση της διάρκειας των μονοφασικών δυναμικών ενεργείας. Η βράχυνση των MAPd90 ήταν πιο εκσεσημασμένη στα υψηλότερα μήκη κύκλου, φανερώνοντας μια ανώμαλη προσαρμογή των MAPd90 στην καρδιακή συχνότητα. Εντός 24 ωρών μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής οι προαναφερόμενες ηλεκτρικές μεταβολές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα. 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.

Επιπρόσθετα στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι η χρόνια κολπική μαρμαρυγή προκάλεσε αμέσως μετά τον τερματισμό της αρρυθμίας παράταση του χρόνου κολπικής αγωγής και της διάρκειας του κύματος P. Η μεταβολή αυτή εξαλείφθηκε σταδιακά ένα μήνα μετά. Ωστόσο δεν αποδείχτηκε στατιστικά συσχέτιση της διάρκειας του κύματος P και της υποτροπής της αρρυθμίας.

Τα δεδομένα της μελέτης μας βοηθούν να κατανοήσουμε την σημασία των αναστολέων ασβεστίου (βεραπαμίλης, διλτιαζέμης) στην πρόληψη των

υποτροπών της αρρυθμίας. Ο Tieleman και οι συν. υποστήριξαν ³¹ 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.

3.4.5 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΪ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

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}

3.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η χρόνια κολπική μαρμαρυγή προκαλεί βράχυνση της κολπικής ανερεθιστότητας και επαναπόλωσης και ανάστροφη προσαρμογή της επαναπόλωσης στην καρδιακή συχνότητα. Εντός 24 ωρών μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής οι προαναφερόμενες ηλεκτρικές μεταβολές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα. Επίσης, στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι η χρόνια κολπική μαρμαρυγή προκάλεσε αμέσως μετά τον τερματισμό της αρρυθμίας παράταση του χρόνου κολπικής αγωγής και της διάρκειας του κύματος P. Η μεταβολή αυτή εξαλείφθηκε σταδιακά ένα μήνα μετά.

Ακόμα, 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.

Τα αποτελέσματα μας, επισημαίνουν ότι οι πρώτες μέρες μετά την ανάταξη, είναι καθοριστικές για την διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Επίσης, τονίζουν την σημασία για την υποτροπή της αρρυθμίας, όχι μόνο της κολπικής ανερεθιστότητας, αλλά και της επιβράδυνσης της κολπικής αγωγής και της ανώμαλης προσαρμογής της επαναπόλωσης στην καρδιακή συχνότητα. Η

εξάλειψη της ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης με φαρμακευτικά ή μη φαρμακευτικά μέσα (όπως η πολυεστιακή κολπική βηματοδότηση), αν επιτευχθεί τις πρώτες μέρες μετά την ανάταξη, μπορεί να προλάβει τις υποτροπές της κολπικής μαρμαρυγής.

3.6 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 3

Πίνακας 1. Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών- μαρτύρων

	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
Διάρκεια ΚΜ (ώρες)	41 ± 39	-

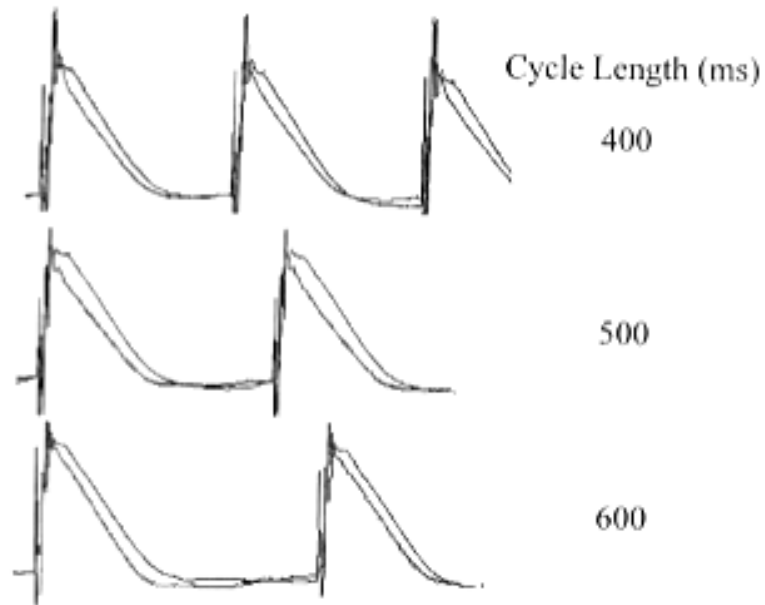
ΚΕ:Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, ΚΜ :Κολπική μαρμαρυγή, MVD: μιτροειδοπάθεια, CAD:στεφανιαία νόσος, AVNRT:κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου στον κολποκοιλιακό κόμβο, AVRT: κολποκοιλιακή ταχυκαρδία, * :P=0.01.

Πίνακας 2. Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά υποτροπιασθέντων και μη υποτροπιασθέντων ασθενών *

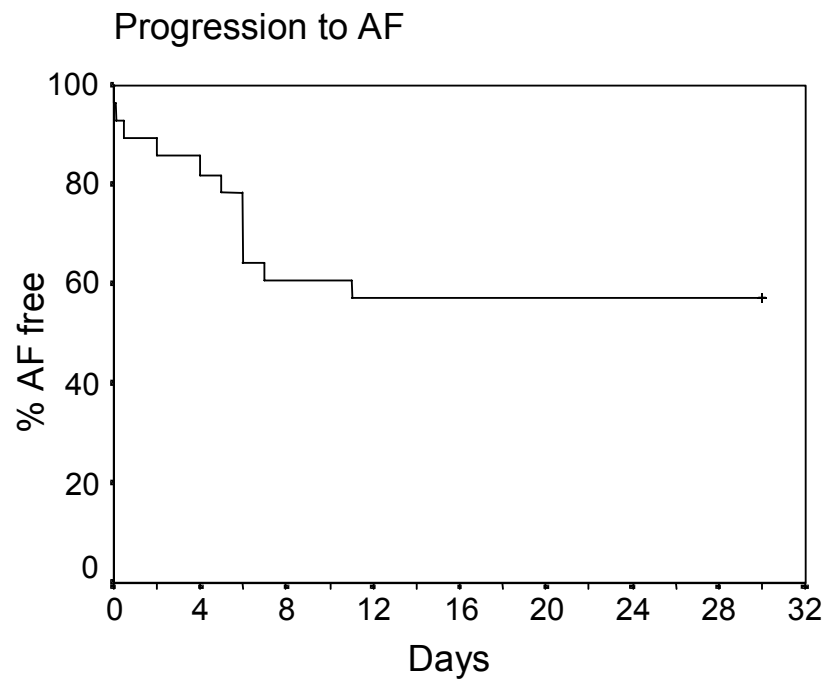
	Υποτροπιασθέντες Ασθενείς (n: 12)	Μη-Υποτροπιασθέντες Ασθενείς (n: 16)
Ηλικία (έτη)	65 ± 8	60 ± 9
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	44 ± 3,5	42 ± 4,5
Κλάσμα εξώθησης (%)	61 ± 7	58 ± 8
Απουσία καρδιακής νόσου	5	6
Υπέρταση	5	7
Μιτροειδοπάθεια	1	1
Στεφανιαία νόσος	1	2
Διάρκεια αρρυθμίας (ώρες)	46±47	37±34

* 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 κοιλιακής μαρμαρυγής,(progression to AF) τον πρώτο μήνα μετά την ανάταξη της αρρυθμίας.

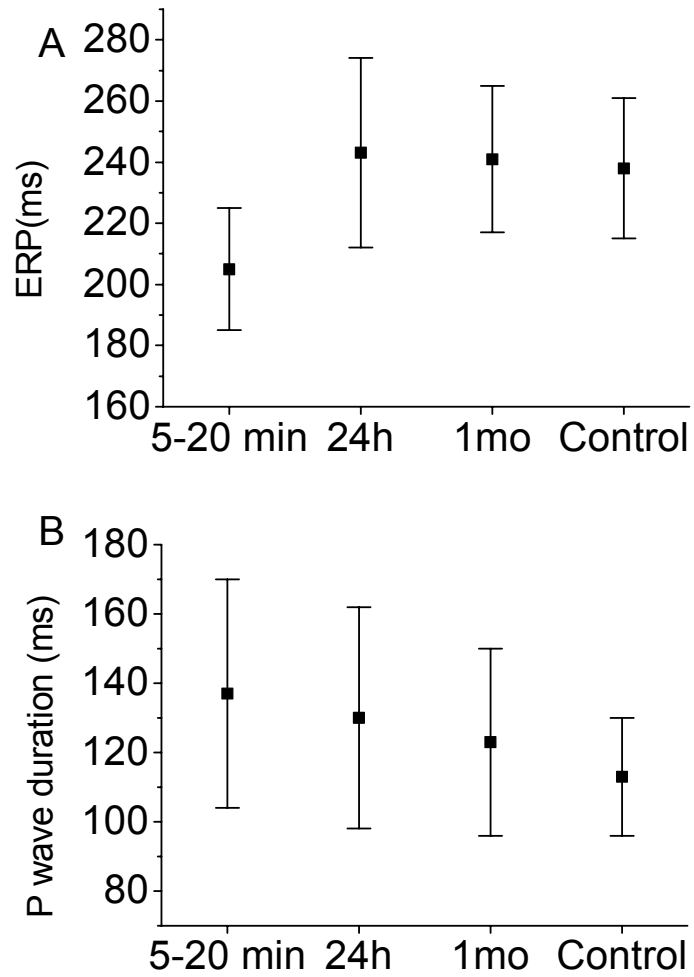


Εικόνα 3.

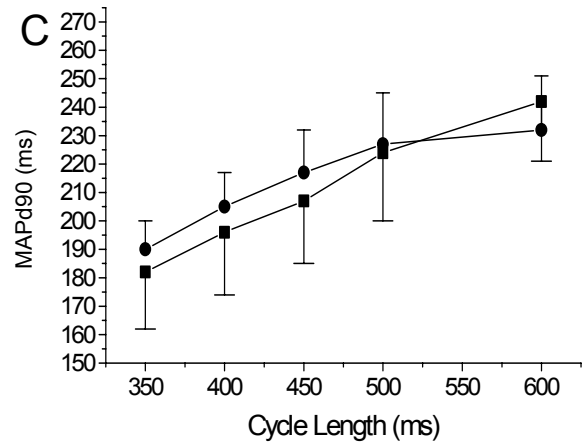
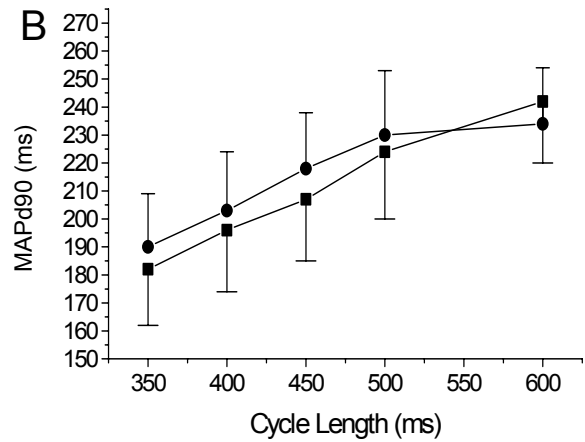
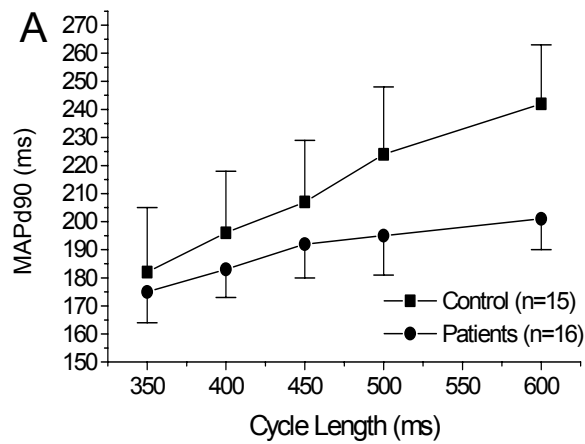
A: Μεταβολές κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου (ERP)

B: Μεταβολές διάρκειας κύματος P (P wave duration).

(Control: μάρτυρες)



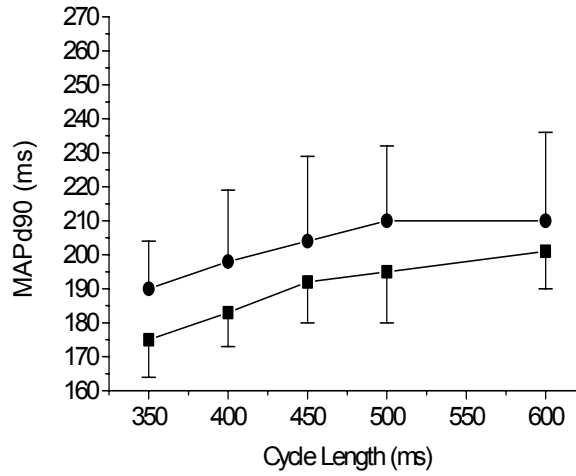
Εικόνα 4. Μεταβολές των MAPd 90 και σύγκριση των MAPd 90 μεταξύ ασθενών (patients) και μαρτύρων (controls) αμέσως μετά την ανάταξη (A), 24 ώρες (B) και ένα μήνα μετά (C). Cycle length: μήκος κύκλου.



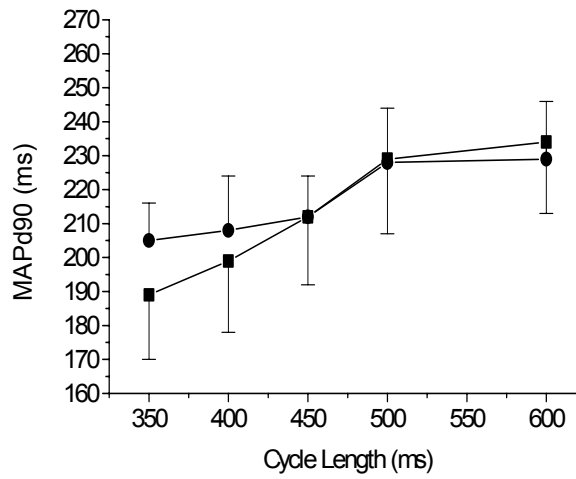
Εικόνα 5. Η στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0,05$) των MAPd 90 μεταξύ των ασθενών που υποτροπίασαν (κύκλοι) και όσων παρέμειναν σε φλεβοκομβικό

ρυθμό (τετράγωνα) αμέσως μετά την ανάταξη (A), έγινε οριακά μη σημαντική 24 ώρες μετά (B). Cycle length: μήκος κύκλου

A



B



ΒΙΒΛΙΟΦΡΑΦΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 3:

1. Wijffels MCEF, Kirchoff CJ, Dorland R, Allesie 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, 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.
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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΑΡΡΥΘΜΙΑΣ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συσχέτιση της κολπικής μαρμαρυγής με τη δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου είναι γνωστή από έτη. Τόσο η κολπική μαρμαρυγή όσο και η νόσος του φλεβοκόμβου, μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ίδιας οργανικής διαταραχής του κολπικού μυοκαρδίου.¹⁻⁴ Πρόσφατες πειραματικές και κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν το γεγονός ότι η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου και ανάστροφη προσαρμογή της ανερεθιστότητας στην καρδιακή συχνότητα. Οι μεταβολές αυτές που υποστρέφουν μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής αποτελούν την λεγόμενη κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση (remodeling) που έχει ενοχοποιηθεί τόσο για την διατήρηση όσο και για την υποτροπή της αρρυθμίας.⁵⁻¹¹

Ένα εύλογο ερώτημα που γεννάται, είναι κατά πόσο η κολπική μαρμαρυγή αναδιαμορφώνει τον φλεβόκομβο όπως και το κολπικό μυοκάρδιο. Το ερώτημα αυτό παραμένει προς το παρόν αναπάντητο, καθώς τα υπάρχοντα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Σε μία πειραματική μελέτη των Kirchoff και Allesie¹² διαπιστώθηκε ότι παρά το ότι επεισόδια μη εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής, εισέρχονται στην περιοχή γύρω από τον φλεβόκομβο και αλληλεπιδρούν με τα βηματοδοτικά κύτταρα του φλεβόκομβου, προκαλούν ελάσσονα καταστολή με υπερκέρωση του αυτοματισμού του. Αντίθετα, ο Eivan και οι συν. διαπίστωσαν σε

σκυλιά, ότι η εισαγόμενη με βηματοδότηση εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή, προκαλεί κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου, που εξαλείφονται σταδιακά μετά την παύση της αρρυθμίας.¹³

Ωστόσο, υπάρχουν λιγιστές μελέτες σε ανθρώπους που να εξετάζουν την επίδραση παρατεταμένης διάρκειας επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής στον φλεβοκόμβο.^{14,15} Η απόδειξη της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης του φλεβοκόμβου από την κολπική μαρμαρυγή, έχει τόσο παθοφυσιολογική, όσο και κλινική σημασία. Για παράδειγμα, εάν η δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου παρατηρηθεί μετά την ανάταξη της αρρυθμίας και είναι αποτέλεσμα κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης, τότε είναι πιθανά αναστρέψιμη και δεν απαιτείται θεραπεία. Επιπρόσθετα, η δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου έχει ενοχοποιηθεί στην έναρξη, διατήρηση και υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής.^{12-16,20}

Σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης, είναι να διερευνήσει τις μεταβολές στη λειτουργία του φλεβοκόμβου μετά από εσωτερική ηλεκτρική ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής και την πιθανή συσχέτιση τους με την υποτροπή της αρρυθμίας.

4.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

4.2.1 ΑΣΘΕΝΕΪΣ

Θεωρήσαμε χρόνια την κολπική μαρμαρυγή διάρκειας > 3 μήνες .Για τον ακριβή καθορισμό της έναρξης της κολπικής μαρμαρυγής, πήραμε υπ' όψη μας είτε την ΗΚΓφικά αποδεδειγμένη έναρξη της αρρυθμίας (για τους νοσηλευόμενους στην κλινική μας) ή την σαφώς καθορισμένη ώρα έναρξης συμπτωμάτων σχετιζόμενων

με την αρρυθμία (αίσθημα παλμών, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία) για τα οποία εκ των υστέρων τεκμηριώθηκε ΗΚΓφικά η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής (για τους ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών).

Η μελέτη μας εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας και οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη αφού εξασφαλίσαμε την έγγραφη συγκατάθεσή τους.

Μελετήσαμε 37 ασθενείς, (μέση ηλικία 65 ± 9 έτη) με χρόνια 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, διάμετρο αριστερού κόλπου > 55 mm, καρδιακή συχνότητα > 120 bpm, 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 λάμβαναν, προ της εισαγωγής τους στην μελέτη, αντιαρρυθμικά φάρμακα, δακτυλίτιδα, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, ή β - αναστολείς 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.

Είκοσι 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 κοιλιακής αρρυθμιογένεσης ή παροξυσμικής κολποκοιλιακής ταχυκαρδίας επανεισόδου.

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 ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΤΑΞΗ

Για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε όλους τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν κουμαρινικά αντιπηκτικά, χορηγήθηκε ασενοκουμαρόλη για τουλάχιστον 31 ημέρες πριν την προσπάθεια ανάταξης. Η δόση της ασενοκουμαρόλης εξατομικεύτηκε έτσι ώστε να εξασφαλίζεται INR 2,5-3,5. Η θεραπεία αυτή παρέμενε 30 ημέρες μετά την επιτυχή ανάταξη ή συνεχώς επί αποτυχίας τερματισμού της αρρυθμίας

Η ανάταξη πραγματοποιήθηκε στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο υπό αναισθησία με ενδοφλέβια προποφόλη. 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 EPMed Systems, 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. Η ενέργεια της αρχικής απινίδωσης ήταν 6 Joules, σε περίπτωση αποτυχίας αυξανόταν μετά από ένα λεπτό κατά 2 J, έως ότου επιτευχθεί ανάταξη ή χορηγηθεί η μέγιστη δυνατή δόση ενέργειας (15J).

Κατά την διάρκεια της ανάταξης το ηλεκτροκαρδιογράφημα καταγράφονταν συνεχώς και αποθηκεύονταν σε οπτικό δίσκο (EP Lab.Quinton. Inc.,USA)

4.2.3 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό, υπολογίστηκε η διάρκεια του κύματος P, ως δείκτης του χρόνου ενδοκοιλιακής 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 στην επόμενη αξιολόγηση των ασθενών, 24 ώρες μετά την ανάταξη. ¹¹

Πριν την ανάταξη, καταγράφηκε σε όλους τους ασθενείς κολπικό ηλεκτρόγραμμα και υπολογίστηκε το μέσο μήκος κύκλου των μαρμαρυγικών κυμάτων FF.²³

Πέντε λεπτά μετά από επιτυχή ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό, 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.

Μετά τον υπολογισμό της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου εκτιμήθηκαν ο χρόνος ανανήψεως του φλεβοκόμβου και ο διορθωμένος χρόνος ανανήψεως του φλεβοκόμβου σε δύο βηματοδοτικά μήκη κύκλου (600 και 500 ms). Η μεγαλύτερη πρωτογενής ή δευτερογενής φλεβοκομβική παύση, μετά την κολπική βηματοδότηση ορίστηκε ως χρόνος ανανήψεως του φλεβοκόμβου. Ο διορθωμένος χρόνος ανανήψεως του φλεβοκόμβου, υπολογίστηκε με την αφαίρεση του μέσου αυτόματου φλεβοκομβικού μήκους κύκλου πριν τη βηματοδότηση από τον χρόνο ανανήψεως του φλεβοκόμβου. Το μέσο

φλεβοκομβικού μήκους κύκλου υπολογίστηκε από τον μέσο όρο πέντε συστολών, 30 sec πριν την έναρξη της βηματοδότησης.

Θεωρήθηκε παθολογικός, διορθωμένος χρόνος ανανήψεως φλεβοκόμβου μεγαλύτερος από 525 ms. Επίσης, υπολογίστηκαν τα μήκη κύκλου, έξι συστολών μετά την διακοπή της βηματοδότησης και μετά την αφαίρεση του μέσου φλεβοκομβικού μήκους κύκλου από αυτά, τα διορθωμένα μήκη κύκλου των έξι συστολών.

Στους 20 τελευταίους ασθενείς, οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν μετά από φαρμακευτικό αποκλεισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος, με την ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης 0,04 mg/kg και προπρανολόλης 0,2 mg/kg. Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη επαναλήφθηκε 24 ώρες μετά την ανάταξη, σε όλους τους ασθενείς που διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό. Τα φυσιολογικά άτομα υποβλήθηκαν σε μία ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και διενεργήθηκαν οι ίδιες μετρήσεις μετά από φαρμακευτικό αποκλεισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

4.2.4 ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ HOLTER ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Την επόμενη ημέρα μετά την ανάταξη διενεργήθηκε 24ωρη καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος (holter) και υπολογίστηκε ο αριθμός των υπερκοιλιακών εκτάκτων συστολών / ώρα (SVc/hr) από δύο ανεξάρτητους πεπειραμένους ιατρούς (interobserver correlation $R^2 = 0.958 \pm 0.02$, $\beta = 0.96$)

Μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο, οι ασθενείς παρακολουθούνταν σε εβδομαδιαία βάση, για ένα μήνα μετά την ανάταξη προκειμένου να εκτιμηθούν οι

υποτροπές της αρρυθμίας. Ως υποτροπή της αρρυθμίας ορίστηκε η διαπίστωση κολπικής μαρμαρυγής στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Σε περίπτωση υποτροπής της αρρυθμίας, διενεργούνταν ηλεκτρική ανάταξη και χορηγούνταν αντιαρρυθμικά φάρμακα.

4.2.5 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

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

Για τον υπολογισμό διαφορών, των διορθωμένων μήκων κύκλου, των έξι συστολών μετά την διακοπή της βηματοδότησης, μεταξύ των ασθενών και μαρτύρων, προχωρήσαμε σε πολυπαραγοντική επαναλαμβανόμενη ανάλυση μεταβλητότητας (ANOVA).

Διαφορές στην διάρκεια της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου, του κύματος P και του διορθωμένου χρόνου ανανήψεως του φλεβοκόμβου μελετήθηκαν με επαναλαμβανόμενη ανάλυση ANOVA.

Στην συνέχεια προχωρήσαμε σε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis), προκειμένου να εντοπίσουμε ποιες κλινικές ή ηλεκτροφυσιολογικές μεταβλητές σχετίζονται με την λειτουργία του φλεβοκόμβου. Ξεχωριστή υποανάλυση, απατήθηκε για να καθοριστεί ποιες ποιες κλινικές ή ηλεκτροφυσιολογικές μεταβλητές, περιέχουν ανεξάρτητη πληροφορία σχετικά με

την υποτροπή της αρρυθμίας. Όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το επίπεδο του 5% (p-value < 0.05).

4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το πρωτόκολλο της μελέτης εφαρμόστηκε επιτυχώς και στους 20 υγιείς μάρτυρες. Από τους 49 ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που συμπεριλάβαμε στην μελέτη μας, ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό επιτεύχθηκε σε 45, αλλά άμεση επανέναρξη (reinitiation) της αρρυθμίας παρατηρήθηκε σε 6 ασθενείς. Το πρωτόκολλο της μελέτης εφαρμόστηκε τελικά επιτυχώς σε 37 ασθενείς, καθώς σε 2 ασθενείς προκλήθηκε κολπική μαρμαρυγή κατά τον υπολογισμό της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου. Δεύτερη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, 24 ώρες μετά την ανάταξη πραγματοποιήθηκε σε 33 ασθενείς καθώς 4 ασθενείς υποτροπίασαν το πρώτο 24ωρο. Έντεκα επιπλέον ασθενείς υποτροπίασαν τον πρώτο μήνα παρακολούθησης (συνολικό ποσοστό υποτροπής 40.5%).

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 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΚΥΜΑΤΟΣ P ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ

Το μέσο μήκος κύκλου των μαρμαρυγικών κυμάτων FF πριν την ανάταξη, ήταν 172 ± 27 ms.

Αμέσως μετά τον τερματισμό της αρρυθμίας διαπιστώσαμε μια σημαντική βράχυνση της δραστηκής ανερέθιστης περιόδου του κοιλιακού ιστού, σε μήκος κύκλου 500 ms σε σύγκριση με τους μάρτυρες (204 ± 23 έναντι 236 ± 29 ms, $P < 0.001$). Μία μέρα μετά, η κοιλιακή δραστηκή ανερέθιστη περίοδος αυξήθηκε σημαντικά (245 ± 25 ms, $P < 0.0001$) σε επίπεδα μη διαφέροντα από τους μάρτυρες.

Η διάρκεια του κύματος P, μειώθηκε σταδιακά από 145 ± 29 ms αμέσως μετά την ανάταξη, σε 131 ± 23 ms 24 ώρες μετά ($P < 0.001$). Και οι δύο τιμές διέφεραν σημαντικά από αυτήν των μαρτύρων (116 ± 21 ms, $P < 0.001$ και $P < 0.029$ αντίστοιχα).

4.3.2 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Αμέσως μετά την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής, οι τιμές των διορθωμένων χρόνων ανάνηψης του φλεβοκόμβου και στα δύο μήκη κύκλου, διαπιστώθηκε ότι ήταν στατιστικά υψηλότερες από αυτές των φυσιολογικών ατόμων (371 ± 182 ms έναντι 278 ± 157 ms στα 600 ms, 445 ± 338 ms έναντι 279 ± 130 ms στα 500 ms, $P = 0.05$ και $P = 0.037$ αντιστοίχως).

Μετά από 24 ώρες, οι τιμές μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά (600 ms: 308 ± 120 ms, $p = 0.034$ και 500 ms : 304 ± 208 ms, $p = 0.017$), σε επίπεδα μη στατιστικά

διαφέροντα από αυτές των φυσιολογικών ατόμων (αν και παρέμειναν σε επίπεδα υψηλότερα από αυτά των υγιών μαρτύρων).

Οι μεταβολές των διορθωμένων χρόνων ανάνηψης σε μήκος κύκλου 500 ms, 5 λεπτά και 24 ώρες μετά την ανάταξη, για κάθε ασθενή παρουσιάζονται στην εικόνα 1.

Σε 10 ασθενείς (27%) διαπιστώθηκε παθολογικός διορθωμένος χρόνος ανάνηψης του φλεβοκόμβου (> 525 ms) αμέσως μετά τον τερματισμό της αρρυθμίας, στο ένα ή και στα δύο μήκη κύκλου. Σε 4 από αυτούς τους ασθενείς, οι τιμές των διορθωμένων χρόνων ανάνηψης ομαλοποιήθηκαν, 24 ώρες μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής.

Όσον αφορά τα διορθωμένα μήκη κύκλου έξι συστολών μετά την διακοπή της βηματοδότησης στους ασθενείς, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κατανομή τους, 5 λεπτά και 24 ώρες μετά την ανάταξη. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κατανομή τους μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Διαπιστώθηκαν όμως στους ασθενείς, 5 λεπτά μετά την ανάταξη, στατιστικά υψηλότερες τιμές συγκριτικά με τους μάρτυρες των διορθωμένων μήκων κύκλου έξι συστολών μετά την διακοπή της βηματοδότησης ($P=0,03$ στα 600 ms και $P=0,001$ στα 500 ms).(Εικόνα 2)

4.3.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΣΤΗ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Στους 20 τελευταίους ασθενείς που ανατάχθηκαν επιτυχώς, οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν μετά από φαρμακευτικό αποκλεισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος, με την ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης 0,04 mg/kg και προπρανολόλης 0,2 mg/kg. Τρεις από αυτούς τους ασθενείς υποτροπίασαν την πρώτη μέρα μετά την ανάταξη και ένας εμφάνισε φλεβοκομβικό μήκος κύκλου <600 ms. Έτσι, η επίδραση του αποκλεισμού του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη φλεβοκομβική λειτουργία μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής, εκτιμήθηκε σε 17 ασθενείς σε βηματοδοτικό μήκος κύκλου 500 ms και σε 16 ασθενείς στα 600 ms. Οι μετρήσεις των ασθενών συγκρίθηκαν με αυτές των υγιών μαρτύρων.

Αμέσως μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής, οι τιμές των διορθωμένων χρόνων ανάνηψης του φλεβοκόμβου και στα δύο μήκη κύκλου, μετά από φαρμακευτικό αποκλεισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος, διαπιστώθηκε ότι ήταν στους ασθενείς, στατιστικά υψηλότερες από αυτές των φυσιολογικών ατόμων (330±233 ms έναντι 225±100 ms στα 600 ms, 428±286 ms έναντι 240±93 ms στα 500 ms, P = 0.05 και P = 0.037 αντιστοίχως).

Μετά από 24 ώρες, οι τιμές μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά (600 ms: 252 ±142 ms, P=0.034 και 500 ms : 297±134 ms, P=0.030), σε επίπεδα μη στατιστικά διαφέροντα από αυτές των φυσιολογικών ατόμων (αν και παρέμειναν σε επίπεδα υψηλότερα από αυτά των υγιών μαρτύρων).

Όσον αφορά τα διορθωμένα μήκη κύκλου έξι συστολών μετά την διακοπή της βηματοδότησης στους ασθενείς, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι

μετά από φαρμακευτικό αποκλεισμό του αυτόνομου, διαπιστώθηκαν 5 λεπτά μετά την ανάταξη, στατιστικά υψηλότερες τιμές συγκριτικά με τους μάρτυρες ($P=0,047$ στα 600 ms και $P=0,042$ στα 500 ms). Ωστόσο δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές μεταβολές στο πεδίο του χρόνου. Εικόνα 3

4.3.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΕ ΤΗ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των διορθωμένων χρόνων ανάνηψης του φλεβοκόμβου και στα δύο μήκη κύκλου με την ηλικία, το φύλο, τη διάρκεια της αρρυθμίας, τη διάμετρο του αριστερού κόλπου των και την ενέργεια απινίδωσης. Υπήρξε όμως, μια ασθενώς σημαντική συσχέτιση του κλάσματος εξώθησης με το διορθωμένο χρόνο ανάνηψης του φλεβοκόμβου στα 500 ms, αμέσως μετά την ανάταξη ($r=0.383, P=0.019$).

Οι ηλεκτροφυσιολογικές παράμετροι, όπως η διάρκεια της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου, η διάρκεια του κύματος P και το μέσο μήκος κύκλου των μαρμαρυγικών κυμάτων, δεν διαπιστώθηκε να σχετίζονται με το διορθωμένο χρόνο ανάνηψης του φλεβοκόμβου, σε κανένα μήκος κύκλου και σε καμία μελέτη, πριν ή μετά το φαρμακευτικό αποκλεισμό του αυτόνομου. Επίσης δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση των μεταβολών της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου και της διάρκειας του κύματος P, με της μεταβολές του διορθωμένου χρόνου ανάνηψης του φλεβοκόμβου.

4.3.5 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Οι ασθενείς που εμφάνισαν αμέσως μετά την ανάταξη, παθολογικό διορθωμένο χρόνο ανάνηψης του φλεβοκόμβου, υποτροπίασαν σε ποσοστό 50%, ενώ όσοι παρουσίασαν φυσιολογικό διορθωμένο χρόνο ανάνηψης υποτροπίασαν σε ποσοστό 37%. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P=0,708$). Επίσης, οι ασθενείς που μετά από φαρμακευτικό αποκλεισμό του αυτόνομου, εμφάνισαν παθολογικό διορθωμένο χρόνο ανάνηψης του φλεβοκόμβου, υποτροπίασαν σε ποσοστό 60%, ενώ όσοι παρουσίασαν φυσιολογικό διορθωμένο χρόνο ανάνηψης υποτροπίασαν σε ποσοστό 27%. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P=0,29$).

Οι διορθωμένο χρόνο ανάνηψης του φλεβοκόμβου και στα δύο μήκη κύκλου δεν διαπιστώθηκε να έχουν ανεξάρτητη προγνωστική αξία σχετικά με την υποτροπή της αρρυθμίας.

Ανάμεσα στις κλινικές και ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους που μελετήθηκαν, αποκαλύφθηκε συσχέτιση μόνο των έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ ώρα με την υποτροπή της κοιλιακής μαρμαρυγής (υποτροπιασθέντες 159 ± 120 SVc/hr, μη υποτροπιασθέντες 35 ± 37 SVc/hr, $P=0.001$). Ωστόσο, δε διαπιστώθηκε στατιστική συσχέτιση των έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ ώρα με το διορθωμένο χρόνο

ανάληψης του φλεβόκομβου σε καμία μελέτη. Επισημαίνουμε ακόμα ότι οι ασθενείς με παθολογικό διορθωμένο χρόνο ανάληψης (>525 ms) δεν είχαν μεγαλύτερο αριθμό έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ ώρα συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικό διορθωμένο χρόνο ανάληψης (88 ± 120 SVc/hr έναντι 76 ± 67 SVc/hr, $P=0.804$)

Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression), κατέδειξε ότι οι έκτακτες υπερκοιλιακές συστολές/ ώρα είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία σχετικά με την υποτροπή της αρρυθμίας. Συγκεκριμένα ο αριθμός 88 έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ ώρα, ήταν το όριο πάνω από το οποίο οι ασθενείς υποτροπιάζαν με συνολική ακρίβεια $>80\%$.

4.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.4.1 ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Αμέσως μετά τον τερματισμό της αρρυθμίας διαπιστώσαμε σημαντική βράχυνση της δραστηκής ανερέθιστης περιόδου του κοιλιακού ιστού και παράταση της διάρκειας του κύματος P. Εντός 24 ωρών μετά την ανάταξη της κοιλιακής

μαρμαρυγής οι προαναφερόμενες ηλεκτρικές μεταβολές επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα. Τα ευρήματα αυτά, συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες από το δικό μας και άλλα εργαστήρια και επιβεβαιώνουν ότι η χρόνια κολπική μαρμαρυγή τροποποιεί τις κολπικές ηλεκτρικές ιδιότητες, προκαλώντας ηλεκτρική αναδιαμόρφωση (remodeling).⁵⁻¹¹

4.4.2 ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Υπάρχουν λιγοστές μελέτες σε ανθρώπους που να εξετάζουν την επίδραση παρατεταμένης διάρκειας επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής στον φλεβόκομβο.^{14,15} Σε μία μελέτη που περιέλαβε 12 ασθενείς με χρόνια (long) κολπική μαρμαρυγή διαπιστώθηκε 24 ώρες μετά την ανάταξη, σημαντική παράταση του μέσου διορθωμένου χρόνου ανάνηψης του φλεβόκομβου σε σχέση με τους μάρτυρες καθώς και παθολογικός διορθωμένος χρόνος ανάνηψης σε 9 ασθενείς.¹⁴

Παρόμοια ευρήματα είχε και μια άλλη μελέτη από τα Tse και συν.¹⁵, όπου σε 11 ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή διαπιστώθηκε αμέσως μετά την ανάταξη, σημαντική παράταση του μέσου διορθωμένου χρόνου ανάνηψης του φλεβόκομβου, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες καθώς και παθολογικός διορθωμένος χρόνος ανάνηψης σε 55% των ασθενών.

Τα δεδομένα της μελέτης μας, επιβεβαιώνουν όπως και οι προαναφερόμενες μελέτες, την καταστολή της λειτουργίας του φλεβοκόμβου αμέσως μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής. Ωστόσο το ποσοστό των ασθενών μας με

παθολογικό διορθωμένο χρόνο ανάνηψης ήταν μικρότερο (27%) από των προαναφερθέντων ερευνητών. Η διαφορά αυτή πιθανά οφείλεται στο μέγεθος του πληθυσμού των ασθενών, στα κλινικά τους χαρακτηριστικά και στη μέθοδο που ακολουθήθηκε για υπολογισμό του χρόνου ανάνηψης.

Τα δεδομένα της μελέτης μας, αποδεικνύουν ότι εντός 24 ωρών μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής, η δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου εξαλείφεται σε μερικούς ασθενείς. Το συμπέρασμα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη μελέτη σε πειραματόζωα του Elvan και συν.¹³, που διαπίστωσαν μια βραδύτερη αποκατάσταση. Ωστόσο, καθώς μερικοί ασθενείς δεν παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην λειτουργία του φλεβοκόμβου, 24 ώρες μετά την ανάταξη, είναι πιθανό σε μερικούς ασθενείς, να επιβραδύνεται η αποκατάσταση. Διαπιστώσαμε επίσης, ότι σε 4 ασθενείς ο παθολογικός διορθωμένος χρόνος ανάνηψης αποκαταστάθηκε 24 ώρες μετά την ανάταξη. Έτσι, μπορούμε να υποθέσουμε ότι, τουλάχιστον σε ορισμένους ασθενείς, μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής, η δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου είναι αναστρέψιμη. Αυτό η παρατήρηση, πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, όταν οι ασθενείς αξιολογούνται με το ενδεχόμενο αντιβραδυκαρδιακής θεραπείας.

Ο μηχανισμός της καταστολής του ανθρώπινου φλεβοκόμβου μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής, δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η παράταση του χρόνου ανάνηψης, πιθανά οφείλεται σε αλληλεπίδραση της αποκατάστασης του αυτοματισμού των κύτταρων του φλεβοκόμβου και της φλεβοκόμβοκολπικής αγωγής. Επιπρόσθετα, είναι γνωστή η επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στον αυτοματισμό του φλεβοκόμβου. Δεδομένα

από το εργαστήριο ²⁴ μας και από άλλα εργαστήρια ²⁵ επισημαίνουν ότι μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής επικρατεί αυξημένος τόνος του παρασυμπαθητικού, που πιθανά ευθύνεται για την δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου.

Μέχρι σήμερα υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα για το αν η χρόνια κολπική μαρμαρυγή προκαλεί καταστολή με υπερκέραση του φλεβοκόμβου. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι σε ταχείς κολπικούς ρυθμούς, ο φλεβοκόμβος προστατεύεται λόγω αποκλεισμού εισόδου στην φλεβοκόμβοκολπική περιοχή. ^{12,26}

Σε μία πειραματική μελέτη των Kirchoff και Alessie ¹² διαπιστώθηκε ότι επεισόδια μη εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής, υπάρχει αποκλεισμός αγωγής στην φλεβοκόμβοκολπική περιοχή. Αντίθετα, ο Elvan και οι συν. διαπίστωσαν σε σκυλιά, ότι η εισαγόμενη με βηματοδότηση εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή, προκαλεί κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου, που αυξάνεται μετά από αποκλεισμό του αυτόνομου και εξαλείφονται σταδιακά μετά την παύση της αρρυθμίας. ¹³

Σε μία πρόσφατη μελέτη σε 10 ασθενείς με χρόνια κολπικό πτερυγισμό (μέσο μήκος πτερυγισμού 257 ms), διαπιστώθηκε σημαντική βράχυνση του διορθωμένου χρόνου ανάνηψης του φλεβοκόμβου 3 εβδομάδες μετά την ανάταξη της αρρυθμίας. Ωστόσο το προαναφερόμενο εύρημα δεν μπορούμε αβίαστα να αποδεχτούμε ότι ισχύει και σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, καθώς το μέσο μήκος των μαρμαρυγικών κυμάτων είναι βραχύτερο (127 ± 27 ms στη μελέτη μας) και ενδέχεται να υπάρχει αποκλεισμός αγωγής στην φλεβοκόμβοκολπική περιοχή.

Τα δεδομένα της μελέτης μας, προσφέρουν για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία, πληροφορίες για την καταστολή και τις μεταβολές της λειτουργίας του ανθρώπινου φλεβοκόμβου μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής. Επιπρόσθετα, αποδεικνύουν σε ανθρώπους ότι η δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου είναι ανεξάρτητη από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Όσον αφορά τα διορθωμένα μήκη κύκλου έξι συστολών μετά την διακοπή της βηματοδότησης, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι παρατηρήθηκε παράταση του πρώτου κύκλου χωρίς όμως διαταραχή των επόμενων κύκλων. Γεγονός που αποδεικνύει απουσία συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου και φυσιολογικό ενδογενή αυτοματισμό.^{28,29}

Στη μελέτη μας, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των διορθωμένων χρόνων ανάνηψης του φλεβοκόμβου και στα δύο μήκη κύκλου με κλινικές και ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους. Υπήρξε όμως, μια ασθενώς σημαντική συσχέτιση του κλάσματος εξώθησης με το διορθωμένο χρόνο ανάνηψης του φλεβοκόμβου στα 500 ms, αμέσως μετά την ανάταξη. Κατά τη γνώμη μας, η συσχέτιση αυτή δεν έχει κλινική σημασία καθώς δεν επιβεβαιώθηκε σε επόμενες μετρήσεις και οι περισσότεροι ασθενείς είχαν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι η βελτίωση της λειτουργίας του φλεβοκόμβου, την δεύτερη μέρα μετά την ανάταξη, οφείλεται στην παύση της αρρυθμίας. Η καταστολή δηλαδή του φλεβοκόμβου είναι αποτέλεσμα της προκαλούμενης από την κολπική μαρμαρυγή, κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης.

4.4.3 ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ - ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΑΥΤΟΜΑΤΙΣΜΟΣ - ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Η συσχέτιση της κοιλιακής μαρμαρυγής με τη δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου είναι γνωστή από έτη.¹⁻⁴ Ορισμένοι ερευνητές υποστήριξαν ότι η βραδυκαρδία αυξάνει τη διασπορά της αποκατάστασης της διεγερσιμότητας και ευοδώνει τις αρρυθμίες επανεισόδου.¹⁸ Άλλοι ερευνητές υπέθεσαν ότι η δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου προδιαθέτει στη δημιουργία έκτοπης κοιλιακής πυροδοτούμενης δραστηριότητας, αποκλεισμού αγωγής και επανεισόδου.^{19,20} Σε αντίθεση ο Nadeau και οι συν. παρατήρησαν ότι η χολινεργική κοιλιακή μαρμαρυγή, εισάγεται και διατηρείται ευκολότερα παρουσία ακέραιου φλεβοκόμβου.¹⁷ Ενώ ο Kirchoff και ο Allesie¹² απέδειξαν αυξημένη εκπόλωση του φλεβοκόμβου επί κοιλιακής μαρμαρυγής, που προκαλεί φλεβοκομβοκοιλιακές συστολές ηχούς (echo) που ευοδώνουν τη διατήρηση της αρρυθμίας,

Στη μελέτη μας εξετάσαμε την πιθανή σχέση της λειτουργίας του φλεβοκόμβου με την υποτροπή της αρρυθμίας και δεν διαπιστώσαμε σημαντική διαφορά στο διορθωμένο χρόνο ανάνηψης του φλεβοκόμβου μεταξύ των ασθενών που υποτροπίασαν και όσων διατήρησαν φλεβοκομβικό ρυθμό. Ανάμεσα στις κλινικές και ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους που μελετήθηκαν, αποκαλύφθηκε συσχέτιση, μόνο των έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ ώρα με την υποτροπή της κοιλιακής μαρμαρυγής. Ωστόσο, δε διαπιστώθηκε στατιστική συσχέτιση των έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ ώρα με το διορθωμένο χρόνο ανάνηψης του φλεβοκόμβου σε καμία μελέτη. Επισημαίνουμε ακόμα ότι οι ασθενείς με

παθολογικό διορθωμένο χρόνο ανάνηψης (>525 ms) δεν είχαν μεγαλύτερο αριθμό έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ ώρα συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικό διορθωμένο χρόνο ανάνηψης. Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμηση (logistic regression), κατέδειξε ότι οι έκτακτες υπερκοιλιακές συστολές/ ώρα είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία σχετικά με την υποτροπή της αρρυθμίας. Συγκεκριμένα ο αριθμός 88 έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ ώρα, ήταν το όριο πάνω από το οποίο οι ασθενείς υποτροπιάζαν με συνολική ακρίβεια >80%.

Συμπερασματικά τα δεδομένα της μελέτης μας δεν αποδεικνύουν συσχέτιση του φλεβοκόμβου, άμεσα ή έμμεσα, με τις έκτακτες υπερκοιλιακές συστολές και την υποτροπή της αρρυθμίας. Ο αυξημένος αριθμός έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ ώρα, πιθανά εξαρτάται από την ύπαρξη αυξημένης κολπικής τάσης, μεταβολών του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αυξημένου αυτοματισμού έκτοπων εστιών, κυρίως στις πνευμονικές φλέβες.³⁰⁻³⁴ Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τον Waktare και συν.³⁵ που διαπίστωσαν αύξηση των έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών πριν την έναρξη κολπικής μαρμαρυγής.

4.4.4 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Με σκοπό να αποφύγουμε την ανεπιθύμητη πρόκληση κολπικής μαρμαρυγής, προσδιορίσαμε το διορθωμένο χρόνο ανάνηψης του φλεβοκόμβου, μόνο σε μήκη κύκλου 600 και 500 ms και όχι 400 ms. Με τον τρόπο αυτόν αυξήσαμε την ειδικότητα και μειώσαμε την ευαισθησία της μεθόδου για ανίχνευση δυσλειτουργίας φλεβοκόμβου. Ωστόσο η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, παρείχε επαρκή συμπεράσματα για τις μεταβολές της λειτουργίας του φλεβοκόμβου και την σχέση με την υποτροπή της αρρυθμίας.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν αποδεικνύουν συσχέτιση της λειτουργίας του φλεβόκομβου με την ενέργεια της απινίδωσης, παρά το γεγονός ότι δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την επίδραση της απινίδωσης στις κολπικές ηλεκτρικές ιδιότητες καθώς υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση της απινίδωσης στο μήκος κύκλου μετά την ανάταξη.³⁶

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.³⁷⁻³⁸

4.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματά μας αποδεικνύουν, ότι μετά την ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής παρατηρείται καταστολή της λειτουργίας του φλεβόκομβου, γεγονός που μπορεί να θεωρηθεί ως αποτέλεσμα της προκαλούμενης από την αρρυθμία, κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης. Καθώς 24 ώρες μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής, η προαναφερόμενη δυσλειτουργία εξαλείφεται και δεν συσχετίζεται με το αυτόνομο νευρικό σύστημα και κλινικές ή ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα της μελέτης μας δεν αποδεικνύουν συσχέτιση του φλεβόκομβου, άμεσα ή έμμεσα, με τις έκτακτες υπερκοιλιακές συστολές μετά την ανάταξη, που όπως διαπιστώθηκε, έχουν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία σχετικά με την υποτροπή της αρρυθμίας.

4.6 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 4

Πίνακας 1. Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών- μαρτύρων

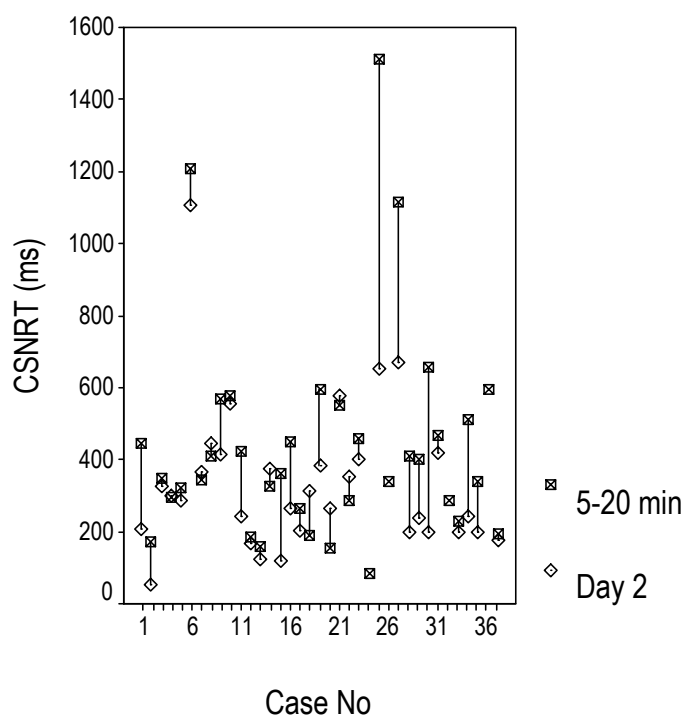
	Μάρτυρες (n=20)	Ασθενείς (n=37)
Ηλικία (έτη)	61 ± 10	65 ± 9
Φύλο (άνδρες / γυναίκες)	13/7	22/15
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	35 ± 6, *	44 ± 4, *
Κλάσμα εξώθησης, %	63 ± 9	61 ± 5
Διάρκειας ΚΜ (ώρες)	-	29 ± 38
Καρδιακή νόσος	8 AVNRT, 4 AVRT, 8 Κοιλιακές αρρυθμίες	18 Lone ΚΜ, 14 Υπέρταση, 3 MVD, 2 CAD

ΚΜ :Κολπική μαρμαρυγή, MVD: μιτροειδοπάθεια, CAD:στεφανιαία νόσος,

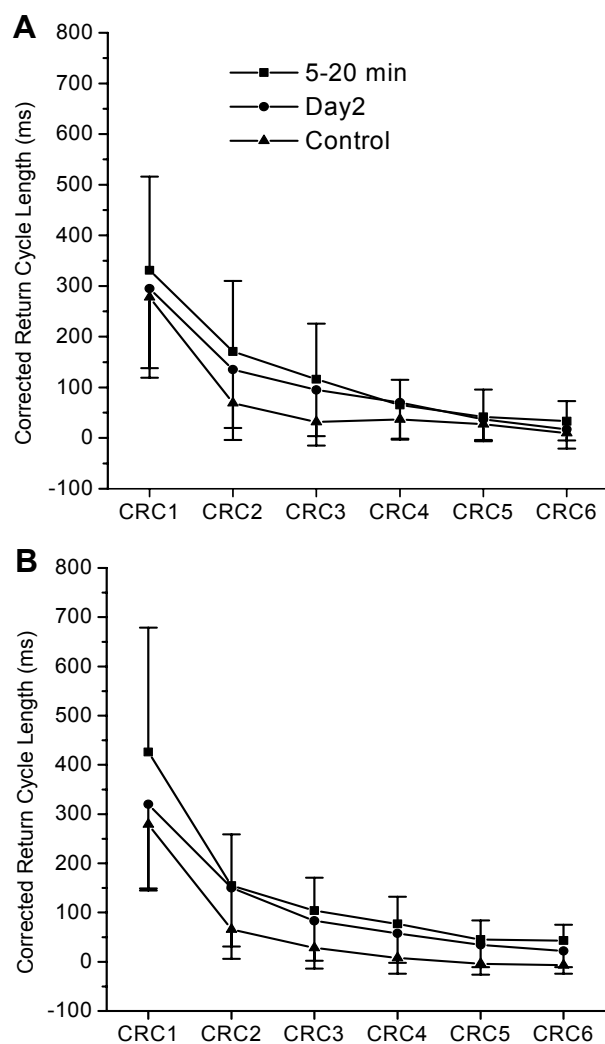
AVNRT:κολποκοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου στον κολποκοιλιακό κόμβο, AVRT:

κολποκοιλιακή ταχυκαρδία, * :P=0.01.

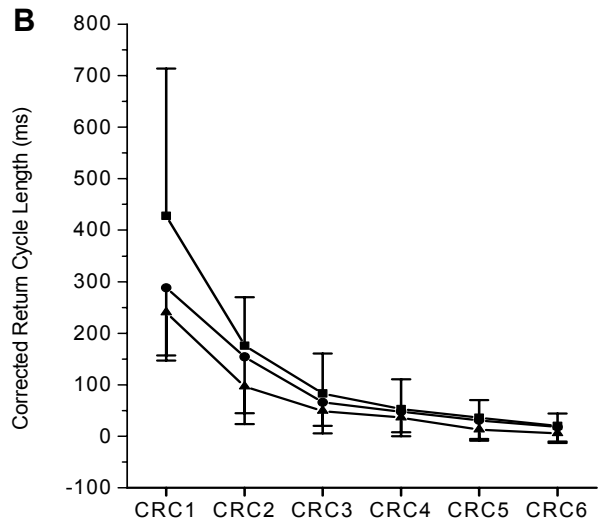
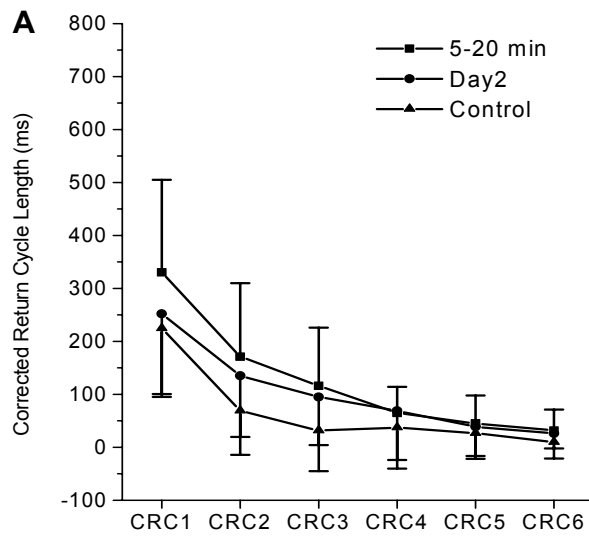
Εικόνα 1. Μεταβολές του διορθωμένου χρόνου ανάνηψης του φλεβοκόμβου (CSNRT) σε βηματοδοτικό μήκος κύκλου 500 ms, 5-20 λεπτά και 24 ώρες μετά την ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής (33 ασθενείς).



Εικόνα 2. Παρουσιάζονται τα διορθωμένα μήκη κύκλου έξι συστολών μετά την διακοπή της βηματοδότησης (Corrected Return Cycle Length) σε μήκος κύκλου 600 ms (A) και 500 ms (B) στους ασθενείς και τους μάρτυρες (control), 5 λεπτά και 24 ώρες μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής.



Εικόνα 3. Παρουσιάζονται μετά από φαρμακευτικό αποκλεισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος τα διορθωμένα μήκη κύκλου έξι συστολών μετά την διακοπή της βηματοδότησης (Corrected Return Cycle Length) σε μήκος κύκλου 600 ms (A) και 500 ms (B) στους ασθενείς και τους μάρτυρες (control), 5 λεπτά και 24 ώρες μετά την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 4:

1. Davies MJ, Pommerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br heart J* 1972;34:520-525.
2. Gomes J, Kang P, Matheson P, Gough W, El Sherif N. Coexistence of sick sinus rhythm and atrial flutter-fibrillation. *Circulation*. 1981;63:80-86.
3. They C, Gosselin B, Lekieffre J, Warebourg H. Pathology of the sinoatrial node: correlations with electrocardiographic findings in 111 patients. *Am Heart J* 1977; 93:735-740.
4. Bigger JT, Reiffel JA. Sick sinus syndrome. *Annu Rev Med* 1979; 30:91-118.
5. Wijffels MCEF, Kirchoff CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92:1954-1968.
6. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation*. 1996; 94:2968-2974.
7. 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.
8. 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;30:1785-1792.
9. Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G, Jesi AP, Lamberti F, Ammirati F, Santini M. Electrophysiological characteristics of

- the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 1998; 98:2860-2865.
10. Yu W, Lee SH, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res*. 1999; 42:470-476.
 11. Manios E, Kanoupakis E, Chlouverakis G, Kaleboubas M, Mavrakis H, Vardas P. Changes in atrial electrical properties following cardioversion of chronic atrial fibrillation: relation with recurrence. *Cardiovasc Res*. 2000;47:244-253.
 12. Kirchoff CJ, Allessie MA. Sinus node automaticity during atrial fibrillation in isolated rabbit hearts. *Circulation*. 1992; 86:263-271.
 13. Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. *Electrophysiological remodeling*. *Circulation*. 1996; 94:2953-2960.
 14. Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K, Kawanami F, Yamanouchi Y, Hiroki T, Arakawa K. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1991; 84: 1662-1668.
 15. 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.
 16. Page PL. Sinus node during atrial fibrillation. To beat or not to beat. *Circulation*. 1992; 86:334-336

17. Nadeu RA, Roberge FA, Billette J. The role of the sinus node in the mechanism of cholinergic atrial fibrillation. *Circ Res* 1970; 27:129-138.
18. Han J, Millet D, Shizzoniti B, Moe GK. Temporal dispersion of excitability in atrium and ventricle as a function of heart rate. *Am Heart J* 1966; 71: 481-487.
19. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Interaction of inhomogeneities of repolarization with anisotropic propagation in dog atria: a mechanism for both preventing and initiating reentry. *Circ Res* 1989; 65:1612-1631.
20. Spach MS, Dolber PC, Anderson PAW. Multiple regional differences in cellular properties that regulate repolarization and contraction in the right atrium of adult and newborn dogs. *Circ Res* 1989; 65:1594-1611.
21. 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: 1072-1083.
22. Weyman AE, Doty WD. Left ventricle. In: Weyman AE, ed. *Cross-sectional echocardiography*. Philadelphia. Lea & Febiger; 1982 pp 267-337.
23. Gaita F, Riccardi R, Calo L, Scaglione M, Garberoglio L, Antolini R, Kirchner M, Lamberti F, Richiardi E. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. Electrophysiological findings and ablation results. *Circulation* 1998; 97:2136-2145.
24. Kanoupakis E, Manios E, Mavrakis H, Kaleboubas M, Parthenakis F, Vardas P: Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *Am J Cardiol* 2000; 86:954-958.

25. Van de Berg M, Haaksma J, Brouwer J, Tieleman RG, Mulder G, Crijns HJ. Heart rate variability in patients with atrial fibrillation is related to vagal tone. *Circulation* 1997; 96:1209-1216.
26. Kerr CR, Strauss HC. The nature of atriosinus conduction during rapid atrial pacing in the rabbit heart. *Circulation*. 1981;63:1149-1158.
27. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, Kalman JB. Electrical remodeling of the atria associated with paroxysmal and chronic atrial flutter. *Circulation*. 2000; 102:1807-1813.
28. Jordan JL, Mandel WJ: Disorders of sinus function. In Mandel WJ, ed: *Cardiac Arrhythmias, their mechanisms, diagnosis and management*. S.B. Lippincott Co., Philadelphia, USA 1987, pp. 143-185.
29. Desai JM, Scheinman M, Strauss HC, Massie B, O'Young J. Electrophysiologic effects of autonomic combined blockade in patients with sinus node disease. *Circulation*. 1981; 63: 953- 960.
30. Solti F, Vecsey T, Kekesi V, Juhasz-Nagy A. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res*. 1989; 23:882-886.
31. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J*. 1994;15:A9-A16.
32. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997; 95:572-576.
33. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation

- of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659-666.
34. Chen SA, Hsieh MS, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: Electrophysiological characteristics, pharmacological responses and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999; 100:1879-1886.
35. Waktare JE, Hnatkova K, Sopher M, Murgatroyd FD, Guo X, Camm AJ, Malik M. The role of atrial ectopics in initiating paroxysms of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 333-339.
36. Lok NS, Lau CP, Ho DS, Tang YW. Hemodynamic effects and clinical determinants of defibrillation threshold for transvenous atrial defibrillation using biatrial biphasic shocks in patients with chronic atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997; 20: 899-908.
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: 888-895.
38. 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: 884-887.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΩΝ ΚΟΛΠΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΑΡΡΥΘΜΙΑΣ

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί έμφαση στην έννοια της λεγόμενης κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωση (atrial electrical remodeling), που προκαλείται από κολπικές ταχυαρρυθμίες και ευθύνεται τόσο για την διατήρηση, όσο και για την υποτροπή της αρρυθμίας και την ανθεκτικότητα της στη φαρμακευτική αγωγή.¹⁻¹⁴

Στην περίπτωση της χρόνιας (εμμένουσας) κολπικής μαρμαρυγής, οι μεταβολές των κολπικών ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων, έχουν αποδοθεί σε τροποποίηση της έκφρασης των γονιδίων που ρυθμίζουν την λειτουργία των L-τύπου διαύλων ασβεστίου (ICa_L).⁷⁻⁸ Για το λόγο αυτό, έχει προταθεί η χορήγηση αναστολέων των L-τύπου διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη, καθώς θεωρητικά τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να ελαττώσουν την υπέρμετρη ενδοκυττάρια αύξηση ασβεστίου, που θεωρείται η κύρια αίτια της κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωση.¹⁵⁻¹⁷ Ωστόσο διαπιστώθηκαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε κλινικές μελέτες ασθενών με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, όπου προηγήθηκε η χορήγηση αναστολέων των L-τύπου διαύλων ασβεστίου και ακολούθησε ηλεκτρική ανάταξη, καθώς δεν επιβεβαιώθηκε σαφής μείωση των υποτροπών της αρρυθμίας.¹⁷⁻²¹ Αντιθέτως, αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την

αποτελεσματικότητα της αμιοδαρόνης ²²⁻²⁶ σε έδαφος κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης, καθώς ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν αμιοδαρόνη ανατάσσουν σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι εντός μηνός μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής, παρατηρείται υποτροπή της αρρυθμίας σε ποσοστό >40% ^{14,17}, είναι εξαιρετικής σημασίας να γνωρίζουμε αν τα διάφορα αντιαρρυθμικά φάρμακα επιδρούν στην κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και προστατεύουν από υποτροπή της αρρυθμίας.

Σκοπός λοιπόν της παρούσας προοπτικής μελέτης, είναι να διερευνήσει την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων μετά από εσωτερική ηλεκτρική ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής, σε τρεις ομάδες ασθενών με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που τυχαιοποιήθηκαν έξι εβδομάδες πριν την ανάταξη, σε θεραπεία με διλτιαζέμη, αμιοδαρόνη ή δεν έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή. Αξιολογήθηκαν οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κόλπων, πριν και μετά την ανάταξη της αρρυθμίας καθώς και τα ποσοστά επιτυχούς ανάταξης και υποτροπής της αρρυθμίας (σε διάστημα έξι εβδομάδων) προκειμένου να εκτιμηθεί αν η διλτιαζέμη και η αμιοδαρόνη επιδρούν στην κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και στην υποτροπή της αρρυθμίας.

5.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

5.2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Θεωρήσαμε χρόνια την κολπική μαρμαρυγή διάρκειας > 3 μήνες .Για τον ακριβή καθορισμό της έναρξης της κολπικής μαρμαρυγής, πήραμε υπόψη μας είτε την

ΗΚΓφικά αποδεδειγμένη έναρξη της αρρυθμίας (για τους νοσηλευόμενους στην κλινική μας) ή την σαφώς καθορισμένη ώρα έναρξης συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την αρρυθμία (αίσθημα παλμών, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία) για τα οποία εκ των υστέρων τεκμηριώθηκε ΗΚΓφικά η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής (για τους ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών).

Η μελέτη μας εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας και οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη αφού εξασφαλίσαμε την έγγραφη συγκατάθεσή τους.

Ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, οξεία μυοκαρδίτιδα, οξεία περικαρδίτιδα, σοβαρή μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια είτε κλάσμα εξώθησης < 30% ή καρδιογενές shock, διάμετρο του αριστερού κόλπου μεγαλύτερη από 50 mm, 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 αμιωδαρόνη ή την είχαν διακόψει για διάστημα μικρότερο των τριών μηνών.

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 και εκτιμήθηκαν

υπερηχογραφικά η διάμετρος του αριστερού κόλπου και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

5.2.2 ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Έξι εβδομάδες πριν την ηλεκτρική ανάταξη, οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες A,B,C. Οι ασθενείς της ομάδας A έλαβαν διλτιαζέμη σε τρεις ημερήσιες δόσεις (ελάχιστη δόση 270 mg/ ημέρα, μέγιστη δόση 360mg/ ημέρα). Οι ασθενείς της ομάδας B έλαβαν αμιωδαρόνη (600 mg/ημέρα τις πρώτες δύο εβδομάδες και ακολούθως 200 mg/ημέρα) και οι ασθενείς της ομάδας C δεν έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή και χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς συνέχισαν την ίδια αγωγή που ελάμβαναν και για έξι εβδομάδες μετά την ανάταξη. Στους ασθενείς που απαιτήθηκε έλεγχος της καρδιακής συχνότητας πριν την ανάταξη, χορηγήθηκε β- αποκλειστής (ατενολόλη 50-100 mg/ημέρα), που διακόπηκε για διάστημα τουλάχιστον πέντε χρόνων ημίσειας ζωής του φαρμάκου πριν την ανάταξη. Επίσης, δε χορηγήθηκε δακτυλίτιδα σε κανέναν ασθενή.

Για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε όλους τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν κουμαρινικά αντιπηκτικά, χορηγήθηκε ασενοκουμαρόλη για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν την προσπάθεια ανάταξης. Η δόση της ασενοκουμαρόλης εξατομικεύτηκε έτσι ώστε να εξασφαλίζεται INR 2,5-3,5. Η θεραπεία αυτή παρέμεινε έξι εβδομάδες μετά την επιτυχή ανάταξη ή συνεχώς επί αποτυχίας τερματισμού της αρρυθμίας.

5.2.3 ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΤΑΞΗ

Σε όσους ασθενείς δεν επιτεύχθηκε φλεβοκομβικός ρυθμός με τη φαρμακευτική αγωγή στο διάστημα των έξι εβδομάδων, πραγματοποιήθηκε εσωτερική ηλεκτρική ανάταξη στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο υπό αναισθησία

με ενδοφλέβια προποφόλη. 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 EPMed Systems, 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. Η ενέργεια της αρχικής απινίδωσης ήταν 6 Joules, σε περίπτωση αποτυχίας αυξανόταν μετά από ένα λεπτό κατά 2 J, έως ότου επιτευχθεί ανάταξη ή χορηγηθεί η μέγιστη δυνατή δόση ενέργειας (15J).

Κατά την διάρκεια της ανάταξης το ηλεκτροκαρδιογράφημα καταγράφονταν συνεχώς και αποθηκεύονταν σε οπτικό δίσκο (EP Lab.Quinton. Inc.,USA)

5.2.4 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκαν στο ωτίο του δεξιού κόλπου και στην περιοχή του δεματίου του His, δύο τετραπολικό καθετήρες (USCI Inc, USA). Πριν την ανάταξη, υπολογίστηκε με βάση το κολπικό ηλεκτρόγραμμα, το μέσο μήκος κύκλου των μαρμαρυγικών κυμάτων (FF) της αρρυθμίας.²⁷

Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη πραγματοποιήθηκε 5 λεπτά μετά από επιτυχή ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό και εκτιμήθηκαν τα διαστήματα AH, HV με την

κλασσική μέθοδο ³⁰ και η κολπική δραστική ανερέθιστη περίοδος (ERP) σε βηματοδοτικό μήκος κύκλου 500 ms. Η εκτίμηση της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου 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.¹⁴

Επιπρόσθετα μετρήθηκε ο χρόνος ενδοκολπικής αγωγής του δεξιού κόλπου (IACT) σε βηματοδοτικό μήκος κύκλου 500 ms, ως το διάστημα μεταξύ του ηλεκτρογράμματος του ωτίου του δεξιού κόλπου και του κολπικού ηλεκτρογράμματος του δεματίου του His.

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από δύο ανεξάρτητους παρατηρητές, με την βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των δύο μετρήσεων (Interobserver variation < 5%).

Οι ασθενείς που διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό υποβλήθηκαν σε δύο ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, 5 λεπτά μετά από επιτυχή ανάταξη και 24 ώρες προκειμένου να εκτιμηθεί η δράση των φαρμάκων στην κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση.

5.2.5 ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ HOLTER ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Την επόμενη ημέρα μετά την ανάταξη διενεργήθηκε 24ωρη καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος (Elatec, Ela Medical, FR) και υπολογίστηκε ο αριθμός των υπερκοιλιακών εκτάκτων συστολών / ώρα (SVc/hr) από δύο ανεξάρτητους πεπειραμένους ιατρούς

Μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο, οι ασθενείς παρακολουθούνταν σε εβδομαδιαία βάση, για έξι εβδομάδες μετά την ανάταξη προκειμένου να εκτιμηθούν οι υποτροπές της αρρυθμίας. Ως υποτροπή της αρρυθμίας ορίστηκε η διαπίστωση κολπικής μαρμαρυγής στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

5.2.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι μεταβλητές αναφέρονται ως μέση τιμή \pm σταθερή 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.

Στην συνέχεια προχωρήσαμε σε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis), προκειμένου να εντοπίσουμε ποιες μεταβλητές έχουν προγνωστική αξία σχετικά με την υποτροπή της αρρυθμίας. Επιπρόσθετα,

κατασκευάστηκαν καμπύλες Kaplan-Meier της προόδου των υποτροπών της αρρυθμίας για κάθε ομάδα ασθενών και συγκρίθηκαν με log rank test.

5.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 111 ασθενείς, 38 ασθενείς στην ομάδα A (διλτιαζέμη), 36 στην ομάδα B (αμιωδαρόνη) και 37 στην ομάδα ελέγχου C (χωρίς αντιαρρυθμικά φάρμακα). Η χορήγηση των φαρμάκων διακόπηκε σε τρεις ασθενείς που ελάμβαναν διλτιαζέμη (σε δύο λόγω βραδυκαρδίας και σε ένα λόγω περιφερικού οιδήματος) και σε δύο που ελάμβαναν αμιωδαρόνη (λόγω υποθυρεοειδισμού και άρνησης συμμετοχής στη μελέτη αντίστοιχα)

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

5.3.1 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΤΑΞΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΑΡΡΥΘΜΙΑΣ

Δύο ασθενείς της ομάδας A (2/35, 5.7%), 4 ασθενείς της ομάδας B (4/34, 11.7%) και ένας ασθενής της ομάδας C (1/37, 2.7%) ανάταξαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό με τη φαρμακευτική αγωγή στο διάστημα των έξι εβδομάδων πριν την ηλεκτρική απινίδωση. Λόγω των χαμηλών ποσοστών δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάλυση σχετικά με αυτό το θέμα. Τελικά σε εσωτερική ηλεκτρική

απινίδωση υποβλήθηκαν 33 ασθενείς της ομάδας A και 30 ασθενείς της ομάδας B. Στην ομάδα C εσωτερική ηλεκτρική απινίδωση πραγματοποιήθηκε σε 35 ασθενείς, επειδή ένας ασθενής είχε καρδιακή συχνότητα >120 bpm, γεγονός που δεν επέτρεψε την λειτουργία του απινιδωτή για λόγους ασφαλείας. Ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό επιτεύχθηκε σε 28/33 (85%) ασθενείς της ομάδας A, 30/30 (100%) της ομάδας B και 29/35 (83%) της ομάδας C. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά ανάταξης μεταξύ των ομάδων B και C ($F=6.41$, $p=0.041$). Η μέση ενέργεια της χορηγούμενης απινίδωσης διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων B και C, ενώ δεν διέφερε ο αριθμός των χορηγούμενων απινιδώσεων. Δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων A και C ή A και B σχετικά με αυτές τις μεταβλητές. Τα αναλυτικά αποτελέσματα της εσωτερικής ηλεκτρικής ανάταξης παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Στις περιπτώσεις άμεσης επανέναρξης (reinitiation) της αρρυθμίας παρά το ότι χορηγήθηκε εκ νέου απινίδωση, σε κανέναν ασθενή δεν διατηρήθηκε φλεβοκομβικός ρυθμός.

Μετά την ηλεκτρική ανάταξη κατά την διάρκεια των έξι εβδομάδων παρακολούθησης των ασθενών, υποτροπίασαν 13 ασθενείς της ομάδας A (συνολικό ποσοστό υποτροπής 16/30, 53.3%), 6 ασθενείς της ομάδας B και 11 ασθενείς της ομάδας C (συνολικό ποσοστό υποτροπής 9/34, 26.4% και 15/30, 50% αντίστοιχα). Με βάση τα δεδομένα αυτά κατασκευάστηκαν καμπύλες Kaplan-Meier της προόδου των υποτροπών της αρρυθμίας για κάθε ομάδα ασθενών και συγκρίθηκαν μεταξύ τους. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη

είχαν στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα να παραμείνουν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (log rank = 6.57, $p=0.037$, Εικόνα 1).

5.3.2 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ

Οι ασθενείς της ομάδας B είχαν πριν την ανάταξη, στατιστικά μεγαλύτερο μέσο μήκος κύκλου μαρμαρυγικών κυμάτων σε σχέση με τους ασθενείς των ομάδων A και C ($p=0.0001$, $p=0.005$ αντίστοιχα). Το μέσο μήκος κύκλου των μαρμαρυγικών κυμάτων δε διέφερε στους ασθενείς των ομάδων A και C. (Πίνακας 3.) Οι ασθενείς της ομάδας B είχαν 5 λεπτά μετά την ανάταξη, στατιστικά μεγαλύτερη κολπική δραστική ανερέθιστη περίοδο σε σχέση με τους ασθενείς των ομάδων A και C (Πίνακας 3). Επίσης διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς της ομάδας B είχαν στατιστικά μικρότερο αριθμό υπερκοιλιακών εκτάκτων συστολών / ώρα, σε σχέση με τους ασθενείς των ομάδων A και C.

Δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικά διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις υπόλοιπες ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους που μελετήθηκαν. (Πίνακας 3.) Ωστόσο αποκαλύφθηκε μια σημαντική θετική συσχέτιση της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου, με το μέσο μήκος κύκλου μαρμαρυγικών των κυμάτων σε όλες τις ομάδες ($r=0.521$, $p<0.001$, Εικόνα 2).

5.3.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Οι μεταβολές των ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων στο πεδίο του χρόνου, εκτιμήθηκαν στους ασθενείς που διατήρησαν φλεβοκομβικό ρυθμό μέχρι τη δεύτερη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, 24 ώρες μετά την ανάταξη.

Σε όλες τις ομάδες ασθενών, διαπιστώθηκε σημαντική παράταση της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου 24 ώρες μετά την ανάταξη (Εικόνα 3). Αντίθετα, δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές όσον αφορά τις παραμέτρους ΑΗ, ΗV και ΙΑCT. Επίσης, οι μεταβλητές ERP, ΑΗ, ΗV και ΙΑCT δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά στις τρεις ομάδες, 24 ώρες μετά την ανάταξη (Πίνακας 4). Ακόμα, το ποσοστό μεταβολής της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου μεταξύ των δύο ηλεκτροφυσιολογικών μελετών (η αποκατάσταση της κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης) δε διέφερε στατιστικά σημαντικά στις τρεις ομάδες ασθενών (Εικόνα 3).

5.3.4 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Ανάμεσα στις κλινικές (ηλικία, φύλο, διάρκεια αρρυθμίας, φάρμακο που χορηγήθηκε), υπερηχογραφικές (κλάσμα εξώθησης, διάμετρος αριστερού κόλπου) και ηλεκτροφυσιολογικές (FF, ERP, SVc/hr) παραμέτρους που μελετήθηκαν, αποκαλύφθηκε με ανάλυση λογιστικής παλινδρόμηση (logistic regression), συσχέτιση μόνο των έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ ώρα με την υποτροπή

της κολπικής μαρμαρυγής (P=0.007). Συγκεκριμένα ο αριθμός 90 έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ ώρα, ήταν το όριο πάνω από το οποίο οι ασθενείς υποτροπιάζαν με συνολική ακρίβεια >70%.

5.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.4.1 ΚΟΛΠΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ L- ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Πρόσφατες πειραματικές και κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν το γεγονός ότι η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου και ανάστροφη προσαρμογή της ανερεθιστότητας στην καρδιακή συχνότητα.¹⁻¹⁴ Οι μεταβολές αυτές, αποτελούν την λεγόμενη κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση (remodeling) που έχει ενοχοποιηθεί τόσο για την διατήρηση όσο και για την υποτροπή της αρρυθμίας.^{2,9,11}

Στην περίπτωση της χρόνιας (εμμένουσας) κολπικής μαρμαρυγής, οι μεταβολές των κολπικών ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων, έχουν αποδοθεί σε τροποποίηση της έκφρασης των γονιδίων που ρυθμίζουν την λειτουργία των L-τύπου διαύλων ασβεστίου (ICa_L)^{7-8,11}. Για το λόγο αυτό, έχει προταθεί η χορήγηση αναστολέων των L-τύπου διαύλων ασβεστίου, όπως η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη, καθώς θεωρητικά τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να ελαττώσουν την υπέρμετρη ενδοκυττάρια αύξηση ασβεστίου, που θεωρείται η κύρια αίτια της κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωση¹⁵⁻¹⁷.

Πράγματι, σε μερικές μελέτες ¹⁵⁻¹⁶ διαπιστώθηκε ότι η βεραπαμίλη προλαμβάνει την κοιλιακή ηλεκτρική αναδιαμόρφωση, όταν χορηγείται πριν την έναρξη βραχείας διάρκειας επεισοδίων κοιλιακής μαρμαρυγής. Την κλινική σημασία των αναστολέων ασβεστίου υποστηρίζει και η αναδρομική μελέτη από τον Tieleman και συν. ¹⁷, όπου διαπιστώθηκε μετά από ανάταξη της αρρυθμίας, καλύτερη έκβαση των ασθενών που ελάμβαναν αναστολείς των L-τύπου διαύλων ασβεστίου. Παρόμοια ο De Simone και συν. ¹⁸, σε μία μελέτη 107 ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή, που χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις προπαφενόνης, βρήκαν μικρότερο ποσοστό υποτροπών στους ασθενείς που επιπρόσθετα ελάμβαναν 240 mg βεραπαμίλη (5.9% έναντι 30.3%). Αντίθετα, ο Lee και συν ²⁹, σε μία μελέτη σε σκυλιά, διαπίστωσαν ότι η βεραπαμίλη δεν αποτρέπει την κοιλιακή ηλεκτρική αναδιαμόρφωση σε χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή. Παρόμοια, σε μία μελέτη σε σκυλιά, ο Fareh και συν. ³⁰ απέδειξαν ότι η διλτιαζέμη δεν επιδρά στην κοιλιακή ηλεκτρική αναδιαμόρφωση που προκαλείται από κοιλιακή ταχυκαρδία διάρκειας 7 ημερών. Ωστόσο, τα δεδομένα από πειραματόζωα δεν μπορούν να μεταφερθούν αβίαστα σε ανθρώπους.

Στην παρούσα τυχαιοποιημένη μελέτη, εξετάσαμε σε ασθενείς με χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή, την επίδραση της διλτιαζέμης στις κοιλιακές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες και στη κλινική έκβαση. Στη μελέτη μας, δεν αποδείχτηκε υπεροχή της διλτιαζέμης έναντι της ομάδας ελέγχου, ούτε στο ποσοστό επιτυχούς ανάταξης (με ή χωρίς ηλεκτρική απινίδωση), ούτε στο ποσοστό υποτροπής της αρρυθμίας. Επιπρόσθετα, δε διαπιστώθηκε ευνοϊκή

επίδραση της διλτιαζέμης στον αριθμό των έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών/ώρα.

Για το λόγο αυτό, η μελέτη μας δεν επιβεβαιώνει την κλινική σημασία της διλτιαζέμης σε ασθενείς με χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή και αποδεικνύει, όπως και άλλες μελέτες,²⁹⁻³¹ την περιορισμένη αξία των αναστολέων διαύλων ασβεστίου σε αυτή την ομάδα ασθενών. Το συμπέρασμα αυτό, ενισχύεται από την απουσία σημαντικής επίδρασης της διλτιαζέμης στην κοιλιακή ηλεκτρική αναδιαμόρφωση (καθώς δε διαπιστώθηκε αποτροπή της βράχυνσης της κοιλιακής δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου ή ταχύτερη αποκατάσταση της). Οι παλαιότερες μελέτες, που υποστήριξαν ότι οι αναστολείς των L - διαύλων ασβεστίου προλαμβάνουν την κοιλιακή ηλεκτρική αναδιαμόρφωση, πρέπει να θεωρηθούν ως ενδεικτικές της ικανότητας αυτών των φαρμάκων να αποτρέπουν την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση όταν χορηγούνται πριν την έναρξη της αρρυθμίας³².

5.4.2 ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ

Σε αρκετές μελέτες έχει διαπιστωθεί η υπεροχή της αμιωδαρόνης για την ανάταξη της αρρυθμίας σε ασθενείς με χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή. Το αναφερόμενο ποσοστό ανάταξης κυμαίνεται μεταξύ 16–64% εξαρτώμενο από τον πληθυσμό της κάθε μελέτης, το σχεδιασμό της, τη διάρκεια της αρρυθμίας και τη δοσολογία του φαρμάκου²²⁻²⁶. Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε φαρμακευτική ανάταξη σε ποσοστό 5.7% , 11.7% και 2.7% αντίστοιχα, στις ομάδες A, B ,C. Λόγω

των χαμηλών ποσοστών και του μικρού πληθυσμού των ασθενών δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάλυση.

Διαπιστώσαμε όμως ότι όλοι οι ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη ανέταξαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό μετά την ηλεκτρική απινίδωση, ενώ η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επιτυχούς ανάταξης. Επίσης, η μέση ενέργεια της χορηγούμενης απινίδωσης διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων Β και C,

Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώνουν, όπως βρέθηκε και σε προηγούμενες μελέτες, ότι η αμιωδαρόνη αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ηλεκτρικής απινίδωσης^{25,33}. Επιπρόσθετα διαπιστώθηκε, ότι οι ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη είχαν στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα να παραμείνουν σε φλεβοκομβικό ρυθμό 6 εβδομάδες μετά την ανάταξη της αρρυθμίας. Ωστόσο, η αμιωδαρόνη δε βρέθηκε να προλαμβάνει την άμεση επανέναρξη (reinitiation) της αρρυθμίας μετά από επιτυχή ηλεκτρική ανάταξη.

Μέχρι σήμερα οι προαναφερόμενες ευνοϊκές κλινικές επιδράσεις της αμιωδαρόνης δεν έχουν αιτιολογηθεί με βάση τις κολπικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες και δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της αμιωδαρόνης στην κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση. Η μελέτη μας είναι η πρώτη στη διεθνή βιβλιογραφία που παρέχει πληροφορίες σχετικά με αυτό το θέμα.

Το εύρημα μας, ότι η αμιωδαρόνη αυξάνει το μέσο μήκος κύκλου των μαρμαρυγικών κυμάτων FF, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και την διλτιαζέμη, πιθανά εξηγεί και το ότι η αμιωδαρόνη αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ηλεκτρικής απινίδωσης. Καθώς σε μία παλαιότερη μελέτη, είχε περιγραφεί

παράταση του μέσου μήκους κύκλου των μαρμαρυγικών κυμάτων FF πριν την αυτοανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό³⁴. Επίσης, το γεγονός ότι η αμιωδαρόνη αυξάνει σημαντικά την κολπική δραστική ανερέθιστη περίοδο, ενώ δεν επιδρά στο χρόνο ενδοκολπικής αγωγής, υποδηλώνει ότι ο κύριος μηχανισμός δράσης της αμιωδαρόνης είναι η παράταση της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου.

Διαπιστώσαμε σε όλες τις ομάδες ασθενών, παρόμοια μεταβολή της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου μετά την ανάταξη. Το εύρημα αυτό τεκμηριώνει την αδυναμία της αμιωδαρόνης να εξαλείψει την κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση. Το γεγονός όμως ότι η αμιωδαρόνη επιτυγχάνει παράταση του μέσου μήκους κύκλου των μαρμαρυγικών κυμάτων FF και της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου μετά την ανάταξη, υποδηλώνει ότι δρα αποτελεσματικά ακόμα και σε έδαφος κολπικής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης.

Επιπρόσθετα διαπιστώσαμε, όπως και προηγούμενες μελέτες³⁵⁻³⁹, τη σημασία των έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών για την υποτροπή της αρρυθμίας και αποδείξαμε ότι η αμιωδαρόνη μειώνει σημαντικά τις έκτακτες υπερκοιλιακές συστολές επιτυγχάνοντας σε μεγαλύτερο ποσοστό την διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

Αν και η κολπική δραστική ανερέθιστη περίοδος δεν αποδείχθηκε να αποτελεί προγνωστικό δείκτη υποτροπής της αρρυθμίας, η παράτασή της πιθανά αποτελεί επιπρόσθετο μηχανισμό διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού. Πράγματι, στην ομάδα της αμιωδαρόνης η μέση διάρκεια της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου ήταν υψηλότερη από τις άλλες ομάδες και στις δύο μελέτες, ωστόσο στην δεύτερη μελέτη η διαφορά ήταν μη στατιστικά σημαντική, λόγω υποτροπής της αρρυθμίας σε μερικούς ασθενείς.

5.4.3 Περιορισμοί της μελέτης

Με σκοπό να αποφύγουμε την ανεπιθύμητη πρόκληση κολπικής μαρμαρυγής, δεν προσδιορίσαμε την διασπορά της κολπικής ανερεθιστότητας και την προσαρμογή στη καρδιακή συχνότητα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν αποδεικνύουν συσχέτιση των κολπικών ιδιοτήτων με την ενέργεια της απινίδωσης, παρά το γεγονός ότι δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την επίδραση της απινίδωσης στις κολπικές ηλεκτρικές ιδιότητες. Για το λόγο αυτό, η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη πραγματοποιήθηκε 5 λεπτά μετά την απινίδωση.

Στη μελέτη μας δεν υπολογίστηκε η συγκέντρωση των φαρμάκων στο πλάσμα, καθώς δε διαθέτουμε τον απαραίτητο εξοπλισμό. Ωστόσο οι δόσεις των φαρμάκων που χορηγήθηκαν ήταν αυτές που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στη διεθνή βιβλιογραφία και χρησιμοποιούνται στη καθημερινή κλινική πράξη.

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.⁴⁰

5.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Στους ασθενείς που χορηγήθηκε αμιωδαρόνη διαπιστώθηκε σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες, παράταση του μέσου μήκους κύκλου των μαρμαρυγικών κυμάτων και της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου και ελάττωση των υπερκοιλιακών έκτακτων συστολών.

2. Η αμιωδαρόνη αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ηλεκτρικής απινίδωσης σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, ενώ αντίθετα η διλτιαζέμη δεν προσφέρει ανάλογο πλεονέκτημα.

3. Οι ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη είχαν στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα να παραμείνουν σε φλεβοκομβικό ρυθμό έξι εβδομάδες μετά την ανάταξη.

4. Ο αριθμός των έκτακτων υπερκοιλιακών συστολών / ώρα μετά την ανάταξη, αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής

5. Σχετικά με το αμφιλεγόμενο ζήτημα της χορήγησης αναστολέων των L - διαύλων ασβεστίου σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, η παρούσα μελέτη παρέχει κλινικές και ηλεκτροφυσιολογικές αποδείξεις που δεν υποστηρίζουν τη χρήση διλτιαζέμης για την ανάταξη της αρρυθμίας και τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

5.6 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 5

Πίνακας 1. Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

	ΟΜΑΔΑ Α (Διλιταζέμη)	ΟΜΑΔΑ Β (Αμιωδαρόνη)	ΟΜΑΔΑ C (Control)
N	35	34	37
Ηλικία (έτη)	64±8	66±7	62±11
Φύλο (άνδρες / γυναίκες)	18/17	18/16	21/16
Διάρκειας αρρυθμίας (ώρες)	37±35	35±29	32±34
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	44.6±5.4	43±4.2	43.5±5.8
Κλάσμα εξώθησης (%)	61±8.6	59±6.3	62±6.6
Δόση φαρμάκου (mg/d)	326 ±38	200	-
Ασθενείς υπό β-αποκλειστή	-	4	8
Καρδιακή νόσος			
Καμία	11	13	12
CAD	4	4	2
MVD	5	4	6
HTN	13	11	15
IDC	1	2	2
ASD	1	0	0

MVD: μιτροειδοπάθεια, CAD:στεφανιαία νόσος, MVD:μιτροειδοπάθεια, HTN:υπέρταση, IDC:ιδιοπαθής διατακτική καρδιοπάθεια ASD: μεσοκολπική επικοινωνία. Δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων ασθενών.

Πίνακας 2. Δεδομένα εσωτερικής ηλεκτρικής ανάταξης.

	ΟΜΑΔΑ Α (Διλιταζέμη)	ΟΜΑΔΑ Β (Αμιωδαρόνη)	ΟΜΑΔΑ C (Control)	P value
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ICRV	33	30	35	-
Ασθενείς με επιτυχή ανάταξη (%)	28 (85)	30 (100)	29 (83)	0.041*
Αριθμός απινιδώσεων (X ±SD)	1.88±1.47	1.83±1.09	2.01±1.3	NS
Αποτελεσματική ενέργεια (X ±SD, J)	9.33±3.47	8.45±3.24	10.7±4.02	0.033*
Ασθενείς με IRAF (%)	3 (10.7)	3 (10)	4 (13.7)	0.54

ICRV : εσωτερική ηλεκτρική ανάταξη, SD: σταθερή απόκλιση, NS: μη στατιστικά σημαντικό, IRAF: άμεση υποτροπή κοιλιακής μαρμαρυγής,

*: στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Β και C.

Πίνακας 3. Ηλεκτροφυσιολογικές μεταβλητές,

	Ομάδα A	Ομάδα B	Ομάδα C	P value
N	25	27	25	-
FF (ms)	161±17	180±18	164±19	0.001*
ERP (ms)	198±16	211±22	194±17	0.003*
AH (ms)	101±32	97±24	103±35	NS
HV (ms)	48±6	47±8	49±7	NS
IACT (ms)	78±11	79±15	76±17	NS
D _{SVC} (SVC/h)	110±129	25±28	98±95	0.001*

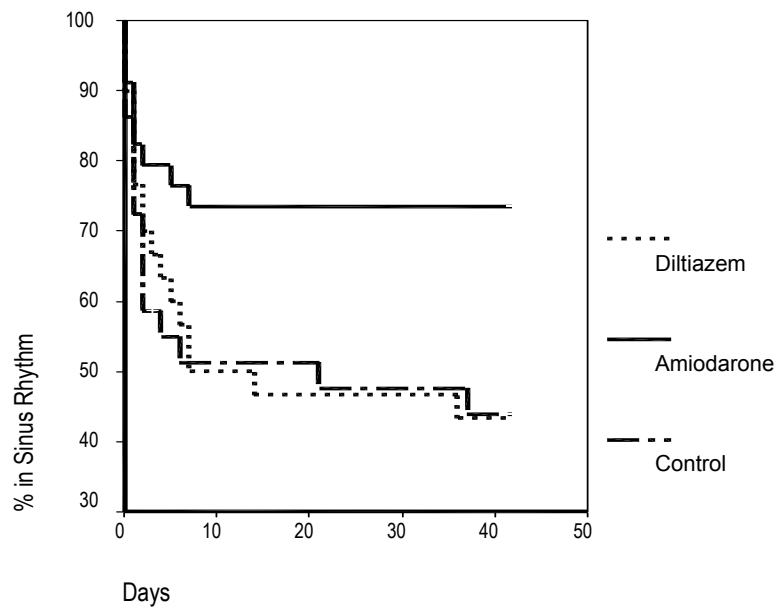
FF: μέσο μήκος κύκλου μαρμαρυγικών κυμάτων, ERP: κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδος; IACT: χρόνος ενδοκοιλιακής αγωγής, NS: μη στατιστικά σημαντικό, D_{SVC}: πυκνότητα υπερκοιλιακών εκτάκτων συστολών; *: στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας B σε σχέση με τις ομάδες A και C.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα C
N		21	23	20
AH (ms)	EP1	104±37	98±27	104±36
	EP2	102±46	96±23	100±38
HV (ms)	EP1	48±6	47±8	48±7
	EP2	49±5	47±9	49±6
IACT (ms)	EP1	78±11	74±15	75±15
	EP2	74±12	74±13	76±11

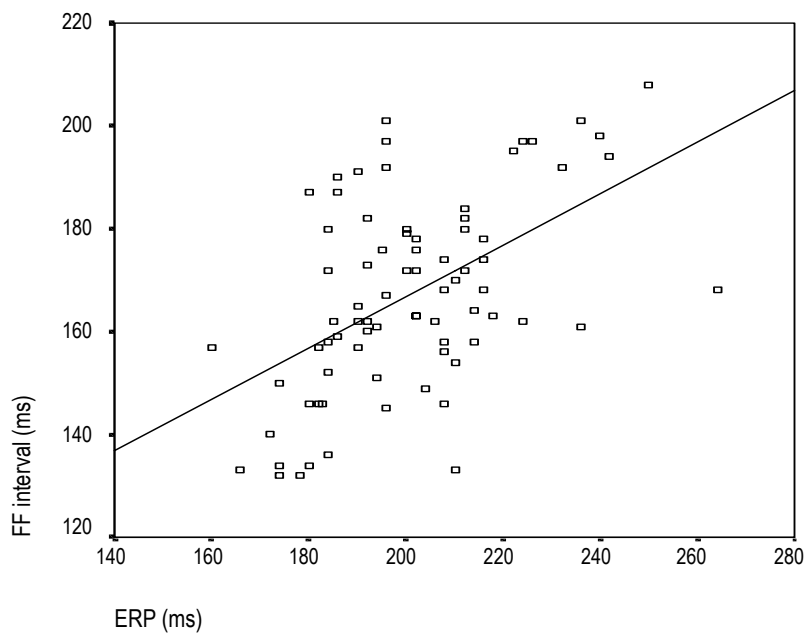
Πίνακας 4. Μεταβολές των ηλεκτροφυσιολογικών μεταβλητών

IACT: χρόνος ενδοκοιλιακής αγωγής; EP1: ηλεκτροφυσιολογική μελέτη 5 λεπτά μετά την ανάταξη, EP2: ηλεκτροφυσιολογική μελέτη 24 ώρες μετά την ανάταξη. Δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες ασθενών.

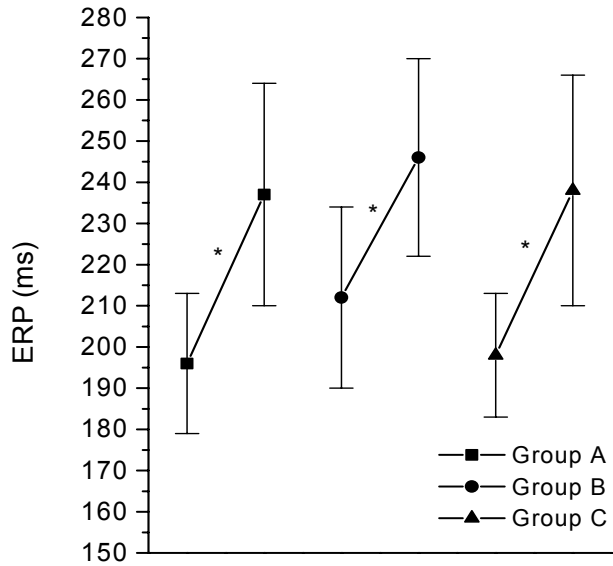
Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της πρόδου των υποτροπών της αρρυθμίας για κάθε ομάδα ασθενών .



Εικόνα 2: Σε όλες τις ομάδες ασθενών, διαπιστώθηκε 5 λεπτά μετά την ανάταξη, στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ($r=0.521$, $p< 0.001$) του μέσου μήκους κύκλου των μαρμαρυγικών κυμάτων (FF interval) με την κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδο (ERP).



Εικόνα 3: Σε όλες τις ομάδες ασθενών, διαπιστώθηκε 24 ώρες μετά την ανάταξη, στατιστικά σημαντική (*: $p < 0.001$) παράταση της κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου (ERP). Το ποσοστό παράτασης δε διέφερε ανάμεσα στις τρεις ομάδες ασθενών.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 5:

1. 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.
2. 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.
3. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94:2968-74.
4. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of AF on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600-6.
5. 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.

6. 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.
7. Bosch R, Zeng X, Grammer J, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 121-131.
8. Lai LP, Su MJ, Lin JL, et al. Down regulation of L-type calcium channel and sarcoplasmic reticular Ca²⁺-ATPase mRNA in human atrial fibrillation without significant change in the mRNA of ryanodine receptor, calsequestrin and phospholamban. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1231-7.
9. 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.
10. Allessie MA. Atrial electrophysiological remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:1378-93.
11. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; 42:298-308.
12. 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; 42:470-6.

13. 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.
14. Manios E, Kanoupakis E, Chlouverakis G, Kaleboubas M, Mavrakis H, Vardas P. Changes in atrial electrical properties following cardioversion of chronic atrial fibrillation: relation with recurrence. *Cardiovasc Res* 2000;47:244-253.
15. Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997; 95:1945-1953.
16. Daoud EG, Knight BP, Weiss R, et al. Effect of Verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 1997;96:1542-1550.
17. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J, Van Der Woude HJ, Allessie MA. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:167-173.
18. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, et al. Pretreatment with Verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:810-4.
19. Botto GL, Belotti G, Romano M, et al. Verapamil pre-treatment before electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: the VERAFA study. *Eur Heart J* 2001; 22: 329 (abstr).

20. Van Noord T, Van Gelder IC, Tieleman RG, et al. VERDICT: the Verapamil versus Digoxin Cardioversion Trial: A randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:766-9.
21. Villani GQ, Piepoli MF, Terracciano C, Capucci A. Effects of Diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: A single-blind, randomized, controlled study. *Am Heart J* 2000; 140:437-443.
22. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJGM et al. Efficacy safety and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral Amiodarone. *Am J Cardiol* 1997; 79:53-7.
23. Kerin NZ, Faitel K, Naini M. The efficacy of intravenous Amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 49-53.
24. Gosselink AT, Crijns HJGM, van Gelder IC et al. Low dose Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992; 267: 3289-3293.
25. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral Amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21:66-73.
26. Vardas P, Kochiadakis G, Igoumenidis N, Tsatsakis A, Simantirakis E, Chlouverakis G. Amiodarone as a first choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2000; 117: 1538-1545.

27. 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; 97:2136-2145.
28. Josephson M. *Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 22-70.
29. Lee SH, Yu WC, Cheng JJ, et al. Effect of Verapamil on long term tachycardia induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 2000; 101:200-6.
30. Fareh S, Benardeau A, Natel S. Differential efficacy of L-type and T-type calcium channel blockers in preventing tachycardia induced atrial remodeling in dogs. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 762-770.
31. Pandozi C, Bianconi L, MD, Calo L et al. Postcardioversion atrial electrophysiologic changes induced by oral Verapamil in patients with persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2234-2241.
32. Kurita Y, Mitamura H, Shiroshita-Takeshita A, et al. Daily oral verapamil before but not after rapid atrial excitation prevents electrical remodeling *Cardiovasc Res* 2002; 54: 447-55.
33. Villani GQ, Piepoli MF, Marrazzo N, Capucci A. Electrophysiologic effect of Amiodarone pre-treatment in persistent atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1A (abstr).
34. Asano Y Saito J, Matsumoto K, et al. On the mechanism of termination and perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1033-8.

35. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95:572-6.
36. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659-666.
37. Chen S-A, Hsieh M-S, Tai CT et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: Electrophysiological characteristics, pharmacological responses and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100:1879-1886.
38. Waktare JEP, Hnatkova K, Sopher M et al. The role of atrial ectopics in initiating paroxysms of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 333-9.
39. Manios E, Kanoupakis E, Mavrakis H, Kallergis E, Dermitzaki D, Vardas P. Sinus pacemaker function after cardioversion of chronic atrial fibrillation: is sinus node remodeling related with recurrence? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 800-6.
40. 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: 888-895.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	3
Βιβλιογραφία	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	9
1.1 Επιδημιολογία	9
1.2 Ταξινόμηση	10
1.3 Πρόγνωση	13
1.4 Θεραπευτική προσέγγιση	15
1.5 Αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού	16
1.5.1 Φαρμακευτική θεραπεία	16
1.5.2 Εξωτερική απινίδωση	18
1.5.3 Εσωτερική απινίδωση	19
Βιβλιογραφία κεφαλαίου 1	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ	27
2.1 Ηλεκτροφυσιολογία της κολπικής μαρμαρυγής	27
2.2 Κολπική μαρμαρυγή και ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση	29
2.2.1 Εξέλιξη της αναδιαμόρφωσης	29
2.2.2 Ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση: πειραματικά δεδομένα	31

2.2.3 Ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση: δεδομένα σε ανθρώπους	32
2.2.4 Ιοντικοί δίαυλοι και ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση	34
2.2.5 Συσχέτιση ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης με την υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής	36
2.3 Δομική αναδιαμόρφωση	37
2.4 Προβληματισμοί	38
Βιβλιογραφία κεφαλαίου 2	40
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΩΝ ΚΟΛΠΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΑΡΡΥΘΜΙΑΣ	45
3.1 Εισαγωγή	45
3.2 Υλικό και Μέθοδος	45
3.2.1 Ασθενείς	45
3.2.2 Ηλεκτρική ανάταξη	47
3.2.3 Υπολογισμός διάρκειας κύματος P	48
3.2.4 Υπολογισμός κολπικής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου	49
3.2.5 Υπολογισμός μονοφασικών δυναμικών ενέργειας	49

3.2.6 Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες	50
3.2.7 Στατιστική ανάλυση	50
3.3 Αποτελέσματα	51
3.3.1 Μεταβολές διάρκειας κυματος P και κολπικής δραστηρικης ανερεθιστης περιοδου	52
3.3.2 Μεταβολές μονοφασικών δυναμικων ενεργειας	52
3.3.3 MAPd90- Σύγκριση με μάρτυρες	53
3.3.4 Κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση σε υποτροπιασθέντες και μη υποτροπιασθέντες ασθενείς	53
3.4 Συζήτηση	54
3.4.1 Μεταβολές των ηλεκτρικών ιδιοτήτων των κόλπων μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής	55
3.4.2 Κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση σε υποτροπιασθέντες και μη υποτροπιασθέντες ασθενείς	58
3.4.3 Συσχέτιση ηλεκτρικής κολπικής αναδιαμόρφωσης με την υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής	59
3.4.4 Περιορισμοί της μελέτης	63
3.5 Συμπεράσματα	63
3.6 Παράρτημα κεφαλαίου 3	65
Βιβλιογραφία κεφαλαίου 3	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΑΡΡΥΘΜΙΑΣ	78
4.1 Εισαγωγή	78

4.2 Υλικό και Μέθοδος	79
4.2.1 Ασθενείς	79
4.2.2 Ηλεκτρική ανάταξη	81
4.2.3 Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες	82
4.2.4 Καταγραφές holter και παρακολούθηση	84
4.2.5 Στατιστική ανάλυση	85
4.3 Αποτελέσματα	85
4.3.1 Μεταβολές διάρκειας κύματος P και κολπικής δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου	86
4.3.2 Μεταβολές φλεβοκομβικής λειτουργίας- Συγκριση με υγιείς μάρτυρες	87
4.3.3 Επίδραση του αποκλεισμού του αυτόνομου στη φλεβοκομβική λειτουργία μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής	88
4.3.4 Συσχέτιση κλινικών και ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων με τη φλεβοκομβική λειτουργία μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής	89
4.3.5 Συσχέτιση της φλεβοκομβικής λειτουργίας με την υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής	90
4.4 Συζήτηση	92
4.4.1 Ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και χρόνια κολπική μαρμαρυγή	92
4.4.2 Φλεβοκομβική λειτουργία μετά από ανάταξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής	92
4.4.3 Φλεβοκομβική λειτουργία - παθολογικός αυτοματισμός - υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής	96

4.4.4 Περιορισμοί της μελέτης	98
4.5 Συμπεράσματα	98
4.6 Παράρτημα κεφαλαίου 4	100
Βιβλιογραφία κεφαλαίου 4	104
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΩΝ ΚΟΛΠΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΑΡΡΥΘΜΙΑΣ	110
5.1 Εισαγωγή	110
5.2 Υλικό και Μέθοδος	111
5.2.1 Ασθενείς	111
5.2.2 Τυχαιοποίηση ασθενών	113
5.2.3 Ηλεκτρική ανάταξη	113
5.2.4 Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες	114
5.2.5 Καταγραφές holter και παρακολούθηση	116
5.2.6 Στατιστική ανάλυση	116
5.3 Αποτελέσματα	117
5.3.1 Επίδραση της διλτιαζέμης και της αμιωδαρόνης στην ανάταξη και την υποτροπή της αρρυθμίας	117
5.3.2 Επίδραση της διλτιαζέμης και της αμιωδαρόνης στις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους	119

5.3.3 Επίδραση της διλτιαζέμης και της αμιωδαρόνης στις μεταβολές των ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων	120
5.3.4 Προγνωστικοί δείκτες υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής	120
5.4 Συζήτηση	121
5.4.1 Κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και αναστολείς των I- διαύλων ασβεστίου	121
5.4.2 Κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και αμιωδαρόνη	123
5.4.3 Περιορισμοί της μελέτης	126
5.5 Συμπεράσματα	126
5.6 Παράρτημα κεφαλαίου 5	128
Βιβλιογραφία κεφαλαίου 5	135
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	141