

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Alicja Dąbrowska-Kugacka

**HEMODYNAMIKA SKURCZU SERCA
PODCZAS RÓŻNYCH RODZAJÓW
STYMULACJI PRZEDSIONKOWEJ**

Rozprawa habilitacyjna

**Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Raczak**

GDAŃSK 2011

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wydawca: Gdański Uniwersytet Medyczny
Druk: Dział Wydawnictw GUMed
Gdańsk, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a
Zlecenie KW/219/11

SPIS TREŚCI

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW	5
WYKAZ PUBLIKACJI AUTORSKICH BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ	7
1. WSTĘP	9
1.1. Klasyczne metody stymulacji serca	9
1.2. Aktywacja elektryczna przedsionków.....	12
1.3. Czas przewodzenia przedsionkowego oraz konsekwencje jego wydłużenia.....	13
1.4. Mechanizm antyarytmiczny stymulacji przedsionkowej	14
1.5. Efekty kliniczne stymulacji przedsionkowej	17
1.6. Hemodynamika stymulacji przedsionkowej	19
1.7. Zależność między zjawiskami elektrycznymi i mechanicznymi w czasie skurczu predsionków	21
2. CELE BADANIA.....	23
3. MATERIAŁ I METODYKA BADANIA	24
3.1. Badana populacja	24
3.2. Układ stymulujący	25
3.3. Protokół badania.....	25
3.4. Badanie echokardiograficzne	26
3.5. Analiza parametrów klinicznych.....	27
3.6. Metody statystyczne.....	28
4. OMÓWIENIE WYNIKÓW	30
4.1. Ocena sekwencji i synchronii skurczu przedsionków.....	30
4.2. Wpływ stymulacji na hemodynamikę skurczu serca	32
4.2.1. Jednomiejscowa stymulacja przedsionków.....	32
4.2.2. Wielomiejscowa stymulacja przedsionków	42
4.3. Zależność między czasem trwania załamka P i przedsionkowym sprzężeniem elektromechanicznym	44
4.4. Implikacje kliniczne	47
4.5. Metodyka echokardiograficzna	49
4.6. Podsumowanie	50
5. WNIOSKI.....	53

6. PIŚMIENNICTWO	54
WYKAZ PUBLIKACJI AUTORSKICH BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ	69

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

- AAI – zwyczajowo stymulacja przedsionkowa (dosłownie tryb stymulacji przedsionkowej blokowanej rytmem przedsionków)
- AF – *atrial fibrillation* / migotanie przedsionków
- AV – *atrio-ventricular* / przedsionkowo-komorowy
- AVD – *atrio-ventricular delay* / czas opóźnienia przedsionkowo-komorowego
- BB – *Bachmann's bundle* / wiązka Bachmanna
- CRT – *cardiac resynchronization therapy* / komorowa stymulacja resynchronizująca
- CRT-D – *cardiac resynchronization therapy – defibrillator* / komorowa stymulacja resynchronizująca z funkcją kardiowersji-defibrylacji
- CS – *coronary sinus* / zatoka wieńcowa
- DDD – zwyczajowo stymulacja dwujamowa, sekwencyjna stymulacja przedsionkowo-komorowa
- EKG – elektrokardiogram
- EMD – *electromechanical delay* / opóźnienie elektromechaniczne
- HRA – *high right atrium* / górna część wolnej ściany prawego przedsionka
- IACT – *interatrial conduction time* / czas przewodzenia międzyprzedsionkowego
- IAS – *interatrial septum* / przegroda międzyprzedsionkowa
- LA – *left atrium* / lewy przedsionek
- LV – *left ventricle* / lewa komora
- RA – *right atrium* / prawy przedsionek
- RAA – *right atrial appendage* / uszko prawego przedsionka
- RV – *right ventricle* / prawa komora
- SR – *sinus rhythm* / rytm zatokowy
- SSS – *sick sinus syndrome* / choroba węzła zatokowego
- VVI – zwyczajowo stymulacja komorowa (dosłownie tryb stymulacji komorowej blokowanej rytmem komór)

WYKAZ PUBLIKACJI AUTORSKICH BĘDĄCYCH PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ

1. **Dąbrowska-Kugacka A.**, Lewicka-Nowak E., Kutarski A., Zagożdżon P., Świątecka G.: Haemodynamic effects of alternative atrial pacing sites in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003, 26, 2, 278-283.
Impact Factor ISI: 1,132
Punktacja ministerstwa: 9,00
2. **Dąbrowska-Kugacka A.**, Lewicka-Nowak E., Ruciński P., Zagożdżon P., Raczak G., Kutarski A.: Atrial electromechanical sequence and contraction synchrony during single- and multisite atrial pacing in patients with brady-tachycardia syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009, 32, 5, 591-603.
Impact Factor ISI: 1,578
Punktacja ministerstwa: 27,00
3. **Dąbrowska-Kugacka A.**, Lewicka-Nowak E., Ruciński P., Kozłowski D., Raczak G., Kutarski A.: Single-site Bachmann's bundle pacing is beneficial while coronary sinus pacing results in echocardiographic right heart pacemaker syndrome in brady-tachycardia patients. *Circ. J.* 2010, 74, 1308-1315.
Impact Factor ISI: 3,225
Punktacja ministerstwa: 27,00
4. **Dąbrowska-Kugacka A.**, Lewicka-Nowak E., Ruciński P., Zagożdżon P., Raczak G., Kutarski A.: Relationship between P-wave duration and atrial electromechanical delay assessed by tissue Doppler echocardiography. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2011, 34, 23-31.
Impact Factor ISI: 1,578
Punktacja ministerstwa: 27,00
5. **Dąbrowska-Kugacka A.**, Lewicka E., Suchecka J., Kempa M., Budrejko S., Kozłowski D., Raczak G.: Porównanie stymulacji z uszka prawego przedsionka i okolicy wiązki Bachmanna u pacjentów z chorobą węzła zatokowego i migotaniem przedsionków – długoterminowa ocena echokardiograficzna i kliniczna. *Geriatrics* 2011, 5, 19-29.
Punktacja ministerstwa: 6,00
Index Copernicus: 5,06
6. **Dąbrowska-Kugacka A.**, Lewicka-Nowak E., Faran A., Szwoch M., Kozłowski D., Raczak G.: Right atrial appendage pacing may promote atrial fibrillation in patients treated with cardiac resynchronization therapy due to interatrial conduction prolongation. *Geriatrics* 2011, 5, 65-69.
Punktacja ministerstwa: 6,00
Index Copernicus: 5,06
7. **Dąbrowska-Kugacka A.**, Lewicka-Nowak E., Faran A., Kozłowski D., Kempa M., Raczak G.: Right atrial appendage pacing in cardiac resynchronization therapy: He-

modynamic consequences of interatrial conduction delay. Arch. Med. Sci. 2011, 7, 4,
728-731

Impact Factor ISI: 1,199

Punktacja ministerstwa: 9,00

Index Copernicus: 16,90

Skumulowany IF dla prezentowanych prac: 8,486

Liczba punktów MEiN dla prezentowanych prac: 111

Index Copernicus dla prezentowanych prac: 27,02

1. WSTĘP

Migotanie przedsionków (AF – *atrial fibrillation*) jest najczęstszą arytmią serca. W badaniach epidemiologicznych populacji z Framingham wykazano, że skumulowana częstość AF w obserwacji 22-letniej wynosiła 2,1% u mężczyzn i 1,7% u kobiet. Zapadalność na AF wzrasta z wiekiem, podwaja się z każdą dekadą życia, 70% chorych jest w wieku 65-85 lat [54]. U pacjentów z AF ryzyko udaru wzrasta 3-5-krotnie, niewydolności serca – 3-krotnie, natomiast zgonu – prawie 2-krotnie [24]. Częstość AF wśród osób leczonych stałą elektrostymulacją serca z powodu bloku przedsionkowo-komorowego (AV – *atrio-ventricular*) szacuje się na 50%, natomiast w przypadku choroby węzła zatokowego (SSS – *sick sinus syndrome*) aż na 65% [56, 58].

Choroba węzła zatokowego występuje głównie u osób starszych. Obraz kliniczny charakteryzuje się szeroką gamą przedsionkowych zaburzeń rytmu serca na tle bradykardii. Wyodrębnia się cztery podgrupy pacjentów z SSS: 1) chorych wyłącznie z bradykardią zatokową, 2) pacjentów z blokiem zatokowo-predsionkowym lub epizodami zahamowania zatokowego, 3) pacjentów z zespołem tachy-bradykardii, u których dodatkowo występują tachyarytmie przedsionkowe i 4) osoby z niewydolnością chronotropową węzła zatokowego. Symptomatologia SSS jest różnorodna i obejmuje przypadki bezobjawowe, chorych z jedynie niewielkimi objawami z powodu zwolnionej czynności serca, aż do pacjentów z nawracającymi omdleniami, które mogą prowadzić do poważnych urazów, uszkodzenia mózgu, a nawet śmierci.

Podstawową metodą leczenia chorych z SSS, oprócz farmakoterapii nadkomorowych zaburzeń rytmu serca (która może dodatkowo potęgować bradykardię), jest elektrostymulacja serca. Bradykardia zatokowa lub zahamowania zatokowe często wywołują napad AF. Stymulacja serca, poprzez niwelowanie tych mechanizmów, może zapobiec wystąpieniu arytmii przedsionkowej. Ustalenie optymalnego miejsca stymulacji w przedsionkach oraz metody stymulacji u chorych z SSS ma istotne znaczenie, zarówno dla poprawy jakości ich życia, jak i zmniejszenia niekorzystnych następstw AF.

1.1. Klasyczne metody stymulacji serca

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych wskazują, że najkorzystniejszą metodą stymulacji u chorych z SSS i wskazaniem do wszczepienia rozrusznika z powodu objawowej

bradykardii jest tak zwana stymulacja „fizjologiczna”, czyli zapewniająca synchronię AV: przedsionkowa (AAI/R) lub dwujamowa (DDD/R). Niekorzystna jest natomiast stymulacja prawej komory (*RV – right ventricle*) typu VVI/R. W retrospektywnych badaniach obserwacyjnych z początku lat 90. wykazywano, że częstość AF podczas stymulacji AAI/DDD w porównaniu z VVI była prawie 3-krotnie mniejsza [83]. Wyniki prospektywnych i randomizowanych badań Andersena i wsp. z końca lat 90. XX wieku potwierdziły, że u chorych z SSS i z zachowanym przewodzeniem AV stymulacja AAI, w porównaniu z VVI, wiąże się z mniejszym ryzykiem AF, udarów, rozwoju niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego [6, 7]. Podobnie w badaniach kanadyjskich, obejmujących ponad 2500 chorych randomizowanych do stymulacji AAI/DDD lub VVI, potwierdzono zmniejszenie częstości AF z 6,6% do 5,5% rocznie przy zastosowaniu stymulacji AAI/DDD oraz obniżenie względnego ryzyka AF o 18% w obserwacji 3-letniej [34]. Przy tym korzystny wpływ na zmniejszenie częstości AF był widoczny już po 2 latach obserwacji [75]. Również w innych badaniach stymulacja AAI/DDD, w porównaniu z VVI, zmniejszała występowanie AF u chorych z SSS, chociaż rodzaj stymulacji nie wpływał na śmiertelność [81].

Należy podkreślić, że we wszystkich wymienionych badaniach porównywano jedynie różne tryby stymulacji – elektroterapię stosowano z uwagi na objawową bradykardię i dlatego nie było możliwości, aby uzyskane wyniki odnieść do grupy kontrolnej bez stymulatora. Nie można przy tym wykluczyć, że korzyści w odniesieniu do AF wynikały nie tyle z antyarytmicznego wpływu stymulacji przedsionkowej, ile z proarytmicznego działania stymulacji komorowej. Ponadto, na początku lat 90. mianem „fizjologiczna” określano stymulację zapewniającą synchronię AV, czyli AAI lub DDD, natomiast pomijano niekorzystne efekty stymulacji RV, która jest przecież obecna nie tylko w stymulatorach typu VVI, ale również DDD.

Utrzymanie synchronii AV zapobiega podwyższeniu ciśnienia w przedsionkach, a w konsekwencji nasileniu częstości AF. W badaniach echokardiograficznych wykazano, że brak synchronii AV związany ze stymulacją VVI prowadzi do obniżenia funkcji skurczowej uszka lewego przedsionka (*LA – left atrium*) oraz pojawienia się kontrastu spontanicznego w świetle LA, natomiast po zmianie trybu stymulacji na DDD zjawiska te ustępują [121]. Należy jednak podkreślić, że stymulacja AAI/DDD, pomimo zachowania synchronii AV, nie jest *de facto* fizjologiczna. W chwili obecnej jedynie stymulację AAI uznaje się za fizjologiczną, ponieważ zachowuje natywne przewodzenie i prawidłowy tor depolaryzacji komórek. Natomiast stymulacja DDD, podobnie jak VVI, z uwagi na elektrodę RV może indukować dyssynchronię między- i śródkomorową w sercu, która nasila jego niewydolność i zwiększa śmiertelność [141].

W badaniach echokardiograficznych porównujących synchronię skurczu serca podczas stymulacji AAI i DDD u chorych z SSS potwierdzono, że stymulacja DDD prowadzi do dyssynchronii skurczu oraz obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory (*LV – left ventricle*) [4, 92].

Wciąż trwa debata, czy u chorych z SSS i z zachowanym przewodzeniem AV wystarcza stymulacja przedsionkowa, czy też konieczna jest dodatkowa elektroda komorowa. Na podstawie obserwacji długoterminowych wykazano, że konieczność zmiany trybu stymulacji z AAI na DDD, z uwagi na wystąpienie poważnych zaburzeń przewodzenia AV, nie przekracza 6% w ciągu 10 lat [6]. Obecnie dla bezpieczeństwa chorego najczęściej wszczepia się elektrodę komorową, jednak specjalne algorytmy stymulatora gwarantują niski odsetek stymulacji RV.

Od początku wieku nastąpił lawinowy rozwój komorowej stymulacji resynchronizującej (*CRT – cardiac resynchronization therapy*), która dzięki jednoczesnej lub sekwencyjnej stymulacji RV i LV, zapewnia synchronię skurczu serca i zmniejsza śmiertelność chorych z niewydolnością serca [33]. Do 2009 roku do terapii CRT kwalifikowano pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową $LV < 35\%$, niewydolnością serca klasy III i IV według klasyfikacji NYHA i wydłużonym zespołem QRS > 120 ms. Wskazania do tego rodzaju stymulacji są stale rozszerzane i od 2010 roku obejmują chorych z rytmem zatokowym (*SR – sinus rhythm*), niewydolnością serca klasy II, frakcją wyrzutową $LV < 35\%$ i zespołem QRS > 150 ms oraz pacjentów w III lub IV klasie wg NYHA, z frakcją wyrzutową $LV < 35\%$ i wskazaniami do implantacji rozrusznika z uwagi na bradykardię, niezależnie od czasu trwania zespołu QRS [46]. Obecnie trwają długoterminowe prospektywne badania nad zastosowaniem CRT u chorych ze wskazaniami do implantacji stymulatora z powodu bloku AV bez względu na wielkość frakcji wyrzutowej LV, nasilenie niewydolności serca czy szerokość zespołu QRS [37, 55].

We wszystkich dotychczasowych przełomowych badaniach dotyczących elektroterapii serca potwierdzono, że miejsce stymulacji ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia lub przywrócenia prawidłowej synchronii skurczu serca, co z kolei przekłada się bezpośrednio na częstość zaburzeń rytmu i niewydolności serca, a w konsekwencji na przeżycie chorych. Publikacje będące przedmiotem niniejszej rozprawy habilitacyjnej dotyczą poszukiwania optymalnego miejsca oraz sposobu stymulacji przedsionków, które zapewnią synchronię ich skurczu i przyczynią się do zmniejszenia częstości tachyarytmii nadkomorowych.

1.2. Aktywacja elektryczna przedsionków

U osób zdrowych podczas SR aktywacja elektryczna przedsionków szerzy się od węzła zatokowo-przedsionkowego do węzła AV oraz LA, przy tym przewodzenie odbywa się przede wszystkim wzdłuż wiązek o równoległym przebiegu włókien mięśniowych, co zapewnia jego największą szybkość [70]. Do preferencyjnych szlaków przewodzenia w prawym przedsionku (*RA – right atrium*) należą grzebień graniczny oraz trzy wiązki w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej (*IAS – interatrial septum*) [61, 72]. Przewodzenie między RA i LA odbywa się licznymi szlakami międzyprzedsionkowymi, głównie przez wiązkę Bachmanna (*BB – Bachmann's bundle*), która stanowi przedłużenie grzebienia granicznego w kierunku LA, a ponadto w okolicy dołu owalnego oraz trójkąta Kocha i ujścia zatoki wieńcowej (*CS – coronary sinus*) [15]. Aktywacja LA szerzy się wzdłuż wiązki przegrodowo-płucnej rozciągającej się od przedniej części IAS, poprzez sklepienie, na tylną ścianę przedsionka [94].

Odzwierciedleniem czasu aktywacji i depolaryzacji przedsionków w powierzchniowym elektrokardiogramie (EKG) jest załamek P, którego czas trwania w warunkach prawidłowych wynosi < 110 ms [12, 122]. Wydłużenie czasu trwania załamka P jest bardzo powszechną patologią i dotyczy około połowy populacji po 60. roku życia. Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na czas trwania załamka P są: wielkość przedsionków, ciśnienie w LA oraz czas przewodzenia międzyprzedsionkowego (*IACT – interatrial conduction time*) [53]. Przyczynami wydłużenia IACT mogą być: podeszły wiek, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i cukrzyca [10]. Zaburzenia przewodzenia w przedsionkach występują szczególnie często u chorych z SSS [14]. Wydłużenie czasu trwania załamka P związane jest ze zwiększoną częstością tachyarytmii nadkomorowych, zwłaszcza AF, powiększeniem i obniżeniem funkcji elektromechanicznej przedsionków, zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i udaru mózgu [122]. Wydłużenie czasu trwania załamka P często wiąże się, ale nie jest tożsame, z powiększeniem przedsionków i może występować również u osób z prawidłową wielkością przedsionków [131, 146].

W większości przypadków wydłużenie załamka P jest spowodowane blokiem międzyprzedsionkowym w wyniku zwolnionego przewodzenia przez BB. Wyróżnia się niepełny oraz występujący zdecydowanie rzadziej – całkowity blok międzyprzedsionkowy [20]. Niepełny blok międzyprzedsionkowy polega na zwolnieniu przewodzenia w obrębie BB i objawia się wydłużeniem czasu trwania i często dwugarbnym załamkiem P. W przypadku całkowitego bloku międzyprzedsionkowego przewodzenie przez wiązkę BB jest zablokowane i fala depolaryzacji dochodzi do LA poprzez połączenia międzyprzedsionkowe w okolicy trój-

kąta Kocha, co wiąże się ze zmienionym kierunkiem depolaryzacji LA (od dołu do góry). Załamek P jest wydłużony i dwufazowy: dodatnio-ujemny w odprowadzeniach kończynowych II, III i AVF.

1.3. Czas przewodzenia przedsionkowego oraz konsekwencje jego wydłużenia

Dokładny pomiar czasu przewodzenia w przedsionkach jest możliwy podczas badania elektrofizjologicznego. Z uwagi na inwazyjny charakter pomiary te nie są wykonywane rutynowo w praktyce klinicznej. Natomiast za pomocą echokardiografii dopplerowskiej można w sposób nieinwazyjny pośrednio ocenić czas przewodzenia między- i śródprzesionkowego, a konkretnie różnicę czasów między zjawiskami elektromechanicznymi w przedsionkach. Istnieje co najmniej kilka różnych sposobów pomiaru czasu przewodzenia przedsionkowego i następstw jego wydłużenia, czyli dyssynchronii przedsionkowej [30, 91, 118, 144]. Ocena ta polega na porównaniu globalnej lub regionalnej czynności mechanicznej RA i LA lub w odniesieniu do początku fali P powierzchniowego EKG.

Wydłużenie IACT, prowadzące do wydłużenia załamka P, wiąże się z szeregiem następstw hemodynamicznych, które można udokumentować w badaniu echokardiograficznym. W badaniach Spodicka i wsp., w których porównywano funkcję LA u osób z wydłużonym czasem trwania załamka P i u pacjentów z porównywalnym wymiarem LA, ale z prawidłowym czasem załamka P, wykazano, że wydłużenie IACT wiązało się z dysfunkcją elektromechaniczną i opóźnionym skurczem LA [123]. U większości chorych z zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach obniżone były objętość wyrzutowa oraz energia kinetyczna LA. Stopień dysfunkcji elektromechanicznej LA był proporcjonalny do stopnia wydłużenia IACT ocenianego na podstawie czasu trwania załamka P. Przy istotnym wydłużeniu IACT skurcz LA następuje już po zamknięciu zastawki mitralnej, co może prowadzić do powiększenia i wzrostu ciśnienia w LA oraz zaburzeń hemodynamicznych. Ponadto, u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową LV pogorszenie funkcji LA spowodowane blokiem międzyprzedsionkowym może zwiększać ryzyko rozwoju lub progresji niewydolności serca [123].

Wydłużenie IACT prowadzi również do dyssynchronii międzyprzedsionkowej. W ostatnich latach ukazały się wyniki kilku badań potwierdzających obecność dyssynchronii mechanicznej przedsionków w takich stanach patologicznych, jak: niewydolność serca [133], zespół

metaboliczny [91], zwapnienia w obrębie pierścienia mitralnego [110] i sklerodermia [30]. W badaniach wykonanych z zastosowaniem najnowszych technik echokardiograficznych z dopplerowską oceną szybkości odkształcenia (*strain rate*) oraz odkształcenia (*strain*), przeprowadzonych u chorych z nadciśnieniem tętniczym, potwierdzono zwiększoną częstość występowania dyssynchronii przedsionkowej i gorszej funkcji LA u osób z napadowym AF, w porównaniu z pacjentami bez arytmii [142]. Powiększenie LA przy obniżeniu jego funkcji mechanicznej podwyższa ryzyko zakrzepicy, zatorów obwodowych, a nawet udaru mózgu. Wykazano, że częstość występowania zaburzeń przewodzenia w przedsionkach u chorych po udarze mózgu jest większa niż w populacji ogólnej [10]. Istnieją też doniesienia wskazujące, że wydłużenie IACT, oceniane w echokardiograficznym badaniu przezprzełykowym jako czas od początku załamka P do początku skurczu uszka LA, jest niezależnym czynnikiem ryzyka AF [77].

1.4. Mechanizm antyarytmiczny stymulacji przedsionkowej

Migotanie przedsionków powstaje najczęściej w mechanizmie fali nawrotnej (*reentry*) [137]. Głównym czynnikiem inicjującym arytmie są pobudzenia ektopowe z żył płucnych lub innych pozazatokowych miejsc w przedsionkach, natomiast substratem dla AF są obszary zwolnionego przewodzenia, zwłaszcza przy współistnieniu obszarów o krótkim okresie refrakcji oraz zwolnionej dyspersji repolaryzacji [35, 80]. Powszechnie uznanym czynnikiem predysponującym do wystąpienia i podtrzymania AF są zaburzenia przewodzenia między- i śródprzedsionkowego [3, 41, 120, 113]. Wydłużenie IACT wiąże się też z nasileniem częstości napadów arytmii i progresją do przetrwałego lub utrwalonego AF [1]. Ryzyko wystąpienia AF jest większe u chorych z bardziej zaawansowanymi zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach. Według badań Bayesa de Lunny i wsp. częstość arytmii nadkomorowych w przypadku zaawansowanego bloku międzyprzedsionkowego zwiększa się 4-krotnie, niezależnie od wielkości przedsionków [21]. Obecność wydłużenia IACT oraz powiększenia LA sprzyja wystąpieniu arytmii w mechanizmie fali nawrotnej. Prawdopodobieństwo, że dodatkowe pobudzenie przedsionkowe zainicjuje podtrzymującą się falę *reentry*, zależy od długości tej fali, zdefiniowanej jako iloczyn efektywnego czasu refrakcji i szybkości przewodzenia w tkance. W przypadku wydłużenia IACT długość fali skraca się, przy jednoczesnym zwiększeniu liczby pobudzeń nawrotnych, co ułatwia podtrzymanie arytmii [5].

W przedsionkach wyodrębniono pewne rejony krytyczne dla powstania AF. Są nimi obszary, w których już w warunkach fizjologicznych dochodzi do lokalnego zwolnienia przewodzenia dodatkowych pobudzeń przedsionkowych. Przy większym nasileniu tych zaburzeń zjawisko to może sprzyjać wystąpieniu arytmii w mechanizmie *reentry*. Rejestracja elektrokardiogramów wewnątrzsercowych w takiej okolicy podczas wystymulowanych pobudzeń przedsionkowych wykazuje opóźnienie aktywacji tego obszaru oraz fragmentację lokalnych sygnałów. Wykazano, że do takich regionów w przedsionkach należy zwłaszcza okolica BB oraz trójkąta Kocha w rejonie ujścia CS [48]. Badania elektrofizjologiczne wskazują, że skuteczność antyarytmiczna stymulacji przedsionkowej jest większa, jeśli miejsce stymulacji znajduje się w pobliżu takiego obszaru krytycznego dla przewodzenia przedsionkowego [143]. Stymulacja tych okolic skutecznie zapobiegała lokalnemu wydłużeniu przewodzenia przedsionkowych pobudzeń dodatkowych, a u chorych z AF – wyzwoleniu arytmii. Ponadto, stymulacja okolicy BB, tylnej części IAS oraz dystalnego odcinka CS wykazywała większy potencjał antyarytmiczny od stymulacji dwumiejscowej RA czy też dwuprzedSIONKOWEJ, ponieważ skracała czas całkowitej aktywacji przedsionków, zmniejszała dyspersję repolaryzacji oraz powodowała preekscytację obszarów krytycznych dla powstania AF. Efekt ten był następstwem wydłużenia efektywnej refrakcji przedsionkowej i zmniejszenia „okna pobudliwości” dla przedsionkowych pobudzeń dodatkowych, inicjujących AF.

Uważa się, że stymulacja przedsionkowa może wywierać wpływ antyarytmiczny poprzez zmianę przebiegu aktywacji elektrycznej oraz parametrów elektrofizjologicznych przedsionków, dzięki czemu zmniejsza się wpływ zaburzeń przewodzenia na rozwój AF. Zmiana frontu aktywacji przedsionków może oddziaływać na synchronię ich skurczu oraz hemodynamikę serca, a przez to zmieniać ciśnienie w poszczególnych jamach serca oraz parametry elektrofizjologiczne przedsionków. Wiadomo, że wzrost naprężenia ścian przedsionków lub ciśnienia w przedsionkach sprzyjają wyzwoleniu AF [79]. Dlatego poznanie wpływu stymulacji na hemodynamikę serca ma bardzo istotne znaczenie w kontekście jej potencjalnego efektu antyarytmicznego. Należy się spodziewać, że na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego, w obserwacji długoterminowej korzystny efekt hemodynamiczny będzie podtrzymywać antyarytmiczne „elektryczne” działanie stymulacji przedsionkowej.

Poprzez zmianę przebiegu fali depolaryzacji stymulacja przedsionkowa wpływa zarówno na substrat, jak i na czynniki wyzwalające zaburzenia rytmu. Wpływ na substrat polega na skróceniu czasu całkowitej aktywacji przedsionków, zmniejszeniu dyspersji refrakcji przedsionkowej oraz preekscytacji okolic krytycznych dla wyzwolenia arytmii [143]. Z kolei oddziaływanie na czynniki inicjujące AF to zapobieganie bradykardii oraz eliminacja pauz wraz

z towarzyszącym im mechanizmem „długi-krótki”, który sprzyja wyzwoleniu arytmii [56]. Znaczenie może mieć także tłumienie ektopii przedsionkowej poprzez narzucanie szybszego rytmu [126]. W celu zwiększenia skuteczności antyarytmicznej stymulacji przedsionkowej zaproponowano wiele algorytmów zapewniających możliwie największy odsetek stymulacji przedsionkowej oraz eliminację przerw występujących po pobudzeniach dodatkowych. Jednak te algorytmy antyarytmiczne, dostępne we współczesnych stymulatorach, przyczyniają się jedynie w niewielkim stopniu do zmniejszenia częstości występowania AF [59, 102].

Wyniki dotychczasowych badań nad stymulacją przedsionkową są niejednoznaczne i wskazują, że może ona zarówno zmniejszać, jak i zwiększać częstość AF [2, 49, 71]. W tym kontekście po raz kolejny pojawia się zagadnienie wyboru optymalnego miejsca stymulacji przedsionków, co ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia synchronii aktywacji elektrycznej przedsionków oraz zmniejszenia wpływu zaburzeń przewodzenia na rozwój arytmii. Z antyarytmicznego punktu widzenia optymalne miejsce stymulacji powinno zmniejszać anizotropię przewodzenia oraz zapobiegać, krytycznemu dla wyzwolenia AF, wydłużeniu przewodzenia przedsionkowych pobudzeń dodatkowych. Dlatego kluczowe znaczenie dla zmniejszenia wydłużenia IACT, skrócenia okresu refrakcji przedsionkowej oraz obniżenia częstości AF ma odpowiednie usytuowanie końcówki elektrody stymulującej. W badaniach elektrofizjologicznych wykazano, że stymulacja uszka prawego przedsionka (*RAA – right atrial appendage*) lub górnej części wolnej ściany RA (*HRA – high right atrium*) powoduje wydłużenie IACT oraz sprzyja wyzwoleniu AF przez dodatkowe pobudzenie przedsionkowe. Jeśli natomiast miejsce stymulacji znajduje się w pobliżu obszaru krytycznego dla przewodzenia przedsionkowego, na przykład w okolicy BB lub trójkąta Kocha, jej skuteczność antyarytmiczna jest większa [143]. Trzeba przy tym podkreślić, że efektywność jednomiejscowej stymulacji przedsionków, nawet z miejsca o optymalnych parametrach elektrofizjologicznych, zmniejsza się u chorych z istotnymi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowego i dużą dyspersją refrakcji [124]. Wyniki badań wskazują, że u takich pacjentów wielomiejscowa stymulacja przedsionków, w porównaniu z jednomiejscową, skuteczniej zwiększa homogenność aktywacji elektrycznej przedsionków [111, 112].

Warto podkreślić, że efekt antyarytmiczny stymulacji przedsionkowej nie zawsze jest natychmiastowy i u niektórych chorych może się ujawniać dopiero po pewnym czasie. Ponadto, epizody AF bardzo często przebiegają bezobjawowo i dopiero stymulatory wyposażone w nowoczesne funkcje holterowskie pozwoliły na bardziej wiarygodną ocenę częstości arytmii [103]. Dlatego tak istotne znaczenie mają badania u pacjentów, u których implantowano takie właśnie urządzenia, dzięki czemu monitorowanie zaburzeń rytmu jest bardziej obiektywne.

1.5. Efekty kliniczne stymulacji przedsionkowej

Tradycyjnym i rutynowo wykorzystywanym miejscem stymulacji przedsionkowej jest RAA, ponieważ zapewnia najbardziej stabilne położenie elektrody oraz parametry stymulacji. Stymulacja w tej okolicy zapobiega bradykardii i może być korzystna w AF wywołanym przez wzmożone napięcie nerwu błędnego [13]. Natomiast w długoterminowych obserwacjach klinicznych nie potwierdzono zmniejszenia częstości AF pod wpływem stymulacji RAA u chorych bez bradykardii, a wręcz odwrotnie – częstość arytmii wzrastała proporcjonalnie do odsetka stymulacji [2, 56, 57]. Brak korzyści antyarytmicznych wynika najprawdopodobniej z tego, że stymulacja RAA zwykle prowadzi do wydłużenia IACT, czemu towarzyszą wydłużenie załamka P, opóźnienie skurczu LA i niekorzystne następstwa hemodynamiczne [23, 25, 52, 97, 143].

W ostatnich latach wprowadzono nowe metody stymulacji przedsionkowej, w tym jedno- lub wielomiejscowej, których celem jest zmniejszenie zaburzeń przewodzenia w przedsionkach [22, 45, 88]. Do najczęściej wykorzystywanych, innych niż RAA, miejsc stymulacji jednomiejscowej należą: górna przednio-przegrodowa część RA w rejonie początkowych włókien BB [16, 76], IAS [105], ujście i proksymalna CS lub jej część środkowa/dystalna [108]. Stymulacja okolicy BB wydaje się jedną z najbardziej obiecujących w kontekście efektu antyarytmicznego. W 2001 roku Bailin i wsp. w badaniu wieloośrodkowym z udziałem 120 chorych ze wskazaniami do implantacji stymulatora DDD, wykazali istotnie statystycznie zmniejszenie częstości progresji do utrwalonego AF przy stymulacji BB w porównaniu z RAA [16]. Czas obserwacji wynosił 12 miesięcy. Stymulacja w okolicy BB powodowała również istotne skrócenie czasu trwania załamka P, w porównaniu ze stymulacją RAA. Nie obserwowano różnic czasu trwania zabiegu, parametrów stymulacji i sterowania ani częstości powikłań okołozabiegowych [17]. Warto podkreślić, że obecność beleczkowania w okolicy BB sprawia, że częstość dyslokacji elektrody w tej okolicy jest mniejsza niż na przykład w okolicy trójkąta Kocha.

Wśród innych badanych miejsc stymulacji przedsionków, poza regionem BB, należy wymienić środkową lub dolną część IAS – w okolicy ujścia CS. Skuteczność antyarytmiczną stymulacji w rejonie trójkąta Kocha, w porównaniu z RAA, u blisko 50 chorych z bradykardią zatokową i napadami AF potwierdzono w badaniach Padeletiego i wsp. [105]. W innym badaniu stymulacja IAS w połączeniu z lekami antyarytmicznymi zapobiegała nawrotom AF u 60% chorych [73]. Niestety, w badaniu ASPECT, przeprowadzonym w grupie aż 277 chorych z bradykardią i napadowym AF, randomizowanych do stymulacji RAA lub IAS (w jej górnej,

środkowej lub dolnej części w zależności od preferencji operatora), nie potwierdzono efektu antyarytmicznego stymulacji IAS, w tym przy zastosowaniu algorytmów zwiększających odsetek stymulacji przedsionkowej [107].

Ponieważ teoretycznie jednomiejscowa stymulacja przedsionków, nawet z innych miejsc niż RAA, może nie w pełni kompensować następstwa zaburzeń przewodzenia w przedsionkach, stosowanych jest kilka metod stymulacji wielomiejscowej. Najbardziej rozpowszechniona jest metoda oparta na stymulacji RAA i proksymalnej CS (dwumiejscowa stymulacja RA) lub stymulacja RAA i środkowej lub dystalnej CS (stymulacja dwuprzedionkowa) [96, 100, 112]. Inną nową metodą jest stymulacja okolicy BB i proksymalnej CS, którą szerzej omówiono na końcu tego rozdziału. Stymulacja wielomiejscowa przedsionków u chorych z istotnym wydłużeniem IACT ogranicza częstość napadów AF poprzez skrócenie czasu aktywacji, zapobieganie lokalnym opóźnieniom przewodzenia oraz zapewnienie synchronii skurczu przedsionków [111].

Skuteczność antyarytmiczną stymulacji dwuprzedionkowej potwierdzono w badaniach D'Allonnes i wsp. [38]. Autorzy obserwowali 89 chorych z opornymi na leczenie farmakologiczne napadami AF, wydłużonym załamkiem P > 120 ms i IACT ocenianym inwazyjnie > 100 ms oraz implantowanym stymulatorem dwuprzedionkowym. W 33-miesięcznym okresie obserwacji 66% chorych utrzymało SR, a u 33% nie stwierdzano arytmii przedsionkowych. Mirza i wsp. [99] w grupie 19 chorych porównywali 3-miesięczne okresy stymulacji RAA, CS lub obu tych miejsc jednocześnie, stwierdzając największą redukcję częstości AF podczas stymulacji dwuprzedionkowej. Podobnie dwumiejscowa stymulacja RA okazała się skuteczniejsza od jednomiejscowej stymulacji RAA [119].

Jednak nie we wszystkich badaniach potwierdzono te obserwacje. W długoterminowym badaniu wieloośrodkowym nie potwierdzono przewagi stymulacji wielomiejscowej nad stymulacją RAA w zmniejszaniu częstości nawrotów AF [82, 87]. Podobnie w badaniu SYNBIAPACE, z udziałem 43 chorych randomizowanych do 3-miesięcznych okresów stymulacji dwuprzedionkowej, stymulacji RAA i okresu bez stymulacji, nie odnotowano różnic w częstości napadów AF pomiędzy trzema porównywanymi okresami obserwacji, a jedynie trend faworyzujący stymulację dwuprzedionkową [93]. U chorych tych nie występowały wskazania do implantacji stymulatora, ale u wszystkich załamek P był dłuższy od 120 ms, a IACT od 100 ms.

Autorem metody leczenia AF opartej na stymulacji okolicy BB i proksymalnego odcinka CS jest prof. Andrzej Kutarski z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (tzw. podwójna resynchronizacja elektryczna LA). Jej koncepcja zakłada, że stymulacja BB i CS – dwóch

miejsce o kluczowym znaczeniu dla przewodzenia międzyprzedsionkowego, a także powstania i podtrzymania AF – zmniejszy częstość arytmii u chorych z bradykardią i zaburzeniami przewodzenia przedsionkowego. Skuteczność antyarytmiczna oraz bezpieczeństwo nowej metody stymulacji przedsionkowej zostały potwierdzone w obserwacji długoterminowej przez naszą grupę badaczy, jednak nie wykazano jej większej skuteczności antyarytmicznej niż w przypadku stosowania klasycznej dwumiejscowej stymulacji przedsionków z RAA i CS [89].

Niewątpliwie wpływ antyarytmiczny stymulacji jest największy u chorych z bradykardią w przebiegu SSS oraz współistniejącymi zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach [40]. Wydaje się, że u osób z istotnym wydłużeniem IACT stymulacja wielomiejscowa może być korzystniejsza od jednomiejscowej z uwagi na większe możliwości kompensacji anatomicznych i czynnościowych zaburzeń przewodzenia w przedsionkach, jednak jak dotąd nie udowodniono jej przewagi. Natomiast wielomiejscowa stymulacja przedsionkowa wiąże się z większym kosztem, dłuższym zabiegiem oraz zwiększonym ryzykiem powikłań i niepowodzeń stymulacji.

1.6. Hemodynamika stymulacji przedsionkowej

Większość badań nad poszukiwaniem optymalnego miejsca stymulacji dotyczy oceny właściwości elektrycznych przedsionków, natomiast jedynie nieliczne analizują wpływ stymulacji na hemodynamikę skurczu serca, wykorzystując badanie inwazyjne [132] lub echokardiograficzne [23, 47, 86, 96, 125, 144]. Ponadto, nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących oddziaływanie różnych rodzajów stymulacji na regionalną sekwencję skurczu przedsionków. Jedynie pojedyncze badania oceniają synchronię ich skurczu [65, 78, 95]. Warto podkreślić, że korzystny wpływ danego sposobu stymulacji na parametry elektrofizjologiczne przedsionków nie musi iść w parze z pozytywnym efektem hemodynamicznym.

Dotychczasowe badania wskazują, że miejsce stymulacji przedsionkowej wiąże się z istotnymi konsekwencjami hemodynamicznymi. Jak już wspomniano, tradycyjnym miejscem stymulacji jest RAA, jednak ani pod względem elektrycznym, ani hemodynamicznym nie jest ono optymalne, ponieważ powoduje wydłużenie IACT oraz opóźnienie skurczu LA. Z „elektrycznego” punktu widzenia korzystną alternatywą dla RAA jest stymulacja IAS, która przyspiesza skurcz LA i skraca IACT. Możliwość przyspieszenia aktywacji LA zależy od nasile-

nia i lokalizacji zaburzeń przewodzenia w przedsionkach oraz od umiejscowienia elektrody w obrębie IAS. W zależności od tych czynników przyspieszenie skurczu LA może być na tyle istotne, że doprowadzi do odwrócenia fizjologicznej (prawo-lewej) sekwencji skurczu przedsionków. Stymulacja górnej części IAS w okolicy BB zapewnia fizjologiczny przebieg fali depolaryzacji w LA, natomiast aktywacja dolnej części IAS w okolicy CS odwraca ten kierunek, co również wpływa na sekwencję i synchronię skurczu przedsionków [78].

Większość badań dotyczących hemodynamiki skurczu serca wskazuje na korzyści wielomiejscowej stymulacji przedsionków w porównaniu ze stymulacją jednomiejscową. Najczęściej są to doniesienia, w których oceniano wpływ stymulacji „na ostro”, natomiast jedynie nieliczne analizują efekt długoterminowy. W badaniach Prakasha i wsp. wielomiejscowa stymulacja przedsionków w obserwacji 6-miesięcznej prowadziła do poprawy funkcji LA, a zarazem nie obserwowano pogorszenia frakcji wyrzutowej LV pomimo jednoczesnej stymulacji wierzchołka RV [112]. Efekt ten przekładał się również na zmniejszenie częstości AF. Wyniki innych badań, w których oceniano wpływ wielomiejscowej stymulacji przedsionkowej „na ostro”, wskazują na zwiększenie synchronii skurczu przedsionków oraz poprawę funkcji LA w porównaniu ze stymulacją jednomiejscową [95]. Poprawa parametrów hemodynamicznych podczas stymulacji dwuprzedionkowej korelowała z nasileniem zaburzeń przewodzenia w przedsionkach [47]. Obserwacja ta ma istotne implikacje kliniczne, ponieważ wskazuje, że im bardziej wydłużony jest IACT, tym większych korzyści można się spodziewać z zastosowania stymulacji dwuprzedionkowej.

Wśród badań na temat wielomiejscowej stymulacji przedsionków unikalną jest praca naszej grupy badaczy bezpośrednio porównująca efekt hemodynamiczny dwóch rodzajów takiej stymulacji: klasycznej z elektrodami umiejscowionymi w RAA i proksymalnej CS oraz nowej metody o układzie elektrod w okolicy BB i proksymalnej CS (tzw. podwójnej resynchronizacji przedsionków) [90]. Drugi rodzaj stymulacji zapewniał większą synchronię skurczu LA, jednak nie był pozbawiony ujemnych konsekwencji hemodynamicznych, ponieważ częściej powodował odwrócenie fizjologicznej, prawo-lewej, sekwencji skurczu przedsionków. Interesujące są także obserwacje wskazujące, że przywrócenie prawidłowej funkcji LA po kardiowersji elektrycznej przetrwałego AF następuje szybciej podczas stymulacji dwuprzedionkowej niż przy stymulacji jednomiejscowej lub podczas SR [125, 129]. Podsumowując, wpływ hemodynamiczny wielomiejscowej stymulacji przedsionków polega w głównej mierze na przyspieszeniu skurczu LA, dzięki czemu poprawia się synchronia AV w lewym sercu i napełnianie LV.

Badania oceniające wpływ stymulacji przedsionkowej na rzut serca nie są jednoznaczne. Można jednak zauważyć pewną prawidłowość, że jedynie w pracach dotyczących stymulacji typu DDD (z elektrodą komorową) wielomiejscowa stymulacja przedsionków zwiększała objętość wyrzutową serca [47, 96, 134], natomiast przy stymulacji typu AAI nie ulegała ona zmianie [86, 90]. Ma to najprawdopodobniej związek z możliwością zaprogramowania czasu opóźnienia AV (*AVD – atrio-ventricular delay*) w stymulatorach z elektrodami umieszczonymi i w przedsionku, i w komorze [65, 69]. Funkcja programowania AVD, dostępna w stymulatorach typu DDD oraz CRT, umożliwia oddziaływanie na synchronię AV i w celu optymalizacji hemodynamicznej parametr ten często ustawiany jest pod kontrolą echokardiograficzną.

1.7. Zależność między zjawiskami elektrycznymi i mechanicznymi w czasie skurczu przedsionków

Jak już wspomniano, w ostatnich latach nastąpił gwałtowny rozwój leczenia za pomocą CRT. Z założenia podstawowym celem CRT jest zmiana przebiegu aktywacji elektrycznej prowadząca do zniwelowania dyssynchronii mechanicznej skurczu komór. Ukazały się wyniki wielu badań analizujących zależności pomiędzy czasem i morfologią zespołu QRS a mechaniczną dyssynchronią skurczu serca [27, 51, 130]. Paradoksalnie, to właśnie szerokość zespołu QRS, a nie parametry echokardiograficzne oceniające stopień dyssynchronii skurczu, wciąż pozostaje jednym z podstawowych kryteriów przy kwalifikacji do tej metody leczenia.

W przeciwieństwie do czasu trwania zespołu QRS stosunkowo niewiele badań dotyczy zależności pomiędzy zjawiskami elektrycznymi i mechanicznymi w przedsionkach. Istnieją pojedyncze doniesienia analizujące związek między dyssynchronią międzyprzedsionkową, ocenianą w badaniu echokardiograficznym, a czasem i morfologią załamka P lub dyspersją załamka P [18, 65, 98, 104]. Wydaje się jednak, że to właśnie synchronia skurczu przedsionków odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu SR u pacjentów z AF, a czas trwania załamka P ma mniejsze znaczenie. W ciągu ostatnich 3-4 lat w sposób lawinowy ukazały się wyniki badań potwierdzających wartość predykcyjną sprzężenia elektromechanicznego i/lub dyssynchronii przedsionkowej ocenianej w badaniu echokardiograficznym w przewidywaniu napadu AF w populacji ogólnej [44] oraz w różnych sytuacjach klinicznych: po zawale serca [8], po

zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego [117], po ablacji RF [31] oraz w prognozowaniu progresji AF do formy utrwalonej [118].

W kontekście tych prac bardzo ważna wydaje się ocena zależności między czasem trwania załamka P i parametrami echokardiograficznymi określającymi stopień opóźnienia elektromechanicznego (EMD – *electromechanical delay*) oraz synchronią skurczu przedsionków podczas różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej.

Podsumowując, pomimo wielu badań: eksperymentalnych, elektrofizjologicznych, hemodynamicznych oraz klinicznych, nadal nie wiadomo, jakie jest optymalne miejsce stymulacji w przedsionkach. Nie potwierdzono wyższości stymulacji wielo- nad jednomiejscową. Nie zostały zidentyfikowane czynniki determinujące efekt antyarytmiczny tej metody leczenia. Stało się to przesłanką do badań nad hemodynamiką skurczu serca podczas różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej, będących przedmiotem niniejszej rozprawy habilitacyjnej.

2. CELE BADANIA

Poniżej przedstawiono cele przewodnie publikacji autorskich będących przedmiotem rozprawy habilitacyjnej:

1. Analiza sekwencji i synchronii skurczu przedsionków podczas różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej z zastosowaniem tkankowej echokardiografii dopplerowskiej. Założono, że miejsce oraz rodzaj stymulacji będą wpływały na czas EMD w poszczególnych ścianach przedsionków, a zastosowana metodyka umożliwi nieinwazyjne zobrazowanie tej zależności.
2. Porównanie stymulacji RAA z rytmem własnym oraz jej wpływu na parametry hemodynamiczne i kliniczne u wybranych chorych. Ocena możliwości korekcji zaburzeń hemodynamicznych powodowanych przez stymulację RAA poprzez ustalenie parametrów stymulacji pod kontrolą echokardiograficzną.
3. Porównanie hemodynamiki skurczu serca podczas różnych metod stymulacji przedsionkowej oraz wyodrębnienie najbardziej efektywnej – związanej z najkorzystniejszymi parametrami hemodynamicznymi oraz zapewniającej największą synchronię skurczu przedsionków. Założono, że miejsce i rodzaj stymulacji przedsionkowej wpływają na synchronię skurczu przedsionków, co z kolei przekłada się na hemodynamikę skurczu serca.
4. Porównanie wpływu jednomiejscowej stymulacji RAA oraz BB na synchronię i remodeling przedsionkowy oraz częstość napadów AF w obserwacji rocznej. Założono, że stymulacja BB, dzięki resynchronizacji skurczu przedsionków, wpłynie korzystnie na ich funkcję oraz zmniejszy częstość napadów AF w porównaniu do stymulacji RAA w obserwacji długoterminowej.
5. Ocena zależności między właściwościami elektrycznymi i mechanicznymi przedsionków podczas różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej. Założono, że czas trwania załamka P odzwierciedla stopień synchronii mechanicznej skurczu przedsionków oraz kierunek i czas ich aktywacji podczas różnych rodzajów stymulacji.

3. MATERIAŁ I METODYKA BADANIA

3.1. Badana populacja

Badaną populację chorych z SSS stanowili pacjenci z napadowym lub przetrwałym AF, z pierwotną lub polekową bradykardią oraz wskazaniami klasy I lub II a do implantacji układu stymulującego według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [135]. U większości badanych czas trwania załamka P w EKG powierzchniowym był wydłużony > 120 ms. Z populacji badanej wykluczono chorych z istotnie obniżoną frakcją wyrzutową LV, większą niż umiarkowaną wadą zastawkową serca, istotnym przerostem LV, po zabiegach ablacji oraz z udokumentowanym napadem AF w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie echokardiograficzne. Do grupy badanej włączono pacjentów w wieku 44-79 lat, z niewielką przewagą kobiet (~60%), z czasem trwania załamka P 110-180 ms, prawidłową wielkością i frakcją wyrzutową LV oraz nieznacznie powiększonym wymiarem LA. Najczęstszą chorobą współistniejącą było nadciśnienie tętnicze. Szczegółowa charakterystyka badanych z uwzględnieniem wieku, płci, chorób współistniejących, parametrów echokardiograficznych z oceną wymiarów jam serca oraz frakcji wyrzutowej LV, wyjściowych parametrów elektrokardiograficznych oraz stosowanej terapii farmakologicznej została przedstawiona w poszczególnych tabelach publikacji autorskich [Pa 1-Pa 5]. W celu oceny sekwencji i synchronii skurczu przedsionków przebadano też grupę 25 zdrowych ochotników.

Pacjenci, u których porównywano stymulację RAA z rytmem kardiopowym oraz możliwość korekcji zaburzeń hemodynamicznych poprzez zmianę parametrów stymulacji, mieli implantowany układ CRT z funkcją kardiowersji-defibrylacji wewnątrzsercowej (CRT-D) z powodu niewydolności serca klasy III, obniżonej frakcji wyrzutowej LV $< 35\%$ i wydłużonego czasu trwania zespołu QRS [Pa 6-Pa 7].

Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu, a protokół badania uzyskał akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

3.2. Układ stymulujący

U wszystkich chorych z wielomiejscową stymulacją przedsionków jedną z elektrod implantowano do CS, natomiast drugą do RAA lub w okolicy BB. Pacjenci opisani w publikacji Pa 1 mieli implantowany dwuprzedSIONKOWY układ stymulujący z elektrodą lewoprzedSIONKOWĄ umieszczoną w dystalnej CS. U pacjentów opisanych w publikacjach Pa 2-Pa 4 elektrodę tę umieszczano w okolicy ujścia lub proksymalnym odcinku CS. Były to standardowe stymulatory typu DDD z jedną elektrodą przedSIONKOWĄ (RAA lub BB) podłączoną do kanału przedSIONKOWEGO (A), a drugą (elektroda CS) – do kanału komorowego (V) rozrusznika. U większości badanych zastosowano wielomiejscowy układ stymulujący przedSIONKI, bez elektrody komorowej, ponieważ nie występowały u nich zaburzenia przewodzenia AV. Jedynie u 2 chorych z udokumentowanym blokiem AV doszczepiono trzecią elektrodę stymulującą RV [Pa 2]. W najnowszej publikacji [Pa 5], porównującej długoterminowy wpływ stymulacji RAA i BB, opisano zastosowanie układu z jedną elektrodą przedSIONKOWĄ i jedną komorową, jednak dzięki zastosowaniu funkcji minimalizującej odsetek stymulacji RV w obserwacji rocznej wynosił on jedynie 3%.

U pacjentów z układem CRT-D elektrodę przedSIONKOWĄ implantowano w RAA, elektrodę defibrylującą – w wierzchołku RV, natomiast elektrodę lewokomorową – w żyłę tylnoboczną serca.

3.3. Protokół badania

U chorych z układem wielomiejscowej stymulacji przedSIONKÓW wykonywano najpierw rejestrację podczas SR (przy rytmie kardiotopowym > 40 uderzeń/min), a następnie podczas trzech rodzajów stymulacji przedSIONKOWEJ z częstością stymulacji wyższą niż rytm własny serca przynajmniej o 10 uderzeń na minutę. Częstość stymulacji podczas wszystkich badanych trybów była jednakowa. U wszystkich chorych programowano w kolejności losowej każdą z dwóch ocenianych stymulacji jednomiejscowych oraz dwumiejscową.

W pracach oceniających efekt hemodynamiczny stymulacji przedSIONKOWEJ w warunkach „na ostro” badania elektro- i echokardiograficzne wykonano przynajmniej 3 miesiące po implantacji. Taką metodykę przyjęto w celu uzyskania stabilizacji parametrów stymulacji i sterowania. U chorych randomizowanych do stymulacji RAA lub BB [Pa 5] badania wykonano

przed implantacją układu, a następnie w pierwszym tygodniu i po roku od zabiegu podczas stałej stymulacji przedsionkowej 70 lub 75 uderzeń na minutę.

Czas zaprogramowanego opóźnienia międzyprzedsionkowego podczas badania echokardiograficznego przy stymulacji dwumiejscowej wynosił 15 ms u wszystkich badanych opisanych w publikacjach Pa 2-Pa 4 (opóźnienie stymulacji CS w stosunku do RAA lub BB). Natomiast w pracy Pa 1, z uwagi na 2 stymulatory z dodatkową elektrodą komorową, czas ten wynosił 0 ms – zastosowano łącznik, połączono obie elektrody przedsionkowe, który następnie wprowadzono do kanału przedsionkowego rozrusznika.

U chorych z układem CRT rejestrację wykonywano podczas SR, a następnie przy stymulacji przedsionkowej z częstością wyższą o 5-10 uderzeń na minutę od rytmu kardiologicznego.

Każdą z rejestracji wykonywano po 5 minutach od zmiany trybu stymulacji w celu uzyskania stabilizacji badanych parametrów hemodynamicznych.

Pomiar czasu trwania załamka P podczas SR i stymulacji przedsionkowej wykonywano ręcznie w II lub III odprowadzeniu kończynowym EKG (szybkość przesuwu 50 mm/s i kalibracja 2 mV/cm).

3.4. Badanie echokardiograficzne

Wszystkie badania echokardiograficzne zostały wykonane przez autorkę prac, jednak bez znajomości ocenianego trybu stymulacji w czasie badania. Rejestracje przeprowadzono u chorych w pozycji leżącej lewobocznej, w okresie wstrzymanego oddechu pod koniec fazy wydechu. Baczną uwagę zwrócono na czytelny zapis EKG na ekranie aparatu echokardiograficznego, w celu późniejszego wykonania pomiarów poszczególnych parametrów. Oprócz analizy hemodynamiki skurczu serca opartej na badaniu dopplerowskim przepływającej krwi, oceniano sekwencję i synchronię skurczu przedsionków za pomocą tkankowego badania dopplerowskiego metodą spektralną. Wykonywane pomiary zostały szczegółowo opisane w metodyce poszczególnych prac.

Jednym z najważniejszych parametrów, na podstawie którego dokonywano dalszej analizy sekwencji i synchronii skurczu przedsionków, był czas EMD oceniany w poszczególnych ścianach przedsionków. Parametr ten zdefiniowano jako czas między początkiem załamka P lub iglicą stymulatora w EKG a początkiem fali A' uzyskaną podczas badania dopplerow-

skiego metodą spektralną w obrębie poszczególnych ścian przedsionków i IAS. U 20 kolejnych pacjentów wykonano również analizę powtarzalności pomiarów czasu EMD w poszczególnych ścianach przedsionków [Pa 4]. Na podstawie czasu EMD oraz wyliczonych pochodnych przeanalizowano sekwencję aktywacji przedsionków, synchronię ich skurczu oraz oceniono zależności między czasem trwania załamka P w EKG a zjawiskami elektromechanicznymi w przedsionkach.

Analizując zagadnienie synchronii/dyssynchronii skurczu przedsionków podczas różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej wyodrębniono trzy parametry (szczegółowe definicje w publikacji Pa 2):

- 1) dyssynchronię międzyprzedsionkową,
- 2) dyssynchronię w obrębie lewego przedsionka,
- 3) dyssynchronię w obrębie prawego przedsionka.

Wyżej wymienione parametry służyły do analizy regionalnej synchronii skurczu przedsionków. Natomiast w ocenie synchronii globalnej porównano czas między początkiem fali dopełnienia przedsionkowego na poziomie zastawki trójdzielnej i mitralnej, na podstawie różnicy czasów między początkiem załamka P lub iglicy stymulacji a początkiem fali A dopełnienia RA i LA. W celu dokładnej oceny funkcji mechanicznej przedsionków określono procentowy udział czasu trwania fali przedsionkowej w stosunku do czasu napełniania komór na poziomie zastawki mitralnej i trójdzielnej. Analizowano również różnicę czasu trwania fali dopełnienia przedsionkowego na poziomie zastawki mitralnej i żył płucnych [Pa1]. Rzut serca określano na podstawie całki wyrzutu aortalnego.

Wszystkie pomiary wykonywano w trybie *off-line* na podstawie nagrań zarejestrowanych na aparacie echokardiograficznym (Sonos 2000 firmy Hewlett-Packard, Sequoia C 512 firmy Siemens, Vivid 7 firmy GE) lub na stacji roboczej EchoPac firmy GE (wersja 2.0.6). Analizowano i uśredniano pomiary z przynajmniej 3 kolejnych pobudzeń.

3.5. Analiza parametrów klinicznych

U pacjentów opisanych w publikacji Pa 5 kontrola kliniczna chorych, parametrów stymulacji oraz analiza danych z pamięci holterowskiej stymulatora były wykonywane w 1., 3., 6. i 12. miesiącu po implantacji. Średni *AF burden*, czyli obciążenie arytmia przedsionkową określano na podstawie ilorazu zsumowanego bezwzględnego czasu AF z poszczególnych kontro-

li i czasu obserwacji wyrażonego w procentach. Wyliczono również średni czas trwania pojedynczego epizodu AF, na podstawie bezwzględnego czasu pozostawania w AF podzielonego przez liczbę zarejestrowanych przez stymulator epizodów *atrial high rate*. Ponadto pacjenci określali subiektywnie częstość odczuwanych epizodów arytmii według następującej skali punktowej: 0 – brak arytmii, 1 – AF rzadziej niż raz w miesiącu, 2 – AF rzadziej niż raz w tygodniu, ale częściej niż raz na miesiąc, 3 – arytmia częściej niż raz w tygodniu. Po zabiegu u wszystkich pacjentów odstawiano stosowane dotąd leki antyarytmiczne i włączano bisoprolol. Dalsze leczenie farmakologiczne pozostawiano do decyzji lekarza prowadzącego. W przypadku AF, które było powodem zgłoszenia się pacjenta do lekarza, podejmowano decyzję o przywróceniu rytmu zatokowego (kardiowersją elektryczną lub farmakologiczną).

3.6. Metody statystyczne

Dane ciągłe przedstawiono w postaci: wartość średnia \pm odchylenie standardowe, jakościowe w procentach i/lub liczbach. Wartość $p < 0,05$ przyjęto za istotną statystycznie.

W celu porównania zmierzonych parametrów w badanych grupach zastosowano następujące metody i testy statystyczne:

- test t-Studenta dla prób niezależnych dla zmiennych ciągłych, po wstępnej weryfikacji rozkładu normalnego danej cechy i równości wariancji. W przypadku braku rozkładu normalnego lub nierówności wariancji stosowano test U Manna-Whitneya;
- test t-Studenta dla prób powiązanych w przypadku zmiennych ciągłych i przy spełnionym założeniu normalności rozkładu dla różnic. W przypadku braku rozkładu normalnego stosowano test kolejności par Wilcoxon;
- test Chi-kwadrat wykorzystano przy ocenie zmiennych kategoryalnych;
- jednoczynnikową analizę wariancji zastosowano przy porównywaniu zmiennych ciągłych z wielu prób niezależnych, natomiast gdy analizowane zmienne nie posiadały rozkładu normalnego, wykorzystano test Kruskala-Wallisa;
- analizę wariancji dla pomiarów powtarzanych oraz dla układów z powtarzającymi pomiarami stosowano przy ocenie zmiennych mierzalnych z wielu prób powiązanych;
- test Neumana-Keulsa lub Scheffego stosowano w przypadku wykrycia istotnej statystycznie różnicy w analizie wariancji jako test *post-hoc* w celu stwierdzenia, które z analizowanych grup zmiennych różnią się między sobą.

Przy ocenie korelacji między zmiennymi elektro- i echokardiograficznymi zastosowano analizę regresji liniowej. W publikacji Pa 4 wyliczono współczynniki korelacji Pearsona dla par badanych zmiennych i narysowano dla nich wykresy rozrzutu. Ponadto zastosowano model regresji liniowej wielokrotnej, w którym wyliczono współczynnik R^2 , aby pokazać, w jakim stopniu model wyjaśnia obserwowaną zmienność w zakresie zmiennej zależnej oraz współczynnik regresji β dla porównania względnego udziału każdej zmiennej w przewidywaniu czasu trwania załamka P.

Do analizy powtarzalności pomiaru czasu EMD wykorzystano test Blanda-Altmana [26].

Analizę przeprowadzono za pomocą oprogramowania STATA 6.0 lub 11.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) oraz Statistica 7.1, 8.0 lub 9.0 (StatSoft, Inc. Tulsa, OK, USA).

4. OMÓWIENIE WYNIKÓW

4.1. Ocena sekwencji i synchronii skurczu przedsionków

U osób zdrowych aktywacja przedsionków rozprzestrzenia się podczas SR od węzła zatokowo-predsionkowego do węzła AV oraz LA. W przeciwieństwie do komór, w przedsionkach nie występują wyspecjalizowane szlaki przewodzenia, a pobudzenie szerzy się drogą mięśniową, w tym wiązkami o równoległym ułożeniu włókien mięśniowych, w których szybkość przewodzenia jest największa [43]. Do preferencyjnych szlaków przewodzenia w obrębie RA należą grzebień graniczny oraz trzy wiązki w IAS opisane przez Jamesa: przednia, tylna i pośrednia [61, 72]. Natomiast przewodzenie między przedsionkami rozprzestrzenia się licznymi szlakami międzypredsionkowymi, jednak głównie przez BB, która stanowi przedłużenie grzebienia granicznego i łączy sklepienie RA z przednią ścianą LA [15]. Prędkość przewodzenia w tym rejonie jest 2-krotnie większa niż w innych obszarach przedsionków (1,66 m/s vs. 0,88 m/s) [63]. Do pozostałych szlaków przewodzenia międzypredsionkowego zalicza się tylną okolicę dołu owalnego oraz CS. Aktywacja LA rozpoczyna się najczęściej w tylnej lub rzadziej w przednio-górnej części IAS, a następnie rozchodzi się wzdłuż wiązki przegrodowo-płucnej, rozciągającej się od przedniej części IAS tuż za BB, poprzez sklepienie LA, a następnie przez tylną ścianę LA między ujściem prawych i lewych żył płucnych, w kierunku przegrodowej części pierścienia mitralnego [94, 109].

Najdokładniejszy pomiar czasu przewodzenia przedsionkowego zapewnia badanie elektrofizjologiczne. Przewodzenie w RA, mierzone od sygnału wewnątrzsercowego aktywacji górnej części RA do sygnału przedsionkowego elektrogramu w okolicy pęczka Hisa, wynosi w warunkach prawidłowych 30-60 ms. Pomiar IACT jest wykonywany od sygnału wewnątrzsercowego aktywacji górnej części RA do sygnału aktywacji LA rejestrowanego przez elektrodę umieszczoną w dystalnym odcinku CS i prawidłowo wynosi on 60-85 ms.

W badaniu echokardiograficznym można ocenić konsekwencje mechaniczne depolaryzacji przedsionków. Technika ta pozwala na analizę następstw hemodynamicznych, zarówno na poziomie globalnym – przy użyciu badania dopplerowskiego przepływającej krwi, jak i regionalnym – dzięki zastosowaniu tkankowej echokardiografii dopplerowskiej. Do zagadnienia można podejść w dwojaki sposób: albo poprzez ocenę bezwzględnego czasu sprzężenia elektromechanicznego, albo oceniając różnicę czasową sprzężenia w poszczególnych miejscach przedsionków. Pierwsze podejście umożliwia pośredni pomiar czasu przewodzenia

przedsionkowego, natomiast drugie – dyssynchronii przedsionkowej. Dyssynchronię skurczu przedsionków można oceniać na poziomie globalnym, poprzez pomiar różnicy czasowej między skurczem LA i RA na poziomie zastawek przedsionkowo-komorowych, lub na poziomie regionalnym, analizując różnicę czasową sprzężeń elektromechanicznych w poszczególnych ścianach przedsionków.

Najprostszym sposobem pośredniej oceny IACT jest pomiar sprzężenia elektromechanicznego LA, czyli czasu od początku załamka P w EKG do początku fali A napływu mitralnego. Tę technikę wykorzystali już w 1996 roku Ramsaran i Spodick [114], wykazując, że czas ten jest istotnie wydłużony u chorych z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowego. Parametr ten oceniano również w badaniach własnych.

Inną metodą pośredniej oceny IACT jest pomiar czasu od początku załamka P w EKG do początku fali A opróżniania uszka LA, rejestrowanej w przezprzełykowym badaniu echokardiograficznym [74]. W badaniu porównującym ten pomiar z oceną inwazyjną wykazano wysoką korelację między wynikami ($r = 0,839$; $p < 0,0001$) i porównywalne wartości uzyskanych wyników. Z uwagi na półinwazyjny charakter pomiaru nie wykorzystywano go w badaniach własnych. Inni badacze czas całkowitej aktywacji przedsionków oceniali na podstawie pomiaru czasu od początku załamka P w EKG do szczytu fali A' dopplera tkankowego na ścianie bocznej LA [8, 98]. Merx i wsp. [98] wykazali bardzo wysoką korelację między tym pomiarem i czasem trwania załamka P w EKG wysokiego wzmocnienia ($r = 0,91$; $p < 0,001$), choć pomiar echokardiograficzny był istotnie dłuższy niż czas załamka P (odpowiednio 151 ± 19 vs. 128 ± 16 ms; $p < 0,01$). W badaniach własnych jako pośrednią metodę oceny IACT zastosowano pomiar czasu od początku załamka P w EKG do początku fali A' na ścianie bocznej LA. Znaczenie kliniczne pomiaru czasu EMD w obrębie ściany bocznej LA podkreślają wyniki badań z ostatnich lat, które wskazują, że jego wydłużenie wyodrębnia chorych o zwiększonym ryzyku AF. W badaniu Rosnahali i wsp. czas EMD na bocznej ścianie LA dłuższy od 120 ms identyfikował chorych, u których wystąpił napad AF po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego z czułością równą 100% i blisko 95-procentową specyficznością [117].

Wydłużenie IACT może prowadzić do mechanicznej dyssynchronii międzyprzedsionkowej, co wykazali we wspomnianej już pracy Ramsaran i Spodick na podstawie pomiaru różnicy czasowej między początkiem skurczu RA i LA [114]. Cozma i wsp. wykazali korelację między czasem globalnej dyssynchronii międzyprzedsionkowej oraz IACT ocenianym inwazyjnie ($r = 0,79$; $p < 0,0001$), przy czym pomiar inwazyjny był średnio o 40 ms dłuższy od echokardiograficznego [36]. W badaniach własnych w grupie kontrolnej stopień globalnej

Zaburzenia przewodzenia w przedsionkach mają szczególne znaczenie u chorych ze wskazaniami do CRT, gdyż w tej populacji przedsionki bardzo często są powiększone, a IACT istotnie wydłużony [133]. Niekorzystny efekt stymulacji RAA, nasilającej zaburzenia przewodzenia przedsionkowego, a w konsekwencji prowadzącej do „obciążenia” fali dopełnienia LA jest najdobitniej przedstawiony w publikacjach Pa 6 i Pa 7, opisujących chorych z implantowanym układem CRT. U tych pacjentów stwierdzano wyjściowe zaburzenia przewodzenia przedsionkowego, które nie miały istotnego znaczenia hemodynamicznego podczas SR, jednak w czasie stymulacji RAA, na skutek dalszego wydłużenia IACT, dochodziło do „obciążenia” fali A dopełnienia przedsionkowego. Przy tym korekcja zaburzeń przewodzenia przedsionkowego związanych ze stymulacją RAA nie była możliwa nawet poprzez odpowiednie zaprogramowanie AVD.

Optymalny hemodynamicznie AVD, zarówno w stymulatorach DDD, jak i CRT, zależy od nasilenia zaburzeń przewodzenia w sercu oraz od umiejscowienia elektrod w przedsionkach i w komorach. Stymulacja RAA, poprzez zmianę toru depolaryzacji przedsionków, prowadzi do nasilenia natywnych zaburzeń przewodzenia w przedsionkach, opóźnienia skurczu LA i związanego z tym wydłużenia optymalnego AVD, zapewniającego prawidłowe napełnianie LV. Tymczasem u chorych z układem CRT zaprogramowany AVD musi być krótszy od czasu natywnego przewodzenia AV, aby zapewnić stałą preekscytację LV. W konsekwencji, przy wydłużeniu IACT może się zdarzyć, że zaprogramowany AVD zapewniający pożądaną resynchronizację komorową jest na tyle krótki, że prowadzi do „obciążenia” dopełnienia LA. Z kolei wydłużenie AVD przywraca prawidłowe dopełnienie LA, ale prowadzi do utraty resynchronizacji komorowej. Taka sytuacja została przedstawiona w publikacji Pa 6. Ukazały się pierwsze pojedyncze doniesienia wskazujące, że u chorych z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowego leczonych za pomocą CRT, przydatna może się okazać ablacja łącza AV. Jednak jest to zabieg okaleczający, który na stałe przerywa przewodzenie AV [67].

Wyniki badań własnych przeprowadzonych u chorych z SSS i wydłużonym IACT wskazują, że rozwiązaniem tego problemu mogłoby być umiejscowienie elektrody przedsionkowej w okolicy BB, zamiast w RAA. Najprawdopodobniej umożliwiłoby to zaprogramowanie optymalnego hemodynamicznie AVD. Zagadnienie wzajemnego oddziaływania miejsca stymulacji przedsionków na mechaniczne sprzężenie LA–LV, jak i wpływu zaprogramowanego AVD na profil napełniania LV oceniali także i inni badacze [65, 69, 106]. Wyniki tych badań również wskazują, że podczas stymulacji IAS oraz w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków optymalny czas AVD jest krótszy niż podczas stymulacji RAA.

W stymulatorach typu DDD oraz CRT istnieje możliwość zaprogramowania dłuższego AVD podczas stymulacji przedsionkowej (*AVD paced*) niż w czasie SR (*AVD sensed*). Nominalnie różnica między tymi AVD jest programowana na 30 ms. Istnieją jednak publikacje wskazujące, że optymalna wartość tej różnicy z punktu widzenia hemodynamicznego jest u każdego chorego indywidualna, koreluje z IACT i u niektórych osób może być nawet większa niż 70 ms [60, 85]. W układach CRT wykazano korelację między IACT ocenianym inwazyjnie i optymalnym AVD ustawianym pod kontrolą echokardiograficzną, zarówno podczas SR, jak i stymulacji przedsionków [85]. Umieszczenie elektrody przedsionkowej w okolicy IAS może zniwelować różnicę między optymalnym AVD przy rytmie stymulowanym i zatokowym. U pacjentów przedstawionych w publikacji Pa 6, jak i Pa 7, skutek umieszczenia elektrody przedsionkowej w RAA, nasilenie zaburzeń przewodzenia przedsionkowego było tak istotne, że niemożliwe było skorygowanie zaburzeń hemodynamicznych poprzez zaprogramowanie odpowiednich parametrów stymulacji. W publikacji Pa 7 maksymalna możliwa do zaprogramowania różnica między AVD podczas SR i stymulacji przedsionków równa 100 ms okazała się zbyt krótka dla zapewnienia synchronii między LA i LV zarówno w czasie rytmu natywnego, jak i stymulacji przedsionkowej. Z kolei u pacjentki opisywanej w publikacji Pa 6 wydłużenie IACT podczas stymulacji RAA i brak możliwości korekcji tego zjawiska poprzez odpowiednie zaprogramowanie stymulatora najprawdopodobniej doprowadziły do rozwoju utrwalonego AF, pomimo istotnej poprawy frakcji wyrzutowej LV po implantacji CRT.

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, że stymulacja RAA w układach CRT jest niekorzystna hemodynamicznie i może zwiększać częstość arytmii przedsionkowych. W pracy Adelstein i wsp. [2] stymulacja RAA w porównaniu z SR 2-krotnie zwiększała częstość napadów AF w grupie ponad 300 chorych z implantowanym CRT. Podczas prawie 2-letniej obserwacji tych pacjentów częstość AF wzrastała proporcjonalnie do odsetka stymulacji przedsionkowej. W pracy tej nie określono jednak bezpośredniego mechanizmu prowadzącego do zwiększenia częstości arytmii.

Zaproponowano wiele algorytmów programowania optymalnego AVD, jednak w specyficznej sytuacji klinicznej u indywidualnego pacjenta badanie echokardiograficzne wciąż pozostaje niezastąpioną metodą oceny tego parametru. Publikacje autorskie w sposób zwięzły i obrazowy przedstawiają, jak należy oceniać IACT za pomocą badania dopplerowskiego oraz jak, na podstawie uzyskanych wyników, zaprogramować optymalne parametry stymulacji u poszczególnych chorych.

W większości załączonych publikacji autorskich analizowano wpływ stymulacji przedsionkowej na hemodynamikę i synchronię skurczu wśród pacjentów z SSS. Dotychczasowe badania wskazują, że potencjał antyarytmiczny stymulacji przedsionkowej powinien być największy u chorych z wydłużonym IACT [40, 41, 47]. Dlatego właśnie pacjenci z SSS i wydłużonym czasem trwania załamka P, leczeni za pomocą stymulacji resynchronizującej przedsionki, stanowili populację badaną w publikacjach Pa 1-Pa 4. Podczas SR w tej grupie chorych na podstawie tkankowej echokardiografii dopplerowskiej wykazano istotne wydłużenie czasu EMD w obrębie ściany bocznej LA, a tym samym potwierdzono wydłużenie czasu całkowitej aktywacji przedsionków. W konsekwencji obserwowano istotną dyssynchronię międzyprzedsionkową oraz w obrębie LA. Jedynie synchronia skurczu RA w tej grupie nie różniła się w stosunku do grupy kontrolnej.

U badanych pacjentów z SSS podczas stymulacji RAA obserwowano dalsze wydłużenie czasu EMD w obrębie IAS oraz we wszystkich ścianach LA, w porównaniu z SR oraz z innymi rodzajami stymulacji przedsionkowej. Czas EMD na ścianie bocznej LA był istotnie dłuższy podczas stymulacji RAA niż podczas SR (116 ± 32 ms vs. 88 ± 24 ms, $p < 0,05$) czy też innych rodzajów stymulacji. Również czas EMD na bocznej ścianie RA był dłuższy niż podczas SR. Pomimo wydłużenia czasu EMD sekwencja skurczu przedsionków podczas stymulacji RAA była podobna jak w grupie kontrolnej oraz podczas SR w analizowanej populacji chorych. W pierwszej kolejności następował skurcz ściany bocznej RA, następnie IAS, a potem kolejno ściany dolnej, przedniej i bocznej LA. U badanych pacjentów z SSS i istotną dyssynchronią międzyprzedsionkową oraz w obrębie LA stymulacja RAA nie zmniejszała stopnia dyssynchronii między- ani lewoprzedsionkowej, ale też ich nie nasilała [Pa 2]. Stymulacja RAA nie wpływała na synchronię skurczu w obrębie RA, jednak istotnie wydłużała czas EMD na ścianie bocznej RA.

Niekorzystny wpływ stymulacji RAA na regionalną synchronię skurczu przedsionków podkreślali także inni badacze. W 1995 roku Wang i wsp. [139], za pomocą badania echokardiograficznego w prezentacji M-mode wykazali, że stymulacja RAA u osób ze stymulatorem typu DDD powoduje wydłużenie czasu EMD ściany bocznej RA, IAS i ściany bocznej LA, co w konsekwencji prowadzi do istotnej dyssynchronii międzyprzedsionkowej. Autorzy oceniali czas EMD aż w 3 miejscach RA (ścianie przedniej, bocznej i tylnej) i wykazali, że stymulacja RAA powoduje istotną dyssynchronię skurczu w obrębie RA. Według Wanga i wsp. dyssynchronia skurczu pojawiająca się podczas stymulacji RAA jest wynikiem zmienionego toru depolaryzacji RA: skurcz zaczyna się na ścianie przedniej RA, a następnie rozprzestrzenia się na ścianę boczną i tylną RA, dochodzi do IAS i przechodzi na LA. Ci sami autorzy na

podstawie badania anatomopatologicznego morfologii przedsionków wykazali, że taki tor depolaryzacji jest spowodowany pominięciem grzebienia granicznego, który jest głównym szlakiem przewodzenia w obrębie RA podczas SR [138]. W badaniach własnych nie oceniano sekwencji skurczu w poszczególnych ścianach RA, a jedynie czas EMD na ścianie bocznej RA. Jak wspomniano podczas stymulacji RAA w porównaniu z SR czas ten ulegał istotnemu wydłużeniu, co może odzwierciedlać zmieniony tor depolaryzacji RA. Nie wykazano dyssynchronii RA najpewniej z uwagi na odmienną metodykę badania i definicję dyssynchronii RA [Pa 5].

Podsumowując, stymulacja RAA jest niekorzystna hemodynamicznie dla obydwu przedsionków. Zmienia tor depolaryzacji RA, opóźniając jego skurcz, ale w jeszcze większym stopniu opóźnia skurcz LA. Sekwencja aktywacji przedsionków oraz LA jest zachowana.

Jak wspomniano we wstępie, pod względem elektrycznym okolica BB oraz trójkąta Kocha należą do tak zwanych obszarów krytycznych dla przewodzenia w obrębie przedsionków. W tych rejonach dochodzi bowiem fizjologicznie do zwolnienia przewodzenia dodatkowych pobudzeń przedsionkowych. Z kolei u wielu chorych z SSS zwolnienie tego przewodzenia jest nadmierne, co może sprzyjać wyzwoleniu lub podtrzymaniu AF. Dodatkowo w badaniach wykazano, że preekscytacja tych regionów utrudnia wyzwolenie AF. Dlatego jednomiejscowa stymulacja z okolicy BB lub CS wydaje się korzystną alternatywą dla RAA.

Wpływ stymulacji okolicy BB u chorych z SSS analizowano w publikacjach Pa 2, Pa 3 i Pa 5. Jednomiejscowa stymulacja w rejonie BB okazała się najkorzystniejsza spośród wszystkich analizowanych typów stymulacji jednomiejscowej, a uzyskane parametry hemodynamiczne były porównywalne z wielomiejscową stymulacją przedsionków.

U chorych z SSS, wydłużonym czasem trwania załamka P i istotną dyssynchronią przedsionkową podczas SR stymulacja okolicy BB niwelowała dyssynchronię międzypredsionkową (58 ± 23 ms vs. 24 ± 16 ms; $p < 0,0001$) i resynchronizowała skurcz LA (46 ± 21 ms vs. 28 ± 18 ms, $p < 0,001$; odpowiednio podczas SR i stymulacji BB). Synchronia skurczu RA pozostawała niezmienna. Efekt ten wynikał z porównywalnych czasów EMD w obrębie wszystkich badanych ścian przedsionków podczas stymulacji z okolicy BB. Dodatkowo ten rodzaj stymulacji zapewniał sekwencję skurczu przedsionków zbliżoną do fizjologicznej – od ściany bocznej RA, poprzez IAS do LA.

Ponadto trzeba podkreślić, że parametry echokardiografii dopplerowskiej oceniające przepływ krwi na poziomie wszystkich zastawek oraz czas sprzężenia elektromechanicznego RV i LV podczas jednomiejscowej stymulacji BB nie różniły się w stosunku do wielomiejscowej stymulacji przedsionków o konfiguracji BB + CS. Natomiast jednomiejscowa stymu-

lacja CS wiązała się pogorszeniem funkcji hemodynamicznej RA i RV w stosunku do stymulacji BB oraz BB + CS [Pa 3].

W literaturze brakuje prac oceniających wpływ stymulacji okolicy BB u osób z wyjściowym wydłużeniem IACT. Interesująca jest praca Zilbermana i wsp. [145], jednak dotyczy osób bardzo młodych (10-23 lat) i bez zaburzeń przewodzenia w przedsionkach. Autorzy oceniali funkcję przedsionków i profil napełniania LV u 21 pacjentów podczas SR i stymulacji różnych miejsc w RA: HRA, RAA, BB oraz stymulacji dystalnej CS. Najlepsze parametry uzyskano podczas SR. Frakcja wyrzutowa LA, profil napływu mitralnego oraz wskaźnik wydolności serca (*myocardial performance index*) podczas SR były korzystniejsze niż podczas każdego rodzaju stymulacji przedsionkowej. Przy porównaniu różnych miejsc stymulacji okazało się, że HRA i BB wiązały się z bardziej fizjologicznym profilem napełniania LV oraz lepszym wskaźnikiem wydolności serca niż stymulacja RAA lub CS. Zdaniem autorów, u młodych osób bez zaburzeń przewodzenia w przedsionkach najkorzystniejsza jest stymulacja okolicy położonej możliwie najbliżej węzła zatokowego. Potwierdzeniem pozytywnego wpływu stymulacji z okolicy BB są badania Hettricka i wsp. [68]. Autorzy wykazali, że u psów z prawidłowym przewodzeniem w przedsionkach stymulacja BB, w porównaniu z RAA, a nawet z wielomiejscową stymulacją przedsionków poprawiała przepływ w żyłach płucnych, co według autorów doniesienia może się przyczyniać do obniżenia ciśnienia w LA i zmniejszenia częstości AF.

Podsumowując wyniki badań własnych nad aspektami hemodynamicznymi różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej i wobec korzystnych efektów stymulacji z okolicy BB, zaprojektowano długoterminowe prospektywne badanie u pacjentów z SSS i wskazaniami do stymulacji serca oraz udokumentowanymi napadami AF w wywiadzie [Pa 5]. Grupa badana składała się zarówno z chorych z prawidłowym, jak i z wydłużonym czasem trwania załamka P. Pacjentów randomizowano do implantacji elektrody przedsionkowej w RAA lub w okolicy BB. U wszystkich implantowano klasyczny układ DDD, z elektrodą komorową, jednak dzięki zaprogramowaniu funkcji minimalizującej stymulację komorową, po roku odsetek stymulacji przedsionkowej wynosił 88%, natomiast komorowej 3% – bez różnic między grupami.

Podczas SR w grupie randomizowanej do stymulacji RAA (12 chorych) występowała istotna regionalna dyssynchronia międzyprzedsionkowa, przy prawidłowej globalnej dyssynchronii międzyprzedsionkowej oraz prawidłowym czasie trwania załamka P. Stymulacja RAA prowadziła do wydłużenia sprzężenia elektromechanicznego RA, a w jeszcze większym stopniu LA, co powodowało istotną globalną dyssynchronię międzyprzedsionkową. Wydłużeniu uległy wszystkie oceniane czasy EMD (ściany bocznej RA, IAS oraz wszystkich ścian LA).

Czas EMD ściany bocznej LA wydłużył się blisko 2-krotnie w stosunku do SR. Nastąpił dalszy wzrost regionalnej dyssynchronii międzyprzedsionkowej, czemu towarzyszyło wydłużenie czasu trwania załamka P oraz odstępu PQ w EKG. Z kolei u chorych zakwalifikowanych do stymulacji BB (13 pacjentów) podczas SR czas trwania załamka P był nieznacznie wydłużony i występowała niewielka regionalna dyssynchronia międzyprzedsionkowa. Podczas stymulacji z okolicy BB czas EMD we wszystkich ścianach przedsionków był podobny jak podczas SR, natomiast regionalna i globalna dyssynchronia skurczu przedsionków zmniejszyły się. W obydwu badanych grupach wpływ miejsca stymulacji na stopień dyssynchronii skurczu przedsionków utrzymał się w rocznym okresie obserwacji. Stymulacja z okolicy BB, podobnie jak RAA, nie miała wpływu na wielkość komór ani LA, grubość ścian LV, jej funkcję skurczową, ani na parametry napływu mitralnego, jednak okazała się nieistotnie korzystniejsza w odniesieniu do funkcji i wielkości RA.

Pomimo pozytywnego wpływu stymulacji BB, w porównaniu z RAA, na parametry hemodynamiczne nie zaobserwowano istotnej przewagi w odniesieniu do częstości hospitalizacji czy też efektu antyarytmicznego. Po implantacji subiektywne odczucie częstości napadów AF zmniejszyło się w porównywalnym stopniu w obydwu grupach. Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie częstości hospitalizacji, czasu do pierwszego epizodu AF, w tym do przetrwałego AF, średniego *AF burden*, średniego czasu trwania AF ani liczby pacjentów bez napadów AF po implantacji stymulatora. Jednak w odniesieniu do wszystkich wymienionych parametrów (oprócz ostatniego) zaobserwowano nieznacznie korzystniejsze efekty w grupie BB.

Wydaje się, że brak znamiennej przewagi antyarytmicznej stymulacji z BB, w porównaniu z RAA, pomimo zachowania synchronii skurczu przedsionków, wynika z małej liczebności badanej grupy. Etiologia AF jest wieloczynnikowa i dlatego trudno jest udowodnić zmniejszenie nasilenia arytmii w obserwacji długoterminowej w nielicznej grupie chorych. W ostatnio opublikowanej pracy Chavana i wsp. oceniano częstość napadów AF w okresie 72 godzin po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego w trzech grupach pacjentów: bez stymulacji – 54 chorych, z epikardialną stymulacją 100/min z okolicy RAA – 52 pacjentów oraz epikardialną stymulacją z regionu BB – 48 osób [32]. W grupie BB nie odnotowano napadów AF, w grupie RAA arytmia wystąpiła u 16% chorych, a w grupie bez stymulacji – u 12% pacjentów ($p < 0,05$).

Jak wspomniano, innym obszarem o korzystnych właściwościach elektrofizjologicznych pod względem efektu antyarytmicznego może być okolica CS. Wpływ stymulacji tego regionu na parametry hemodynamiczne u pacjentów z SSS analizowano w publikacjach Pa 1-Pa 3.

W badanej grupie chorych z SSS i zaburzeniami przewodzenia przedsionkowego stymulacja CS resynchronizowała skurcz LA i skracała czas EMD na ścianie bocznej LA, jednak prowadziła do powstania dyssynchronii w obrębie RA, na skutek istotnego wydłużenia czasu EMD ściany bocznej RA. Efekt ten podtrzymywał dyssynchronię międzypredsionkową, a ponadto prowadził do zmiany fizjologicznej sekwencji skurczu przedsionków – skurcz LA następował przed skurczem RA. Stymulacja CS wiązała się również z wydłużeniem czasu EMD w obrębie IAS, jednak w mniejszym stopniu niż na ścianie bocznej RA.

Podsumowując, stymulacja CS resynchronizowała skurcz w obrębie LA, jednak opóźniając istotnie skurcz ściany bocznej RA, doprowadzała do zmiany sekwencji aktywacji przedsionków. Skurcz LA następował przed skurczem RA, przy czym stopień odwrócenia prawidłowej sekwencji skurczu przedsionków był tym większy, im bardziej dystalnie stymulowana była CS. Porównując publikację Pa 1 z Pa 3, warto zauważyć, że przy stymulacji dystalnej CS [Pa 1] skurcz LA następował średnio 72 ± 36 ms przed skurczem RA, natomiast podczas stymulacji okolicy ujścia lub proksymalnej CS jedynie 42 ± 23 ms wcześniej [Pa 3]. Opóźnienie skurczu ściany bocznej RA wiązało się z powstaniem dyssynchronii w obrębie RA, ponieważ czas EMD na ścianie bocznej RA był istotnie dłuższy niż w IAS. Opóźnienie, a być może również dyssynchronia skurczu RA podczas stymulacji CS, prowadziły do „obciążenia” fali A dopełnienia RA, zmniejszenia napełniania RV oraz skrócenia czasu mechanicznego opóźnienia AV po stronie RV. Konsekwencje hemodynamiczne związane ze stymulacją CS opisane w publikacji Pa 3 zostały określone mianem echokardiograficznego zespołu stymulatorowego prawego serca.

Zespół stymulatorowy opisano po raz pierwszy już ponad 20 lat temu i obejmuje on wiele niekorzystnych objawów klinicznych, hemodynamicznych i elektrofizjologicznych wywołanych zaburzeniem synchronii skurczu przedsionków i komór [50, 64]. Zespół stymulatorowy opisywano najczęściej u chorych z jednojamowym stymulatorem komorowym (VVI) i zachowanym przewodzeniem AV lub stymulatorem dwujamowym i nieprawidłowym opóźnieniem AV, jednak zaobserwowano go również w wyniku wydłużenia IACT [19, 41]. Objawy związane z zespołem stymulatorowym mogą mieć różne nasilenie od łagodnych po ciężkie, a u niektórych chorych są na tyle łagodne, że stają się zauważalne dopiero po zaprogramowaniu optymalnego hemodynamicznie czasu opóźnienia AV [42, 64]. Badanie echokardiograficzne jest bardzo pomocne w rozpoznawaniu zespołu stymulatorowego. Wyodrębniło cechy charakterystyczne dla chorych z zespołem stymulatorowym powstającym w wyniku stymulacji VVI: wysoka prędkość wstecznej fali przedsionkowej w żyłach płucnych, spontaniczny kontrast w aorcie zstępującej oraz istotna fala niedomykalności zastawki mitralnej.

Objawy te ustępowały lub zmniejszały się po przywróceniu prawidłowej sekwencji AV u tych chorych [84, 128].

Objawy echokardiograficzne będą jednak różne w zależności od bezpośredniego mechanizmu prowadzącego do powstania zespołu stymulatorowego, ponieważ dyssynchronia AV może dotyczyć zarówno LA-LV, jak i RA-RV. Warto podkreślić, że publikacja Pa 3 opisująca echokardiograficzny zespół stymulatorowy prawego serca jest jedyną na ten temat w literaturze światowej. Natomiast wyjaśnienia wymaga zagadnienie, czy następstwa hemodynamiczne stymulacji CS zaobserwowane w badaniu echokardiograficznym wiążą się z konsekwencjami klinicznymi. W czasie stymulacji CS najprawdopodobniej mamy do czynienia z dualizmem elektryczno-hemodynamicznym. Stymulacja ta jest korzystna pod względem elektrycznym, ponieważ region CS to obszar ważny w kontekście inicjacji AF. Natomiast pod względem hemodynamicznym, z uwagi na zmianę kierunku depolaryzacji przedsionków, stymulacja CS powoduje wprawdzie wcześniejszy skurcz LA, jednak na tyle opóźnia skurcz RA, że często uniemożliwia prawidłowe dopełnienie RV. Najprawdopodobniej potwierdzeniem klinicznym echokardiograficznego zespołu stymulatorowego prawego serca jest brak ewidentnych korzyści antyarytmicznych stymulacji IAS w obserwacji długoterminowej [62, 66, 107]. W badaniach tych decyzję o dokładnym umiejscowieniu elektrody w obrębie IAS pozostawiano operatorowi, jednak w większości przypadków była ona umieszczana w dolnej części IAS tuż powyżej ujścia CS. Jedynie przybliżona ocena miejsca stymulacji w obrębie IAS jest niewątpliwym ograniczeniem wielu dotychczasowych prac, ponieważ stymulacja górnej i dolnej części IAS może się wiązać z odmiennymi konsekwencjami elektrycznymi i hemodynamicznymi.

Podczas zabiegu implantacji położenie elektrody przedsionkowej najczęściej potwierdza się za pomocą fluoroskopii oraz morfologii i czasu trwania załamka P w czasie stymulacji. Śródzabiegowa echokardiografia wewnątrzsercowa z rekonstrukcją trójwymiarową umożliwia dokładniejszą ocenę lokalizacji elektrody w obrębie IAS. Badacze z Rotterdamu wykazali przy wykorzystaniu tej techniki, że umieszczenie elektrody powyżej dołu owalnego skraca załamek P w większym stopniu niż jej lokalizacja poniżej dołu owalnego [127]. Miayzaki i wsp., stymulując tylną ścianę LA, identyfikowali najpierw miejsce najwcześniejszej aktywacji IAS, a następnie w tę okolicę wkreślali elektrodę przedsionkową [101]. Tak wyodrębnione miejsce stymulacji zapewniało prawidłową sekwencję skurczu przedsionków, bardziej fizjologiczny profil napełniania LV i wiązało się ze zmniejszeniem wymiaru LA w obserwacji 2-letniej. W najnowszych badaniach Yasuoka i wsp. w grupie 52 chorych z SSS i elektrodą przedsionkową implantowaną w RAA lub IAS potwierdzono, że stymulacja IAS zmniejsza

stopień dyssynchronii przedsionków, jednak ten korzystny efekt hemodynamiczny nie przekładał się na zmniejszenie częstości AF w obserwacji 2-letniej [142]. Analizę przeprowadzono za pomocą badania echokardiograficznego z oceną szybkości odkształcenia opartej na analizie dopplerowskiej, jednak autorzy nie określili dokładnie lokalizacji elektrody w obrębie IAS.

W badaniach własnych niekorzystne następstwa hemodynamiczne związane ze stymulacją CS nie ograniczały się jedynie do RA. W publikacji Pa 1 oceniano wpływ stymulacji dystalnej CS na profil napływu krwi z prawej górnej żyły płucnej. Stymulacja CS istotnie wydłużała czas wstecznego przepływu krwi po skurczu LA w żyłach płucnych, w porównaniu ze stymulacją RAA, a ponadto był on dłuższy niż czas fali dopełnienia LA na poziomie zastawki mitralnej. Wy tłumaczeniem tego zjawiska mogą być: 1) zmieniona sekwencja aktywacji przedsionków, 2) zmniejszony powrót żylny i/lub 3) podwyższone ciśnienie w LA. Opóźnienie skurczu RA podczas stymulacji CS może wpływać na wzajemną zależność między RV i LV (*interventricular dependence*). Skrócone dopełnienie RA, powodujące obniżenie napełniania RV, może prowadzić do zmniejszonego powrotu żylnego do LA, obniżenia ciśnienia w LA i wydłużenia czasu trwania fali wstecznego przepływu w żyłach płucnych. Fizjologicznie po skurczu LA następuje niewielki przepływ zwrotny w żyłach płucnych o czasie trwania krótszym niż na poziomie zastawki mitralnej. Wielkość przepływu zwrotnego w żyłach płucnych zależy od ciśnienia w LA przed jego skurczem i dodatkowo od ciśnienia generowanego podczas jego skurczu. Według Appleton i wsp. fizjologicznie czas trwania fali dopełnienia LA na poziomie zastawki mitralnej jest dłuższy od czasu wstecznego przepływu w żyłach płucnych, natomiast odwrócenie tej sekwencji o ponad 20 ms może wskazywać na podwyższenie ciśnienia końcoworozkurczowego w LV [9]. W publikacji Pa 1 różnica tych czasów wynosiła -20 ± 44 ms, więc przynajmniej u części chorych fizjologia skurczu LA była zaburzona. Analizując to zagadnienie w kontekście publikacji z 2009 roku dotyczącej echokardiograficznego zespołu stymulatorowego prawego serca [Pa 3], wydłużenie czasu przepływu zwrotnego w żyłach płucnych podczas stymulacji CS należy raczej wiązać ze zmniejszonym napełnianiem RV oraz powrotem żylnym do LA.

Okazuje się jednak, że stymulacja niektórych regionów w przedsionkach wiąże się z jeszcze gorszymi konsekwencjami hemodynamicznymi od RAA. W pracach Van Campen i wsp. sprzed blisko 10 lat wykazano, że u chorych ze standardowym rozrusznikiem DDD stymulacja wolnej ściany RA obniża rzut serca oraz falę A dopełnienia LA w porównaniu ze stymulacją RAA [134].

4.2.2. Wielomiejscowa stymulacja przedsionków

W załączonych publikacjach autorskich analizowano szczegółowo efekty hemodynamiczne trzech rodzajów wielomiejscowej stymulacji przedsionków:

- 1) stymulacji RAA i dystalnego odcinka CS (RAA + CSd) – Pa 1;
- 2) stymulacji RAA i okolicy ujścia lub proksymalnej CS (RAA + CSp) – Pa 2;
- 3) stymulacji okolicy BB i proksymalnej CS (BB + CSp) – Pa 2, Pa 3.

Stymulację wielomiejscową przedsionków stosowano jedynie u chorych z SSS i wydłużonym czasem trwania załamka P. Podczas stymulacji RAA + CSp, w porównaniu z BB + CSp, zaobserwowano szybszy skurcz ściany bocznej LA, natomiast podczas stymulacji BB + CSp czas EMD wszystkich ścian przedsionków był porównywalny i nieznacznie krótszy niż podczas stymulacji RAA + CSp. W przeciwieństwie do stymulacji w okolicy BB, podczas stymulacji wielomiejscowej nie była zachowana sekwencja skurczu przedsionków. Ponadto, wszystkie rodzaje stymulacji wielomiejscowej prowadziły do wcześniejszego skurczu LA i w konsekwencji następował prawie jednoczesny skurcz RA i LA.

U chorych z SSS i zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach zarówno stymulacja RAA + CSp, jak i BB + CSp przywracały prawidłową synchronię międzyprzedsionkową oraz synchronię LA, natomiast nie wpływały na synchronię skurczu w obrębie RA.

Natomiast porównując stymulację wielo- i jednomiejscową w zakresie parametrów dopplerowskich oceniających przepływ krwi, nie zaobserwowano istotnych różnic między stymulacją BB + CSp i stymulacją BB. Ponadto, jak już wspomniano, profil napełniania RV istotnie różnił się między stymulacją BB + CSp oraz jednomiejscową stymulacją CS, na niekorzyść tej ostatniej.

Dotychczas niewiele jest prac oceniających efekt hemodynamiczny wielomiejscowej stymulacji przedsionków. Jedynym badaniem porównującym jej dwa rodzaje, a mianowicie RAA + CSp i BB + CSp jest praca naszej grupy badaczy [90]. Było to badanie w grupie prawie 60 chorych z klasycznymi wskazaniami do implantacji stymulatora z powodu SSS, z napadami AF i wydłużonym czasem trwania załamka P. Porównanie wykazało, że umiejscowienie jednej z elektrod w okolicy BB, zamiast w RAA, prowadzi do skrócenia czasów EMD we wszystkich ścianach przedsionków oprócz ściany bocznej LA, dzięki czemu następuje wcześniejszy skurcz LA. Stymulacja BB + CSp prowadziła do większego przyspieszenia fali A dopełnienia LA niż stymulacja RAA + CSp, ale jednocześnie częściej wiązała się z odwróceniem sekwencji skurczu przedsionków. Synchronia skurczu LA oceniana metodą tkankowej

echokardiografii dopplerowskiej była większa podczas stymulacji BB + CSp, nie różniła się natomiast synchronia skurczu RA ani regionalna synchronia międzyprzedsionkowa. Rodzaj stymulacji nie wpływał na rzut serca ani na wskaźnik wydolności mięśnia sercowego. Również porównując profil napływu krwi z żył płucnych oraz różnice czasowe fali A wstecznego przepływu w żyłach płucnych i napełniania LV, nie stwierdzono różnic między stymulacją RAA + CSp i BB + CSp.

Uzyskane wyniki potwierdzają założenia teoretyczne nowej metody wielomiejscowej stymulacji przedsionków opartej na podwójnej resynchronizacji LA. Umieszczenie jednej z elektrod w okolicy BB, zamiast w RAA, przynosi bardziej efektywną resynchronizację skurczu LA, co jest wynikiem pobudzenia LA z dwóch miejsc. Należy podkreślić, że stymulacja z okolicy BB, w przeciwieństwie do CS, zapewnia prawidłowy (z góry do dołu) przebieg depolaryzacji przedsionków.

W literaturze zwraca uwagę brak badań z obserwacją długoterminową na temat wpływu wielomiejscowej stymulacji przedsionków na hemodynamikę serca. Stąd znaczenie pracy Prakasha i wsp. [112], którzy u 79 chorych z napadowym AF i wskazaniami do implantacji rozrusznika DDD z powodu bradykardii porównywali 6-miesięczny okres dwumiejscowej stymulacji RA ze stymulacją HRA oraz z okresem kontrolnym bez stymulacji (badanie typu *cross-over*). U wszystkich pacjentów, oprócz 2 elektrod przedsionkowych, implantowano także elektrodę do koniuszka RV. Stymulacja HRA, w porównaniu z okresem kontrolnym, prowadziła do powiększenia wymiaru skurczowego i obniżenia frakcji wyrzutowej LV, natomiast dwumiejscowa stymulacja RA nie tylko nie pogarszała funkcji skurczowej LV, ale również wiązała się z poprawą funkcji LA: odnotowano wzrost prędkości i wydłużenie czasu deceleracji fali A. Ci sami autorzy, obserwując większą grupę pacjentów, wykazali, że dwumiejscowa stymulacja RA zmniejszała częstość AF w stosunku do okresu kontrolnego [119]. Wyniki tych prac należy przy tym interpretować w kontekście niekorzystnego wpływu stymulacji RV, ponieważ zarówno podczas stymulacji HRA, jak i dwumiejscowej stymulacji RA odsetek stymulacji RV wynosił około 90%. Wskazują one na „ochronny” wpływ wielomiejscowej stymulacji przedsionków na funkcję LV i LA u chorych z układem DDD.

Większość badań dotyczy wpływu wielomiejscowej stymulacji przedsionków w warunkach „na ostro”. Doi i wsp. porównywali konsekwencje stymulacji jednomiejscowej z HRA, dystalnej CS oraz stymulacji dwuprzedsionkowej u 20 chorych z tradycyjnym stymulatorem DDD [47]. W rejestracji dopplerowskiej stymulacja dwuprzedsionkowa przyspieszała skurcz LA oraz podwyższała napełnianie LV dzięki wydłużeniu czasu napływu mitralnego i zwiększeniu prędkości fali A dopełnienia LA. Stopień poprawy hemodynamiki skurczu był większy

u chorych z bardziej nasilonymi zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach. Stymulacja dwuprzedSIONkowa, w porównaniu z jednomiejscową stymulacją HRA lub dystalnej CS, wiązała się z wyższym rzutem serca oraz niższym ciśnieniem zaklinowania w ocenie inwazyjnej. Kolejni badacze, obserwując niewielką liczebnie grupę pacjentów (7 chorych) z SSS, napadowym AF i stymulatorem DDD, wykazali korzystniejsze parametry hemodynamiczne podczas stymulacji dwuprzedSIONkowej w porównaniu z tradycyjną stymulacją RAA: wyższy rzut serca i przyspieszenie skurczu LA. W tym badaniu stymulacja RAA opóźniała skurcz i prowadziła do „obciążenia” fali dopełnienia LA [96]. W kolejnej pracy ci sami autorzy zwrócili uwagę na przywrócenie regionalnej synchronii skurczu przedsionków podczas stymulacji dwuprzedSIONkowej, oceniając odkształcenie metodą dopplerowską [95].

4.3. Zależność między czasem trwania załamka P i przedSIONkowym sprzężeniem elektromechanicznym

Jak wiadomo, szerokość zespołu QRS jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u chorych z niewydolnością serca i ta wiedza przyczyniła się do wprowadzenia, a następnie gwałtownego rozwoju terapii za pomocą CRT. Zaowocowało to trwającymi od kilkunastu lat badaniami analizującymi wzajemną korelację między zjawiskami elektrycznymi i mechanicznymi w okresie skurczu komór. Natomiast jak dotąd jedynie nieliczne badania dotyczą zależności między czasem trwania załamka P i synchronią skurczu przedsionków. Jednak i to zagadnienie budzi coraz większe zainteresowanie w ostatnich latach. Jak wspomniano, wyniki najnowszych badań wskazują, że wydłużenie czasu EMD na ścianie bocznej LA oraz dyssynchronia skurczu przedsionków podczas SR, oceniane w badaniu echokardiograficznym, są niezależnymi czynnikami prognostycznymi rozwoju AF [8, 31, 44, 117, 118]. W kontekście wyników prac bardzo ważna wydaje się ocena związku między zjawiskami elektrycznymi i mechanicznymi w okresie depolaryzacji i skurczu przedsionków podczas różnych rodzajów stymulacji przedSIONkowej. Należy podkreślić, że publikacja autorska Pa 4, w której analizowano zależność między czasem trwania załamka P i zjawiskami elektromechanicznymi w przedSIONkach podczas różnych rodzajów stymulacji przedSIONkowej, jest jedyną tego rodzaju w literaturze światowej. W innych doniesieniach analizowano to powiązanie, ale u osób bez stymulacji serca.

U wszystkich pacjentów z SSS czas trwania załamka P był wydłużony podczas SR. Wynikało to z założeń teoretycznych zaplanowanych badań, a mianowicie, że efekt antyarytmiczny stymulacji przedsionkowej powinien być największy u chorych z zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach. Stymulacja RAA nasilała wydłużenie czasu trwania załamka P w stosunku do SR, natomiast stymulacja wielomiejscowa, zarówno w konfiguracji RAA + CS, jak i BB + CS, skracała ten czas. Stymulacja jednomiejscowa w okolicy BB oraz proksymalnej CS nie zmieniały długości załamka P w porównaniu z SR.

W wynikach badań własnych szczególnie interesujące są obserwacje, że jednomiejscowa stymulacja w okolicy BB, pomimo braku istotnego skrócenia długości załamka P, była hemodynamicznie porównywalna z wielomiejscową stymulacją przedsionków. Wyniki te uzyskano niewątpliwie dzięki zastosowaniu badania echokardiograficznego, zwłaszcza tkankowej echokardiografii dopplerowskiej i przewadze tej techniki nad tradycyjną oceną EKG. Niemniej jednak powiązania między czasem trwania załamka P i zjawiskami elektromechanicznymi w sercu są ważne z punktu widzenia praktycznego, ponieważ analiza EKG wciąż pozostaje pierwszoplanową metodą weryfikacji prawidłowego położenia elektrody przedsionkowej w warunkach sali operacyjnej.

Jednoczynnikowa analiza korelacji między zjawiskami elektrycznymi i mechanicznymi występującymi podczas depolaryzacji oraz skurczu przedsionków, w czasie wszystkich rodzajów stymulacji przedsionkowej, ocenianymi łącznie, wykazała istotną zależność między czasem trwania załamka P i czasami EMD we wszystkich ścianach przedsionków, a także pochodnymi EMD, dyssynchronią międzyprzedsionkową i w obrębie LA. Najsilniejszą korelację wykazano między czasem trwania załamka P i czasem EMD w obrębie ściany bocznej LA ($r = 0,47$; $p < 0,001$) oraz najdłuższym zmierzonym czasem EMD w obrębie przedsionków ($r = 0,53$; $p < 0,001$). Natomiast w analizie wieloczynnikowej jedynie czas EMD ściany bocznej LA był niezależnym czynnikiem predykcyjnym długości załamka P ($R^2 = 0,27$; $p < 0,001$).

Analizowano również zależność między czasem trwania załamka P i zjawiskami elektromechanicznymi podczas SR oraz podczas każdego badanego rodzaju stymulacji przedsionków. W przypadku SR jedynie w analizie jednoczynnikowej stwierdzono związek między czasem trwania załamka P i najdłuższym EMD, a także odchyleniem standardowym EMD oraz dyssynchronią międzyprzedsionkową. Podczas stymulacji RAA czas trwania załamka P korelował z czasem EMD we wszystkich ścianach LA, ze wszystkimi pochodnymi EMD, dyssynchronią międzyprzedsionkową i w obrębie LA, przy tym najsilniejszą korelację zaobserwowano między długością załamka P i dyssynchronią międzyprzedsionkową ($r = 0,69$;

$p < 0,001$). Z kolei podczas stymulacji okolicy BB stwierdzono dodatnią korelację między czasem trwania załamka P i czasem EMD we wszystkich ścianach przedsionków ($r \sim 0,5$; $p < 0,05$), a także najdłuższym i średnim czasem EMD. Natomiast w czasie stymulacji CS odnotowano jedynie słabą korelację między długością załamka P i czasem EMD w obrębie IAS oraz średnim czasem EMD. Zwraca uwagę fakt, że ani podczas stymulacji RAA + CS, ani BB + CS nie stwierdzono korelacji między czasem trwania załamka P i analizowanymi parametrami elektromechanicznymi.

Jednymi z pierwszych badaczy, którzy zainteresowali się korelacją między załamkiem P i zjawiskami elektromechanicznymi w sercu, byli Barletta i wsp. [18]. Autorzy powiązali kierunek załamka P w wektokardiografii z globalną dyssynchronią międzyprzedsionkową ocenianą w badaniu echokardiograficznym i wykazali, że nawet u osób zdrowych miejsce i kierunek aktywacji przedsionków w istotny sposób wpływają na mechanikę ich skurczu. Badacze przeprowadzili analizę wektokardiograficzną u 66 zdrowych osób i mierzyli dyssynchronię międzyprzedsionkową, definiowaną jako różnica między początkiem fali dopełnienia przedsionkowego napływu trójdzielnego i mitralnego. Dyssynchronia międzyprzedsionkowa korelowała z odstępem RR i PR. Autorzy wyodrębnili 3 rodzaje pętli załamka P w płaszczyźnie horyzontalnej wektokardiografii: typową przednio-tylną, rzadziej występującą – przednią i najrzadszą – tylną. Powiązali kierunek załamka P w wektokardiografii z dyssynchronią międzyprzedsionkową – zauważyli, że stopień dyssynchronii międzyprzedsionkowej był mniejszy u osób z przednim i tylnym rodzajem pętli załamka P niż u osób z typowym przednio-tylnym typem tej pętli. Autorzy tłumaczyli różnice w sekwencji skurczu przedsionków między badanymi ochotnikami zmiennością umiejscowienia źródła aktywacji w obrębie przedsionków. Według Boineau i wsp. lokalizacja węzła zatokowego nie u wszystkich jest jednakowa, a dodatkowo u jednej osoby może występować kilka fizjologicznych rozruszników przedsionkowych [28]. Dokładna lokalizacja rozrusznika zmienia się w zależności od napięcia układu współczulnego, a wraz z nią morfologia i czas trwania załamka P. W cytowanym badaniu Barletty i wsp. [18] po raz pierwszy przedstawiono zależność między lokalizacją i kierunkiem depolaryzacji przedsionków ocenianą na podstawie wektokardiografii a sekwencją skurczu przedsionków w badaniu echokardiograficznym u osób zdrowych.

Natomiast inne badania oceniają zależności między długością załamka P i pośrednimi echokardiograficznymi wykładnikami czasu całkowitej aktywacji przedsionków, a nie dyssynchronii przedsionkowej. Długość załamka P zależy przede wszystkim od czasu przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego, ale również od wielkości i ciśnienia w przedsionkach. Wydłużony czas trwania załamka P jest znanym od lat markerem podwyższonego ryzyka

tachyarytmii nadkomorowych. Najdokładniejszy pomiar długości załamka P odpowiadający czasowi całkowitej aktywacji przedsionków uzyskuje się z analizy EKG wysokiego wzmocnienia. W chwili obecnej parametr ten jest uważany za jeden z najsilniejszych czynników predykcyjnych AF [39, 116]. Jednak z uwagi na specjalistyczną aparaturę i czasochłonność badanie to jest rzadko wykorzystywane w praktyce klinicznej. Merckx i wsp. oceniali zależność między czasem trwania załamka P zmierzonym w EKG wysokiego wzmocnienia a parametrami echokardiograficznymi [98]. W tym badaniu wszystkie parametry echokardiograficzne pośrednio oceniające czas całkowitej aktywacji przedsionków korelowały z uśrednionym czasem załamka P. Wykazano bardzo wysoką korelację między czasem trwania załamka P wysokiego wzmocnienia i czasem od początku załamka P w EKG do początku i do szczytu fali A' na ścianie bocznej LA, rejestrowanej za pomocą tkankowej echokardiografii dopplerowskiej. Autorzy podkreślili, że pomiar tego parametru wydłużał czas rutynowego badania echokardiograficznego jedynie o 1,5 minuty. Nie stwierdzono natomiast zależności między długością załamka P i takimi tradycyjnymi parametrami echokardiograficznymi, jak wielkość LA, RA lub całkowity wymiar obydwu przedsionków.

Podsumowując, pośredni pomiar IACT jest w badaniu echokardiograficznym bardzo prostym do oceny, a przy tym dostarczającym przydatnych klinicznie informacji parametrem. W badaniach własnych stwierdzono korelację między długością załamka P i zjawiskami elektromechanicznymi w przedsionkach, jednak zależność ta była specyficzna dla każdego typu stymulacji przedsionkowej, co należy łączyć z odmiennym torem depolaryzacji związanym z umiejscowieniem elektrod.

4.4. Implikacje kliniczne

Wyniki przeprowadzonych badań własnych, wskazujące na porównywalny efekt hemodynamiczny jednomiejscowej stymulacji z okolicy BB oraz stymulacji wielomiejscowej przedsionków, mają bardzo istotne znaczenie kliniczne. Implantacja jednej, zamiast dwóch elektrod przedsionkowych, wiąże się ze skróceniem czasu zabiegu oraz mniejszym ryzykiem powikłań w obserwacji odległej, przy zapewnieniu podobnych korzyści hemodynamicznych. Z tego względu dopiero w przypadku trudności technicznych z lokalizacją elektrody w okolicy BB należy rozważyć implantację 2 elektrod do RAA i CS.

W badanej populacji chorych z SSS średni wymiar LA nieznacznie przekraczał górną granicę normy (40 ± 6 ms), stwierdzono umiarkowane zaburzenia przewodzenia w przedsionkach (średni czas trwania załamka P 141 ± 15 ms), a stymulacja w regionie BB przywracała prawidłową synchronię skurczu przedsionków. Nie można jednak wykluczyć, że u chorych z bardziej nasilonymi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowego, a zwłaszcza z całkowitym blokiem międzyprzedsionkowym w obrębie BB, jedynie stymulacja wielomiejscowa będzie w stanie zresynchronizować skurcz przedsionków.

Wyniki cyklu publikacji podkreślają niekorzystny efekt hemodynamiczny jednomiejscowej stymulacji RAA, prowadzącej do nasilenia zaburzeń przewodzenia w przedsionkach. Jest to szczególnie istotne u pacjentów z niewydolnością serca kwalifikowanych do leczenia za pomocą CRT. W tej grupie chorych często stwierdza się wydłużenie IACT, co może prowadzić do „obciążenia” fali dopełnienia przedsionkowego podczas stymulacji RAA, zwłaszcza przy zachowanym natywnym przewodzeniu AV. Nasilone zaburzenia przewodzenia przedsionkowego podczas stymulacji RAA mogą uniemożliwiać ustawienie optymalnego AVD u tych chorych.

Natomiast u chorych z SSS i wydłużonym IACT szczególnie korzystna jest stymulacja z okolicy BB, która przywraca synchronię skurczu przedsionków. W badanej grupie chorych funkcja skurczowa LV była zachowana, jednak najprawdopodobniej również u osób kwalifikowanych do CRT implantacja elektrody przedsionkowej w okolicy BB, zamiast w RAA, zmniejszałaby następstwa zaburzeń przewodzenia w przedsionkach i zapewniłaby prawidłowe mechaniczne opóźnienie między LA i LV. U chorych z CRT, w przeciwieństwie do stymulacji RAA prowadzącej do zwiększenia częstości arytmii przedsionkowych, stymulacja w rejonie BB, która nie prowadzi do wydłużenia IACT, zapewniałaby synchronię między LA i LV, nie podwyższałaby ciśnienia w LA i najprawdopodobniej nie nasilałaby arytmii przedsionkowej. Obserwacja ta wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych, w populacji leczonej CRT.

Należy podkreślić, że w czasie wielomiejscowej stymulacji przedsionków ocenę przeprowadzono przy opóźnieniu stymulacji między elektrodami równym 15 ms (opóźnienie elektrody CS w stosunku do elektrody RAA lub BB). Czas ten wybrano empirycznie, kierując się wartościami fizjologicznego opóźnienia międzyprzedsionkowego, które wynosi około 20 ms [115, 139, 144]. Być może inne zaprogramowanie opóźnienia międzyprzedsionkowego (funkcji dostępnej w stymulatorach dedykowanych do wielomiejscowej stymulacji przedsionków, np. Logos LA firmy Biotronik) umożliwiłoby uzyskanie również fizjologicznej sekwencji aktywacji przedsionków. Z uwagi na ograniczone możliwości programowania tego para-

metru w modelach stymulatorów implantowanych u badanych pacjentów nie oceniano wpływu opóźnienia międzyprzedsionkowego na sekwencję i synchronię skurczu przedsionków. Jednak uzyskane wyniki mogą stanowić wskazówkę do dalszych badań nad tym zagadnieniem, w tym nad optymalizacją czasu opóźnienia międzyprzedsionkowego.

Wyniki badań własnych wskazują, że czas trwania załamka P podczas stymulacji przedsionkowej koreluje z czasem EMD ocenianym w badaniu echokardiograficznym, zwłaszcza jeśli kierunek aktywacji przedsionków przebiega od RA do LA. Przy tym, w przypadku wielomiejscowej stymulacji przedsionków lub stymulacji IAS echokardiografia tkankowa dokładniej obrazuje zjawiska elektromechaniczne w przedsionkach niż EKG. Lokalizacja elektrody oraz kierunek depolaryzacji przedsionków determinują czas trwania załamka P podczas stymulacji. Stanowi on przede wszystkim odzwierciedlenie najdłuższego czasu EMD w przedsionkach. Trzeba podkreślić, że metody uzupełniają się wzajemnie i mogą być pomocne w celu identyfikacji najkorzystniejszego miejsca i rodzaju stymulacji przedsionkowej u danego pacjenta.

Wprawdzie w badaniach własnych nie wykazano przewagi efektu antyarytmicznego stymulacji BB nad RAA w obserwacji długoterminowej, jednak obejmowały one nieliczną grupę chorych. Planowana jest kontynuacja badania z udziałem większej liczby pacjentów. Należy przy tym podkreślić, że w obserwacji długoterminowej w grupie ze stymulacją BB, w przeciwieństwie do RAA, synchronia skurczu przedsionków pozostawała zachowana.

4.5. Metodyka echokardiograficzna

Jak już wspomniano, dotychczas nie ustalono optymalnej techniki echokardiograficznej do oceny funkcji mechanicznej przedsionków, a zwłaszcza do analizy zjawisk czasowych w ich obrębie. W badaniach własnych wykorzystano technikę spektralnej tkankowej echokardiografii dopplerowskiej. Bramkę o szerokości 6 mm umieszczano w środkowych segmentach ścian przedsionków. Zwracano baczną uwagę, aby kierunek ruchu ściany przedsionka i wiązki ultradźwiękowej był równoległy, a pole próbki dopplerowskiej nie wychodziło poza granicę wsierdzia. Rejestrację wykonywano pod koniec fazy wydechu i uśredniano kilka kolejnych pomiarów. Analizę przedsionkowego czasu EMD w badaniach własnych wykonywano w obrębie trzech ścian LA, IAS oraz na ścianie bocznej RA, a nie jak w dotychczas opublikowanych pracach – jedynie w zakresie bocznych ścian przedsionków i IAS [95, 139].

Podejście to zapewniało bardziej szczegółową analizę synchronii i sekwencji skurczu w obrębie LA. Przeprowadzono również analizę powtarzalności pomiarów czasu EMD w różnych ścianach przedsionków u 20 kolejnych pacjentów, która wykazała niską wartość współczynnika zmienności badanego parametru [Pa 4].

Teoretycznym ograniczeniem zastosowania techniki spektralnej tkankowej echokardiografii dopplerowskiej, zamiast analizy znakowanej kolorem, jest niejednoczesna rejestracja zapisu i potencjalny wpływ zmiennej częstości akcji serca na uzyskane wyniki. Należy jednak podkreślić, że zdecydowaną większość rejestracji wykonywano przy jednakowej częstości rytmu serca wynikającej ze stałej częstości stymulacji przedsionkowej u danego pacjenta. Wykonano również rejestrację dopplerowską znakowaną kolorem w obrębie ścian przedsionków, jednak taka analiza okazała się mniej przydatna, ponieważ bardzo często konieczna była ekstrapolacja początku fali A' do linii zerowej. Przewagą metody spektralnej nad analizą znakowaną kolorem jest ponadto jej wyższą rozdzielczość czasowa.

4.6. Podsumowanie

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych oceniających efekt antyarytmiczny stymulacji przedsionkowej u chorych z SSS i napadami AF są niejednoznaczne. Wydaje się, że antyarytmiczna skuteczność stymulacji jest największa u pacjentów z bradykardią i wydłużeniem IACT. Jak dotąd nie wskazano najkorzystniejszego miejsca stymulacji przedsionkowej, ani nie wykazano wyższości stymulacji wielo- nad jednomiejscową. Natomiast zaobserwowano, że wielomiejscowa stymulacja przedsionków skraca, natomiast stymulacja RAA wydłuża czas trwania załamka P.

Zdecydowana większość prac dotyczy wpływu stymulacji przedsionkowej na parametry elektryczne przedsionków, natomiast wciąż nie do końca poznany jest jej mechanizm antyarytmiczny. Dotychczas jedynie nieliczne badania, przeprowadzone w małych grupach pacjentów, dotyczyły wpływu różnych rodzajów stymulacji na hemodynamikę skurczu serca. Tymczasem prawidłowa synchronia skurczu przedsionków może poprawiać ich funkcję mechaniczną i przekładać się na korzystny długoterminowy remodeling przedsionków związany ze stymulacją, a w konsekwencji na jej efekt antyarytmiczny.

Załączony cykl publikacji zawiera dogłębną analizę zagadnienia wpływu różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej na sekwencję i synchronię skurczu przedsionków, globalny

efekt hemodynamiczny oraz ocenę związku między czasem trwania załamka P i sprzężeniem elektromechanicznym przedsionków. Autorka jako pierwsza opracowała metodykę badania sekwencji skurczu przedsionków za pomocą tkankowej echokardiografii dopplerowskiej. Również jako pierwsza zwróciła uwagę na niekorzystne hemodynamiczne konsekwencje stymulacji CS, prowadzącej do echokardiograficznego zespołu stymulatorowego prawego serca. Pionierskie są obserwacje dotyczące porównywalnego wpływu na synchronię skurczu przedsionków oraz na hemodynamikę jednomiejscowej stymulacji w regionie BB oraz wielomiejscowej stymulacji przedsionków. Do chwili obecnej nie było opracowań na temat zależności między parametrami elektrokardiograficznymi i zjawiskami mechanicznymi zachodzącymi w przedsionkach podczas różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej.

Badana grupa jest bardzo jednorodna, dobrana pod kątem potencjalnie największej skuteczności antyarytmicznej stymulacji przedsionkowej. U wszystkich pacjentów z SSS występowały wskazania do stałej stymulacji serca z powodu bradykardii zatokowej, a u większości czas trwania załamka P w EKG był wydłużony. Ten ostatni parametr wyodrębnia chorych, u których najbardziej prawdopodobnym mechanizmem inicjującym i podtrzymującym AF jest wydłużenie IACT. Dlatego właśnie w tej grupie skróceniu IACT oraz poprawie synchronii skurczu przedsionków, uzyskanym za pomocą stymulacji przedsionkowej, może towarzyszyć największy efekt antyarytmiczny. Wobec niewystępowania zaburzeń przewodzenia AV u badanych pacjentów możliwa była ocena efektu tylko stymulacji przedsionkowej. Bowiem w przypadku jednoczesnej stymulacji komorowej stosowane opóźnienie AV mogłoby wpływać na uzyskane wyniki.

Jak dotąd w literaturze nie było opisanych badań nad sekwencją skurczu przedsionków podczas różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej. Zwraca więc uwagę fakt, że publikacja autorska Pa 2 jest jedyną tego rodzaju w piśmiennictwie światowym. Istniały tylko pojedyncze doniesienia analizujące synchronię skurczu przedsionków, jednak stosowano w nich inną technikę badawczą niż w załączonym cyklu publikacji. Warto również podkreślić, że w celu oceny fizjologicznej sekwencji i synchronii skurczu przedsionków, rejestrowanej za pomocą tkankowej echokardiografii dopplerowskiej metodą spektralną, przebadano również populację osób zdrowych.

Obserwacje nad synchronią skurczu przedsionków oraz hemodynamiką serca podczas różnych rodzajów stymulacji przedsionkowej zapoczątkowały polskie wieloośrodkowe randomizowane badanie BARAF, którego celem jest porównanie efektu antyarytmicznego jednomiejscowej stymulacji RAA i BB u pacjentów z SSS, napadami AF i wskazaniem do stałej stymulacji serca. Jak dotąd roczny okres obserwacji zakończył się u niewielkiej liczby cho-

rych, stąd w sposób jednoznaczny nie udało się jeszcze udowodnić przewagi, pod względem efektu antyarytmicznego, lokalizacji elektrody przedsionkowej w okolicy BB. Synchronia skurczu przedsionków pozostaje jednak zdecydowanie wyższa u tych pacjentów w obserwacji 12-miesięcznej, a wszystkie oceniane parametry kliniczne oraz dane uzyskane z pamięci stymulatora przemawiają na korzyść lokalizacji elektrody przedsionkowej w okolicy BB. Dalsze badania kliniczne przeprowadzone w liczniejszej grupie chorych leczonych elektroterapią serca wykażą jednoznacznie, czy rzeczywiście większa synchronia skurczu przedsionków przekłada się na efekt antyarytmiczny.

5. WNIOSKI

1. Lokalizacja oraz liczba miejsc stymulacji przedsionków wpływają istotnie na sekwencję i synchronię skurczu przedsionków. Badanie echokardiograficzne z zastosowaniem tkankowej echokardiografii dopplerowskiej metodą spektralną jest szczególnie przydatną techniką do oceny i analizy tego zagadnienia.
2. Stymulacja RAA powoduje wydłużenie czasu przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego. U niektórych chorych mechanizm ten prowadzi do „obciążenia” fali dopełnienia LA. Zjawisko to może uniemożliwić ustawienie optymalnych hemodynamicznie parametrów stymulacji i sprzyjać progresji AF.
3. Efekt hemodynamiczny jednomiejscowej stymulacji okolicy BB jest porównywalny z wielomiejscową stymulacją przedsionków u chorych z SSS i zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach oraz zdecydowanie korzystniejszy od jednomiejscowej stymulacji RAA lub CS:
 - Jednomiejscowa stymulacja w regionie BB resynchronizuje skurcz przedsionków, a ponadto zapewnia sekwencję skurczu przedsionków zbliżoną do fizjologicznej,
 - Stymulacja CS nie zmniejsza dyssynchronii międzyprzedsionkowej, natomiast prowadzi do powstania dyssynchronii RA, zmienia sekwencję skurczu przedsionków z fizjologicznej: prawo-lewej na lewo-prawą oraz może prowadzić do „obciążenia” skurczu RA. Konsekwencją tych zmian jest echokardiograficzny zespół stymulatorowy prawego serca. Niekorzystny efekt hemodynamiczny jest bardziej nasilony podczas stymulacji dystalnej niż proksymalnej CS,
 - Wielomiejscowa stymulacja przedsionków, zarówno o konfiguracji RAA + CS, jak i BB + CS resynchronizuje skurcz przedsionków u pacjentów z SSS i wyjściowymi zaburzeniami przewodzenia w przedsionkach.
4. U pacjentów z SSS, napadami AF i wskazaniami do elektroterapii serca stymulacja BB, w porównaniu z RAA, zapewnia synchronię skurczu przedsionków oraz wpływa korzystnie na funkcję i wielkość RA w obserwacji rocznej. Nie udowodniono jednoznacznie wyższego potencjału antyarytmicznego stymulacji BB.
5. Czas trwania załamka P stanowi odzwierciedlenie przedsionkowego sprzężenia elektromechanicznego. Zależność między czasem trwania załamka P i czasem EMD oraz dyssynchronią skurczu przedsionków jest specyficzna dla miejsca i rodzaju stymulacji przedsionkowej.

6. PIŚMIENNICTWO

1. Abe Y., Fukunami M., Yamada T., Ohmori M., Shimonagata T., Kumagai K., Kim J., Sanada S., Hori M., Hoki N.: Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography: a prospective study. *Circulation* 1997; 96, 2612.
2. Adelstein E., Saba S.: Right atrial pacing and the risk of postimplant atrial fibrillation in cardiac resynchronization therapy recipients. *Am. Heart J.* 2008,155, 94-99.
3. Agarwal Y.K., Aronow W.S., Levy J.A., Spodick D.H.: Association of interatrial block with development of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2003, 91, 882.
4. Albertsen A.E., Nielsen J.C., Poulsen S.H., Mortensen P.T., Pedersen A.K., Hansen P.S., Jensen H.K., Egeblad H.: DDD(R)-pacing, but not AAI(R)-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: tissue-Doppler and 3D echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison. *Euro-pace* 2008,10, 127-133.
5. Allesie M.A., Bonke F.I., Schopman F.J.: Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ. Res.* 1977, 41, 9.
6. Andersen H.R., Nielsen J.C., Thomsen P.E., Thuesen L., Mortensen P.T., Vesterlund T., Pedersen A.K.: Long term follow-up of patients from a randomized trial of atrial vs. ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997, 350,1210-1216.
7. Andersen H.R., Thuesen L., Bagger J.P., Vesterlund T., Thomsen P.E.: Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet.* 1994, 344, 1523-1528.
8. Antoni M.L., Bertini M., Atary J.Z., Delgado V., ten Brinke E.A., Boersma E., Holman E.R., van der Wall E.E., Schalij M.J., Bax J.J., van de Veire N.R.: Predictive value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging for the development of new-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction. *Am J. Cardiol.* 2010, 106, 198-203.
9. Appleton C.P., Galloway J.M., Gonzalez M.S., Gaballa M., Basnight M.A.: Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult cardiac patients: Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in the duration of pulmonary venous and mitral flow velocities at atrial contraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993, 22,1972-1982.

10. Ariyarajah V., Kranis M., Apiyasawat S., Spodick D.H.: Potential factors that affect electrocardiographic progression of interatrial block. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2007,12, 21
11. Ariyarajah V., Puri P., Apiyasawat S., Spodick D.H.: Interatrial block: a novel risk factor for embolic stroke? *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2007, 12, 15
12. Ariyarajah V., Puri P., Spodick D.H.: Clinician underappreciation of interatrial block in a general hospital population. *Cardiology* 2005, 104, 193-195.
13. Attuel P., Pellerin D., Mugica J., Coumel P.: DDD pacing: an effective treatment modality for recurrent atrial arrhythmias. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1988, 11, 1647-1654.
14. Ausubel K., Klementowicz P., Furman S.: Interatrial conduction during cardiac pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1986, 9, 1026-1031.
15. Bachmann G.: The inter-auricular time interval. *Am. Physiol.* 1916, 41, 309-320.
16. Bailin S.J., Adler S., Giudici M.: Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmann's bundle: Results of a multi-center randomized trial. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001, 12, 912-917.
17. Bailin S.J., Machado C., Nshah E., Worley S, Kremers M, Bailey JR, Hildebrand L.: Bachmann's bundle versus right atrial appendage capture. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003, 26, 264-267.
18. Barletta G., del Bene R., Fantini F.: The normal sequence of right and left atrial contraction. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2001, 6, 222-228.
19. Barold S.S.: Repetitive reentrant and non-reentrant ventriculoatrial synchrony in dual-chamber pacing. *Clin. Cardiol.* 1991, 14, 745-763.
20. Bayes de Luna A., Fort de Ribot R., Trilla E., Julia J., Garcia J., Sadurni J., Riba J., Sagues F.: Electrocardiographic and vectorcardiographic study of interatrial conduction disturbances with left atrial retrograde activation. *J. Electrocardiology* 1985, 18, 1-14.
21. Bayes de Luna A., Guindo J., Vinolas X., Martinez-Rubio A., Oter R., Bayés-Genís A.: Third-degree interatrial block and supraventricular tachyarrhythmias. *Europace* 1999, 1, 43-46.
22. Becker R., Senges J.C., Bauer A., Schreiner K.D., Voss F., Kuebler W., Schoels W.: Suppression of atrial fibrillation by multisite and septal pacing in a novel experimental model. *Cardiovasc. Res.* 2002, 54, 476.
23. Belham M.R., Gill J., Gammage M.D., Holt P.M.: The electro-mechanical effects of pacing at different sites within the right atrium. *Europace.* 2002, 4, 431-437.

24. Benjamin E.J., Levy D., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Kannel W.B., Levy D.: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995, 25, 230A.
25. Bennett D.H.: Comparison of the acute effects of pacing the atrial septum, right atrial appendage, coronary sinus os, and the latter two sites simultaneously on the duration of atrial activation. *Heart* 2000, 84,193-196.
26. Bland J.M., Altman D.G.: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements. *Lancet* 1986, 1, 307-310.
27. Bleeker G.B., SchaliJ M.J., Molhoek S.G., Verwey H.F., Holman E.R., Boersma E., Steendijk P., van der Wall E.E., Bax J.J.: Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004,15, 544-549.
28. Boineau J.P., Canavan T.E., Schuessler R.B., Cain M.E., Corr P.B., Cox J.L.: Demonstration of a widely distributed pacemaker complex in the human heart. *Circulation* 1988, 77, 1221-1237.
29. Braunwald E., Fishman A.P., Cournand A.: Time relationship of dynamic events in the cardiac chambers, pulmonary artery and aorta in man. *Circ. Res.* 1956, 4, 100-107.
30. Can I., Onat A.M., Aytemir K., Akdogan A., Ureten K., Kiraz S., Ertenli I., Ozer N., Tokgo-zoglu L., Oto A.: Assessment of atrial conduction in patients with scleroderma by tissue Doppler echocardiography and P wave dispersion. *Cardiology* 2007, 108, 317-321.
31. Chao T.F., Sung S.H., Wang K.L., Lin Y.J., Chang S.L., Lo L.W., Hu Y.F., Tuan T.C., Suenari K., Li C.H., Ueng K.C., Wu T.J., Chen S.A.: Associations between the atrial electromechanical interval, atrial remodelling and outcome of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation. *Heart.* 2011, 97, 225-230.
32. Chavan C., Karmalkar M., Badani R., Sharada K., Rani U., Rao P., Subramanyam R., Narasimhan C.: Evaluation of Bachmann bundle pacing versus right atrial pacing in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2011,10, 529-535.
33. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators.: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 1539-1549.
34. Connolly S.J., Kerr C.R., Gent M., Roberts R.S., Yusuf S., Gillis A.M., Sami M.H., Talajic M., Tang A.S., Klein G.J., Lau C., Newman D.M.: Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardio-

vascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 1385-1391.

35. Cox J.L., Canavan T.E., Schuessler R.B., Cain M.E., Lindsay B.D., Stone C., Smith P.K., Corr P.B., Boineau J.P.: The surgical treatment of atrial fibrillation: II. Intra-operative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991, 101, 406–426.
36. Cozma D., Kalifa J., Pescariu S., Lighezan D., Stiubei M., Luca C.T., Deharo J.C., Djiane P., Dragulescu S.I.: Can simple Doppler measurements estimate interatrial conduction time? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003, 26 (1 Pt 2), 436-439.
37. Curtis A.B., Adamson P.B., Chung E., Sutton M.S., Tang F., Worley S.: Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): clinical study design and rationale. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007, 18, 965-971.
38. D'Allonnes R.G., Pavin D., Leclercq C., Ecke J.E., Jauvert G., Mabo P., Daubert J.C.: Long-term effects of biatrial synchronous pacing to prevent drug-refractory atrial tachyarrhythmia: A nine year experience. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000, 11, 1081-1091
39. Darbar D., Jahangir A., Hammill S.C., Gersh B.J.: P wave signal-averaged electrocardiography to identify risk for atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2002, 25, 1447-1453.
40. Daubert C., Mabo B., Berder V.: Arrhythmia prevention by permanent atrial resynchronization in advanced interatrial block. *Eur. Heart J.* 1990, 11, 233-242.
41. Daubert J.C., Pavin D., Jauvert G., Mabo P.: Intra- and interatrial conduction delay: Implications for cardiac pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004, 27, 507-525.
42. Dąbrowska-Kugacka A., Lewicka-Nowak E., Wróblewska M., Świątecka G.: Pacjent z pozawałową kardiomiopatią rozstrzeniową i wszczepionym stymulatorem serca typu DDD: znaczenie optymalnego opóźnienia przedsionkowo-komorowego. *Folia Cardiol.* 2002, 9, 265-269.
43. De P.R., Ho S.Y., Salerno-Uriarte J.A., Tritto M., Spadacini G.: Electroanatomic analysis of sinus impulse propagation in normal human atria. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002, 13, 1-10.
44. de Vos C.B., Weijts B., Crijns H.J., Cheriex E.C., Palmans A., Habets J., Prins M.H., Pisters R., Nieuwlaat R., Tieleman R.G.: Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. *Heart* 2009, 95, 835-840.
45. Delfaut P., Saksena S., Prakash A., Krol R.B.: Long term outcome of patients with drug refractory atrial flutter and fibrillation after single- and dual-site right atrial pacing for arrhythmia prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, 32, 1900-1908.

46. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A., Daubert J.C., Linde C., McMurray J., Ponikowski P., Priori S.G., Sutton R., van Veldhuisen D.J. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A., Auricchio A., Bax J., Ceconi C., Dean V., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hobbs R., Kearney P., McDonagh T., Popescu B.A., Reiner Z., Sechtem U., Sirnes P.A., Tendera M., Vardas P., Widimsky P.: A.J. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2010, 31, 2677-2687.
47. Doi A., Takagi M., Toda I., Yoshiyama M., Takeuchi K., Yoshikawa J.: Acute hemodynamic benefits of biatrial atrio-ventricular sequential pacing with the optimal atrio-ventricular delay. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, 46, 320-326.
48. Duytschaever M., Danse P., Eysbouts S., Allessie M.: Is there an optimal pacing site to prevent atrial fibrillation?: an experimental study in the chronically instrumented goat. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002,13, 1264-1271.
49. Ellenbogen K.A.: Pacing therapy for prevention of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007, 4 (3 Suppl), S84-S87.
50. Ellenbogen K.A., Gilligan D.M., Wood M.A., Morillo C., Barold S.S.: The pacemaker syndrome: a matter of definition. *Am. J. Cardiol.* 1997, 79, 1226-1229.
51. Emkanjoo Z., Esmaeilzadeh M., Mohammad Hadi N., Alizadeh A., Tayyebi M., Sadr-Ameli M.A.: Frequency of inter- and intraventricular dyssynchrony in patients with heart failure according to QRS width. *Europace* 2007, 9, 1171-1176.
52. Endoh Y., Nakamura A., Suzuki T., Mizuno M., Takara A., Ota Y., Kasanuki H.: Clinical significance of prolonged P-wave width after right atrial appendage pacing in sick sinus syndrome. *Circ. J.* 2003, 67, 485-489.
53. Faggiano P., D'Aloia A., Zanelli E., Gualeni A., Musatti P., Giordano A.: Contribution of left atrial pressure and dimension to signal-averaged P-wave duration in patients with chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1997, 79, 219-222.
54. Flaker G.C., Blackshear J.L., McBride R., Kronmal R.A., Halperin J.L., Hart R.G.: Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992, 20, 527-532.
55. Funck R.C., Blanc J.J., Mueller H.H., Schade-Brittinger C., Bailleul C., Maisch B. BioPace Study Group.: Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the 'Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study. *Europace* 2006, 8, 629-635.

56. Gillis A.M., Morck M.: Atrial fibrillation after DDDR pacemaker implantation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002,13, 542–547.
57. Gillis A.M., Wyse D.G., Connolly S.J., Dubuc M., Philippon F., Yee R., Lacombe P., Rose M.S., Kerr C.D.: Atrial pacing periablation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999, 99, 2553-2558.
58. Glotzer T.V., Hellkamp A.S., Zimmerman J., Sweeney M.O., Yee R., Marinchak R., Cook J., Paraschos A., Love J., Radoslovich G., Lee K.L., Lamas G.A.; MOST Investigators.: Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003,107, 1614-1619.
59. Gold M.R., Adler S., Fauchier L., Haffajee C., Ip J., Kainz W., Kawasaki R., Prakash A., Táborský M., Waller T., Wilson V., Li S., Hoffmann E.; SAFARI Investigators.: Impact of atrial prevention pacing on atrial fibrillation burden: Primary results of the Study of Atrial Fibrillation Reduction (SAFARI) trial. *Heart Rhythm* 2009, 6, 295-310.
60. Gold M.R., Niazi I., Giudici M., Leman R.B., Sturdivant J.L., Kim M.H., Waggoner A.D., Ding J., Arcot-Krishnamurthy S., Daum D., Yu Y.: Acute hemodynamic effects of atrial pacing with cardiac resynchronization therapy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009, 20, 894-900.
61. Goodman D., van der Steen A.B., van Dam R.T.: Endocardial and epicardial activation pathways of the canine right atrium. *Am. J. Physiol.* 1971, 220, 1-11.
62. Hakacova N., Velimirovic D., Margitfalvi P., Hatala R., Buckingham T.A.: Septal atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation. *Europace* 2007, 9, 1124—1128.
63. Hayashi H., Lux R.L., Wyatt R.F., Burgess M.J., Abildskov J.A.: Relation of canine atrial activation sequence to anatomic landmarks. *Am. J. Physiol.* 1982, 242, H421.
64. Heldman D., Mulvihill D., Nguyen H., Messenger J.C., Rylaarsdam A., Evans K., Castellanet M.J.: True incidence of pacemaker syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1990, 13, 1742-1750.
65. Hermida J.S., Carpentier C., Kubala M., Otmani A., Delonca J., Jarry G., Rey J.L.: Atrial septal versus atrial appendage pacing: feasibility and effects on atrial conduction, intera-trial synchronization, and atrioventricular sequence. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003, 26 (1 Pt 1), 26-35.
66. Hermida J.S., Kubala M., Lescure F.X., Delonca J., Clerc J., Otmani A., Jarry G., Rey J.C.: Atrial septal pacing to prevent atrial fibrillation in patients with sinus node dysfunction: Results of a randomized controlled study. *Am. Heart J.* 2004, 148, 312-317.

67. Herweg B., Ilercil A., Madramootoo C., Ali R., Barold S.S.: AV junctional ablation allowing more effective delivery of cardiac resynchronization therapy in patients with intra- and interatrial conduction delay. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2008, 31, 685-690.
68. Hettrick D.A., Ziegler P.D., Kulinski J.P.: Bachmann's bundle region pacing maintains pulmonary venous transport compared to right atrial appendage and dual site right atrial pacing. (abstract) *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003, 41, 88A.
69. Ho P.C., Tse H.F., Lau C.P., Hettrick D.A., Mehra R.: Effects of different atrio-ventricular intervals during dual-site right atrial pacing on left atrial mechanical function. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000, 23,1748-1751.
70. Ho S.Y., Anderson R.H., Sanchez-Quintana D.: Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc. Res.* 2002, 54, 325-336.
71. Inoue N., Ishikawa T., Sumita S., Kobayashi T., Matsushita K., Matsumoto K., Taima M., Shimura M., Uchino K., Kimura K., Umemura S.: Suppression of atrial fibrillation by atrial pacing. *Circ. J.* 2006, 70, 1398-1401.
72. James T.N.: The connecting pathways between the sinus node and the atrio-ventricular node and between the right and left atrium in the human heart. *Am. Heart J.* 1963, 66, 498-508.
73. Kales M., Bennett D.H.: Atrial septal pacing in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation refractory to antiarrhythmic drugs. *Int. J. Cardiol.* 2002, 82, 167-175.
74. Karaca M., Kinay O., Nazli C., Biceroglu S., Vatansever F., Ergene A.O.: The time interval from the initiation of the P-wave to the start of left atrial appendage ejection flow: does it reflect interatrial conduction time? *Echocardiography* 2007, 24, 810-815.
75. Kerr C.R., Conolly S.J., Abdollah H., Roberts R.S., Gent M., Yusuf S., Gillis A.M., Tang A.S., Talajic M., Klein G.J., Newman D.M.: Canadian trial of physiological pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004, 109, 357-362.
76. Khaja A., Flaker G.: Bachmann's bundle: does it play a role in atrial fibrillation? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005, 28, 855-863.
77. Kinay O., Nazli C., Ergene O., Dogan A., Gedikli O., Hoscan Y., Acar G., Altinbas A.: Time interval from the initiation of the electrocardiographic P wave to the start of left atrial appendage ejection flow: A novel method for predicting atrial fibrillation recurrence. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002, 15, 1479-1484.
78. Kindermann M., Schwaab B., Berg M., Fröhlig G.: The influence of right atrial septal pacing on the inter-atrial contraction sequence. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000, 23 (11 Pt 2), 1752-1757.

79. Klein L.S., Miles W.M., Zipes D.P.: Effect of atrio-ventricular interval during pacing or reciprocating tachycardia on atrial size, pressure, and refractory period. Contraction-excitation feedback in human atrium. *Circulation* 1990, 82, 60-68.
80. 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.
81. Lamas G.A., Lee K.L., Sweeney M.O., Silverman R., Leon A., Yee R., Marinchak R.A., Flaker G., Schron E., Orav E.J., Hellkamp A.S., Greer S., McAnulty J., Ellenbogen K., Ehlert F., Freedman R.A., Estes N.A. 3rd, Greenspon A., Goldman L.: Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 1854-1862.
82. Lau C.P., Tse H.F., Yu C.M., Teo W.S., Kam R., Ng K.S., Huang S.S., Lin J.L., Fitts S.M., Hettrick D.A., Hill M.R.: New Indication for Preventive Pacing in Atrial Fibrillation (NIPP-AF) Investigators. Dual-site atrial pacing for atrial fibrillation in patients without bradycardia. *Am. J. Cardiol.* 2001, 88, 371-375.
83. Lau C.P.: Pacing for atrial fibrillation. *Heart* 2003, 89, 106-112.
84. Lee T.M., Su S.F., Lin Y.J., Chen W.J., Chen M.F., Liao C.S., Lee Y.T.: Role of transesophageal echocardiography in the evaluation of patients with clinical pacemaker syndrome. *Am. Heart J.* 1998, 135, 634-640.
85. Levin V., Razavi M., Coll R., Coles Jr J.A., Sambelashvili A.: Interatrial conduction correlates with optimal atrioventricular timing in cardiac resynchronization therapy devices. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2011, 34, 443-449.
86. Levy T., Jenkins G.H., Walker S., Grieve L., Webb C., Buckley M.G., Singer D.R., Paul V.: Does the mechanism of action of biatrial pacing for atrial fibrillation involve changes in cardiac hemodynamics? Assessment by Doppler echocardiography and natriuretic peptide measurements. *Europace.* 2000, 2, 127-35.
87. Levy T., Walker S., Rex S., Rochelle J., Paul V.: No incremental benefit of multi-site atrial pacing compared with right atrial pacing in patients with drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 2001, 85, 48-52.
88. Levy T., Walker S., Rochelle J., Paul V.: Evaluation of biatrial, right atrial, and no pacing in patients with drug refractory atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1999, 84, 426-429.
89. Lewicka-Nowak E., Kutarski A., Dąbrowska-Kugacka A., Ruciński P., Zagożdżon P., Raczak G.: A novel method of multisite atrial pacing, incorporating the Bachmann's bundle area and coronary sinus ostium, for electrical atrial resynchronization in patients with recurrent atrial fibrillation. *Europace* 2007, 9, 805-811.

90. Lewicka-Nowak E., Dąbrowska-Kugacka A., Ruciński P., Kozłowski D., Raczak G., Kutarski A.: Atrial function during different multisite atrial pacing modalities in patients with bradycardia-tachycardia syndrome. *Circ. J.* 2009, 73, 2029-2035.
91. Li S.H., Yang B., Gong H.P., Tan H.W., Zhong M., Zhang Y., Zhang W.: Impaired atrial synchronicity in patients with metabolic syndrome associated with insulin resistance and independent of hypertension. *Hypertens. Res.* 2009, 32, 791-6.
92. Liu W.H., Chen M.C., Chen Y.L., Guo B.F., Pan K.L., Yang C.H., Chang H.W. Right ventricular apical pacing acutely impairs left ventricular function and induces mechanical dyssynchrony in patients with sick sinus syndrome: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008, 21, 224-229.
93. Mabo P., Paul V., Clementy J.: Biatial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention: The SYNBIAPACE Study. (abstract) *Eur. Heart J.* 1999, 20, 4.
94. Markides V., Schilling R.J., Ho S.Y., Chow A.W., Davies D.W., Peters N.S.: Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation* 2003, 107, 733-739.
95. Matsumoto K., Ishikawa T., Sumita S., Matsushita K., Inoue N., Kobayashi T., Uchino K., Kimura K., Umemura S.: Assessment of atrial regional wall motion using strain Doppler imaging during biatrial pacing in the bradycardia-tachycardia syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006, 29, 220-225.
96. Matsumoto K., Ishikawa T., Sumita S., Matsushita K., Kawasaki N., Kobayashi T., Uchino K., Kimura K., Umemura S.: Beneficial effects of biatrial pacing on cardiac function in patients with bradycardia-tachycardia syndrome. *Circ. J.* 2005, 69, 831-836.
97. Mehra R., Hill M.R.S.: Prevention of atrial fibrillation/flutter by pacing techniques. W: Saksena S. (red): *Interventional electrophysiology: A textbook.* Edycja 2, Armonk N.Y.: Futura Publishing Co Inc., 1996, s. 521-540.
98. Merckx K.L., De Vos C.B., Palmans A., Habets J., Cheriex E.C., Crijns H.J., Tieleman R.G.: Atrial activation time determined by transthoracic Doppler tissue imaging can be used as an estimate of the total duration of atrial electrical activation. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005, 18, 940-944.
99. Mirza I., James S., Holt P.: Biatial pacing for paroxysmal atrial fibrillation. A randomized prospective study into the suppression of paroxysmal atrial fibrillation using biatrial pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002, 40, 457-463.
100. Misier A.R., Beukema W.P., Littikhuis H.A.O.: Multisite or alternate site pacing for prevention of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1999, 83, 237D-240D.
101. Miyazaki H., Noma K., Date T., Kobayashi A., Koga A., Kuno M., Takeda S., Iwano K., Seki S., Inada K., Matsuo S., Miyanaga S., Abe K., Yamane T., Sugimoto K.,

- Mochizuki S.: Atrial septal pacing to resynchronize atrial contraction and improve atrial transport function. *J. Cardiol.* 2005, 45, 239-246.
102. Ogawa H, Ishikawa T, Matsushita K, Matsumoto K, Ishigami T, Sugano T, Uchino K, Umemura S, Sumita S, Kimura K, Nakagawa T, Shimizu M, Nishikawa H, Kasai A, Kioka Y.: Effects of right atrial pacing preference in prevention of paroxysmal atrial fibrillation: Atrial Pacing Preference study (APP study). *Circ. J.* 2008, 72, 700-704.
 103. Orlov M.V., Ghali J.K., Araghi-Niknam M., Sherfese L., Sahr D., Hettrick D.A.; for the Atrial High Rate Trial Investigators.: Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients – incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2007, 30, 404-411.
 104. Ozer N., Yavuz B., Can I., Atalar E., Aksöyek S., Ovünç K., Ozmen F., Kes S.: Doppler tissue evaluation of intra- and interatrial electromechanical delay and comparison with P wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005, 18, 945-948.
 105. Padeletti L., Pieragnoli P., Ciapetti C., Colella A., Musilli N., Porciani M.C., Ricci R., Pignalberi C., Santini M., Puglisi A., Azzolini P., Spampinato A., Martelli M., Capucci A., Boriani G., Botto G., Proclemer A.: Randomized cross-over comparison of right atrial appendage pacing vs. inter-atrial septum pacing for prevention paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. *Am. Heart J.* 2001, 142, 1047-1055.
 106. Padeletti L., Porciani M.C., Ritter P., Michelucci A., Colella A., Pieragnoli P., Costoli A., Ciapetti C., Sabini A., Demarchi G., Gillio-Meina L., Gaggini G., Gensini G.F.: Atrioventricular interval optimization in the right atrial appendage and interatrial septum pacing: a comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000, 23 (11 Pt 1), 1618-1622.
 107. Padeletti L., Purerfellner H., Adler S.W., Waller T.J., Harvey M., Horvitz L., Holbrook R., Kempen K., Mugglin A., Hettrick D.A.: Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003, 14, 1189-1195.
 108. Papageorgiou P., Anselme F., Kirchhof C.J., Monahan K., Rasmussen C.A., Epstein L.M., Josephson M.E.: Coronary sinus pacing prevents induction of atrial fibrillation. *Circulation* 1997, 96, 1893-1898.
 109. Papez J.W.: Heart musculature of the atria. *Am. J. Anat.* 1920, 27, 255-285.
 110. Pekdemir H., Cansel M., Yağmur J., Acikgoz N., Ermis N., Kurtoglu E., Tasolar H., Atas H., Ozdemir R.: Assessment of atrial conduction time by tissue Doppler echocardiography and P-wave dispersion in patients with mitral annulus calcification. *J. Electrocardiol.* 2010, 43, 339-343.

111. Prakash A., Saksena S., Hill M., Krol R.B., Munsif A.N., Giorgberidze I., Mathew P., Mehra R.: Acute effects of dualsite right atrial pacing in patients with spontaneous and inducible atrial flutter and fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997, 29, 1007-1014.
112. Prakash A., Saksena S., Ziegler P.D., Lokhandwala T., Hettrick D.A., Delfaut P., Nanda N.C., Wyse D.G.: Dual-site right atrial pacing can improve the impact of standard dual chamber pacing on atrial and ventricular mechanical function in patients with symptomatic atrial fibrillation: Further observations from the dual-site atrial pacing for prevention of atrial fibrillation trial. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2005, 12, 177-187.
113. Pytkowski M., Jankowska A., Maciąg A., Kowalik I., Sterliński M., Szwed H., Saumarez R.C.: Paroxysmal atrial fibrillation is associated with increased intra-atrial conduction delay. *Europace* 2008, 10, 1415-1420.
114. Ramsaran E.K., Spodick D.H.: Electro-mechanical delay in the left atrium as a consequence of inter-atrial block. *Am.J. Cardiol.* 1996, 77, 12, 1132-4.
115. Rein A., O'Donnell C., Colan S., Marx G.R.: Tissue velocity Doppler assessment of atrial and ventricular electro-mechanical coupling and atrio-ventricular time intervals in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 2003, 92, 1347-1350.
116. Rosenheck S.: Signal-averaged P wave in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1997, 20, 2577-2586.
117. Roshanali F., Mandegar M.H., Yousefnia M.A., Rayatzadeh H., Alaeddini F., Amouzadeh F.: Prediction of atrial fibrillation via atrial electromechanical interval after coronary ar-tery bypass grafting. *Circulation* 2007, 116, 2012-2017.
118. Sakabe K., Fukuda N., Fukuda Y., Morishita S., Shinohara H., Tamura Y.: Interatrial dyssynchrony on tissue Doppler imaging predicts progression to chronic atrial fibrillation in patients with nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation. *Heart.* 2009, 95, 988-993.
119. Saksena S., Prakash A., Ziegler P., Hummel J.D., Friedman P., Plumb V.J., Wyse D.G., Johnson E., Fitts S., Mehra R.; DAPPAF Investigators.: Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002, 40, 1140-1150.
120. Simpson R.J., Foster J.R., Mulrow J.P., Gettes L.S.: The electrophysiological substrate of atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1983, 6, 1166-1170.
121. Sparks P.B., Mond H.G., Vohra J.K., Yapanis A.G., Grigg L.E., Kalman J.M.: Mechanical remodeling of the left atrium after loss of atrioventricular synchrony. A long-term study in humans. *Circulation* 1999, 100, 1714-1721.

122. Spodick D.H., Ariyarajah V.: Interatrial block: The pandemic remains poorly perceived. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009, 32, 667-672.
123. Spodick D.H.: Effect of interatrial block on left atrial function. *J. Cardiol.* 2001, 38, 169-171.
124. Stabile G., Senatore G., De Simone A., Turco P., Coltorti F., Nocerino P., Vitale D.F., Chiariello M.: Determinants of efficacy of atrial pacing in preventing atrial fibrillation recurrences. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999, 10, 2-9.
125. Stockburger M., Bartels R., Gerhardt L., Butter C.: Dual site right atrial pacing increases left atrial appendage flow in patients with sick sinus syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2007, 30, 20-27.
126. Sulke N., Silberbauer J., Boodhoo L., Freemantle N., Kamalvand K., O'Nunain S., Hildick-Smith D., Lloyd G.W., Patel N.R., Paul V.: The use of atrial overdrive and ventricular rate stabilization pacing algorithms for the prevention and treatment of paroxysmal atrial fibrillation: the Pacemaker Atrial Fibrillation Suppression (PAFS) study. *Europace* 2007, 9, 790-797.
127. Szili-Torok T., Bruining N., Scholten M., Kimman G.J., Roelandt J., Jordaens L.: Effects of septal pacing on P wave characteristics: the value of three-dimensional echocardiography. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003, 26 (1 Pt 2), 253-256.
128. Tabata T., Grimm R.A., Bauer F.J., Fukamachi K., Takagaki M., Ochiai Y., Mazgalev T.N., Wilkoff B.L., McCarthy P.M., Thomas J.D.: Giant flow reversal in pulmonary venous flow as a possible mechanism for asynchronous pacing-induced heart failure. *J. Am. Soc. Echocard.* 2005, 18, 722-728.
129. Takagi M., Doi A., Shirai N., Hirata K., Takemoto Y., Takeuchi K., Yoshikawa J.: Acute improvement of atrial mechanical stunning after electrical cardio-version of persistent atrial fibrillation: comparison between bi-atrial and single atrial pacing. *Heart.* 2005, 91, 58-63.
130. Tournoux F., Donal E., Leclercq C. De Place C., Crocq C., Solnon A., Cohen-Solal A., Mabo P., Daubert J.C.: Concordance between mechanical and electrical dyssynchrony in heart failure patients: a function of the underlying cardiomyopathy? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007, 18, 1022-1027.
131. Tsao C.W., Josephson M.E., Hauser T.H., O'Halloran T.D., Agarwal A., Manning W.J., Yeon S.B.: Accuracy of electrocardiographic criteria for atrial enlargement: validation with cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2008, 10, 7.
132. Tse H.F., Hettrick D.A., Mehra R., Lau C.P.: Improved atrial mechanical efficiency during alternate- and multiple-site atrial pacing compared with conventional right

atrial appendage pacing: implications for selective site pacing to prevent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 47, 209-212.

133. van Beeumen K., Duytschaever M., Tavernier R., van de Veire N., De Sutter J.: Intra- and interatrial asynchrony in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2007, 99, 79-83.
134. van Campen C.M., de Cock C.C., Kamp O., Visser C.A.: Differences in pacing from the atrial appendage and the lateral atrial free wall on left ventricular filling and hemodynamics during DDD pacing. *Europace.* 2001, 3, 52-55.
135. Vardas P.E., Auricchio A., Blanc J.J., Daubert J.C., Drexler H., Ector H., Gasparini M., Linde C., Bello Morgado F., Oto A., Sutton R., Trusz-Gluza M., Vahanian A., Camm J., De Caterina R., Dean V., Dickstein K., Funck-Brentano C., Filippatos G., Hellems I., Kristensen S.D., McGregor K., Sechtem U., Silber S., Tendera M., Widimsky P., Zamorano J.L., Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Brignole M., Brugada Terradellas J, Camm J, Castellano P, Cleland J, Farre J, Fromer J, Le Heuzey J.Y., Lip G.Y.H., Merino J.L., Montenero A.S., Ritter P., Schalij M.J., and Stellbrink C.: Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2007, 28, 2256-2295.
136. Waggoner A.D., Kalathiveetil S., Spence K.E., Dávila-Román V.G., de las Fuentes L.: Interatrial conduction time and left atrial function in patients with left ventricular systolic dysfunction: effects of cardiac resynchronization therapy. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009, 22, 472-477.
137. Waldo A.L.: Mechanisms of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003, 14 (Suppl.), S 267-S274.
138. Wang K., Ho S.Y., Gibson D.G., Anderson R.H.: Architecture of atrial musculature in humans. *Br. Heart J.* 1995, 73, 559-565.
139. Wang K., Xiao H.B., Fujimoto S., Gibson D.G.: Atrial electro-mechanical sequence in normal subjects and patients with DDD pacemakers. *Br. Heart J.* 1995, 74, 403-40.
140. Wang Z., Tan H., Zhong M., Jiang G., Zhang Y., Zhang W.: Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology* 2008, 109, 15-24.
141. Wilkoff B.L., Cook J.R., Epstein A.E., Greene H.L., Hallstrom A.P., Hsia H., Kutalek S.P., Sharma A.: Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual-Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002, 288, 3115-3123.

142. Yasuoka Y., Abe H., Umekawa S., Katsuki K., Tanaka N., Araki R., Imanaka T., Matsutera R., Morisawa D., Kitada H., Hattori S., Noda Y., Adachi H., Sasaki T., Miyatake K.: Interatrial septum pacing decreases atrial dyssynchrony on strain rate imaging compared with right atrial appendage pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2011, 34, 370-376.
143. Yu W.C., Tsai C.F., Hsieh M.H., Chen C.C., Tai C.T., Ding Y.A., Chang M.S., Chen S.A.: Prevention of the initiation of atrial fibrillation: Mechanism and efficacy of different atrial pacing modes. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000, 23, 373–379.
144. Zhang Q., Kum L.C., Lee P.W., Lam Y.Y., Wu E.B., Lin H., Yip G.W., Wu L., Yu C.M.: Effect of age and heart rate on atrial mechanical function assessed by Doppler tissue imaging in healthy individuals. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006, 19, 422-428.
145. Zilberman M.V., Karpawich P.P.: Alternate site atrial pacing in the young: Conventional echocardiography and tissue-Doppler analysis of the effects on atrial function and ventricular filing. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2007, 30, 755-760.
146. Zoneraich O., Zoneraich S.: Electrocardiographic left atrial enlargement versus interatrial conduction defect. *Am. J. Cardiol.* 1978, 41, 618-619.