

MARCIN GAWRYSIAK

**Ocena kliniczna i elektrofizjologiczna chorych
z ogniskowym migotaniem przedsionków**

**ROZPRAWA NA STOPIEŃ
DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH**

**z Kliniki Kardiologii i Elektroterapii Serca
II Katedry Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku**

KIEROWNIK KLINIKI:

prof. dr hab. med. Grzegorz Raczak

PROMOTOR:

dr hab. med. Dariusz Kozłowski

GDAŃSK 2007

Moim rodzicom i żonie Joannie

Dziękuję

*Pani Profesor dr hab. med. Grażynie Świąteckiej
za wiarę we mnie, nieustające wsparcie i okazane serce*

*Mojemu promotorowi
Profesorowi dr hab. med. Dariuszowi Kozłowskiemu
za życzliwość i wszelką pomoc*

*Panu inżynierowi magistrowi Jarosławowi Zulewskiemu za
skład i opracowanie graficzne niniejszej pracy*

SPIS TREŚCI

SKRÓTY I OZNACZENIA STOSOWANE W PRACY	7
1. WPROWADZENIE	8
1.1. Etiologia migotania przedsionków	8
1.2. Patofizjologiczne podstawy migotania przedsionków	10
1.3. Klasyfikacja migotania przedsionków	15
1.4. Leczenie AF.....	16
1.4.1. Leczenie napadowego migotania przedsionków	17
1.4.2. Leczenie utrwalonego migotania przedsionków	20
1.4.3. Leczenie przeciwwkrzepliwe	20
1.4.4. Nowe leki antyarytmiczne	22
1.4.5. Leczenie niefarmakologiczne migotania przedsionków	25
1.4.5.1. Rola stymulacji	25
1.4.5.2. Leczenie chirurgiczne	26
1.4.5.3. Przeszkórna ablacja w leczeniu migotania przedsionków	27
1.5. Ewolucja metodyki ablacji migotania przedsionków na przestrzeni lat	28
1.6. Powikłania ablacji AF	35
2. CEL PRACY.....	37
3. MATERIAŁ I METODY	39
3.1. Populacja badana	39
3.2. Metodyka badań	39
3.3. Badania przesiewowe wyodrębniające grupę badaną	40
3.3.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe	40
3.3.2. Badania dodatkowe	41

3.4. Ocena kliniczna	42
3.4.1. Szczegółowy wywiad dotyczący migotania przedsionków	42
3.4.2. Badanie Holterowskie EKG 24 godzinne	42
3.5. Ocena elektrofizjologiczna.....	44
3.5.1. Stymulacja przezprzełykowa lewego przedsionka (EP).....	44
3.5.2. Inwazyjne badanie elektrofizjologiczne i zabieg ablacji przepustów żył płucnych.....	46
3.6. Obliczenia statystyczne	54
4. WYNIKI	55
4.1. Charakterystyka ogniskowego migotania przedsionków – wywiad	55
4.1.1. Charakterystyka napadów arytmii	55
4.1.2. Okoliczności powodujące pojawienie się arytmii	56
4.2. Badanie Holterowskie EKG.....	57
4.2.1. Uciążliwość odczuwania arytmii a liczba svpcs i incydentów migotania przedsionków w badaniu Holterowskim EKG	59
4.3. Badanie przezprzełykowe.....	62
4.4. Badanie elektrofizjologiczne i ablacja przepustów żył płucnych	65
4.4.1. Liczba ablowanych żył i punkty końcowe (liczba dissPVP)	65
4.4.2. Średni czas ablacji w grupie z rozkojarzonym potencjałem PVP (dissPVP) i w grupie bez potencjału PVP (bez PVP)	66
4.4.3. Rozległość procesu ablacji	66
4.4.4. Stymulacyjny blok wyjścia po ablacji żył płucnych	69
4.4.5. Potencjały pofragmentowane (PP).	69
4.4.6. Potencjały A i PVP niezsumowane	72
4.4.7. Odległość pomiędzy potencjałami przedsionkowymi A i żyły płucnej PVP – odległość „d”	74
5. DYSKUSJA	77
5.1. Charakterystyka kliniczna chorych	77
5.2. Badanie Holterowskie	79
5.3. Stymulacja przezprzełykowa.....	83
5.4. Badanie elektrofizjologiczne i zabieg ablacji	87

6. WNIOSKI	96
7. STRESZCZENIE	97
7.1. SUMMARY	102
8. PIŚMIENNICTWO	107

SKRÓTY I OZNACZENIA STOSOWANE W PRACY

PVP	Potencjał żyły płucnej (ang. <i>pulmonary vein potential</i>)
dissPVP	Rozkojarzony potencjał żyły płucnej (ang. <i>dissociated pulmonary vein potential</i>)
BKT	Elektroda diagnostyczna koszykowa (ang. <i>basket</i>)
A	Potencjał przedsionkowy
BURST	Szybka stymulacja o stałym sprzężeniu impulsów
AF	Migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
PP	Potencjał pofragmentowany
EP	Stymulacja przezprzełykowa (ang. <i>esophageal pacing</i>)
TIA	Przejściowy napad niedokrwienny mózgu (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
AH	Odstęp pomiędzy potencjałem przedsionkowym i potencjałem pęczka Hisa
Lasso	Okrężna elektroda diagnostyczna w kształcie pierścienia
PCPP	Pofragmentowany ciągły potencjał przedsionkowy
ms	Milisekundy
svpc	Przedwczesne pobudzenie przedsionkowe (ang. <i>supraventricular premature contraction</i>)
CSd	Część dystalna zatoki wieńcowej (ang. <i>distal coronary sinus</i>)
LAA	Uszko lewego przedsionka (ang. <i>left atrial appendage</i>)
VP	Stymulacja z żyły (ang. <i>vena pace</i>)
BTP	Pierścień proksymalny elektrody koszykowej
BTM	Pierścień środkowy (medialny) elektrody koszykowej
BTD	Pierścień dystalny elektrody koszykowej
S	Artefakt stymulacji
LSPV	Żyła płucna górna lewa (ang. <i>left superior pulmonary vein</i>)
RSPV	Żyła płucna górna prawa (ang. <i>right superior pulmonary vein</i>)
LIPV	Żyła płucna dolna lewa (ang. <i>left inferior pulmonary vein</i>)
RIPV	Żyła płucna dolna prawa (ang. <i>right inferior pulmonary vein</i>)
TdP	Polimorficzny częstoskurcz komorowy (fr. <i>Torsade de pointes</i>)

1. WPROWADZENIE

1.1. Etiologia migotania przedsionków

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmia przedsionkową. Jej częstość według różnych badaczy określa się na 0,3-0,4% w populacji ludzi dorosłych i rośnie wraz z wiekiem chorych sięgając 4% u ludzi w 60 roku życia (5). Problem migotania przedsionków związany jest nie tylko z częstością występowania, ale również z uporczywością objawów, częstym nawracaniem i powikłaniami, wśród których najgroźniejsze to incydenty zakrzepowo-zatorowe i nasilenie niewydolności serca doprowadzające do wzrostu śmiertelności (62).

Dodatkowym problemem klinicznym w migotaniu przedsionków jest jego etiologia. Wiele chorób układu sercowo-naczyniowego może doprowadzać do wystąpienia migotania przedsionków. Istnieją także liczne choroby niezwiązane z układem krążenia, które wywołują migotanie przedsionków. Nierzadko również spotyka się je u chorych, u których nie udaje się ustalić przyczyny arytmii, a migotanie takie określa się jako idiopatyczne lub samoistne. Częstość samoistnego migotania przedsionków określana jest w szerokim przedziale 2-30%.

Istnieją dwie główne strategie postępowania z chorymi z migotaniem przedsionków. Pierwszą jest przywracanie rytmu zatokowego i dążenie do jego utrzymania. Drugą jest kontrola częstości rytmu komór, której celem jest łagodzenie objawów związanych z nieregularną, często szybką akcją komór. Ostatnie badania nad postępowaniem w migotaniu przedsionków wykazały, że zarówno kontrola rytmu komór jak i przywracanie rytmu zatokowego są równie skuteczne pod względem bezpieczeństwa i zapobiegania występowaniu powikłań (136). Powyższe cele terapeutyczne osiąga się najczęściej stosując środki farmakologiczne. Dlatego terapia farmakologiczna migotania przedsionków ma pozycję mocno ugruntowaną. Stosowanie farmakoterapii pozwala zmniejszyć dolegliwości w wielu przypadkach. Jednak sytuacje, w których uzyskuje się całkowite ustąpienie napadów arytmii lub

właściwą kontrolę rytmu komór, bez występowania objawów ubocznych farmakoterapii, są raczej wyjątkiem niż regułą. Nietolerancja działań niepożądanych przez pacjenta jak również liczne przypadki nieskuteczności stosowanych leków doprowadziły do rozwoju terapii nefarmakologicznej.

Jedną z pierwszych form terapii nefarmakologicznej była ablacja węzła przedsionkowo-komorowego połączona z implantacją rozrusznika do stymulacji komór (106). Pierwsze doniesienia Scheinman'a i wsp. z roku 1982 dotyczyły pięciu chorych, u których wykonano przerwanie przewodzenia przez łącze przedsionkowo-komorowe za pomocą prądu stałego z defibrylatora. Dalszy rozwój metody doprowadził do opublikowania rejestru ablacji w roku 1988 (552 pacjentów), w którym oceniono skuteczność wywoływania bloku przewodzenia p-k na 65%. Jednak liczne powikłania zabiegu (barotrauma, niekontrolowany obszar martwicy) mogące powodować nawet zgon doprowadziły do zastąpienia powyższej metody ablacją prądem o częstotliwości radiowej, umożliwiającej dostarczanie energii w sposób kontrolowany. Zmodyfikowany zabieg ablacji pozwolił jednocześnie uzyskać skuteczność rzędu 60-90% (57, 72). Natomiast pierwszym skutecznym leczeniem migotania przedsionków była operacja kardiochirurgiczna zwana labiryntowaniem (*maze procedure*) (17). Jej skuteczność oceniana była na ponad 90% w obserwacji trzyletniej. Możliwość badania śródoperacyjnego i mapowania utrwalonego migotania przedsionków doprowadziły do koncepcji istnienia chaotycznie krążących fal w przedsionkach serca (34, 69). Zgodnie z tą koncepcją uznano, że w migotaniu przedsionków istotną rolę odgrywa powierzchnia mięśniówki przedsionków a zmniejszenie jej poprzez chirurgiczne nacięcia lub ablacyjne zniszczenie doprowadzić może do braku miejsca dla rozchodzenia się fal pobudzenia. Podczas wykonywania „labiryntowania” przedsionków metodą ablacji RF zauważono, że w trakcie tworzenia linii w okolicach ujść żył płucnych elektrogramy przedsionków stawały się bardziej zorganizowane, o wolniejszym cyklu i w końcu ulegały wygaszeniu (17). Obserwacje te doprowadziły do innego spojrzenia na żyły płucne jako czynnika wyzwalającego i podtrzymującego migotanie przedsionków (11, 40). Natomiast takie migotanie wyzwalane przez arytmogenne ogniska określone zostało jako ogniskowe.

Pierwsze doniesienia o ablacji ogniskowego migotania przedsionków zawdzięczamy francuskiemu profesorowi Haissagerrowi, który do zabiegu kwalifikował chorych z napadową formą arytmii i częstymi pobudzeniami przedwczesnymi stwierdzanymi w 24-godzinnym badaniu elektrokardiograficznym metodą Holtera (11).

Z czasem rozpoczęto leczyć ablacją chorych z chorobami współistniejącymi, przewlekłą arytmia, a nawet z niewydolnością serca.

Obecnie istnieją dwie główne metody ablacji migotania przedsionków. Obydwie porównywalnej skuteczności. Pierwsza, której pionierem był Carlo Pappone – elektroanatomiczna, polega na tworzeniu linii ablacyjnych wokół ujść żył płucnych. Do wytworzenia liniowych aplikacji w ściśle określonym miejscu przedsionka niezbędny jest system CARTO, za pomocą którego elektrofizjolog buduje mapę elektryczną i anatomiczną w przestrzeni trójwymiarowej, po czym dokonuje liniowych ablacji. Wytworzenie linii ablacyjnych wokół ujść żylnych uznawane jest za koniec zabiegu. Drugą metodą, której twórcą był wspomniany już profesor z Bordeaux Michael Haissaguerre, jest elektryczna izolacja żył płucnych. W tej metodzie główną rolę odgrywa elektryczne odizolowanie potencjałów żylnych od potencjałów przedsionkowych. Mapowania potencjałów żylnych dokonuje się przy pomocy różnych elektrod diagnostycznych. Najczęściej jednak stosuje się elektrodę Lasso, czyli elektrodę w kształcie pierścienia umieszczaną w ujściu żyły płucnej. W tej metodzie zabieg kończy się, gdy dojdzie do elektrycznej izolacji żyły – czyli braku potencjałów żyły lub powstania rozkojarzenia potencjału żylnego (dissPVP). Częstość występowania dissPVP po izolacji żył płucnych nie jest dokładnie zbadana. W dostępnym piśmiennictwie badacze określają, że częstość jego występowania waha się w szerokim zakresie od 2,1% do 20% (79, 123, 131, 133).

Niezwykle istotne w metodzie izolacji elektrycznej jest zlokalizowanie przepustów i prawidłowe rozróżnienie potencjałów przedsionkowych (A) i żyły płucnej (PVP). W celu lepszego uwidocznienia powyższych potencjałów stosuje się wielopunktowe elektrody okrężne jak Lasso, Orbiter czy elektrodę koszykową (Basket BKT), jak również z drugiej strony wykorzystuje się różne miejsca stymulacji. Mimo że opisano przydatność stymulacji z zatoki wieńcowej w celu identyfikacji PVP w żyłach płucnych lewych (83, 129), wciąż brakuje danych na temat wyboru optymalnego położenia elektrody (wewnątrz żyły) do stosowania stymulacji różnicującej potencjał żyły płucnej i przedsionkowy z kilku miejsc. Znalezienie najlepszego miejsca uwidaczniającego powyższe potencjały mogłoby znacznie ułatwić zabieg i skrócić jego czas.

1.2. Patofizjologiczne podstawy migotania przedsionków

Koncepcje patofizjologiczne migotania przedsionków zmieniały się na przestrzeni lat. Jedną z pierwszych, która powstała w 1907 roku, była hipoteza Winterberg'a,

który zakładał, że migotanie przedsionków wywołują liczne szybko wyładowujące ektopowe ogniska zlokalizowane w różnych miejscach obu przedsionków. W 1914 roku Mines i wsp. wprowadzili teorię fali nawrotnej, a Lewis zasugerował, że migotanie przedsionków jest podobne w mechanizmie do trzepotania przedsionków (fala makroreentry) z tą różnicą, że migotanie powodowane jest falą nawrotną krótszą, szybciej krążącą i posiadającą krótszy obszar pobudliwy (ang. *exitable gap*). Fala ta była motorem (ang. *driver*), od którego rozchodziło się pobudzenie „łamiąc się”, zwalniając, w miejscach o dłuższej refrakcji i powodując niejednorodne pobudzanie przedsionków (ang. *fibrillatory conduction*). W 1958 roku Moe i wsp. wprowadzili hipotezę wielu małych fal nawrotnych (ang. *multiple wavelet reentry*), które w sposób chaotyczny, zmieniając kierunki, krążyły po przedsionkach niezależnie od wywołującego je czynnika. Z kolei Allesie wykazał zależność długości fali nawrotnej od prędkości jej rozchodzenia i czasu refrakcji podłoża. Zgodnie z powyższą teorią wydłużenie fali poprzez wydłużenie refrakcji i/lub zwolnienie prędkości doprowadza do sytuacji, kiedy czoło fali dogania koniec fali (okres niepobudliwy) i powoduje wygaszenie arytmii. Im dłuższa fala pobudzenia, tym więcej pola powierzchni podłoża jest potrzebna, ażeby nie dochodziło do zjawiska samowygaszenia. Natomiast im krótsza fala, tym mniej powierzchni mięśniówki przedsionka jest konieczne do podtrzymania fali i więcej krótkich fal może powstać w przedsionkach normalnej wielkości. Powyższe zależności tłumaczą również od lat obserwowaną zależność większej częstości występowania migotania przedsionków u chorych z powiększeniem przedsionków.

W 1978 Art Winfree (11) wprowadził pojęcie stabilnego miejsca powodującego powstanie aktywacji „rotującej” i rozchodzącej się ekscentrycznie jako fala spiralna na otaczającą mięśniówkę przedsionków (ang. *rotor*). Schussler i wsp. oraz Skanes i wsp. wykazali za pomocą optycznego mapowania istnienie regularnie wyzwalanych aktywacji rotujących (*rotors*) w lewym przedsionku w czasie migotania wywołanym szybką stymulacją typu BURST w izolowanych sercach (108, 115). Dodatkowo w 1995 roku Morillo i wsp. zademonstrowali, wbrew hipotezie Moe (o falach chaotycznie krążących), że w czasie utrwalonego migotania przedsionków aktywacja przedsionków była w pewnych regionach zorganizowana. Najkrótsze cykle aktywacji zlokalizowane były w obrębie wejść żył płucnych do przedsionka, nieco dłuższe w obrębie wolnej ściany lewego przedsionka, a najdłuższe w obrębie prawego przedsionka (80). Dodatkowo Arora i wsp. potwierdzili wystę-

powanie rotorów o największej częstotliwości aktywacji w obrębie połączeń żył płucnych i lewego przedsionka (3).

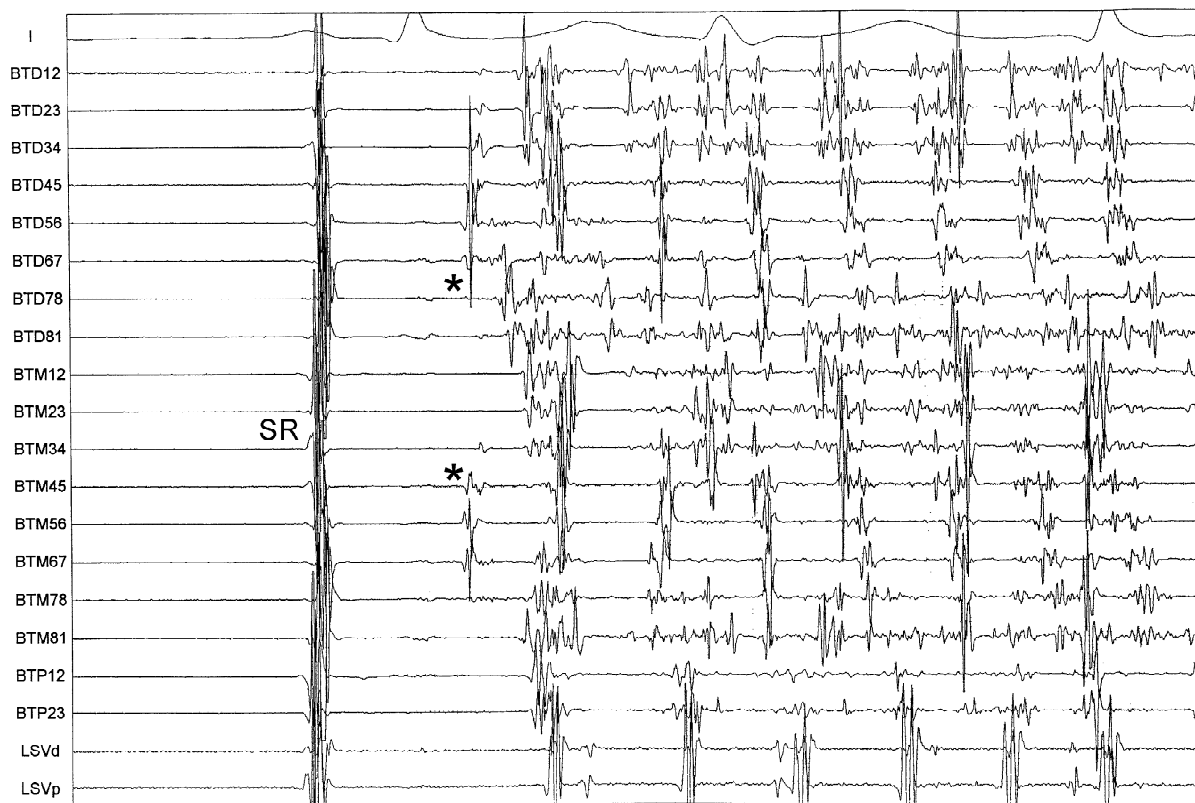
Nie bez znaczenia w patofizjologii migotania przedsionków jest przebudowa elektryczna przedsionków (107, 132). Jest to zjawisko, które polega na zmianie właściwości elektrycznych tkanki mięśniowej w ten sposób, że tworzą się sprzyjające warunki dla powstawania i podtrzymywania kolejnych napadów migotania przedsionków. Przebudowa elektryczna indukowana jest napadami takich arytmii jak migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcze przedsionkowe jak również szybką, długotrwałą, powtarzaną stymulacją. Polega ona na zmianach we właściwościach elektrycznych komórek przedsionków w związku ze wzmożonym napływem jonów wapnia (Ca^{2+}). To powoduje przeładowanie komórek tymi jonami. Zostają wówczas uruchomione mechanizmy obronne m. in. wzmożony wychwytywanie Ca^{2+} poprzez siateczkę endoplazmatyczną i zmniejszenie liczby kanałów L oraz zamykanie kanałów wapniowych i sodowych. Wzmaga się wypływ jonów potasowych. W końcu dochodzi do zmniejszonego napływu prądu wapniowego i zwiększonego wypływu prądu potasowego. Mechanizmy te doprowadzają do redukcji czasu trwania czynnościowego potencjału przedsionkowego (APD, ang. *action potential duration*) skracając długość fali. Zmieniają się również czasy trwania refrakcji poszczególnych komórek w mięśniu przedsionka. Doprowadza to do anizotropii i niejednorodności przewodzenia, co ułatwia podtrzymywanie się arytmii. Zjawisko przebudowy elektrycznej ma istotne znaczenie i przynajmniej częściowo tłumaczy przechodzenie napadowego migotania przedsionków w formę przewlekłą.

Obok zmian elektrycznych często spotyka się zmiany strukturalne towarzyszące migotaniu przedsionków – przebudowę strukturalną (107). Wśród chorych z migotaniem przedsionków pomiędzy komórkami mięśniowymi przedsionka często obserwuje się zmiany włókniste i nacieki zapalne. Same komórki mięśniowe ulegają przerostowi, zwyrodnieniu, zanikają miofibrylle; często odkłada się w nich glikogen a chromatyna ulega dyspersji (107). Zmienione strukturalnie przedsionki występują szczególnie u chorych z wadami zastawkowymi serca, z towarzyszącą rozstrzenią przedsionków, u chorych z niewydolnością serca (107). Zmiany organiczne zmieniają właściwości elektryczne komórek mięśniowych. Wpływają przede wszystkim na komórkowy wymiennik jonowy (pompe $3\text{Na}^+/2\text{Ca}^{++}$) powodując przeładowanie komórki ładunkiem dodatnim i tym samym sprzyjają wzmożonej aktywności i późnym depolaryzacji następczym. Zmieniają się również jakościowo

i ilościowo połączenia międzykomórkowe zwane koneksynami (ang. *conexins*), które odgrywają istotną rolę w przewodzeniu impulsów elektrycznych między miocytami. Włóknienie i inne zmiany zaburzające architekturę przedsionków powodują dodatkową anizotropię i bariery w jednorodnym rozprzestrzenianiu się fal, co ułatwia powstawanie i utrzymywanie się arytmii. Wydaje się, że ważną rolę w przebudowie organicznej przedsionków odgrywają zmiany neurohormonalne a zwłaszcza układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Zauważono to na podstawie częstszego występowania migotania przedsionków w grupie chorych z niewydolnością serca. Leczenie tej grupy chorych wykazało skuteczność inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I) w opóźnianiu zmian strukturalnych w przedsionkach i przez to zmniejszenie liczby napadów migotania przedsionków (75, 97, 113).

Autonomiczny układ nerwowy ma również ogromny wpływ na właściwości elektryczne mięśnia sercowego zarówno przedsionków jak i komór (55). Powszechnie wiadomo, że układ przywspółczulny skraca czas trwania potencjału przedsionkowego, skraca czas refrakcji komórek przedsionka, zwiększa polaryzację komórkową i skraca długość fali nawrotnej. Układ adrenergiczny skraca czas trwania potencjału przedsionkowego, ale nie zmienia przy tym czasu refrakcji. Te złożone oddziaływania komórkowe układu autonomicznego mogą doprowadzić do powstania migotania przedsionków, które może przebiegać klinicznie ze wzmożoną aktywacją układu współczulnego lub przywspółczulnego. Tę zależność pierwszy zauważył Coumel (16).

U wielu pacjentów migotanie przedsionków wywołują przedwczesne pobudzenia pochodzące najczęściej z żył płucnych (rycina 1), jednak ośrodki pobudzenia mogą także znajdować się w obrębie zatoki wieńcowej, żyły Marschall'a, żyły głównej górnej lub okolicy uszka przedsionka. Takie pobudzenia określa się jako „wyzwalacze” (ang. *triggers*). Ogniska te wywołują migotania przedsionków bezpośrednio lub też poprzez wzbudzenie częstoskurczów przedsionkowych. Częste wyładowania mogą powodować zmiany elektryczne, a także mogą zmieniać miejscowo refrakcję komórek mięśniówki przedsionka. To może powodować wzmożoną anizotropię a w konsekwencji zaburzenia przewodzenia śródprzedsionkowego (129). Wszystkie te zmiany powodują indukcję przebudowy elektrycznej, warunkują powstawanie miejsc z aktywnością rotującą (ang. *rotors*) i tym samym odpowiadają za samopodtrzymywanie się arytmii.



Rycina 1. Ogniskowe migotanie przedsionków. Początek migotania przedsionków wzbudzonego przez arytmogenne ognisko (*) w żyłę płucnej dolnej lewej. Elektrody mapujące LSVd i LSVp umieszczone w żyłę płucnej górnej lewej. Elektroda diagnostyczna kozykowa (BKT) oznaczona jako BTD, BTM, BTP umieszczona w żyłę płucnej dolnej lewej. SR – rytm zatokowy. I – odprowadzenie elektrokardiograficzne.

Patofizjologia migotania przedsionków jest bardzo złożona i wciąż jeszcze nie do końca poznana. Wiadomo, że musi istnieć jakiś czynnik sprawczy – najczęściej „wyzwalacz”, ognisko arytmogenne o różnym mechanizmie wyładowań (automatyzm, aktywność wyzwalana, fala nawrotna) i właściwe, podatne podłoże – substrat, na którego tworzenie wpływa wiele czynników (anizotropia, przebudowa elektryczna, zmiany strukturalne, czy też neurohormonalne, oddziaływanie układu autonomicznego). Czynnik sprawczy działając na podatny substrat ułatwia samopodtrzymywanie się arytmii poprzez tworzenie stabilnych miejsc, w których powstaje aktywność „rotująca” (ang. *rotor*). Wydaje się, że na początku powstawania migotania przedsionków kluczową rolę odgrywa czynnik wyzwalający, który zmienia podłoże, tworzy substrat dla arytmii i powoduje jej coraz częstsze i dłużej trwające napady.

1.3. Klasyfikacja migotania przedsionków

Migotanie przedsionków ma wiele klasyfikacji. Klasyczny podział arytmii uwzględniał postać napadową i przewlekłą. W czasach gdy nie było skutecznych metod przerywania arytmii podział ten był wystarczający. Napadową arytmie mieli chorzy u których dochodziło do powrotu rytmu zatokowego samoistnie, natomiast pozostali mieli formę przewlekłą arytmii. Rozwój różnych form leczenia arytmii (farmakologicznego, kardiowersji, ablacji) doprowadził do zwiększenia szans uzyskania rytmu zatokowego w grupie z migotaniem przewlekłym. Postęp ten wymusił powstanie nowej, obecnie obowiązującej klasyfikacji migotania przedsionków dzielącej tę arytmie na: pierwszy napad w życiu pacjenta (ang. *first detected*) oraz napadowe (ang. *paroxysmal*), przetrwałe (ang. *persistent*) lub utrwalone (ang. *permanent*) migotanie przedsionków. Pierwszy napad arytmii może manifestować się klinicznie jako: postać napadowa, przetrwała lub przewlekła/utrwalona. Za napadowe uznaje się migotanie przedsionków samoistnie występujące i ustępujące, trwające zwykle do 48 godzin i nigdy nie dłużej niż 7 dni. Przetrwałe migotanie przedsionków to arytmia występująca samoistnie, trwająca długo (zwykle dłużej niż 7 dni) i wymagająca kardiowersji elektrycznej bądź farmakologicznej w celu przywrócenia rytmu zatokowego. Natomiast w przypadku napadów migotania przedsionków nie poddających się kardiowersji lub też nawracających po kilku minutach/godzinach od umiarowienia, lub u chorych, u których z różnych względów klinicznych nie podjęto próby przywrócenia rytmu zatokowego, arytmie określa się jako utrwaloną (1, 83).

Oprócz uwzględnienia czasu trwania arytmii i jej podatności na kardiowersję istotny z punktu widzenia klinicznego jest podział etiologiczny migotania przedsionków. Dzieli on tę arytmie na postać samoistną oraz postać wtórną. Postać wtórna określa migotanie przedsionków, które powstało w wyniku chorób spoza układu sercowo-naczyniowego lub w wyniku bezpośrednich zmian w obrębie serca (wady serca, choroba niedokrwienności serca, niezastawkowe choroby serca, stany po operacjach kardiologicznych), jak i w obrębie naczyń (nadciśnienie tętnicze). Termin „samoistne” migotanie przedsionków odnosi się do osób bez organicznej choroby serca w wieku <60 lat. W tej grupie chorych Coumel i wsp. wyróżnili postać zależną od wzmożonego napięcia układu współczulnego bądź przywspółczulnego. Rozróżnienie tych dwóch typów opiera się na skojarzeniu wystąpienia napadu ary-

mii z cechami wago-tonii lub sympatykotonii. Choć wyróżnienie tych postaci samoistnego migotania przedsionków może mieć swoje implikacje terapeutyczne to często nie można rozpoznać przewagi jednej ze składowych układu autonomicznego odpowiedzialnej za wystąpienie arytmii.

Mimo że istnieje jeszcze wiele innych podziałów migotania przedsionków to klasyfikacja łącząca kryteria czasowe napadu i jego etiologię wydają się najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i terapeutycznego. W postaci napadowej arytmii, u osób bez choroby organicznej serca za główny czynnik sprawczy uważa się liczne wyładowania elektryczne najczęściej zlokalizowane w ujściach żył do przedsionków serca. W postaci przewlekłej i u osób ze zmianami w układzie sercowo-naczyniowym podkreśla się rolę podatnego substratu – zmienionego elektrycznie, humoralnie i strukturalnie przedsionka – w wywoływaniu i podtrzymywaniu arytmii. Powyższe postaci migotania przedsionków wymagają odmiennego podejścia leczniczego i różnych koncepcji terapeutycznych (29).

1.4. Leczenie AF

Obecnie dostępne są różne opcje terapeutyczne u chorych z migotaniem przedsionków. Wybór metody leczenia zależy od wielu czynników, wśród których jako najważniejsze wymienia się: stan hemodynamiczny pacjenta, etiologię migotania przedsionków, choroby współistniejące (choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność krążenia), formę arytmii (napadowa, przetrwała, przewlekła) oraz współwystępowanie innych arytmii.

Biorąc pod uwagę powyższe czynniki, istnieją w zasadzie dwie główne strategie postępowania: utrzymanie rytmu zatokowego i kontrola rytmu komór. W każdej z nich kładzie się nacisk na zapobieganie powikłaniom migotania przedsionków (incydenty zakrzepowo-zatorowe, rozwój lub nasilenie niewydolności krążenia) i łagodzenie objawów związanych z arytmią. Powyższe strategie są możliwe do osiągnięcia za pomocą farmakoterapii lub za pomocą metod nefarmakologicznych. Jednak u wielu chorych może okazać się również konieczna terapia hybrydowa – połączenie różnych metod postępowania nefarmakologicznego i leków antyarytmicznych.

1.4.1. Leczenie napadowego migotania przedsionków

Po rozpoznaniu napadowego charakteru arytmii należy ustalić obecność odwracalnych przyczyn (zaburzenia elektrolitowe, hormonalne, nadużycie alkoholu), których skorygowanie może doprowadzić do powrotu rytmu zatokowego. Następnie należy wykluczyć wadę serca, której właściwe leczenie może doprowadzić do ustąpienia migotania przedsionków.

Jeżeli napad arytmii przebiega z niestabilnością hemodynamiczną (obrzęk płuc, wstrząs) lub ostrym zespołem wieńcowym, leczeniem z wyboru jest kardiowersja elektryczna. Skuteczność kardiowersji elektrycznej wynosi 70-90%. Tę zmienność częściowo tłumaczą różnice w charakterystyce chorych i definicja skuteczności zabiegu. Energia elektryczna wymagana do skutecznej kardiowersji jest wyższa niż w innych arytmiach przedsionkowych i wymaga zastosowania 200J a często również i wyższej – 360J. Zastosowanie impulsów dwufazowych pozwala na zastosowanie mniejszej ilości energii. W stanie stabilnym możliwe jest również zastosowanie wewnętrznej kardiowersji elektrycznej niskoenergetycznej (<20J). Użykuje się wtedy wyładowanie pomiędzy katodą w prawym przedsionku i anodą w zatoce wieńcowej lub lewej tętnicy płucnej.

U chorych stabilnych pozostaje do dyspozycji również kardiowersja farmakologiczna. Wybór odpowiedniego leku antyarytmicznego zależy od wielu czynników, głównie chorób współwystępujących i ich wpływu na stan układu krążenia (przerost, niewydolność serca). W przypadku konieczności przygotowania pacjenta leżeniem przeciwzakrzepowym do czasu planowej elektrowersji stosuje się jedynie leczenie ukierunkowane na kontrolę rytmu komór. Skuteczne w tym postępowaniu są glikozydy naparstnicy, blokery kanały wapniowego (werapamil, diltiazem), leki blokujące receptory adrenergiczne beta. Digoksyna jest szczególnie przydatna u chorych ze współistniejącą niewydolnością serca. Niestety wadą leku jest słaba kontrola rytmu komór podczas wysiłku.

Farmakologiczne przywrócenie rytmu zatokowego – lekami o udowodnionej skuteczności można osiągnąć stosując: dofetilid, flekainid, ibutilid, propafenon, amiodaron. Wszystkie te leki można stosować u chorych bez organicznej choroby serca. Niestety wiele chorób, jak nadciśnienie tętnicze powodujące przerost lewej komory, dysfunkcja lewej komory, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia przewodzenia, znacząco zmniejszają bezpieczeństwo stosowania większości leków, z wyjątkiem amiodaronu i dofetilidu. Ponadto stosowanie leków antyarytmicznych,

szczególnie klasy IA, IC, III wiąże się z ryzykiem wystąpienia polimorficznego częstoskurczu komorowego (*fr. Torsades de pointes-TdP*). TdP pojawia się najczęściej w czasie pierwszych kilkunastu minut po podaniu leku, głównie u chorych z organiczną chorobą serca, z upośledzoną funkcją nerek, wyjściowym QTc>440ms i obniżonym poziomem potasu w surowicy.

Kardiowersja farmakologiczna jest najskuteczniejsza, jeśli zostanie zastosowana w ciągu siedmiu dni od wystąpienia arytmii. W tym czasie skuteczność może sięgać do 70%. Około 90% powrotu rytmu zatokowego obserwowana jest w godzinę po podaniu dożylnym flekainidu lub propafenonu. W badaniu PAFIT-3 (Third Propafenon In Atrial Fibrillation Italian Trial) po dożylnym zastosowaniu propafenonu rytm zatokowy powrócił w ciągu pierwszej godziny u połowy chorych z migotaniem przedsionków trwającym 1-72 godzin. W grupie placebo odsetek ten wynosił 14%. Dofetilid jest również skutecznym lekiem w przerywaniu napadu migotania przedsionków. Jego skuteczność wykazano w badaniach DIAMOD CHF (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality On Dofetilid i Congestive Heart Failure) oraz SAFIRE-D (Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilid). W badaniach tych wykazano również, że skuteczność leku jest nawet wyższa w przerywaniu trzepotania niż migotania przedsionków (64% vs 24%). W przypadku zaś migotania przedsionków trwającego do i ponad siedem dni lekami o udowodnionej skuteczności okazały się: amiodaron, dofetilid, ibutilid (1). Amiodaron może przerwać napad migotania przedsionków w 80% w ciągu 24 godzin. Dodatkową zaletą amiodaronu i dofetilidu jest możliwość ich stosowania u chorych z upośledzoną czynnością lewej komory (1). Amiodaron posiada również zdolność zwolnienia rytmu komór przed umiłowieniem. Leki klasy IC mogą zaś przyspieszać tętno poprzez usprawnienie przewodzenia w łączy przedsionkowo-komorowym lub powodować konwersję migotania przedsionków w trzepotanie przedsionków z przewodzeniem 2:1. Z tego powodu stosowanie tych ostatnich powinno być łączone z lekami zwalniającymi przewodzenie w węzle przedsionkowo-komorowym. Leki z tej grupy są skuteczniejsze w przerywaniu napadów arytmii o krótkim czasie trwania (1).

Digoksyna, beta-adrenolityki i blokery kanału wapniowego, mimo że zmniejszają objawy powodowane szybką akcją komór, nie są tak skuteczne w przywracaniu rytmu zatokowego. W badaniu DAAF (Digoxin In Acute Atrial Fibrillation) stwierdzono nawet, że naparstnica sprzyja występowaniu migotania przedsionków w mechanizmie nasilenia wpływu układu cholinergicznego na serce. Wzmoczone

napięcie przywspółczulne może powodować nierównomierne zmniejszenie szybkości przewodzenia i skrócenie czasu refrakcji przedsionków, co z kolei zwiększa nasilenie anizotropii i podtrzymuje arytmie. We wzmożonej aktywności przywspółczulnej skuteczne wydają się chinidyna i disopyramid dzięki swoim właściwościom cholinolitycznym.

Zazwyczaj nie zaleca się profilaktycznego leczenia antyarytmicznego po pierwszym epizodzie migotania przedsionków u chorych z samoograniczającymi się i dobrze tolerowanymi epizodami arytmii. Profilaktyka antyarytmiczna nawrotów arytmii wydaje się natomiast uzasadniona w przypadkach gdy napady występują często i wiążą się z istotnymi objawami, powodują pogorszenie czynności lewej komory lub istnieje ryzyko przejścia arytmii w formę przetrwałą lub przewlekłą (powiększenie lewego przedsionka, upośledzenie czynności lewej komory, zaawansowany wiek). Lekami skutecznymi w zapobieganiu nawrotom arytmii są: dizopyramid, flekainid, propafenon, sotalol, amiodaron i dofetilid (1). Dofetilid – lek klasy III, można stosować u chorych ze współistniejącą chorobą serca. W badaniu DIAMOND-CHF, dofetilid po roku leczenia utrzymywał rytm zatokowy u 79% vs 42% w grupie placebo. Skuteczność beta-adrenolityków w profilaktyce nawrotów wykazano jedynie u chorych z nadciśnieniem tętniczym (125). U chorych z nadciśnieniem i z niewydolnością krążenia pomocne są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (1, 71). U chorych bez organicznej choroby serca lekami z wyboru są: flekainid, propafenon, sotalol. Lekami drugiego rzutu są: amiodaron i dofetilid. Natomiast w przypadku występowania choroby serca i przy przeroście serca spowodowanym np. nadciśnieniem tętniczym podaje się jedynie amiodaron (1). Dizopyramid można stosować u chorych bez organicznej choroby serca z migotaniem przedsionków przebiegającym ze wzmożonym napięciem układu przywspółczulnego. Chorzy z migotaniem przedsionków ze wzmożonym napięciem adrenergicznym mogą odnieść korzyść ze stosowania betablokerów. Pobudzenie układu adrenergicznego często występuje w wielu chorobach układu sercowo-naczyniowego i często niemożliwe jest stwierdzenie „czysto” adrenergicznego migotania przedsionków. Nierzadko również odróżnienie migotania przedsionków zależnego od układu przywspółczulnego i stymulacji adrenergicznej jest niemożliwe. Unieвозможиło to prowadzenie badań nad skutecznością leków w wagotonicznym i adrenergicznym migotaniu przedsionków.

W przetrwałym migotaniu przedsionków nie dochodzi do samoistnego przywrócenia rytmu zatokowego. Często leczenie farmakologiczne zawodzi i konieczne

okazuje się wykonanie kardiowersji elektrycznej. Niestety nawroty zdarzają się często i chorzy wymagają leków antyarytmicznych w celu podtrzymania rytmu zatokowego. Jedynie ok. 30% chorych po kardiowersji elektrycznej z leczeniem antyarytmicznym nie ma nawrotu arytmii w obserwacji czteroletniej. Skuteczność leków podtrzymujących rytm zatokowy jest podobna i większa od placebo (50% vs 25% dla placebo). Najefektywniejszy jest amiodaron. W wyborze odpowiedniego leku należy kierować się podobnym algorytmem jak u chorych z napadowym nawracającym migotaniem przedsionków, uwzględniając wszystkie przeciwwskazania i ryzyko działań niepożądanych.

W przypadku nawracania przetrwałego migotania przedsionków, któremu nie towarzyszą objawy podmiotowe, a występują istotne działania niepożądane leczenia antyarytmicznego (szczególnie u osób starszych – badania AFFIRM, RACE), można odstąpić od przywracania rytmu zatokowego. Leczenie tych chorych powinno wówczas koncentrować się na zapobieganiu powikłaniom migotania przedsionków i na kontroli rytmu komór.

Alternatywnym do farmakoterapii sposobem utrzymania rytmu zatokowego u chorych z objawowym migotaniem przedsionków jest ablacja podłoża arytmii.

1.4.2. Leczenie utrwalonego migotania przedsionków

W przypadkach, gdy przywrócenie i utrzymanie rytmu zatokowego za pomocą różnych metod jest niemożliwe lub gdy lekarz i pacjent podjęli decyzję o pozostawieniu arytmii, leczenie polega na zwalczaniu powikłań, likwidowaniu objawów związanych z arytmią, kontrolowaniu rytmu komór i leczeniu przeciwkrzepliwym.

1.4.3. Leczenie przeciwkrzepliwie

Najgroźniejszym powikłaniem migotania przedsionków jest udar niedokrwieniny mózgu. U nieleczonych chorych z migotaniem przedsionków roczne ryzyko wystąpienia udaru wynosi 5% (1). Wiele badań klinicznych (SPAF 1-3, CAFA, SPINAF, AFASAK 1-2, BAATAF) wykazało znamienne korzyści z leczenia przeciwkrzepliwego w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Udowodniono również większą skuteczność leczenia pochodną dikumarolu (warfaryną, acenokumarolem) w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego u chorych z dużym ryzykiem udaru mózgu. Terapia acenokumarolem musi być prowadzona pod okresową kontrolą

wskaźnika INR, którego wartość powinna być zawarta w przedziale 2.0-3.0. Zbyt małe dawki (INR<2) zamiennie zwiększają ryzyko zatorów mózgowych, z kolei zbyt duże nasilają ryzyko krwawień. W ocenie ryzyka udaru pomocna jest skala CHADS2 (Cardiac failure, Hypertension, Age >75 y, Diabetes, history of Stroke or TIA). Każdy czynnik ma 1 punkt, z wyjątkiem wcześniejszego incydentu udaru lub TIA – 2 punkty. Duże ryzyko to ≥ 3 punktów lub wywiad TIA lub udaru, umiarkowane – 2, a małe 0-1 punktów. U chorych z dużym ryzykiem bezwzględnie należy rozpocząć leczenie przeciwkrzepliwe i osiągnąć terapeutyczny wskaźnik INR od 2 do 3 (a u chorych ze sztucznymi zastawkami >2,5). W grupie ryzyka umiarkowanego można zastosować kwas acetylosalicylowy w dawce 325mg lub acenokumarol. W grupie małego ryzyka jedynie leczenie przeciwplatekcyjne kwasem acetylosalicylowym w dawce 81-325 mg (1).

U chorych poddawanych kardiowersji, gdy napad arytmii trwa <48 godzin, należy rozważyć włączenie leczenia przeciwkrzepliwego zależnie od ryzyka incydentu zatorowego i utrzymać je przez miesiąc od umiarowienia. Stwierdzenie skrzepliny lub krwi echogenicznej w badaniu echokardiografii przezprzełykowej lub nieznanego czasu trwania arytmii lub trwania ≥ 48 godzin wymaga skutecznej terapii acenokumarolem przez minimum 3 tygodnie przed i 4 tygodnie po kardiowersji.

Chorzy poddawani zabiegowi izolacji żył płucnych powinni mieć odstawiony acenokumarol na 4-5 dni przed zabiegiem i włączoną heparynę drobnocząsteczkową w dawce terapeutycznej. 12-24 godziny przed zabiegiem powinni otrzymać ostatnią dawkę heparyny drobnocząsteczkowej. W trakcie zabiegu po punkcji transeptalnej stosuje się ciągły wlew heparyny niefrakcjonowanej utrzymując czas APTT 200-300ms. Wieczorem w dniu zabiegu pacjent powinien mieć włączone leczenie przeciwkrzepliwe acenokumarolem i leczenie przeciwplatekcyjne kwasem acetylosalicylowym w dawce 325 mg, a każdego następnego 81mg. 6 godzin po usunięciu kaniul z naczyń udowych zaleca się ponownie heparynę drobnocząsteczkową 1 mg/kg następnie 0,5 mg/kg dwa razy dziennie aż do uzyskania INR terapeutycznego. Leczenie acenokumarolem należy kontynuować przez minimum 3 miesiące aż do czasu potwierdzenia pełnej skuteczności zabiegu i wykluczenia niemych klinicznie napadów arytmii (112). Niektórzy autorzy stosują nieco odmienny algorytm postępowania i sugerują wydłużenie minimalnego czasu pozabiegowej doustnej antykoagulacji przynajmniej do jednego roku.

1.4.4. Nowe leki antyarytmiczne

Obecnie stosowane „klasyczne” leki antyarytmiczne obarczone są ryzykiem proarytmicznym i występowaniem działań niepożądanych (15, 65, 98, 122, 135), poza tym ich skuteczność odległa pozostaje nadal niezadowalająca. Mimo szybkiego rozwoju inwazyjnych metod leczenia migotania przedsionków leki antyarytmiczne pozostają często pierwszą strategią leczenia. Dlatego ważny jest rozwój i poszukiwanie nowych środków farmakologicznych. Nowe leki antyarytmiczne mogą być podzielone na 3 kategorie (35):

- 1) leki wydłużające repolaryzację poprzez działanie głównie na kanały potasowe. Leki głównie klasy III o działaniu podobnym do amiodaronu, ale pozbawione jego działań niepożądanych.
- 2) leki działające wybiórczo na mięsień przedsionków. Poprzez swoje selektywne właściwości antyarytmiczne mogą być pozbawione proarytmicznego wpływu na komory. Substancje obecnie badane to: AZD7009, AVE0118 i antagoniści 5-hydroksytryptaminy (5-HT)
- 3) leki działające na „środowisko” patofizjologiczne migotania przedsionków (remodeling strukturalny, włóknienie, zapalenie). Do tej grupy zalicza się: inhibitory ACE, blokery receptora angiotensyny, sterydy, statyny oraz antagonistów aldosteronu.

Do pierwszej z wymienionych grup należą między innymi: azimilid, dronedaron, tedisamil

Azimilid – lek blokujący kanały potasowe (I_{kr} , I_{ks}) wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego (APD) w przedsionkach i komorach. Przeprowadzone randomizowane badania z grupą kontrolną placebo udowodniły jego skuteczność w utrzymywaniu rytmu zatokowego u chorych z migotaniem i trzepotaniem przedsionków (13, 90). Ponadto udowodniono w innym badaniu Azimilid Postinfarct Survival Evaluation Trial (ALIVE) (99) bezpieczeństwo stosowania leku w grupie chorych po zawale serca i z niewydolnością serca (EF <28%). Dodatkową zaletą leku jest możliwość jego stosowania u chorych z niewydolnością nerek. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym było wystąpienie neutropenii i torsades de pointes (TdP) odpowiednio 1% i 1,5%.

Dronedaron – lek elektrofizjologicznie działający na kanały sodowe, potasowe, alfa i beta receptory oraz kanały wapniowe typu L (Ca_L). Strukturalnie podobny do

amiodaronu, ale pozbawiony jodu, dzięki czemu nie wykazywał działań niepożądanych na tarczycę i toksycznych na płuca (3). Jednak badanie The Antiarrhythmic Trial with Dronedaron In Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decreases (ANDROMEDA) zostało przerwane przedwcześnie z powodu zwiększonej śmiertelności w grupie aktywnie leczonej. Dalsze badania nad lekiem, u chorych bez niewydolności serca EURIDIS (EUROpean trial In atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedaron for the maintenance of Sinus Rhythm) i jego amerykańskim odpowiednikiem ADONIS, wykazały prawie 3 krotnie dłuższy czas wolny od arytmii w porównaniu z placebo. Nie wykazano efektu proarytmicznego (bez TdP), niskie ryzyko zgonu 1% vs 0,7% placebo ($p=ns$) w czasie rocznej obserwacji.

Tedisamil – lek, pierwotnie odkryty jako środek o działaniu przeciwdławicowym, poprzez działanie na wiele kanałów potasowych I_{to} , I_{kr} , I_{ks} , I_{k-ATP} jak i kanały sodowe i chlorkowe powoduje wydłużenie trwania potencjału czynnościowego. Skuteczność leku w przywracaniu rytmu zatokowego u chorych z migotaniem i trzepotaniem przedsionków określono na 51% w ciągu średnio 35 minut od zastosowania. Niestety dość częste działania niepożądane, głównie proarytmiczne doprowadziły do czasowego zaprzestania prowadzenia dalszych badań klinicznych (3).

W grupie drugiej – leków działających wybiórczo na mięsień przedsionków znajdują się substancje:

AZD7009 – lek działający praktycznie wybiórczo, na kanały potasowe I_{kr} i sodowe I_{Na} , mięśnia przedsionków, okazał się niezwykle skuteczny w umiarawianiu i zapobieganiu nawrotom (odpowiednio 100% i 95%) migotania i trzepotania przedsionków na modelach arytmii indukowanych u zwierząt z jałowym zapaleniem osierdzia. Wysoka skuteczność i niewielka ilość działań niepożądanych wygląda obiecująco i wymaga dalszych badań.

AVE0118 – działa praktycznie wyłącznie na kanały przedsionkowe I_{kur} i I_{kto} , które ilościowo przeważają w przedsionkach wydłużając ich czas refrakcji. Efekt elektrofizjologiczny tego leku był widoczny nawet w migotaniu przedsionków trwającym >48 godzin, gdy jest już wyraźnie zaznaczony remodeling elektryczny. W badaniu na zwierzętach AVE0118 zdołał przywrócić w 63% rytm zatokowy u kozy z przetrwałym migotaniem przedsionków. Wybiórcze działanie na przedsionki tłumaczy niskie działanie arytmogenne w mięśniu komór serc zwierzęcych. Wstępne wyniki są zachęcające. Wkrótce spodziewane są dalsze badania nad lekiem.

Antagoniści receptora 5-HT₄ (serotoniny) – odkryto, że serotonina może mieć wpływ na powstawanie migotania przedsionków. Serotonina zwiększa bowiem liczbę kanałów wapniowych typu L (Ca_L) doprowadzając do przeładowania komórki tymi jonami. To powoduje skracanie potencjału czynnościowego jak również zwiększenie powstawania potencjałów następczych w mechanizmie aktywności wyzwalanej. Odkryto specyficzny receptor serotoniny obecny wyłącznie w przedsionku 5-HT₄ i substancję go blokującą oznaczoną symbolem RS-100302. W badaniach na świni domowej substancja antagonizująca 5-HT₄ w 75% przerywała trzepotanie przedsionków i 89% migotanie przedsionków. Ponadto zapobiegała reindukcji powyższych arytmii we wszystkich przypadkach. Działanie leku prowadziło do wydłużania czasu refrakcji tylko w przedsionkach. Nie obserwowano działań proarytmicznych na mięsień komór. Lek w chwili obecnej pozostaje w sferze badań eksperymentalnych.

Ostatnią grupą leków, zmieniającą podłoże migotania przedsionków są:

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensyny (ACE-I) i blokery receptora angiotensyny (ARB). Leki te swoim działaniem hamują niekorzystny wpływ układu renina angiotensyna aldosteron (RAA) na serce. Stwierdzono, że angiotensyna doprowadza do włóknienia i przebudowy miocytów nasilając działanie proarytmiczne. U chorych z przewlekłym migotaniem przedsionków poziom angiotensyny jest 3 krotnie podwyższony i nasila strukturalny remodeling (33). Wykazano, że hamując układ RAA u chorych z niewydolnością krążenia (retrospektywna analiza badań TRACE, Val-HeFT) można zapobiegać powstawaniu migotania przedsionków. Działania te są szczególnie widoczne w połączeniu z amiodaronem. Jednak ani ACE-I ani ARB nie wpływają na remodeling elektryczny i nie są skuteczne w przerywaniu napadów. Potrzebne są duże, wieloośrodkowe, prospektywne badania potwierdzające korzystne właściwości tych leków w postępowaniu z migotaniem przedsionków.

Antagoniści aldosteronu – w ostatnim czasie podnosi się rolę aldosteronu w patofizjologii niewydolności serca i korzystny wpływ blokerów receptora aldosteronu. W badaniu RALES wykazano zmniejszenie niekorzystnej przebudowy serca i poprawę przeżycia u chorych z niewydolnością serca (NYHA III/IV). Natomiast badania eksperymentalne na zwierzętach wykazały, że spironolakton wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego i czas refrakcji mięśnia sercowego. Choć nie ma jeszcze badań nad korzystnym wpływem inhibitorów aldosteronu u cho-

rych z migotaniem przedsionków to ostatnio wykazano na zwierzętach, że eplere-non jest skuteczniejszy w swym działaniu antyarytmicznym niż ACE inhibitor-benazapril (114). Wstępne badania sugerują istnienie potencjalnych możliwości tej grupy leków.

Leki przeciwzapalne i statyny – wykazano związek między zapaleniem a częstszym występowaniem migotania przedsionków. Zaczęto badać możliwość skutecznego zapobiegania arytmiom przedsionkowym stosując prednizon i statyny. Mimo że nie przeprowadzono jeszcze badań na ludziach, badania na zwierzętach z migotaniem przedsionków i zapaleniem osierdzia są obiecujące. Za antyarytmiczny wpływ statyn uważa się zapobieganie skracaniu czasu refrakcji komórek i zmniejszenie ekspresji kanałów wapniowych typu L (35).

1.4.5. Leczenie nefarmakologiczne migotania przedsionków

1.4.5.1. Rola stymulacji

Stymulacja jest jedną z metod nefarmakologicznego postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. Dostępnych jest kilka trybów stymulacji: stymulacja przedsionkowa, komorowa oraz stymulacja przedsionka i komory. Każdy stymulator, oprócz funkcji adaptacji rytmu do wysiłku (ang. *rate response*), może dodatkowo być wyposażony w algorytmy przerywające napady arytmii przedsionkowych, jak i zapobiegające ich wystąpieniu. Istnienie tak wielu alternatywnych metod stymulacji doprowadziło do opublikowania w 2005 roku oficjalnego stanowiska ekspertów American Heart Association i Heart Rhythm Society na temat stałej stymulacji w zapobieganiu migotania przedsionków (67). Autorzy zalecają stosowanie stymulacji w prewencji migotania przedsionków jedynie wtedy jeśli chorzy mają inne wskazania do implantacji układu stymulującego, a tryb stymulacji powinien być fizjologiczny z unikaniem stymulacji komory jeśli to tylko możliwe. Poruszono również kwestie stymulacji wielopunktowych (dwupunktowa prawego przedsionka, dwuprzedmiotkowa stymulacja) oraz alternatywnych do uszka prawego przedsionka miejsc stymulacji (wiązki Bachmanna, górnej i dolnej części przegrody międzyprzedsionkowej, zatoki wieńcowej). Według raportu nie ma wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków powyższych modyfikacji sposobów stymulacji. Również algorytmy przerywania i zapobiegania występowaniu migotania przedsionków, chociaż bezpieczne, nie są poparte mocnymi dowodami o ich skuteczności.

Należy jednak podkreślić, że istnieje grupa pacjentów (niekwalifikujących się do ablacji, leczenia chirurgicznego), którzy wymagają stymulacji np. z powodu bradykardii indukującej napady migotania przedsionków (zespół chorego węzła zatokowego). W takich przypadkach stymulator może umożliwić włączenie skutecznego leczenia antyarytmicznego, tworząc jeden z członów terapii hybrydowej.

1.4.5.2. Leczenie chirurgiczne

Chirurgiczną metodą leczenia migotania przedsionków o bardzo dużej skuteczności wyleczeń (90%) i operacyjnej śmiertelności 2% z małym ryzykiem wystąpienia udaru odległego jest operacja labiryntowania (ang. *Maze*) rozwinięta przez James'a Cox'a (32). Z czasem metoda była wielokrotnie modyfikowana. Operacja ta jest technicznie trudna, czasochłonna i wymagająca 45-60 minut zatrzymania akcji serca w krążeniu pozaustrowym, co ograniczało szerokie jej rozpowszechnienie (32). Labiryntowanie polegało na wytworzeniu szeregu nacięć w prawym i lewym przedsionku z odcięciem uszka lewego i izolacją żył płucnych. Obecnie dzięki rozwojowi techniki ablacji śródzabiegowej i nowych źródeł energii (prąd częstotliwości radiowej, laser, ultradźwięki, mikrofałe, krioabłacja) oraz odkryciu, że migotanie przedsionków bierze głównie swój początek z żył płucnych i lewego przedsionka, metody chirurgiczne gwałtownie się rozwijają. Zmieniają się linie ablacyjne, a czas ich wykonania wynosi 10-20 min, przy skuteczności 70-80% u pacjentów z operacyjną chorobą serca. Ostatnio rozwijają się również techniki chirurgiczne ablacji epikardialnej, z małego dostępu, torakoskopii, niewymagające krążenia pozaustrojowego (32). Zabiegi te pozwalają odizolować okrężnie żyły płucne i wykonać linie ablacyjne obydwu przedsionków. Całkowity czas zabiegu mieści się w zakresie 2-4 godzin a średni czas hospitalizacji wynosi 3 dni. Skuteczność u osób z napadowym migotaniem przedsionków oceniana jest na 80-90% w ciągu 6 miesięcy po zabiegu. Mimo jednak wysokiej skuteczności wciąż pozostaje 20%-39% chorych, u których źródło migotania przedsionków może leżeć poza żyłami płucnymi rutynowo ablowanymi. Pozostaje też bez odpowiedzi pytanie, czy dokonanie u wszystkich chorych tak rozległego zniszczenia przedsionków jest konieczne. Istnieje prawdopodobieństwo, że chorzy mogą mieć arytmogenne źródło jedynie w jednej żyłce lub innym miejscu przedsionka. Nie wiemy jeszcze również, jakie odległe, wieloletnie skutki uboczne ma takie rozległe niszczenie przedsionków. Żeby rozwiązać wątpliwości i odpowiedzieć na wiele pytań, potrzeba długiej obserwacji chorych poddanych tym zabiegom oraz dalszych intensywnych badań.

1.4.5.3. Przeszkórna ablacja w leczeniu migotania przedsionków

Leczenie pacjentów z migotaniem przedsionków metodą ablacji można podzielić na postępowanie przyczynowe – niszczenie arytmii i objawowe – pozwalające kontrolować rytm komór.

Leczenie objawowe polega na ablacji łącza przedsionkowo-komorowego. Zabieg ten stosuje się w przypadkach, gdy podczas migotania przedsionków występuje bardzo szybki rytm komór (>160/min) i nie jest możliwe trwałe przywrócenie rytmu zatokowego, jak i zadowalająca farmakologiczna kontrola częstości rytmu komór (często mimo łączenia leków z różnych grup zwalniających przewodzenie w łączy przedsionkowo-komorowym). Zabieg ten polega na wytworzeniu całkowitego bloku przewodzenia, dlatego w celu zabezpieczenia chorego niezbędne jest przed zabiegiem wszczęcie układu stymulującego serce. W postaci przewlekłej migotania przedsionków stosuje się stymulator VVI(R), a w postaci napadowej – DDD(R). W stymulatorze dwujamowym powinno włączyć się funkcję automatycznej zmiany trybu stymulacji najczęściej na DVI (ang. *mode switch*) na wypadek wystąpienia arytmii przedsionkowej (ażeby uniknąć jej przewodzenia w trybie VAT). Konieczne jest również w pierwszych tygodniach po ablacji ustawienie rytmu stymulowanego na 80-90/min w celu prewencji nagłego zgonu sercowego wywołanego arytmiami komorowymi. W wyniku rozwoju i postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach w leczeniu migotania przedsionków, ablacja łącza wykonywana jest coraz rzadziej.

Leczenie przyczynowe polega na eliminacji czynnika wyzwalającego i/lub modyfikacji/eliminacji substratu podtrzymywania arytmii. Wyniki badań wskazują na wyższość leczenia przyczynowego metodą ablacji w porównaniu z leczeniem farmakologicznym. (116, 130). Wazni i wsp. w badaniu z randomizacją, na grupie 70 osób z napadowym, objawowym migotaniem przedsionków wykazali wyższość ablacji nad farmakoterapią. Po roku obserwacji w grupie leków antyarytmicznych nawrót arytmii wystąpił w 63% w porównaniu z 13% leczonych ablacją. Jakość życia i liczba hospitalizacji również była niższa w grupie leczenia inwazyjnego. Opublikowano również wyniki włoskiego wieloośrodkowego, randomizowanego badania CACAF, w którym w grupie 137 pacjentów z migotaniem przedsionków napadowym i przetrwałym porównywano dwie strategie terapeutyczne: leczenie farmakologiczne i leczenie skojarzone – farmakologiczne z ablacją okrażającą żyły płucne (116). Po rocznej obserwacji wykazano nawroty migotania przedsionków

u 91% chorych leczonych wyłącznie farmakologicznie i u 44% leczonych hybrydowo.

Wobec powyższego oraz wielu innych doniesień o wysokiej skuteczności zabiegu ablacji w eliminacji migotania przedsionków metoda ta staje się coraz bardziej użyteczna i powinna być coraz szerzej stosowana.

1.5. Ewolucja metodyki ablacji migotania przedsionków na przestrzeni lat

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmia wymagającą leczenia. Występowanie tej arytmii związane jest ze zwiększoną śmiertelnością i poważnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi, jak rozwój niewydolności serca czy powikłania zatorowo-zakrzepowe. Dlatego celem leczenia migotania przedsionków powinno być przywrócenie i utrzymanie rytmu zatokowego. Strategia ta zmniejsza ryzyko powikłań krwotocznych leczenia przeciwkrzepliwego, zmniejsza ryzyko zatorów, zapobiega rozwojowi tachykardiomiopatii i poprawia jakość życia. Niestety dostępne leki nie są w swym działaniu wybiórcze i ograniczone tylko do oddziaływań na aktywność elektryczną przedsionków, ale mogą wywierać destruktywny wpływ na elektrofizjologiczne właściwości komórek. Blokując potasowe kanały w błonach komórkowych kardiomiocytów mogą powodować zaburzenia repolaryzacji komórek doprowadzając do złośliwych arytmii komorowych. Ponadto istnieją doniesienia, że terapia antyarytmiczna wiąże się z 50-60 % ryzykiem nawrotu arytmii w ciągu roku (14, 27, 61, 85, 138). Dodatkowo ostatnio opublikowane badania: PIAF, AFFIRM, RACE dowodzą, że leczenie antyarytmiczne nie zmniejsza chorobowości i śmiertelności w porównaniu z dużo prostszą strategią kontroli rytmu komórek (52, 124, 136, 137). Należy również podkreślić częste występowanie proarytmii, ryzyka zaostrzenia niewydolności krążenia w wyniku działań inotropowo ujemnych. Często również spotyka się inne działania niepożądane, będące skutkiem nietolerancji leku przez chorych i powodujących konieczność przerwania leczenia.

Nieprowadzenie leków antyarytmicznych w terapii migotania przedsionków doprowadziło w ostatnich latach do intensywnego rozwoju metod nefarmakologicznych: implantacji urządzeń antyarytmicznych, kontrolowanego niszczenia ognisk arytmogennych, jak i substratu podtrzymującego arytmie, zwanego ablacją.

Pionierami postępu niefarmakologicznego leczenia migotania przedsionków byli kardiochirurdzy. W latach osiemdziesiątych chirurgicznie niszczone przewodzenie przedsionkowo-komorowe i chociaż było to tylko leczenie objawowe to dało początek rozwojowi metod nieoperacyjnych. Niestety zniszczenie fizjologicznego układu przewodzącego nie tylko nie leczy przyczyny arytmii, ale dodatkowo wymaga zastosowania stymulacji serca i w większości przypadków prowadzi do całkowitej zależności pacjenta od stymulatora. Jako pierwsza w historii kontroli rytmu komór metoda niechirurgiczna zapisała się przezskórna ablacja łącza przedsionkowo-komorowego prądem stałym z defibrylatora (DC). Metoda ta ewoluowała startując od wysokich wartości energii 500 J w kierunku mniej traumatycznych i jednocześnie skutecznych dawek energii 3-10 J. W międzynarodowym rejestrze ablacji (PCMAR ang. *The Percutaneous Cardiac Mapping and Ablation Registry*) obejmujących 552 pacjentów ablowanych w latach 1982-1987 określono odległą skuteczność powyższego zabiegu na 65%. W 20% przypadków przewodzenie powróciło, ale chorzy ci nie zgłaszali dolegliwości. Nie udało się osiągnąć zamierzonego celu w 15%. Metoda ta powodowała wiele wczesnych i późnych powikłań: hipotonię, tamponadę serca, zator tętnicy płucnej, posocznicę, plyn w worku osierdziowym, częstoskurcze komorowe i migotanie komór. W trakcie 23±18 miesięcy obserwacji stwierdzono 8,3% wskaźnik śmiertelności. Dwa zgony wystąpiły śródzabiegowo, 2/3 chorych zmarło z przyczyn sercowych, połowa w mechanizmie nagłej śmierci sercowej, pozostali w wyniku zaostrzenia niewydolności krążenia (26). Ze względu na wysokie ryzyko powikłań, jakie niesie powyższa metoda, odstąpiono od niej na rzecz ablacji prądem o częstotliwości radiowej, umożliwiającej dostarczanie energii w kontrolowany sposób i dającej bardzo ograniczone uszkodzenie mięśnia sercowego. W praktyce istnieją dwa dostępy wykonania ablacji RF łącza przedsionkowo-komorowego: dostęp prawostronny stwarzający mniejsze zagrożenie i dostęp tętniczy wykorzystywany w niepowodzeniu tego pierwszego. Celem ablacji jest część zwarta węzła przedsionkowo-komorowego położona nieco w dół i do tyłu od pęczka Hisa. Lokalizacja ta elektrycznie odpowiada miejscu gdzie stosunek potencjałów A i V jest ≥ 1 a sygnał H minimalny lub niewidoczny. Skuteczność zabiegu jest wysoka i sięga 96% (78). W dostępie tętniczym – transaortalnym, ablacji dokonuje się tuż poniżej zastawki aortalnej. Z reguły niewielka ilość aplikacji wystarcza do wywołania bloku przedsionkowo-komorowego. Jednak dostęp tętniczy obarczony jest większym ryzykiem wystąpienia powikłań. Powikłania ablacji łącza, niezależnie od dostępu zdarzają się w 3,2 % przypadków

w tym 1,8% poważnych (w tym tamponada serca 0,8%, zator tętnicy płucnej 0,4%, migotanie komór 0,8%, w obserwacji odległej opisano pojedyncze zgony).

Poza metodami wykorzystującymi energię prądu stałego i prądu o częstotliwości radiowej w latach dziewięćdziesiątych próbowano ablacji alkoholowej łącza przedsionkowo-komorowego (7). Stosowano 95% alkohol, który wstrzykiwano do tętniczki unaczyniającej węzeł przedsionkowo-komorowy. Powodowało to lokalną martwicę i zarośnięcie światła naczynia. Niestety metoda ta miała wiele ograniczeń, gdyż niekiedy trudno było dokładnie określić położenie właściwej tętnicy doprowadzającej krew do węzła. Istnieją również inne anomalie anatomiczne w postaci zwężeń, nietypowych odejść, rozwidleń naczyń tętniczych stanowiących dodatkowe utrudnienia. Potencjalne zagrożenie wiązało się również z możliwością przedostania się alkoholu poza pożądane naczynie. Sytuacja taka mogłaby doprowadzić do niekontrolowanego zawału mięśnia sercowego i wszystkich jego późniejszych następstw. Ze względu na powyższe trudności i zagrożenia obecnie metoda przezwienkowej ablacji alkoholowej nie jest stosowana.

Inną strategią kontroli rytmu komór w migotaniu przedsionków jest modyfikacja łącza przedsionkowo-komorowego. Metoda ta polegała na spowodowaniu zwolnienia przewodzenia przez łącze za pomocą zabiegów ablacji prądem RF, zamiast jego całkowitego przerwania (134). Modyfikacji tej można dokonać w dwóch obszarach: przednio-górnym lub tylno-przegrodowym przegrody międzyprzedsionkowej (25). Celem modyfikacji przewodzenia było uzyskanie wydłużenia odstępu AH o $\geq 50\%$ w czasie rytmu zatokowego, osiągnięcie punktu Wenckebacha > 400 ms oraz właściwe zwolnienie rytmu komór w czasie migotania przedsionków (25). Metoda wyboru obszaru tylno-przegrodowego jako miejsca ablacji modulującej przewodzenie przedsionkowo-komorowe wykazuje największą skuteczność u pacjentów z cechami dualizmu przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym, gdy refrakcja drogi szybkiej jest długa >400 ms, istotnie dłuższa niż refrakcja drogi wolnej. Spełnienie powyższych kryteriów, ryzyko 20-30% wystąpienia powikłań w postaci całkowitego bloku przewodzenia i w 50% nieskuteczność odległa (powrót szybkiego przewodzenia i konieczność reablacji) rozczarowały i zmniejszyły entuzjazm powszechnego stosowania tej metody.

Kontrola rytmu komór nie była leczeniem przyczynowym i nie zmniejszała ryzyka występowania powikłań zatorowych migotania przedsionków. Cały czas usiłowano znaleźć metodę skutecznego przywrócenia rytmu zatokowego. Znowu pionierami rozwoju technik ablacyjnych byli chirurdzy, których działania zaowocowały

w 1985 operacją korytarzowania wprowadzoną przez Guiraudon i wsp. (37). Polegała ona na wytworzeniu korytarza łączącego węzeł zatokowy z węzłem przedsionkowo-komorowym. Tkanka mięśniowa przedsionków poza korytarzem była elektrycznie odizolowana i dawała możliwość przywrócenia chronotropowej funkcji węzła zatokowego. Chory miał przywrócony rytm zatokowy, ale bez funkcji hemodynamicznej przedsionków i bez zmniejszenia groźby zatorów. Kolejną próbą chirurgicznej likwidacji migotania przedsionków i jej następstw była wprowadzona przez Cox'a i wsp. w 1987 operacja labiryntowania (18, 19, 20). Technika ta polegała na wykonaniu licznych cięć w obrębie obu przedsionków oraz przegrody. Cięcia te miały ograniczać masę mięśniówki przedsionków konieczną do podtrzymywania i ograniczania falek migotania przedsionków. Wyjątkowa skuteczność chirurgicznego labiryntu 85-90% w obserwacji odległej zachęciła elektrofizjologów do próby ablacyjnego ograniczenia podłoża migotania przedsionków za pomocą tworzenia sieci linii ablacyjnych w prawym i/lub lewym przedsionku. Swartz i wsp. wykonywali liczne linie ablacyjne: jedną pomiędzy żyłą płucną górną lewą i górną prawą, drugą łączącą pierścień zastawki mitralnej z żyłą płucną lewą dolną i jako przedłużenie połączenie żył lewych. Tworzono również linię łączącą żyły płucne prawe i wykonywano linię ablacyjną zaczynającą się od żyły płucnej górnej lewej i przecinającą poprzecznie pęczek Bachmanna, oraz kilka linii w prawym przedsionku i na przegrodzie (119). Metoda ta była próbą przezskórnego labiryntowania przedsionków i mimo bardzo skomplikowanego i długiego zabiegu (średni czas 11 godzin, zakres 8-15 godzin), czas skopii wahał się od 30 do 210 minut, kliniczna skuteczność po jednym zabiegu wyniosła jedynie 44% (8 chorych). Wyniki odległe, włączając chorych z ponowną ablacją wyniosły 78% (18 chorych) wolnych od migotania przedsionków. W tym samym czasie Haissaguerre i wsp. zaproponowali podejście alternatywne z mniejszą liczbą linii ablacyjnych (38). Początkowo wykonywali oni linie ablacyjne tylko w obrębie prawego przedsionka, ale ze względu na niewielką skuteczność rozszerzyli metodę również i do lewego przedsionka, a później także w zakres zabiegu włączyli przegrodę. W pracy z 1996 roku wyniki ablacji wykonanej u 30 chorych z napadowym migotaniem przedsionków opornym na farmakoterapię po okresie 9 ± 3 miesięcy wynosiły 67% i 60%, odpowiednio w grupie z włączeniem przegrody w zabieg i bez jej włączenia (42). Wyniki innych badaczy ablacji liniowej migotania przedsionków mieszczą się w zakresie 8%-78% (średnio 44%) chorych wolnych od arytmii bez konieczności stosowania leków antyarytmicznych.

Próby przeskórnej ablacji migotania przedsionków doprowadziły w 1994 roku do odkrycia, że u części chorych, bez organicznej choroby serca, za powstawanie arytmii odpowiadają ogniska arytmogenne posiadające zdolność szybkich „wyładowań” elektrycznych (43). Aktywność ta doprowadza do częstej depolaryzacji przedsionków i wyzwalania napadów migotania przedsionków. W 1997 roku Jais i wsp. przedstawili grupę 9 chorych, u których ogniska arytmogenne odpowiadały za powstawanie migotania przedsionków. W kolejnych latach liczba doniesień o ablacji ogniskowego migotania przedsionków rosła. W 1999 roku ukazały się wyniki ablacji u 100 chorych (49). Stwierdzono wówczas, że u jednego chorego może występować więcej niż jedno ognisko. U 100 chorych występowało łącznie 181 ognisk (jedno u 47, dwa u 23, trzy u 20, więcej niż trzy u pozostałych). W większości jednak przypadków (ok. 95%) ogniska położone były w obrębie żył płucnych (2 do 4 cm wewnątrz żyły), z czego najczęściej w okolicy żyły płucnej górnej lewej i prawej. Dalsze publikacje opisywały możliwość występowania arytmogennych ognisk również poza żyłami płucnymi: w obrębie tylnej ściany lewego przedsionka, okolicy grzebienia granicznego w prawym przedsionku, w przegrodzie międzyprzedsionkowej czy też w obrębie ujść innych żył, jak zatoki wieńcowej, żyły Marshall’a, żyły głównej górnej i dolnej (12, 53, 54, 76, 104). Ablacja ognisk arytmogennych wykonywana była w miejscach występowania najwcześniejszej aktywacji – ostrych sygnałów (ang. *spike*), poprzedzających występowanie potencjałów przedsionkowych o 35-45 ms (45). Haissaguerre i wsp. wykorzystując powyższą technikę u 225 pacjentów, osiągnęli ogólną skuteczność zabiegu 70% w obserwacji 8±6 miesięcznej, stwierdzając jednocześnie występowanie w 96% ognisk arytmogennych w żyłach płucnych. Zauważyli również, że skuteczność zabiegu w istotny sposób zależy od liczby ognisk arytmogennych u pojedynczego pacjenta. Skuteczność wyraźnie malała z 93% (jedno ognisko), przez 73% (dwa) do 36% przy istnieniu więcej niż dwóch ognisk. Rozpowszechnienie powyższej metody w niedługim czasie ujawniło częste powikłania w postaci istotnych klinicznie zwężeń żył płucnych (100). Częstość nawrotów okazała się również duża a ponowne mapowanie arytmogenne ogniska w kolejnej sesji zabiegowej wskazywało na wcześniej ablowaną żyłę lub wcześniej „niemą” elektrycznie. Stało się jasne, że u jednego pacjenta nie tylko może istnieć wiele ognisk w różnych żyłach, ale również, że jedna żyła może być źródłem wielu ognisk (50). Dalszym ograniczeniem powyższej metody była konieczność występowania aktywności ogniska arytmogennego.

gennego podczas zabiegu umożliwiającą skuteczne mapowanie. Powyższe ograniczenia i powikłania doprowadziły do rozwoju technik izolowania żył płucnych – najczęściej obecnie stosowanych zabiegów. Wśród zabiegów izolujących żyły płucne rozwinęły się dwie główne koncepcje: elektroanatomiczna (z użyciem systemu CARTO) i elektryczna izolacja żył płucnych (z cewnikiem okrężnym – Lasso, Orbiter lub koszykowym – Basket).

Przedstawicielem pierwszego podejścia jest Carlo Pappone, który po stworzeniu elektroanatomicznej mapy lewego przedsionka i żył płucnych przy użyciu systemu CARTO wykonuje linie ablacyjne w odległości $> 5\text{mm}$ od ujść żył płucnych, dążąc do zmniejszenia elektrokardiogramu lokalnej aktywacji o 80% w izolowanej tkance (92). W większości przypadków celem zabiegu jest wytworzenie pojedynczych okrężnych linii ablacyjnych wokół każdej z żył płucnych. Czasem wykonywane są również linie okrężne obejmujące dwa lub więcej ujść ipsilateralnych, szczególnie w przypadkach wspólnych ujść żylnych lub bliskich ich położeniach ($< 20\text{mm}$) (93, 94, 95). Dodatkowo u chorych z nawrotem arytmii po pierwszej sesji ablacyjnej lub z dużym ryzykiem nawrotu ($\text{LA} > 55\text{mm}$, $\text{EF} < 40\%$, organiczna choroba serca, wiek > 65 lat) tworzone są dodatkowe linie łączące lewą dolną żyłę z pierścieniem mitralnym, linie pomiędzy żyłami płucnymi dolnymi i górnymi

Mimo że metoda elektroanatomiczna nie daje bezpośrednich dowodów elektrycznej izolacji żył płucnych od mięśnia roboczego lewego przedsionka i że współistnienie dodatkowych linii ablacyjnych w dużym stopniu odbiega od koncepcji „czystej” izolacji (około 23% mięśnia przedsionka było przekształcone w nisko lub elektrycznie głuchą powierzchnię) to wyniki prezentowane przez autorów są imponujące: 85% skuteczności u chorych z napadowym migotaniem przedsionków i 80% w grupie przewlekłego migotania (94, 95). Ryzyko powikłań w postaci stenoz żył płucnych $> 50\%$ średnicy wynosiło 0-2%. Jednak rozległość zabiegu, szczególnie gdy linie łączące wykonywane są na tylnej ścianie lewego przedsionka, niesie za sobą poważne ryzyko wystąpienia groźnego powikłania – przetoki przedsionkowo-przełykowej (24, 31, 91, 103). Pozostaje również pytanie o następstwa odległe (w obserwacji wieloletniej) tak rozległych zabiegów. Jaka będzie funkcja hemodynamiczna przedsionka i czy nie będzie więcej powikłań zatorowych w porównaniu z chorymi po innych zabiegach?

Badacze używający liniowej ablacji żył płucnych poczynili dodatkowo ciekawe obserwacje kliniczne – aplikacje w rejonach ujść żył płucnych modyfikuje wpływ

układu autonomicznego na serce (96). Zniszczenie zakończeń układu przywspółczulnego wiązało się z mniejszym odsetkiem nawrotów objawowego migotania przedsionków. Co więcej – u chorych z objawami choroby węzła zatokowego ablacje w powyższych rejonach powodowały poprawę jego funkcji i ustąpienie objawów klinicznych (66).

Za twórcę drugiej metody ablacji, izolującej ogniska arytmogenne, można uznać wspomnianego już profesora Michaela Haisseguerre'a, który po określeniu anatomii żył płucnych za pomocą wenografii umieszczał elektrodę diagnostyczną, okrężną (Lasso) w miejscu ujścia żylnego. Następnie dokonywał ablacji połączeń – „przepustów” – elektrycznych pomiędzy żyłą a przedsionkiem, od strony przedsionka, w miejscach o najwcześniejszej aktywacji poprzedzających potencjały żył płucnych (PVP) (46). Używając tej metody, elektryczną izolację żyły od przedsionka można osiągnąć dokonując uszkodzenia jedynie od 20 do 60% jej obwodu. Ablując natomiast przed ujściem żyły znacząco zmniejsza się ryzyko stenozy żyłnej i jednocześnie eliminuje potencjalne inne ogniska arytmogenne wewnątrz izolowanej żyły przy jej ujściu. Nawroty migotania przedsionków w tej metodzie były spowodowane w większości powrotem przewodzenia żyłno-predsionkowego (wcześniej niszczonego), pobudzeniami przedwczesnymi wychodzącymi z żył nie izolowanych lub ognisk pozażylnych (30). Spostrzeżenia te doprowadziły do poszerzenia zabiegu o jednoczesną izolację wszystkich możliwych żył płucnych w trakcie jednego zabiegu. Wyniki skuteczności rozszerzonego zabiegu elektrycznej izolacji żył płucnych w grupie chorych z napadowym migotaniem przedsionków wynoszą od 58 do 76%, w grupie przewlekłego migotania 21-44% w obserwacji odległej 6-21 miesięcy (2, 77, 88, 89, 126). Rozbieżności te wynikają z doświadczenia ośrodków i sposobów oceny skuteczności zabiegu.

Niezadowolająca skuteczność powyższego zabiegu w grupie chorych z przewlekłym migotaniem przedsionków skłoniła badaczy do poszukiwania alternatywnych metod ablacji. I tak ostatnio wiele uwagi poświęca się pofragmentowanym ciągłym potencjałom przedsionkowym (PCPP) występującym w czasie arytmii (39, 44, 83). PCPP mają odpowiadać miejscom zwolnionej aktywacji i/lub miejscom, wokół których krążą małe fale reentry, albo miejscom „łamania” i/lub łączenia się fal krążących. Nademanee i wsp. zdefiniowali te potencjały jako występowanie pofragmentowanych potencjałów z dwoma lub więcej wychyleniami o cyklu <120ms (lub nieoznaczalnym), bez istnienia linii izoelektrycznej (83). Autorzy badali zarówno chorych z przewlekłym (64 pacjnetów), jak i napadowym migotaniem przed-

sionków (57 pacjentów). PCPP były zlokalizowane głównie w miejscach ujść żył płucnych, przegrody międzyprzedsionkowej, zatoki wieńcowej, górnej części lewego przedsionka. Stosunkowo rzadko spotykane były w obrębie prawego przedsionka i ujść żyły głównej górnej. Ciekawe jest również spostrzeżenie, że PCPP charakteryzowały się stałym, niezmiennym w czasie położeniem i że w grupie chorych, wśród których przeważała napadowa arytmia, miejsc z PCPP było mniej niż w grupach, gdzie przeważało przewlekłe migotanie przedsionków. Ablacja w miejscach rejestracji PCPP wiązała się z wysoką skutecznością okołozabiegową (95%) i w obserwacji rocznej (91%). Jednak w grupie przewlekłego migotania przedsionków, bez leczenia antyarytmicznego, sukces okołozabiegowy wynosił 62,5%.

Niska skuteczność samej izolacji żył płucnych u chorych z przewlekłym migotaniem przedsionków i obiecujące wyniki niszczenia PCPP skłoniły do próby łączenia metod. Haissaguerre i wsp. opublikowali wyniki stopniowanej, randomizowanej ablacji 60 chorych (39, 44), Autorzy losowo przydzielali pacjentów do izolacji żył płucnych, pozostałych żył uchodzących do serca, niszczenia pofragmentowanych potencjałów przedsionkowych i liniowej ablacji górnej ściany lewego przedsionka oraz cieśni mitralnej. W razie śródzabiegowej nieskuteczności przywrócenia rytmu zatokowego jedną metodą losowano kolejną. Podczas ablacji osiągnięto rytm zatokowy w 87%. W okresie 3 miesięcy obserwacji u 24 chorych wystąpił częstoskurcz przedsionkowy (usunięty podczas kolejnego zabiegu). Odległa obserwacja chorych, wliczając chorych ponownie ablowanych, wykazała 95% skuteczność zabiegu.

Istnienie tak wielu metod ablacyjnych o wysokiej skuteczności daje możliwość wyleczeń wielu chorych z migotania przedsionków. Zabiegi te różnią się rozległością a co za tym idzie zwiększonym ryzykiem powikłań. Dlatego rodzaj zabiegu, jego rozległość, powinien być dobierany indywidualnie, ponieważ geneza migotania przedsionków jest wieloczynnikowa, grupa chorych niejednorodna i nie wszyscy chorzy wymagają bardzo agresywnego podejścia terapeutycznego.

1.6. Powikłania ablacji AF

Ablacja migotania przedsionków staje się metodą leczenia coraz powszechniejszą. W dużym wieloośrodkowym badaniu obejmującym 8745 pacjentów leczonych w latach 1995-2002 poważne powikłania występowały w 6,0% (9). Najpoważniejsze

z nich, jak zgon okołozabiegowy występował w 0,05% (spowodowany udarem niedokrwiennym), tamponada serca – 1,22%, udar niedokrwienny mózgu – 0,28% a TIA (ang. *transient ischemic attack*) w 0,66%. Stenozę żył płucnych >50% światła obserwowano w 1,32% (większość w obserwacji odległej 1,31%). Połowa zwężeń żył płucnych wymagała leczenia interwencyjnego. Inne powikłania stanowiły: wystąpienie tętniaka rzekomego w miejscu wkłucia 0,53%, przetokę tętniczo-żylną 0,42%, hemothorax 0,16%, uszkodzenie nerwu przeponowego 0,11%, zapalenie wsierdza 0,01% (118). Mimo że powyższe dane pochodzą z badania wielośrodkowego, pozostają jednak tylko danymi przybliżonymi, ponieważ obejmują sumę różnych technik ablacji (linijna prawego i lewego przedsionka, niszczenie ogniska wewnątrz żyły, elektryczna izolacja żył płucnych, elektroanatomiczna ablacja). Obecnie częstość powikłań może się nieco różnić w zależności od doświadczenia ośrodka w przeprowadzaniu zabiegów i stosowanej techniki. W pracy Tamborero i wsp. (121) porównywano częstość zwężeń żył płucnych w technice izolacji żył płucnych i w metodzie elektroanatomicznej (odpowiednio 18% i 0%). Jednak w tej pracy autorzy wykorzystywali wysoką energię 50-60W co może tłumaczyć wysoki odsetek zwężeń żył płucnych przy elektrycznej izolacji. W innej pracy wykorzystującej wyniki używania tej samej techniki izolacji lecz stosując mniejszą energię Chen i wsp. (10) obserwowali zwężenie żył jedynie w 2% przypadków w większości całkowicie bezobjawowych.

Innymi powikłaniami występującymi po ablacji jest atypowe trzepotanie przedsionków. Jego częstość w technice izolacji żył płucnych wynosi 5% (59) natomiast w technice elektroanatomicznej jest szczególnie wysoka, bo sięga aż 27% (51, 63, 87, 94). Często nowa arytmia wymaga ponownego zabiegu.

Należy również wspomnieć o rzadkim, ale groźnym (wysoka śmiertelność) powikłaniu, jakim jest przetoka sercowo-przełykowa (21, 91, 103). Ryzyko wystąpienia przetoki rośnie w procedurach obejmujących ablacje ściany tylnej lewego przedsionka. Powikłanie występuje najczęściej w kilka do kilkunastu dni (średnio do 16) po wypisaniu chorego do domu. Charakteryzuje się początkowo niespecyficznymi objawami w postaci podwyższonej temperatury, zaburzeń połykania, leukocytozą. Następnie rozwija się bakteremia i następuje wstrząs septyczny, pojawiają się objawy neurologiczne powodowane zatorami powietrznymi. Niecharakterystyczne objawy i stosunkowo późny początek ich wystąpienia po zabiegu utrudnia szybką diagnozę i zmniejsza szansę chorego na przeżycie.

2. CEL PRACY

W ostatnich latach nastąpił ogromny postęp wiedzy na temat patofizjologii i leczenia migotania przedsionków. W roku 1994 spośród wielu przyczyn migotania przedsionków wyróżniono ogniskowe migotanie przedsionków. Charakterystyczne dla tego typu migotania jest jego wywoływanie przez pobudzenia przedwczesne „bombardujące” z dużą częstością (cykl $< 200\text{ms}$) mięsień przedsionka. Taki początek arytmii może być w szczególny sposób odczuwany przez pacjenta. W dostępnej literaturze nie spotkałem się z opisami charakterystyki napadów arytmii i towarzyszących objawów w grupie z ogniskowym charakterem migotania przedsionków. Również niewiele jest doniesień na temat korelacji subiektywnych odczuć pacjenta z liczbą pobudzeń przedsionkowych i liczbą napadów migotania przedsionków w tej wyselekcjonowanej grupie chorych.

Odkrycie ogniskowego migotania przedsionków miało wiele implikacji klinicznych. Doprowadziło do powstania i ewolucji skutecznych metod leczniczych za pomocą ablacji częstotliwości radiowej. Jednym ze skutecznych sposobów ablacji ogniskowego migotania przedsionków jest elektryczna izolacja żył płucnych. Niezwykle istotne w tej technice jest najpierw określenie a potem zniszczenie elektrycznych „przepustów” – połączeń pomiędzy przedsionkami i żyłami płucnymi, jak również możliwość rozróżnienia potencjałów przedsionkowych i żył płucnych. Punktem końcowym takiego zabiegu leczniczego jest osiągnięcie elektrycznej izolacji – zniknięcie potencjału żyły płucnej lub jego rozkojarzenie z potencjałem przedsionkowym. Częstość występowania rozkojarzonych potencjałów żyły płucnej po izolacji żył płucnych nie jest dokładnie zbadana. W dostępnym piśmiennictwie badacze określają ich częstość w szerokim zakresie od 2,1% do 20%. (79, 131, 133). Rozbieżności te dotyczą nie tylko częstości ogólnej ich występowania, ale również występowania w poszczególnych żyłach. Nie spotkałem się również z badaniami nad występowaniem rozkojarzonych potencjałów żył płucnych i ich związku

z potencjałami pofragmentowanymi (określającymi „przepusty”) w żyły przed ablacją. Rola rozkojarzonych potencjałów żył płucnych i szerokich „przepustów” w żyłach płucnych, nie została do końca poznana, ale przypuszcza się, że mogą one odgrywać istotną rolę w mechanizmie powstawania i podtrzymywania migotania przedsionków (73, 79, 131, 133).

W związku z powyższym celem mojej pracy była ocena kliniczna chorych z ogniskowym migotaniem przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem:

1. Charakteru napadów migotania przedsionków
 - Czasu trwania
 - Okoliczności powodujących pojawienie się arytmii
 - Objawów towarzyszących napadom
2. Ocena w 24-godzinnym zapisie EKG metodą Holtera
 - liczby przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych (svpcs)
 - liczby i czasu trwania napadów migotania przedsionków
3. Ocena relacji między subiektywnym odczuwaniem arytmii przez chorego a zmianami stwierdzanymi w badaniu Holterowskim EKG

Podjąłem również próbę oceny wybranych właściwości elektrofizjologicznych żył płucnych, czyli:

1. częstości występowania rozkojarzonych potencjałów żył płucnych (dissPVP) po zabiegu ablacji mapowanych elektrodą koszykowa 64-biegunową (BKT) w zależności od:
 - ablowanej żyły
 - rozległości zabiegu ablacji
2. częstości występowania stymulacyjnego bloku wyjścia w poszczególnych żyłach płucnych
3. występowania potencjałów pofragmentowanych w żyłach płucnych przy różnych miejscach stymulacji w grupach z dissPVP i bez potencjału PVP po ablacji
4. możliwości rozróżnienia potencjału przedsionkowego (A) i żyły płucnej (PVP) w poszczególnych żyłach, w zależności od miejsca stymulacji i położenia elektrody diagnostycznej wewnątrz żyły
5. położenia elektrody diagnostycznej w obrębie żyły, gdzie odległości pomiędzy potencjałami A i PVP są najdłuższe.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Populacja badana

Wstępną grupę badaną stanowiło 470 chorych z migotaniem przedsionków o różnej etiologii, spośród których wyodrębniłem 50 chorych z ogniskowym migotaniem przedsionków. Ostateczną grupę badaną stanowiło 50 pacjentów – 30 mężczyzn i 20 kobiet – w wieku od 31 do 60 roku życia (średnio $48,54 \pm 9,83$ lat). Grupa badana była wyselekcjonowana spośród pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków o różnej etiologii, przyjętych do II Kliniki Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku i do Kliniki Kardiologii Szpitala Mater Domini w Castellanza – Uniwersytetu Insubria we Włoszech w latach 2001-2005.

3.2. Metodyka badań

W celu wyodrębnienia chorych z ogniskowym migotaniem przedsionków spośród grupy o nieustalanej etiologii stosowałem badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne (jonogram i hormony tarczycy), elektrokardiograficzne i badanie echokardiograficzne ze szczególnym uwzględnieniem wielkości lewego przedsionka. Pacjenci, którzy nie wykazywali odchyleń od stanu prawidłowego kierowani byli na badanie stymulacji przezprzełykowej lewego przedsionka celem stwierdzenia ogniskowego charakteru powstawania migotania przedsionków lub na inwazyjne badanie elektrofizjologiczne z którym łączył się zabieg ablacji przepustów arytmogennych żył płucnych. U chorych z potwierdzonym ogniskowym mechanizmem powstawania migotania przedsionków szczegółowo analizowałem dane z wywiadu dotyczące czasu trwania, objawów współwystępujących i okolicz-

ności powstawania arytmii. Następnie u tych chorych retrospektywnie analizowałem 24-godzinne zapisy elektrokardiograficzne badania Holterowskiego wykonane przed badaniami elektrofizjologicznymi.

3.3. Badania przesiewowe wyodrębniające grupę badaną

3.3.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

U wszystkich 470 chorych przeprowadziłem szczegółowe badanie podmiotowe i przedmiotowe ukierunkowane na potencjalne przyczyny migotania przedsionków.

W wywiadzie posługiwałem się specjalnie przygotowanym przeze mnie formularzem do poszukiwania przyczyn i czynników predysponujących do migotania przedsionków (rycina 2) oraz do określenia objawów towarzyszących arytmii (rycina 3, str. 43).

Potencjalne przyczyny MP:

Niedomykalność MI		Ch. niedokrwienne serca		Choroba węzła zatokowego	
Stenoza MI		Zespół WPW		Stymulator	
Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej		Niewydolność serca, klasa NYHA		Typ:	
Stenoza Ao		Nadciśnienie tętnicze		POChP	
Operacje kardiochirurgiczne		data wykrycia		Inne:	
Zatorowość płucna		Nadczynność tarczycy			
Kardiomiop. Przerostowa		Zaburzenia elektrolitowe			
Kardiomiop. rozstrzeniowa		Cukrzyca		MP w rodzinie	

Rycina 2. Karta wywiadu – przyczyny i czynniki predysponujące do migotania przedsionków

W przypadku stwierdzenia, na podstawie wywiadu i/lub dostępnej dokumentacji medycznej oraz badania fizykalnego, nieprawidłowości bądź chorób mogących tłumaczyć występowanie migotania przedsionków (wady serca, przebyte operacje kardiochirurgiczne, objawy ciężkiej niewydolności krążenia, zespół chorego węzła zatokowego, wcześniej implantowany układ stymulujący serce), chorzy byli wyłączani z dalszej obserwacji i badań. Główne przyczyny wykluczające przedstawiono w tabeli 1.

Choroba, czynnik predysponujący	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów (%)
Choroba niedokrwienna serca	84	20
Wady serca	29	6,9
Kardiomiopatie	21	5
Nadciśnienie tętnicze	138	32,8
Cukrzyca	29	6,9
Niewydolność serca	75	17,8
Choroby układu oddechowego	42	10
Choroba węzła zatokowego	63	15
Zespół preekscytacji	8	1,9
Implantowany stymulator serca	21	5

Tabela 1. Główne czynniki wykluczające chorych z badania.

3.3.2. Badania dodatkowe

Chorym, u których nie stwierdziłem odchyleń od stanu prawidłowego w wywiadzie i badaniu fizykalnym, wykonano dodatkowe badania laboratoryjne: jonogram i hormony tarczycy.

Dalszym badaniem przesiewowym było badanie elektrokardiograficzne, w którym zwracałem szczególną uwagę na morfologię i czas trwania załamków P i zespołów QRS. Wydłużone czasy trwania załamków P (≥ 120 ms), cechy przerostu przedsionków (dwuszczytowe załamki P w odprowadzeniu I, II; załamki dwufazowe dodatnio-ujemne w odprowadzeniu V_1 z fazą ujemną trwającą ≥ 40 ms i głębokością ≥ 1 mm, lub wysokie załamki P o amplitudzie $> 2,5$ mm w odprowadzeniach II, III, aVF) oraz i cechy przerostu komór (wskaźnik Sokołowa i Lyona $S_{V_1}+R_{V_5/6} \geq 35$ mm, lub dla prawej komory serca $R_{V_1}+S_{V_5/6} > 10,5$ mm, $R_{V_1} > 7$ mm), cechy preekscytacji komór (skrócenie odstępu PQ < 120 ms z poszerzeniem zespołów QRS i obecnością fali delta), znacznie zniekształcone i poszerzone zespoły QRS były dodatkowymi kryteriami wykluczającymi chorych z badania.

Ponadto w tej samej grupie osób wykonywano badanie echokardiograficzne serca. Zarówno obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (EF $< 60\%$), jak i powiększony lewy przedsionek (LP > 40 mm, badany w projekcji M-mode) występowały

istotnych wad serca i zaburzeń, były kolejnymi kryteriami dyskryminującymi chorych z badania.

3.4. Ocena kliniczna

3.4.1. Szczegółowy wywiad dotyczący migotania przedsionków

U chorych z ogniskowym migotaniem przedsionków potwierdzonym w badaniu przezprzelykowym lub inwazyjnym badaniu elektrofizjologicznym analizowałem dane z wywiadu zebrane przy pomocy specjalnego formularza (rycina 3).

Interesował mnie zarówno początek pojawienia się arytmii w życiu chorego jak i okoliczności pojawiania się napadów migotania przedsionków. Próbowałem dowiedzieć się czy arytmia indukowana jest wysiłkiem fizycznym, emocjami czy wręcz przeciwnie i częściej występuje w spoczynku. Pytałem również czy migotanie przedsionków zależy od pory dnia, posiłków i wpływu niektórych leków. Chciałem ustalić, jak długo trwają napady arytmii u chorych i jakie objawy najczęściej im towarzyszą. Oprócz oceny jakościowej (rodzaju) objawów – za pomocą skali liczbowej od 1 do 3 (gdzie 1 – praktycznie brak odczuwania objawów arytmii, arytmia nie przeszkadza w codziennym życiu, 2 – arytmia odczuwana jako uciążliwa, gdy wystąpi znacznie przeszkadza w codziennym życiu, 3 – arytmia oceniana jako bardzo uciążliwa, gdy wystąpi, praktycznie uniemożliwia wykonywanie codziennych czynności, wymagana jest hospitalizacja) – próbowałem określić subiektywne odczucie uciążliwości arytmii.

3.4.2. Badanie Holterowskie EKG 24 godzinne

U chorych ze stwierdzonym ogniskowym charakterem wyzwalania migotania przedsionków retrospektywnie analizowałem zapisy badań 24. godzinnych zapisów elektrokardiograficznych metodą Holtera (aparat firmy Philips i Manta, cyfrowe nośniki zapisu danych). Migotanie przedsionków w zapisie Holterowskim definiowane było jako zmienność odstępów RR o minimum 25% w stosunku do cyklu poprzedniego, liczone z 15 następujących po sobie pobudzeń, pomiędzy którymi występowała fala f. W zapisach oceniano liczbę napadów migotania przedsionków i całkowity czas trwania wszystkich napadów arytmii w minutach. Pobudzenia przedwczesne pochodzenia nadkomorowego (svpcs) oznaczano jako skrócenie odstęp-

Data zgłoszenia:.....	NR.....		
imię:..... nazwisko:.....	wiek:..... zawód:.....		
adres :.....	telefon:.....		
<u>Charakterystyka ogólna arytmii</u>			
<input type="checkbox"/> Napad MP			
<input type="checkbox"/> pierwszy (obecnie)	kiedy był pierwszy napad:.....		
jak często <input type="checkbox"/> >1 raz w miesiącu ile...	<input type="checkbox"/> 1 raz na 6 miesięcy		
<input type="checkbox"/> 1 raz w miesiącu	<input type="checkbox"/> rzadziej, ile ...		
Ile zwykle trwały poprzednie napady: <input type="checkbox"/> <1h	<input type="checkbox"/> 1 – 6h <input type="checkbox"/> 6-12h <input type="checkbox"/> 12-24h <input type="checkbox"/> 24-48h <input type="checkbox"/> >48h		
Czas trwania obecnego: <input type="checkbox"/> <48 godzin	<input type="checkbox"/> >48 godzin		
<u>Przywrócenie rytmu zatokowego następowało (poprzednio):</u>			
<input type="checkbox"/> samoistnie			
<input type="checkbox"/> po leczeniu farmakologicznym (jakim).....			
<input type="checkbox"/> po kardiowersji elektrycznej			
<u>Okoliczności powodujące pojawienie się arytmii</u>			
<input type="checkbox"/> wysiłek fizyczny	<input type="checkbox"/> po posiłku	<input type="checkbox"/> w dzień	<input type="checkbox"/> B-blokery
<input type="checkbox"/> w spoczynku	<input type="checkbox"/> po alkoholu	<input type="checkbox"/> w nocy	<input type="checkbox"/> nasilają arytmie
<input type="checkbox"/> w sytuacjach stresowych	<input type="checkbox"/> po kawie	<input type="checkbox"/> poprzedzony bradykardią	<input type="checkbox"/> działają korzystnie
<input type="checkbox"/> spontaniczny początek	<input type="checkbox"/> rano do 10:00	<input type="checkbox"/> poprzedzony tachykardią	
<u>Objawy towarzyszące MP</u>			
<input type="checkbox"/> kołatanie serca	<input type="checkbox"/> duszność	<input type="checkbox"/> poliuria	
<input type="checkbox"/> szybka AS	<input type="checkbox"/> ból w klatce piersiowej	<input type="checkbox"/> poty	
<input type="checkbox"/> wolna AS	<input type="checkbox"/> zaburzenia widzenia	<input type="checkbox"/> udar mózgu	
<input type="checkbox"/> przerwy w pracy serca	<input type="checkbox"/> utrata przytomności	<input type="checkbox"/> inne.....	
<input type="checkbox"/> zawroty głowy	<input type="checkbox"/> osłabienie	<input type="checkbox"/> bezobjawowe (wykryte przypadkowo)	
UCIĄŻLIWOŚĆ ARYTMII: 1 2 3 (1 – brak, 3 – max)			
Leki antyarytmiczne :			
Od dnia:..... <input type="checkbox"/> zmniejszają dolegliwości <input type="checkbox"/> zmniejszają częstość MP <input type="checkbox"/> bez wpływu			
Inne leki:			
Acenokumarol: od dnia..... INR z ostatniego miesiąca:.....			
Szczepiony na WZW B: <input type="checkbox"/> tak <input type="checkbox"/> nie data ostatniego szczepienia:.....			

Rycina 3. Karta wywiadu – szczegółowy wywiad dotyczący charakteru napadów migotania przedsionków, okoliczności ich występowania i objawów im towarzyszących

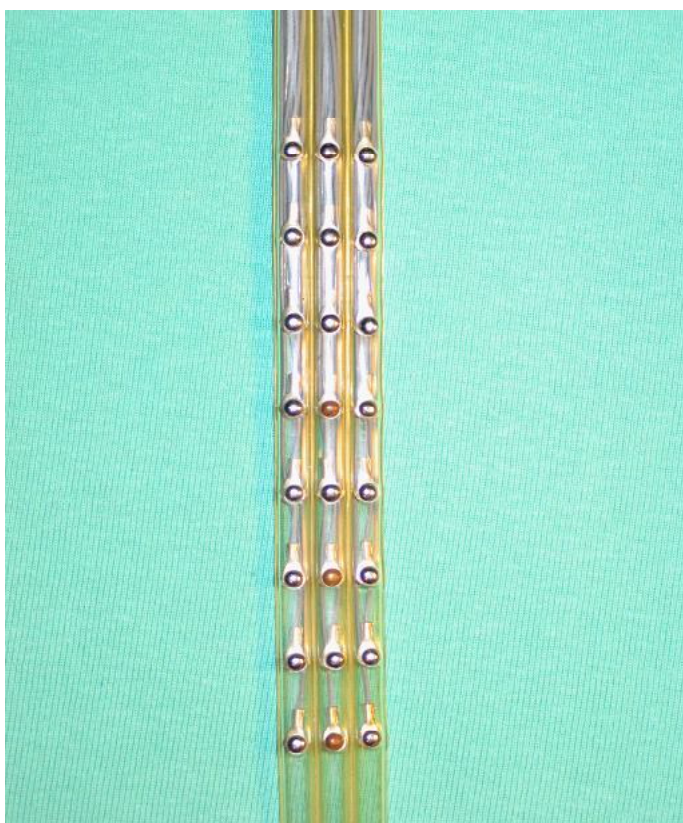
pów RR o więcej niż 25% odstępu RR poprzedzającego pobudzenie dodatkowe a zespół QRS poprzedzony był załamkiem P'. Wszystkie zgłoszone przez system (wg podanych wyżej kryteriów) incydenty migotania przedsionków oraz svpcs, weryfikowałem osobiście przy oglądaniu badania. Komputerowo obliczano całkowitą ilość svpcs w ciągu doby, jak i maksymalną ilość svpcs przypadającą na jedną godzinę zapisu. Wszystkie oceniane zapisy wykonane były przed badaniem przezprzełykowym i zabiegiem ablacji.

3.5. Ocena elektrofizjologiczna

3.5.1. Stymulacja przezprzelykowa lewego przedsionka (EP)

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną AM w Gdańsku.

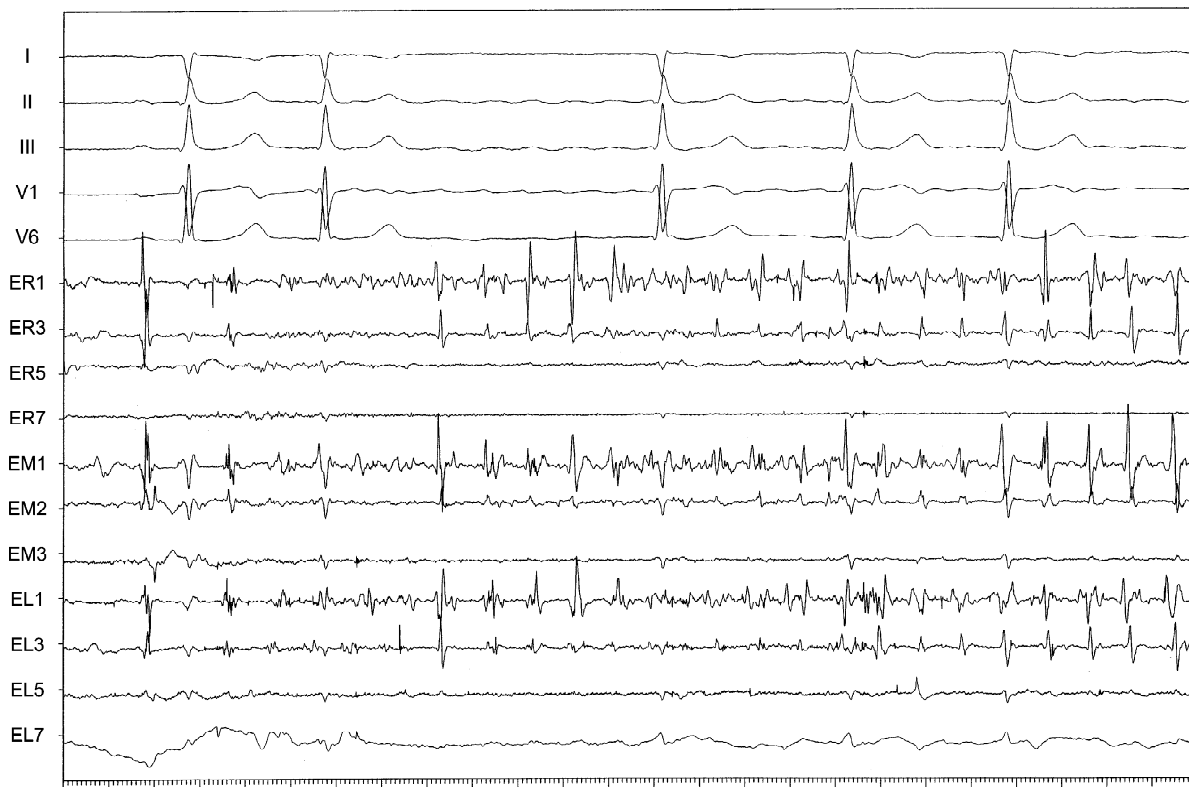
U części chorych (30) z migotaniem przedsionków o nieustalonej przyczynie (ang. *lone atrial fibrillation*) przeprowadziłem stymulację przezprzelykową lewego przedsionka. Przed badaniem wszyscy pacjenci zostali poinformowani o celu i przebiegu badania, a następnie wyrazili na nie pisemną zgodę. Stymulację wykonywałem stymulatorem SP5 z użyciem specjalnej 24 punktowej elektrody (rycina 4).



Rycina 4. Zdjęcie elektrody przezprzelykowej 24 biegunowej.

Zapisy z elektrody przezprzelykowej były rejestrowane i analizowane przy użyciu skomputeryzowanego systemu elektrofizjologicznego (EPACE – Fisher Imaging – Bloom Electrophysiology). Elektroda zbudowana była z trzech rzędów pierścieni po osiem w każdym. Każdy z pierścieni umożliwiał stymulację lub odbieranie potencjałów. Trójrzędowy układ pierścieni służył do mapowania tylnej powierzchni przedsionka. W celu określenia kierunku poprzecznego rozchodzenia się pobu-

dzenia każdy rząd elektrod oznaczono jako prawy (ER), środkowy (EM) i lewy (EL). Natomiast osiem elektrod w każdym z rzędów, skonfigurowanych w bipole (oznaczone jako 1-2, 3-4, 5-6, 7-8, gdzie 1-2 – bipol utworzony pomiędzy elektrodami położonymi najbardziej dystalnie, najbliższej serca) zbierających potencjały pomiędzy sąsiadującymi pierścieniami, umożliwiały ocenę przebiegu pobudzenia w kierunku pionowym. Przykładowy zapis z elektrody przezprzełykowej początku migotania przedsionków przedstawiono na rycinie 5.



Rycina 5. Zapis z elektrody przezprzełykowej 24. biegunowej, początek migotania przedsionków. Od góry: zapis elektrokardiograficzny – odprowadzenia: I, II, III, V1, V6, zapisy przezprzełykowe prawostronne ER1-ER7; zapisy przezprzełykowe środkowe: EM1-EM3; zapisy przezprzełykowe lewostronne: EL1-EL7.

Elektrodę do badania wprowadzano po znieczuleniu miejscowym gardła (lignocaina 1% w aerozolu). Badanie przeprowadzano w warunkach podstawowych tj. bez prowokacji farmakologicznej wykonywano: 1) programowaną stymulację przedsionków – pojedynczym impulsem podczas rytmu zatokowego, wiązką 8 impulsów o stałej częstotliwości 100/min i 130/min z jednym lub dwoma dodatkowymi impulsami ze skracanym czasem sprzężenia ostatniego impulsu. 2) stymulację przedsionkową ze wzrastającą częstotliwością. 3) stymulacje krótkimi seriami impul-

sów o stałej częstotliwości 200/min, 230/min, 250/min. W razie niewystępowania licznej ektopii przedsionkowej (svpcs) wzbudzającej migotanie przedsionków lub krótkich samoistnych wstawek migotania przedsionków (nie indukowanych stymulacją) powtarzano program stymulacji podczas wlewu dożylnego izoprenaliny (isuprelu). W celu dalszej prowokacji podawano adenozyne 12 mg dożylnie w bolusie. Wystąpienie migotania przedsionków poprzedzonego licznymi svpcs traktowano jako ogniskowe migotanie przedsionków. Natomiast chorzy, u których nie wywołono migotania przedsionków w powyższym mechanizmie lub wywołono je stymulacją, byli dyskwalifikowani z dalszego badania.

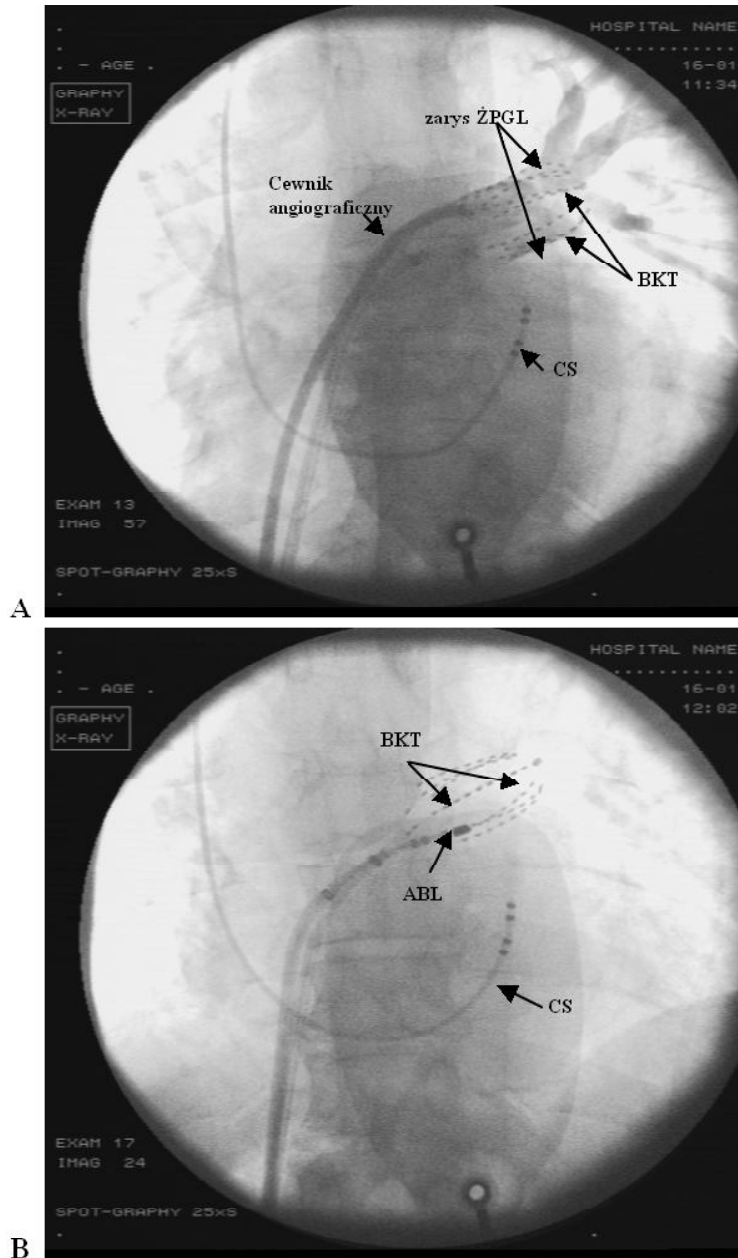
3.5.2. Inwazyjne badanie elektrofizjologiczne i zabieg ablacji przepustów żył płucnych

Inwazyjne badanie elektrofizjologiczne było przeprowadzone w Pracowni Elektrofizjologicznej Kliniki Kardiologii Szpitala Mater Domini Uniwersytetu Insubria w Castellanza. Protokół wykonania zabiegu został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną. Przed zabiegiem wszyscy pacjenci zostali poinformowani o celu i sposobie wykonania ablacji, a następnie wyrazili na nie pisemną zgodę.

Wszystkie zabiegi odbyły się w znieczuleniu miejscowym, po odstawieniu leków antyarytmicznych na okres dłuższy niż 5 czasów półtrwania leku. Doustne leczenie przeciwkrzepliwie wprowadzano na > 2 miesiące przed zabiegiem i 48 godzin przed wprowadzeniem cewników zastępowano heparyną drobnocząsteczkową. U każdego z pacjentów, w dzień zabiegu, wykonano badanie echokardiograficzne przezprzełykowe celem wykluczenia skrzepliny. Przy braku przeciwwskazań do zabiegu wprowadzano elektrody z następujących dojsć:

- Przez żyłę odłokciową bądź odpromieniową wprowadzano 4 punktową elektrodę o średnicy 6F do zatoki wieńcowej. Z pierścieni odległych od siebie o 2 mm tworzone bipolar. Odległość między bipolami stanowiła 5 mm.
- Poprzez drożny otwór owalny, a w razie jego braku po punkcji transseptalnej do lewego przedsionka wprowadzano dwie elektrody:
 - 1 ablacyjną – 4 punktowa elektroda o średnicy 7F (2 bipole: 2 mm odstęp między pierścieniami tworzącymi bipolar i 5 mm odstęp między bipolami), z termistorem na końcówce o wielkości 4 mm (Stinger BARD Electrophysiology, Billerica, MA, USA); elektroda miała możliwość zmiany kąta nachylenia dystalnego odcinka w jednej płaszczyźnie.

- 1 diagnostyczną wielopunktową koszykową – 64 bieguny, tzw. Basket catheter (BKT; Constellation 8031, Boston Scientific, San Jose, CA, USA) średnicy 8F (rycina 6).



Rycina 6. Położenie elektrod w jamach serca, projekcja LAO.

A wprowadzenie elektrody koszykowej (BKT) z jednoczasową angiografią żyły płucnej górnej lewej (ŻPGL), CS – cewnik w zatoce wieńcowej

B wprowadzenie elektrody ablacyjnej (ABL) do żyły płucnej górnej lewej

Po wprowadzeniu cewników do lewego przedsionka stosowano wlew ciągły heparyny niefrakcjonowanej do uzyskania APTT 250-300 s. U wszystkich wyko-

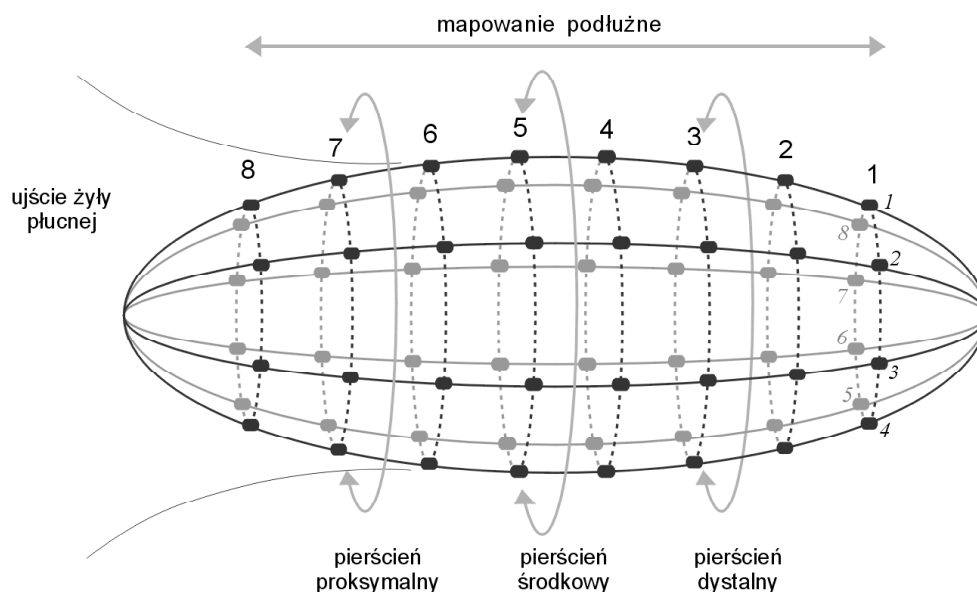
nywano selektywną angiografię wszystkich żył płucnych celem określenia ich liczby i położenia. Pacjenci z nietypową liczbą, budową, wspólnymi ujściami żylnymi lub innymi anomaliami anatomicznymi byli wykluczani z badania.

Elektrodę koszykową (rycina 7) wprowadzano do każdej z żył z osobna.



Rycina 7. Zdjęcie elektrody koszykowej (BKT)

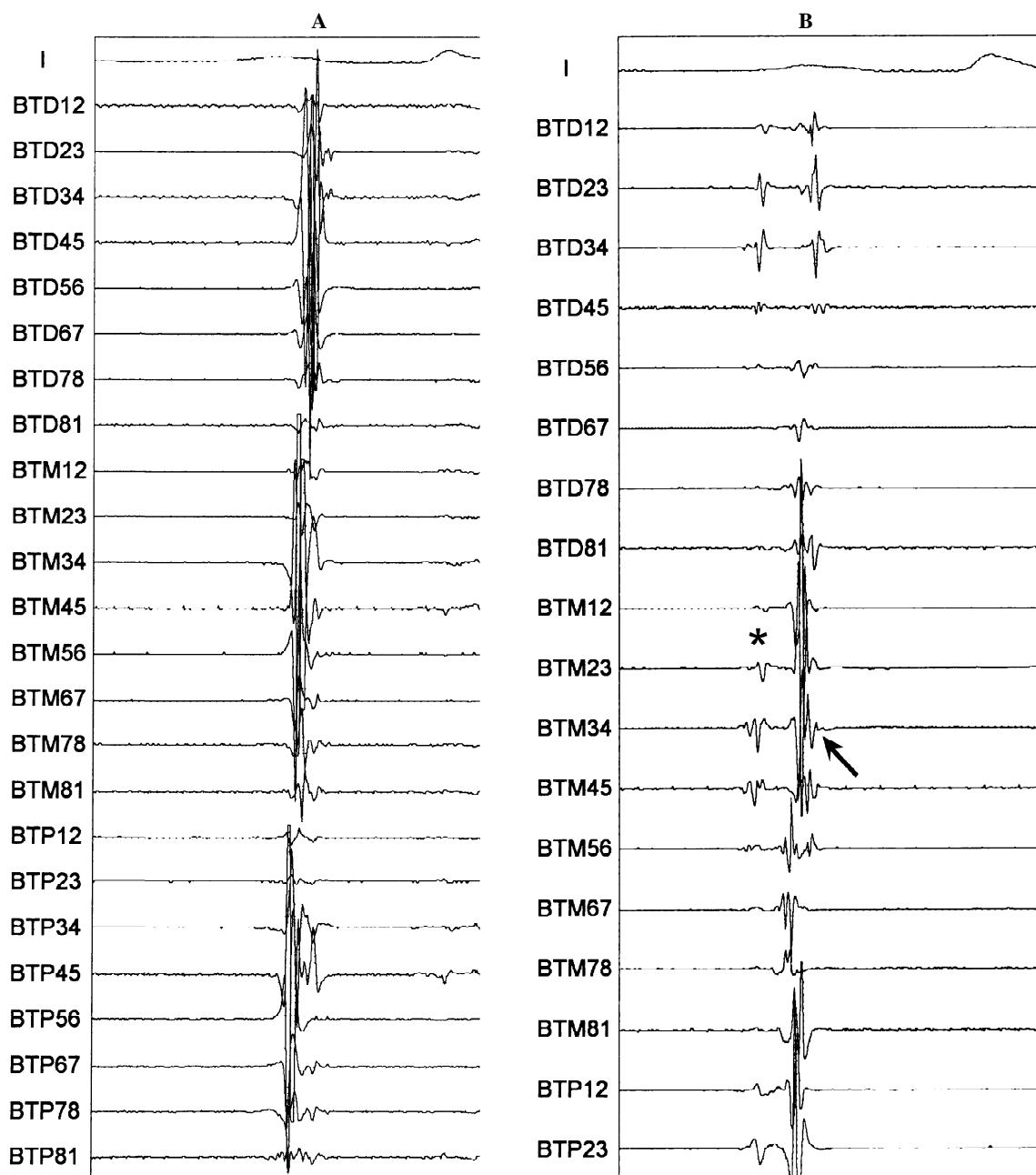
BKT konfigurowano w trzy pierścienie (proksymalny 1, medialny 2 i dystalny 3) każdy po osiem elektrod według schematu umieszczonego na rycinie 8. Ogniwa na każdym pierścieniu rejestrowały potencjały jako bipoles nakładające się tzn. 1-2,



Rycina 8. Schemat elektrody koszykowej (BKT)

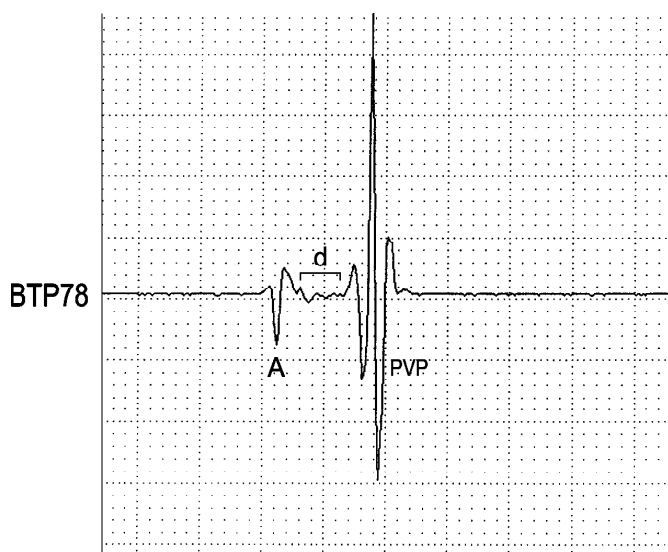
2-3 itd. Pierścień proksymalny elektrody koszykowej wyznaczał ujście żyły płucnej (wcześniej określone w angiografii). Wszystkie pierścienie oddalone były od siebie o stałą odległość 6 mm umożliwiającą mapowanie podłużne żyły (rycina 8 – schemat BKT).

Ponieważ po umieszczeniu elektrody BKT w żyłę płucnej potencjały A i PVP mogły być zsumowane (rycina 9) stosowano stymulacje z różnych miejsc i porównywano wystymulowane potencjały z rejestrowanymi podczas rytmu zatokowego.



Rycina 9. Rytm zatokowy, BKT umieszczony w żyłę płucnej: **A** potencjały A i PVP zsumowane, **B** potencjały A i PVP niezsumowane; potencjał A oznaczono gwiazdką (*), potencjał PVP strzałką.

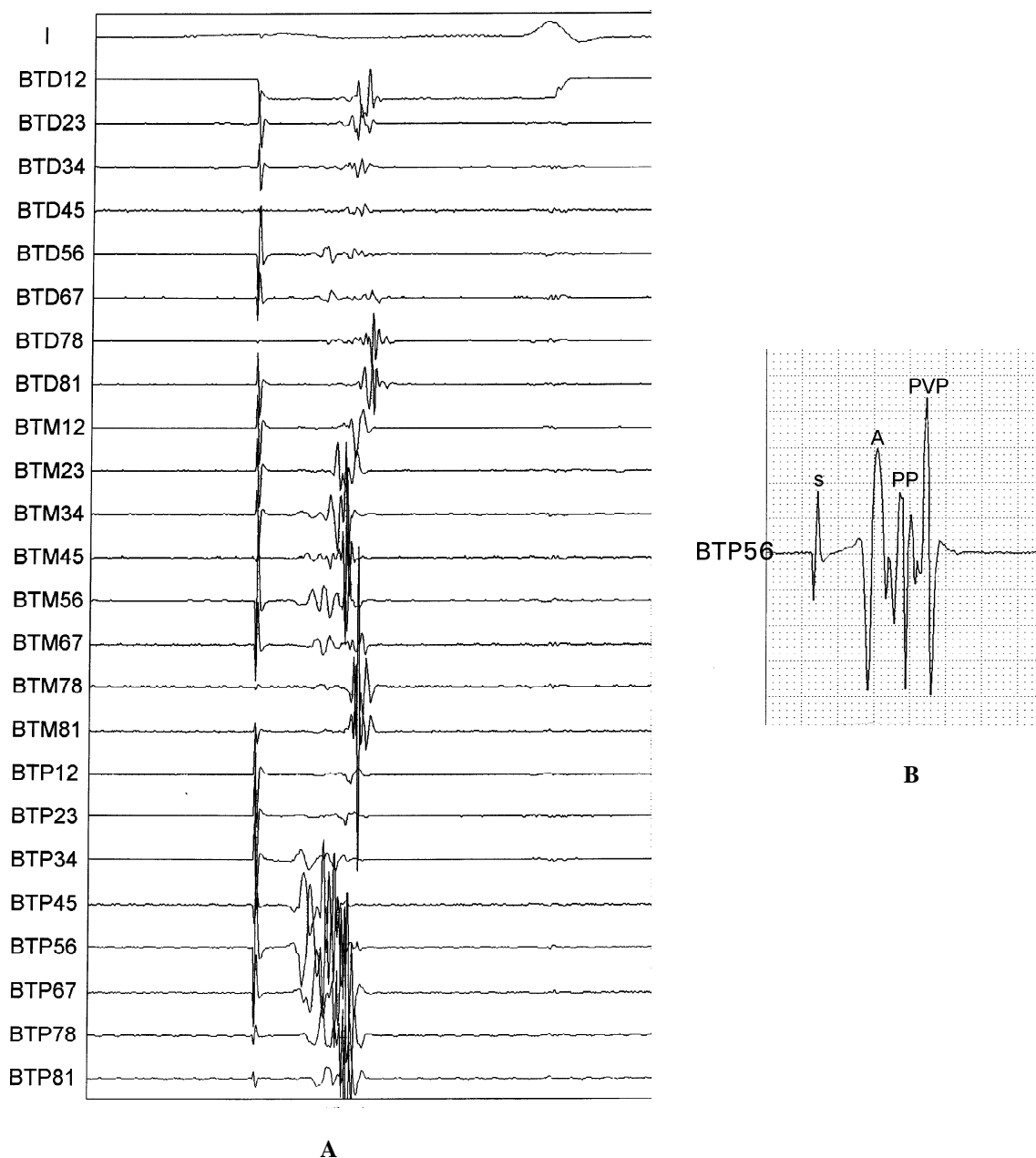
W celu identyfikacji potencjału PVP lewych żył płucnych stosowano stymulację z dystalnej części zatoki wieńcowej (CSd), z uszka lewego przedsionka (LAA) impulsami o szerokości 2 ms i amplitudzie dwukrotnie przekraczającej próg stymulacji w danym miejscu. Wykonywano również stymulację z żyły płucnej impulsem umożliwiającym przejście lokalne mięśniówki żyły, maksymalnie jednak szerokością 5ms i amplitudą 5 mV, z miejsca dystalnego w stosunku do skonfigurowanych pierścieni elektrody BKT. Stymulacje przeprowadzano z częstotnością 100/min lub nieco wyższą od rytmu zatokowego (SR). Przy ocenie PVP z prawych żył płucnych porównywano jedynie stymulację z żyły z rejestracją podczas SR. Potencjały PVP były definiowane jako sygnały wysokiej częstotliwości, o amplitudzie $>0,05\text{mV}$ i czasie trwania $<50\text{ms}$. Za brak PVP uważano sytuację, w której nie występowały potencjały wysokiej częstotliwości, lub elektroda nie rejestrowała żadnych potencjałów. Sytuacje, w których potencjały wysokiej częstotliwości nakładały się na potencjały o niskiej częstotliwości i amplitudzie określano jako potencjały zsumowane (rycina 9). Gdy potencjały PVP i A były widoczne jako dwa oddzielne przedzielone linią izoelektryczną, wówczas odległości pomiędzy nimi oznaczone jako d (rycina 10).



Rycina 10. Przykład pomiaru odcinka „d” – odległości między potencjałami przedsionkowym A i żyły płucnej PVP.

Wyraźne dwa szczyty potencjałów (potencjału A i PVP) przedzielone >3 wychyleniami poza linię izoelektryczną traktowano jako potencjał pofragmentowany (PP) rycina 11. PP oceniane były dla żył prawych podczas rytmu zatokowego i przy

stymulacji z żyły natomiast dla żył lewych oprócz rytmu zatokowego podczas wszystkich wykonanych stymulacji (CSd, LAA, VP).



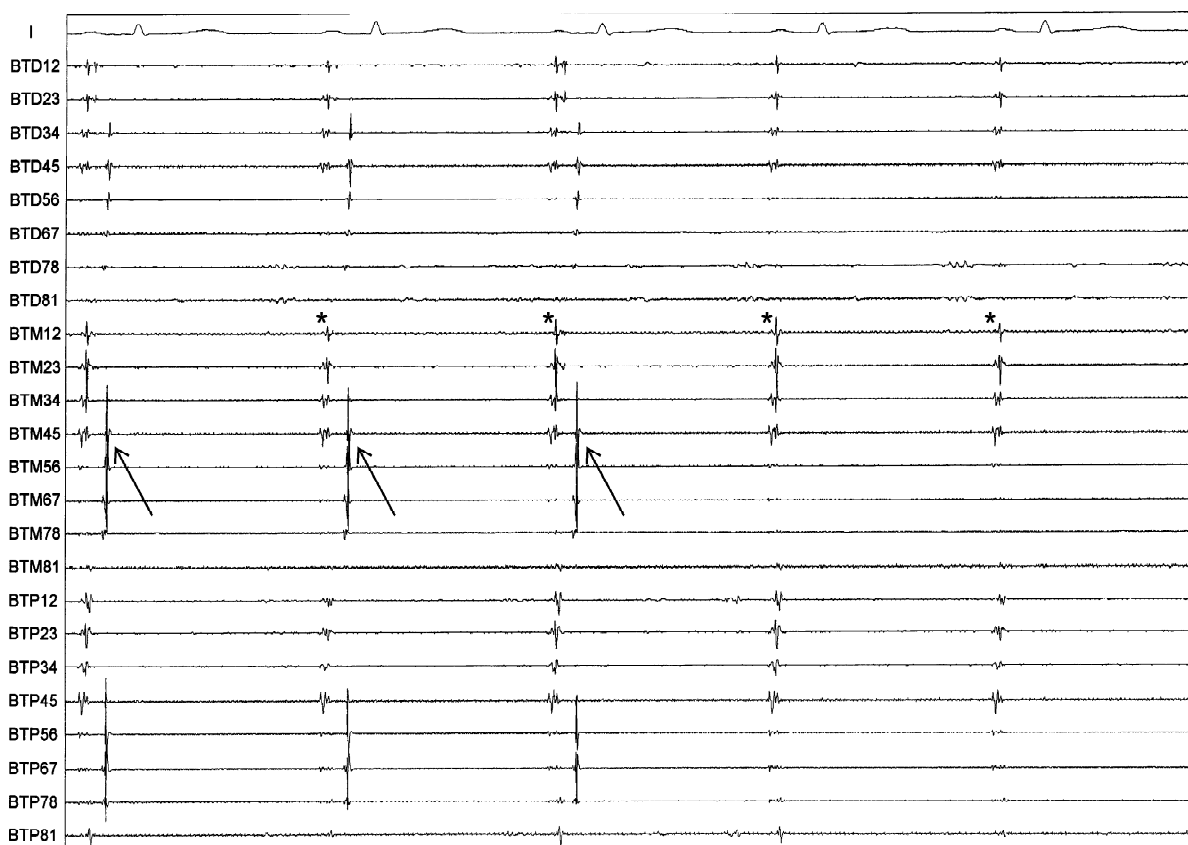
Rycina 11. A. Przykład potencjału pofragmentowanego AV na pierścieniu proksymalnym, bipole 4-5, 5-6, 6-7. B. Powiększenie odprowadzenia z pierścienia proksymalnego BTP5-6. A – potencjał przedsionkowy, PVP – potencjał żyły płucnej, S – artefakt stymulacji, PP – potencjał pofragmentowany.

Powierzchniowe EKG jak i zapisy sygnałów wewnątrzsercowych (filtrowane w paśmie 80-500Hz) dokonywano za pomocą skomputeryzowanego systemu elek-

trofizjologicznego (Mennen PC-EMS, Maastricht, Limburg, The Netherlands) umożliwiającego analizę potencjałów w czasie rzeczywistym i retrospektywnym przy szybkości przesuwu od 25 do 400 mm/sek.

Wszystkie wartości mierzyłem elektronicznie przy przesuwie 150-400 mm/sek za pomocą systemu elektrofizjologicznego. Pomiarów dokonywałem na wszystkich trzech pierścieniach i każdym bipolu utworzonym przez elektrody poszczególnych pierścieni, rejestrowanych podczas rytmu zatokowego jak i wszystkich opisanych wyżej miejsc stymulacji. Wartości średnie wykorzystano do analizy statystycznej.

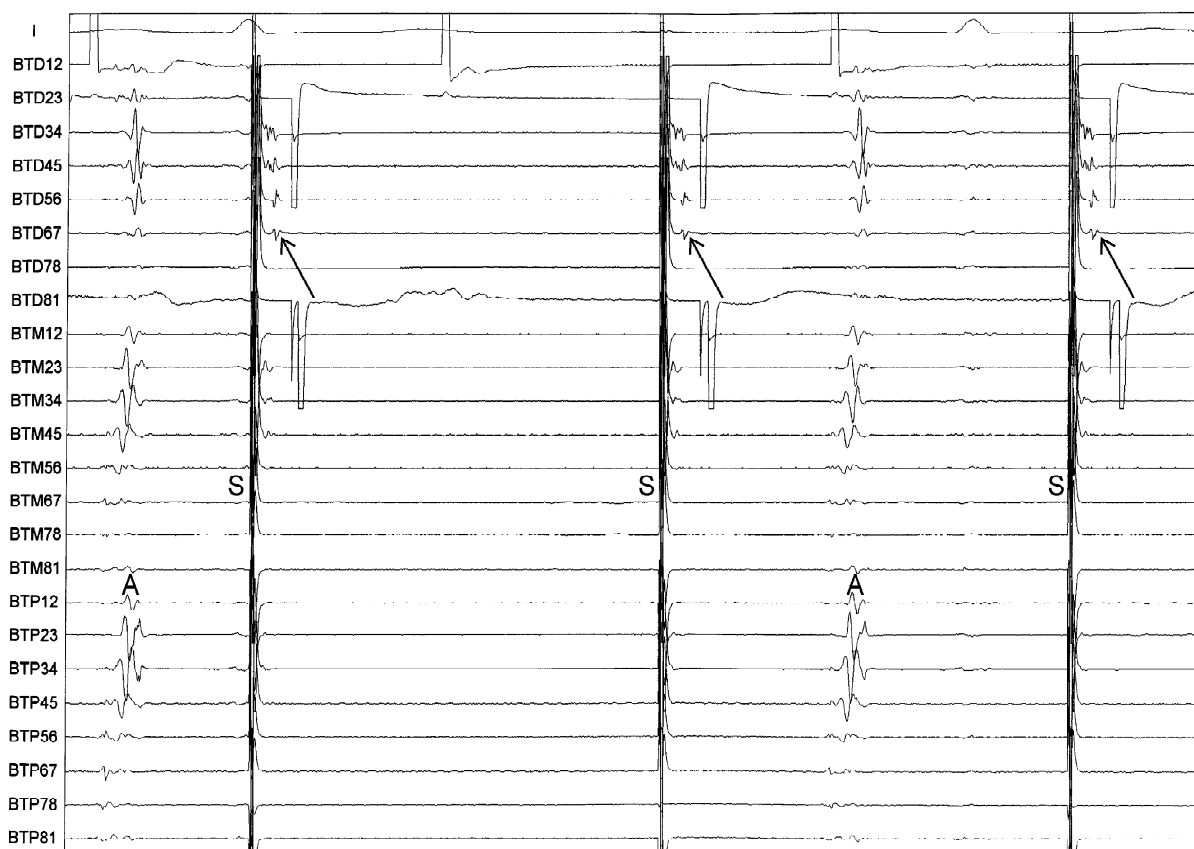
Do ablacji wykorzystywano generator prądu RF wytwarzający prąd zmienny o częstotliwości 550 KHz przepływający pomiędzy końcówką elektrody ablacyjnej a elektrodą zewnętrzną w postaci płytki umieszczonej pod prawą łopatką pacjenta. Izolacji żył płucnych dokonywano dostarczając, punkt po punkcie, energię o częstotliwości radiowej (RF) przez 45-60 sekund pod kontrolą maksymalnej temperatury ($50-55^{\circ}\text{C}$) i mocy energii (30-35W). Ablację wykonywano od strony przed-



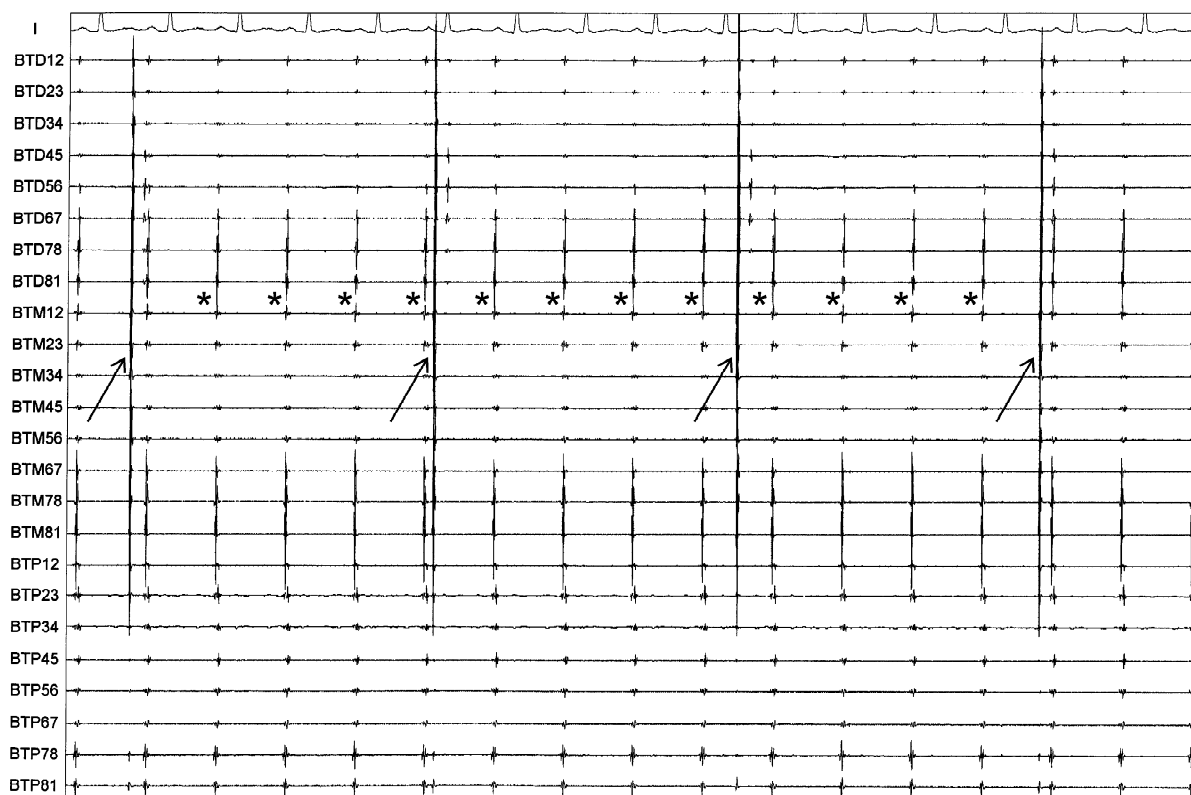
Rycina 12. Ustąpienie „zniknięcie” PVP podczas ablacji – blok wejścia. Potencjał A oznaczono gwiazdką (*), potencjał PVP strzałką.

sionka, w miejscu najwcześniejszej aktywacji potencjału żyły płucnej (PVP) rejestrowanego przez pierścień proksymalny BKT. Wszystkie aplikacje RF nanosiłem na narysowany na papierze okrąg, który odpowiadał ujściu ablowanej żyły. Okrąg ten traktowałem jak tarczę zegarową z podziałką na 12 godzin. Operator wykonujący ablację podawał „godzinę” – punkt w miejscu każdej aplikacji. Każdy z punktów nanosiłem na odpowiedni okrąg. Na podstawie zaznaczonych punktów – „godzin”, dokonywałem pomiaru rozległości zabiegu izolacji żyły mierząc stosunek zakreślonego obwodu do obwodu wyjściowego. Rozległość zabiegu określałem jako ułamek $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$ całości obwodu okręgu, w którym dokonywano aplikacji RF.

Pierwotnym punktem końcowym zabiegu było zniknięcie wszystkich PVP rejestrowanych na wszystkich pierścieniach BKT – blok wejścia (ang. *entrance block*) (rycina 12), lub rozkojarzenie PVP samoistne bądź wywołane stymulacją z żyły płucnej (rycina 13 i 14) – blok wyjścia (ang. *exit block*).



Rycina 13. Stymulacja z żyły płucnej po ablacji, zjawisko bloku wyjścia (ang. *exit pace block*). A – potencjał przedsionkowy, S – artefakt stymulacji z żyły płucnej, potencjał żyły płucnej oznaczono strzałką. Widoczne rozkojarzenie wystymulowanych potencjałów żylnych i niezależnych potencjałów przedsionkowych.



Rycina 14. Rozkojarzenie PVP i rytmu zatokowego po ablacji żyły płucnej. Potencjał A oznaczono gwiazdką (*), potencjał PVP strzałką.

3.6. Obliczenia statystyczne

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego *StatSoft, Inc. STATISTICA*. Zastosowano test nieparametryczny U Manna-Whitneya oraz Kruskala-Wallisa, który jest odpowiednikiem jednoczynnikowej analizy wariancji. Ponadto wykorzystano test niezależności χ^2 kwadrat dla zmiennych niemierzalnych. W celu stwierdzenia powiązania, siły oraz kierunku między dwiema zmiennymi zastosowano analizę korelacji. Licząc odległości „d” między potencjałami A i PVP zastosowano test t-studenta. Za istotny statystycznie dla wszystkich testów statystycznych przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

4. WYNIKI

Po przeprowadzeniu szczegółowego wywiadu, badania fizykalnego, badań dodatkowych laboratoryjnych i obrazowych oraz po wykonaniu stymulacji przezprzełykowej lub inwazyjnego badania elektrofizjologicznego z równoczesną ablacją arytmogennych żył płucnych z grupy 470 pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków spowodowanym różnymi przyczynami wyodrębniłem grupę 50 chorych z arytmiaą prowokowaną ektopią przedsionkową.

4.1. Charakterystyka ogniskowego migotania przedsionków – wywiad

4.1.1. Charakterystyka napadów arytmii

Chorzy z migotaniem przedsionków stanowili bardzo niejednorodną grupę pod względem początku wystąpienia pierwszego napadu arytmii. Czas wystąpienia pierwszego napadu liczony do chwili zbierania wywiadu mieścił się w zakresie od 6 miesięcy do 20 lat. Średnio czas choroby w grupie wynosił 7,37 lat ($\pm 5,8$ lat). Najczęściej, bo u 31 chorych (62%), arytmia zdarzała się raz na miesiąc. U wszystkich chorych napady występowały przynajmniej raz na pół roku. Dokładny rozkład częstości napadów migotania przedsionków przedstawia tabela 2.

Częstość występowania napadów MP	codziennie	1 raz na miesiąc	> 1 raz na miesiąc	1 x na 6 miesięcy	Rzadziej niż 1x na 6 miesięcy	Pacjent nie potrafi określić cz.
Liczba	6	31	11	9	0	9
(%)	(12)	(62)	(22)	(18)	(0)	(18)

Tabela 2. Częstość występowania napadów migotania przedsionków.

Zdecydowana większość chorych miała napady arytmii, które ustępowały do 24 godzin. Żaden z chorych nie podawał czasu trwania arytmii powyżej 48 godzin. Najczęściej chorzy podawali wartości z zakresu od jednej godziny do dwunastu. 9 chorych niestety nie odczuwało w żaden sposób napadów więc nie mogło podać danych co do ich występowania. Szczegółowo dane dotyczące czasu trwania migotania przedsionków przedstawiono w tabeli 3.

Czas trwania napadów arytmii	<1 godz	1–6 godz	6–12 godz	12-24 godz	24-48 godz	>48 godz	Pacjent nie potrafi określić częstości
Liczba	13	25	21	10	4	0	10
(%)	(25)	(50)	(42)	(20)	(8)	(0)	(20)

Tabela 3. Czas trwania napadów migotania przedsionków.

4.1.2. Okoliczności powodujące pojawienie się arytmii

Napady migotania przedsionków pojawiały się w różnych okolicznościach. Zarówno w spoczynku jak i w trakcie wysiłku fizycznego. Duża jednak grupa cho-

Okoliczności pojawienia się napadu migotania przedsionków	Liczba (%)
Wysiłek fizyczny	25 (50)
W spoczynku	31 (62)
W sytuacjach stresowych	29 (58)
Po obfitych posiłkach	15 (30)
Po spożyciu alkoholu	8 (16)
Po kawie	3 (6)
Spontanicznie, bez żadnych przyczyn	30 (60)
W dzień	44 (88)
W nocy	38 (76)
Poprzedzone bradykardią	5 (10)
Poprzedzone tachykardią	7 (14)
Beta blokery nasilają arytmię	2 (4)
Beta blokery działają korzystnie	6 (12)

Tabela 4. Okoliczności i pora dnia pojawienia się migotania przedsionków

rych (60%) nie wiązała napadów arytmii z jakąkolwiek przyczyną a incydenty migotania przedsionków chorzy określali jako spontaniczne. Początek arytmii występował zarówno w dzień jak i w nocy niemalże z tym samym nasileniem. Okoliczności i pora dnia pojawienia się arytmii wraz z częstością ich występowania zestawiono szczegółowo w tabeli 4.

Najczęstszymi objawami związanymi z wystąpieniem arytmii było uczucie kołatania serca, szybkiego bicia serca i odczuwanie przerw w pracy serca. U żadnej z pytaných osób nie wystąpiła utrata przytomności. Zwraca uwagę duży odsetek chorych podających część napadów migotania przedsionków jako bezobjawowy (30%). Najrzadziej występowały zaburzenia widzenia, uczucie wolnego bicia serca i zawroty głowy. Szczegółowe dane dotyczące występowania objawów towarzyszących napadom migotania przedsionków zestawiono w tabeli 5.

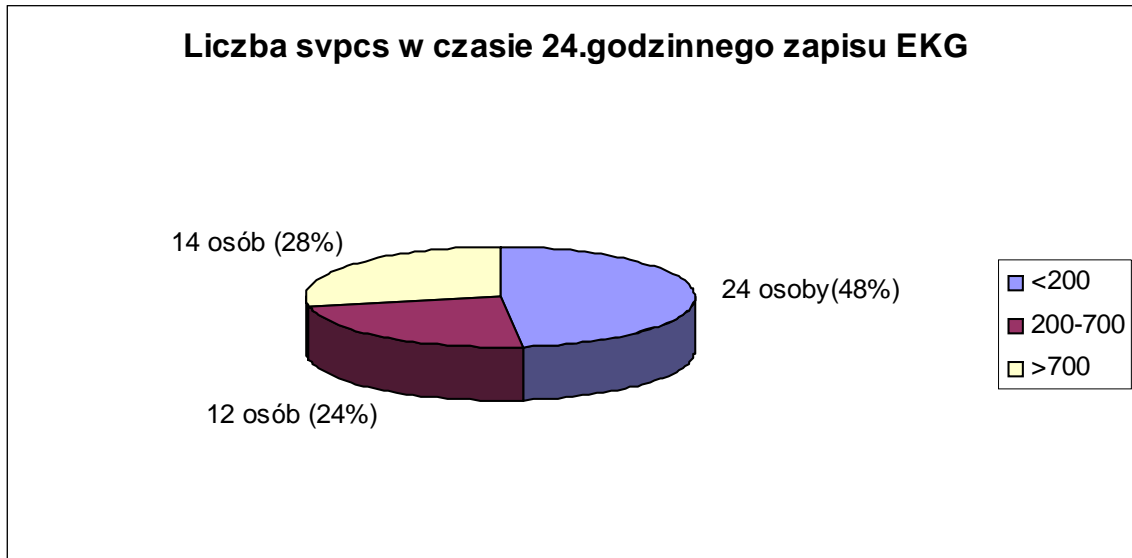
Objawy towarzyszące napadom arytmii	Liczba (%)
Kołatanie serca	44 (88)
Uczucie szybkiego bicia serca	42 (84)
Uczucie wolnego bicia serca	12 (24)
Przerwy w pracy serca	36 (72)
Zawroty głowy	16 (32)
Duszność	25 (50)
Ból w klatce piersiowej	20 (40)
Zaburzenia widzenia	4 (8)
Utrata przytomności	0 (0)
Oslabienie	27 (54)
Poliuria	25 (50)
Poty	18 (36)
Udar mózgu	1 (2)
Bezobjawowe	15 (30)

Tabela 5. Objawy towarzyszące napadom migotania przedsionków

4.2. Badanie Holterowskie EKG

Podczas analizy zapisów EKG metodą Holtera stwierdziłem dużą rozpiętość występowania przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych (svpc) od 12 do 6727

w ciągu doby (średnio $1083,2 \pm 1780,57$). Wśród osób z liczbą svpcs < 200 /dobę było 24 pacjentów (48%). Osoby z liczbą svpcs 200-700 i > 700 stanowili odpowiednio 24% i 28% populacji badanej (rycina 15).



Rycina 15. Wykres rozkładu liczby svpcs rejestrowanych podczas zapisu 24-godzinnego EKG

W analizowanych całodobowych zapisach występowała również duża zmienność maksymalnej liczby svpcs przypadającej na jedną godzinę zapisu. Rozrzut ten wynosił od 2 do 1670 pobudzeń (średnio $249,04 \pm 443,83$).

Podczas analizy złożonych arytmii przedsionkowych u 12 chorych stwierdziłem współwystępowanie nieutralonego, napadowego częstoskurczu przedsionkowego (PAT). Liczba PAT w ciągu doby była zmienna i wahała się w zakresie od 0-142 incydentów (średnio $3,48 \pm 205,5$).

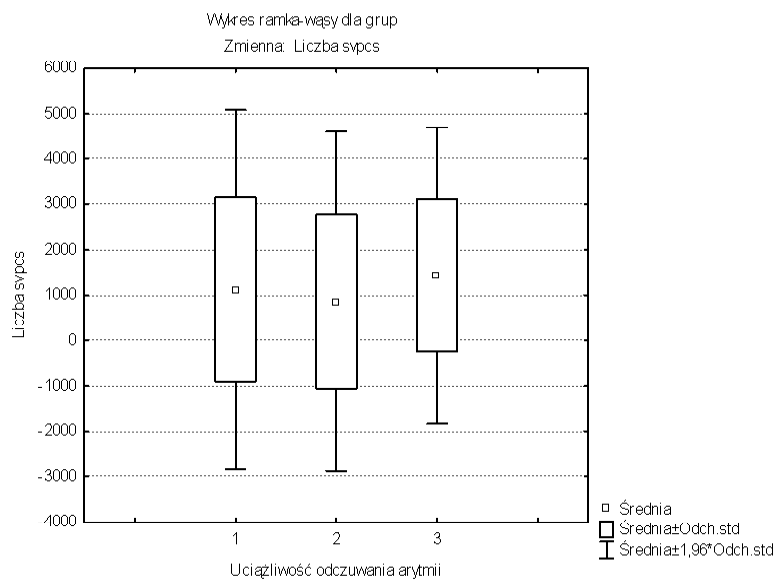
Analizowałem również występowanie napadów migotania przedsionków, które stwierdziłem w 31 (62%) zapisach całodobowych. Incydenty migotania przedsionków zdarzały się średnio $2,78 \pm 4,42$ razy w przeliczeniu na jednego pacjenta (zakres od 0 do 20 napadów u jednego chorego). Liczbę napadów migotania przedsionków zestawiono w tabeli 6. Średnio migotanie przedsionków podczas zapisu trwało $110,89 \pm 218,3$ minut (zakres 0-941). W rozkładzie dziennym, nie było istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w występowaniu migotania przedsionków (w dzień 21 przypadków, wieczorem i nocą 22, zarówno w dzień jak i w nocy 18) (tabela 6).

Liczba napadów MP	0	1	2	3	>3
Liczba przypadków (%)	19 (38)	9 (18)	5 (10)	4 (8)	13 (26)

Tabela 6. Liczba napadów migotania przedsionków rejestrowanych w 24 godzinnym zapisie EKG

4.2.1. Uciążliwość odczuwania arytmii a liczba svpcs i incydentów migotania przedsionków w badaniu Holterowskim EKG

Badani pacjenci mieli możliwość subiektywnej oceny uciążliwości objawów powodowanych arytmia w skali od 1 do 3 (1 – praktycznie brak odczuwania objawów arytmii, arytmia nie przeszkadza w codziennym życiu, 2 – arytmia odczuwana jako uciążliwa, gdy wystąpi znacznie przeszkadza w codziennym życiu, 3 – arytmia oceniana jako bardzo uciążliwa, gdy wystąpi, praktycznie uniemożliwia wykonywanie codziennych czynności, wymagana jest hospitalizacja). Znacząca



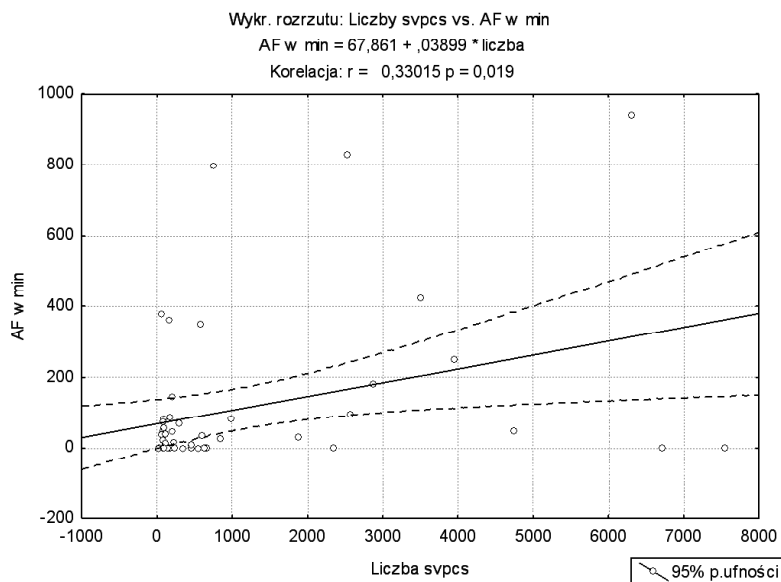
Uciążliwość	Średnie	Liczba N	Odch.std	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych)		
1	1121,714	14	2019,935	1	0,912927	1,000000
2	859,143	21	1906,569	2	0,912927	0,270304
3	1428,933	15	1665,920	3	1,000000	0,270304
Ogół grp.	1103,600	50	1848,569	Test Kruskala-Wallis: H = 3,007629 p = 0,2223		

Rycina 16. Uciążliwość odczuwania arytmii a całkowita liczba przedwczesnych pobudeń przedsionkowych (svpcs)

większość chorych 42% (21 pacjentów) określiła swoje dolegliwości jako odpowiadające stopniowi drugiemu w podanej skali. Pozostali 28% (14 pacjentów) jako 1 i 20% (15 pacjentów) jako 3.

Posługując się skalą uciążliwości i wynikami badania EKG metodą Holtera oceniałem związek samopoczucia z liczbą skurczów dodatkowych. Nie wykazano jednak związku pomiędzy ich liczbą a gorszym samopoczuciem, co ilustruje rycina 16.

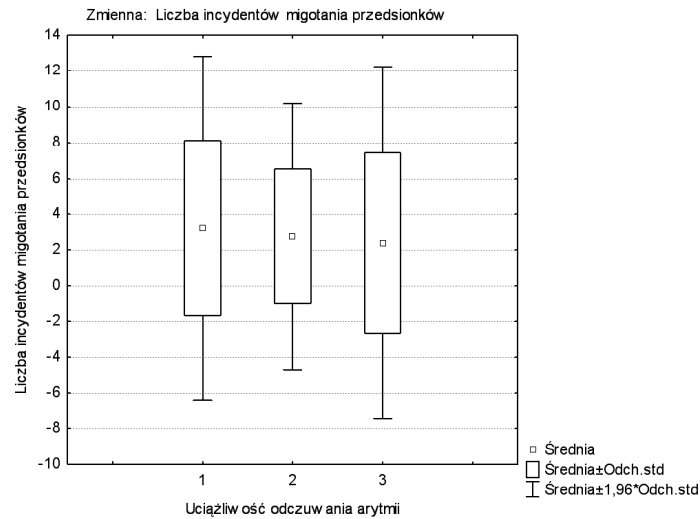
Analizując natomiast związek pomiędzy całkowitą liczbą svpcs w 24 godzinnym badaniu Holtera a czasem trwania napadów arytmii wykazano istnienie zależności statystycznej w postaci dodatniej korelacji, co ilustruje rycina 17. Oznacza to, że im więcej pobudzeń dodatkowych stwierdzono w zapisie Holterowskim, u danego chorego, tym większe było prawdopodobieństwo wystąpienia u niego dłuższych napadów arytmii. Korelacja miała przeciętną siłę związku określoną współczynnikiem Pearson'a $r = 0,33$ ($p = 0,019$).



Rycina 17. Liczba svpcs a czas trwania napadów migotania przedsionków

Badalem również subiektywne odczucia chorych (stopień uciążliwości arytmii) i ich związek z liczbą incydentów migotania przedsionków stwierdzoną podczas badań Holterowskich EKG. Jednak nie wykazano statystycznie istotnych różnic w grupie chorych z różnym stopniem uciążliwości arytmii i liczbą incydentów migotania przedsionków, co obrazuje rycina 18.

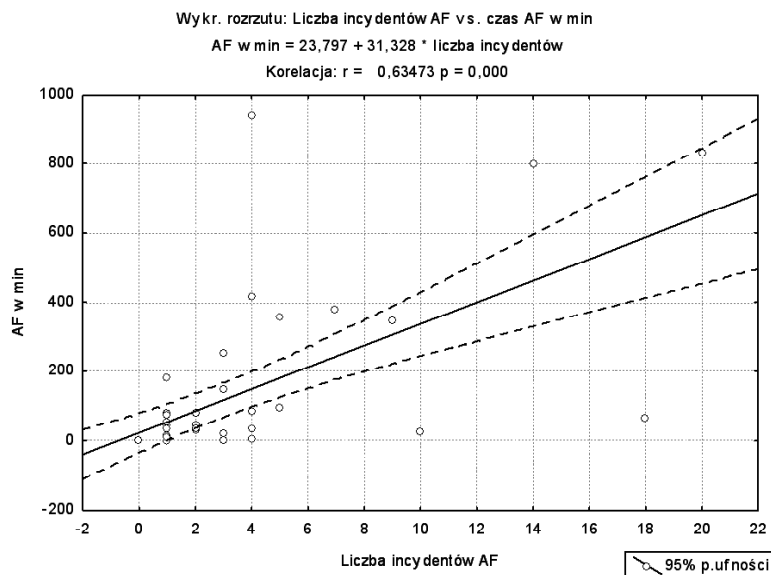
4. Wyniki



Uciążliwość	Liczba incydentów Średnie	Liczba incydentów N	Liczba incydentów Odch. std	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych)			
1	3,214286	14	4,901783	1		1,000000	1,000000
2	2,761905	21	3,793478	2	1,000000		1,000000
3	2,400000	15	5,025649	3	1,000000	1,000000	
Ogół grp.	2,780000	50	4,422992	Test Kruskala-Wallis: H = 0,4901507 p = 0,7826			

Rycina 18. Liczba incydentów migotania przedsionków a uciążliwość arytmii

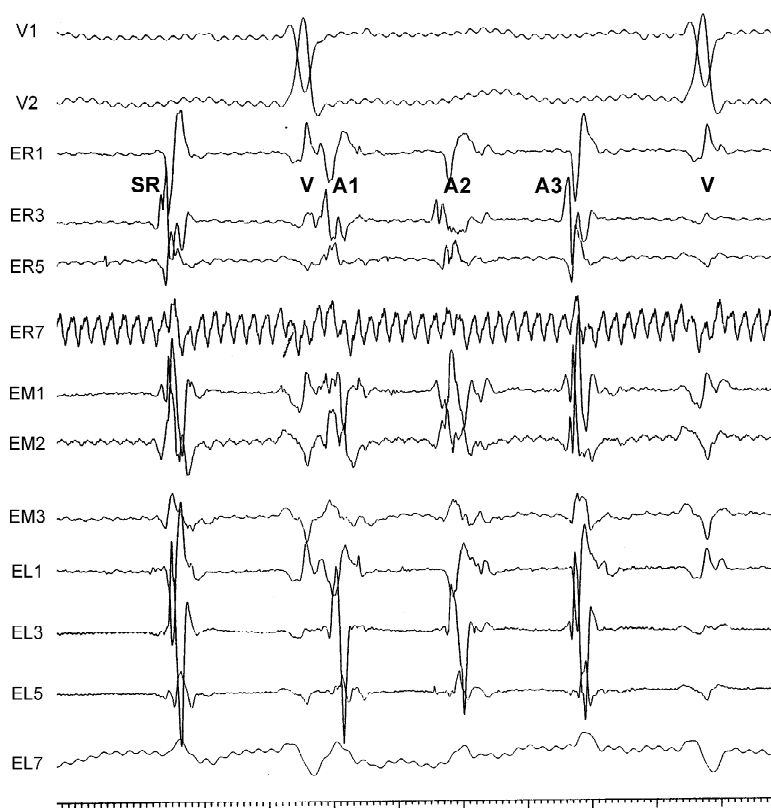
Wykazano natomiast wyraźny związek pomiędzy liczbą incydentów migotania przedsionków a czasem trwania tej arytmii, co przedstawia krzywa korelacji na rycynie 19. Istnienie pozytywnej zależności statystycznej, o wysokim współczynniku siły korelacji Pearson'a $r = 0,63$ określa duże prawdopodobieństwo wystąpienia dłuższych napadów arytmii wśród chorych z licznymi incydentami migotań przedsionków.



Rycina 19. Krzywa korelacji liczby incydentów i czasu trwania migotania przedsionków

4.3. Badanie przezprzełykowe

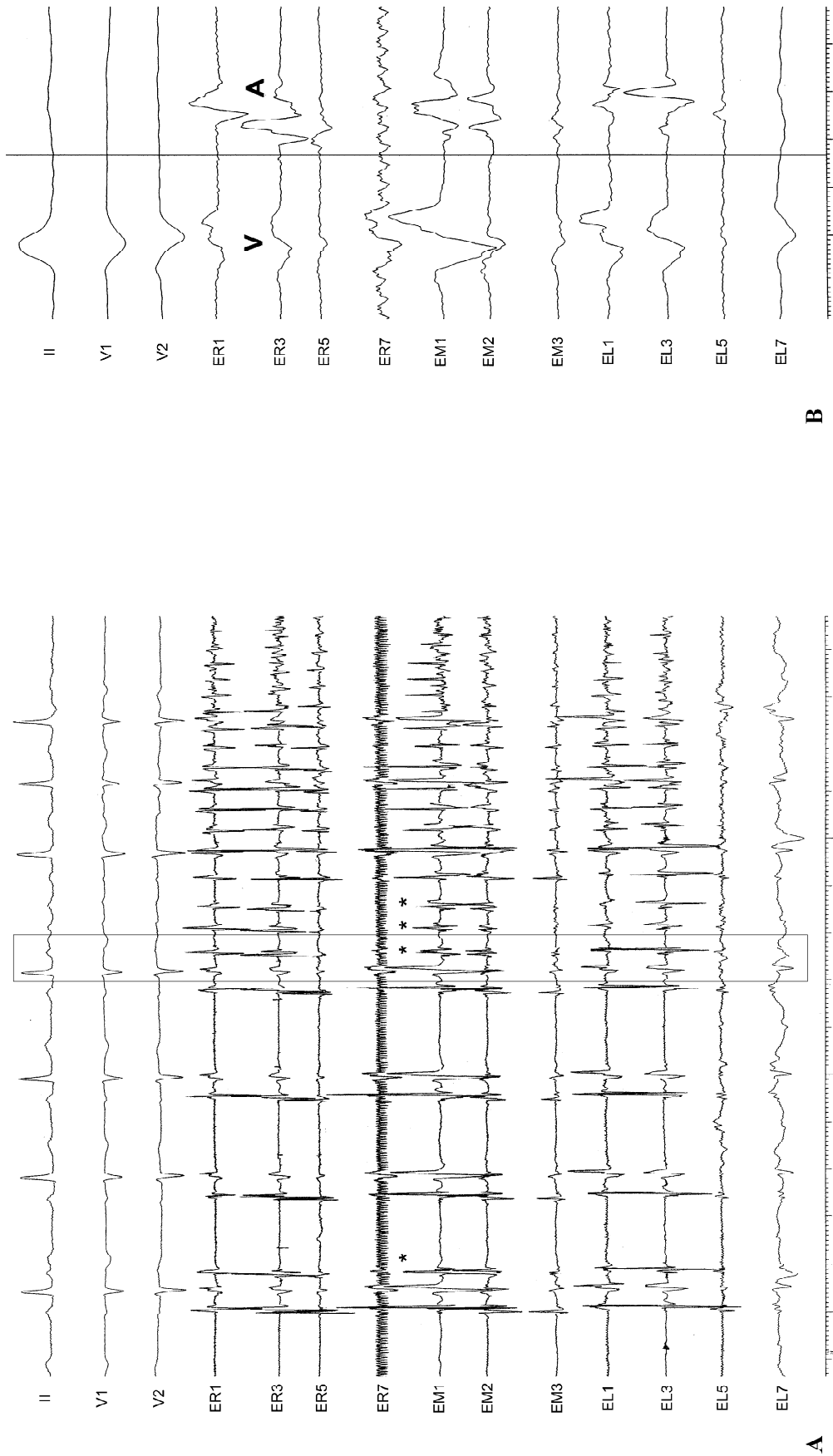
Spośród 30 chorych poddanych stymulacji przezprzełykowej lewego przedsionka, po przeprowadzeniu całego protokołu badania, u 14 nie udało się potwierdzić ogniskowego mechanizmu wywoływania migotania przedsionków. U ośmiu chorych z tej grupy nie wywołano żadnej arytmii, natomiast u 6 pozostałych wywołano: typowe trzepotanie przedsionków (1 chory), w trzech przypadkach atypowe trzepotanie przedsionków i w dwóch częstoskurcz przedsionkowy. W grupie z potwierdzonym ogniskowym migotaniem przedsionków (16 chorych) stwierdzono 23 arytmogenne ogniska. U 12 chorych z tej grupy występowało jedno ognisko, u 3 dwa i u jednego 3. Analiza miejsca ogniska arytmogenne nie była możliwa u 5 chorych z powodu bardzo krótkiego czasu sprzężenia potencjału przedsionkowego przypadającego na potencjał komorowy (V) – niejako zsumowania na zapisie V i A (rycina 20). Dodatkowo istnienie artefaktów w zapisie jak również szumów



Rycina 20. Przykład pobudzenia przedwczesnego (A1) o krótkim czasie sprzężenia przypadające na pobudzenie komorowe (V). Nałożenie potencjałów A1 i V uniemożliwia dokładną analizę pierwszego pobudzenia. A1, A2, A3 – pobudzenia przedsionkowe przedwczesne, V – potencjał komorowy na elektrodzie przełykowej, SR – pobudzenie zatokowe. ER1 do ER 7 – elektrody przełykowe prawostronne, EM1 do EM3 – elektrody przełykowe środkowe, EL1 do EL7 – elektrody przełykowe lewostronne.

powstałych w wyniku ruchu pacjenta, odruchów kaszlowych i przełykowych, niedoskonałości procesu filtracji sygnałów systemu analizującego uniemożliwił szczegółową analizę.

Powyższe zakłócenia uniemożliwiały dokładną analizę początku i przebiegu aktywacji przedsionkowych. Natomiast przedwczesne pobudzenia przedsionkowe przypadające na załamek T, jak również zakłócenia zależne od pacjenta (odruchy kaszlowe, ruchy robaczkowe przełyku, ruch pacjenta) wielokrotnie maskowały morfologię załamka P' utrudniając lokalizację ognisk w oparciu o zapis elektrokardiograficzny. Jednak w 18 przypadkach możliwa była analiza położenia ogniska. W 5 przypadkach najwcześniejsze aktywacje stwierdzono na pierścieniach lewostronnych górnych, w 8 prawostronnych górnych, w 3 dolnych prawych i w dwóch na lewostronnych dolnych. Przykład zapisu wyzwolenia migotania przedsionków przez przedwczesne pobudzenia przedsionkowe o najwcześniejszej aktywacji rejestrowanej w odprowadzeniach przełykowych prawostronnych górnych przedstawiono na rycinie 21.



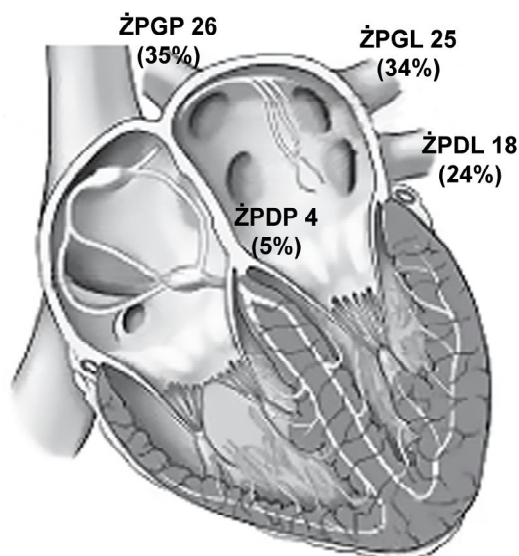
Rycina 21. A. Migotanie przedsionków wywołane przez pobudzenie przedwczesne (*) przedsionkowe. B. Powiększenie obramowania z części A. Pobudzenie przedwczesne przedsionkowe o najwcześniejszej aktywacji rozpoczynającej się w odprowadzeniu przetykowym prawostronnym górnym (ER5)

4.4. Badanie elektrofizjologiczne i ablacja przepustów żył płucnych

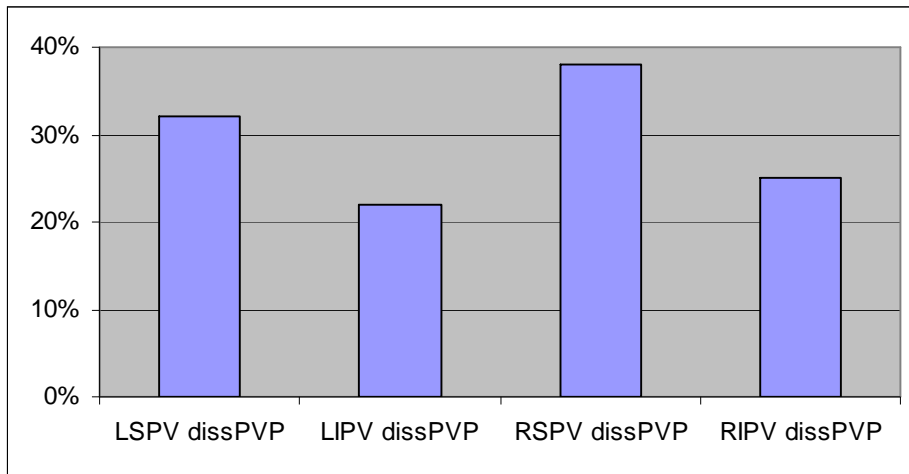
4.4.1. Liczba ablowanych żył i punkty końcowe (liczba dissPVP)

40 pacjentów poddano inwazyjnemu badaniu elektrofizjologicznemu, z czego u 34 wykonano ablację ujść żylnych. Łącznie dokonano 73 izolacji żył płucnych z czego najczęściej ablowano żyłę płucną górną prawą 26 (35%) i górną lewą 25 (34%). Żyły płucne dolną lewą i prawą ablowano odpowiednio w 18 (24%) i 4 (5%) przypadkach. Rozkład procentowy ablowanych żył przedstawiono na rycinie 22. W jednym przypadku ablowano tylko jedną żyłę, dwie żyły w 10 przypadkach, cztery żyły w 3. Najczęściej u pacjentów dokonywano izolacji 3 żył płucnych. Tak było w dwudziestu przypadkach.

Najczęściej, bo w 50 (68%) przypadkach punktem końcowym było zniknięcie potencjału żyły płucnej, w pozostałych 23 (32%) występowanie rozkojarzenia potencjału żył płucnych i przedsionkowych (blok wyjścia). Częstość rozkojarzenia PVP w poszczególnych żyłach przedstawiono na rycinie 23. Najczęściej występowanie potencjałów PVP po ablacji obserwowano w żyłach płucnych górnych. Odpowiednio w żyłę płucną górną lewą (LSPV) w 32% (8 przypadków), a w górnej prawej 38% (10 przypadków). Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy żyłami ($p > 0,05$, test χ^2)



Rycina 22. Procentowy rozkład ablowanych żył płucnych. ŻPGL – żyła płucna górna lewa, ŻPDL – żyła płucna dolna lewa, ŻPGP – żyła płucna górna prawa, ŻPDP – żyła płucna dolna prawa.



Rycina 23. Częstość występowania rozkojarzonych potencjałów PVP w poszczególnych żyłach płucnych. LSPV – żyła płucna górna lewa, LIPV – żyła płucna dolna lewa, RSPV – żyła płucna górna prawa, RIPV – żyła płucna dolna prawa, dissPVP – rozkojarzony potencjał żyły płucnej ($p > 0,05$).

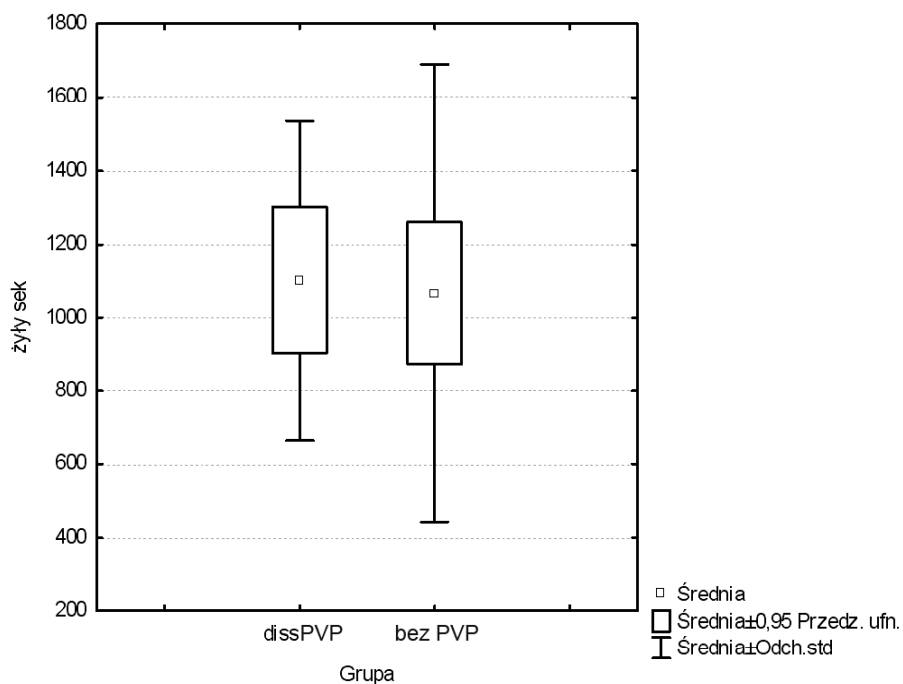
4.4.2. Średni czas ablacji w grupie z rozkojarzonym potencjałem PVP (dissPVP) i w grupie bez potencjału PVP (bez PVP)

Całkowity czas ablacji RF pojedynczej żyły wynosił średnio $17,95 \pm 9,3$ min.

W grupach z rozkojarzonym potencjałem jak i bez potencjału żyły płucnej po ablacji wartość średnich całkowitych czasów ablacji przedstawia rycina 24. Mimo że w grupie z rozkojarzonym potencjałem potrzeba było więcej aplikacji RF, ażeby uzyskać izolację żyły, to różnice te nie były istotne statystycznie (Test U Manna-Whitneya: wartość testu 0,933139, $p = 0,350749$)

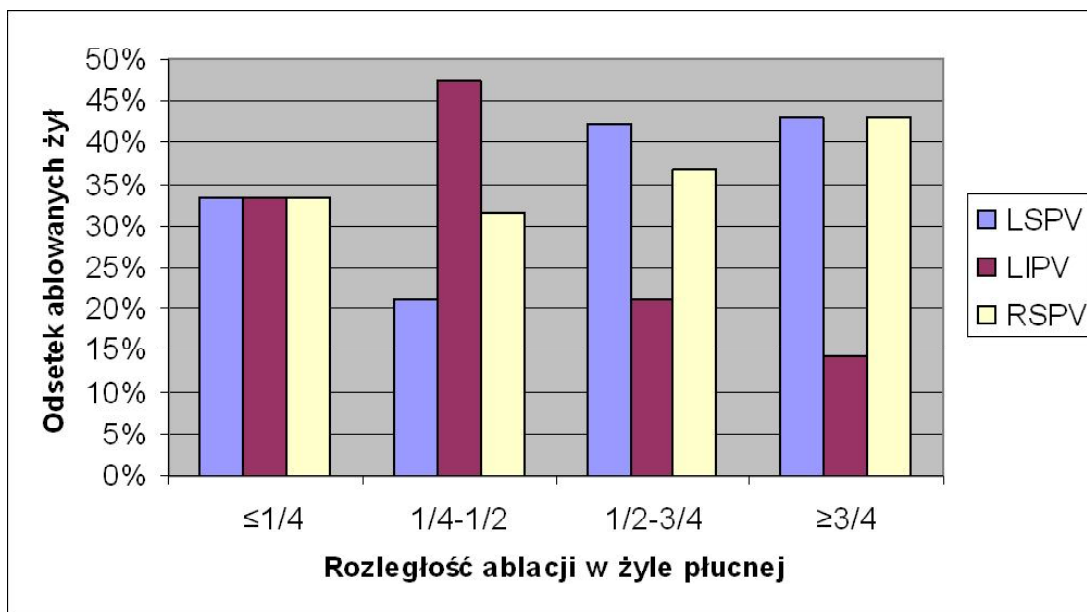
4.4.3. Rozległość zabiegu ablacji

W żadnym przypadku, ażeby osiągnąć izolację elektryczną żyły, nie była konieczna ablacja całego obwodu ujścia. Zniszczenie mniej niż 1 obwodu wystarczało w 3 przypadkach. Do osiągnięcia całkowitej izolacji elektrycznej żyły płucnej w grupie żył ablowanych w zakresie od $\frac{1}{4}$ do $\frac{1}{2}$ obwodu ujścia istniała statystycznie istotna różnica w częstości pomiędzy żyłą płucną lewą górną i dolną (test χ^2 , $p=0,016$). Nie obserwowano różnic pomiędzy żyłą płucną prawą górną a żyłami lewymi zarówno w tej grupie, jak i w pozostałych. Obserwowano natomiast wyraźną różnicę większej rozległości zabiegu dla żył górnych w porównaniu z żyłą płucną lewą dolną. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie ($p>0,05$). Po-



Rycina 24. Zależność całkowitego czasu aplikacji w grupach z rozkojarzonym (dissPVP) i bez potencjału żyły płucnej (bez PVP) po ablacji przepustów.

wyższe zależności przedstawiono graficznie na rycinie 25, a szczegółowe dane zawarto w tabeli 7.

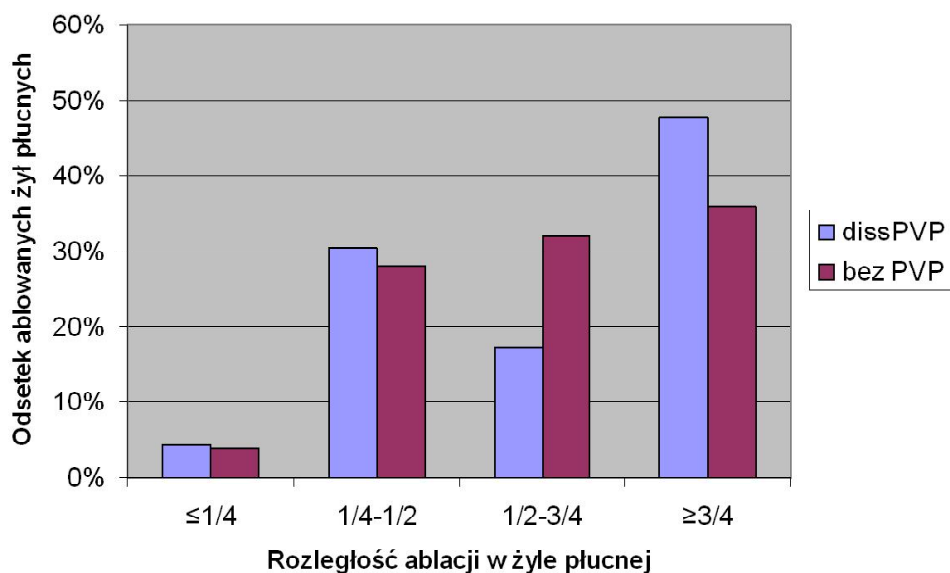


Rycina 25. Rozległość ablacji w poszczególnych żyłach. LSPV – żyła płucna górna lewa, LIPV – żyła płucna dolna lewa, RSPV – żyła płucna górna prawa

Ablowana żyła	Rozległość ablacji w poszczególnej żyły płucnej			
	≤ 1	$> 1 - \leq 1$	$> 1 - < 3$	≥ 3
LSPV	1 (33,33%)	4 (21,05%)	8 (42,11%)	12 (42,86%)
LIPV	1 (33,33%)	9 (47,37%)	4 (21,5%)	4 (14,28%)
RSPV	1 (33,33%)	6 (31,58%)	7 (36,84%)	12 (42,86%)

Tabela 7. Rozległość ablacji w poszczególnych żyłach.

Wykonano również analizę rozległości ablacji w podgrupach osób z rozkojarzonym potencjałem i bez potencjału żyły płucnej po ablacji. Wyniki przedstawiono na rycinie 26 i w tabeli 8. Nie było istotnych statystycznie różnic w wielkości ablowanego obwodu w obu podgrupach.



Rycina 26. Rozległość ablacji w podgrupach z rozkojarzonym (dissPVP) i bez potencjału żyły płucnej (bez PVP)

	dissPVP	bez PVP	dissPVP	bez PVP
$\leq 1/4$	1 (4,35%)	2 (4,00%)	P= 0,9446	
1/4-1/2	7 (30,43%)	14 (28,00%)	p= 0,8310	
1/2-3/4	4 (17,39%)	16 (32,00%)	p= 0,1936	
$\geq 3/4$	11 (47,83%)	18 (36,00%)	p= 0,3374	
Ogół	23	50	73	

Tabela 8. Rozległość ablacji w grupie z rozkojarzonym (dissPVP) i bez potencjału żyły płucnej (bez PVP)

4.4.4. Stymulacyjny blok wyjścia po ablacji żył płucnych

Potwierdzenie skuteczności izolacji żyły płucnej za pomocą stymulacji z wnętrza żyły możliwa była w 40 przypadkach (57%). Najczęściej skuteczna stymulacja (z pierścienia dystalnego BKT) mięśniówki żyły była możliwa w górnych żyłach płucnych: w LSPV 15 przypadków (60%), w RSPV 15 (57%). W LIPV 10 (55%). RIPV nie analizowano ze względu na małą liczebność. Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy żyłami w możliwości wykonania skutecznej stymulacji mięśniówki i wykazania stymulacyjnego bloku wyjścia.

Podobną analizę wykonano w podgrupach przypadków z rozkojarzonym potencjałem (dissPVP) i bez potencjału żyły płucnej (bez PVP). Dane z analizy zestawiono w tabeli 9. Mimo rysującego się trendu częstszej możliwości wykazania skutecznej stymulacji żyły w grupie z dissPVP (70%) w porównaniu do grupy bez PVP (56,5%), nie wykazano istotnych statystycznie różnic (Test V-kwadrat $p=0,3031$).

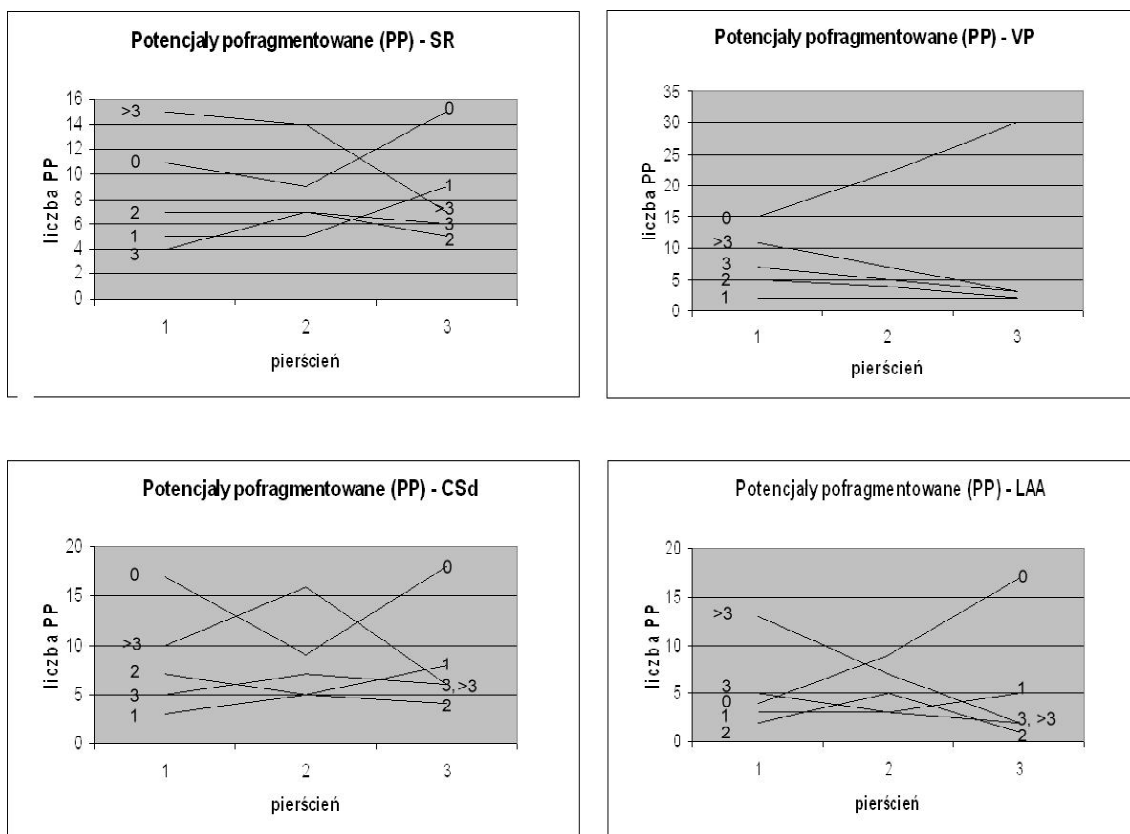
	Grupa diss PVP	Grupa bez PVP
Stymulacja z żyły nieskuteczna	6 (30%)	20 (43,48%)
Stymulacja z żyły skuteczna	14 (70%)	26 (56,5%)
Ogółem	20 (100%)	46 (100%)

Tabela 9. Stymulacyjny blok wyjścia (exit pace block) w grupie dissPVP i bez PVP

4.4.5. Potencjały pofragmentowane (PP).

W analizowanych zapisach z zabiegu ablacji w blisko 40% przypadków żył lewych i ok. 50% żył prawych (głównie żyły górnej) nie stwierdziłem potencjałów pofragmentowanych. W przypadkach, gdy widoczne były potencjały pofragmentowane występowały one najczęściej w liczbie ≥ 3 (łącznie na wszystkich pierścieniach i w różnych metodach stymulacji) zarówno w żyłach lewych jak i prawych, odpowiednio 24% i 18,7%. Rozkład potencjałów pofragmentowanych w żyłach lewych i prawych w zależności od pierścienia rejestrującego i miejsca stymulacji przedstawiono na rycinie 27 i 28. Natomiast dokładne dane liczbowe zestawiono w tabeli 10 i 11. Zarówno w żyłach płucnych prawych jak i lewych widoczne są

4. Wyniki

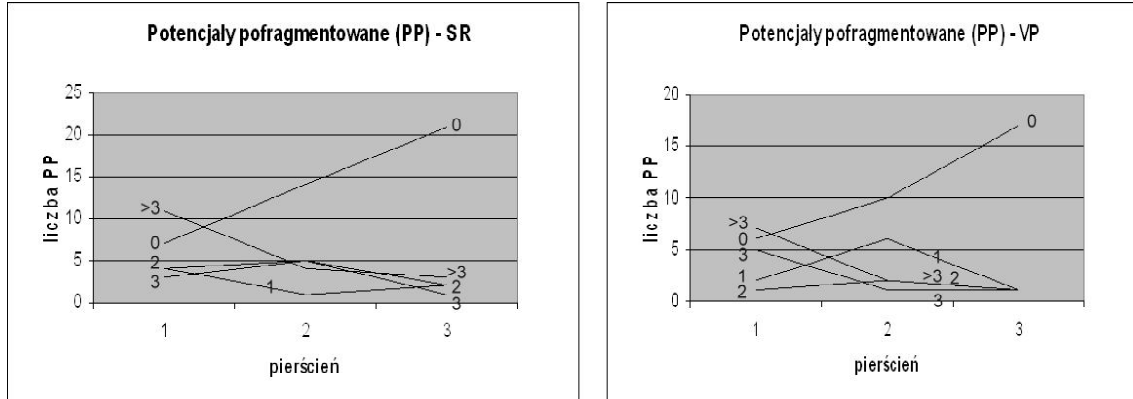


Rycina 27. Potencjały pofragmentowane rejestrowane w żyłach płucnych lewych z podziałem na pierścienie i różne metody stymulacji. SR – rytm zatokowy (bez stymulacji), VP – stymulacja z żyły płucnej, CSd – stymulacja z dystalnej części zatoki wiencowej, LAA – stymulacja z uszka lewego przedsionka.

	Miejsce stymulacji	Pierścień	Liczba rejestrowanych potencjałów pofragmentowanych				
			0	1	2	3	>3
Liczba (%)	SR	1	11 (2,43)	5 (1,1)	7 (1,54)	4 (0,88)	15 (3,31)
Liczba (%)	SR	2	9 (1,99)	5 (1,1)	7 (1,5)	7 (1,5)	14 (3,09)
Liczba (%)	SR	3	15 (3,31)	9 (1,98)	5 (1,1)	6 (1,32)	7 (1,54)
Liczba (%)	VP	1	15 (3,31)	2 (0,44)	5 (1,10)	7 (1,54)	11 (2,42)
Liczba (%)	VP	2	22 (4,85)	2 (0,44)	4 (0,88)	5 (1,1)	7 (1,54)
Liczba (%)	VP	3	30 (6,63)	2 (0,44)	2 (0,44)	3 (0,66)	3 (0,66)
Liczba (%)	CSd	1	17 (3,35)	3 (0,66)	7 (1,54)	5 (1,1)	10 (2,2)
Liczba (%)	CSd	2	9 (1,99)	5 (1,1)	5 (1,1)	7 (1,54)	16 (3,53)
Liczba (%)	CSd	3	18 (3,97)	8 (1,77)	4 (0,88)	6 (1,32)	6 (1,32)
Liczba (%)	LAA	1	4 (0,88)	3 (0,66)	2 (0,44)	5 (1,1)	13 (2,87)
Liczba (%)	LAA	2	9 (1,98)	3 (0,66)	5 (1,1)	3 (0,66)	7 (1,54)
Liczba (%)	LAA	3	17 (3,75)	5 (1,1)	1 (0,22)	2 (0,44)	2 (0,44)
Liczba (%)	Wszystkie		176 (38,85)	52 (11,48)	54 (11,92)	60 (13,25)	111 (24,50)

Tabela 10. Potencjały pofragmentowane rejestrowane w żyłach płucnych lewych z podziałem na pierścienie i różne metody stymulacji. SR – rytm zatokowy (bez stymulacji), VP – stymulacja z żyły płucnej, CSd – stymulacja z dystalnej części zatoki wiencowej, LAA – stymulacja z uszka lewego przedsionka.

różnice w występowaniu potencjałów pofragmentowanych w zależności od położenia elektrody diagnostycznej (pierścienia). Zauważalne są łagodne trendy zmniejszania się liczby PP w zależności od bardziej dystalnego położenia pierścienia względem ujścia żylnego (pierścień 3). Różnice te są wyraźniej zaznaczone przy stymulacji z żył płucnych. Przedstawione jednak zmiany nie osiągnęły jednak istotności statystycznej ($p>0,05$).



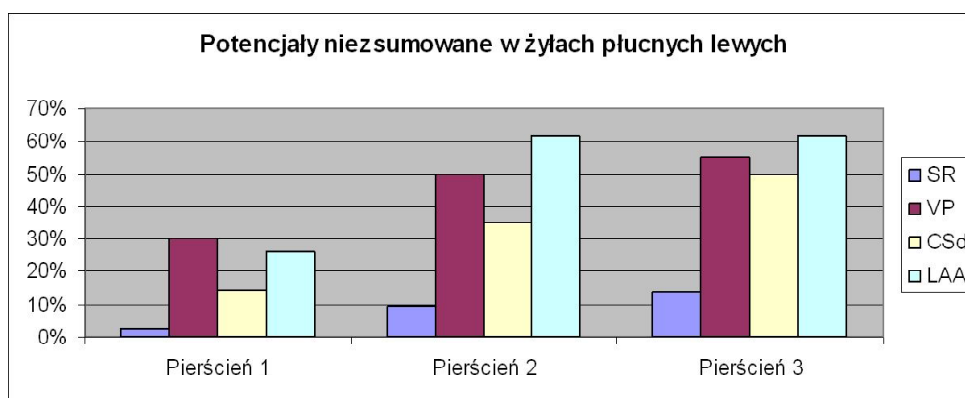
Rycina 28. Potencjały pofragmentowane rejestrowane w żyłach płucnych prawych z podziałem na pierścienie i różne metody stymulacji. SR – rytm zatokowy (bez stymulacji), VP – stymulacja z żyły płucnej.

	Miejsce stymulacji	Pierścień	Liczba rejestrowanych potencjałów pofragmentowanych				
			0	1	2	3	>3
Liczba (%)	SR	1	7 (4,67)	4 (2,66)	4 (2,66)	3 (2)	11 (4,33)
Liczba (%)	SR	2	14 (9,33)	1 (0,67)	5 (3,34)	5 (3,34)	4 (2,66)
Liczba (%)	SR	3	21 (14)	2 (1,33)	2 (1,33)	1 (0,67)	3 (2)
Liczba (%)	VP	1	6 (4)	2 (1,33)	1 (0,67)	5 (3,34)	7 (4,67)
Liczba (%)	VP	2	10 (6,66)	6 (4)	2 (1,33)	1 (0,67)	2 (1,33)
Liczba (%)	VP	3	17 (11,33)	1 (0,67)	1 (0,67)	1 (0,67)	1 (0,67)
Liczba (%)	Wszystkie		75 (50)	16 (10,67)	15 (10,00)	16 (10,67)	28 (18,67)

Tabela 11. Potencjały pofragmentowane rejestrowane w żyłach płucnych prawych z podziałem na pierścienie i różne metody stymulacji. SR – rytm zatokowy (bez stymulacji), VP – stymulacja z żyły płucnej.

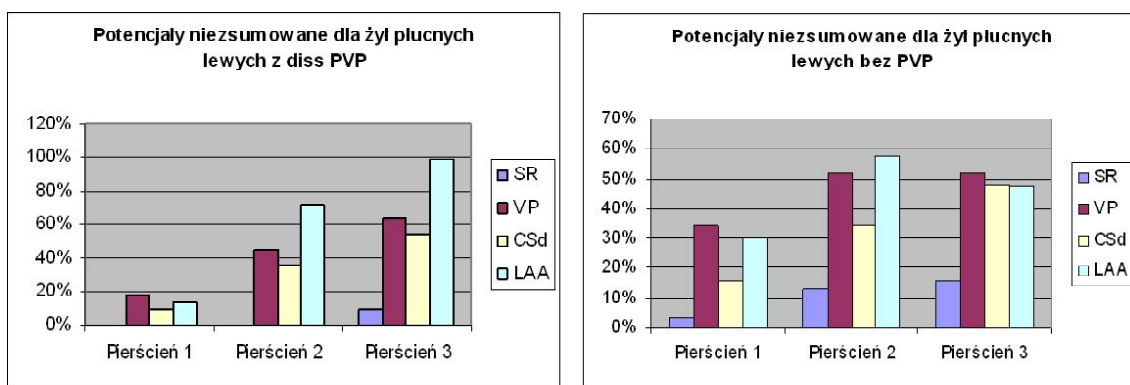
4.4.6. Potencjały A i PVP niezsumowane

Występowanie dwóch odrębnych potencjałów: przedsionkowego (A) i żyły płucnej (PVP), oddzielonych izoelektrycznym odcinkiem określano jako potencjały niezsumowane. W większości przypadków w zakresie od 86% do 97,7% (w zależności od pierścienia) podczas rytmu zatokowego nie można było odróżnić potencjału A od PVP – potencjały zsumowane. Do wykazania potencjałów niezsumowanych konieczne było zastosowanie stymulacji z różnych miejsc. Istnienie potencjałów niezsumowanych w żyłach płucnych lewych było największe (61,5% przypadków) podczas zastosowania stymulacji z uszka lewego przedsionka i występowało na pierścieniu 3 (dystalnym) elektrody koszykowej (BKT). Przy ablacji żył płucnych lewych rysował się trend w kierunku istnienia większej liczby potencjałów niezsumowanych w miarę głębszego umiejscowienia pierścienia (rycina 29). Trend ten był widoczny nawet podczas rytmu zatokowego (bez stymulacji) i ulegał wyraźnemu wzmocnieniu przy zastosowaniu stymulacji z wnętrza żyły (VP), uszka lewego przedsionka (LAA) i zatoki wieńcowej (CSd). Pomimo wyraźnych różnic w występowaniu potencjałów niezsumowanych, zmiany te nie osiągnęły znaczenia statystycznego ($p > 0,05$).

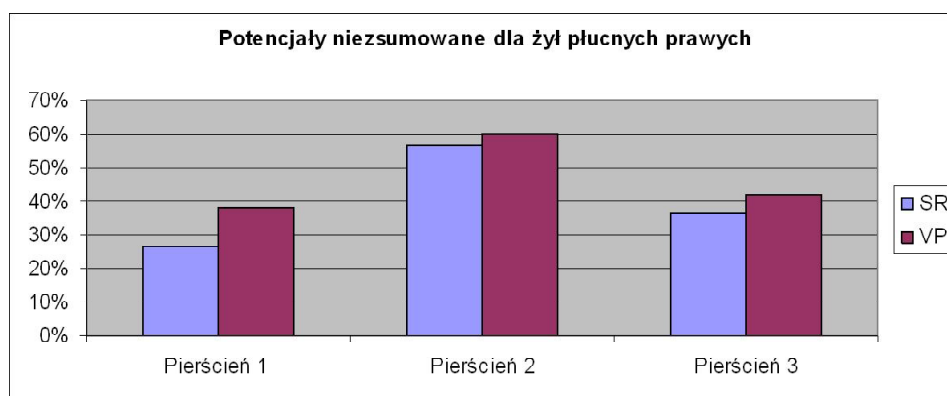


Rycina 29. Odsetek występowania odrębnych potencjałów przedsionkowych A i żył płucnych lewych PVP (niezsumowanych) w zależności od zastosowanej stymulacji i położenia pierścienia diagnostycznego. SR – rytm zatokowy (bez stymulacji), VP – stymulacja z żyły, CSd – stymulacja z dystalnej części zatoki wieńcowej, LAA – stymulacja z uszka lewego przedsionka. ($p > 0,05$)

Podobny trend obserwowałem w podgrupach osób z rozkojarzonym potencjałem żyły płucnej (dissPVP) i bez tego potencjału (bez PVP) po ablacji RF. Różnice



Rycina 30. Odsetek występowania odrębnych potencjałów przedsionkowych A i żył płucnych lewych PVP (niezsumowanych) w grupach z rozkojarzonym potencjałem żyły płucnej (dissPVP) i bez potencjału żyły płucnej (bez PVP) po ablacji RF, w zależności od zastosowanej stymulacji i położenia pierścienia diagnostycznego. SR – rytm zatokowy (bez stymulacji), VP – stymulacja z żyły, CSd – stymulacja z dystalnej części zatoki wieńcowej, LAA – stymulacja z uszka lewego przedsionka. ($p>0,05$)



Rycina 31. Odsetek występowania odrębnych potencjałów przedsionkowych A i żył płucnych prawych PVP (niezsumowanych) w zależności od zastosowanej stymulacji i położenia pierścienia diagnostycznego. SR – rytm zatokowy (bez stymulacji), VP – stymulacja z żyły. ($p>0,05$)

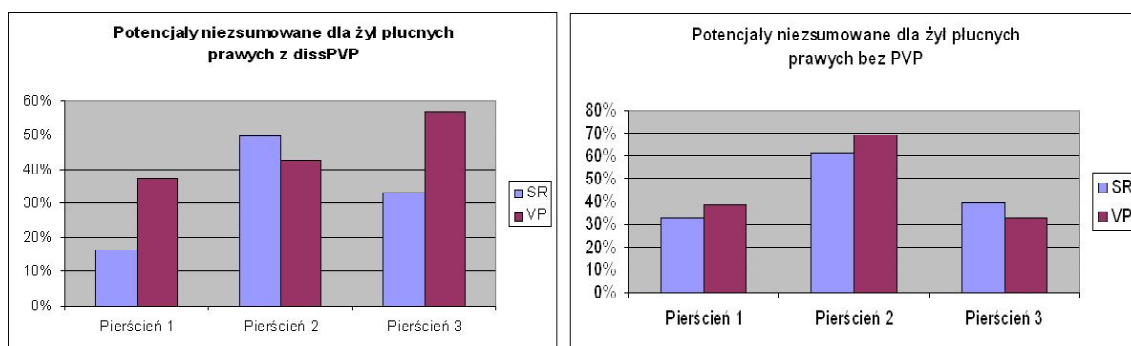
również i w tym przypadku nie były znamienne statystycznie ($p>0,05$). Powyższą zależność przedstawiono na rycinie 30.

W żyłach prawych odsetek potencjałów zsumowanych podczas rytmu zatokowego był znacznie mniejszy niż dla żył lewych i wynosił od 44% do 73,4%.

Analiza potencjałów dla żył płucnych prawych wykazała, że największy odsetek niezsumowanych sygnałów A i PVP rejestrowany był na pierścieniu środkowym (2) podczas stymulacji z żyły (rycina 31). Mimo że nadal widoczny był większy odsetek potencjałów niezsumowanych podczas stymulacji na wszystkich

pierścieniach elektrody koszykowej to różnice te nie były tak zaznaczone, jak w żyłach płucnych lewych. Powyższe zmiany nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$).

Natomiast w podgrupach z rozkojarzonym potencjałem żyły płucnej prawej (dissPVP) i bez tego potencjału po ablacji nie wykazano podobnych zależności jak w żyłach lewych. W podgrupie z dissPVP pierścień 3 (dystalny) był najbardziej użyteczny w różnicowaniu potencjału PVP i A przy stymulacji z żyły, podczas gdy w podgrupie bez potencjału PVP pierścień drugi (środkowy). Przedstawione różnice nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej (rycina 32).



Rycina 32. Odsetek występowania odrębnych potencjałów przedsionkowych A i żył płucnych prawych PVP (niezsumowanych) w grupach z rozkojarzonym potencjałem żyły płucnej (dissPVP) i bez potencjału żyły płucnej (bez PVP) po ablacji RF, w zależności od zastosowanej stymulacji i położenia pierścienia diagnostycznego. SR – rytm zatokowy (bez stymulacji), VP – stymulacja z żyły. ($p > 0,05$)

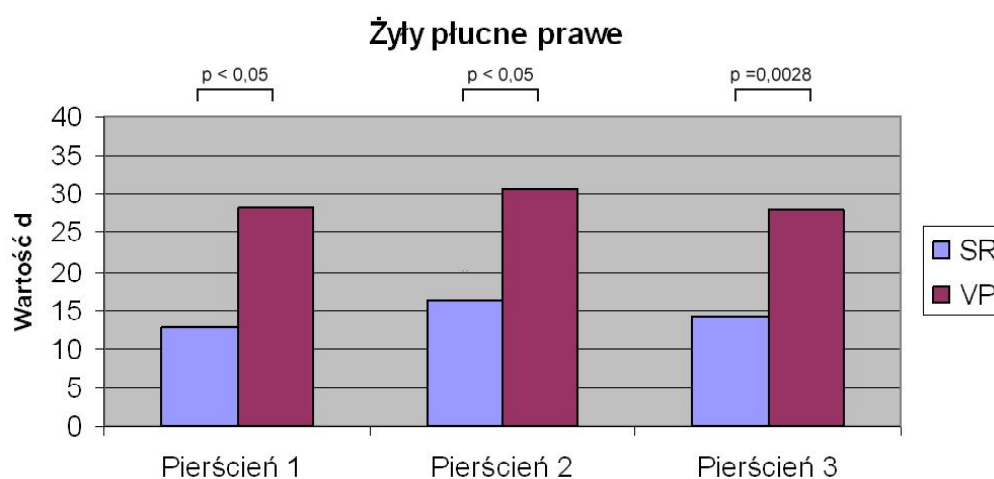
4.4.7. Odległość pomiędzy potencjałami przedsionkowymi A i żył płucnej PVP – odległość „d”

Wartość odległości między potencjałami A i PVP oznaczono jako „d”. Im większa wartość wymiaru „d” tym dalej od siebie znajdowały się potencjały przedsionkowe i żył płucnych, co umożliwiała łatwiejsze ich rozróżnienie. Średnie wartości „d” dla żył płucnych prawych w zależności od metody stymulacji i położenia pierścienia – elektrody mapującej przedstawiono szczegółowo w tabeli 12.

Na każdym z pierścieni diagnostycznych położonych w obrębie żył płucnych prawych istniały istotne statystycznie różnice pomiędzy wartościami „d” występującymi podczas rytmu zatokowego i stwierdzanymi w czasie stymulacji. Znamienność statystyczna była największa ($p = 0,0028$) dla pierścienia 3 (dystalnego). Zależności wartości „d” od stymulacji i położenia elektrody zobrazowano na ryci-

Metoda stymulacji	Pierścień	Liczebność N	Średnia d (ms)	d Odch.st.	d Bł. std.	d -95,00%	d +95,00%
SR	1	8	12,85250	3,12477	1,104773	10,24013	15,46487
SR	2	17	16,10765	13,32665	3,232186	9,25572	22,95958
SR	3	11	14,14455	3,62996	1,094473	11,70591	16,58318
VP	1	8	28,35375	20,58272	7,277090	11,14617	45,56133
VP	2	13	30,58385	20,90609	5,798306	17,95042	43,21727
VP	3	8	28,02500	14,01446	4,954859	16,30862	39,74138

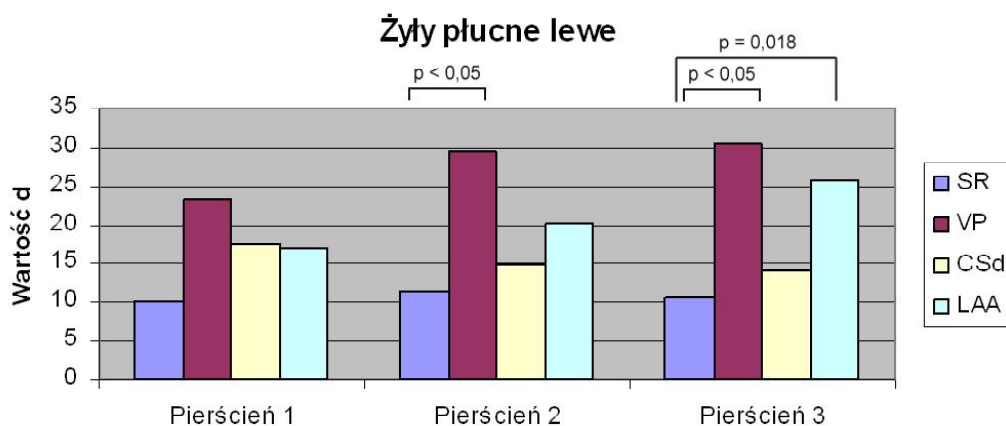
Tabela 12. Średnie wartości „d” i odchylenie standardowe dla żył płucnych prawych w zależności od metody stymulacji i położenia pierścienia elektrody diagnostycznej (BKT). SR – rytm zatokowy (brak stymulacji), VP – stymulacji z żyły płucnej.



Rycina 33. Średnie wartości „d” dla żył płucnych prawych w zależności od metody stymulacji i położenia pierścienia elektrody diagnostycznej (BKT). SR – rytm zatokowy (brak stymulacji), VP – stymulacji z żyły płucnej.

nie 33. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w wartościach „d” pomiędzy pierścieniami ($p > 0,05$).

W żyłach lewych również obserwowano różnice w wymiarze odcinka „d” na każdym z pierścieni przy zastosowaniu stymulacji z różnych miejsc w porównaniu do pomiaru dokonanego na rytmie zatokowym. Średnia wartość „d” szczególnie wyraźnie wzrastała przy stymulacji z żyły płucnej na każdym z pierścieni, jednak istotność statystyczną wartość „d” osiągnęła dopiero na pierścieniu 2 i utrzymywała się na pierścieniu 3 ($p < 0,05$). Dodatkowo na pierścieniu 3 obserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami „d” przy stymulacji z uszka lewego przedsionka w porównaniu do rytmu zatokowego ($p = 0,018$). Nie obserwowano różnic statystycznie istotnych pomiędzy pierścieniami ($p > 0,05$). Opisane zależności przedstawia rycina 34.



Rycina 34. Średnie wartości „d” dla żył płucnych lewych w zależności od metody stymulacji i położenia pierścienia elektrody diagnostycznej (BKT). SR – rytm zatokowy (brak stymulacji), VP – stymulacji z żyły płucnej, CSd – stymulacja z zatoki wieńcowej, LAA – stymulacja z uszka lewego przedsionka.

Wszystkie miejsca stymulacji (VP, CSd, LAA) powodowały zwiększenie średniej wartości „d” w porównaniu do rytmu zatokowego (SR). Największe średnie wartości „d” uzyskano przy stymulacji z żyły i uszka lewego przedsionka. Średnie wartości „d” dla żył płucnych lewych zestawiono w tabeli 13.

Metoda stymulacji	Pierścień	Liczebność N	Średnia d (ms)	d Odch.st.	D Bł. std.	d -95,00%	d +95,00%
SR	1	2	10,00000	1,3202	0,021124	7,9823	11,23132
SR	2	4	11,33000	1,73931	0,869655	8,56237	14,09763
SR	3	6	10,72167	3,64209	1,486877	6,89953	14,54381
VP	1	13	23,20462	11,16500	3,096614	16,45767	29,95156
VP	2	21	29,37857	12,69636	2,770573	23,59926	35,15789
VP	3	22	30,61000	14,36861	3,063398	24,23931	36,98069
CSd	1	6	17,60000	11,73371	4,790268	5,28622	29,91378
CSd	2	15	14,93200	7,03337	1,816010	11,03705	18,82695
CSd	3	21	14,06238	8,37328	1,827198	10,25091	17,87385
LAA	1	7	17,00857	6,53525	2,470094	10,96447	23,05267
LAA	2	16	20,08000	11,68195	2,920486	13,85513	26,30487
LAA	3	16	25,61063	15,92397	3,980991	17,12534	34,09591

Tabela 13. Średnie wartości „d” i odchylenie standardowe dla żył płucnych lewych w zależności od metody stymulacji i położenia pierścienia elektrody diagnostycznej (BKT). SR – rytm zatokowy (brak stymulacji), VP – stymulacji z żyły płucnej, CSd – stymulacja z zatoki wieńcowej, LAA – stymulacja z uszka lewego przedsionka.

5. DYSKUSJA

5.1. Charakterystyka kliniczna chorych

Wśród chorych z migotaniem przedsionków istnieje znaczna grupa z tak zwanym idiopatycznym (samoistnym) migotaniem przedsionków. Częstość samoistnego migotania przedsionków podawana jest w szerokim zakresie od 2 do 30%. Rozbieżności te wynikają z przyjętych kryteriów i metod diagnostycznych (28). W badaniu Framingham odsetek chorych z samoistnym migotaniem przedsionków w całej populacji oszacowano na 11,4% (6). W moim badaniu mimo bardzo rygorystycznych kryteriów włączających (wiek < 60 lat, brak chorób sprzyjających migotaniu przedsionków, prawidłowe badania dodatkowe) odsetek chorych z idiopatycznym migotaniem przedsionków wynosił 14% (70 pacjentów). Na tak wysoki odsetek wpłynęła z pewnością nieprzypadkowa selekcja chorych. W większości moją grupę badaną stanowili kierowani na zabiegi ablacji chorzy wśród których dominowali ludzie młodzi ze stosunkowo małą liczbą chorób towarzyszących.

Większość pacjentów z idiopatycznym migotaniem przedsionków ma formę napadową arytmii rzadziej przewlekłą. W badaniu Davidsona i wsp. napadowe migotanie przedsionków stanowiło 94% wszystkich chorych, podczas gdy przewlekłe jedynie 6% (23). Badając objawy, autorzy ci stwierdzili, że ponad 90% z tych chorych było objawowych. Wśród symptomów dominowało kołatanie serca (ponad 90% chorych), ból w klatce piersiowej 28% (mimo ujemnej próby wysiłkowej), duszność i osłabienie, które podawało w wywiadzie odpowiednio 19 i 12 procent chorych. Natomiast chorzy bezobjawowi stanowili 6%. Problem objawów migotania przedsionków jest jednak bardziej złożony. Udowodniono bowiem, że ok. 65% incydentów migotania przedsionków stwierdzonych za pomocą pamięci stymulatora oraz przekazów z systemów monitoringu telefonicznego jest bezobjawowa (4). Nierzadkie są również sytuacje odwrotne, gdy pacjenci stwierdzają u siebie, na podstawie towarzyszących objawów, migotanie przedsionków a obiektywnie wy-

stępuje rytm zatokowy. Takie sytuacje zdarzały się w 31% zgłoszeń do telemonitoringu (4). W innym badaniu przeprowadzonym na pacjentach z implantowanymi stymulatorami serca (pacjent sam aktywował incydenty w pamięci stymulatora za pomocą dodatkowego urządzenia) z powodu objawowej bradykardii i wywiadem migotania przedsionków aż 95% epizodów było bezobjawowych, a objawy przypisywane przez pacjenta arytmii współistniały z nią jedynie w 15%. W 45% zaś objawy arytmii przypisywane były rytmowi zatokowemu (117). Najczęściej podawane objawy to szybkie bicie serca, zmęczenie, duszność i zawroty głowy. Co szczególnie ciekawe, w powyższym badaniu ból w klatce piersiowej podawany przez chorych nigdy nie towarzyszył migotaniu przedsionków. Dodatkowym utrudnieniem w analizie subiektywnego odczuwania arytmii są różnice psychologiczne między ludźmi. Stwierdzono, że często zgłaszane objawy osłabienia, zmęczenia, „przeskakiwania” serca, duszności, zawrotów głowy, trudności w zaśnięciu podczas rytmu zatokowego lub ich nadmierna agrawacja w czasie arytmii może być w części wynikiem negatywnych emocji (lęku, obniżonego nastroju) (109).

Biorąc pod uwagę wysoki odsetek chorych, u których brak jest zgodności objawów arytmii z jej występowaniem trudno oceniać wyniki moich badań. Należy jednak pamiętać, że chorzy w cytowanych badaniach byli po implantacji stymulatorów serca, atriowerterów i stanowili niehomogenną zarówno etiologicznie, jak i patofizjologicznie (napadowe, przetrwałe) grupę. Taka grupa była całkowicie odmienną od mojej ściśle wyselekcjonowanej. Stąd proste przeniesienie danych nie jest możliwe. Oprócz niewątpliwych wpływów psychologicznych (których nie badałem) na odczucia chorego z arytmia znaczący wpływ zdaje się wywierać akcja komór podczas migotania przedsionków. W mojej grupie badanej, najbardziej zbliżonej do grupy idiopatycznego migotania przedsionków wspomnianego już Davidsona, najczęstszymi objawami było kołatanie serca (88%) i szybkie bicie serca (84%). Objawy te wiążę nie tylko ze wspomnianymi wyżej czynnikami, ale również ze zdolnością szybkiego przewodzenia arytmii przedsionkowych przez łącze, które jest sprawniejsze pod względem funkcjonalnym u ludzi młodszych. Sprawne przewodzenie przez łącze, a przez to powodowanie szybkiego rytmu komór może częściowo tłumaczyć stosunkowo niski odsetek (30%) w mojej grupie badanej, chorych z bezobjawowym migotaniem przedsionków w porównaniu z literaturą. Wpływ leków antyarytmicznych, jakie zażywali chorzy również utrudnia analizę objawów. Biorąc jednak pod uwagę dane z piśmiennictwa o istnieniu braku korelacji między objawami a wiodącym rytmem w populacji chorych z migotaniem przedsionków

należy zdać sobie sprawę, że w mojej grupie badanej zjawisko takie również występuje. Trudno jednak oszacować dokładnie odsetek takich chorych. Istnienie tak wielu kontrowersji i czynników wpływających na odczuwanie arytmii przez chorych znacznie utrudnia dokładne określenie liczby napadów, czasu trwania napadów i okoliczności pojawienia się migotania przedsionków. Subiektywne odczucia pozostają trudne do interpretacji i powinny służyć jedynie jako spostrzeżenia, dane opisowe grupy badanej.

5.2. Badanie Holterowskie

Cechą charakterystyczną ogniskowego migotania przedsionków jest jego wyzwalanie przez częste pobudzenia przedwczesne, najczęściej zlokalizowane w żyłach płucnych. Pobudzenia z żył płucnych powodują aktywację przedsionków i manifestują się w zapisie elektrokardiograficznym jako przedwczesne pobudzenia przedsionkowe (svpcs). W kilku badaniach próbowano określić częstość występowania i wpływ svpcs na migotanie przedsionków. Ventura i wsp. przedstawili ciekawą pracę, przeprowadzoną na grupie chorych z napadowym migotaniem przedsionków. Praca dotyczyła przedwczesnych pobudzeń dodatkowych występujących spontanicznie i po prowokacji farmakologicznej (127). Autorzy podzielili liczbę rejestrowanych svpcs w ciągu doby na: małą < 200, średnią 200–700, i dużą > 700. Największy odsetek stanowili chorzy z małą liczbą svpcs (58% zapisów), pozostali ze średnią i dużą liczbą odpowiednio 24% i 18%. Ciekawym spostrzeżeniem była możliwość sprowokowania większej liczby svpcs (> 1 svpc/min) przy użyciu orcy-prenaliny, adenozy, esmololu, atropiny czy manewrów wzmagających napięcie nerwu błędnego (masaż zatoki szyjnej, próba Valsalvy) u ponad połowy chorych z każdej grupy – niezależnie od wyjściowej liczby svpcs. W moim badaniu przyjąłem taki sam podział liczby pobudzeń przedwczesnych. W grupie badanej przeze mnie również dominowali chorzy z bardzo małą liczbą svpcs 48% jednak mniejszą niż cytowane badanie. Większy był odsetek chorych z > 700 svpcs/24 godz. Powyższe różnice, choć nieduże, mogą wynikać z inaczej dobranej grupy pacjentów. W badaniu Ventury i wsp. byli to pacjenci z napadową formą migotania przedsionków wywoływanym przez svpcs niezależnie od wielkości przedsionka, choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego. Wiadomo, że powyższe choroby, jak i stosowane leki, mogą wpływać na układ autonomiczny, endokrynni i tym sa-

mym wpływać na patofizjologię migotania przedsionków. Nie bez znaczenia jest również różnica czasu trwania migotania przedsionków. Sześć miesięcy do 20 lat, średnio 7,37 lat w moim badaniu w porównaniu do przedziału 1 rok do 12 lat, średnio 4 lata w powyższym badaniu. Być może dłuższy czas choroby w moim badaniu przyczynia się do większej liczby svpcs w grupie $> 700/\text{dobę}$. Ciekawym spostrzeżeniem, o znaczeniu klinicznym, wynikającym z powyższych badań jest duży odsetek chorych z ogniskowym migotaniem przedsionków, którzy w zapisie dwudziestoczterogodzinnym mają małą liczbę pobudzeń przedwczesnych (< 200). Dodatkowo w moim badaniu aż w 38% (19 chorych) nie miało incydentu migotania przedsionków w trakcie całodobowej rejestracji EKG. Można by stwierdzić, że „czysty” Holter, zwłaszcza wykonany jeden raz, nie wyklucza ogniskowego migotania przedsionków.

Ten wysoki odsetek (38%) z małą liczbą svpcs w badaniu Holterowskim jest pewnym zaskoczeniem. Wydawałoby się, że chorzy z ogniskowym migotaniem przedsionków powinni mieć więcej pobudzeń przedwczesnych. Zjawisko wzbudzania migotania przedsionków przez arytmogenne ogniska może zależeć nie tylko od liczby pobudzeń, ale również od ich jakości, np. czasu sprzężenia. Hipotezę tę badali Waktare i wsp. analizując zapisy badania Holterowskiego elektrokardiograficznych pochodzące od pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków (128). W badaniu analizowane były jedynie zapisy z zarejestrowanymi napadami migotania przedsionków. Autorzy podzielili zapisy na strefy czasowe: strefa 1 – migotanie przedsionków, strefa 2 – czas przed napadem migotania przedsionków, strefa 3 tuż po napadzie, strefa 4 – rytm zatokowy w okresach pomiędzy napadami. Analizując liczbę i czasy sprzężenia przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych badacze stwierdzili znamienne częściej występującą ektopię przedsionkową tuż przed (1 min) wystąpieniem migotania przedsionków. Co więcej svpcs w strefie 2 charakteryzowały się krótszym czasem sprzężenia w porównaniu do pobudzeń ze strefy czwartej średnio o 3 – 4 % (strefa 1: $0,55 \pm 0,08$ vs strefa 4: $0,59 \pm 0,09$, $p < 0,05$). Dodatkowo autorzy podają, że w $1/5$ przypadków dominował jeden czas sprzężenia we wszystkich strefach, w 10% natomiast stały czas stwierdzano jedynie przed migotaniem przedsionków. W pracy Kolba również widoczna była tendencja zwiększonej liczby svpcs przed wystąpieniem migotania przedsionków (68). Częstość występowania przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych wzrosła z $4,1 \pm 5,2$ na minutę w 120 sekund przed napadem do $6,2 \pm 9,2/\text{min}$ w 30 sekund przed początkiem AF. Dysponując zapisem Holtera 12 odprowadzeniowego autorzy określili,

że w 73% przypadków svpcs wywodziły się z lewego przedsionka, w 2,2% z prawego. W blisko 15% autorzy nie mogli ustalić pochodzenia svpc. Być może, tylko niektóre pobudzenia przedwczesne o określonym czasie sprzężenia, lub określonej lokalizacji są bardziej arytmogenne niż pozostałe.

Na podstawie swoich obserwacji stwierdziłem duży zakres występowania pobudeń przedwczesnych przedsionkowych. Zakres ten wynosił od 12 do 6727, średnio 1083, w zapisie całodobowym. Dodatkowo u 67% chorych stwierdziłem występowanie migotania przedsionków, średnio 2,78 napadu arytmii na pacjenta. Tak częste zakłócenia rytmu mogą powodować liczne objawy i ograniczać jakość życia. Analizując dane z zapisów i porównując je z danymi z wywiadu dotyczącymi uciążliwości odczuwania arytmii nie udało mi się wykazać gorszego samopoczucia chorych w grupach z większą liczbą analizowanych zaburzeń rytmu. Brak związku może być spowodowany zestawieniem odczuwania arytmii ogólnie jako choroby trwającej przez lata z pojedynczym badaniem. Ograniczeniem był również brak „dzienniczka odczuć chorego” podczas noszenia aparatu rejestrującego uniemożliwiało mi bezpośrednie porównanie liczby svpcs i napadów migotania przedsionków z objawami choroby pacjenta w trakcie badania. Ponadto jednorazowy zapis badania Holterowskiego może nie odzwierciedlać charakteru wszystkich napadów arytmii u chorego. Chory może mieć okresy „ciszy”, jak i „burzy elektrycznej” w przedsionkach zależnej od aktywności, pory dnia czy innych czynników. U kobiet na przykład wykazano zależność częstości występowania częstoskurczów nadkomorowych od fazy cyklu menstruacyjnego (82, 101). Określono częstsze występowanie arytmii w czasie zwiększonego stężenia progesteronu. Jednak dokładne mechanizmy tego zjawiska nie zostały do końca poznane. Wiadomo również, że wraz z wiekiem maleje „objawowość” arytmii (8). W wieku >80 lat zarówno u płci męskiej, jak i żeńskiej, prawie połowa napadów migotania przedsionków jest bezobjawowa. Nie wiadomo, czy czas trwania migotania przedsionków, czy wolniejsze przewodzenie przez łącze przedsionkowo-komorowe, czy inne czynniki same lub współdziałając ze sobą powodują tak częste bezobjawowe migotania przedsionków u osób starszych. Długi czas choroby, w mojej populacji średnio 7,37 (zakres od 6 miesięcy do 20 lat) i niejako, przyzwyczajanie się chorych do odczuwanych objawów związanych z pobudzeniami przedwczesnymi, częstymi krótkotrwałymi napadami migotania przedsionków, może również tłumaczyć brak rosnącego związku uciążliwości i liczby zaburzeń rytmu.

Na podstawie badania Holterowskiego stwierdziłem natomiast istnienie dwóch zależności. Pierwszą z nich był związek liczby przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych z czasem trwania napadów migotania przedsionków. W praktyce oznaczało to większe prawdopodobieństwo występowania dłuższych epizodów migotania przedsionków u pacjentów, u których w zapisie całodobowym rejestrowano dużą liczbę pobudzeń przedsionkowych. Drugą ciekawą korelacją było znamienne częstsze występowanie dłuższych napadów migotania przedsionków u chorych z większą liczbą napadów arytmii. Powyższe zależności, istotne statystycznie, są zgodne z odkryciem Maurits'a Wijffelds'a (132). Wijffelds badał wpływ sztucznej stymulacji typu BURST na właściwości mięśniówki przedsionków i możliwości wywołania migotania przedsionków u kozy. Dwadzieścia, dotąd zdrowych zwierząt, poddał operacji wszczepienia stymulatora serca wywołującego migotanie przedsionków. Gdy tylko stymulator rejestrował rytm zatokowy, natychmiast wysyłał wiązki impulsów prowokujące arytmie. Zaobserwował między innymi, że wywołanie migotania przedsionków wymagało dłuższego czasu stymulacji na początku badania. Z każdą kolejną próbą wzbudzania arytmii wymagany czas stymulacji był krótszy. Każda wzbudzona arytmia nie tylko łatwiej ulegała wzbudzeniu, ale również coraz dłużej trwała w stosunku do poprzedniej. Badacze ci również zaobserwowali zmianę niejednorodności przewodzenia śród- i międzyprzedsionkowego, jak i skracanie czasu refrakcji przedsionków. Powyższe zmiany doprowadzały do coraz dłuższego samopodtrzymywania się arytmii, a całość zachodzących zjawisk badacze określili mianem przebudowy (ang. *remodeling*) elektrycznej. Chociaż badania te były przeprowadzone na zwierzętach, to dały początek nowemu podejściu do kwestii rozumienia patofizjologii migotania przedsionków. Częste wyładowania przedsionkowe, najczęściej wychodzące z żył płucnych, trwające latami, powodują wywoływanie migotania przedsionków, które z czasem stają się coraz dłuższe i coraz trudniejsze do umiarowania. Zależności obserwowane przeze mnie, wspomniane wyżej, dotyczące liczby svpcs i napadów migotania przedsionków a czasem trwania arytmii, mogą tłumaczyć właśnie zjawiskiem przebudowy elektrycznej przedsionków.

Ograniczeniem badania przedwczesnych pobudzeń dodatkowych za pomocą standardowego systemu Holterowskiego jest ich zliczanie przez system komputerowy z odstępów komorowych. Skrócenie odstępu RR w stosunku do poprzedzającego o zaprogramowaną wartość procentową, system klasyfikował jako przedwczesne pobudzenie przedsionkowe. Pobudzenia o bardzo krótkim czasie sprzężenia mogą zostać zablokowane w łączy przedsionkowo-komorowym i nie spowodować skró-

cenia odstępu RR i przez to zaniżyć całkowitą ich liczbę. Amplituda załamków P' na zapisie elektrokardiogramu jest niska w porównaniu do zespołów QRS i załamków T. W pewnych sytuacjach może powstać salwa pobudzeń przedsionkowych nakładająca się na zespoły depolaryzacji komór i załamek T. Część z pobudzeń przedsionkowych zostanie przysłonięta i z całej salwy svpcs, na powierzchniowym elektrokardiogramie, widoczna będzie jedynie część pobudzeń. Sytuacje te mogą dodatkowo ograniczać dokładne oszacowanie liczby pobudzeń przedwcześnie. Analiza czasu sprzężenia przedwcześnie pobudzeń przedsionkowych w oparciu o skracanie odstępu RR może prowadzić do dalszych błędów. Skrócenie bowiem odstępu RR zależy głównie od czasu przewodzenia przez łącze przedsionkowo-komorowe, ale zależy także od czasu przewodzenia śródpredsionkowego. Czas dotarcia impulsu elektrycznego powstałego w wyniku aktywacji ogniska arytmogennego zależy od miejsca powstania i czasu przewodzenia przez struktury przed-sionka do węzła przedsionkowo-komorowego. W węźle tym impuls elektryczny w zależności od fazy potencjału czynnościowego, na jaki przypadł, może zostać przewiedziony do komór sprawnie, z opóźnieniem lub zostać całkowicie zablokowany (refrakcja bezwzględna węzła przedsionkowo-komorowego). Powyższe sytuacje mogą doprowadzić do różnych odstępów RR odmiennie klasyfikowanych przez system Holterowski.

Kolejnym ograniczeniem badania była retrospektywna analiza zapisów Holterowskich bez możliwości jednoczasowego porównania objawów zgłaszanych przez chorych. Utrudnia to znacznie wnioskowanie na temat związków subiektywnie postrzeganej arytmii i jej rzeczywistego nasilenia. Ograniczeniem jest również jednokrotne wykonanie badania. Uniemożliwia to porównanie powtarzalności stwierdzanych zaburzeń rytmu w badaniu.

5.3. Stymulacja przezprzelykowa

Niefarmakologiczne metody leczenia migotania przedsionków, a zwłaszcza ablacja w obrębie lewego przedsionka, stanowią obecnie cenną i skuteczną strategię terapii tej uporczywej i częstej arytmii. Coraz większe rozpowszechnienie ablacji, oprócz wysokiej skuteczności leczenia, niesie ze sobą ryzyko powikłań. Jednym z rzadszych, choć bardzo groźnym, bo obarczonym dużą śmiertelnością, jest przetoka przedsionkowo-przelykowa. Możliwość określenia położenia przetyku wzglę-

dem lewego przedsionka mogłaby pomóc w uniknięciu tych niepożądanych działań. Problemem anatomicznej lokalizacji przelyku względem innych struktur zajęli się między innymi badacze pod kierownictwem Ricarda Cury'ego (22). Badali oni wzajemne położenie przelyku i aorty względem lewego przedsionka i żył płucnych u pacjentów z przetrwałym i napadowym migotaniem przedsionków poddanych ablacji, jak również w grupie kontrolnej. Używając szesnastorzędowej tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości ($<0,5\text{mm}$) stwierdzili różne położenie przelyku względem kręgosłupa i tylnej ściany lewego przedsionka. W większości przypadków przelyk położony był na lewo od kręgosłupa, bliżej lewej dolnej żyły płucnej w części bezpośrednio przed kręgosłupem, tuż za tylną ścianą przedsionka. Obserwowano również położenia prawostronne. Stwierdzono także istnienie ok. 2 mm warstwy tkanki tłuszczowej pomiędzy częścią górną i dolną lewego przedsionka a ścianą przednią przelyku. Ostatecznie autorzy stwierdzili, że położenie przelyku względem powyższych struktur nie jest stałe i co więcej – nieprzewidywalne. Z kolei Lemola i wsp. badali położenie przelyku względem ujść żył płucnych w oparciu o tomografię komputerową wielorzędową (74). Na grupie zbadanych 50 osób określili lokalizacje przelyku w 56% jako położenie bliżej żył płucnych lewych, w 36% przelyk przebiegał skośnie, za tylną ścianą przedsionka, od ujścia żyły płucnej górnej lewej do żyły prawej dolnej, w 6% przelyk leżał prawostronnie, a w 2% przebiegał skośnie od żyły płucnej górnej prawej do żyły płucnej dolnej lewej. W badaniu potwierdzono również u 98% pacjentów istnienie tkanki tłuszczowej pomiędzy przelykiem a tylną ścianą przedsionka. Grubość warstwy wspomnianej tkanki oszacowano na 0,9 mm (zakres od 0,3 do 1,3 mm). W większości przypadków tkanka tłuszczowa miała nieciągły przebieg, a jej grubość i obecność nie zależała od płci, wieku, wagi ciała i rozmiarów lewego przedsionka. Godne uwagi jest podkreślenie faktu braku związku pomiędzy rozmiarem poprzecznym przelyku i wielkością przedsionka. Zdarzyć się bowiem może, że ze względu na anatomię pacjenta, mały przedsionek serca na całej tylnej ścianie będzie graniczył z przelykiem. Wykazana zmienność usytuowania przelyku w śródpiersiu tylnym, jak również zmienne relacje wielkości przelyku i lewego przedsionka utrudniają dokładne określenie topografii obu struktur względem siebie. Dodatkowe trudności lokalizacyjne sprawiają zmiany wywołane samą motoryką przewodu pokarmowego. Zmiany położenia przelyku u chorego w czasie zabiegu ablacji migotania przedsionków, zaobserwowali Han i wsp. (47). Badacze zauważyli całkowite przemieszczenie się przelyku przed zabiegiem ze strony lewej (przy żyłach płucnych

lewych) na stronę prawą ku żyłom prawym w czasie zabiegu. Ta sama grupa uczonych na podstawie obserwacji grupy 51 chorych poddanych ablacji opublikowała dane na temat położenia przełyku śródzabiegowo (36). Stwierdzili oni dużą ruchomość przełyku na całej długości przylegania do lewego przedsionka. W części górnej przełyk przemieszczał się średnio o $2\text{cm} \pm 0,8$ (0,3 do 3,8cm), w części środkowej średnio $1,7\text{ cm} \pm 0,8$ (0,1 do 3,5) natomiast w dolnej o $2,1\text{cm} \pm 1,2$ (0,1 do 4,5). U 67% chorych przesunięcia przełyku były większe niż 2 cm, a u 4% aż o 4 cm lub więcej. We wnioskach autorzy sugerują, że jedynie określanie położenia przełyku w czasie rzeczywistym, na bieżąco, może zmniejszyć ryzyko powikłań zabiegu w postaci przetok przedsionkowo-przełykowych.

Kolejną trudnością w przewidywaniu punktu wyjścia arytmii podczas stymulacji przezprzełykowej jest anatomia żył płucnych i ich ujść. Budowa tych struktur bywa zmienna. W większości przypadków można wyodrębnić cztery żyły płucne uchodzące do lewego przedsionka: dwie górne – lewą i prawą) i dwie dolne również lewą i prawą. Jednak badania Scharfa i wsp. dowodzą, że cztery ujścia żyłne występują w 81% przypadków (105). W 3% przypadków mogą występować jedynie trzy ujścia, a w 16% pięć. Dodatkowe ujścia żyłne spotykane są częściej po stronie prawej, co stanowi około 10% – 16%. Prawostronne, dodatkowe, ujście to żyła płata środkowego płuca prawego. Najczęściej występuje pojedynczo, rzadziej jako dwie lub więcej odrębnych żył. Ujście żyły płata środkowego w zależności od położenia określane jest jako pośrednie, górne lub dolne. Zmienności liczby ujść żylnych dodatkowo komplikuje ich budowa. Nie zawsze łatwo jest wyodrębnić ujście żyły płucnej od lewego przedsionka, ponieważ żyły te mogą uchodzić w kształcie poszerzonego lejka do przedsionka. Lejkowate lub wspólne ujścia są znacznie częściej spotykane w lewych żyłach aniżeli w prawych (64, 85). Wspólne ujścia mogą stanowić nawet 20% przypadków. Anatomiczna zmienność żył płucnych sprowadza się nie tylko do wspólnych połączeń ujść lub zmiany ich kształtu. Zmienna jest również sama topografia ujść żylnych względem siebie, jak i ścian lewego przedsionka. Ujścia żyłne górne i dolne, w najczęstszej konfiguracji anatomicznej (4 żyły płucne), mogą być oddalone względem siebie o 2-3mm lub też aż o 14 mm. Wiadomo również, że żyły płucne, szczególnie górne lewe mogą uchodzić do lewego przedsionka serca nie tylko w bocznej ścianie, ale również i do części górno-bocznej. Nierzadko ujście żyły płucnej lewej spotkać można blisko wejścia do uszka lewego przedsionka. Natomiast lewa dolna żyła płucna uchodzi znacznie bliżej pierścienia mitralnego aniżeli dolna prawa (81).

Stymulacja przezprzełykowa serca u ludzi jest możliwa ze względu na bliskość anatomiczną przełyku i lewego przedsionka. Stosując 24 pierścieniową elektrodę poddałem 30 chorych z migotaniem przedsionków o niejasnej przyczynie, stymulacji przezprzełykowej. U 16 chorych zdołałem potwierdzić ogniskowy charakter migotania przedsionków. Natomiast wśród pozostałych 14 osób nie udało się wyzwolić żadnej arytmii u 8 pacjentów, a u sześciu wyzwolono inne arytmie, jak typowe i atypowe trzepotanie przedsionków i częstoskurcz przedsionkowy. Koźluk i wsp. na niejednorodnej grupie 63 chorych z napadowym migotaniem przedsionków o różnej przyczynie, badali w stymulacji przezprzełykowej mechanizm powstawania arytmii (70). U blisko połowy chorych (49%) zdołali określić pochodzenie migotania przedsionków. Większość stanowili chorzy z chorobą węzła zatokowego. U 9 chorych autorzy zdiagnozowali ogniskowe migotanie przedsionków. W pozostałej grupie stwierdzono inne arytmie, z czego najczęstszymi były zespół WPW i trzepotanie przedsionków. U czterech natomiast nie wyjaśniono przyczyny migotania przedsionków. Zarówno w grupie Koźluka, jak i mojej, byli chorzy, u których nie udało się ustalić etiologii migotania przedsionków. W moim badaniu odsetek ten był znacząco większy, ale i populacja badana była ściśle wyselekcjonowana, co mogło wpłynąć na istniejące różnice.

W dostępnej mi literaturze nie spotkałem się natomiast z dokładnymi danymi na temat liczbowej lokalizacji arytmogennych ognisk stwierdzanych za pomocą stymulacji przezprzełykowej. W moim badaniu stwierdziłem występowanie 23 ognisk, w większości przypadków pojedyncze i u nielicznych chorych dwa (3 chorych) lub trzy (1 chory). Hocini i wsp. wykonując inwazyjne badania elektrofizjologiczne na grupie 100 chorych z napadowym migotaniem przedsionków stwierdzili, że u blisko połowy (47 osób) występowało jedno ognisko arytmogenne (49). Często były również sytuacje współwystępowania wielu miejsc arytmogennych: dwóch u 23, trzech u 20 chorych. Spotykano również chorych z większą niż trzy liczbą miejsc prowokujących migotanie przedsionków.

W swoim badaniu próbowałem określić miejsce wyzwalające migotanie przedsionków. U części chorych (57) nie mogłem zidentyfikować pochodzenia ogniska ze względu na liczne artefakty pochodzące od pacjenta, stymulatora lub wynikające z nakładania się potencjałów, co uniemożliwiało analizę przebiegu pobudzenia. W pięciu przypadkach najwcześniejsze aktywacje obserwowałem na pierścieniach lewostronnych górnych, w 8 na prawostronnych górnych, w trzech dolnych prawych i dwóch na lewostronnych dolnych. Dane z piśmiennictwa podane przez

Haissaguerre'a i wsp. wskazują dominację ognisk arytmogennych w żyłach płucnych (40). Najwięcej w żyłę płucnej górnej lewej, potem w żyłę płucnej górnej prawej i dolnej lewej, a najmniej w żyłę płucnej prawej dolnej. Inni autorzy podają, że w żyłach płucnych zlokalizowanych może być 80-90% arytmogennych ognisk (10, 46). Pozostałe miejsca mogą stanowić: tylna ściana lewego przedsionka, grzebień graniczny prawego przedsionka, przegroda międzyprzedsionkowa, czy też ujścia innych żył serca jak zatoka wieńcowa, żyła Marschall'a, żyły główne górna i dolna (12, 53, 54, 76, 104).

Biorąc pod uwagę powyższe dane: trudności w ustaleniu topografii przełyku względem lewego przedsionka, możliwości przemieszczania przełyku na skutek fizjologicznych ruchów robaczkowych, występowanie cienkiej warstwy tkanki tłuszczowej, która może przyczyniać się do większej ruchomości przełyku po tylnej ścianie przedsionka, istnienie różnej liczby, zmiennej budowy i położenia ujść żył płucnych, jak również liczne miejsca występowania ognisk arytmogennych pozażylnych, nie jest możliwe dokładne ustalenie pochodzenia ogniska arytmogennego w rejestracji przezprzełykowej. Dodatkowe utrudnienie w ustalaniu lokalizacji ogniska arytmogennego w zapisach przezprzełykowych stanowi brak bezpośrednich zapisów z określonych miejsc wyjścia aktywacji w sercu, a jedynie istnienie zapisów pośrednich ze ściany przedsionka, powstałych w niewiadomym czasie od wyjścia z miejsca arytmogennego. Brak możliwości skonfigurowania elektrody w układ unipolarny utrudnia analizę kierunku rozchodzenia się aktywacji, co dodatkowo czyni postawienie precyzyjnej lokalizacji ogniska arytmogennego niemożliwym.

5.4. Badanie elektrofizjologiczne i zabieg ablacji

Punktem końcowym ablacji, zapoczątkowanej przez profesora Haissaguerre'a, jest osiągnięcie całkowitej izolacji elektrycznej żył płucnych. Izolacja elektryczna w żyłę płucną może objawić się w dwojaki sposób. Pierwszym jest zupełne zniknięcie potencjału żyły płucnej (PVP) powstałe w wyniku przerwania łączności pomiędzy włóknami mięśniowymi przedsionka i żyły. W tej sytuacji impuls z przedsionka nie może dostać się do żyły i wywołać depolaryzacji jej mięśniówki – jest to tzw. blok wejścia, a elektroda umieszczona w odizolowanym naczyniu nie rejestruje potencjału lokalnego. Taki obraz jest spotykany w większości przypadków izolacji elektrycznej. Grupa badaczy z Bordeaux obserwowała powyższe zjawisko

w 88% przypadków (131). Drugim obrazem świadczącym o osiągnięciu izolacji jest niezależna aktywność elektryczna mięśniówki żyły (tzw. blok wyjścia) całkowicie rozkojarzona z aktywnością przedsionków (dissPVP). Istnienie rozkojarzonych potencjałów żyły płucnej po ablacji waha się w szerokich granicach od 2,1% do 20% wg różnych autorów (79, 123, 131, 133). W moim badaniu w 68% przypadków brak było potencjału PVP, a aż 32% obserwowałem rozkojarzony potencjał PVP (dissPVP) po izolacji żył płucnych. Niski odsetek stwierdzanych PVP po ablacji żyły w badaniach Marrouche (2,1%), Willems'a (9%), czy Weerasooriy'a (12%) może wynikać z kilku powodów. Jako pierwszy można wykazać używanie innych elektrod diagnostycznych (79, 123, 131, 133). W większości powyższych badań stosowano elektrody Lasso – pojedynczy pierścień umieszczony w żyłę. Elektroda ta dostarcza wielu danych o poprzecznej, okrężnej aktywacji żyły, niewiele natomiast o rozchodzeniu się pobudzenia wzdłuż żyły. Mapowanie podłużne byłoby możliwe podczas przemieszczania elektrody w osi długiej żyły. Autorzy jednak nie opisują zmian położenia elektrody w kierunku dystalnym. Może to mieć znaczenie, ponieważ głęboko w żyłę mogą znajdować się arytmogenne ogniska powodujące miejscową depolaryzację niewidoczną w ujściu żylnym. Głębokie, bo sięgające od dwóch do czterech centymetrów w głąb żyły położenie arytmogenego ogniska potwierdzono w pracach o ogniskowej ablacji migotania przedsionków (10, 40, 58). Znacznie większy odsetek, bo 20% podaje Tritto, który używał elektrody koszykowej skonfigurowanej w trzy pierścienie leżące na różnych głębokościach. Różnice z moim badaniem, mimo tej samej elektrody identycznie skonfigurowanej doszukuję się w istnieniu różnic w populacjach badanych (123). Tritto i wsp. poddali ocenie chorych zarówno z napadowym, jak i przetrwałym migotaniem przedsionków. Grupa z przetrwałym migotaniem stanowiła blisko $\frac{1}{3}$ badanych. Dodatkowo ponad połowa chorych miała nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną lub inną, a wielkość lewego przedsionka u części chorych była większa niż 4,3 cm. Moja populacja chorych była ściśle wyselekcjonowana – stanowili ją chorzy bez żadnych chorób współistniejących, bez powiększenia przedsionka lewego, z napadową formą arytmii. Dodatkowo wykluczałem chorych ze wspólnymi ujściami żylnymi, stwierdzanymi w trakcie śródzabiegowej angiografii. Istnienie chorób sercowonaczyniowych jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, lub powiększenie przedsionków, czy też postać przetrwała migotania przedsionków, ma swoje implikacje patofizjologiczne. Im więcej czynników predysponujących do migotania przedsionków, tym arytmia ta staje się mniej zależna od czynników

wyzwalających a bardziej uzależniona od substratu arytmii – zmienionego elektrycznie i strukturalnie przedsionka. W migotaniu przetrwałym lub przy zmianach elektryczno-mechanicznych przedsionków mniejszą rolę mogą odgrywać żyły płucne. Pośrednie dowody, że nie u wszystkich chorych z migotaniem przedsionków ogniska żyłne odgrywają kluczową rolę, pochodzą chociażby z doniesień o skutecznych zabiegach ablacji nienastawionych na osiągnięcie pełnej izolacji żył płucnych, a określane terminem modyfikacji substratu (29, 83). Zgodne natomiast z innymi badaczami były moje obserwacje dotyczące częstszego występowania „niemiej” elektrycznie żyły – bez potencjału PVP, po zakończonym zabiegu izolacji.

Na występowanie potencjałów w obrębie żyły płucnej z pewnością ma wpływ ich budowa. Żyły płucne uchodzą do lewego przedsionka i mają z nim ścisły związek poprzez mięśniówkę przedsionkową. Mięśniówka ta wnika w żyłę początkowo włóknami okrężnymi tworząc niejako rękaw mięśniowy (ang. *myocardial sleeve*). Rękawy mięśniowe często różnią się długością wnikania, stanowią jednak niemal nieodłączną strukturę budującą ujścia żył płucnych. Rękawy żył płucnych górnych w porównaniu z dolnymi są znacznie dłuższe. Według Saito i wsp. rękawy te średnio mają długość 14,5 mm dla lewej górnej żyły płucnej, 12,2 mm dla prawej górnej, 5,9 mm dla prawej dolnej i 7,9 mm dla lewej dolnej (102). Niezwykle jednak interesująca jest obserwacja uczyniona przez wyżej wymienionych badaczy, że długości rękawów mięśniowych nie różniły się istotnie w grupie osób z wywiadem migotania przedsionków, jak i w grupie chorych bez arytmii. Podobna budowa sugeruje istnienie różnic funkcjonalnych u chorych z migotaniem przedsionków i u osób zdrowych. Architektura mięśniówki rękawów żył płucnych jest zmienna, chociaż można wyróżnić pewne cechy wspólne. Rękawy mięśniowe wnikają do żyły od strony epikardialnej w sposób nieprzerwany. Ciągłość przebiegu rękawów mięśniowych tłumaczy elektryczne połączenie przedsionka i żyły. W samym ujściu żylnym rękaw mięśniowy zbudowany jest z kilku warstw mięśniówki o różnej przestrzennej orientacji. Włókna mięśniowe układają się zarówno podłużnie, jak i poprzecznie do osi długiej żyły, jak również przebiegają skośnie wielowarstwowo i wielokierunkowo opłaszczając żyłę (84, 102). Grubość „płaszczki mięśniowej” otaczającej żyłę jest największa u ujścia i zmniejsza się w miarę oddalania się od serca w kierunku wnek płucnych. Mimo że grubość jest największa w ujściu żyły to warstwa ta nie jest równa na całym obwodzie. Ho i wsp. wykazali, że najgrubsze regiony znajdują się w dolnych sektorach górnych żył i górnych częściach dolnych żył płucnych. W swym podłużnym przebiegu rękaw

mięśniowy traci, oprócz grubości również „szczelność” okrywania żyły i kończy się często postrzępionymi pęczkami włókien lub nawet pojedynczymi włóknami mięśniowymi. Włókna mięśniowe wnikające w żyłę poprzeplatane są tkanką łączną, która odgranicza bezpośredni kontakt mięśniówki przedsionka i mięśniówki gładkiej żyły płucnej (48, 102). Pomiedzy włóknami mięśniowymi „rękawów”, tkanką łączną i mięśniówką gładką żyły, spotykane są również sploty nerwowe.

Niehomogenna budowa ujść żył płucnych, niejednorodna architektura układu włókien rękawów mięśniowych, często pooddzielanych tkanką łączną i ślepo kończących się w żyłę, stwarzają warunki do powstawania lokalnych wyładowań elektrycznych „wysepek mięśniowych” w kilku miejscach jednej żyły (41). Ta skomplikowana architektonika może także doprowadzać do nasilania anizotropii wewnątrzżylniej i zaburzeń przewodzenia. Powyższe zmiany mogą powodować powstawanie fal microreentry w obrębie żyły.

Większe rozmiary rękawów mięśniowych w górnych żyłach płucnych mogą tłumaczyć częstsze występowanie rozkojarzonych potencjałów w tych żyłach. W moim badaniu najczęściej dissPVP po ablacji było w żyłę płucnej górnej prawej 38%, następnie w żyłę płucnej górnej lewej 32%. W żyłach dolnych rozkojarzone potencjały stanowiły 22% dla lewej i 25% dla prawej. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie. Podobny rozkład częstości tj. z dominacją żył górnych nad dolnymi, chociaż w mniejszych odsetkach, obserwował Weerasooriya (131).

Zmienna budowa rękawów mięśniowych mogących opłaszczać cały obwód ujścia lub tylko jego część, wnikających palczasto w żyły płucne znajduje swoje potwierdzenie w zabiegach ablacji. Oral i wsp. wykazali, że do całkowitej izolacji elektrycznej żyły płucnej potrzeba zablować od 21% do 59% jej obwodu (88). Więcej obwodu należało zniszczyć w żyłach górnych w porównaniu z dolnymi. W badanej przeze mnie grupie również nie było konieczne ablowanie całego obwodu ujścia do osiągnięcia elektrycznej izolacji żyły.

Potwierdzeniem anatomicznie większych obszarów rękawów mięśniowych pokrywających żyły górne jest rysująca się w moim badaniu tendencja bardziej rozległego zabiegu w tych żyłach. Trend ten był wyraźny przy rozległości zabiegu pokrywających od $\frac{1}{4}$ do $\frac{1}{2}$, od $>\frac{1}{2}$ do $\frac{3}{4}$ i $>\frac{3}{4}$ obwodu. W pierwszej grupie osiągnął nawet istotność statystyczną pomiędzy żyłą płucną górną lewą i dolną lewą. Nie obserwowałem natomiast podobnych różnic w rozległości zabiegu w podgrupach z rozkojarzonym PVP, jak i bez potencjału żyły płucnej po ablacji. Brak różnicy w wielkości niszczonego obwodu w podgrupach z dissPVP i obecnym potencjałem

PVP może nasuwać myśl o występowaniu odmiennych grubości pęczków mięśniowych zajmujących ten sam obwód. Im grubszy pęczek, tym większy czas aplikacji RF jest wymagany do osiągnięcia efektu ablacji. W analizowanych przeze mnie czasach aplikacji przy użyciu tych samych elektrod i ustawień ablatora, nie wykazałem różnic statystycznie istotnych.

Mimo podobnego układu rękawów mięśniowych przy ujściu żylnym pomiędzy grupami dissPVP i PVP różne mogły być konstelacje włókien w częściach dystalnych. Dłuższe pęczki lub większa ich liczba mogły być spotykane w grupach z rokojarzonym potencjałem PVP. Hipotezę tę próbowałem sprawdzić analizując możliwość wykazania stymulacyjnego bloku wyjścia po stymulacji z dystalnego pierścienia elektrody koszykowej. Możliwość wykonania stymulacyjnego bloku wyjścia (przejęcia lokalnego mięśniówki żyły) była jedynie możliwa w 57% przypadków ablowanych żył. Rysował się wyraźny trend znacznie częstszej możliwości wykonania stymulacji żył górnych niż dolnych. Trend ten nie osiągnął jednak istotności statystycznej. Brak istotności w mojej grupie w porównaniu z badaniami morfologicznymi Saito, który stwierdził znacznie większe rękawy mięśniowe w żyłach górnych, wynikają najpewniej z racji małej liczebności mojej grupy. Nie było także istotnych statystycznie różnic w grupach bez PVP i dissPVP, chociaż w większym procencie można było przejąć mięśniówkę żyły stymulacją w grupie dissPVP.

Elektryczne połączenie pomiędzy przedsionkiem a żyłą płucną wyraża się przewodzeniem impulsów elektrycznych z przedsionka do żyły podczas rytmu zatokowego i w kierunku odwrotnym z żyły do przedsionka – przy arytmii wychodzącej z żyły płucnej. Przewodzenie przedsionkowo-żylne może być wyjątkowo sprawne i doprowadzić do niemalże „złania się” potencjałów A i PVP. Istnienie jednak zwolnionego przewodzenia powoduje powstanie rozróżnialnych potencjałów przedsionkowych i żylnych. W tych przypadkach często spotkać można potencjały pofragmentowane (PP). Za zwolnione przewodzenie odpowiadać może niehomogenny układ włókien mięśniowych na pograniczu przedsionka i żyły opisany przez cytowanych już badaczy Saito i Nathan'a (84, 102). Potencjały pofragmentowane mogą być rejestrowane na całym lub tylko części obwodu ujścia żyły określając szerokość i położenie przepustu mięśniowego. W swoim badaniu obserwowałem zmniejszanie się liczby przepustów (określanych jako potencjały pofragmentowane) w zależności od położenia pierścienia. Im dalej od ujścia była prowadzona rejestracja, tym mniej występowało potencjałów pofragmentowanych. Powyższe zjawisko widoczne było zarówno dla żył lewych, jak i prawych. Jednak w żyłach lewych dla

osiągnięcia opisanego efektu zmniejszania PP wraz z odległością od ujścia, konieczna była stymulacja z zatoki wieńcowej, uszka lewego przedsionka lub z wnętrza żyły. W żyłach prawych powyższe różnice zauważalne były zarówno na rytmie zatokowym, jak i przy stymulacji z żyły. Rysujący się trend zmniejszania liczby potencjałów pofragmentowanych wewnątrz żyły zgodny byłby z pracami anatomicznymi stwierdzającymi zmniejszanie się włókien mięśniowych w żyłach w kierunku wnęk płucnych. Obserwacje te wymagają jednak ostrożnej interpretacji, ponieważ zapisy z elektrody umieszczonej w żyłę mogą zbierać nie tylko potencjały lokalne, ale również potencjały odległe (ang. *far field potentials*). W żyłach płucnych lewych mogą być rejestrowane potencjały odległe z uszka lewego przedsionka. Jako pierwszy zwrócił na to uwagę Shah, który po pełnej izolacji żyły płucnej obserwował niskoamplitudowy sygnał w żyłę płucnej o stałym sprzężeniu z potencjałem przedsionkowym (111). Cały obraz sugerował istnienie przepustu. Jednak dodatkowe aplikacje w miejscach rejestracji potencjału, jak również stymulacja z uszka lewego przedsionka i zatoki wieńcowej doprowadziły do określenia potencjału jako odległy, spoza żyły. Podobne zjawisko, ten sam uczyony, opisał dla żyły płucnej górnej prawej (110). Stosując stymulację z miejsc pozażylnych udowodnił możliwość rejestracji potencjału z żyły głównej górnej w obrębie żyły płucnej górnej prawej. Opisane występowanie potencjałów odległych w żyłach płucnych po ablacji dowodzi, że również przed zabiegiem izolacji potencjały te są rejestrowane. Potencjały odległe mogą rzutować się w różnych relacjach czasowych w stosunku do potencjałów A i PVP. Mogą przypadać pomiędzy A i PVP dając obraz potencjałów pofragmentowanych. Być może fakt istnienia potencjałów odległych przyczynił się do tego, że trend zmniejszania się potencjałów pofragmentowanych w miarę odległości od ujścia nie uzyskał istotności statystycznej. Możliwa jednak była sytuacja odwrotna, że to właśnie dzięki potencjałom odległym wystąpił opisany trend. Zgodność badań *in vivo* i *in vitro* jest w powyższym przypadku trudna do interpretacji.

Dla wykonania elektrycznej izolacji żył płucnych nastawionej na niszczenie jedynie przepustów mięśniowych, konieczna jest rejestracja potencjałów PVP. Widząc wyraźny potencjał żyły płucnej i niszcząc miejsce najwcześniejszej aktywacji, można dokonać pełnej izolacji w sposób punktowy lub ablując odpowiedni segment obwodu. Niestety, niejednokrotnie podczas zabiegu rozróżnienie aktywacji przedsionka i żyły płucnej podczas rytmu zatokowego jest trudne. Najczęstszą metodą pomagającą w różnicowaniu powyższych potencjałów jest stymulacja z za-

toki wieńcowej. Możliwości odróżniania potencjałów A i PVP dokładnie badali Tada i wsp. (120). Badacze stwierdzili, że podczas rytmu zatokowego w 97% w żyłach lewych nie można było rozróżnić potencjału A od PVP ze względu na jednoczasowe ich występowanie. Przy stosowaniu stymulacji z zatoki wieńcowej liczba potencjałów zsumowanych zmniejszyła się do 64%. W tych sytuacjach zastosowanie stymulacji z uszka lewego przedsionka okazało się pomocne i dalej zmniejszyło liczbę nierozróżnialnych potencjałów do 17%. Dla żył prawych badacze zauważyli, że wyjściowo odsetek potencjałów zsumowanych był mniejszy niż w żyłach lewych i wynosił jedynie 35%. Stymulacja z zatoki wieńcowej okazała się nieużyteczna i nie zmieniała tego odsetku lub nawet zwiększała liczbę potencjałów nierozróżnialnych. W mojej pracy również obserwowałem dużą liczbę występowania potencjałów zsumowanych po stronie lewej od 86% na pierścieniu dystalnym do 97% na pierścieniu proksymalnym. Również obserwowałem potencjały zsumowane, chociaż znacznie mniejszą ich liczbę, w żyłach prawych. Na pierścieniu środkowym, elektrody koszykowej umieszczonej w żyłach prawych, potencjały zsumowane widoczne były w 44%, a na pierścieniu proksymalnym w 73,4%. Mimo jednak zastosowania elektrody koszykowej w porównaniu do elektrody Tady – Lasso nie obserwowałem aż tak dużej rozróżnialności potencjałów A i PVP w żyłach prawych podczas rytmu zatokowego. Różnice te nie są dla mnie jasne. Grupa Iwasa i wsp. badała możliwość odróżnienia PVP przy stosowaniu różnych stymulacji przedsionkowych (HRA, CSp, CSd) i stymulacji z żyły płucnej. Badacze określili zdolność rozróżniania największą dla żyły płucnej górnej lewej sięgającą 100% przy użyciu stymulacji z żyły i 82% przy stymulacji z dystalnej zatoki wieńcowej. Dla żyły lewej dolnej stymulacja z żyły powodowała uwidocznienie PVP w 84%, zaś z CSd w 68%. Mało pomocne były stymulacje z HRA i CSp, jak również sam rytm zatokowy. W żyłach prawych z kolei najbardziej przydatna była stymulacja z żyły 80% dla górnej i 53% dla dolnej, następnie rytm zatokowy i stymulacja z HRA po 54% dla górnej i 46%, 53% odpowiednio dla dolnej. Należy pamiętać, że wynik 100% skuteczności w żyły płucnej górnej lewej odnosi się tylko do chorych, u których stymulacja ta była możliwa. W moim badaniu zastosowanie stymulacji z żyły dotyczyło 50-60% przypadków. Zarówno Tada jak i Iwasa, używając elektrody Lasso umieszczonej w ujściu żylnym, wykazali niską skuteczność stymulacji z zatoki wieńcowej dla żył prawych (56, 120). Iwasa dodatkowo HRA. W moim badaniu użyłem elektrody koszykowej skonfigurowanej w trzy pierścienie umożliwiające dodatkowo mapowanie podłużne żyły. Uzyskane przeze mnie wyniki również wy-

kazały największe znaczenie stymulacji z wnętrza żyły i stymulację z uszka lewego przedsionka dla żył lewych. Jednak odsetki w moim badaniu były znacznie niższe, ponieważ sięgały maksymalnie 60%. Wynika to z nieco innej metody. W moim badaniu przyjąłem, że potencjały PVP w danej żyły są rozróżnialne, jeżeli przynajmniej na dwóch elektrodach pojedynczego pierścienia można zobaczyć niezsumowane A i PVP. Założenie takie znacznie zaniżyło powyższe procenty. Ciekawy wniosek wynika ze spostrzeżenia, że w celu najlepszego rozróżnienia PVP, najkorzystniejsze jest dystalne położenie pierścienia (głęboko w żyły), a nie w jej ujściu. W żyłach prawych natomiast również lepsza była stymulacja żyły niż rytm zatokowy. Odmiennością jednak w stosunku do żył lewych była największa przydatność pierścienia środkowego w porównaniu z ujściem i pierścieniem dystalnym. Mniejsza zdolność rozróżniania potencjałów na pierścieniu dystalnym mogła wynikać z braku potencjałów PVP głęboko w żyły, braku możliwości wykonania stymulacji wewnątrzżylniej czy też rejestrowania potencjałów odległych z żyły głównej górnej. Brak potencjału czy stymulacji mógł wynikać z krótszej mięśniówki w żyłach prawych w porównaniu z żyłami lewymi, co wykazał wyżej wspomniany już Saito.

Odległości pomiędzy potencjałami A i PVP były różne przy różnych miejscach stymulacji. Odległość „d” była większa dla stymulacji z uszka lewego przedsionka niż z zatoki wieńcowej czy podczas rytmu zatokowego. Różnice w odległości „d” mogą wynikać z wcześniejszej aktywacji części przedsionka lewego przylegającej do żyły, przy stymulacji z LAA niż z zatoki wieńcowej, jak również z różnic w czasie wchodzenia pobudzenia przy różnych miejscach stymulacji, a także z możliwości rejestracji potencjałów odległych. W badaniu cytowanego Iwasa maksymalny odstęp pomiędzy potencjałami wynosił 80 ms przy stymulacji z żyły płucnej górnej lewej. Następnie dla żył lewych najdłuższe „d” rejestrowano przy stymulacji z zatoki wieńcowej, a dla żył prawych z wnętrza żyły. W moim badaniu również najdłuższy odstęp występował przy stymulacji z żył płucnych. Jednak danych z mojego badania nie można porównać w sposób bezpośredni, ponieważ do własnych obliczeń brałem pod uwagę nie odstęp maksymalny, ale średni, który wynosił 30ms. Analiza wartości średniej odrzuca opieranie wyników jedynie na wartości maksymalnej i tym samym wyklucza możliwość popełnienia pomyłki wybrania najdłuższej odległości pomiędzy potencjałami innymi niż PVP i A. W każdym przypadku dla żył płucnych prawych istniała statystycznie istotna różnica w odległości „d” pomiędzy rytmem zatokowym, a stymulacją z żyły. Różnice te były znamienne dla

wszystkich pierścieni. Dla żył lewych statystycznie znaczące różnice pojawiły się na pierścieniu drugim i trzecim dla stymulacji z żyły. Dodatkowo na pierścieniu trzecim istotna była różnica przy stymulacji z LAA. Dotychczas nie spotkałem się z opisami badań mapowania podłużnego żył płucnych i jego wpływu na rejestrację potencjałów PVP, dlatego trudno mi skonfrontować uzyskane przeze mnie dane z wynikami innych badaczy. W tym sensie moje próby i ustalenia, wobec braku dokładnych danych w literaturze, mogą okazać się odkrywcze i przydatne.

6. WNIOSKI

1. W ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych z ogniskowym migotaniem przedsionków występował mały odsetek chorych bezobjawowych, a najczęstszymi zgłaszanymi objawami było kołatanie serca i szybkie bicie serca.
2. Brak licznych (>200) przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych w 24 godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera nie wyklucza ogniskowego migotania przedsionków.
3. Stymulacja przeprężykowa lewego przedsionka ze względu na złożoną anatomię serca, zmiany położenia i fizjologię przetyku, wydaje się mieć ograniczone możliwości dokładnego lokalizowania ogniska arytmogennego w obrębie żył płucnych.
4. W celu rozróżnienia potencjałów PVP i A wydaje się lepsze umieszczenie elektrody głębiej w żyłę aniżeli w jej ujściu. Różnica ta szczególnie jest widoczna w żyłach płucnych lewych.
5. Dla rozróżnienia potencjałów PVP i A najbardziej efektywna wydaje się być stymulacja z wnętrza żyły, a dla żył lewych dodatkowo z uszka lewego przedsionka.

7. STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmią przedsionkową. Jej częstość w populacji ludzi dorosłych wynosi 0,3-0,4% i rośnie wraz z wiekiem sięgając 4% u ludzi w wieku 60 roku życia. Problem migotania przedsionków związany jest nie tylko z częstością występowania, uporczywością objawów, ale również z powikłaniami. Najgroźniejsze z powikłań to incydenty zakrzepowo-zatorowe i nasilenie niewydolności krążenia przyczyniające się do wzrostu śmiertelności. Z powyższych względów zapobieganie i leczenie migotania przedsionków ma ogromne znaczenie.

W ostatnich latach nastąpił ogromny postęp wiedzy na temat patofizjologii i leczenia migotania przedsionków. W roku 1994 odkryto postać ogniskowego migotania przedsionków. Odkrycie to miało wiele implikacji klinicznych. Doprowadziło do powstania i ewolucji skutecznych metod leczniczych za pomocą ablacji częstotliwości radiowej. Jednym ze skutecznych sposobów ablacji ogniskowego migotania przedsionków jest elektryczna izolacja żył płucnych. Niezwykle istotne w tej technice jest określenie a potem zniszczenie elektrycznych połączeń pomiędzy przedsionkami i żyłami płucnymi. Punktem końcowym takiego zabiegu leczniczego jest osiągnięcie elektrycznej izolacji objawiające się zniknięciem lub rozkojarzeniem potencjału żyły płucnej. Częstość rozkojarzonych potencjałów po ablacji i ich związek z połączeniami elektrycznymi przedsionkowo-żylnymi nie jest do końca zbadana.

W związku z powyższym celem pracy była próba oceny klinicznej chorych z ogniskowym migotaniem przedsionków a w szczególności: charakteru napadów migotania przedsionków (czasu trwania, okoliczności powodujących pojawienie się arytmii, objawów towarzyszących napadom), oceny 24-godzinnych zapisów EKG metodą Holtera (liczby przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych, liczby i czasu trwania napadów migotania przedsionków). Próbowałem również ocenić relacje

między subiektywnym odczuwaniem arytmii przez chorego a zmianami stwierdzanymi w zapisie Holterowskim. Podjąłem również próbę oceny wybranych właściwości elektrofizjologicznych żył płucnych. Interesowała mnie częstość występowania rozkojarzonych potencjałów żył płucnych (dissPVP) po zabiegu ablacji (mapowanych elektrodą koszykową 64 biegunową) w zależności od ablowanej żyły i rozległości zabiegu. Oceniałem częstość stymulacyjnego bloku wyjścia w poszczególnych żyłach oraz występowanie potencjałów pofragmentowanych w żyłach płucnych przy różnych miejscach stymulacji w grupach z dissPVP i bez potencjału PVP po ablacji. Chciałem również określić możliwości rozróżnienia potencjału przedsionkowego (A) i żyły płucnej (PVP) w poszczególnych żyłach w zależności od miejsca stymulacji i położenia elektrody diagnostycznej wewnątrz żyły.

Z grupy wstępnej 470 chorych z napadowym migotaniem przedsionków na podstawie wywiadu klinicznego, badania klinicznego, badań dodatkowych: EKG, ECHO, badań laboratoryjnych wyodrębniono chorych z idiopatycznym migotaniem przedsionków. Wśród chorych z migotaniem przedsionków o nieznanym przyczynie wykonano stymulację przezprzełykową przy użyciu specjalnej elektrody 24 biegunowej lub inwazyjne badanie elektrofizjologiczne i zabieg ablacji (z elektrodą diagnostyczną koszykową 64 biegunową). Po wykonaniu badań elektrofizjologicznych wyodrębniono 50 chorych (30 M, 20 K w wieku od 31 do 60 lat średnio $48,5 \pm 9,83$ lat) z ogniskowym migotaniem przedsionków, u których retrospektywnie przeanalizowano zapisy elektrokardiograficzne 24-godzinne metodą Holtera a uzyskane wyniki porównano z danymi dotyczącymi napadów arytmii uzyskanymi z wywiadu.

Na podstawie wywiadu stwierdziłem, że średni czas występowania migotania przedsionków do chwili zebrania wywiadu wynosił $7,37 \pm 5,8$ (zakres 6 miesięcy do 20 lat). Najczęściej, u 31 chorych (62%) arytmia zdarzała się raz na miesiąc. U wszystkich chorych napady arytmii występowały przynajmniej raz na pół roku. Zdecydowana większość chorych miała napady arytmii, które ustępowały do 24 godzin. Żaden chory nie podał czasu trwania arytmii powyżej 48 godzin. Najczęściej chorzy podawali wartość z zakresu godziny do dwunastu. Napady migotania przedsionków pojawiały się w różnych okolicznościach. Zarówno w spoczynku jak i w wysiłku. Duża grupa chorych nie wiązała napadów z jakąkolwiek przyczyną. U wielu chorych arytmia występowała zarówno w dzień jak i w nocy. Najczęstszymi zgłaszanymi objawami było uczucie kołatania serca i szybkiego bicia serca. 30% chorych zgłaszało bezobjawowy charakter arytmii.

W 24 godzinnych zapisach EKG metodą Holtera stwierdziłem występowanie dużej rozpiętości przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych od 12 do 6727 w ciągu doby (średnio 1083 ± 1780). Chorzy z przedwczesnymi pobudzeniami przedsionkowymi (svpcs) $<200/\text{dobę}$ stanowili 48%. Nie stwierdziłem związku pomiędzy liczbą svpcs jak i liczbą incydentów migotania przedsionków a uciążliwością arytmii odczuwaną przez chorych. Istniały korelacje dodatnie pomiędzy liczbą svpcs i liczbą migotań przedsionków a czasem trwania migotania przedsionków w zapisie EKG metodą Holtera.

Spośród 30 chorych poddanych stymulacji przezprzetykowej u 14 nie udało się potwierdzić ogniskowego migotania przedsionków (u 8 nie wywołano żadnej arytmii, u 6 wyzwolono inne: typowe trzepotanie przedsionków, atypowe trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy). W grupie 16 chorych z potwierdzonym ogniskowym migotaniem przedsionków u 5 niemożliwe była analiza sekwencji aktywacji przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych. W grupie z ogniskowym migotaniem przedsionków łącznie występowało 23 ogniska arytmogenne. U 12 chorych było jedno ognisko, u 3 dwa i u jednego 3. W 5 przypadkach najwcześniejsze aktywacje występowały na pierścieniach lewostronnych górnych, w 8 na prawostronnych górnych, w 3 na dolnych prawych i w 2 na lewostronnych dolnych.

40 chorych poddano badaniu inwazyjnemu badaniu elektrofizjologicznemu z czego u 34 wykonano ablację żył płucnych. Łącznie wykonano 73 izolacje żył płucnych. Najczęściej ablowane żyły płucne to górna prawa 26 (35%) i górna lewa 25 (34%). Najczęściej punktem końcowym było zniknięcie potencjału żył płucnych 50 (68%), w pozostałych przypadkach 23 (32%) występowało rozkojarzenie potencjałów żył płucnych i przedsionkowych. Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy żyłami w występowaniu rozkojarzonych potencjałów żył płucnych po ablacji.

Średni czas ablacji pojedynczej żyły wynosił $17,95 \pm 9,3$ min i nie było istotnych różnic w czasie ablacji pomiędzy żyłami z rozkojarzonym potencjałem żyły płucnej i bez tego potencjału. W żadnym przypadku nie była konieczna ablacja całego obwodu ujścia żylnego ażeby osiągnąć izolację elektryczną żyły. Nie było istotnych statystycznie różnic w grupie chorych z rozkojarzonym jak i bez potencjału żyły płucnej po ablacji.

Potwierdzenie skuteczności izolacji za pomocą stymulacji z wnętrza żyły możliwa była w 57% przypadków. Najczęściej skuteczna stymulacja mięśniówki żyły

była możliwa w żyłach płucnych górnych: w LSPV 60%, RSPV 57%. W LIPV 55%. Podobną analizę wykonano w podgrupach z rozkojarzonym potencjałem i bez potencjału żyły płucnej. Różnice nie były istotne statystycznie.

W analizowanych zapisach z zabiegu ablacji w blisko 40% przypadków żył lewych i ok 50% żył prawych nie stwierdziłem potencjałów pofragmentowanych. W przypadkach, gdy widoczne były potencjały pofragmentowane występowały one w liczbie >3 zarówno w żyłach lewych jak i prawych, odpowiednio 24% i 18,7%. Widoczne były trendy zmniejszania się liczby potencjałów pofragmentowanych w zależności od bardziej dystalnego położenia pierścienia względem ujścia żyłnego. Przedstawione różnice nie były istotne statystycznie.

W większości przypadków w zakresie od 86% do 97% podczas rytmu zatokowego nie można było odróżnić potencjału przedsionkowego i żyły płucnej – potencjały zsumowane. Do rozróżnienia powyższych potencjałów konieczne było zastosowanie stymulacji z różnych miejsc. Istnienie potencjałów niezsumowanych z żyłach płucnych lewych było największe 61% przypadków, podczas zastosowania stymulacji z uszka lewego przedsionka i występowało na pierścieniu dystalnym elektrody koszykowej. Przy ablacji żył płucnych lewych rysował się trend istnienia większej liczby potencjałów niezsumowanych w miarę głębszego umiejscowienia pierścienia i ulegał wyraźnemu wzmocnieniu przy zastosowaniu stymulacji z wnętrza żyły, uszka lewego przedsionka i zatoki wieńcowej. W żyłach prawych natomiast odsetek potencjałów zsumowanych podczas rytmu zatokowego był znacznie mniejszy niż dla żył lewych i wynosił od 44% do 73%. Największy odsetek niezsumowanych potencjałów dla żył prawych rejestrowany był na pierścieniu środkowym podczas stymulacji z żyły.

Wartości odległości między potencjałami przedsionkowymi i żyły płucnej na każdym z pierścieni diagnostycznych położonych w obrębie żył płucnych prawych podczas stymulacji i w trakcie rytmu zatokowego były istotne statystycznie. W żyłach lewych również obserwowano różnice w wartościach odległości między potencjałem przedsionkowym a żyły płucnej przy stosowaniu stymulacji z różnych miejsc w porównaniu do pomiaru dokonanego podczas rytmu zatokowego. Odległość ta wyraźnie wzrastała przy stymulacji z żyły płucnej na każdym z pierścieni jednak istotność statystyczną uzyskała na pierścieniu drugim i trzecim. Dodatkowo na pierścieniu trzecim obserwowano istotną statystycznie różnicę w omawianej odległości podczas stymulacji z uszka lewego przedsionka i rytmu zatokowego.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdziłem, że w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych z ogniskowym migotaniem przedsionków występował mały odsetek chorych bezobjawowych (30%), a najczęstszymi zgłaszanymi objawami było kołatanie serca i szybkie bicie serca. Zauważyłem również, że brak licznych (>200) przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych w 24 godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera nie wyklucza ogniskowego migotania przedsionków.

Stymulacja przezprzełykowa lewego przedsionka ze względu na złożoną anatomię serca, zmiany położenia i fizjologię przełyku, okazała się mieć ograniczone możliwości dokładnego lokalizowania ogniska arytmogennego w obrębie żył płucnych.

Natomiast po przeanalizowaniu inwazyjnych badań elektrofizjologicznych stwierdziłem, że w celu rozróżnienia potencjałów PVP i A wydaje się lepsze umieszczenie elektrody głębiej w żyłę aniżeli w jej ujściu. Różnica ta jest szczególnie widoczna w żyłach płucnych lewych. Do różnicowania powyższych potencjałów pomocna jest również stymulacja z wnętrza żyły, a dla żył płucnych lewych dodatkowo z uszka lewego przedsionka.

7.1. SUMMARY

Atrial fibrillation is the most common atrial arrhythmia. Its frequency in the population of adults is 0,3-0,4% and increases with age. Among over 60 year old people atrial fibrillation accounts for 4%. The major difficulty with atrial fibrillation is not only its frequency and unpleasant symptoms but also its complications. Among the most dangerous complications one can enumerate the risks of thromboembolism and worsening heart failure. These complications increase mortality rate. Taking all the facts into consideration it becomes clear that prevention and treating of atrial fibrillation is of great value.

In recent years substantial progress in knowledge of pathophysiology and treatment of atrial fibrillation has been traced. In 1994 focal atrial fibrillation was discovered. Several important clinical implications arose from the discovery; namely, the development of many therapeutic strategies making use of catheter ablation technique. One of them is electric isolation of pulmonary veins. In this kind of ablation it is absolutely crucial to discern and then destroy electric connections between atrium and pulmonary veins. The end point of this particular ablation leads to electric isolation resulting in the disappearance or dissociation of pulmonary vein potential (PVP). The frequency of dissociated pulmonary vein potentials (dissPVP) after ablation and their relationship with electric atrio-veins connections are not precisely known.

The study aims at the clinical evaluation of patients with focal atrial fibrillation (fAF). The study concentrates on: the nature of atrial fibrillation paroxysms (the time of duration, circumstances causing atrial fibrillation, symptoms related to fAF) and the evaluation of the data from 24 hour ECG recordings during Holter monitoring (number of supraventricular premature contractions, number and the time of duration of atrial fibrillation paroxysms).The evaluation of symptoms subjectively felt by patients in relation to Holter ECG recordings. Moreover, I wanted

to assess some electrophysiological properties of pulmonary veins, mainly: the frequency of dissociated pulmonary vein potentials after RF ablation (made by using 64-point basket catheter) in relation to the vein being ablated and the extent of ablation procedure. I was also interested in the frequency of a stimulated exit block assessed after ablation in each pulmonary vein and the incidence of fragmented pulmonary potentials (FPP) in relation to different pacing sites in groups of people after ablation with dissociated pulmonary vein potentials and without pulmonary vein potentials. I also wanted to assess the ability to differentiate atrial potential (A) and pulmonary vein potential (PVP) in separate veins, in relation to pacing site and location site of diagnostic electrode inside the pulmonary veins.

The initial group of people with history of paroxysmal atrial fibrillation consisted of 470 patients. After clinical evaluation (medical history, physical examinations, additional examinations such as: ECG, ECHO and laboratory tests) a group with idiopathic atrial fibrillation was isolated. Transoesophageal pacing (with special 24-point electrode) and invasive electrophysiological study (with basket catheter- 64 diagnostic points) were performed in the group of idiopathic AF. After carrying out all aforementioned examinations a group of 50 patients (30 M, 20 F in the range of age between 31 to 60, average $48,5 \pm 9,83$ y) with confirmed focal atrial fibrillation was distinguished. Consequently, in the group of fAF, retrospective assessment of ECG Holter monitoring and data from medical history were carefully analyzed.

The average time of duration of atrial fibrillation was $7,37 \pm 5,8$ (the range of age between 6 months to 20 years). In most cases, paroxysms of AF happened once a month as was indicated by 31 patients (62%). Most patients had AF at least once in 6 months. Most paroxysms lasted no more than 24 hours and none of the patients had AF which would be longer than 48 hours. AF appeared in different circumstances both while patients were taking a rest and while they were active. Many patients did not associate AF paroxysms with any cause. There was no day time relation to AF paroxysms as the instances of AF were almost equally frequent during day and night time. The most common symptoms related to arrhythmia were cardiac palpitations and the feeling of fast heart rate. However, 30% of patients were asymptomatic.

During ECG Holter monitoring, there was a great range of supraventricular premature contractions (svpcs), between 12 to 6727 (average 1083 ± 1780) during 24 hours monitoring. Patients with svpcs $<200/24h$ account for 48% of the whole

examined group. There was no relation between amounts of svpcs, number of AF burden and the quality of life. There were positive correlations between amounts of svpcs and number of AF burden as well as between amounts of svpcs and the time of AF duration in Holter monitoring.

Transoesophageal pacing was performed in a group of 30 patients. The study failed to confirm focal mechanism of atrial fibrillation of 14 patients (8 pts failed to induce any arrhythmia, 6 had others: typical atrial flutter, atypical atrial flutter, atrial tachycardia). In a group of remaining 16 people with confirmed focal atrial fibrillation it was impossible to analyze the sequence of activation of 5 patients because of their artifacts or fused atrial and ventricular signals. In the remaining group with focal atrial fibrillation there were altogether 23 arrhythmogenic foci. 12 patients had one focus, 3 patients had two and one person had three. In five cases the earliest activations were observed on the left superior part of the electrode, in eight- on the right superior part and in two- on the left inferior part.

40 patients had invasive electrophysiological study performed. 34 of them had pulmonary veins' ablation. Altogether, 73 veins were ablated. These were right superior pulmonary vein (26 cases, 35%) and left superior one (25 cases, 34%) that were most frequently ablated. The final effect of ablation procedure was either disappearance of pulmonary vein potentials (PVP) observed in 50 cases (68%) or dissociation of pulmonary and atrial potentials (23 cases, 32%). There were no significant differences between aforementioned groups.

Average time of ablation of a single vein was $17,95 \pm 9,3$ min and there were no major differences in time of RF ablation's duration between groups with dissociated PVP potentials and without PVP potentials. In the cases there was no need to ablate the whole circumference of the vein in order to achieve electric isolation of the vein and atrium. There were no significant differences between groups with dissociated PVP and without PVP after ablation.

Exit pace block (stimulation from the vein and no conduction to the atria) was possible in 57% cases. The effective stimulation of vein muscle could be performed in superior veins: left superior pulmonary vein and right superior one, in 60% and 57% respectively. In left inferior vein stimulation was possible in 55%. Similar analysis was made in groups with dissociated PVP and without PVP but there were no significant differences.

In analyzed electrophysiological recordings in almost 40% of left pulmonary veins and almost 50% of right veins there were no fragmented potentials (FP) be-

tween atrial and pulmonary vein potentials. In cases in which FP could be observed there were more than 3 FP in both left and right veins, 24% and 18,7% respectively. A decreasing trend of the amount of FP in the direction towards distal (deeper in the vein) location of diagnostic electrode was noted. However, the presented differences were not statistically significant.

In 86% to 97% of the cases, during sinus rhythm, it was impossible to differentiate atrial and pulmonary vein potentials because they were fused. To make atrial and pulmonary vein potential discernable, in other words, to make them not fused, pacing from a different part of the heart was needed. The research revealed that left atrial appendage was the most effective stimulation site in left pulmonary veins (61% of not fused potentials). Moreover, the distal ring of basket electrode seemed to be the best one. There was observed the trend of increased number of not fused potentials in relation to deeper position of the ring inside the vein. The trend was reinforced during stimulation from the pulmonary vein, left atrial appendage and coronary sinus. In right pulmonary veins there were less fused potentials during sinus rhythm in comparison to left ones. The fused potentials in right veins were in a range between 44% and 73% depending on the vein and diagnostic electrode's location (how deeply inside the vein it is placed). The largest amount of not fused potentials was noted on the middle ring during stimulation from inside of the vein.

The distance between atrial and right pulmonary vein potentials, observed on each ring of the basket electrode, during sinus rhythm and stimulation from the vein, was statistically significant. In left veins differences between sinus rhythm and various stimulation sites were observed on each ring. But statistically significant value was noted between sinus rhythm and pacing from the vein on the middle ring and the deeper one of the basket electrode. Moreover, on the third ring (the deepest one) statistically crucial difference was observed during pacing from left atrial appendage.

At the end of my research I conclude that in rigorously selected group of patients with focal atrial fibrillation there was a small subgroup of asymptomatic people (30%). However, the most common symptoms indicated by other patients were cardiac palpitations and fast heart rate. Lack of frequent (>200 per 24 hours) supraventricular premature contractions assessed during 24 hours ECG Holter monitoring cannot be used as a criterion excluding focal atrial fibrillation. Because of the complex heart's anatomy, oesophageal movement and physiology, transoesophageal pacing of the left atrium seems to have a limited role in an exact identifi-

cation of arrhythmogenic focuses inside the pulmonary veins. It was interesting that to achieve better distinction between atrial and pulmonary veins' potentials (less fused potentials) it seems better to place the diagnostic electrode deeper inside the vein (especially for left veins). For better differentiation of pulmonary and atrial potentials the most effective site of pacing seems to be a vein. As far as left veins are concerned, the differentiation may be additionally made from left atrial appendage.

8. PIŚMIENNICTWO

1. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation)* J Am Coll Cardiol 2006; 48: e149-246
2. Arentz T., von Rosenthal J., Blum T., Stockinger J., Burkle G., Weber R., Jander N., Neumann F.J., Kalusche D.: *Feasibility and safety of pulmonary vein isolation using a new mapping and navigation system in patients with refractory atrial fibrillation.* Circulation 2003; 108: 2484-2490
3. Arora R., Verheule S., Scott L., Navarrete A., Katari V., Wilson E., Vaz D., Olgin J.: *Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping.* Circulation 2003; 107: 1816-1821
4. Bhandari A.K., Anderson J.L., Gilbert E.M., Alpert B.L., Henthorn R.W., Waldo A.L., Cullen M.T. Jr, Hawkinson R.W., Pritchett E.L.: *Correlation of symptoms with occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation: a transtelephonic monitoring study. The flecainide supraventricular tachycardia study group.* Am Heart J 1992; 124(2): 381-386
5. Boysen G., Nyboe J., Appleyard M., Sorensen P.S., Boas J., Somnier F., Jensen G., Schnohr P.: *Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark.* Stroke 1988; 19: 1345-1353
6. Brand F., Abbott R., Kannel W.B., Wolf P.: *Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation.* JAMA 1985; 254: 3449-3453
7. Brugada P., de Swart H., Smeets J., Wellens H.J.: *Transcoronary chemical ablation of atrioventricular conduction.* Circulation 1990; 81: 757-761
8. Camm J.: *Medical Management of atrial fibrillation: state of the art.* J Cardiovasc Electro-physiol 2006; 17: suppl 2: S2-6
9. Cappato R., Calkins H., Chen S.A., Davis W., Iesaka Y., Kalman J., Kim Y.H., Klein G., Packer D., Skanes A.: *Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation.* Circulation 2005; 111: 1100-1105

10. Chen S.A., Hsieh M.H., Tai C.T., Tsai C.F., Prakash V.S., Yu W.C., Hsu T.L., Ding Y.A., Chang M.S.: *Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation.* Circulation 1999; 100: 1879-1886
11. Chen Y.J., Chen S.A., Chang M.S., Lin C.I.: *Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation.* Cardiovasc Res 2000; 48: 265-273
12. Chin-Feng T., Ching-Tai T., Ming-Hsiung H., Wei-Shiang L., Wen-Chung Y., Kwo-Chang U., Yu-An D., Mau-Song Ch, Shih-Ann Chen: *Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava.* Circulation 2000; 102: 67-74
13. Connolly S.J., Schnell D.J., Page R.L., Wilkinson W.E., Marcello S.R., Pritchett E.L.: *Dose-response relations of azimilide in the management of symptomatic, recurrent, atrial fibrillation.* Am J Cardiol 2001; 88: 974-979
14. Coplen S.E., Antman E.M., Berlin J.A., Hewitt P., Chalmers T.C.: *Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials.* Circulation 1990; 82: 1106-1116
15. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P., Domanski M.J., Geller N., Greene H.L., Josephson R.A., Kellen J.C., Klein R.C., Krahn A.D., Mickel M., Mitchell L.B., Nelson J.D., Rosenberg Y., Schron E., Shemanski L., Waldo A.L., Wyse D.G.; AFFIRM Investigators: *Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study.* Circulation 2004; 109: 1509-1513
16. Coumel P.: *Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of automatic tone?* Eur Heart J 1994; 15 (suppl.A): 9-16
17. Cox J.L., Schuessler R.B., Boineau J.P.: *The surgical treatment of atrial fibrillation. Summary of the current concepts of the mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 402-405
18. Cox J.L., Boineau J.P., Schuessler R.B., Kater K.M., Lappas D.G.: *Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation.* Ann Thorac Surg 1993; 56(4): 814-823
19. Cox J.L., Canavan T.E., Schuessler R.B.: *The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intra-operative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and fibrillation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101(3): 406-426
20. Cox J.L.: *The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 584-592
21. Cummings J.E., Schweikert R.A., Saliba W.I., Burkhard D., Kilikasian F., Saad E., Natale A.: *Brief communication: atrial-esophageal fistulas after radiofrequency ablation.* Ann Intern Med 2006; 144: 572-574

22. Cury R.C., Abbara S., Schmidt S., Malchano Z., Neuzil P., Weichet J., Ferencik M., Hoffmann U., Ruskin J., Brady T., Reddy V.: *Relationship of the esophagus and aorta to the left atrium and pulmonary veins: implications for catheter ablation of atrial fibrillation*. Heart Rhythm 2005; 2: 1317-1323
23. Davidson E., Rotenberg Z., Weinberger I., Fuchs J., Agmon J.: *Diagnosis and characteristics of lone atrial fibrillation*. Chest 1989; 95: 1048-1050
24. Doll N., Borger M.A., Fabricius A.: *Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation*. Circulation 2004; 109: 2724-2726
25. Duckeck W., Engelstein E.D., Kuck K.H.: *Radiofrequency current therapy in atrial tachyarrhythmias: modulation versus ablation of atrioventricular nodal conduction*. Pacing Clin Electrophysiol 1993; 16(II): 629-636
26. Evans G.T., Scheinman M.M., Zipes D.P., Benndit D., Breithardt G., Camm J., El-Sherif N., Fisher J., Fontaine G., Levz S., Prystkowsky E., Josephson M., Morady F., Ruskin J.: *The percutaneous cardiac mapping and ablation registry: final summary of results*. Pacing Clin Electrophysiol 1988; 11: 1621-1626
27. Falk R.H.: *Atrial fibrillation*. N Engl J Med 2001; 344: 1067-1078
28. Filipiak K.J.: *Migotanie przedsionków*. praca zbiorowa pod redakcją G. Opolskiego i A. Torbickiego; Urban & Partner: rozdział IV 37-48
29. Fisher J.D., Spinelli M.A., Mookherjee D., Krumerman A.K., Palma E.C.: *Atrial fibrillation ablation: reaching the mainstream*. Review. Pacing Clin Electrophysiol 2006; 29: 523-537
30. Gerstenfeld E.P., Callans D.J., Dixit S., Zado E., Marchlinski F.E. et al: *Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implications for ablation strategies*. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 685-690
31. Gillinov A.M., Pettersson G., Rice T.W.: *Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation*. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 1239-1240
32. Gillinov A.M., Wolf R.K.: *Surgical ablation of atrial fibrillation*. Progress in Cardiovascular Diseases 2005; 48: 169-177
33. Goethe A., Staack T., Rocken C., Arndt M., Geller Ch., Huth Ch., Ansoerge S., Klein H., Lendeckel U.: *Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1669-1677
34. Goldblatt J.C., Ferguson T.B. Jr: *Cardiac arrhythmia surgery*. Curr Opin Cardiol 1993; 8: 283-289
35. Goldstein R.N., Stambler B.S.: *New antiarrhythmic drugs for prevention of atrial fibrillation*. Progress in Cardiovascular Diseases 2005; 48: 193-208

36. Good E., Oral H., Lemola K., Han J., Tamirisa K., Iqbal P., Elmouchi D., Tshopp D., Reich S., Chugh A., Bogun F., Pelosi F., Morady F.: *Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2107-2110
37. Guiradon G.M., Campbell C.S., Jones D.L., Mclellan J.L., MacDonald J.L.: *Combined sino-atrial node atrio-ventricular node isolation: a surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation*. Circulation 1985; 72: III-220 (abstrakt)
38. Haissaguerre M., Gencel L., Fisher B., Le Metayer P., Poquet F., Marcus F.I., Clementy J.: *Successful catheter ablation of atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5: 1045-1052
39. Haissaguerre M., Hocini M., Sanders P., Sacher F., Rotter M., Takahashi Y., Rostock T., Hsu L., Bordachar P., Reuter S., Roudaut R., Clementy J., Jais P.: *Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias*. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1138-1147
40. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Mouroux A., Metayer P., Clementy J.: *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. N Engl J Med 1998; 339: 659-666
41. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., Garrigue S., Takahashi A., Lavergne T., Hocini M., Peng J.T., Roudaut R., Clementy J.: *Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci*. Circulation 2000; 101: 1409-1417
42. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C.: *Right and left atrial RF catheter ablation therapy of paroxysmal atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7: 1132-1144
43. Haissaguerre M., Marcus F.I., Fisher B., Clementy J.: *Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation. Report of three cases*. J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5: 743-751
44. Haissaguerre M., Sanders P., Hocini M., Takahashi Y., Rotter M., Sacher F., Rostock T., Hsu L., Bordachar P., Reuter S., Roudaut R., Clementy J., Jais P. et al: *Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination*. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1125-1137
45. Haissaguerre M., Shah D.C., Jais P., Hocini M., Yamane T., Deisenhofer I., Garrigue S., Clementy J. et al: *Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation*. Am J Cardiol 2000; 86: 9K-19K
46. Haissaguerre M., Shah D.C., Jais P., Hocini M., Yamane T., Deisenhofer I., Chauvin M., Garrigue S., Clementy J.: *Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins*. Circulation 2000; 102: 2463-2465
47. Han J., Good E., Morady F., Oral H.: *Esophageal migration during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation*. Circulation 2004; 110:e528

48. Ho S.Y., Cabrera J.A., Tran V.H., Farre J., Anderson R.H., Sanchez-Quintana D.: *Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation*. Heart 2001; 86: 265-270
49. Hocini M., Haissaguerre M., Jais P., Shah D., Clementy J.: *Predominant origin of ectopy triggering atrial fibrillation from the pulmonary veins: mapping and ablation in 100 patients*. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22: part II: 74, A-170 (abstrakt)
50. Hocini M., Haissaguerre M., Shah D., Clementy J.: *Multiple sources initiating atrial fibrillation from a single pulmonary vein identified by a circumferential catheter*. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23: 1828-1831
51. Hocini M., Sanders P., Jais P., Hsu L.F., Weerasoriya R., Scavee C., Takahashi Y., Rotter M., Raybaud F., Macle L., Clementy J., Haissaguerre M.: *Prevalence of pulmonary vein disconnection after anatomical encircling ablation for atrial fibrillation*. Eur Heart J 2005; 26: 696-704
52. Hohnlonser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J., for the PIAF investigators. *Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomized trial*. Lancet 2000; 356: 1789-1794
53. Hsu L.F., Jais P., Keane D., Wharton J.M., Deisenhofer I., Hocini M., Shah D.C., Sanders P., Scavee C., Weerasooriya R., Clementy J., Haissaguerre M.: *Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava*. Circulation 1998; 98: 1769-1775
54. Hwang C., Wu T.J., Doshi R.N., Peter C.T., Chen P.S.: *Vein of Marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation*. Circulation 2000; 101: 1503-1505
55. Inoue H., Zipes D.P.: *Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant sinus cycle length*. Circ Res 1987; 60: 942-951
56. Iwasa A., Storey J.A., Tashakkor B., K Feld G.: *Identification of pulmonary vein potentials by differential site atrial pacing in patients with paroxysmal atrial fibrillation: enhanced detection by pulmonary vein pacing*. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 1311-1318
57. Jackman W.M., Wang X., Friday K.J., Fitzgerald D.M., Roman C., Moulton K., Margolis P.D., Bowman A.J., Kuck K.H., Naccarelli G.V.: *Catheter ablation of atrioventricular junction using radiofrequency current in 17 patients: comparison of standard and large-tip catheter electrodes*. Circulation 1991; 83: 1562-1576
58. Jais P., Haissaguerre M., Shah D.C., Chouairi S., Gencel L., Hocini M., Clementy J.: *A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation*. Circulation 1997; 95: 572-576
59. Jais P., Hocini M., Weerasooriya R.: *Left atrial macroreentry after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: incidence and mechanism*. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 363 (abstrakt)

60. Jalife J.: *Rotors and spiral waves in atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 776-780
61. Jung F., DiMarco J.P.: *Treatment strategies for atrial fibrillation*. Am J Med 1998; 104: 272-286
62. Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M.: *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation : the Framingham study*. N Engl J Med 1982; 306: 1018-1022
63. Karch M.R., Zrenner B., Deisenhofer I., Schreieck J., Ndrepepa G., Dong J., Lamprecht K., Barthel P., Luciani E., Schomig A., Schmitt C.: *Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation. A randomized comparison between 2 current ablation strategies*. Circulation 2005; 111: 2875-2890
64. Kato R., Lickfett L., Meininger G., Dickfeld T., Wu R., Juang G., Angkeow P., LaCorte J., Bluemke D., Berger R., Halperin H., Calkins H.: *Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. Lessons learned by use of magnetic resonance imaging*. Circulation 2003; 107: 2004-2010
65. Kaufman E.S., Zimmermann P.A., Wang T., Dennish G.W., Barrell P.D., Chandler M., Greene H.L., AFFIRM Investigators: *Risk of proarrhythmic events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. A multivariate analysis*. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1276-1282
66. Khaykin Y., Marrouche N.F., Martin D.O., Saliba W., Schweikert R., Wexman M., Strunk B., Beheiry S., Saad E., Bhargava M., Burkhardt J.D., Joseph G., Tchou P., Natale A.: *Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses*. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 784-789
67. Knight B.P., Gersh B.J., Carlson M.D., Friedman P.A., McNamara R.L., Strickberger A., Tse H.F., Waldo A.L.: *Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation. Science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society*. Circulation 2005; 111: 240-243
68. Kolb Ch., Nurnberger S., Ndrepepa G., Zrenner B., Schomig A., Schmitt C.: *Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system*. Am J Cardiol 2001; 88: 853-857
69. Konings K.T., Kirchhof C.J., Smeets J.R., Wellens H.J., Penn O.C., Allessie M.A.: *High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans*. Circulation 1994; 89: 1665-1680
70. Koźluk E., Piątkowska A., Szumowski Ł., Walczak F.: *Stymulacja przezpręłykowa z użyciem komputerowego systemu elektrofizjologicznego w ocenie etiologii napadowego mi-*

- gotania przedsionków*. Konferencja Sekcji Stymulacji Serca i Elektroterapii Klinicznej PTK, Gniezno. Folia Cardiol 2000; 7 (supl.B): B23 (abstrakt)
71. L'Allier P.H., Ducharme A., Keller P.F., Holly Y., Marie-Claude G., Jean-Claude T.: *Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 159-164
72. Langberg J.J., Chin M.C., Rosenquist M., Cockrell J., Dullet N., Van Hare G., Griffin J.C., Scheinman M.M.: *Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy*. Circulation 1989; 80: 1527-1535
73. Lemola K., Hall B., Cheung P., Good E., Han J., Tamirisa K., Chugh A., Bogun F., Pelosi F., Morady F., Oral H.: *Mechanisms of recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation by segmental ostial ablation*. Heart Rhythm 2004; 1: 197-202
74. Lemola K., Sneider M., Desjardins B., Case I., Han J., Good E., Tamirisa K., Tsemo A., Chugh A., Bogun F., Pelosi F., Kazerooni E., Morady F., Oral H.: *Computed tomographic analysis of the anatomy of the left atrium and the esophagus. Implications for left atrial catheter ablation*. Circulation 2004; 110: 3655-3660
75. Li D., Shinagawa K., Pang L., Ki T., Cardin S., Wang Z., Nattel S.: *Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure*. Circulation 2001; 104: 2608-2614
76. Lin W.S., Tai C.T., Hsieh M.H., Tsai C.F., Lin Y.K., Tsao H.M., Huang J.L., Yu W.C., Yang S.P., Ding Y.A., Chang M.S., Chen S.A.: *Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy*. Circulation 2003; 107: 3176-3178
77. Mansour M., Ruskin J., Keane D.: *Efficacy and safety of segmental ostial versus circumferential extra-ostial pulmonary vein isolation for atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electro-physiol 2004; 15: 532-537
78. Marchall H.J., Griffith M.J.: *Ablation of the atrioventricular junction. Technique, acute and long-term results in 115 consecutive patients*. Europace 1999; 1: 26-29
79. Marrouche N., Wazni O., Martin D.O., Rossillo A., Saliba W., Erciyes D., Schweikert R., Khaykin Y., Burkhardt D., Bhargava M., Verma A., Abdul-Karim A., Natale A.: *Response to pharmacological challenge of dissociated pulmonary vein rhythm*. J Cardiovasc Electro-physiol 2005; 16: 122-126
80. Morillo C.A., Klein G.J., Jones D.L., Guiraudon C.M.: *Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and EP characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation*. Circulation 1995; 91: 1588-1595
81. Moubarak J.B., Rozwadowski J.V., Strzałka C.T.: *Pulmonary veins-left atrial junction: anatomic and histological study*. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23: 1836-1838
82. Musiał W.: *Migotanie przedsionków*. praca zbiorowa pod redakcją G. Opolskiego i A. Torbickiego; Urban & Partner, Wrocław 2000; rozdział I: 15-18

83. Myerburg R.J., Cox M.M., Interian A., Mitrani R., Girgis I., Dylewski J., Castellanos A.: *Cycling of inducibility of paroxysmal supraventricular tachycardia in women and its implications for timing of electrophysiologic procedures*. Am J Cardiol 1999; 83: 1049-1054
84. Nademanee K., McKenzie J., Kosar E., Schwab M., Sunsaneewitayakul B., Vasavakul T., Khunnawat Ch., Ngarmukos T.: *A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate*. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2044-2053
85. Nathan H., Eliakim M.: *The junction between the left atrium and the pulmonary veins: an anatomic study*. Circulation 1966; 34: 412-422
86. Nattel S., Hadjis T., Talajic M.: *The treatment of atrial fibrillation*. Drugs 1994; 48: 345-371
87. Oral H., Chugh A., Lemola K., Cheung P., Hall B., Good E., Han J., Tamirisa K., Bogun F., Pelosi F. Jr, Morady F.: *Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study*. Circulation 2004; 110: 2797-2801
88. Oral H., Knight B.P., Tada H., Ozaydin M., Cheugh A., Hassan S., Scharf Ch., Lai S., Greenstein R., Pelosi F., Strickberger A., Morady F.: *Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation*. Circulation 2002; 105: 1077-1081
89. Oral H., Schraf C., Chugh A., Hall B., Cheung P., Good E., Veerareddy S., Pelosi F. Jr, Morady F.: *Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation*. Circulation 2003; 108: 2355-2360
90. Page R.L., Connolly S.J., Wilkinson W.E., Marcello S.R., Schnell D.J., Pritchett E.L.; Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program (ASAP) Investigators: *Antiarrhythmic effects of azimilide in paroxysmal supraventricular tachycardia: efficacy and dose-response*. Am Heart J 2002; 143: 643-649
91. Pappone C., Oral H., Santinelli V., Vicedomini G., Lang C.C., Mangusto F.: *Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation*. Circulation 2004; 109: 2724-2726
92. Pappone C., Oreto G., Lamberti F., Vicedomini G., Loricchio M.L., Shpun S., Rillo M., Calabro M.P., Conversano A., Ben-Haim S.A., Cappato R., Chierchia S.: *Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using 3D mapping system*. Circulation 1999; 100: 1203-1208
93. Pappone C., Oreto G., Rosanio S., Vicedomini G., Tocchi M., Gugliotta F., Salvati A., Dicandia C., Calabro M., Mazzone P., Ficarra E., Di Gioia C., Gulletta S., Nardi S., Santinelli V., Benussi S., Alfieri O.: *Atrial electroanatomical remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation*. Circulation 2001; 104: 2539-2544
94. Pappone C., Rosanio S., Augello G., Gallus G., Vicedomini G., Mazzone P., Gulletta S., Gugliotta F., Pappone A., Santinelli V., Tortoriello V., Sala S., Zangrillo A., Crescenzi G., Benussi S., Alfieri O.: *Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pul-*

- monary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study.* J Am Coll Cardiol 2003; 42: 185-197
95. Pappone C., Rosanio S., Oreto G., Tocchi M., Gugliotta F., Vicedomini G., Salvati A., Dicandia C., Mazzone P., Santinelli V., Gulletta S., Chierchia S.: *Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia.* Circulation 2000; 102: 2463-2465
96. Pappone C., Santinelli V., Manguso F., Vicedomini G., Gugliotta R.T., Augello G., Mazzone P., Tortoriello V., Landoni G., Zangrillo A., Lang Ch, Tomita T., Mesas C., Mastella E., Alfieri O.: *Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation.* Circulation 2004; 109: 327-334
97. Pedersen O.D., Bagger H., Kober L., Torp-Pedersen C.: *Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction.* Circulation 1999; 100: 376-380
98. Podrid P.J.: *Amiodarone: Reevaluation of an old drug.* Ann Intern Med 1995; 122: 689-700
99. Pratt C.M., Singh S.N., Al-Khalidi H.R., Brum J.M., Holroyde M.J., Marcello S., Schwartz P.J., Camm J ALIVE Investigators: *The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: results from the azimilide postinfarct survival evaluation (ALIVE) trial.* J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1211-1216
100. Purerfellner H., Aichinger J., Martinek M., Nesser H.J., Cihal R., Gschwendtner M., Dierneder J. et al: *Incidence, management, and outcome in significant pulmonary stenosis complicating ablation for atrial fibrillation.* Am J Cardiol 2004; 93: 1428-1431
101. Rosano G.M., Leonardo F., Sarrel P.M., Beale C.M., De Luca F., Collins P.: *Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women.* Lancet 1996; 23: 786-788
102. Saito T., Waki K., Becker A.E. et al: *Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans. Anatomic observations relevant for atrial arrhythmias.* J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11: 666-894
103. Scanavacca M.I., D'Avila A., Parga J., Sosa E.: *Left atrial – esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation.* J cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 960-962
104. Scavee C., Jais P., Weerasooriya R., Haissaguerre M: *The inferior vena cava: an exceptional source of atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 659-662
105. Scharf C., Sneider M., Case I., Chugh A., Lai S., Pelosi F., Knight B., Morady F., Oral H.: *Anatomy of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and effects of segmental ostial ablation analysed by computed tomography.* J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 150-155
106. Scheinman M.M., Morady F., Hess D.S., Gonzalez R.: *Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias.* JAMA 1982; 248: 851-855

107. Schoonderwoerd B.A., Van Gelder I.C., Van Veldhuisen D.J., Van der Berg M.P., Crijns H.: *Electrical and surgical remodelling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation*. Progress in Cardiovascular Diseases 2005; 48: 153-168
108. Schuessler R.B., Grayson T.M., Bromberg B.I., Cox J.L., Boineau J.P.: *Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium*. Circ Res 1992; 71: 1254-1267
109. Sears S.F., Serber E.R., Alvarez L.G., Schwartzman D.S., Hoyt R., Ujhelyi M.: *Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors*. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28: 801-807
110. Shah D., Burri H., Sunthorn H., Gentil-Baron P.: *Identifying far-field superior vena cava potentials within the right superior pulmonary vein*. Heart Rhythm 2006; 3: 898-902
111. Shah D., Haissaguerre M., Jais P., Hocini M., Yamane T., Macle L., Choi K.J., Clementy J.: *Left atrial appendage activity masquerading as pulmonary vein potentials*. Circulation 2002; 105: 2821-2825
112. Shea J.B.: *Anticoagulation practice in cardiac electrophysiology*. Heart Rhythm 2006; 3: 372-374
113. Shi Y., Li D., Tardif J.C., Nattel S.: *Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure*. Cardiovasc Res 2001; 54: 456-461
114. Shroff SCRK, Sahadevan J., Martovitz N.L.: *Selective aldosterone blockade is more effective than ACE-inhibition in suppressing inducibility of sustained atrial tachyarrhythmias in the canine rapid ventricular pacing-induced heart failure model*. Circulation 2003; 108 (suppl IV): 507-510
115. Skanes A.C., Mandapati R., Berenfeld O., Davidenko J.M., Jalife J.: *Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart*. Circulation 1998; 98: 1236-1248
116. Stabile G., Bertaglia E., Senatore G., De Simone A., Zoppo F., Donnici G., Turco P., Passotto P., Fazzari M., Vitale D.F.: *Catheter ablation treatment in patients with drug refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study)*. Eur Heart J 2006; 27: 216-221
117. Strickberger S.A., Ip J., Saksena S., Curry K., Bahnson T.D., Ziegler P.: *Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms*. Heart Rhythm 2005; 2: 125-131
118. Swartz J.F., Pellersels G., Silvers J.: *Catheter based curative approach to atrial fibrillation in humans*. Circulation 1994; 90: I-335 (abstrakt)
119. Swartz J.F., Pellersels G., Silvers J.: *A catheter based curative approach to atrial fibrillation in humans*. Circulation 1994; 90 (suppl 1): I-335 (abstrakt)
120. Tada H., Oral H., Greenstein R., Pelosi F., Knight B., Strickberger S., Morady F.: *Differentiation of atrial and pulmonary vein potentials recorded circumferentially within pulmonary veins*. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13: 118-123

121. Tamborero D., Mont L., Nava S., Caralt T.M., Molina I., Scalise A., Perea R.J., Bartholomay E., Berruezo A., Matiello M., Brugada J.: *Incidence of pulmonary vein stenosis in patients submitted to atrial fibrillation ablation: a comparison of selective segmental ostial ablation vs the circumferential pulmonary veins ablation*. J Interventional Cardiac Electrophysiology 2005; 14: 21-25
122. The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators *Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: An AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug*. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 20-29
123. Tritto M., De Ponti R., Salerno-Uriarte J., Spadacini G., Marazzi R., Moretti P., Lanzotti M.: *Adenosine restores atrio-venous conduction after apparently successful ostial isolation of the pulmonary veins*. European Heart Journal 2004; 25: 2155-2163
124. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A., Kingma J.H., Kamp O., Kingma T., Said S.A., Darmanata J.I., Timmermans A.J., Tijssen J.G., Crijns H.J.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group: *A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent atrial fibrillation*. N Engl J Med 2002; 347: 1834-1840
125. Van Noord T., Tieleman R.G., Bosker H.A.: *Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension*. Europace 2004; 6: 343-350
126. Vasamreddy C.R., Lickfett L., Jayam V.K., Nasir K., Bradley D.J., Eldadah Z., Dickfeld T., Berger R., Calkins H.: *Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using irrigated-tip ablation catheter*. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 692-697
127. Ventura R., Weiss Ch., Willems S., Sturm N., Klemm H., Meinertz T.: *Atrial premature beats in patients with focal atrial fibrillation: incidence at baseline and impact of provocative maneuvers*. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 1467-1473
128. Waktare J.E.P., Hnatkova K., Sopher M., Murgatroyd F., Guo X., Camm A.J., Malik M.: *The role of atrial ectopics in initiating paroxysmal atrial fibrillation*. Eur Heart J 2001; 22: 333-339
129. Waldo A.L.: *Mechanisms of atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14 (suppl): S267-274
130. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A., Bhargava M., Saliba W., Bash D., Schweikert R., Brachmann J., Gunther J., Gutleben K., Pisano E., Potenza D., Fanelli R., Raviele A., Themistoclakis S., Rossillo A., Bonso A., Natale A: *Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial*. JAMA 2005; 293: 2634-2640
131. Weerasooriya R., Jais P., Scavee C., Macle L., Shah D., Arentz T., Salerno J., Raybaud F., Choi K.J., Hocini M., Clementy J., Haissaguerre M.: *Dissociated pulmonary vein arrhythmia: incidence and characteristics*. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 1173-1179

132. Wijffels M., Kirchhof Ch., Dorland R., Allessie M.A.: *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats.* Circulation 1995; 92: 1954-1968
133. Willems S., Weiss C., Risius T., Rostock T., Hoffmann M., Ventura R., Meinertz T.: *Dissociated activity and pulmonary vein fibrillation following functional disconnection: impact for the arrhythmogenesis of focal atrial fibrillation.* Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 1363-1370
134. Williamson B.D., Man K.C., Daoud E., Niebauer M., Strickberger S.A., Morady F.: *Radio-frequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation.* N Engl J Med 1994; 331: 910-917
135. Wilson J.S., Podrid P.J.: *Side effects from amiodarone.* Am Heart J 1991; 121: 158-171
136. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P., Domanski M.J., Rosenberg Y., Schron E.B., Kellen J.C., Greene H.L., Mickel M.C., Dalquist J.E., Corley S.D.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: *Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med 2002; 347: 1825-1833
137. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P., Domanski M.J., Rosenberg Y., Schron E.B., Kellen J.C., Greene H.L., Mickel M.C., Dalquist J.E., Corley S.D.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med 2002; 347: 1825-1833
138. Zaremski D.G., Nolan P.E., Slack M.K., Caruso A.C.: *Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide.* Arch Intern Med 1995; 155: 1885-1891