



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΗΝ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ  
ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΜΟΝΙΜΟΥ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι. ΚΥΡΛΑΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**

**Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΗΝ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ  
ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΜΟΝΙΜΟΥ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι. ΚΥΡΛΑΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».





**Σελίδα έγκρισης από τη Σχολή**

**Ημερομηνία αίτησης του κου Κύρλα Κωνσταντίνου: 8-7-2013**

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 759<sup>α</sup>/14-2-2014**

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων:

Κοραντζόπουλος Παναγιώτης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος: 17-3-2014**

«Μελέτη κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων στην κλινική εμφάνιση και πρόγνωση ασθενών που υποβάλλονται σε εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη»

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 955<sup>α</sup>/2-2-2021**

1. Γουδέβενος Ιωάννης, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κατσούρας Χρήστος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Κοραντζόπουλος Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Λυμπερόπουλος Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Νάκα Αικατερίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 24-02-2021**

**Ιωάννινα 7-4-2021**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Άννα Μπατιστάτου**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



**Η Γραμματέας του Τμήματος**

**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**

*Στον πατέρα μου που με έμαθε να πετάω την σαΐτα των ονείρων*



*Στον Παναγιώτη Κοραντζόπουλο που υπήρξε ο ακρογωνιαίος λίθος  
αυτής της προσπάθειας*



*Στον Γιάννη Νόβα που μου φύτεψε το σπόρο της κλινικής αρρυθμιολογίας*







## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι ασθενείς που υπόκεινται σε εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη αποτελούν έναν ειδικό πληθυσμό που παρουσιάζει αυξητική τάση τα τελευταία έτη και στην χώρα μας για μια σειρά από λόγους όπως η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Ταυτόχρονα όμως, οι ασθενείς αυτοί αποτελούν και μια ετερόκλητη ομάδα ως προς τις αιτίες και τις παθοφυσιολογικές οδούς που τελικά όλες τους καταλήγουν στην εκδήλωση της βραδυαρρυθμίας.

Το να μπορεί ένας κλινικός γιατρός με απλές καθημερινές ηλεκτροκαρδιογραφικές και εργαστηριακές παραμέτρους να προβλέπει κλινικές εκδηλώσεις αλλά και να εκτιμά την τελική έκβαση αυτών των ασθενών αποτελεί σίγουρα πολύτιμη πληροφορία και γι' αυτό η επίτευξη ενός τέτοιου στόχου είναι σίγουρα μεγάλη πρόκληση για τον κάθε ερευνητή. Η βασική ιδέα της παρούσας μελέτης ήταν ακριβώς αυτή. Με απλές ηλεκτροκαρδιογραφικές μετρήσεις, με μετρήσεις των βηματοδοτικών καλωδίων και εργαστηριακούς δείκτες ρουτίνας να μπορούμε να προβλέπουμε κλινικές εκδηλώσεις αλλά και την πρόγνωση των ασθενών αυτής της πληθυσμιακής ομάδας.

Η παραπάνω ιδέα αλλά και ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης ανήκουν αποκλειστικά στον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Παναγιώτη Κοραντζόπουλο, επιβλέποντα της παρούσας διατριβής. Ο κ. Κοραντζόπουλος σε αυτή την προσπάθεια ξέφυγε κυριολεκτικά από τα στενά όρια του επιβλέποντα μιας και ο ρόλος του υπήρξε καταλυτικός σε όλη την διαδρομή και ειδικά στις δύσκολες καμπές της, που κυριαρχούσε η τάση για υποχώρηση και το αίσθημα απογοήτευσης. Νομίζω πως η ορμητικότητα που τον χαρακτηρίζει ως άνθρωπο, αποτέλεσε τον βασικό καταλύτη για την υλοποίηση αυτής της διατριβής αλλά και γενικότερο παράδειγμα προς μίμηση σε εμένα, για το πώς θα πρέπει να στεκόμαστε απέναντι σε δυσκολίες και εμπόδια.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Μιχάλη Λάμπρο, μέλος της τριμελούς επιτροπής ο οποίος ενθάρρυνε αυτή την προσπάθεια και της προσέδωσε μια σπουδαιότητα με τη συμμετοχή του. Στον κ. Μιχάλη οφείλω ένα επιπλέον ευχαριστώ διότι η σπάνια ιατρική του σκέψη αποτέλεσε διαχρονικά

για εμένα ένα στέρεο σανίδι πάνω στο οποίο μπορούσα με ασφάλεια να ακουμπήσω και με μεγαλύτερη σιγουριά να περπατήσω το δύσβατο δρόμο της διάγνωσης.

Τέλος, αποτελεί ξεχωριστή τιμή για εμένα που ένα εκ των μελών της τριμελούς επιτροπής είναι ο Καθηγητής Καρδιολογίας κ. Γουδέβενος Ιωάννης. Το γεγονός ότι ο κ. Γουδέβενος αποδέχτηκε να συμμετάσχει στην τριμελή επιτροπή με επιφόρτισε με το καθήκον να φέρω πάση θυσία σε πέρας αυτή την προσπάθεια . Με συγκίνηση θυμάμαι τη περίοδο της ειδικότητας μου στο Π.Γ.Ν.Ι. που ο κ. Γουδέβενος εκτός από διευθυντής της Καρδιολογικής κλινικής αλλά και δάσκαλός μας στην τέχνη της Ιατρικής υπήρξε ταυτόχρονα ο πιο «ανθρώπινος άνθρωπος» ειδικά με εμάς τους ειδικευόμενους ιατρούς, γεγονός μας έκανε να νιώθουμε το Καρδιολογικό τμήμα σπίτι μας.

Κωνσταντίνος Κύρλας

Ιανουάριος 2021

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πρόλογος.....	1
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
1. Εισαγωγή.....	8
2. Νόσος φλεβοκόμβου.....	9
2.1 Νόσος φλεβοκόμβου- Αιτιολογία και παθοφυσιολογία.....	10
2.1.1 Εκφυλιστική ίνωση.....	11
2.1.2 Νόσος φλεβοκόμβου σε νεαρούς ασθενείς.....	13
2.1.3 Κολπικές μυοκαρδιοπάθειες.....	13
2.1.4 Λοιμώδεις νόσοι.....	14
2.2 Ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις της νόσου φλεβοκόμβου.....	15
2.3 Ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας.....	20
2.4 Κλινικές εκδηλώσεις της νόσου φλεβοκόμβου.....	22
2.5 Διάγνωση της νόσου φλεβοκόμβου.....	23
2.6 Φυσική εξέλιξη της νόσου φλεβοκόμβου.....	23
2.7 Ενδείξεις βηματοδότησης στην νόσο φλεβοκόμβου.....	24
2.8 Βηματοδότηση και επιβίωση στη νόσο φλεβοκόμβου.....	25
2.9 Βηματοδότηση και κολπική μαρμαρυγή στη νόσο φλεβοκόμβου.....	26
2.10 Ανίχνευση της κολπικής μαρμαρυγής από συσκευές καρδιακού ρυθμού.....	27
2.11 Βηματοδότηση και αγγειακάεγκεφαλικά επεισόδια στην νόσο φλεβοκόμβου.....	27
2.12 Βηματοδότηση και καρδιακή ανεπάρδεια στη νόσο φλεβοκόμβου.....	28
2.13 Βηματοδότηση και ποιότητα ζωής στη νόσο φλεβοκόμβου.....	28
2.14 Πιθανές επιβλαβείς επιπτώσεις της κοιλιακής βηματοδότησης στη νόσο φλεβοκόμβου.....	29
2.15 Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και κολπικές ταχυαρρυθμίες.....	29

2.15.1	Σύνδρομο τάχυ-βράδυ.....	32
2.15.2	Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στο σύνδρομο τάχυ-βράδυ.....	33
2.15.3	Βηματοδότηση ως θεραπεία στο σύνδρομο τάχυ-βράδυ.....	35
2.15.4	Κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής ως θεραπευτική προσέγγιση στο σύνδρομο τάχυ-βράδυ.....	37
3.	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.....	40
3.1	Ανατομία κολποκοιλιακού κόμβου.....	41
3.2	Ανατομία δεματίου His.....	41
3.3	Διάγνωση διαταραχών κολποκοιλιακής αγωγημότητας.....	42
3.3.1	Ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	42
3.3.2	Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη.....	46
3.4	Ταξινόμηση, επιδημιολογία και πρόγνωση των διαταραχών της κολποκοιλιακής αγωγής.....	46
3.4.1	Πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός.....	46
3.4.2	Δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός.....	47
3.4.3	Πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός.....	48
3.4.4	Παροξυσμικός κολποκοιλιακός αποκλεισμός.....	49
3.4.5	Συγγενής πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός.....	49
3.4.6	Ενδείξεις βηματοδότησης στις διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής.....	50
3.4.7	Ενδείξεις βηματοδότησης στον αποκλεισμό σκελών του His.....	51
4.	ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΗ ΣΥΣΚΟΠΗ.....	52
4.1	Επιδημιολογία.....	52
4.2	Θεραπεία.....	53
4.2.1	Συντηρητική αντιμετώπιση.....	53
4.2.2	Φαρμακευτική αντιμετώπιση, εμφύτευση βηματοδότη.....	53

4.3 Σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτηδικού κόλπου.....	53
4.3.1 Διάγνωση-Θεραπεία.....	54
5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	55
5.1 Εισαγωγή.....	55
5.2 Δείκτες μέτρησης κολπικής τοιχωματικής τάσης.....	56
5.3 Τροπονίνη.....	56
5.4 Δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας.....	57
5.5 Δείκτες πηκτικότητας.....	58
5.6 Ασβέστωση στεφανιαίων αρτηριών.....	59
5.7 Ασβέστωση μιτροειδικού δακτυλίου.....	60
5.8 Σφυροβρχιόνιος δείκτης.....	60
5.9 Ηλεκτροκαρδιογραφικά επάρματα Pκαι PR διαστήματα.....	61
6. ΤΡΕΧΟΝΤΑ ΣΚΟΡ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	62
7. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ.....	63
8. Η ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	65
8.1 Αντιφλεγμονώδεις παρεμβάσεις στην κολπική μαρμαρυγή.....	67
8.2 Δείκτες φλεγμονής και κολπική μαρμαρυγή.....	68
9. ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	69
9.1 Δείκτες οξειδωτικού stress και κολπική μαρμαρυγή.....	71
9.2 Αντιοξειδωτικές παρεμβάσεις στην κολπική μαρμαρυγή.....	72
10 ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΘΕΙ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΜΕΛΕΤΗΘΕΙ ΕΠΑΡΚΩΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΟΝΙΜΟ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ.....	73

## B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

11. ΠΡΩΤΗ ΜΕΛΕΤΗ-ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ.....	75
11.1 Πληθυσμός μελέτης.....	75
11.2 Ερευνητικό πρωτόκολλο μελέτης.....	76
11.3 Στατιστικές μέθοδοι.....	77
11.4 Αποτελέσματα.....	78
11.5 Συζήτηση.....	81
11.6 Συμπεράσματα.....	85
12 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΔΙΕΣΤΙΑΚΟΥ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ.....	86
12.1 Σκοπός.....	86
12.2 Πληθυσμός μελέτης.....	87
12.3 Πρωτόκολλο μελέτης.....	88
12.4 Στατιστικές μέθοδοι.....	89
12.5 Αποτελέσματα.....	89
12.6 Συζήτηση.....	97
12.7 Συμπεράσματα.....	102
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	104
ABSTRACT.....	107
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	110

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι εμφυτεύσεις μόνιμων βηματοδοτών αυξάνονται συνεχώς τα τελευταία χρόνια κυρίως εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού, της επέκτασης των ενδείξεων εμφύτευσης και της βελτίωσης της αντιμετώπισης διαφόρων καρδιαγγειακών νόσων [1-3]. Κύριες αιτίες που οδηγούν στην εμφύτευση διεστιακών βηματοδοτών είναι το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και οι προχωρημένου βαθμού κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί [1-3]. Στους ηλικιωμένους ασθενείς οι δύο προαναφερθείσες οντότητες μπορεί να συνυπάρχουν σε κάποια στιγμή της ζωής τους ενώ σε σημαντικό αριθμό ασθενών με νόσο φλεβοκόμβου που υποβάλλονται σε εμφύτευση βηματοδότη εμφανίζεται υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός σε απώτερο στάδιο [4]. Επίσης, οι ασθενείς με μόνιμο βηματοδότη εμφανίζουν συχνά επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), ενώ η νόσος φλεβοκόμβου σχετίζεται σαφώς με κολπική αναδιαμόρφωση (δομικές και ηλεκτροφυσιολογικές κολπικές αλλοιώσεις) και εμφάνιση κολπικών αρρυθμιών συμπεριλαμβανομένου του σύνδρομο 'τάχυ-βράδυ' [5,6]. Τα δεδομένα για την εμφάνιση ΚΜ σε περιπτώσεις προχωρημένου κολποκοιλιακού αποκλεισμού είναι ελλιπή και αφορούν κυρίως τις επιπτώσεις του τρόπου της υποκείμενης κολποκοιλιακής βηματοδότησης, αφού αυξημένο ποσοστό μόνιμης κοιλιακής βηματοδότησης αυξάνει την επίπτωση ΚΜ [7-10]. Πάντως, ακόμα και σε ασθενείς που δεν έχουν προηγούμενο ιστορικό ΚΜ, κατά την τακτική παρακολούθηση των μόνιμων βηματοδοτών εμφανίζονται επεισόδια κολπικών ταχυαρρυθμιών κυρίως σε υποκείμενη νόσο φλεβοκόμβου και σπανιότερα σε περιπτώσεις κολποκοιλιακού αποκλεισμού [11]. Πρέπει να τονισθεί ότι οι σύγχρονοι βηματοδότες αποτελούν ισχυρά διαγνωστικά εργαλεία όσον αφορά την ανίχνευση αρρυθμιών έχοντας δυνατότητα συνεχούς καταγραφής του υποκείμενου καρδιακού ρυθμού και αποθήκευσης επεισοδίων ταχυαρρυθμιών με δυνατότητα περαιτέρω ανάλυσης χρησιμοποιώντας τα ενδοκοιλοτικά ηλεκτρογράμματα [12]. Συγκεκριμένα, η ανάλυση των ηλεκτρογραμμάτων των επεισοδίων υψηλής κολπικής συχνότητας (atrialhighrateepisodes-AHRE) μπορεί να οδηγήσει στην ανίχνευση κλινικής ΚΜ που τις περισσότερες είναι ασυμπτωματική [12,13]. Βέβαια υπάρχουν μερικές διχογνωμίες για το αν τα επεισόδια AHRE από τις εμφυτεύσιμες συσκευές

αντιστοιχούν όλα σε κλινική ΚΜ, γι'αυτό άλλωστε και οι τελευταίες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την ΚΜ τονίζουν την εντατικοποίηση της προσπάθειας ηλεκτροκαρδιογραφικής ανίχνευσης ΚΜ σε τέτοιες περιπτώσεις [12-14]. Πάντως η ανίχνευση επεισοδίων ΑΗΡΕ κατά την παρακολούθηση των μόνιμων βηματοδοτών αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας και ίσως να έχει σημαντικές κλινικές συνέπειες όσον αφορά την εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και γενικότερα την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών [15]. Μέχρι να διευκρινισθεί οριστικά αυτή η δυνατότητα των διαγνωστικών δυνατοτήτων των συσκευών μόνιμης βηματοδότησης πρέπει να στηριζόμαστε στο σαφές ιστορικό ΚΜ και στα ηλεκτροκαρδιογραφικά καταγεγραμμένα επεισόδια της συγκεκριμένης αρρυθμίας [14,16].

## **2. ΝΟΣΟΣ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ**

Η νόσος φλεβοκόμβου ή σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου αποτελεί μια από τις συχνότερες ενδείξεις μόνιμης καρδιακής βηματοδότησης και αυξάνεται εκθετικά με την αύξηση της ηλικίας. Αυτή η ετερογενής κλινική οντότητα περιλαμβάνει διαταραχές του καρδιακού ρυθμού που μπορεί να οδηγήσουν σε συγκοπή, εύκολη κόπωση, ανεπαρκή απάντηση της καρδιακής συχνότητας στην άσκηση και στο stress (χρονότροπη ανεπάρκεια) αλλά και σε μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα [17,18]. Περίπου ένας στους 600 καρδιολογικούς ασθενείς άνω των 65 ετών πάσχει από αυτή την νόσο, ενώ η επίπτωση της στον γενικό πληθυσμό ηλικίας άνω των 45 ετών είναι 0,8 ανά 1.000 άτομα και αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας ενώ συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι η ίδια και στα δύο φύλα [18]. Η επίπτωση της νόσου φαίνεται να έχει θετική συσχέτιση με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, με συνυπάρχουσα υπέρταση ή/και άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα, με διευρυμένο QRS σύμπλεγμα, με RBBB, με χαμηλή καρδιακή συχνότητα και υψηλές τιμές Β-τύπου νατριοδιουρητικού πεπτιδίου [17-19].

## 2.1 ΝΟΣΟΣ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ - ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι διάφορες μορφές πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς νόσου φλεβοκόμβου παρατίθενται στον Πίνακα που ακολουθεί. Η νόσος φλεβοκόμβου είναι περισσότερο ένα φάσμα διαταραχών παρά μίας συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα αφού διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οδηγούν σε ένα πολύ παρόμοιο νοσολογικό φαινότυπο.

<b>ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ</b>	
<b>ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΝΟΣΟΣ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ</b>	<b>ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΝΟΣΟΣ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΕ ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΑ ΑΙΤΙΑ</b>
<p><b>ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΓΗΡΑΣ</li> <li>• ΚΟΛΠΙΚΗ ΤΑΧΥΑΡΡΥΘΜΙΑ</li> <li>• ΧΡΟΝΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΑ</li> </ul> <p><b>ΓΕΝΕΤΙΚΑ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΑΡΡΥΘΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΕ SCN5A, HCN4, ΚΑΛΣΕΚΟΥΕΣΤΡΙΝΗ, ΡΥΑΝΟΔΙΝΗ</li> </ul> <p><b>ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ</li> <li>• ΝΟΣΟΙ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ</li> <li>• ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ</li> <li>• ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ</li> <li>• ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΜΥΙΚΕΣ ΔΥΣΤΡΟΦΙΕΣ</li> <li>• ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ</li> <li>• ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ</li> <li>• ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</li> <li>• ΥΠΕΡΤΑΣΗ</li> <li>• ΔΙΑΒΗΤΗΣ</li> <li>• ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ</li> <li>• ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ</li> </ul> <p><b>ΛΟΙΜΩΔΗ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΡΕΥΜΑΤΙΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ</li> <li>• ΝΟΣΟΣ CHAGAS</li> <li>• ΔΙΦΘΕΡΙΤΙΔΑ</li> </ul>	<p><b>ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ</li> <li>• ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ</li> <li>• ΥΠΟΘΕΡΜΙΑ</li> <li>• ΥΠΟΞΙΑ</li> <li>• ΟΞΕΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΑ</li> </ul> <p><b>ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ ( CLASS I ΚΑΙ III )</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Β-BLOCKERS</li> <li>• ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ( ΜΗ ΔΙΥΔΡΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ )</li> <li>• ΔΑΚΤΥΛΙΤΙΔΑ</li> <li>• ΣΙΜΕΤΙΔΙΝΗ</li> <li>• ΚΛΟΝΙΔΙΝΗ, ΜΕΘΥΛΑΝΤΟΠΑ, ΡΕΣΕΡΠΙΝΗ</li> <li>• ΛΙΘΙΟ, ΦΑΙΝΟΔΕΙΑΖΙΝΗ, ΑΜΙΤΡΙΠΤΥΛΙΝΗ</li> </ul> <p><b>ΕΞΩΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΝΟΣΟΙ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ</li> <li>• ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ</li> </ul>

### 2.1.1 Εκφυλιστική ίνωση

Η γήρανση προκαλεί τόσο μείωση της ενδογενούς καρδιακής συχνότητας όσο και την αύξηση του χρόνου αγωγής του φλεβόκομβου [20]. Η τελευταία διαταραχή θα μπορούσε να εξηγηθεί καλύτερα με την κολπική αναδιαμόρφωση, κυρίως στην περιοχή γύρω από την *crista terminalis*, που έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της αγωγιμότητας καθώς επίσης την απώλεια δυναμικών και την προφανή μείωση των εφεδρειών του φλεβόκομβου [21]. Πράγματι, οι προηγούμενες πειραματικές[22] αλλά και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η γήρανση σχετίζεται με σημαντική αύξηση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου και κατ' επέκταση με παράταση του χρόνου αγωγιμότητας, πράγμα που εκφράζεται με την εμφάνιση χαμηλών και διπλών δυναμικών (*double potentials*) σχετιζόμενα με την προχωρημένη ηλικία καθώς και την ανάπτυξη διάμεσης ίνωσης.

Επιπλέον, σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιά και χωρίς προηγούμενο ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, η ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση του δεξιού και αριστερού κόλπου έδειξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και αριστερού κολπικού μήκους κύματος (*wave length*), γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τις σχετιζόμενες με την ηλικία τροποποιήσεις του κολπικού υποστρώματος και την αύξηση του επιπολασμού της AF [23]. Επομένως, η συσχέτιση μεταξύ της νόσου του φλεβοκόμβου και των κολπικών ταχυαρρυθμιών που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της γήρανσης ενισχύει την υπόθεση ότι αυτές οι δύο οντότητες μοιράζονται αρκετές παθοφυσιολογικές πτυχές τους και η διάμεση κολπική ίνωση πιθανά να τις συνδέει. Ήδη από το 1954, παρατηρήθηκε για πρώτη φορά ότι η γήρανση σχετίζεται με ίνωση στην περιοχή του φλεβοκόμβου [24]. Ωστόσο, η ίνωση δεν μπορεί να εξηγήσει όλες τις περιπτώσεις της νόσου του φλεβοκόμβου. Παρόλο που οι μορφολογικές μελέτες στη δεκαετία του 1970 αποκάλυψαν ότι οι περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με νόσο φλεβοκόμβου συνδέονταν με ίνωση φλεβόκομβου, οι ίδιες μελέτες έδειξαν ότι άλλοι ασθενείς με την ίδια κλινική εκδήλωση είχαν ιστολογικά φυσιολογικό φλεβόκομβο [25,26]. Σε πειραματικές

μελέτες, η εκτεταμένη ηλεκτρική αναδιαμόρφωση με απώλεια της κοννεξίνης 43 [27], η σχετιζόμενη με την ηλικία τροποποιημένη έκφραση των διαύλων ιόντων και των γονιδίων clock στον φλεβοκόμβο [28], καθώς και η μειωμένη έκφραση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για το κολλαγόνο και την ελασίνη [29] σχετίζονται με την εκδήλωση της νόσου του φλεβοκόμβου. Ως εκ τούτου, η γήρανση σχετίζεται τόσο με τη δομική όσο και με τη μοριακή αναμόρφωση ενώ η αιτία του συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου στους ηλικιωμένους είναι πιθανό να είναι πολύπλοκη και ετερογενής.

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, οι δομικές αλλαγές στους κόλπους που οδηγούν στη νόσο φλεβοκόμβου προδιαθέτουν επίσης στην ανάπτυξη κολπικών αρρυθμιών. Ωστόσο, η κολπική μαρμαρυγή αυτή καθαυτή θα μπορούσε επίσης να προκαλέσει νόσο φλεβοκόμβου. Σε πειραματικό μοντέλο σκύλων, η χρόνια κολπική μαρμαρυγή που προκαλείται από βηματοδότηση προκαλεί νόσο φλεβοκόμβου και μια αναστρέψιμη ηλεκτρική αναδιαμόρφωση με παράταση χρόνου κολπικής αγωγιμότητας και μείωση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου, γεγονός που ευνοεί τη διαιώνιση της κολπικής μαρμαρυγής [30]. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ηλεκτρική καρδιοανάταξη μακράς διάρκειας εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής, παρατηρείται καταστολή της φλεβοκομβικής λειτουργίας που είναι ανεξάρτητη από το αυτόνομο σύστημα και ανανήπτει μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, υποδηλώνοντας ότι η κολπική μαρμαρυγή αναδιαμορφώνει τον φλεβοκόμβο [31]. Πρόσφατα, σε πειραματικό μοντέλο σκύλων αποδείχτηκε ότι οι κολπικές ταχυαρρυθμίες μειώνουν την έκφραση του διαύλων ιόντων στον φλεβοκόμβο, ιδιαίτερα την βηματοδοτική υποομάδα  $I(f)$ , πράγμα που πιθανά να συμβάλλει στην επιδείνωση της νόσου φλεβοκόμβου όταν ταυτόχρονα παρουσιάζεται και κολπική μαρμαρυγή [32]. Αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν την παθοφυσιολογική αμφίδρομη σχέση μεταξύ νόσου φλεβοκόμβου και κολπικών ταχυαρρυθμιών.

Παρόλο που η οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου συγκαταλέγεται (βλ. Πίνακα) μεταξύ των αιτιών της αναστρέψιμης νόσου φλεβοκόμβου [33], το αν η χρόνια ισχαιμία είναι αιτία συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα. Στην πραγματικότητα, δεδομένα από μορφολογικές μελέτες που στο

παρελθόν διερεύνησαν το ρόλο της χρόνιας ισχαιμίας στη λειτουργία του φλεβοκόμβου έδειξαν μικτά αποτελέσματα [34] και ως εκ τούτου οριστικό συμπέρασμα δεν μπορεί να ληφθεί.

### **2.1.2 Νόσος φλεβοκόμβου σε νεαρούς ασθενείς**

Η νόσος φλεβοκόμβου μπορεί να παρατηρηθεί και στις πρώτες δεκαετίες της ζωής. Αυτή η πρώιμη εκδήλωση μπορεί να σχετίζεται είτε με βλάβη του φλεβοκόμβου από τραυματισμό του κατά την διάρκεια χειρουργικής επέμβασης καρδιάς στα πλαίσια διόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών ή μπορεί να εμφανιστεί χωρίς να υπάρχει κάποια σαφή δομική νόσος [35,36]. Σε αυτή την τελευταία ομάδα ασθενών, σχεδόν πάντα υπάρχει υποψία γενετικής ανωμαλίας ή προδιάθεσης. Πράγματι υπάρχουν πολλές γονιδιακές μεταλλάξεις της αντλίας ιόντων νατρίου SCN5A που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και συνδέονται με νόσο φλεβοκόμβου, με κολπική μαρμαρυγή στο πλαίσιο του συνδρόμου Brugada, με σύνδρομο μακρού QT τύπου 3 και σύνδρομο που σχετίζονται με νόσους της καρδιακής αγωγής [37,38]. Μεταλλάξεις στο γονίδιο HCN4 έχουν επίσης εντοπιστεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο φλεβοκόμβου [39] και σε άτομα με συνδυασμό ήπιας φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας, κολπικής μαρμαρυγής και επίκτητου συνδρόμου μακρού QT, απουσία δομικής καρδιοπάθειας [40]. Τέλος, οι μεταλλάξεις και στα δύο γονίδια της καλσεκουεστρίνης (CASQ 2) και της ρυανοδίνης (RYR2) θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μορφές κατεχολαμινεργικής πολυμορφικής κοιλιακής ταχυκαρδίας που σχετίζεται με μια σημαντικά χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, κυρίως λόγω δυσλειτουργίας του ενδοπλασματικού δικτύου στον φλεβοκόμβο [41,42]. Αυτές οι γενετικές διαταραχές συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου που σχετίζονται με την εμφάνιση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών.

### 2.1.3 Κολπικές μυοκαρδιοπάθειες

Σε μερικούς ασθενείς, αρκετές καρδιαγγειακές και μη καρδιαγγειακές καταστάσεις μπορούν να επηρεάσουν το κολπικό μυοκάρδιο περισσότερο από το κοιλιακό οδηγώντας σε κολπική μυοκαρδιοπάθεια που συνδέεται με νόσο του φλεβοκόμβου [43]. Πολλές νοσολογικές οντότητες (βλ. Πίνακα 1) μπορούν να προκαλέσουν αλλοιώσεις στους κόλπους οι οποίες μπορούν να εκφραστούν ως πρωτοπαθείς μυοκαρδιακές μεταβολές, ίνωση, διήθηση μη-κολλαγονική, ή και όλα μαζί.

Η ινωτική κολπική μυοκαρδιοπάθεια και οι μυϊκές δυστροφίες αξίζει να εξετασθούν ιδιαίτερα από το ετερογενές φάσμα των κολπικών μυοκαρδιοπαθειών. Το πρώτο, προσφάτως ταξινομήθηκε ως διακριτή νοσολογική οντότητα σε ασθενείς με φυσιολογικών διαστάσεων κόλπους, χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή άλλη ανιχνεύσιμη δομική καρδιακή νόσο. Σε αυτούς τους ασθενείς οι κολπικές αρρυθμίες και η νόσος φλεβοκόμβου φαίνεται να σχετίζονται με την προοδευτική ινωτική εκφύλιση [44]. Οι μυϊκές δυστροφίες περιλαμβάνουν μια ομάδα κληρονομικών διαταραχών με τη συμμετοχή τόσο των σκελετικών μυών όσο και του μυοκαρδίου. Στη μυοτονική δυστροφία τύπου 1, στην Emery-Dreifuss και στη Limb-Girdle τύπου 1B μυϊκή δυστροφία, μπορεί να υπάρχει ειδική κολπική συμμετοχή που οδηγεί σε νόσο φλεβοκόμβου ή κολπικές αρρυθμίες [45-47].

### 2.1.4 Λοιμώδεις Νόσοι

Περίπου το 15% των ασθενών που παρουσιάζουν μυοκαρδίτιδα από διφτερίτιδα μπορεί να αναπτύξουν φλεβοκομβική βραδυκαρδία η οποία είναι μία από τις διαταραχές ρυθμού που συσχετίζεται με τη συγκεκριμένη νόσο και η οποία έχει σχετικά καλοήγη πρόγνωση σε σχέση με τις διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής και τις κοιλιακές αρρυθμίες [48]. Η μυοκαρδιοπάθεια Chagas συσχετίζεται με νόσο φλεβοκόμβου και συχνά απαιτείται η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη

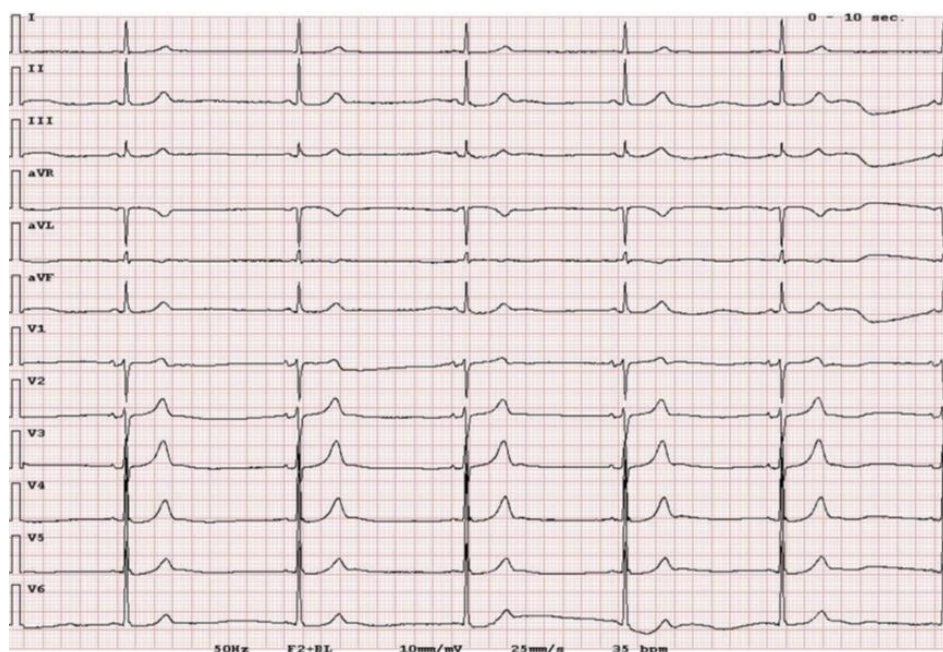


[49], ενώ αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

## 2.2 ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ

Σοβαρή συμπτωματική φλεβοκομβική βραδυκαρδία μπορεί να είναι να είναι η πρωταρχική ηλεκτροκαρδιογραφική εκδήλωση της δυσλειτουργίας του φλεβοκόμβου (Εικ.1). Σε αντίθεση με αυτό που συμβαίνει σε υγιή άτομα που παρουσιάζουν φλεβοκομβική βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια του ύπνου, λόγω εκσεσημασμένης παρασυμπαθητικοτονίας, η βραδυκαρδία στην νόσο του φλεβοκόμβου τυπικά εμφανίζεται κατά την διάρκεια της ημέρας σε άτομα που δεν λαμβάνουν βραδυαρρυθμικά φάρμακα. Συνήθως σε αυτούς τους ασθενείς, η καρδιακή συχνότητα δεν μεταβάλλεται καθόλου ή μεταβάλλεται ελάχιστα κατά την άσκηση (χρονότροπη ανεπάρκεια). Κατά συνέπεια, οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα όπως, ζάλη ή εύκολη κόπωση.

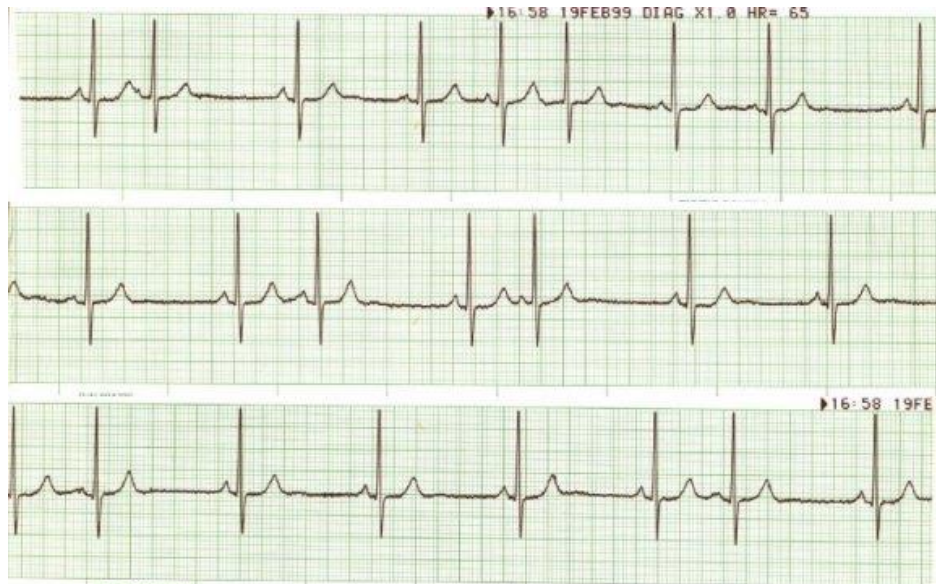
### ΕΙΚΟΝΑ 1



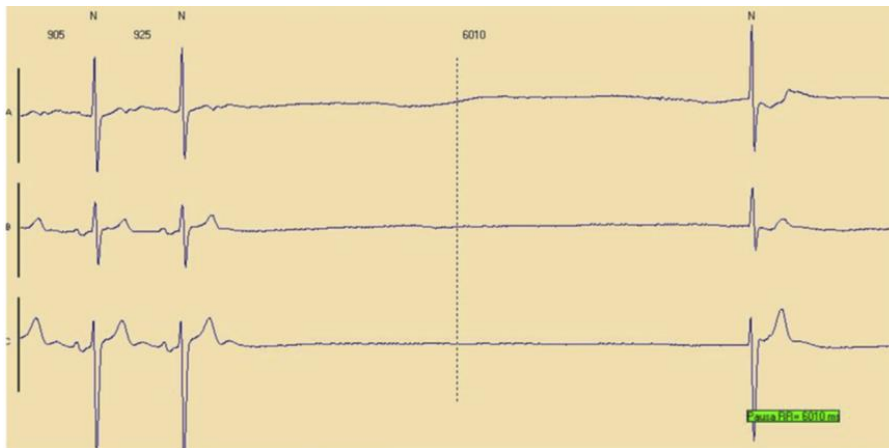


Επίσης, σε αυτούς τους ασθενείς, η βραδεία φλεβοκομβική συχνότητα ευνοεί την εμφάνιση έκτοπων κολπικών κέντρων με παρόμοια ή λίγο μεγαλύτερη συχνότητα από εκείνη του φλεβοκόμβου. Αποτέλεσμα αυτού είναι η εκδήλωση του "πλανώμενου βηματοδότη", φαινόμενο που μπορεί να εμφανιστεί και σε φυσιολογικά άτομα με εκσεσημασμένη βαγοτονία (Εικ. 2) και το οποίο μπορεί να εκφραστεί με κολπικά κύματα «Ρ» διαφορετικής μορφολογίας, διαφορετικά PR διαστήματα και συχνότητα από 43 μέχρι 50 ανά λεπτό.

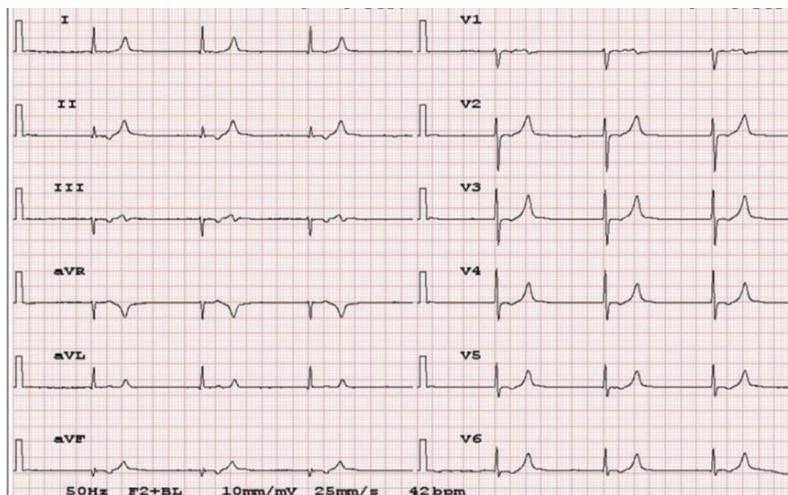
## ΕΙΚΟΝΑ 2



Σε κάποιες περιπτώσεις, η νόσος φλεβοκόμβου εκδηλώνεται ξαφνικά ως φλεβοκομβική παύση ή παρατεταμένη ασυστολία η οποία μπορεί να προκαλέσει συγκοπή ή να έχει ακόμα χειρότερες συνέπειες εάν λόγω δομικών ανωμαλιών δεν ενεργοποιηθεί κάποιος ρυθμός διαφυγής (Εικ.3).

**ΕΙΚΟΝΑ 3**

Επειδή η παύση προκαλείται από απώλεια του αυτοματισμού του φλεβοκόμβου, αυτός ο όρος χρησιμοποιείται αυστηρά όταν η φλεβοκομβική παύση δεν είναι πολλαπλάσια του βασικού P-P διαστήματος. Εάν λοιπόν, μια παρατεταμένη παύση οφείλεται σε τρίτου βαθμού φλεβοκομβολπικό αποκλεισμό είναι ακέραιο πολλαπλάσιο του βασικού P-P διαστήματος και τότε υπεύθυνη για την ασυστολία είναι η διαταραχή της κολπικής αγωγιμότητας και όχι κατ' ανάγκη ο φλεβοκόμβος. Μία παρατεταμένη απουσία της φλεβοκομβικής δραστηριότητας μπορεί να ευνοήσει την εμφάνιση ενός κομβικού ρυθμού διαφυγής και ικανοποιητική συχνότητα (Εικ. 4). Με τέτοιο καρδιογράφημα μπορεί να εμφανιστούν ασθενείς με πρόσφατη συγκοπή και εύκολη κόπωση.

**ΕΙΚΟΝΑ 4**

Ο ιστός στις παρυφές του φλεβοκόμβου έχει ιδιαίτερα κυτταρικά χαρακτηριστικά ενδιάμεσα με αυτά του κομβικού και του κοιλιακού μυοκαρδίου. Αυτή η σύνθετη δομή μπορεί να περιλαμβάνει περιοχές που η αγωγή διακόπτεται (conduction block) ή καθυστερεί λόγω ανατομικών ή λειτουργικών φαινομένων [50]. Στο ΗΚΓ οι φλεβοκομβοκοιλιακοί αποκλεισμοί μπορεί να είναι μια ακολουθία από άρρυθμα ή μακρά σε διάρκεια P-P διαστήματα με ίδια μορφολογία των P κυμάτων και φλεβοκομβικές παύσεις οι οποίες πολλές φορές είναι δύσκολο να ερμηνευτούν [19]. Σημειωτέο πως θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εξέταση της μορφολογίας του επάρματος P ώστε να μπορούμε να διακρίνουμε τον φλεβοκομβοκοιλιακό αποκλεισμό από τις έκτακτες κοιλιακές συστολές με μεγαλύτερο συζευκτικό διάστημα, φαινόμενο που μιμείται φλεβοκομβοκοιλιακό αποκλεισμό (Εικ. 5) [19].

#### ΕΙΝΟΝΑ 5



Όπως και στον κοιλιοκοιλιακό κόμβο, έτσι και στο φλεβοκομβοκοιλιακό επίπεδο υπάρχουν τρεις βαθμοί αποκλεισμού. Ο πρώτος βαθμός φλεβοκομβοκοιλιακού αποκλεισμού είναι απλά μια καθυστέρηση διάδοσης του φλεβοκομβικού ερεθίσματος στο κοιλιακό μυοκάρδιο με εμφανές το έπαρμα P. Όταν αυτή η καθυστέρηση είναι σε σταθερά χρονικά διαστήματα τότε δεν μπορεί να ανιχνευθεί στο ΗΚΓ παρά μόνο ως φλεβοκομβική βραδυκαρδία [19]. Κατά την

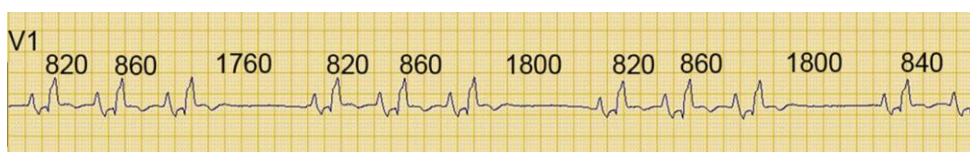
εμφάνιση του 2ου βαθμού φλεβοκομβοκολπικού αποκλεισμού η αλληλουχία των φλεβοκομβικών ερεθισμάτων μερικώς διακόπτεται με αποτέλεσμα με συνέπεια περιοδικά να μην καταγράφεται έπαρμα Ρ. Ο τρόπος με τον οποίο εκφράζεται η φλεβοκομβική καθυστέρηση πριν από τον αποκλεισμό εκφράζεται στο ΗΚΓ με ιδιαίτερο τρόπο που απαιτεί παρατεταμένη καταγραφή για να ερμηνευτεί σωστά. Στον 2ου βαθμού φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό τύπου 1 παρατηρείται φλεβοκομβική βραδυκαρδία με προοδευτική μικρή βράχυνση του ΡΡ διαστήματος πριν από την παύση η οποία είναι σαφώς μεγαλύτερη από το προηγούμενο ΡΡ διάστημα, αλλά όχι διπλάσια (Εικ. 6) [19].

#### ΕΙΚΟΝΑ 6



Αν αντίθετα, πριν από την παύση δεν παρατηρείται προοδευτική καθυστέρηση της φλεβοκομβικής αγωγής (τύπος 2) τα Ρ-Ρ διαστήματα πριν από την παύση είναι σταθερά και η παύση είναι η διπλάσια του βασικού Ρ-Ρ διαστήματος (Εικ. 7) [19].

#### ΕΙΚΟΝΑ 7

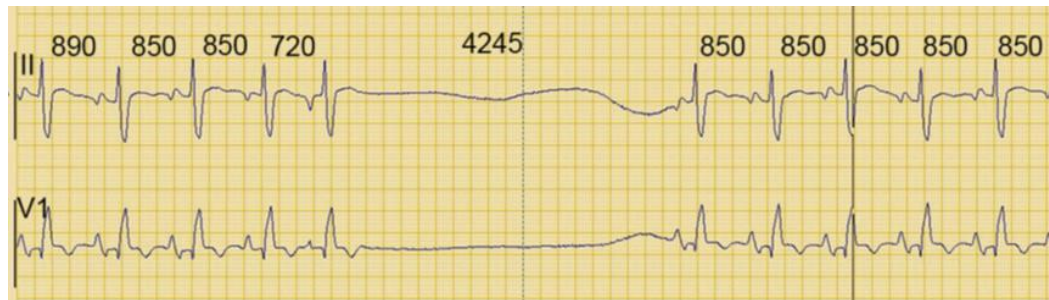


Όταν ο αποκλεισμός είναι τύπου 2:1 στο ΗΚΓ έχουμε εναλλάξ βραχύτερα και μακρύτερα Ρ-Ρ διαστήματα όπου τα μακρύτερα έχουν το διπλάσιο διάστημα. Τέλος,



στον 3ου βαθμού φλεβοκομβολπικό αποκλεισμό, πολλαπλά φλεβοκομβικάερεθίσματα αποκλείονται με συνέπεια να ξεκινάν αιφνιδίως μεγάλες παύσεις πολλαπλάσιες του βασικού P-P κύκλου (Εικ. 8) [19].

### ΕΙΚΟΝΑ 8

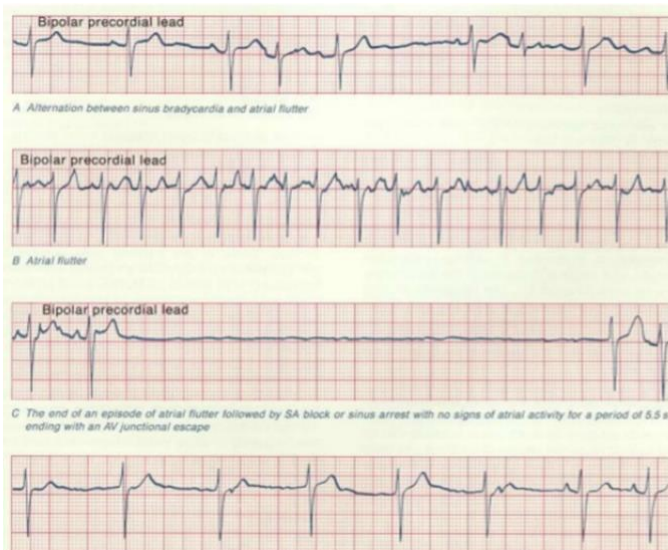


### 2.3 ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΒΡΑΔΥΚΑΡΔΙΑΣ-ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑΣ

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις και οι δομικές και ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στη νόσο φλεβοκόμβου ανευρίσκονται επίσης και στο κοιλιακό μυοκάρδιο δημιουργώντας έτσι το αρρυθμιολογικό υπόστρωμα που οδηγεί στην ανάπτυξη κοιλιακών αρρυθμιών. Από τις υπερκοιλιακές αρρυθμίες η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι αυτή που συναντάμε πιο συχνά εμφανιζόμενη μέχρι και στο 68% των ασθενών που υποβάλλονται σε εμφύτευση DDDR βηματοδότη λόγω νόσου του φλεβοκόμβου [51]. Αρκετά δεδομένα δείχνουν ότι η συσχέτιση της νόσου φλεβοκόμβου με τις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες όχι μόνο δεν είναι τυχαία αλλά είναι επίσης αμοιβαία επιβλαβής με ισχυρό κλινικό αντίκτυπο. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 9 την έναρξη της κοιλιακής μαρμαρυγής μπορεί να την πυροδοτήσει μια εκσεσημασμένη φλεβοκομβική βραδυκαρδία η οποία διευκολύνει την έκτοπη δραστηριότητα στο επίπεδο των πνευμονικών φλεβών [52].

**EΙΚΟΝΑ 9**

Από την άλλη μεριά, εάν η αιφνίδια έναρξη της κολπικής μαρμαρυγής με αυξημένη κοιλιακή ανταπόκριση δεν είναι καλά ανεκτή για τους ασθενείς, τα συμπτώματα που προκαλούνται από τον τερματισμό της αρρυθμίας είναι ακόμα χειρότερα, λόγω της παρατεταμένης παύσης η οποία οφείλεται σε καθυστερημένη ανάνηψη της φλεβοκομβικής λειτουργίας μετά την ταχεία υπερκέρραση (Εικ. 10).

**EΙΚΟΝΑ 10**

Στην πραγματικότητα, βραχείας διάρκειας κολπικές ταχυαρρυθμίες μπορούν να εναλλάσσονται με φλεβοκομβικό ρυθμό ακόμα και σε άτομα που δεν πάσχουν

από νόσο φλεβοκόμβου [53], αν και έχουν μεγαλύτερες επιπτώσεις όταν συνυπάρχει φλεβοκομβική δυσλειτουργία. Επίσης, ταυτόχρονη χρήση βραδυκαρδικών ή/και αντιαρρυθμικών φαρμάκων τα οποία χορηγούνται είτε για την μείωση του αρρυθμιολογικού φορτίου είτε για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας επιδεινώνουν τη νόσο φλεβοκόμβου. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε πάνω από το 70% των ασθενών με ταχυ-βράδυ σύνδρομο η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή δεν εξελίσσεται σε εμμένουσα ή μόνιμη [54] γι' αυτό και όσο περνάει η ηλικία και η φλεβοκομβική νόσος εξελίσσεται, οι ασθενείς είναι όλο και πιο εκτεθειμένοι στον κίνδυνο της συγκοπής λόγω της παρατεταμένης ασυστολίας που εμφανίζεται μετά την απότομη διακοπή της ταχυαρρυθμίας.

Σε κάποιους ασθενείς με ιστορικό καρδιοχειρουργικής επέμβασης η νόσος φλεβοκόμβου σχετίζεται με ουλές που προκαλούνται από τις χειρουργικές παρεμβάσεις στους κόλπους [55]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ταχυκαρδική φάση δεν εκφράζεται συνήθως με κολπική μαρμαρυγή αλλά με κολπικό πτερυγισμό ή εστιακή κολπική ταχυκαρδία. Ο έλεγχος της κοιλιακής συχνότητας σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πιο δύσκολος και απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκων με συνέπεια να ακολουθεί σοβαρή βραδυκαρδία όταν αποκαθίσταται φλεβοκομβικός ρυθμός.

#### **2.4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ**

Τα συμπτώματα των ασθενών περιλαμβάνουν ζάλη, εύκολη κόπωση, δύσπνοια προσπάθειας, προσυγκοπή και συγκοπή αλλά και ταχυκαρδίες κυρίως λόγω της κολπικών ταχυκαρδιών, κολπικής μαρμαρυγής ή υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών. Η συμπτωματολογία έχει συνήθως διαλείποντα χαρακτήρα μη σταθερής διάρκειας. Πολλοί ασθενείς με ηλεκτοκαρδιογραφικά ευρήματα νόσου φλεβοκόμβου μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί πιθανόν λόγω μειωμένης λειτουργικής κατάστασης. Επίσης, θρομβοεμβολικά επεισόδια μπορούν δευτερογενώς να συσχετιστούν με την νόσο. Τα

συγκοπτικά επεισόδια στη νόσο φλεβοκόμβου οφείλονται κυρίως σε εκσεσημασμένη βραδυκαρδία ή κοιλιακή ασυστολία.

## 2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ

Η διάγνωση της νόσου φλεβοκόμβου γίνεται κυρίως με μη επεμβατικές μεθόδους και σπανιότερα με επεμβατικές. Στις μη επεμβατικές συμπεριλαμβάνονται το ΗΚΓ, το Holter ρυθμού, η δοκιμασία κοπώσεως, ενώ στις επεμβατικές η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και η τοποθέτηση εμφυτεύσιμου ηλεκτροκαρδιογραφικού καταγραφέα (ILR). Τα ILRs αυξάνουν την πιθανότητα διάγνωσης βραδυκαρδίας/ παύσης ως αιτία συγκοπής σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου, γι' αυτό και αυτή η προσέγγιση θεωρείται ότι έχει μεγαλύτερη σχέση οφέλους-αποτελεσματικότητας σε σχέση με άλλες τις άλλες μη επεμβατικές στρατηγικές [56,57].

## 2.6 ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ

Η πορεία της νόσου είναι απρόβλεπτη. Μπορεί να υπάρχουν περίοδοι με συμπτωματική δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου οι οποίες να εναλλάσσονται με μεγάλης διάρκειας περιόδους φυσιολογικής φλεβοκομβικής λειτουργίας. Η νόσος φλεβοκόμβου έχει βραδεία εξέλιξη η οποία μπορεί να φτάσει και τα 10-15 έτη, ξεκινώντας από την ασυμπτωματική φάση μπορεί τελικά να καταλήξει στην πλήρη διακοπή της λειτουργίας του φλεβοκόμβου κατά την οποία εμφανίζονται έκτοποι ρυθμοί διαφυγής ή/και μόνιμη κολπική μαρμαρυγή. Οι Menozzi και συν. παρακολούθησαν 35 ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου για πάνω από 4 χρόνια[58]. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν μια μέση καρδιακή συχνότητα < 50/λεπτό και/ή διαλείποντα φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό. Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης η πλειοψηφία των ασθενών (57%) παρουσίασαν καρδιαγγειακό σύμβαμα. Συγκεκριμένα, το 23% υπέστη συγκοπή, το 17% καρδιακή ανεπάρκεια, το



11% μόνιμη κολπική μαρμαρυγή και το 6% παροξυσμική κολπική ταχυκαρδία [58]. Η συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν 35%, 49% και 63% τον 1<sup>ο</sup>, τον 2<sup>ο</sup> και τον 4<sup>ο</sup> χρόνο αντίστοιχα. Η μεγάλη ηλικία και η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες καρδιαγγειακών συμβαμάτων [58]. Η συχνότητα εμφάνισης συγκοπτικού επεισοδίου ήταν 16%, 31% και 31% στον 1<sup>ο</sup>, τον 2<sup>ο</sup>, και τον 4<sup>ο</sup> χρόνο αντίστοιχα. Παρόλο που ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου εμφανίζουν μεγαλύτερη θνησιμότητα από εκείνους που δεν έχουν, με την διόρθωση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου η θνησιμότητα εξισώνεται [59].

## 2.7 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ

Κλάση	Ενδείξεις
I	<p>Δυσλειτουργία φλεβοκόμβου με αποδεδειγμένη συμπτωματική βραδυκαρδία συμπεριλαμβανομένου και των φλεβοκομβοκολπικών παύσεων</p> <p>Συμπτωματική χρονότροπη ανεπάρκεια</p> <p>Συμπτωματική δευτερογενής φλεβοκομβική βραδυκαρδία οφειλόμενη σε φάρμακα (απαραίτητη φαρμακευτική αγωγή)</p>
IIa	<p>Δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου με συχνότητα &lt;40/λεπτό χωρίς καθαρή συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων και αποδεδειγμένης βραδυκαρδίας</p> <p>Ανεξήγητη συγκοπή και τεκμηριωμένη δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου</p>
IIb	Ήπια συμπτωματικός ασθενής με συχνότητα < 40bpm
III	<p>Δυσλειτουργία φλεβοκόμβου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς</p> <p>Δευτερογενής συμπτωματική βραδυκαρδία οφειλόμενη σε μη απαραίτητη φαρμακευτική αγωγή</p>

## 2.8 ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ

Μία μικρή προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη συγκρίνοντας την AAI βηματοδότηση με την VVI βηματοδότηση απέδειξε πως η πρώτη βελτιώνει την επιβίωση στην συμπτωματική βραδυκαρδία που οφείλεται σε νόσο φλεβοκόμβου [60]. Η ετήσια θνησιμότητα ήταν 3% στην ομάδα με την κοιλιακή βηματοδότηση ενώ στην ομάδα με την κοιλιακή βηματοδότηση έφτανε στο 6,4% [60]. Όμως, αυτά τα αποτελέσματα δεν επαληθεύτηκαν σε τρεις μεγάλες κλινικές μελέτες που ακολούθησαν.

Η μελέτη PACE (Pacemaker Selection in the Elderly) τυχαιοποίησε 407 ασθενείς > 65 έτη που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση διεστιακού βηματοδότη συγκρίνοντας την θνησιμότητα στην ομάδα που βηματοδοτούνταν ως DDDR και σε εκείνη που βηματοδοτούνταν ως VVIR [61]. Η θνησιμότητα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες που μελετήθηκαν. Από τους 175 ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου η θνησιμότητα ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη στην VVIR βηματοδότηση (8,8% / έτος) σε σχέση με την DDDR (5,2%/έτος). Η Canadian Trial of Physiologic Pacing (CTOPP) τυχαιοποίησε 2.568 ασθενείς από τον γενικό πληθυσμό που φέρει βηματοδότη με την προϋπόθεση πως οι ασθενείς δεν θα είχαν μόνιμη κοιλιακή μαρμαρυγή [62]. Έτσι, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κοιλιακή βηματοδότηση (1.474 ασθενείς) και σε κοιλιακή βηματοδότηση (1.094 ασθενείς) και οι δύο με χαμηλή βασική συχνότητα 40/λεπτό (VVI-40 ή AAI-40) [62]. Το 42% του υπό μελέτη πληθυσμού είχε ως ένδειξη βηματοδότησης την νόσο φλεβοκόμβου. Μετά από την τακτική παρακολούθηση, στα 3,1 έτη η θνησιμότητα στις δύο υποομάδες ήταν παραπλήσια (6,6%/ έτος σε αυτούς με κοιλιακή βηματοδότηση και 6,3%/ έτος σε εκείνους με κοιλιακή βηματοδότηση) [62]. Σε πιο παρατεταμένη παρακολούθηση στα 6,4 έτη, η θνησιμότητα για την ομάδα με κοιλιακή βηματοδότηση έφτανε στα 6,1%/έτος ενώ για την υποομάδα με φυσιολογική βηματοδότηση το ποσοστό θνησιμότητας ήταν στο 5,5%/έτος [63]. Η μελέτη (MOST) Mode Selection Trial τυχαιοποίησε 2010 ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου σε VVIR και DDDR βηματοδότηση [64]. Στην παρακολούθηση

που ακολούθησε στα 2,76 έτη κατά μέσο όρο η ετήσια θνησιμότητα ήταν παρόμοια και στις δύο υποομάδες (7,1%/έτος στην DDDR ομάδα και 7,4%/έτος στην VVIR ομάδα).

Μια μετα-ανάλυση πέντε τυχαιοποιημένων μελετών δεν ανέδειξε σημαντική μείωση της θνησιμότητας η οποία να σχετίζεται με την κολπική ή την διεστιακή βηματοδότηση συγκριτικά με την κοιλιακή [65]. Επίσης, σε έναν πληθυσμό 8.777 ασθενών με νόσο φλεβοκόμβου που αντιμετωπιστήκαν με AAI ή DDD βηματοδότηση, παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες θανάτου στον DDD πληθυσμό [66]. Αυτό το εύρημα δεν επιβεβαιώθηκε στην μελέτη DANPACE (Danish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial Pacing versus Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome) η οποία τυχαιοποίησε 1.415 ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου ή διαταραχές στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Αυτοί οι ασθενείς βηματοδοτούνταν με AAIR ή DDDR pacing [67]. Μετά από 5,4±2,6 χρόνια παρακολούθησης, 209 ασθενείς (29,6%) στην AAIR ομάδα απεβίωσαν ενώ αντίστοιχα στον DDDR πληθυσμό απεβίωσαν 193 ασθενείς ( 27,3 %) [67].

## **2.9 ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ**

Η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, ο κολπικός πτερυγισμός και η κολπική ταχυκαρδία εμφανίζονται συχνά στην νόσο φλεβοκόμβου [51]. Οι δυνατότητες ανίχνευσης της κολπικής ταχυκαρδίας και της κολπικής μαρμαρυγής με τους διεστιακούς βηματοδότες διευκολύνουν την διάγνωση και την θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής [51,68]. Επίσης, ορισμένες συσκευές διαθέτουν αλγόριθμους για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των κολπικών ταχυκαρδιών κυρίως μέσω της έναρξης κολπικής βηματοδότησης με υψηλή συχνότητα όταν ανιχνευθούν έκτακτες κολπικές συστολές [69,70].

## 2.10 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΑΠΟ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

Η ανίχνευση και αντιμετώπιση των κολπικών ταχυαρρυθμιών συμπεριλαμβανομένου του κολπικού πτερυγισμού και της κολπικής μαρμαρυγής από εμφυτεύσιμες συσκευές αποτελεί σημαντική εξέλιξη για διαφόρους λόγους. Με τις εμφυτεύσιμες συσκευές μπορούμε να έχουμε πληροφορίες όπως για το ποια είναι η συχνότητα εμφάνισης των αρρυθμιών, τη διάρκεια τους και το συνολικό αρρυθμολογικό φορτίο και έτσι με βάση αυτές τις πληροφορίες να οργανώσουμε την αντιμετώπιση των ασθενών όπως π.χ. την έναρξη ή τροποποίηση της αντιαρρυθμικής αγωγής [68,69]. Επίσης, η ανίχνευση κολπικών ταχυαρρυθμιών από τους βηματοδότες φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων [71,72]. Ακόμη, όπως προαναφέρθηκε είναι εφικτή η αντιμετώπιση κολπικών ταχυαρρυθμιών όπως ο κολπικός πτερυγισμός και η κολπική ταχυκαρδία από συγκεκριμένες εμφυτεύσιμες συσκευές που διαθέτουν ικανότητα ταχείας κολπικής βηματοδότησης.

## 2.11 ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ

Συχνά παρατηρούνται θρομβοεμβολικά επεισόδια λόγω κολπικής μαρμαρυγής στη νόσο φλεβοκόμβου. Στην κλασική Δανέζικη μελέτη τα θρομβοεμβολικά επεισόδια ήταν σαφώς λιγότερα στην AAIR ομάδα (12%, 2,1%/yr) σε σχέση με την VVIR ομάδα (23%, 4,3%/yr) [60]. Στη συγκεκριμένη μελέτη η χρήση αντιπηκτικών ήταν μικρής έκτασης. Παρόλα αυτά, μεγαλύτερες κλινικές μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν το όφελος της κολπικής βηματοδότης στην πρόληψη του ΑΕΕ. Στην μελέτη STOPP, η AAIR ομάδα παρουσίασε την ίδια συχνότητα σε ΑΕΕ (1%/έτος) με την VVIR ομάδα (1,1%/έτος). Το ίδιο και η MOST έδειξε ίδια συχνότητα συμβαμάτων (ΑΕΕ) τόσο στην ομάδα των διεστιακών βηματοδοτών (1,5%) όσο και στους VVIR (1,8%). Η αδυναμία να φανεί το όφελος της κολπικής βηματοδότησης πιθανά να οφείλεται σε άλλους λόγους. Συγκεκριμένα, οι αιτίες των

εγκεφαλικών σε πληθυσμό ηλικιωμένων είναι πολυπαραγοντικές και δεν οφείλονται μόνο σε θρομβοεμβολή από κολπική μαρμαρυγή. Επιπλέον, τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών για τα αντιπηκτικά στην πρόληψη των ΑΕΕ έχουν πιθανόν αυξήσει την χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με βηματοδότες που έχουν κολπική μαρμαρυγή. Επί παραδείγματι, στη MOST το 72% των ασθενών λαμβάνανε αντιαμοπεταλιακή αγωγή ή βαρφαρίνη. Πάντως, μια μετα-ανάλυση πέντε μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που συνέκρινε την κολπική με την κοιλιακή βηματοδότηση στην πρόληψη του ΑΕΕ έδειξε σημαντική μείωση των ΑΕΕ στην AAIR ομάδα (HR = 0.81; 95% CI 0.67-0.99; P = 0.038) [65].

## 2.12 ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ

Στη Δανέζικη μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική επιδείνωση της κλάσης NYHA και αύξηση της χρήσης των διουρητικών στους VVI ασθενείς σε σχέση με τους AAIR κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης [60]. Αντίθετα, στην μελέτη STOPP η συχνότητα με την οποία νοσηλεύονταν ασθενείς λόγω απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας ήταν παρόμοια και στους δύο πληθυσμούς (3,5% στην VVIR ομάδα και 3,1% στην AAIR). Επίσης στη μελέτη MOST η ετήσια συχνότητα εισαγωγών λόγω συμφορητικής Κ.Α ήταν επίσης παρόμοια τόσο στους ασθενείς με διεστιακό βηματοδότη όσο και στον VVIR πληθυσμό (3,7% και 4,4% αντίστοιχα HR = 0.82; 95% CI = 0.63-1.06; P = 0.13) [64]. Τέλος και στην DANPACE η συχνότητα εισαγωγών τόσο στην DDDR ομάδα όσο και στην AAIR λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ήταν παραπλήσια [73].

## 2.13 ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ

Η διεστιακή βηματοδότηση φαίνεται να σχετίζεται με βελτιωμένες λειτουργικές παραμέτρους όπως η καρδιακή παροχή, η αυξημένη ικανότητα στην

άσκηση και αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου κατά την άσκηση σε σχέση με την κοιλιακή βηματοδότηση [74,75]. Ωστόσο, καμιά από τις μεγάλες κλινικές μελέτες δεν έδειξαν βελτίωση στην ποιότητα ζωής με την κοιλιακή βηματοδότηση σε σχέση με την κοιλιακή. Στην STOPP η ποιότητα ζωής των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά μετά την εμφύτευση τόσο με AAIR βηματοδότη όσο και με VVIR χωρίς όμως να παρατηρηθούν διαφορές στην μεταξύ τους σύγκριση [76]. Επίσης, η μελέτη PASE δεν έδειξε βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με διεστιακή βηματοδότηση σε σχέση με κοιλιακή βηματοδότηση. Στη MOST η διεστιακή βηματοδότηση κατέδειξε μικρή αλλά στατιστικά μετρήσιμη βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών [64].

#### **2.14 ΠΙΘΑΝΕΣ ΕΠΙΒΛΑΒΕΙΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ**

Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως η βηματοδότηση από την δεξιά κοιλία συνδέεται με δυσμενή αποτελέσματα λόγω πρόκλησης ιατρογενούς δυσυγχρονισμού των κοιλιών που οδηγεί σε κοιλιακή αναδιαμόρφωση. Συγκεκριμένα, το αυξημένο ποσοστό δεξιάς κοιλιακής βηματοδότησης αυξάνει την επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα κυρίως σε άτομα που έχουν επηρεασμένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας πριν την εμφύτευση [77]. Σε post hoc αναλύσεις της MOST υπάρχει συσχέτιση μεταξύ βηματοδότησης από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας και αυξημένου κινδύνου για εκδήλωση κοιλιακής μαρμαρυγής και καρδιακής ανεπάρκειας. Επομένως, τα ευεργετικά αποτελέσματα της διατήρησης του κοιλιοκοιλιακού συγχρονισμού μπορεί να ακυρώνονται από τις επιβλαβείς επιδράσεις της συχνής κορυφαίας βηματοδότησης της δεξιάς κοιλίας σε αυτόν τον πληθυσμό [78].

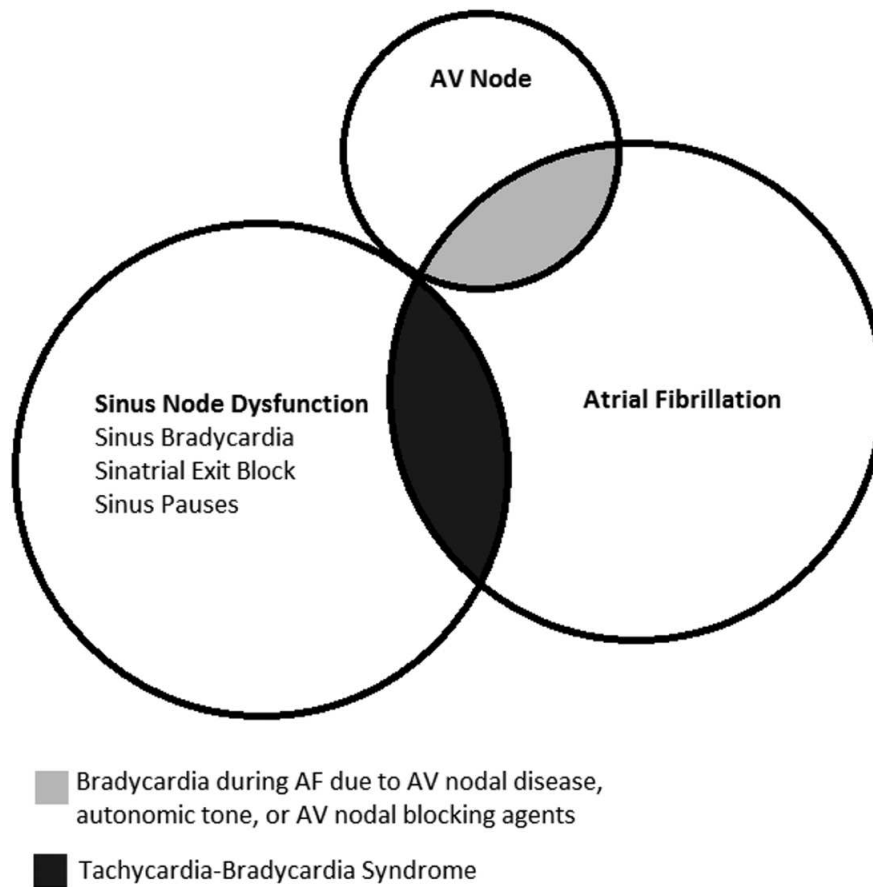
#### **2.15 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΝΟΣΟΥΝΤΟΣ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΕΣ ΤΑΧΥΑΡΡΥΘΜΙΕΣ**

Όπως έχει προαναφερθεί ο όρος σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου είναι ένα κλινικό σύνδρομο που συμπεριλαμβάνει τη χρόνια δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου, ενεργοποίηση βηματοδοτών διαφυγής και διαταραχές στην

κολποκοιλιακή αγωγή. Ο όρος φλεβοκομβική νόσος χρησιμοποιείται εναλλακτικά για να περιγράψει μια σειρά από διαταραχές που περιλαμβάνουν την φλεβοκομβική βραδυκαρδία, τις φλεβοκομβικές παύσεις, την ασυστολία, τον φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό και την χρονότροπη ανεπάρκεια. Το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου συχνά συνδέεται με ενδοκολπική διαταραχή της αγωγιμότητας, διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής και παροξυσμικές κολπικές ταχυκαρδίες ως έκφανση του συνδρόμου ταχυ-βράδυ (Εικ. 11). Συχνά λοιπόν η νόσος φλεβοκόμβου μπορεί να εκδηλωθεί με εναλλαγή ταχυκαρδίας-βραδυκαρδίας ως σύνδρομο τάχυ-βράδυ.

Η κολπική μαρμαρυγή συχνά συνδέεται με δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου περιπλέκοντας τη θεραπευτική στρατηγική. Βραδυαρρυθμικά και αντιαρρυθμικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον έλεγχο της συχνότητας στην και τον έλεγχο του ρυθμού αντίστοιχα, μπορεί να προκαλέσουν επιδείνωση στην ήδη υπάρχουσα νόσο φλεβοκόμβου με αποτέλεσμα την εκδήλωση φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας και φλεβοκομβικών παύσεων. Επιπρόσθετα συχνά συνυπάρχει αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στην κολπική μαρμαρυγή και διαφόρων βαθμών φλεβοκομβικής δυσλειτουργίας, ή επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής/κολπικού πτερυγισμού που εναλλάσσονται με βραδυκαρδία ακόμα και σε απουσία συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου στα πλαίσια συνδρόμου τάχυ-βράδυ. Συχνά για να μπορέσουμε να χορηγήσουμε αγωγή για έλεγχο ρυθμού ή συχνότητας χρειάζεται να προβούμε σε εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη. Κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής με καθετήρα είναι μια εναλλακτική θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου. Αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει πως η επιτυχημένη κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής βελτιώνει κλινικά τους ασθενείς επιτυγχάνοντας μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα ελεύθερους συμπτωμάτων τόσο από κολπική μαρμαρυγή όσο και από τη νόσο φλεβοκόμβου αλλά και ανάστροφη κολπική και φλεβοκομβική αναδιαμόρφωση [79,80].

ΕΙΚΟΝΑ 11.



Το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου σχετίζεται με αρκετές ταχυαρρυθμίες και βραδυαρρυθμίες αλλά από αυτές η κολπική μαρμαρυγή παρουσιάζει ξεχωριστό ενδιαφέρον διότι συνδέεται με αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Διάφορες μελέτες που ανέλυσαν πολλά επιδημιολογικά δεδομένα κατέληξαν πως ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής θα διπλασιαστεί ή τριπλασιαστεί μέχρι το 2060 [81,82]. Φαίνεται πως τόσο της κολπικής μαρμαρυγής όσο και η νόσος φλεβοκόμβου θα αυξηθούν σημαντικά στο προσεχές μέλλον κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, της αύξησης των συννοσηροτήτων και την βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης. Παρά τα διαθέσιμα στοιχεία ως προς την επίπτωση και τον επιπολασμό τόσο για τη νόσο φλεβοκόμβου όσο και για την κολπική

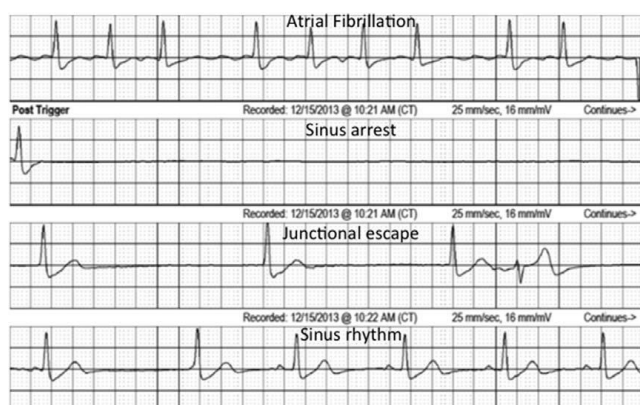


μαρμαρυγή, λίγες είναι οι μελέτες που έχουν εξετάσει την επιδημιολογία της συνύπαρξης και των δύο διαταραχών. Από πρόσφατη μεγάλη βάση δεδομένων προκύπτει πως στο 17,7% (1.710 από τους 9.631) των ασθενών συνυπάρχει η νόσος φλεβοκόμβου και η κολπική μαρμαρυγή [83].

### 2.15.1 Σύνδρομο τάχυ-βράδυ

Το σύνδρομο εναλλαγής βραδυκαρδίας με ταχυκαρδία περιγράφηκε αρχικά σε 4 ασθενείς από τον Short το 1954. Αυτοί οι ασθενείς είχαν περιόδους κολπικής μαρμαρυγής και κολπικού πτερυγισμού οι οποίοι εναλλασσόταν με περιόδους φλεβοκομβικής παύσης στο τέλος της κολπικής αρρυθμίας η οποία προκαλούσε συγκοπή. Αν και ως τάχυ-βράδυ σύνδρομο συχνά αναφέρουμε την εναλλαγή κολπικής ταχυαρρυθμίας με παύσεις, τυπικά θα μπορούσε να περιλαμβάνει όλο το φάσμα των αρρυθμιών που περιλαμβάνουν την εναλλαγή ταχυκαρδίας με βραδυκαρδία ή και παύσεις (Εικ.12). Για παράδειγμα μια υποκείμενη φλεβοκομβική βραδυκαρδία ασυμπτωματική, μπορεί να περιπλέξει την διαχείριση μια παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής με αυξημένη κοιλιακή ανταπόκριση. Παρομοίως μια εμμένουσα ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή με αύξηση και μείωση της καρδιακής συχνότητας εμπίπτει στην ίδια κατηγορία. Η κλινική επίπτωση αυτής της εναλλαγής ταχυκαρδίας με βραδυκαρδία είναι πως υπάρχει περιορισμός στην χρήση σκευασμάτων με αρνητική χρονότροπη δράση χωρίς την ταυτόχρονη εμφύτευση βηματοδοτικής συσκευής.

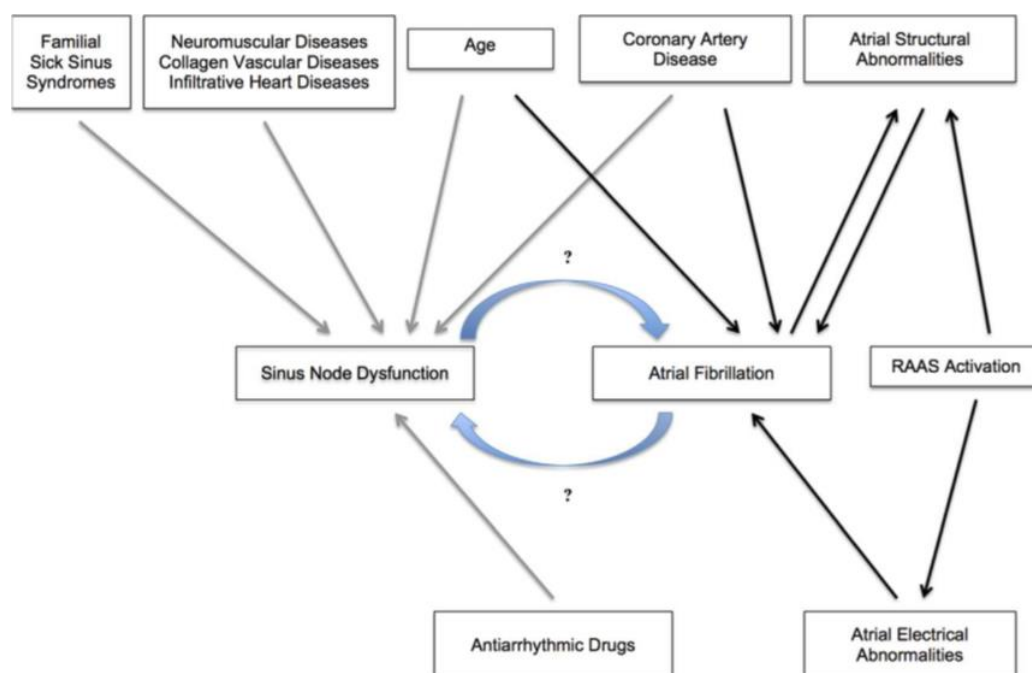
### ΕΙΚΟΝΑ 12



### 2.15.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στο σύνδρομο τάχυ-βράδυ

Η κολπική μαρμαρυγή και η νόσος φλεβοκόμβου έχουν αρκετούς κοινούς παράγοντες κινδύνου (γήρανση, καρδιαγγειακές νόσοι, κ.ά.) καθώς και μερικούς κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς (Εικ.13).

**ΕΙΚΟΝΑ 13**



Προηγούμενες μελέτες κατέδειξαν πως η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να ευθύνεται κυρίως για την ανατομική και ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση τόσο του φλεβοκόμβου όσο και του πέριξ κολπικού μυοκαρδίου συμβάλλοντας στην εμφάνιση του νόσου φλεβοκόμβου. Υπερηχοκαρδιογραφικά έχει αποδειχτεί πως η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να προκαλέσει σημαντικές δομικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένου την διάταση των δύο κόλπων [84].

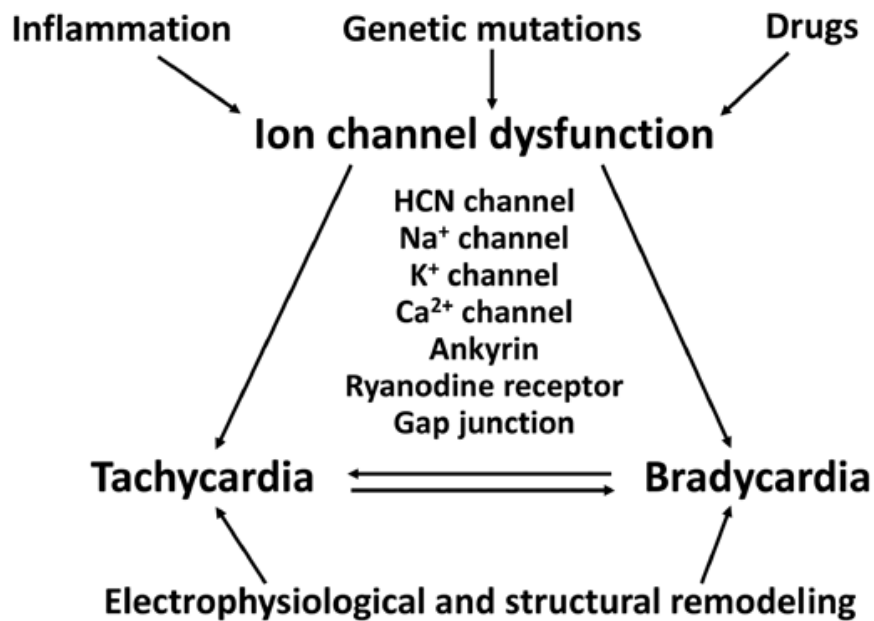
Οι Iwasaki και συν. έχουν υποστηρίξει πως το κλειδί στην ερμηνεία των δομικών αλλαγών που παρατηρούνται στην κολπική μαρμαρυγή είναι η αντικατάσταση των μυοκαρδιακών κυττάρων με ινώδη ιστό. [85]. Η παρουσία

ινώδους συνδετικού ουσιαστικά μειώνει την αγωγιμότητα, αυξάνει τα πολλαπλά κυματίδια επανεισόδου και προκαλεί ηλεκτρική ετερογένεια και συστολική δυσλειτουργία του κοιλιακού μυοκαρδίου [86]. Έχει αποδειχθεί με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού καρδιάς με γαδολίνιο πως η ίνωση του κοιλιακού μυοκαρδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή προσβάλλει πιο συχνά τον αριστερό σε σχέση με τον δεξιό κόλπο ενώ το εύρημα αυτό αποτελεί δείκτη για αυξημένη πιθανότητα εμφύτευσης βηματοδότη σε ασθενείς που έχει γίνει κατάλυση της κοιλιακής μαρμαρυγής [87].

Οι Sanders και συν. μελέτησαν ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου και βρήκαν εκτεταμένες κοιλιακές ανατομικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της διάταξης των κόλπων, περιοχές με χαμηλά δυναμικά και ουλώδη ιστό [88]. Είναι προφανές λοιπόν ότι αυτές οι ανωμαλίες προκαλούν διαταραχές στην αγωγή και είναι υπόστρωμα δημιουργίας κυκλωμάτων επανεισόδου, χαρακτηριστικά της κοιλιακής μαρμαρυγής [88]. Από την άλλη μεριά, η αναδιαμόρφωση του κοιλιακού μυοκαρδίου και του συστήματος αγωγής που παρατηρείται λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής, είναι αυτή που τελικά προδιαθέτει για φλεβοκομβική δυσλειτουργία [89]. Η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση εμφανίζεται άμεσα στην κοιλιακή μαρμαρυγή από τα πρώτα λεπτά της έναρξης της αρρυθμίας με την δυσλειτουργία ιοντικών καναλιών [86]. Κύρια ηλεκτροφυσιολογική μεταβολή είναι η μείωση των καναλιών ασβεστίου L-type calcium ( $I_{CaL}$ ) με αποτέλεσμα την επιβράδυνση του ηλεκτρικού ερεθίσματος και την παράταση της δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου [85,86,90].

Κάνοντας μια συνολική παθοφυσιολογική θεώρηση, φλεγμονώδεις διεργασίες, γενετικές μεταλλάξεις και φάρμακα επηρεάζουν τη λειτουργία ιοντικών καναλιών και της διαχείρισης του ενδοκυττάριου ασβεστίου, ενώ διαταραχές της ηλεκτρικής αγωγής και δομική αναδιαμόρφωση λόγω κοιλιακής ίνωσης οδηγούν σε περιόδους ταχυκαρδίας και βραδυκαρδίας δηλαδή σε σύνδρομο τάχυ-βράδυ (Εικ. 14).

EIKONA 14



### 2.15.3 Βηματοδότηση ως θεραπεία στο σύνδρομο τάχυ-βράδυ

Παραδοσιακά σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου και AF που παρουσιάζουν παρατεταμένες φλεβοκομβικές παύσεις, μέρος της θεραπείας τους είναι η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη και χορήγηση φαρμάκων είτε για τον έλεγχο του ρυθμού είτε για τον έλεγχο της συχνότητας. Η συμπτωματική βραδυκαρδία ή οι παύσεις που προκαλούνται από φάρμακα που θεραπεύουν υποκείμενες καρδιακές παθήσεις αντιμετωπίζεται με εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη με ένδειξη κλάσης I [91]. Αρκετές μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες κατέδειξαν πως η επιλογή του κατάλληλου τύπου βηματοδότησης είναι καθοριστική στο να μειώσει την επανεμφάνιση της κοιλιακής μαρμαρυγής σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου. Στην μελέτη MOST πάνω από 2.000 ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου τυχαιοποιήθηκαν σε διεστιακή και μονοεστιακή βηματοδότηση [64]. Ένα από τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν ο κίνδυνος επανεμφάνισης κοιλιακής

μαρμαρυγής στις δύο ομάδες. Επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής παρουσιάστηκαν στο 46% του υπό μελέτη πληθυσμού. Ειδικά στους ασθενείς που είχε εμφυτευτεί διεστιακός βηματοδότης ο κίνδυνος εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής ήταν μειωμένος [64]. Τέλος οι ασθενείς με διεστιακή βηματοδότηση που δεν είχαν ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής παρουσίασαν κατά 50% μικρότερη επίπτωση σε κολπική μαρμαρυγή μετά την τυχαιοποίηση. Η μελέτη CTOPP (Canadian Trial of Physiologic Pacing) αξιολόγησε εάν η φυσιολογική (AAI, DDD) βηματοδότηση σε σχέση με την βηματοδότηση μόνο της δεξιάς κοιλίας (VVI) σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιαγγειακό θάνατο [62]. Συγκεκριμένα, 1.474 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην κοιλιακή βηματοδότηση και 1.094 στη φυσιολογική βηματοδότηση (AAI, DDD) ενώ ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή αποκλείστηκαν από την μελέτη. Η κύρια αιτία εμφύτευσης βηματοδότη στον εν λόγω πληθυσμό ήταν ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός (51%) ενώ στο 1/3 του πληθυσμού ήταν η δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου [62]. Η φυσιολογική βηματοδότηση φάνηκε ότι προσδίδει ένα μικρό όφελος σε σχέση με την κοιλιακή βηματοδότηση στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιαγγειακός θάνατος) αλλά σχετίστηκε με σχετική μείωση 18% εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής στην εν λόγω υποομάδα [62].

Αντίθετα, μεταξύ των ασθενών με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου αρκετές μελέτες δεν έχουν καταφέρει να δείξουν πως συγκεκριμένου τύπου / συγκεκριμένης θέσης βηματοδότησης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Η μελέτη SAFE τυχαιοποίησε 385 ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου από τους οποίους σε κάποιους εμφυτεύθηκε το κολπικό καλώδιο στο ωτίο του δεξιού κόλπου και σε κάποιους άλλους στο μεσοκολπικό διάφραγμα με ή χωρίς βηματοδότηση υπερκέρασης [92]. Η εναλλακτική θέση εμφύτευσης του κολπικού καλωδίου δεν φάνηκε να επιβραδύνει την εξέλιξη της κολπικής μαρμαρυγής [92]. Παρόμοια αποτελέσματα κατέδειξαν και post hoc αναλύσεις για την ασυμπτωματική κολπική μαρμαρυγή και τα εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς που έχει εμφυτευθεί μόνιμος βηματοδότης [93]. Στην μελέτη αυτή εξετάσθηκαν πάνω από 2.000

ασθενείς που δεν είχαν ιστορικό με κολπικές ταχυαρρυθμίες και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα ήταν ασθενείς που ο βηματοδότης τους πραγματοποιούσε κολπική βηματοδότηση υπερκέρασης ενώ στην δεύτερη ομάδα, όχι. Σκοπός της μελέτης ήταν να καταγραφούν διαφορές και στις δύο ομάδες όσον αφορά επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής διάρκειας μεγαλύτερης από 6 λεπτά. Στο 34% του πληθυσμού η εμφύτευση βηματοδότη έγινε λόγω νόσου φλεβοκόμβου και στο 57% λόγω νόσου κολποκοιλιακής αγωγής. Από την μελέτη διαπιστώθηκε πως η κολπική βηματοδότηση δεν μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νέων επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής [93].

Συμπερασματικά, από τα παραπάνω προκύπτει ότι παρόλο που η μονήρης κολπική βηματοδότηση φαίνεται να υπερτερεί της μονήρους κοιλιακής βηματοδότησης, τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν την κολπική με την διεστιακή βηματοδότηση βρήκαν περισσότερα συμβάματα κολπικής μαρμαρυγής στην πρώτη υποομάδα. Από αυτές τις μελέτες φαίνεται πως πέραν του γεγονότος πως η διεστιακή βηματοδότηση υπερτερεί της κολπικής ως προς την συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, όλοι οι υπόλοιποι βηματοδοτικοί αλγόριθμοι δεν φαίνεται να έχουν κάποιο όφελος.

#### **2.15.4 Κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής ως θεραπευτική προσέγγιση στο σύνδρομο τάχυ-βράδυ**

Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει πως η κατάλυση του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και νόσο φλεβοκόμβου μπορεί να βελτιώσει το φορτίο και τις κλινικές εκδηλώσεις και των δύο νόσων. Ο Hocini και συν. δημοσίευσε αποτελέσματα από 20 ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή υπό αγωγή και φλεβοκομβικές παύσεις >3 sec που υποβλήθηκαν σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής [80]. Μετά την κατάλυση δεν παρατηρήθηκαν φλεβοκομβικές παύσεις στον 1<sup>ο</sup>, στον 2<sup>ο</sup> και στον 6<sup>ο</sup> μήνα της παρακολούθησης στους 19 από τους 20 ασθενείς. Σε μεγαλύτερη παρακολούθηση 26±17 μηνών

μετά την κατάλυση, 17 ασθενείς (85%) παρέμειναν ελεύθεροι κολπικής μαρμαρυγής χωρίς την χρήση φαρμάκων [80]. Σημαντική αύξηση της μέσης καρδιακής συχνότητας παρατηρήθηκε επίσης 6 μήνες μετά την κατάλυση, από  $67\pm 16,6$  σε  $75,9\pm 17,4$ . Αμέσως μετά την κατάλυση στο 42 % των ασθενών είχε σημαντικά βελτιωθεί ο διορθωμένος χρόνος ανάνηψης του φλεβοκόμβου (cSNRT) κάτω από 500 ms. Στους  $24\pm 11,3$  μήνες μετά την κατάλυση, ο cSNRT των ασθενών κυμαίνονταν από  $240,1\pm 124,4$  ms έως  $259,1\pm 89,3$  ms. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν πως μετά την κατάλυση οι φλεβοκομβικές παύσεις σχεδόν εξαφανίζονται λόγω και μείωσης του φορτίου της κολπικής μαρμαρυγής αλλά και λόγω της διακοπής των αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Σε μια αναδρομική κλινική μελέτη των Khaykin και συν. αξιολογήθηκε η απάντηση 31 ασθενών που υποβλήθηκαν σε κατάλυση των πνευμονικών φλεβών [94]. Το 61% των ασθενών (19/31) με νόσο φλεβοκόμβου είχαν εμφυτευμένο μόνιμο βηματοδότη πριν από την κατάλυση. Οι 12 ασθενείς που δεν είχαν βηματοδότη πριν από την κατάλυση εμφάνισαν  $12\pm 5$  προσυγκοπτικά ή συγκοπτικά επεισόδια σε διάρκεια δυο μηνών, ενώ μετά την κατάλυση δεν παρουσίασαν σύμβαμα σε παρακολούθηση διάρκειας  $329\pm 158$  ημερών [94]. Σε Holter που τοποθετήθηκε πριν από την κατάλυση καταγράφηκαν  $6\pm 3$  παύσεις σε 15 ασθενείς που δεν είχαν μόνιμη κολπική μαρμαρυγή. Σε 8 από αυτούς χρειάστηκε να εμφυτευθεί μόνιμος βηματοδότης πριν από την κατάλυση. Μετά την κατάλυση, οι ασθενείς αυτοί ανέκτησαν τον φλεβοκομβικό ρυθμό και δεν καταγράφηκαν επεισόδια φλεβοκομβικής παύσης [94]. Επίσης, στους ασθενείς που είχε ήδη εμφυτευτεί μόνιμος βηματοδότης η κολπική βηματοδότηση μειώθηκε από 64% που ήταν πριν την κατάλυση στο 5% μετά από αυτή μέσα σε χρονικό διάστημα  $329\pm 158$  ημερών [94].

Ταυτόχρονα άλλες μελέτες έδειξαν την πιθανή ανωτερότητα της κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής σε σχέση με την στρατηγική της εμφύτευσης βηματοδότη και της συγχορήγησης αντιαρρυθμικών φαρμάκων όσον αφορά τη μείωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με νόσο φλεβοκόμβου. Ο Chen και συν. ανάλυσε δύο ομάδες ασθενών με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή σχετιζόμενη με τάχυ-βράδυ σύνδρομο και συμπτωματικές φλεβοκομβικές παύσεις για



τουλάχιστον 3 δευτερόλεπτα μετά το τέλος της AF που υποβλήθηκαν σε κατάλυση της AF ( N=43) ή σε εμφύτευση βηματοδότη (N=57) [79]. Όλοι οι ασθενείς στην ομάδα της κατάλυσης είχαν ένδειξη εμφύτευσης βηματοδότη πριν την κατάλυση. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η εισαγωγή στο Νοσοκομείο για καρδιαγγειακή αιτία, ενώ η διάρκεια μέσης παρακολούθησης στην ομάδα της εμφύτευσης και στην ομάδα της κατάλυσης ήταν  $20,7\pm 10,6$  και  $20,1\pm 9,6$  μήνες αντίστοιχα. Οι εισαγωγές στο Νοσοκομείο λόγω κολπικών ταχυαρρυθμιών ήταν σαφώς περισσότερες στην ομάδα της βηματοδότησης σε σχέση με την ομάδα της κατάλυσης (14% vs. 0%) και επίσης ήταν σαφώς λιγότερες οι μη προγραμματισμένες εισαγωγές στην ομάδα της κατάλυσης σε σχέση με την ομάδα βηματοδότησης [79]. Στο τέλος της παρακολούθησης σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών της ομάδας βηματοδότησης λάμβανε αντιαρρυθμική αγωγή σε σχέση με την ομάδα της κατάλυσης (40,4% vs 4,7%). Φλεβοκομβικός ρυθμός διατηρήθηκε στο 83,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κατάλυση ενώ στην ομάδα βηματοδότησης μόνο το 21,1% διατήρησε φλεβοκομβό [79]. Τέλος το 97,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κατάλυση δεν χρειάστηκε να υποβληθούν σε εμφύτευση βηματοδότη [79].

Στο ίδιο πλαίσιο, οι Inada και συν, έδειξαν επίσης τα οφέλη της κατάλυσης στην αντιμετώπιση των φλεβοκομβικών παύσεων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή [95]. Στρατολογώντας 280 ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, οι 37 διαγνώστηκαν με σύνδρομο τάχυ-βράδυ [95]. Η μέση μέγιστη παύση στο τέλος της κολπικής μαρμαρυγής ήταν  $6,4\pm 2,3$  δευτερόλεπτα. Σε παρακολούθηση διάρκειας  $5,8\pm 1,2$  ετών τόσο η ταχυκαρδία όσο και η βραδυκαρδία εξαλείφθηκαν με μια μόνο κατάλυση στους 19 από τους 37 ασθενείς (51%) [95]. Επαναλαμβάνοντας την κατάλυση τα συμπτώματα εξαλείφθηκαν στους 14 από τους 18 εναπομείναντες ασθενείς. Μετά την δεύτερη κατάλυση 32 (86,5%) ασθενείς παρέμειναν ελεύθεροι κολπικής μαρμαρυγής και βραδυκαρδίας χωρίς την λήψη αντιαρρυθμικών φαρμάκων [95]. Φλεβοκομβικές παύσεις δεν καταγράφηκαν σε 34 (93%) ασθενείς ενώ 3 ασθενείς χρειάστηκαν εμφύτευση βηματοδότη, οι δύο λόγω τάχυ-βράδυ συνδρόμου και ο τρίτος λόγω φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας.



Συμπερασματικά, περίπου το ένα πέμπτο των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή πάσχει από σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου. Αντιστρόφως οι μισοί ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου μπορεί να παρουσιάσουν επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής. Έχει διαπιστωθεί πως η κολπική αναδιαμόρφωση λόγω κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου σχετίζεται με την επιδείνωση της λειτουργίας του φλεβοκόμβου και κατ' επέκταση με την επιδείνωση των συμπτωμάτων. Η κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής δυνητικά αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία, παρόλα αυτά μελλοντικές τυχαιοποιημένες μένουν να καθορίσουν την ιδανική θεραπευτική στρατηγική ασθενών με νόσο φλεβοκόμβου και κολπική μαρμαρυγή.

### **3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

#### **3.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΚΟΜΒΟΥ**

Ο κολποκοιλιακός κόμβος βρίσκεται ακριβώς πάνω από την έκφυση της διαφραγματικής γλωχίνας της τριγλώχινας κάτω από το ενδοκάρδιο του δεξιού κόλπου. Ο κολποκοιλιακός κόμβος είναι μια μικρή υπενδοκάρδια δομή που βρίσκεται στο μεσοκολπικό διάφραγμα και σε αυτόν καταλήγουν ερεθίσματα που ξεκινάνε από τον φλεβοκόμβο. Ο κολποκοιλιακός κόμβος νευρώνεται εκτεταμένα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, ενώ αιματώνεται από την αρτηρία του κολποκοιλιακού κόμβου η οποία στο 90% των περιπτώσεων εκφύεται από την δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Το άπω τμήμα του κκ κόμβου αιματώνεται επιπλέον και από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Τις περισσότερες φορές η διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής κατά τη διάρκεια οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σχετίζονται με απόφραξη της αρτηρίας του κολποκοιλιακού κόμβου, πράγμα που μπορεί να συμβεί κυρίως σε εμφράγματα του κατωτέρου τοιχώματος.

### 3.2 ANATOMIA ΤΟΥ ΔΕΜΑΤΙΟΥ His

Ο κολποκοιλιακός κόμβος συνδέεται με το δεμάτιο του His το οποίο διατρέχει στο κατώτερο τμήμα του μεμβρανώδους τμήματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και εν συνεχεία, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων διατρέχει την αριστερή πλευρά του μυώδους τμήματος του ΜΚΔ. Το δεμάτιο του His δέχεται αιμάτωση τόσο από την αρτηρία του κολποκοιλιακού κόμβου όσο και από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Σε αντίθεση με τον φλεβόκομβο και τον κολποκοιλιακό κόμβο το δεμάτιο του His και οι ίνες Purkinje νερώνονται σε μικρό βαθμό από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Το δεξιό σκέλος (RBB) που ξεκινάει από το δεμάτιο του His είναι μια στενή δομή που διατρέχει τη δεξιά πλευρά του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και εκτείνεται κατά μήκος της υπενδοκάρδιας επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (RV) στην περιοχή του προσθιοπλάγιου θηλοειδούς μυός της δεξιάς κοιλίας όπου χωρίζεται για την διάδοση του ερεθίσματος τόσο στην περιοχή του θηλοειδή μυ όσο και για το τοίχωμα και το κατώτερο τμήμα της δεξιάς κοιλίας. Το εγγύς τμήμα του (RBB) αιματώνεται τόσο από την αρτηρία του κολποκοιλιακού κόμβου όσο και από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο ενώ το άπω τμήμα σχεδόν αποκλειστικά από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο.

Το αριστερό σκέλος (LBB) του His είναι ανατομικά λιγότερο διακριτό από το RBB. Το αριστερό σκέλος μπορεί να διαιρεθεί αμέσως μετά την έναρξή του από το δεμάτιο του His ή μπορεί να συνεχίσει για 1 ή 2 εκατοστά πριν διαιρεθεί [96], ενώ όπως αρχικά προτάθηκε από τον Rosenbaum [97] είναι από κλινικής πλευράς χρήσιμο σχηματικά να διαιρεθεί σε έναν πρόσθιο και έναν οπίσθιο κλάδο όπου εκτείνονται στον πρόσθιο και οπίσθιο θηλοειδή μυ αντίστοιχα. Το αριστερό σκέλος και ο πρόσθιος κλάδος του έχουν την ίδια αιμάτωση με εκείνη του δεξιού σκέλους ενώ ο οπίσθιος κλάδος αιματώνεται από την αρτηρία του κολποκοιλιακού κόμβου, τον οπίσθιο κατιόντα και την περισπωμένη στεφανιαία αρτηρία.

### 3.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ

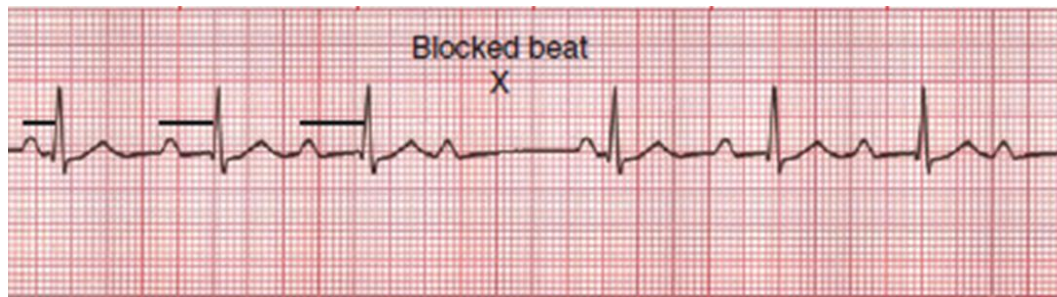
#### 3.3.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Ο 1<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός εμφανίζεται με παράταση του PR διαστήματος (Εικ.15) οφείλεται συνήθως στην διαταραχή της αγωγής στον κολποκοιλιακό κόμβο. Πιο σπάνια οφείλεται σε διαταραχή της αγωγής στους κόλπους ή εντός του δεματίου του His.

**ΕΙΚΟΝΑ 15**



Ο κλασικός τύπου I δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός (Wenckebach ή Mobitz I) έχει 3 χαρακτηριστικά: 1) Προοδευτική αύξηση του P-R διαστήματος μέχρι τη στιγμή που ένα έπαρμα P δεν θα αχθεί στις κοιλίες, 2) προοδευτική μείωση των R-R διαστημάτων παράλληλα με την αύξηση του P-R διαστήματος και 3) Το PR διάστημα είναι το μικρότερο αμέσως μετά τη κολπική συστολή που δε άγεται (Εικ.16). Όλοι οι ασθενείς με Mobitz I δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό που δεν έχουν τα παραπάνω χαρακτηριστικά θεωρούνται άτυπες μορφές του ίδιου φαινομένου αν και στην πραγματικότητα μπορεί να εμφανίζονται συχνότερα από την τυπική εκδοχή [98]. Ως γενικό κανόνα μπορούμε να πούμε πως ο Mobitz I δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός με στενά QRS συνήθως οφείλεται σε καθυστέρηση εντός του κολποκοιλιακού κόμβου. Καθυστέρηση στην αγωγή εντός του δεματίου His σε Mobitz I κολποκοιλιακό αποκλεισμό με στενά QRS είναι σχετικά σπάνιο και για να μπει τέτοια διάγνωση απαιτείται η διενέργεια ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης.

**ΕΙΚΟΝΑ 16**

Ασθενείς που παρουσιάζουν Mobitz I δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό με στενά QRS το οποίο αναπαράγεται στη άσκηση μπαίνει η υποψία πως οφείλεται σε βλάβη σε δεμάτιο του His ενώ αντίθετα όταν η βλάβη βρίσκεται στον κολποκοιλιακό κόμβο η αγωγιμότητα βελτιώνεται με την άσκηση. Τέλος όταν το φαινόμενο Wenchebach εκδηλώνεται με αποκλεισμό σκέλους τότε η βλάβη βρίσκεται κάτω από τον κολποκοιλιακό κόμβο στο 60-70 % των περιπτώσεων.

Ο Mobitz II δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός ορίζεται ηλεκτροκαρδιογραφικά όταν ένα έπαρμα P δεν άγεται και το P-R διάστημα πριν και μετά από αυτό το έπαρμα είναι σταθερό (Εικ. 17). Η συχνότητα του φλεβόκομβου θα πρέπει να είναι σταθερή (σταθερό P-P διάστημα) και να άγονται τουλάχιστον δυο διαδοχικά P επάρματα ώστε να μπορεί να καθορισθεί το P-R διάστημα το οποίο θα πρέπει να είναι φυσιολογικό ή παρατεταμένο αλλά σε κάθε περίπτωση σταθερό. Mobitz II κολποκοιλιακό αποκλεισμό δεν μπορούμε να ορίσουμε όταν δεν άγεται πρώτη κολπική συστολή ή όταν έχουμε επιβράδυνση του φλεβόκομβου με κολποκοιλιακό αποκλεισμό (υπερβαγοτονία). Mobitz I κολποκοιλιακός αποκλεισμός με σχετικά μεγάλες ακολουθίες Wenckeback και μικρή αύξηση στον χρόνο αγωγής από τον κολποκοιλιακό κόμβο δημιουργούν μια ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα η οποία μπορεί να λαθεμένα να θεωρηθεί Mobitz II κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Ο Mobitz II κολποκοιλιακός αποκλεισμός στο 70% των περιπτώσεων συνοδεύεται από ευρέα επάρματα QRS, όταν όμως ακολουθούν στενά QRS ο αποκλεισμός εντοπίζεται στο δεμάτιο του His (infra-Hisian).

**EΙΚΟΝΑ 17**

Η διάγνωση του 2:1 κολποκοιλιακού αποκλεισμού είναι προβληματική διότι δεν μπορεί να ταξινομηθεί ούτε ως Mobitz I, ούτε ως Mobitz II. Η ανατομική θέση του 2:1 κολποκοιλιακού αποκλεισμού μπορεί να είναι τόσο στον κολποκοιλιακό κόμβο όσο και στο σύστημα His-Purkinje. Όταν ο 2:1 αποκλεισμός συνυπάρχει με ευρέα QRS επάρματα τότε η βλάβη ανατομικά βρίσκεται στο σύστημα His-Purkinje στο 80% των περιπτώσεων, αντίθετα όταν έχουμε μακρύ P-R διάστημα με στενά QRS πιθανότατα η βλάβη βρίσκεται ανατομικά στον κολποκοιλιακό κόμβο.

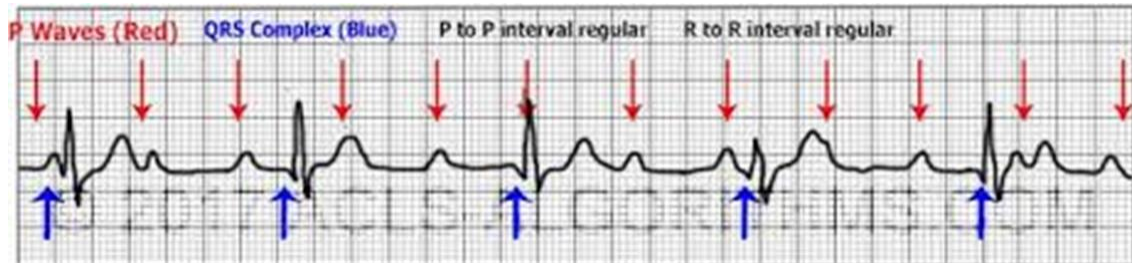
Γενικά η απάντηση του αποκλεισμού και ειδικότερα του 2 :1 κολποκοιλιακού αποκλεισμού σε φάρμακα μπορεί να βοηθήσει στην εντόπιση του σημείου της βλάβης. Η ατροπίνη βελτιώνει την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα όταν η βλάβη βρίσκεται στον κολποκοιλιακό κόμβο. Παρόλα αυτά όταν η βλάβη βρίσκεται κάτω από τον κολποκοιλιακό κόμβο η χορήγηση ατροπίνης μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την αγωγιμότητα και να προκαλέσει υψηλότερου βαθμού αποκλεισμό. Αυτό συμβαίνει διότι η ατροπίνη αυξάνει τη συχνότητα του φλεβόκομβου χωρίς να βελτιώνει την αγωγιμότητα στο σύστημα His-Purkinje. Η μάλαξη καρωτιδικού κόλπου επιδεινώνει τον αποκλεισμό όταν η βλάβη βρίσκεται στον κολποκοιλιακό κόμβο βελτιώνοντας ενίοτε την αγωγιμότητα στο σύστημα His-Purkinje επιβραδύνοντας τον φλεβόκομβο.

Η διάγνωση του πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού μπαίνει ηλεκτροκαδιογραφικά όταν διαπιστωθεί πλήρης διαχωρισμός μεταξύ της κολπικής και της κοιλιακής ηλεκτρικής δραστηριότητας (Εικ.18). Θα πρέπει να είμαστε



προσεκτικοί στο να διακρίνουμε τους παροδικούς κολποκοιλιακούς αποκλεισμούς που προκαλούνται από ανταγωνιστικούς κολπικούς, κομβικούς ή κοιλιακούς ρυθμούς παρόμοιας συχνότητας.

**ΕΙΚΟΝΑ 18**



Στην κολπική μαρμαρυγή ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός φαίνεται όταν η κοιλιακή δραστηριότητα είναι ρυθμική σε αντίθεση με την άρρυθμη κοιλιακή εκπόλωση της συνήθους κολπικής μαρμαρυγής. Ο τοξικός δακτυλιδισμός είναι μια από τις αιτίες του πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού στην κολπική μαρμαρυγή γι' αυτό πριν μπει η διάγνωση θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο της τοξικής δράσης τόσο της δακτυλίτιδας όσο και άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο συχνότητας στην κολπική μαρμαρυγή και διαταράσσουν την αγωγή στον κολποκοιλιακό κόμβο.

Τριδεσμιδικό αποκλεισμό έχουμε όταν υπάρχει διδεσμιδικός αποκλεισμός με παράταση του HV διαστήματος. Πολλές φορές, λανθασμένα, χρησιμοποιείται ο όρος τριδεσμιδικός αποκλεισμός όταν έχουμε διδεσμιδικό (RBBB και LAH ή LBBB) και πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Αυτή η εκτίμηση δεν είναι ορθή διότι παράταση του P-R διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν σημαίνει και απαραίτητα παθολογικό HV διάστημα. Πάνω από το 50 % των ασθενών με διδεσμιδικό αποκλεισμό και παρατεταμένο P-R έχουν παρατεταμένο AH διάστημα και φυσιολογικό HV. Έτσι λοιπόν τριδεσμιδικό αποκλεισμό λέμε πως έχουμε στην περίπτωση εναλλασσόμενου RBBB με LBBB ή όταν έχουμε RBBB και LAH ή LBBB με παράταση του HV διαστήματος.

### 3.3.2 Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη

Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη είναι χρήσιμη στο να αξιολογηθεί η κολποκοιλιακή αγωγή σε συμπτωτικούς ασθενείς που στο ηλεκτροκαρδιογράφημα τους ή σε Holterρυθμού δεν έχει καταγραφεί υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός άρα δεν είναι προφανές πως χρειάζονται μόνιμο βηματοδότη. Σε ασθενείς με εναλλασσόμενο BBB η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σχεδόν πάντοτε αναδεικνύει παθολογία στο σύστημα His-Purkinje. Αυτοί οι ασθενείς έχουν σχεδόν πάντοτε μεγάλα HV διαστήματα άρα και μεγάλη πιθανότητα να αναπτύξουν υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό σε σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα. Σε αυτή την κατηγορία ασθενών η ένδειξη για βηματοδότηση μπαίνει βάσει συμπτωμάτων και δεν χρειάζεται να γίνει ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Τέλος, ασθενείς χωρίς συμπτώματα με διαλείποντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό που είτε ο φλεβόκομβος επιβραδύνει (βαγοτονία) είτε παρουσιάζεται φαινόμενο Wenchebach με στενό QRS σύμπλεγμα συνήθως δεν υποβάλλονται σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη λόγω της σχετικά καλής πρόγνωσης.

## 3.4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

### 3.4.1 Πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Η πρόγνωση και η εξέλιξη των ασθενών με πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και ήπια αύξηση του PR διαστήματος θεωρείται συνήθως καλοήθης. Η εξέλιξη του σε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό εμφανίζεται περίπου στο 4% των ασθενών στην μελέτη των Myrtil και συν. η οποία όμως συμπεριλάμβανε μόνο νεαρούς άνδρες πιλότους αεροσκαφών [99]. Οι πιο πολλοί εκ των ασθενών (66%) παρουσίαζαν μικρή αύξηση του PR διαστήματος της τάξης των 0,22-0,23 δευτερολέπτων. Επίσης, στην μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών το PR διάστημα είχε στενό εύρος διακύμανσης της τάξης των 0,04 sec [99]. Πιο πρόσφατα μια ανάλυση της

μελέτης Framingham Heart Study αμφισβήτησε αυτή τη μακροκρόνια πεποίθηση πως ο πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός έχει καλή πρόγνωση [100]. Με βάση αυτό το αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών και τη μακροχρόνια παρακολούθηση φάνηκε πως οι ασθενείς με 1ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ( $PR > 200$  msec) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μελλοντικά κολπική μαρμαρυγή (περίπου διπλάσιο κίνδυνο) και να υποβληθούν σε εμφύτευση βηματοδότη (τριπλάσιος κίνδυνος) [100]. Επίσης εμφανίζουν ελαφρώς αυξημένη θνησιμότητα. Ασθενείς με μεγάλο PR διάστημα άσχετα με την ύπαρξη συμπτωμάτων στην ηρεμία μπορεί να εμφανίσουν ψευδο-σύνδρομο βηματοδότη προκαλούμενο από κολποκοιλιακό δυσσυγχρονισμό ιδιαίτερα κατά την άσκηση. Αυτό είναι πιθανό να προκαλέσει συμπτώματα στην άσκηση λόγω του γεγονότος πως ενώ το RR διάστημα βραχύνεται το διάστημα PR παραμένει σταθερό ή βραχύνεται πολύ λιγότερο. Εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη μπορούμε να κάνουμε σε ασθενείς με πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό που έχουν συμπτώματα παρόμοια με αυτά του συνδρόμου βηματοδότη (IIa ένδειξη). Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, ο 1ου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός σε ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας αποτελεί δείκτη υπέρ της εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη ειδικά αν πρόκειται για βαλβίδα MedtronicCoreValve .

### 3.4.2 Δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Για την ανάγκη μόνιμης βηματοδότησης ασθενών με Mobitz I δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και στενό QRS υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις. Πολλοί ερευνητές ισχυρίζονται πως είναι μια καλοήθης κατάσταση ειδικά όταν πρόκειται για νέους αθλητές με δομικά φυσιολογικές καρδιές. Η φυσική εξέλιξη 56 ασθενών με χρόνια Mobitz I 2ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό οι οποίοι ήταν ή κάτω από 35 ή καλά γυμνασμένοι αθλητές περιεγράφηκε το 1981 από τον Strasberg και συν. [101]. Τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν πως η εξέλιξη του φαινομένου σε πλήρη κ-κ αποκλεισμό ήταν σπάνια. Το 1985 ο Shaw και συν. υποστήριξε πως ο Mobitz I δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός έχει



δυσμενέστερη πρόγνωση σε αυτούς που δεν φέρουν εμφυτεύσιμο βηματοδότη [102]. Έτσι, το 1991 το British Pacing and Electrophysiology Group πρότεινε την εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη σε ασθενείς με Mobitz I δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό για μεγάλο χρονικό διάστημα της ημέρας ή της νύχτας. Σε αυτό το πλαίσιο, το 2004 ο Shaw και συν. δημοσίευσε μελέτη με την οποία υποστήριξε εκ νέου πως ο Mobitz I 2ου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεν είναι καλοήθης κατάσταση σε ηλικίες άνω των 45 ετών [103].

Η φυσική εξέλιξη των ασθενών με ασυμπτωματικό Mobitz II δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό πρωτοπεριγράφηκε σε μελέτη του πανεπιστημίου Illinois το 1974 η οποία ανέδειξε πως αυτή η ομάδα ασθενών εμφανίζει συμπτώματα σε βραχύ χρονικό διάστημα [104]. Ακολούθως το 1985 ο Shaw και συν. [102] απέδειξαν πως αυτή η υποομάδα ασθενών έχουν μικρότερη επιβίωση η οποία βελτιώνεται σαφώς μετά από εμφύτευση βηματοδότη. Οι παραπάνω παρατηρήσεις έθεσαν και την ένδειξη στις κατευθυντήριες οδηγίες για εμφύτευση βηματοδότη στον Mobitz II κολποκοιλιακό αποκλεισμό είτε υπάρχει στενό (κλάση IIa), είτε ευρύ QRS (κλάση I).

### 3.4.3 Πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Οι ασθενείς με πλήρη (τρίτου βαθμού) κολποκοιλιακό αποκλεισμό χρήζουν άμεσης μόνιμης βηματοδότησης. Αρκετές μελέτες από το 1960 ακόμα καταδεικνύουν την κακή πρόγνωση των ασθενών με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Η επιβίωση στον ένα χρόνο των ασθενών με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και συγκοπή ήταν μόνο 50-70%, σημαντικά μικρότερη από αυτή του γενικού πληθυσμού [105]. Την καλύτερη πρόγνωση την είχαν οι ασθενείς με ιδιοπαθή ή αγνώστου αιτιολογίας κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Αυτές οι διαφορές στην επιβίωση επιβεβαιώθηκαν και στη 15ετή παρακολούθηση. Ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητος. Η πιο συχνή αιτία επίκτητου πλήρη κολποκοιλιακού αποκλεισμού είναι η εκφύλιση του

ερεθισματοαγωγού συστήματος που σχετίζεται με ίνωση ή ασβέστωση (νόσος Lenegreand Lev). Στους ασθενείς με επίκτητο κολποκοιλιακό αποκλεισμό το σημείο της βλάβης βρίσκεται μετά το δεμάτιο His στο 70-90% των περιπτώσεων, στο δεμάτιο His στο 15-20% και στον κολποκοιλιακό κόμβο στο 10-15% των περιπτώσεων. Αντιθέτως στον συγγενή πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό η βλάβη βρίσκεται συνήθως πριν από το δεμάτιο του His.

#### **3.4.4 Παροξυσμικός κολποκοιλιακός αποκλεισμός**

Παροξυσμικός κολποκοιλιακός αποκλεισμός ονομάζεται το φαινόμενο εκείνο κατά το οποίο παρατηρείται αιφνίδια διακοπή της 'ένα προς ένα' κολποκοιλιακής αγωγής. Αυτή η αιφνίδια έναρξη του υψηλού βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού συνδέεται με μια περίοδο κοιλιακής ασυστολίας έως ότου εμφανισθεί ρυθμός διαφυγής. Τον παροξυσμικό κολποκοιλιακό αποκλεισμό μπορούν να τον προκαλέσουν διάφορες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με μια σειρά από βαγοτονικούς χειρισμούς όπως ο εμετός, ο βήχας, η κατάποση, η ούρηση, το κοιλιακό άλγος, η μάλαξη του καρωτιδικού κόλπου, η στεφανιογραφία και η δοκιμασία ανάκλισης. Η νευρογενής συγκοπή εκτός από παροδικό κολποκοιλιακό αποκλεισμό προκαλεί και επιβράδυνση του φλεβόκομβου. Από την άλλη μεριά ο παροξυσμικός κολποκοιλιακός αποκλεισμός μπορεί να οφείλεται και σε σοβαρές διαταραχές του συστήματος αγωγιμότητας. Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί μετά από ταχυκαρδία. Κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από άσκηση μπορεί να εκδηλωθεί βραδυκαρδία ή προχωρημένου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Αυτή η κατηγορία ασθενών συνήθως έχουν ένδειξη για την εμφύτευση βηματοδότη.

#### **3.4.5 Συγγενής πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός**

Ο συγγενής πλήρης αποκλεισμός παραδοσιακά διαγιγνώσκεται τον πρώτο μήνα μετά τη γέννηση αφού διαπιστωθεί με την ακρόαση βραδυκαρδία. Προσφάτως με την εμβρυική υπερηχογραφία διαγιγνώσκεται ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός ο οποίος στις μισές των περιπτώσεων συνδέεται με δομική καρδιοπάθεια. Οι ασθενείς με συγγενή κολποκοιλιακό αποκλεισμό έχουν μια

συχνότητα 40-60/λεπτό η οποία μειώνεται με την ηλικία. Ένδειξη για εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη σε νεαρούς ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό έχουν όσοι έχουν ευρύ QRS διαφυγής, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και συχνότητα μικρότερη από 55 bpm ή συγγενή καρδιοπάθεια και συχνότητα μικρότερη από 70 bpm (κλάση I). Μόνιμη εμφύτευση βηματοδότη μπορεί να γίνει μετά το πρώτο έτος όταν η μέση συχνότητα κυμαίνεται περί τους 50 παλμούς/λεπτό και παρατηρούνται αιφνίδιας έναρξης καρδιακές παύσεις για δύο ή τρεις καρδιακούς κύκλους (κλάση IIa) ή σε όσους έχουν σαφή χρονότροπη ανεπάρκεια. Σε ασυμπτωματικά παιδιά ή εφήβους με μια αποδεκτή συχνότητα, με στενά QRS και φυσιολογική λειτουργία των κοιλιών η μόνιμη βηματοδότηση έχει ασθενή ένδειξη (κλάση IIb).

### 3.4.6 Ενδείξεις βηματοδότησης στις διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής

Κλάση	Τρίτου βαθμού και δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμό σε κάθε ανατομικό επίπεδο που συνδέεται με μία από τις παρακάτω καταστάσεις
I	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Συμπτωματική βραδυκαρδία ή κοιλιακές αρρυθμίες που πιθανά σχετίζονται με τον κ-κ αποκλεισμό</li> <li>2. Αρρυθμίες και άλλες νοσολογικές καταστάσεις που απαιτούν θεραπεία που προκαλεί συμπτωματική βραδυκαρδία</li> <li>3. Καταγεγραμμένη ασυστολία &gt;3 sec ή οποιοσδήποτε ρυθμός διαφυγής κάτω από τον κ.κ. &lt;40 bpm ανεξαρτήτως συμπτωμάτων</li> <li>4. Καταγεγραμμένες περίοδοι κολπικής μαρμαρυγής και βραδυκαρδίας με μία ή περισσότερες παύσεις &gt; 5sec ανεξαρτήτως συμπτωμάτων</li> <li>5. Μετά από κατάλυση του κ-κ κόμβου</li> <li>6. Μετεγχειρητικός αποκλεισμός που δεν προβλέπεται να διορθωθεί μετά το χειρουργείο καρδιάς</li> <li>7. Νευρομυϊκές παθήσεις με κολποκοιλιακό αποκλεισμό ανεξαρτήτως συμπτωμάτων</li> <li>8. Δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός που συνδέεται με συμπτωματική βραδυκαρδία</li> <li>9. Ασυμπτωματικός εμμένων πλήρης κ-κ αποκλεισμός με μέση κοιλιακή συχνότητα 40 bpm ή και μεγαλύτερη εάν υπάρχει καρδιομεγαλία ή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ή το ανατομικό σημείο του αποκλεισμού βρίσκεται κάτω από τον κ.κ. κόμβο</li> <li>10. Δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός κατά την άσκηση, απουσία μυοκαρδιακής ισχαμίας</li> </ol>

<b>Κλάση IIa</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Εμμένων τρίτου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού με ρυθμό διαφυγής &gt; 40 bpm σε ασυμπτωματικούς ενήλικες χωρίς καρδιομεγαλία</li> <li>2. Ασυμπτωματικός κ-κ αποκλεισμός δευτέρου βαθμού με θετική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη</li> <li>3. 1ου ή 2ου βαθμού κ.κ. αποκλεισμός με συμπτώματα όμοια με εκείνα του pacemakersyndrome ή με αιμοδυναμική επιβάρυνση</li> <li>4. Ασυμπτωματικός τύπου 2 δευτέρου βαθμού κ.κ. αποκλεισμός με στενά QRS διαστήματα</li> </ol>
<b>Κλάση IIb</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Νευρομυϊκές διαταραχές όπως μυοτονική δυστροφία με οποιουδήποτε βαθμό κ-κ αποκλεισμό, με ή χωρίς συμπτώματα</li> <li>2. Κολποκοιλιακός αποκλεισμός που οφείλεται σε φάρμακα ή σε υπερδοσολογία φαρμάκων αν θεωρείς πως και μετά την διακοπή τους ο αποκλεισμός θα συνεχίζει</li> </ol>
<b>Κλάση III</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ασυμπτωματικός 1ου βαθμού κ.κ. αποκλεισμός</li> <li>2. Ασυμπτωματικός τύπου I δευτέρου βαθμού κ-κ αποκλεισμός όταν η βλάβη είναι άνωθεν του His</li> <li>3. Όταν το αίτιο του αποκλεισμού είναι αναστρέψιμο</li> </ol>

### 3.4.7 Ενδείξεις βηματοδότησης στον αποκλεισμό σκελών του His

<b>Class I</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Προχωρημένου 2ου βαθμού ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός</li> <li>2. Τύπου II δευτέρου βαθμού κ-κ αποκλεισμός</li> <li>3. Εναλλασσόμενος αποκλεισμός σκέλους</li> </ol>
<b>Class IIa</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Συγκοπή που δεν αποδεικνύεται πως προκύπτει από κ-κ αποκλεισμό όταν άλλα αίτια έχουν αποκλειστεί, κυρίως η κοιλιακή ταχυκαρδία</li> <li>2. Τυχαίο εύρημα σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με πολύ παρατεταμένο H-V διάστημα ( &gt; 100ms) ανεξαρτήτως συμπτωμάτων</li> </ol>
<b>Class IIb</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Νευρομυϊκές παθήσεις με διδεσμικό ή κάθε δεσμικό αποκλεισμό ανεξαρτήτως συμπτωμάτων</li> </ol>
<b>Class III</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Δεσμικός αποκλεισμός χωρίς κ-κ αποκλεισμό ή συμπτώματα</li> <li>2. Δεσμικός αποκλεισμός με 1ου βαθμού κ-κ αποκλεισμό χωρίς συμπτώματα</li> </ol>

## 4. ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΗ ΣΥΓΚΟΠΗ

Όταν ομιλούμε για αντανακλαστική συγκοπή εννοούμε την αντανακλαστική απάντηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος με το παρασυμπαθητικό η οποία όταν πυροδοτηθεί προκαλεί αγγειοδιαστολή και/ή βραδυκαρδία. Όλες οι μορφές αντανακλαστικής συγκοπής έχουν κοινή παθοφυσιολογία.

Η συγκοπή από βαγοτονία είναι η πιο συχνή μορφή αντανακλαστικής συγκοπής. Αιτίες που μπορεί να την πυροδοτήσουν είναι η παραμονή για μεγάλη διάρκεια σε όρθια θέση, η θέα αίματος, το αίσθημα πόνου κτλ. Ως πρόδρομα συμπτώματα μπορεί να είναι η ναυτία, η εφίδρωση, ωχρότητα κ.ά. Η απώλεια της συνείδησης μπορεί να διαρκέσει από δευτερόλεπτα έως και 1-2 λεπτά. Μερικές φορές η βαγοτονική συγκοπή μπορεί να συνοδεύεται από ελάχιστα ή και καθόλου πρόδρομα συμπτώματα.

### 4.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Περίπου το 40% του γενικού πληθυσμού μπορεί να λιποθυμήσει (κοινή λιποθυμία) για μια τουλάχιστον φορά στη ζωή του και το 20% παραπάνω από μία φορές [106,107]. Τα λιποθυμικά επεισόδια συνήθως πρωτοεμφανίζονται στην εφηβεία με τάση για σποραδική επανεμφάνιση [106,107]. Αυτό το συνήθως καλόηθες και σποραδικό φαινόμενο δημιουργεί δυσκολίες ως προς τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Με συγκοπή προσέρχονται στα ΤΕΠ το 1-6% των ασθενών και εισάγονται το 1-3% [108].

## 4.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### 4.2.1 Συντηρητική αντιμετώπιση

Ο ακρογωνιαίος λίθος της μη φαρμακευτικής αντιμετώπισης της αντανακλαστικής συγκοπής είναι η διαβεβαίωση της καλοήθους φύσης του συμπτώματος. Σε γενικές γραμμές αυτό που προτείνουμε είναι η αποφυγή ερεθισμάτων που μπορεί να προκαλέσουν αντανακλαστική συγκοπή καθώς και φαρμάκων που προκαλούν πτώση πίεσης ή βραδυκαρδία. Σε νεότερα άτομα μπορούμε να τα ενθαρρύνουμε να βάζουν περισσότερο αλάτι στο φαγητό τους ειδικά σε αυτούς που ακολουθούν άναλη δίαιτα. Γενικά συνιστάται η άφθονη λήψη υγρών (ενυδάτωση) και η λήψη μικρών – μοιρασμένων γευμάτων. Επίσης, μια σειρά από μελέτες κατέδειξαν πως ισομετρικοί χειρισμοί μπορούν να αποτρέψουν ή να μειώσουν τα επεισόδια της αντανακλαστικής συγκοπής [109,110].

### 4.2.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση, εμφύτευση βηματοδότη

Επιπλέον θεραπεία (φαρμακευτική ή εμφύτευση βηματοδότη) μπορεί να είναι απαραίτητη σε ορισμένες περιπτώσεις που αναδεικνύεται σημαντική καρδιοανασταλτική απάντηση (σημαντική βραδυκαρδία, σημαντικές παύσεις) με κάποιο(α) από τα παρακάτω:

- Πολύ συχνά συγκοπτικά επεισόδια
- Συγκοπή χωρίς πρόδρομα
- Υψηλού κινδύνου ασθενείς όπως πχ οδηγοί, πιλότοι, κτλ.

## 4.3 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΤΟΥ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ ΚΟΛΠΟΥ

Ο επιπολασμός του συνδρόμου υπερευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου αυξάνεται με την ηλικία και ενώ κυμαίνεται γύρω στο 4% σε ασθενείς < 40 ετών η συχνότητα του φτάνει στο 40% σε εκείνους που είναι άνω των 80 ετών, ενώ η συχνότητα εμφάνισης στον ανδρικό πληθυσμό είναι 4:1 σε σχέση με τον γυναικείο [111]. Η αυτόματη πρόκληση συγκοπής από τον καρωτιδικό κόλπο είναι σχετικά

σπάνια. Συνήθως σχετίζεται με μηχανικούς χειρισμούς του καρωτιδικού κόλπου από εξωτερικά ερεθίσματα (σφιχτά κολάρα κτλ.) ή από όγκους στο λαιμό κοντά στον καρωτιδικό κόλπο ( π.χ. διογκωμένοι λεμφαδένες).

Υπάρχουν αρκετές παθήσεις που προδιαθέτουν σε σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου. Τέτοιες είναι η αρτηριοσκλήρυνση, η στεφανιαία νόσος, χειρουργεία κεφαλής και λαιμού, διαβήτης κ.ά. Ορισμένα φάρμακα όπως π.χ. οι β-αναστολείς και η δακτυλίτιδα μπορεί να προδιαθέτουν στην εμφάνιση του συνδρόμου. Συχνά το σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου συνδέεται με δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου και με διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Γενικά, οι ασθενείς με σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια συγκοπής και έχουν υψηλή θνητότητα (35% στην πενταετία) η οποία όμως δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυτό κάθε αυτό το σύνδρομο αλλά με σχετιζόμενες συνοσηρότητες [112].

#### **4.3.1 Διάγνωση – Θεραπεία**

Η μάλαξη καρωτιδικού κόλπου είναι μια δοκιμασία που αποκαλύπτει το σύνδρομο υπερευαίσθητου καρωτιδικού κόλπου σε ασθενείς με συγκοπή και πρέπει να γίνεται σε άτομα > 40 ετών. Για τη διάγνωση απαιτείται ασυμπτωματική καρδιακή παύση > 6 δευτερόλεπτα ή συμπτωματική καρδιακή παύση > 3 δευτερόλεπτα. Παρόλα αυτά θετική μάλαξη μπορεί να υπάρξει και χωρίς προηγούμενη συγκοπή σε άτομα >60 ετών γι' αυτό πρέπει να συνεκτιμηθεί προσεκτικά το ιστορικό. Η θεραπεία επί θετικής καρδιοανασταλτικής απάντησης στη μάλαξη σε άτομα με ιστορικό συγκοπής είναι η μόνιμη βηματοδότηση.

## 5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

### 5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως έχει προαναφερθεί η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή εμμένουσα αρρυθμία στην κλινική πράξη με συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση και επιπολασμό κυρίως λόγω γήρανσης του πληθυσμού, αύξησης των συννοσηροτήτων, αλλά και λόγω βελτίωσης των μεθόδων ανίχνευσης και διάγνωσης [113,114]. Προδιαθεσικοί παράγοντες αυτής της αρρυθμίας είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η παχυσαρκία, η υπνική άπνοια, ο υπερθυροειδισμός, το κάπνισμα, το υπερβολικό αλκοόλ, η έντονη σωματική άσκηση, η χρόνια νεφρική νόσος και ο καρκίνος [114]. Η κολπική μαρμαρυγή συνδέεται με καρδιαγγειακά συμβάματα όπως το αγγειακό εγκεφαλικό, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και το έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και με αυξημένη θνητότητα [114-116]. Παράλληλα σχετίζεται με άνοια και με επηρεασμένη ποιότητα ζωής, ενώ επιβαρύνει οικονομικά τα συστήματα Υγείας [114]. Γι' αυτό το λόγο οι στρατηγικές πρόληψης που στοχεύουν στον εντοπισμό ασθενών που έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν κολπική μαρμαρυγή είναι κομβικής σημασίας διότι με αυτόν τον τρόπο μπορούμε να μειώσουμε τόσο άμεσα όσο και μελλοντικά την εμφάνιση της νόσου άρα και τις επιπλοκές που συνεπάγονται από αυτή.

Πολυάριθμοι βιολογικοί δείκτες (βιοδείκτες) που εκτιμώνται από εξετάσεις αίματος ή από μη επεμβατικές τεχνικές μπορούν να προβλέψουν μελλοντικά επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής. Αυτοί οι δείκτες εκτός των άλλων μας βοηθούν να κατανοήσουμε πτυχές της παθοφυσιολογίας της κολπικής μαρμαρυγής. Επιπλέον, τέτοιοι δείκτες μας προσφέρουν σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες και συχνά μας προσανατολίζουν στο πως να τροποποιήσουμε τις στρατηγικές πρόληψης της κολπικής μαρμαρυγής.



## 5.2 ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΤΟΙΧΩΜΑΤΙΚΗΣ ΤΑΣΗΣ

Η διάταση του αριστερού κόλπου συμβάλει στην διαταραχή της αγωγιμότητας του και κατά συνέπεια στην εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής, γι' αυτό δείκτες που ανιχνεύουν υψηλές πιέσεις πλήρωσης στον αριστερό κόλπο είναι εξαιρετικοί στο να προβλέψουν την παθολογική αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου η οποία συνδέεται στενά με την εμφάνιση της αρρυθμίας.

Το B-type νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP ) και η προ-ορμόνη pro-BNP (NT-proBNP) είναι πεπτίδια που συντίθενται από τα καρδιακά μυοκύτταρα σε έδαφος υψηλής τοιχωματικής πίεσης και μυοκαρδιακού stress [117]. Σε μια σειρά από μελέτες έχει καταδειχτεί πως το NT-proBNP σχετίζεται ανεξάρτητα με την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής έπειτα από την στατιστική διόρθωση των κλασικών παραγόντων κινδύνου [118,119]. Δεδομένα από μια πολυεθνική μελέτη αθηροσκλήρυνσης έδειξαν πως το NT-pro BNP αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής ανεξαρτήτως φύλου, εθνικότητας, φυλής, κτλ. [120].

## 5.3 ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ

Η καρδιακή τροπονίνη (cTn) είναι ένας ανεξάρτητος δείκτης αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ένα ευρύ φάσμα καρδιακών νοσημάτων όπως τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα [121,122], η σταθερή στηθάγχη, η καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και σε ηλικιωμένα κατά τα άλλα υγιή άτομα [123-125]. Πρέπει να τονισθεί ότι η τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας φαίνεται να έχει ακόμα μεγαλύτερες προγνωστικές ικανότητες για καρδιαγγειακή θνητότητα και καρδιαγγειακά συμβάματα [126-128].

Η συσχέτιση της συγκέντρωσης της τροπονίνης στο πλάσμα με καρδιαγγειακά συμβάματα σε σταθερούς ασθενείς με παροξυσμική ή εμμένουσα κολλική μαρμαρυγή δημοσιεύθηκε αρχικά στην υπομελέτη RE-LY sub study [129]. Σε αυτή την υπομελέτη συμμετείχαν 6.189 ασθενείς που θεραπεύονταν είτε με βαρφαρίνη είτε με νταμπιγκατράνη και τα αποτελέσματα έδειξαν πως η τροπονίνη ήταν ανιχνεύσιμη στο 55% των ασθενών [129]. Διορθώνοντας τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου, οι ασθενείς με αυξημένες τιμές τροπονίνης είχαν κατά 1,7 φορές αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού και αρτηριακής εμβολής, 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο και 1,9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με αυτούς που δεν ανιχνεύτηκε θετική τροπονίνη [129]. Η προσθήκη της cTnI στο CHADS<sub>2</sub> και στο CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score αυξάνει την προγνωστική ικανότητα για εγκεφαλικό και καρδιαγγειακό θάνατο. Παρόμοια συμπεράσματα αναδείχτηκαν και από την ARISTOTLE [130]. Επίσης φαίνεται ότι ένα καινούργιο σκορ (ABC score) που περιλαμβάνει την ηλικία, κλινικούς παράγοντες όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η υπέρταση καθώς και βιοδείκτες όπως το NT-proBNP και η υψηλής ευαισθησίας cTn έχει μεγάλη προγνωστική αξία σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή [131].

Ο υποκείμενος μηχανισμός που αυξάνει την cTn σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή είναι πιθανά πολυπαραγοντικός. Αυξημένες συγκεντρώσεις cTn παρατηρούνται σε προχωρημένη ηλικία, στην μυοκαρδιακή νέκρωση και απόπτωση, στο μυοκαρδιακό στρες που προκύπτει από την αυξημένη καρδιακή συχνότητα και τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου από μεταβολές στον όγκο και την πίεση τόσο των κόλπων όσο και των κοιλιών και επίσης πιθανά από βραχεία επεισόδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας [132,133]. Από πρόσφατη μετα-ανάλυση συμπεραίνεται ότι η cTn αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου στην κολλική μαρμαρυγή [134].

#### **5.4 ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

Υψηλές τιμές κρεατινίνης και μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) συνδέονται με υπέρταση, υψηλά επίπεδα τιμών φλεγμονής και αυξημένο

κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων [135]. Αυτές οι νοσογόνες καταστάσεις γνωρίζουμε πολύ καλά πως συνδέονται με εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής. Η μείωση του GFR, τεκμηριωμένη από την μέτρηση της σιστατικής C και την παρουσία υπολευκωματιναιμίας συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής [136]. Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν από την εκτίμηση του GFR μέσω της κρεατινίνης αίματος τα οποία όμως δεν είναι τόσο ισχυρά όσο με την cystatin C [137].

## 5.5 ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Αρχικά η έρευνα βιοδεικτών στην κολπική μαρμαρυγή εστιάζονταν στους δείκτες πήκτικότητας και στην προθρομβωτική κατάσταση που συνοδεύουν την αρρυθμία και οι οποίες συνδέονται με θρομβοεμβολικές επιπλοκές [138-140]. Στο πλάσμα, η συγκέντρωση των D διμερών αποτελεί και δείκτη κολπικής ίνωσης και αναδιαμόρφωσης. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή οι συγκεντρώσεις των D διμερών είναι αυξημένες σε σχέση με ασθενείς με φλεβόκομβο [140]. Η συγκέντρωση των D διμερών σχετίζεται με συσσωρευμένους παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή και αυξημένες συγκεντρώσεις τους με παρουσία θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου [141-144].

Με βάση αρκετές μικρές μελέτες, οι συγκεντρώσεις των D διμερών φαίνεται πως έχουν συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιαγγειακά επεισόδια στην κολπική μαρμαρυγή [145,146]. Επίσης, η συγκέντρωσή τους φαίνεται να μειώνεται μετά από λήψη από του στόματος αντιπηκτικών και στην πλειοψηφία των ασθενών αυτή η μείωση φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη έκβαση [140,147,148]. Πρόσφατα καταδείχτηκε η συσχέτιση των D διμερών και του κινδύνου για θρομβοεμβολή και για αιμορραγία σε 14.878 ασθενείς από την μελέτη ARISTOTELE με κολπική μαρμαρυγή και λήψη αντιπηκτικών [149]. Όπως αναμένονταν, οι συγκεντρώσεις των D διμερών ήταν πιο χαμηλές σε ασθενείς που άρχισαν λαμβάνουν αντιπηκτικά. Διορθώνοντας

παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνει το CHADS<sub>2</sub>score, οι συγκεντρώσεις των D διμερών παρουσίασαν ισχυρή συσχέτιση με την συχνότητα εμβολικών επεισοδίων, αλλά όχι σε εκείνους που ήδη λάμβαναν αντιπηκτικά εξ αρχής. Ωστόσο, η συσχέτιση με την θνησιμότητα και μείζονα αιμορραγικά συμβάματα ήταν πιο ισχυρή.

Με βάση αυτά τα δεδομένα η συγκέντρωση των D διμερών φαίνεται να είναι χρήσιμος κλινικός δείκτης κολπικής μαρμαρυγής. Ωστόσο η συγκέντρωσή τους παρουσιάζει πολύ μεγάλη μεταβλητότητα και είναι μη ειδικός δείκτης στην οξεία φάση, γεγονός που τα καθιστά όχι και τόσο χρήσιμα σε πολλές περιπτώσεις. Τέλος ένας άλλος λόγος που περιορίζει την χρήση τους είναι οι διαφορετικές μέθοδοι με τους οποίους υπολογίζονται.

## 5.6 ΑΣΒΕΣΤΩΣΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

Η ποσότητα ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία (CAC) εκτιμάται με αξονική τομογραφία η οποία επιπλέον εκτιμά την έκταση της αθηρωματικής πλάκας [150]. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιείται ευρέως για να προσδιορίσει τον βαθμό απόφραξης των στεφανιαίων αγγείων, αλλά πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως το CAC προβλέπει αγγειακά συμβάματα που δεν περιορίζονται μόνο στα στεφανιαία αγγεία όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [151].

Δεδομένου ότι η στεφανιαία νόσος είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για την κολπική μαρμαρυγή, αρκετές μελέτες προσπάθησαν να εξηγήσουν και την χρησιμότητα του CAC να προβλέψει την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής. Μια πολυεθνική μελέτη αθηροσκλήρυνσης 6,641 ασθενών κατέδειξε πως υψηλότερα επίπεδα CAC σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση συμβαμάτων κολπικής μαρμαρυγής [152]. Επιπρόσθετα, μελέτες μακράς παρακολούθησης από ασθενείς της ίδιας σειράς έδειξαν πως η σχέση μεταξύ CAC και κολπικής μαρμαρυγής εξαρτάται από την έκταση της ασβέστωσης με την πάροδο του χρόνου [153]. Εκτεταμένη ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών σχετίζεται με μεγαλύτερο εύρος πνευμονικών φλεβών και διάταση του αριστερού κόλπου [154]. Αυτός πιθανά

είναι και ο λόγος που το CAC συμβάλλει στην εμφάνιση και διαιώνιση της κολπικής μαρμαρυγής.

### **5.7 ΑΣΒΕΣΤΩΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΙΚΟΥ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ**

Η ασβέστωση του μιτροειδικού δακτυλίου είναι μια χρόνια εκφυλιστική διαδικασία της μιτροειδούς βαλβίδας. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται για την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής σχετίζονται με ασβέστωση του μιτροειδικού δακτυλίου [155]. Η παρουσία ασβέστωσης στον μιτροειδικό δακτύλιο σχετίζεται με διάταση του αριστερού κόλπου εξηγώντας με αυτόν τον τρόπο την συσχέτιση της με την κολπική αναδιαμόρφωση και την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής [156]. Στην Framingham Heart Study, φάνηκε ότι ασβέστωση μιτροειδικού δακτυλίου η οποία διαπιστώνεται υπερηχογραφικά συνδέεται με την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής [157]. Σε αυτό το πλαίσιο, αποτελέσματα από μια πολυεθνική μελέτη αθηροσκλήρυνσης έδειξαν πως η ασβέστωση του μιτροειδικού δακτυλίου που διαπιστώνεται με αξονική τομογραφία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής και αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται όσο μεγαλύτερη είναι η ασβέστωση [158].

### **5.8 ΣΦΥΡΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ**

Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ΣΒΔ) είναι ένας ευρέα αποδεκτός δείκτης που εκτιμά την παρουσία περιφερικής αγγειοπάθειας. Παθολογικές τιμές του συσχετίζονται με την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και το κάπνισμα [159]. Δεδομένα από την πολυεθνική μελέτη αθηροσκλήρυνσης έδειξαν πως παθολογικές τιμές ΣΒΔ, δηλ.  $< 1,0$  ή  $> 1,4$  συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής [160]. Παρόμοια αποτελέσματα που ενισχύουν την παραπάνω συσχέτιση έχουν δημοσιευτεί από την μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη Cardiovascular Health Study [161].

## 5.9 ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΠΑΡΜΑΤΑ P ΚΑΙ PR ΔΙΑΣΤΗΜΑ

Τα επάρματα P στο ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών αντιπροσωπεύει την ηλεκτρική δραστηριότητα των κόλπων. Παθολογικά επάρματα P εμφανίζονται λόγω καθυστερημένης κολπικής εκπόλωσης εξαιτίας υποκείμενης ίνωσης του κολπικού μυοκαρδίου, διάτασης των κόλπων και υψηλών πιέσεων πλήρωσης [162]. Διάφοροι δείκτες παθολογικού P κύματος σχετίζονται με το παθολογικό κολπικό υπόστρωμα πάνω στο οποίο μπορεί να αναπτυχθεί κολπική μαρμαρυγή. Το P-wave terminal force στην απαγωγή V1 (PTFV1) είναι ένας από τους πιο γνωστούς δείκτες δυσλειτουργικού αριστερού κόλπου και σχετίζεται με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης του αριστερού κόλπου [163]. Το PTFV1 συνδέεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής σε μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες [164].

Επιπρόσθετα επάρματα P παρατεταμένης διάρκειας συνδέονται με αυξημένη επίπτωση επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής. Η συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας των επαρμάτων P και της κολπικής μαρμαρυγής δεν είναι γραμμική και σύμφωνα με την Copenhagen ECG study όσο βραχύτερη είναι η διάρκεια του P τόσο αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής [165]. Επίσης υπάρχουν κάποιες μελέτες που δείχνουν συσχέτιση ανάμεσα σε παρατεταμένο PR διάστημα και εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Η παράταση του PR θεωρείται δείκτης καρδιαγγειακής εκφυλιστικής γήρανσης λόγω μυοκαρδιακής ίνωσης και αγγειακής φλεγμονής [166]. Επίσης, εξαιτίας φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ παράτασης του PR διαστήματος και της ενδοκολπικής πίεσης καθώς και της χρόνιας νευρο-ορμονικής ενεργοποίησης, παράγοντες που ευοδώνουν την κολπική αναδιαμόρφωση [166]. Παρόλα αυτά πολλοί ερευνητές ισχυρίζονται ότι δεν υπάρχει ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ παράτασης του PR διαστήματος και της κολπικής μαρμαρυγής αν λάβουμε υπόψιν την παράταση του P επάρματος που συνυπολογίζεται με το PR διάστημα [167].

## 6. ΤΡΕΧΟΝΤΑ ΣΚΟΡ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Μέχρι σήμερα τρία σκορ κινδύνου έχουν αναπτυχθεί για να προβλέψουν την πιθανότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Αυτά τα σκορ προέκυψαν από μελέτες οι οποίες προέβλεπαν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη από τις Η.Π.Α. Framingham Heart Study [168]. Τα χαρακτηριστικά που λαμβάνονται υπόψιν σε αυτό τα σκορ κινδύνου είναι η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, η συστολική ΑΠ, το PR διάστημα, έντονα ακουστό καρδιακό φύσημα και η καρδιακή ανεπάρκεια [168]. Ένα άλλο από τα σκορ, που προέκυψε από τη μελέτη παραγόντων αθηροσκλήρωσης ARIC λαμβάνει υπόψιν την ηλικία, την φυλή, το ύψος, το κάπνισμα, την συστολική ΑΠ, ακουστό καρδιακό φύσημα, ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας, παρατεταμένο P κύμα, σακχαρώδη διαβήτη, στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια [169]. Το πιο πρόσφατο σκορ αναπτύχθηκε από μια σειρά κέντρων που συμμετέχουν στην μελέτη CHARGE-AF [170]. Σε αυτό το σκορ λαμβάνονται υπόψιν δεδομένα τόσο από την Framingham Heart Study, την Cardiovascular Health Study και την Atherosclerosis Risk In Communities study. Το συγκεκριμένο σκορ λαμβάνει υπόψιν την ηλικία, την φυλή, το ύψος, το βάρος, την συστολική και διαστολική ΑΠ, το κάπνισμα, το αν η αρτηριακή υπέρταση θεραπεύεται φαρμακευτικά, ο σακχαρώδης διαβήτης, το ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και τέλος η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας.

Από τα παραπάνω είναι προφανές πως οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Επίσης η μελέτες Framingham Study και η Atherosclerosis Risk In Communities Study δείχνουν πως ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες που αφορούν το αριστερό κόλπο σχετίζονται με την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.

## 7. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι μια σύνθετη και ετερογενής αρρυθμία που παρουσιάζεται σε διαφορετικές κλινικές καταστάσεις και έχει διαφορετικά υποστρώματα. Για την εμφάνιση και διαίωνιση της κολπικής μαρμαρυγής απαιτούνται εστίες έκτοπης εκπόλωσης (πυροδοτές) που βρίσκονται κυρίως στα στόμια των πνευμονικών φλεβών και ύπαρξη κατάλληλου κολπικού υποστρώματος (Εικ. 19).

ΕΙΚΟΝΑ 19



Η παθοφυσιολογία της κολπικής αναδιαμόρφωσης είναι πολύ σύνθετη και οι μοριακές οδοί που εμπλέκονται είναι διαφορετικοί και ποικίλοι [171,172]. Όταν ομιλούμε για κολπική αναδιαμόρφωση, επί της ουσίας εννοούμε την ηλεκτρική αλλά και την δομική αναδιαμόρφωση καταστάσεις που δημιουργούν ένα φαύλο κύκλο και ευοδώνουν την ανάπτυξη και διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής (Εικ. 20) [171,172].

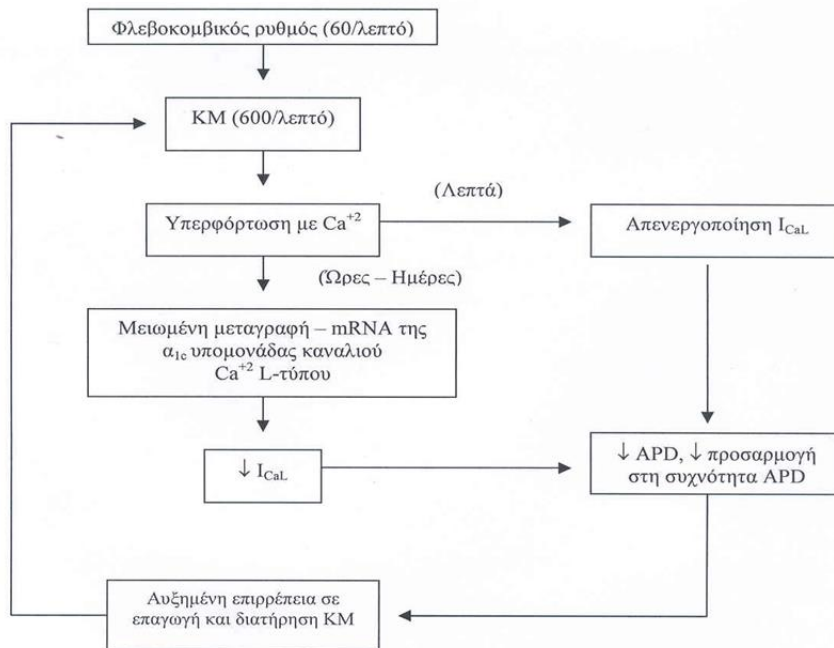


ΕΙΚΟΝΑ 20



Η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση αφορά ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές σε ιοντικά κανάλια λόγω της κολπικής ταχυκαρδίας και της υπερφόρτωσης με ασβέστιο (Εικ. 21).

ΕΙΚΟΝΑ 21



Η δομική αναδιαμόρφωση οδηγεί σε προοδευτική ινωτική μυοκαρδιοπάθεια του κολπικού μυοκαρδίου [173]. Το ηλεκτρο-ανατομικό υπόστρωμα της ΚΜ ουσιαστικά αποτελείται από τους διατεταμένους κόλπους με μικρά τοπικά ενδοκολπικά κυκλώματα επανεισόδου οφειλόμενα σε βράχυνση της ανερεθισιμότητας και αυξημένη μη-ομοιογενή ανισοτροπία. Η αυξημένη μη-ομοιογενής ανισοτροπία μπορεί να προκύψει από μεταβολές στην έκφραση των κόννεξινών ή από διαταραχή της κολπικής αρχιτεκτονικής λόγω των δομικών μεταβολών που προαναφέρθηκαν.

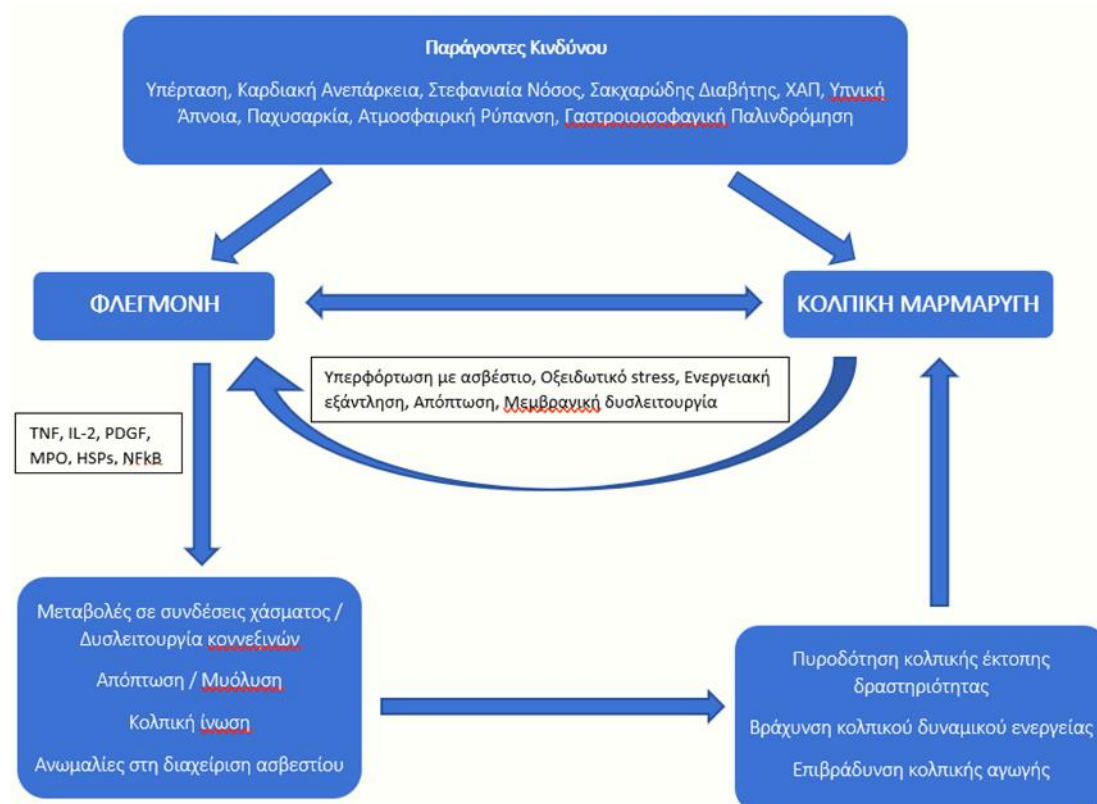
Τέλος, έχει αναπτυχθεί πρόσφατα η θεωρία της κολπικής μυοκαρδιοπάθειας που αφορά πρωτογενή βλάβη του κολπικού μυοκαρδίου που δε σχετίζεται με γήρανση, εκφύλιση και άλλες συννοσηρότητες [174].

## **8. Η ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

Ο παθοφυσιολογικός ρόλος που διαδραματίζουν οι φλεγμονώδεις και οι οξειδωτικές διεργασίες ερευνάται σχολαστικά τα τελευταία χρόνια [175-178]. Η φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει στην κολπική μαρμαρυγή αλλά και η κολπική μαρμαρυγή προκαλεί φλεγμονή οδηγώντας σε έναν φαύλο κύκλο [175]. Ιστολογικές μελέτες έχουν δείξει πως σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χωρίς εμφανή δομική καρδιοπάθεια ή άλλες συννοσηρότητες (μονήρης κολπική μαρμαρυγή) υπάρχουν κολπικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στα δύο τρίτα των ασθενών, αντίστοιχες με αυτές που εμφανίζονται στην μυοκαρδίτιδα [179]. Πολλοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σχετίζονται με φλεγμονή η οποία επάγει την ηλεκτρική και δομική κολπική αναδιαμόρφωση (Εικ. 22) [177]. Συνεργικό ρόλο στη σχετιζόμενη με φλεγμονή κολπική αρρυθμιογέννεση, παίζουν σύμφωνα με αρκετές μελέτες και αυτοάνοσα νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα [180,181]. Μια

πρόσφατη μελέτη που περιέλαβε 20.000 ασθενείς με αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις, κατέδειξε πως η φλεγμονή εκτιμώμενη με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) σχετίζεται με την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής [182]. Πράγματι, η συστηματική φλεγμονή σχετίζεται με ενδοκαρδιακή και ενδοθηλιακή φλεγμονή καθώς και με την κολπική αναδιαμόρφωση. Αρκετοί παράγοντες της φλεγμονής φαίνονται να συμμετέχουν στην δομική και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων [175,177].

## ΕΙΚΟΝΑ 22



Ένας όλο και αυξανόμενος όγκος δεδομένων δείχνει πως παράγοντες που εμπλέκονται στην διαδικασία της φλεγμονής προκαλούν δομική και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την κολπική ίνωση, τη τροποποίηση των συνδέσεων χάσματος και τον κοννεξινών, την αύξηση της έκτοπης δραστηριότητας των κόλπων, την βράχυνση του κολπικού

δυναμικού ενεργείας καθώς και επιβράδυνση της κολπικής αγωγής, μειώνοντας την ταχύτητα διάδοσης της κολπικής εκπόλωσης δημιουργώντας συνθήκες ευνοϊκές για επανείσοδο (Εικ.19). Ο παράγων νέκρωσης όγκων (TNF), η ιντερλευκίνη IL-2 και ο PDGF ρυθμίζουν την ομοιόσταση του ασβεστίου και προκαλούν παθολογική πυροδότηση (triggering) στις πνευμονικές φλέβες καθώς και μείωση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας στους κόλπους [175,177]. Έτσι, αυτοί οι παράγοντες μαζί με την μυελοπεροξειδάση (MPO) και οι πρωτεΐνες θερμικού stress (HSPs) προκαλούν ίνωση στο κολπικό μυοκάρδιο, δυσλειτουργία στις κωνεξίνες, απόπτωση και μόλυση με συνέπεια την επιβράδυνση της αγωγιμότητας και αυξημένη ετερογένεια αυτής.

Εστιακή φλεγμονώδη δραστηριότητα στο κολπικό μυοκάρδιο ή σε διπλανούς ιστούς μπορεί να προκαλέσει απευθείας κολπική μαρμαρυγή. Αυτός ο μηχανισμός εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να παρατηρηθεί στην περικαρδίτιδα, στην μυοκαρδίτιδα καθώς και μετεγχειρητικά μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αξίζει να σημειωθεί πως τα περισσότερα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής εκδηλώνονται την δεύτερη και την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα, τότε που η φλεγμονώδη διαδικασία είναι πιο έντονη [183,184].

### **8.1 ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

Αρκετές ουσίες με άμεσες ή έμμεσες αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες δοκιμάστηκαν τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο για το πώς επιδρούν πάνω στην συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Πολύ πρόσφατα σε πειράματα με σκύλους, η θεραπεία με στεροειδή ελαττώνει την κολπική αναδιαμόρφωση και μειώνει την συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή [185]. Σε κλινικό επίπεδο, η χορήγηση για βραχύ χρονικό διάστημα στεροειδών, φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα επανεμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής μετά από κατάλυση [186]. Σε αντιστοιχία με τα προηγούμενα ευρήματα μια μεγάλη κλινική μελέτη έδειξε πως η διεγχειρητική χορήγηση δεξαμεθαζόνης προσφέρει σημαντική προστασία για κολπική μαρμαρυγή μετά από

χειρουργεία καρδιάς [187]. Επίσης, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέδειξε πως η θεραπεία με γλουκοκορτικοειδή όχι απλά μειώνει την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής αλλά και την παραμονή των ασθενών στην μονάδα και στο νοσοκομείο [188].

Η κολχικίνη είναι μια αντιφλεγμονώδη ουσία της οποίας την δράση την γνωρίζουμε πολύ καλά στην περικαρδίτιδα. Αρκετά πρόσφατα δεδομένα δείχνουν πως η χρήση της για βραχύ χρονικό διάστημα μειώνει το φορτίο της κολπικής μαρμαρυγής μετά από κατάλυση των πνευμονικών φλεβών καθώς και μετά από χειρουργεία καρδιάς [189,190]. Παρόλα αυτά, οι συχνές παρενέργειες της από το γαστρεντερικό μπορεί να περιορίσουν την χρήση της.

Οι στατίνες είναι υπολιπιδαιμικά φάρμακα που έχουν πλειοτρόπες δράσεις μεταξύ αυτών και της αντιφλεγμονώδους η οποία φαίνεται να συμβάλει με θετικό τρόπο στην αναχαίτιση της κολπικής αναδιαμόρφωσης [191]. Οι στατίνες φαίνεται επίσης να συμβάλουν στην πρόληψη της κολπική μαρμαρυγής ειδικά μετεγχειρητικά [192]. Πράγματι, ένα όλο και αυξανόμενο σύνολο στοιχείων δείχνουν πως η χρήση στατινών μειώνει το αρρυθμολογικό φορτίο της κολπικής μαρμαρυγής μετά από καρδιακά χειρουργεία αμβλύνοντας την αύξηση της CRP μετεγχειρητικά [193].

Επιπρόσθετα, βάσει κάποιων δεδομένων, υποστηρίζεται πως ειδικά η χρήση ατροβαστατίνης και ροσουβαστατίνης μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής ή πρώιμης υποτροπής της μετά από ηλεκτρική ανάταξη [194,195].

## **8.2 ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

Η CRP είναι ο πιο διαδεδομένος δείκτης φλεγμονής και δεν σχετίζεται μόνο την παρουσία ΚΜ αλλά επίσης αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για τη μελλοντική ανάπτυξη της αρρυθμίας σε γενικούς πληθυσμούς αλλά και μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου [196-198].

Έχει δειχθεί ότι τα βασικά επίπεδα CRP αποτελούν προγνωστικό παράδειγμα για διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από ανάταξη εμμένουσας εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής [175-177]. Πλήθος φλεγμονωδών δεικτών έχει σχετισθεί με την εμφάνιση και διαιώνιση της ΚΜ. Συγκεκριμένα, φλεγμονώδεις δείκτες έχουν συσχετισθεί με μελλοντική ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής, μετάπτωση σε εμμένουσα και χρόνια μορφή, υποτροπές της αρρυθμίας μετά από καρδιοανάταξη, επιτυχία ή μη της ηλεκτρικής ανάταξης, διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από κατάλυση (ablation) καθώς και με τη σχετιζόμενη προθρομβωτική κατάσταση [199-207]. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, πρόσφατες μετα-αναλύσεις δείχνουν ισχυρή συσχέτιση φλεγμονωδών δεικτών όπως η CRP και η IL-6 με μεγαλύτερο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής στο γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιακή επέμβαση, καθώς και με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής μετά από ηλεκτρική καρδιοανάταξη και μετά από κατάλυση [199-201,207]. Επίσης το εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) που αντανακλά την ανισοκυττάρωση αυτών αποτελεί έναν αρκετά ελπιδοφόρο δείκτη φλεγμονής και προγνωστικό παράγοντα για την κολπική μαρμαρυγή [208].

## **9. ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

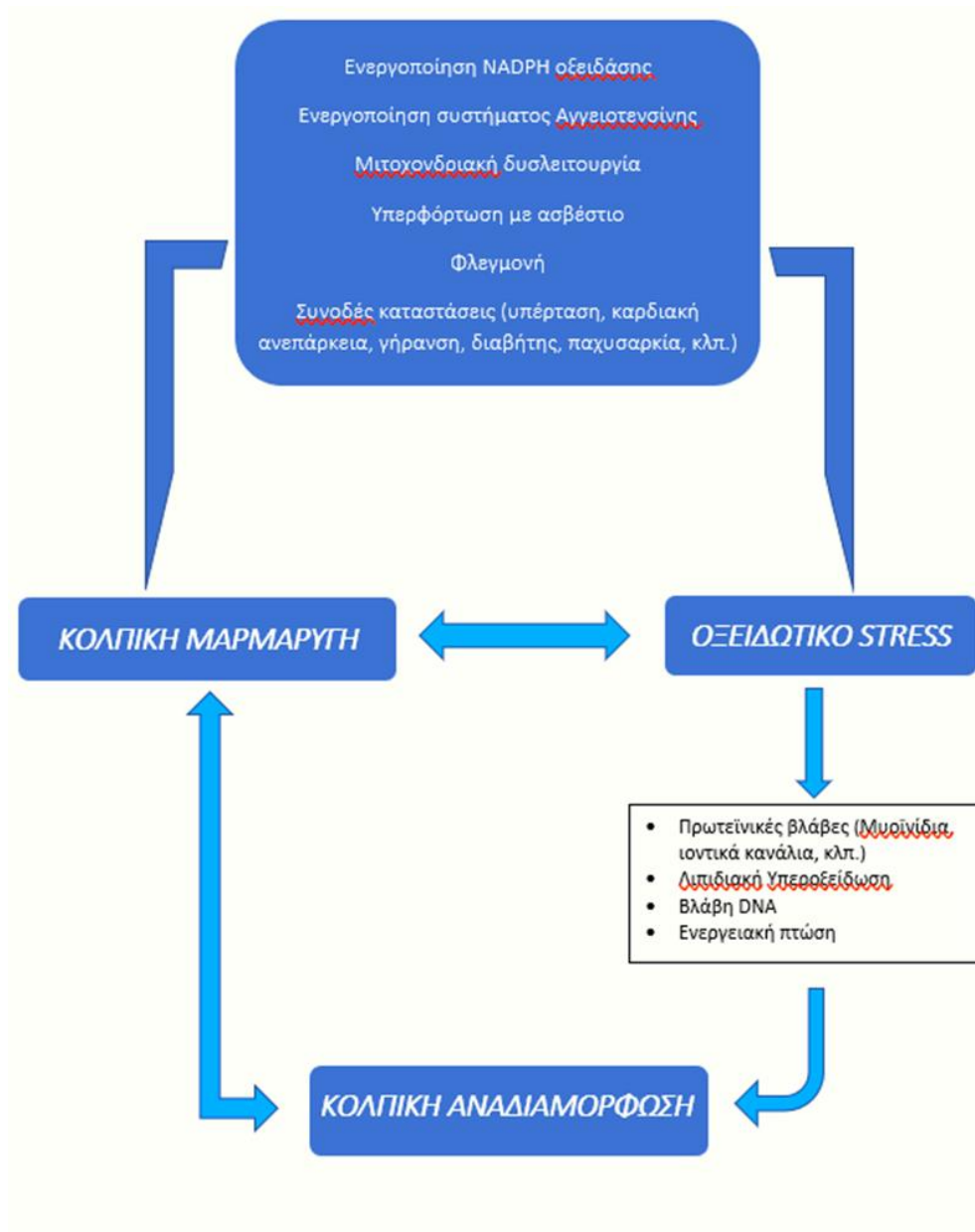
Από παλιότερα είχε εκφραστεί η άποψη ότι πιθανόν στα μαρμαρυγικά κολπικά μυοκύτταρα λόγω αυξημένου μεταβολικού φορτίου υπάρχει αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου/ ελευθέρων ριζών [209,210]. Με τον όρο οξειδωτικό stress υποδηλώνεται η εκσεσημασμένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου η οποία υπερβαίνει την ενδογενή αντιοξειδωτική άμυνα οδηγώντας σε ιστικές βλάβες.

Στο κολπικό μυοκάρδιο των ασθενών με χρόνια κολπική μαρμαρυγή έχουν βρεθεί σημαντικές οξειδωτικές βλάβες [176,178,210,211]. Πολλές καρδιαγγειακές

και μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή συνοδεύονται από οξειδωτικό stress. Παρόλα αυτά κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες σε ασθενείς με μονήρη κολπική μαρμαρυγή χωρίς συννοσηρότητες έχουν δείξει κολπικές οξειδωτικές βλάβες σε συνδυασμό με δομικές αλλοιώσεις που δε μπορούν να αποδοθούν σε υποκείμενες καρδιαγγειακές νόσους [212]. Πρέπει ακόμη να αναγνωριστεί ότι το οξειδωτικό stress είναι πιο εκσεσημασμένο στην κολπική μαρμαρυγή μετά από καρδιακές επεμβάσεις όπου συμβαίνει σημαντική ιστική βλάβη καθώς και φαινόμενα ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Επίσης, αρκετοί βιοδείκτες οξειδωτικού stress έχουν σχετισθεί με την ανάπτυξη, εξέλιξη, διαιώνιση και υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής [213-218].

Γενικά, πιστεύεται ότι οι οξειδωτικές βλάβες επιδρούν σημαντικά στις ενεργειακές, ηλεκτροφυσιολογικές και μηχανικές ιδιότητες των κολπικών μυοκυττάρων συμμετέχοντας στην κολπική αναδιαμόρφωση [176,178,210]. Έχει δειχθεί ότι η μυοκαρδιακή NAD(P)H οξειδάση και σε μικρότερο βαθμό η NO συνθάση, οι μιτοχονδριακές οξειδάσες και η μυελοπεροξειδάση παίζουν σημαντικό ρόλο στο κολπικό οξειδωτικό stress και στην ηλεκτρική και δομική αναδιαμόρφωση που παρατηρείται στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή [176,178,210]. Επίσης, το οξειδωτικό stress φαίνεται να μεταβάλλει τη λειτουργία ιοντικών καναλιών που ενέχονται στην έναρξη και τη διαιώνιση της κολπικής μαρμαρυγής ενώ επηρεάζει τις διακυτταρικές συνδέσεις και την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία [176,178,210]. Στην Εικόνα 23 απεικονίζεται σχηματικά ο ρόλος του οξειδωτικού stress στην κολπική αναδιαμόρφωση και την κολπική μαρμαρυγή.

ΕΙΚΟΝΑ 23



### 9.1 ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Όπως προαναφέρθηκε, αρκετοί βιοδείκτες οξειδωτικού στρες έχουν συσχετιστεί τόσο με την ανάπτυξη AF, όσο και με το αν είναι εμμένουσα, το φορτίο, τη σοβαρότητα, καθώς και με τις υποτροπές της AF. Ωστόσο, πρέπει να αναγνωρισθεί ότι αρκετές συνοδές καταστάσεις που προδιαθέτουν στην AF



σχετίζονται επίσης με αυξημένο οξειδωτικό στρες. Τέτοιες είναι η υπέρταση, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ο διαβήτης, η παχυσαρκία, το αυξημένο επικαρδιακό λίπος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και άλλα [178]. Πρέπει επίσης να αναγνωριστεί ότι η σχέση αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ των βιοδεικτών οξειδωτικού στρες και της AF είναι ασαφής [178]. Δείκτες οξειδωτικού stress που έχουν μελετηθεί στην κολπική μαρμαρυγή είναι τα DROMs (μεταβολίτες δραστικών μορφών οξυγόνου), ο λόγος ανηγμένης προς οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSH/GSSG), τα F2 ισοπροστάνια, η μυελοπεροξειδάση, η νιτροτυροσίνες, κ.ά. Επίσης απλοί βιοδείκτες οξειδωτικού stress που σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή είναι τα επίπεδα ουρικού οξέος και της γ-γλουταμινικής τρανσφεράσης (γGT) στο πλάσμα [178].

## 9.2 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για σειρά παραγόντων με αντιοξειδωτική δράση οι οποίες φαίνεται να παίζουν ευεργετικό ρόλο ως προς την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής. Τέτοιες ουσίες είναι οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες C και E, η N-ακετυλκυστεΐνη, η προβουκόλη (μια αντιλιπιδαιμική ουσία με ισχυρή αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση), οι αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης όπως η αλλοπουρινόλη, ουσίες που απελευθερώνουν NO όπως το νιτροπρωσικό νάτριο, αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, οι στατίνες και τέλος η μεσογειακή δίαιτα [178].

## 10. ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΘΕΙ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΜΕΛΕΤΗΘΕΙ ΕΠΑΡΚΩΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΟΝΙΜΟ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ

Αρκετοί κλινικοί και εργαστηριακοί δείκτες που είναι εύκολα μετρήσιμοι στην καθημέρα κλινική πράξη έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής σε διαφορετικούς πλθυσμούς υγιών ατόμων ή ασθενών, αλλά δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφύτευση μόνιμου διεστιακού βηματοδότη. Συγκεκριμένα, τέτοιοι δείκτες είναι οι εξής:

**Κλινικοί δείκτες:** δείκτης μάζας σώματος, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα, στεφανιαία νόσος, ιστορικό προηγούμενης κολπικής μαρμαρυγής [219].

**Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες:** κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, διαστάσεις αριστερού κόλπου – όγκος αριστερού κόλπου, υπερτροφία αριστερής κοιλίας [219-221].

**Ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες:** διάρκεια P κύματος, διάρκεια PR διαστήματος (29,30), διάρκεια QRS διαστήματος, δείκτες T-peak-to-end και T<sub>p-e</sub>/QT που αποτελούν μοντέρνους αρρυθμιολογικούς δείκτες και αντιπροσωπεύουν τη διασπορά-ετερογένεια της κοιλιακής επαναπόλωσης, ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες υπερτροφίας αριστερής κοιλίας Sokolon και Cornell, QT και QTc διάστημα, αποκλεισμοί σκελών [222-236].

**Αιματολογικοί - Βιοχημικοί δείκτες:** μέσος όγκος αιμοπεταλίων-MPV, εύρος κατανομής ερυθρών-RDW, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκυττάρων, κρεατινίνη/κάθαρση κρεατινίνης, ουρικό οξύ, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη-CRP, γ-γλουταμινική τρανσφεράση (γ-GT) [208, 237-250].

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **11. ΠΡΩΤΗ ΜΕΛΕΤΗ – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΟΥ**

### **11.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

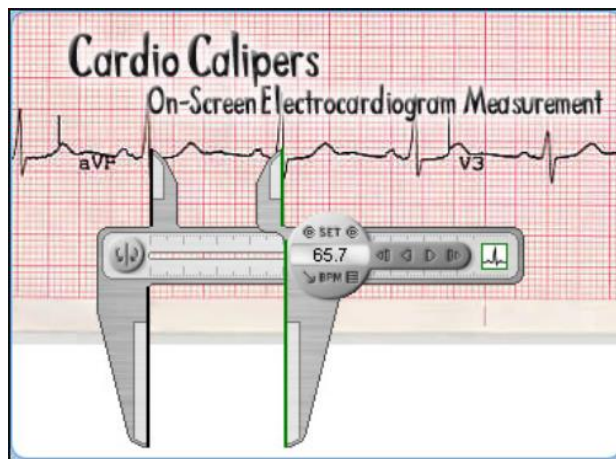
Στρατολογήθηκαν διαδοχικοί ενήλικες ασθενείς με συμπτωματική νόσο φλεβοκόμβου, οι οποίοι υποβάλλονταν σε εμφύτευση διεστιακού βηματοδότη από έμπειρο εξειδικευμένο αρρυθμιολόγο (Παναγιώτη Κοραντζόπουλο) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων μεταξύ Μάιου 2013 - Σεπτεμβρίου 2014. Οι ενδείξεις για μόνιμη βηματοδότηση βασίστηκαν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα περιελάμβανε άτομα με νόσο φλεβοκόμβου χωρίς ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής και η δεύτερη ομάδα ασθενείς με ιστορικό ηλεκτροκαρδιογραφικά τεκμηριωμένης παροξυσμικής ή εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής (ασθενείς με τάχυ-βράδυ σύνδρομο). Όλοι οι ασθενείς ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό πριν από την εμφύτευση του βηματοδότη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: η μόνιμη κολπική μαρμαρυγή, η παρουσία διδεσμικού ή τριδεσμδικού αποκλεισμού, η συνύπαρξη σημαντικών διαταραχών αγωγιμότητας (κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού), χρόνιες ρευματικές και φλεγμονώδεις καταστάσεις, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, ηπατική δυσλειτουργία / χρόνιες παθήσεις του ήπατος, υπερβολική χρήση αλκοόλ, σοβαρή χρόνια νεφρική νόσος ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/m}^2$ ), ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η πρόσληψη αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων, κακοήθειες και αιματολογικές διαταραχές, πρόσφατη λοίμωξη, οξύ ή πρόσφατο (<3 μήνες) στεφανιαίο σύνδρομο και η χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Επίσης, εξαιρέθηκαν ασθενείς με διάμετρο αριστερού κόλπου > 50 mm, συστολική καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) <45%, ή στάδιο λειτουργικής ικανότητας >II κατά NYHA.

## 11.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι βασικές δημογραφικοί, κλινικοί, εργαστηριακοί, ηχοκαρδιογραφικοί και ηλεκτροκαρδιογραφικοί παράμετροι καταγράφηκαν προσεκτικά. Συγκεκριμένα, οι εργαστηριακές εξετάσεις που περιελάμβαναν πλήρεις αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν τις πρωινές ώρες όντας οι ασθενείς σε νηστεία πριν από την εμφύτευση. Οι αιματολογικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένου του δείκτη RDW προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας αυτόματο αναλυτή Coulter Counter. Μετρήθηκαν επίσης συμβατικοί δείκτες φλεγμονής, όπως ο αριθμός λευκοκυττάρων (WBC) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Τα επίπεδα CRP αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας ανοσονεφελομετρία υψηλής ευαισθησίας (BeckmanCoulter / Immuno-chemistry Systems, BehringDiagnostics Inc., Somerville, NJ, USA). Οι βιοχημικές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας καθιερωμένες αναλυτικές μεθόδους. Όλες οι μετρήσεις έγιναν τυφλά ως προς τα χαρακτηριστικά και τη θεραπεία των ασθενών.

Επίσης, διεξήχθη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση σε κάθε ασθενή χρησιμοποιώντας μηχάνημα General Electric Vivid 7 (GE Healthcare, LittleChalfont, UK). Το LVEF υπολογίστηκε με τη μέθοδο του Simpson. Η διάμετρος του αριστερού κόλπου προσδιορίστηκε από την παρστερνική long-axis προβολή στο τέλος της συστολής. Ένα ακόμη ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών γινόταν πριν από την επέμβαση. Οι βασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι μετρήθηκαν τυφλά από έμπειρο αρρυθμιολόγο (Π.Κ.). Ειδικότερα, όλα τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα σαρώθηκαν και υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα υπολογιστή (CardioCalipers, Iconico.com) (Εικ. 24).

**EIKONA 24**

Δεδομένου ότι ο τύπος του Bazzezt δεν είναι αξιόπιστος για καρδιακή συχνότητα  $<60$  / λεπτό ή  $> 100$  / λεπτό, ο τύπος του Hodges χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του διορθωμένου QT διαστήματος (QTc). Τα CHADS<sub>2</sub> και CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores υπολογίστηκαν για κάθε ασθενή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η Επιστημονική Επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου μας ενέκρινε το πρωτόκολλο μελέτης ενώ εξασφαλίστηκε έγγραφη συναίνεση από όλους τους ασθενείς.

**11.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση (mean) τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (SD) ή ως διάμεση (median) τιμή [διαφορά μεταξύ του πρώτου και του τρίτου τεταρτημορίου interquartile range] εάν οι τιμές τους δεν είχαν κανονική κατανομή. Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής τιμών πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι συγκρίσεις των συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του unpaired Student's t-test ή του μη-παραμετρικού Mann-Whitney U test, κατά περίπτωση.

Οι διακριτές (κατηγορικές) μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες και συγκρίνονται χρησιμοποιώντας το Fisher's exact test. Κάθε τιμή (two-tailed value)  $p < 0,05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Επίσης, έγινε πολυπαραγοντική παλινδρομική ανάλυση (multivariate regression analysis) προκειμένου να εξεταστεί η σχέση μεταξύ των υποψήφιων παραμέτρων και της κοιλιακής μαρμαρυγής. Μεταβλητές με  $p$ -value  $< 0,10$  στην μονοπαραγοντική ανάλυση ενσωματώθηκαν στο μοντέλο. Επιπλέον, δημιουργήθηκε η καμπύλη ROC (receiver operating characteristic curve) προκειμένου να προσδιοριστεί μια διαχωριστική (cut-off) τιμή για το RDW καθώς και η αντίστοιχη ευαισθησία και ειδικότητα. Όλες οι αναλύσεις εκτελέστηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS (έκδοση 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

#### 11.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αρχικά, ελέγχθηκαν για πιθανή εισαγωγή στη μελέτη 116 ασθενείς αλλά αποκλείστηκαν 15 ασθενείς σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια αποκλεισμού. Έτσι, ο τελικός πληθυσμός μελέτης απαρτίστηκε από 101 ασθενείς (47 άντρες) με διάμεση ηλικία 77 [73-82] έτη. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτής της πρώτης πιλοτικής μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 1

##### Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των δυο ομάδων ασθενών

	Χωρίς ΚΜ (N=69)	Με ΚΜ (N=32)	p-value
Ηλικία (έτη)	75 [72-81]	78 [73-83]	0.24
Άντρες (%)	46	47	1
Συγκοπή (%)	47	53	0.67
Υπέρταση (%)	85	92	0.75
Διαβήτης (%)	33	22	0.35
ΣΝ (%)	14	11	0.75
ΣΚΑ (%)	3	7	0.59
Εγκεφαλικό (%)	4.3	6.2	0.65
CHADS <sub>2</sub> score	2 [1-3]	2 [1-3]	0.89
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score	3 [2-4]	3 [2-5]	0.68
ΚΕΑΚ (%)	60 [57-68]	63 [55-70]	0.88
Διάμετρος Αρ.κόλπου (mm)	39 [36-44]	44 [39-48]	0.05
ΚΜ : κοιλιακή μαρμαρυγή, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΣΚΑ: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΚ: αριστερός κόλπος, ΚΕΑΚ: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.			

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο ομάδων (με ή χωρίς κολπική μαρμαρυγή). Ωστόσο, οι ασθενείς με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής είχαν αυξημένη διάμετρο αριστερού κόλπου σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή (44 [39-48] mm έναντι 39 [36-44] mm,  $p = 0,05$ ). Όσον αφορά τους ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 2).

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2

### Ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι στις δύο ομάδες

	Χωρίς ΚΜ (N=69)	ΚΜ (N=32)	p-value
Βασική καρδιακή συχνότητα (beats/min)	50 [44-65]	61 [48-75]	0.16
Εύρος P (ms)	120 [95-125]	115 [80-120]	0.23
PR (ms)	195 [160-245]	200 [165-240]	0.87
QRS (ms)	85 [80-122]	89 [80-120]	0.90
QTc (ms)	440 [400-450]	430 [390-477]	0.37
<b>ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή</b>			

Δεν παρατηρήθηκαν επίσης σημαντικές διαφορές στις εργαστηριακές παραμέτρους (συμπεριλαμβανομένων των δεικτών νεφρικής λειτουργίας, του αριθμού WBC και της CRP) εκτός από τις τιμές του RDW που ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (14,7 [13,6-15,4]% έναντι 13,7 [13,4-14,3]%,  $p = 0,02$ ) (Πίνακας 3).



## ΠΙΝΑΚΑΣ 3

## Εργαστηριακές παράμετροι στις δύο ομάδες ασθενών

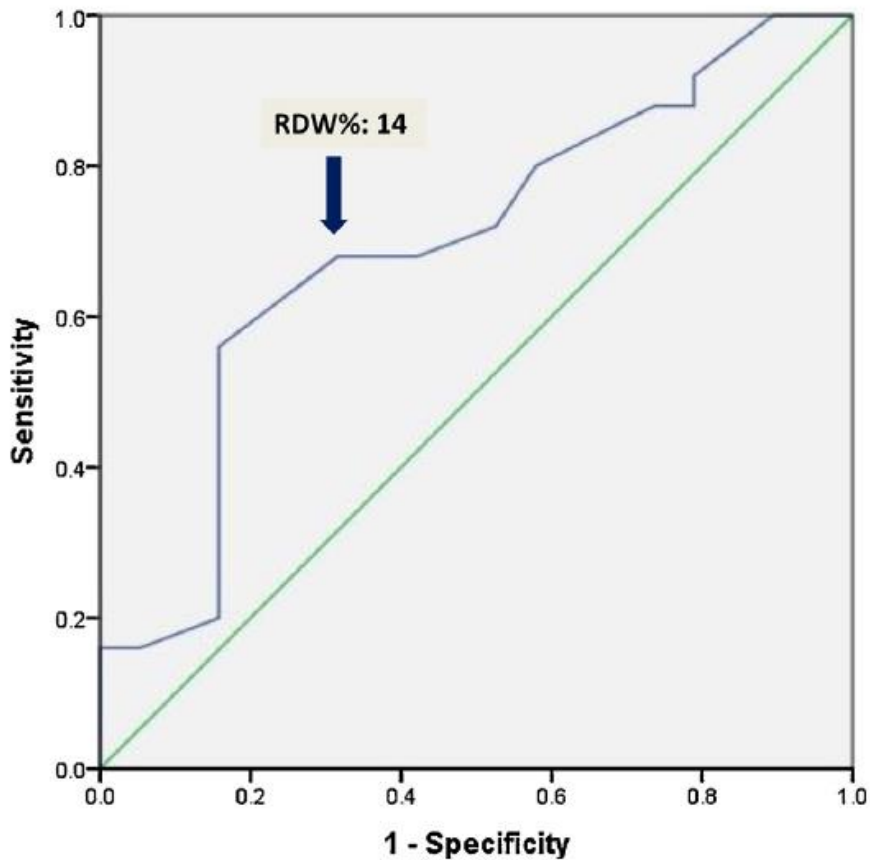
	Χωρίς ΚΜ (N=69)	ΚΜ (N=32)	p-value
Hb(g/dl)	13,6[11,9-14,3]	13[12,1-14,1]	0,63
RDW(%)	13,7[13,4-14,3]	14,7[13,6-15,4]	0,02
WBC(x10 <sup>3</sup> /μl)	7,1[5,7-8,95]	6,52[5,71-7,12]	0,40
Γλυκόζη (mg/dl)	113,9[90-125]	104[89-120]	0,45
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,05[0,96-1,30]	1,1[1,02-1,2]	0,54
Na <sup>+</sup> (mEq/l)	139[138-140]	138[137-140]	0,47
K <sup>+</sup> (mEq/l)	4,2[4-4,8]	4,2[4-4,7]	0,82
AST(IU/l)	25[20-32]	22[17-26]	0,28
ALT(IU/l)	27[15-41]	22[13-28]	0,21
γGT(IU/l)	22[17-31]	21[19-33]	0,67
CRP(mg/dl)	3,8[1,7-6,8]	4,7[1,8-12,7]	0,37

ΚΜ : κολπική μαρμαρυγή, ALT : αλανίνηαμινοτρανσφεράση, AST:ασπαρτικήαμινοτρανσφεράση, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, Hb: αιμοσφαιρίνη, γGT : γ-γλουταμινικήτρανσφεραση, RDW:Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων, WBC: αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων

Στην ομάδα των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, το 60% των ασθενών ήταν σε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, το 30% σε από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και το 10% δεν ελάμβανεκαμία αντιθρομβωτική θεραπεία.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι το RDW ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας συσχέτισης με κολπική μαρμαρυγή (OR: 1.58, 95% CI: 1.06-2.85, p = 0.04). Η καμπύλη ανάλυσης ROC έδειξε ότι η περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area under the curve–AUC) ήταν 0.69; p = 0.028 (Εικ. 25). Μια διαχωριστική τιμή RDWστο 14 σχετιζόταν με κολπική μαρμαρυγή με ευαισθησία 70% και ειδικότητα 69%.

ΕΙΚΟΝΑ 25



### 11.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή την πρώτη πιλοτική μελέτη δείξαμε ότι το RDW συνδέεται με το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής (σύνδρομο ταχυ-βράδυ) σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου που υποβάλλονται σε εμφύτευση διεστιακού βηματοδότη. Ειδικότερα, το RDW ήταν η μόνη παράμετρος που αποδείχθηκε ότι είχε ανεξάρτητη συσχέτιση με την κολπική μαρμαρυγή, ενώ παρουσίαζε αρκετά καλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Η σχέση μεταξύ νόσου φλεβοκόμβου και κολπικής μαρμαρυγής είναι καλώς καθορισμένη [3,6]. Πράγματι, μία από τις σημαντικότερες εκδηλώσεις του συνδρόμου νοσούντοςφλεβοκόμβου είναι το σύνδρομο 'τάχυ-βράδυ', όπου οι κολπικές ταχυαρρυθμίες εναλλάσσονται με περιόδους βραδυκαρδίας [6]. Σε μια πρόσφατη μεγάλη προοπτική μελέτη, το σύνδρομο νοσούντοςφλεβοκόμβου

συσχετίστηκε ανεξάρτητα με κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και εμφύτευση βηματοδότη μετά από στατιστική διόρθωση για άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις που εμφανίστηκαν κατά την παρακολούθηση [59]. Σε αυτό το πλαίσιο, έχει αποδειχθεί ότι το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου σχετίζεται με κολπική δομική και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση [44,87,88,251,252]. Επιπλέον, η κολπική αναδιαμόρφωση που σχετίζεται με την κολπική μαρμαρυγή μπορεί να αποτελέσει σημαντικό υπόστρωμα για τη δυσλειτουργία του φλεβόκομβου [251,252]. Μάλιστα, έχει προταθεί πρόσφατα μια ιδιαίτερη κατάσταση που ονομάζεται ινωτική κολπική καρδιομυοπάθεια και οδηγεί στη δημιουργία υποστρώματος για εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, νόσου φλεβοκόμβου και άλλων εκδηλώσεων [44].

Σε αυτό το πλαίσιο, σημαντική κολπική ίνωση (που εκτιμάται και ποσοτικοποιείται με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε κατάλυση (ablation) με καθετήρα φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για εμφύτευση βηματοδότη λόγω δυσλειτουργίας του φλεβοκόμβου [87]. Εκτός από τις ινωτικές δομικές αλλαγές, η νόσος φλεβοκόμβου στους ανθρώπους σχετίζεται με εκτεταμένη ηλεκτρική αναδιαμόρφωση του δεξιού κόλπου, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου χρόνου κολπικής αγωγής και την παράταση των P κυμάτων [88]. Έχουμε παλιότερα δείξει σε ένα πειραματικό μοντέλο σκύλου με νόσο φλεβοκόμβου την βράχυνση τόσο της δεξιάς όσο και της αριστερής κολπικής δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου όσο και την αύξηση της διασποράς της κολπικής δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου [5]. Επιπλέον, η ευκολία πρόκλησης κολπικής μαρμαρυγής αυξήθηκε μετά από δυσλειτουργία του φλεβόκομβου και ενισχύθηκε περαιτέρω μετά από ταχεία κολπική διέγερση, ενώ η διάρκεια της επαγόμενης κολπικής μαρμαρυγής ήταν σημαντικά παρατεταμένη [5]. Αξίζει να σημειώσουμε πως τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με κλινικούς και εργαστηριακούς προγνωστικούς δείκτες για την κολπική μαρμαρυγή σε έδαφος νόσου φλεβοκόμβου είναι περιορισμένα [9,67,253]. Παρ' όλα αυτά, έχει δοθεί πολύ περισσότερη έμφαση στο ρόλο του τρόπου βηματοδότησης στη μελλοντική ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής [9,67,253]. Η μελέτη των δεικτών που σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με νόσο

φλεβοκόμβου είναι ιδιαίτερης σημασίας, δεδομένου του υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου που οφείλεται στην αυξημένη ηλικία και στις συννοσηρότητες που συνήθως εμφανίζονται σε αυτό το συγκεκριμένο πληθυσμό.

Το RDW αποτελεί εξέταση ρουτίνας που αναγράφεται στις γενικές αίματος και είναι διαθέσιμο στα περισσότερα εργαστήρια. Όλο και περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι αυτή η απλή και ανέξοδη αιματολογική παράμετρος μπορεί να είναι ένας χρήσιμος δείκτης σε μια σειρά οξέων αλλά και χρόνιων παθολογικών καταστάσεων [254]. Κλινικά και πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι το αυξημένο RDW σχετίζεται με την υποκείμενη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress, συνθήκες που μειώνουν την επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και προάγουν την ανισοκυττάρωση [255]. Όσον αφορά τις καρδιαγγειακές παθήσεις, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα υψηλότερα επίπεδα RDW αποτελούν έναν ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας σε οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή μετά από στεφανιογραφία σε σταθερούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο[254,256,257]. Είναι ενδιαφέρον ότι πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές εμπλέκουν το RDW στην κολπική μαρμαρυγή. Συγκεκριμένα, οι Guingo και συν. έδειξαν ότι το RDW, η CRP και ο όγκος του αριστερού κόλπου αντιπροσωπεύουν ανεξάρτητους δείκτες μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής [258]. Σε μια άλλη μελέτη δείκτη-ελέγχου έχει δειχθεί ότι το RDW και η διάμετρος του αριστερού κόλπου ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή [259]. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, μια μεγάλη προοπτική μελέτη 27.124 ατόμων από το γενικό πληθυσμό έδειξε ότι αυτός ο συγκεκριμένος δείκτης συσχετίζεται ανεξάρτητα με κολπική μαρμαρυγή [239]. Επίσης, εμείς και άλλοι ερευνητές έχουμε δείξει ότι τα βασικά επίπεδα RDW είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση[260,261]. Έχοντας υπόψιν πως η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress έχουν εμπλακεί στην εμφάνιση και διατήρηση της, το RDW μπορεί να φανεί χρήσιμος δείκτης κολπικής αναδιαμόρφωσης. Προς υποστήριξη αυτής της άποψης,

κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για τη συσχέτιση μεταξύ RDW, φλεγμονής και οξειδωτικού stress στην κοιλιακή μαρμαρυγή έχουν δημοσιευθεί σε πειραματικό μοντέλο ταχείας κοιλιακής βηματοδότησης [255].

Σε αυτή την πρώτη πιλοτική μελέτη μας, εξετάσαμε διάφορες κλινικές, ηχωκαρδιογραφικές και εργαστηριακές παραμέτρους προκειμένου να εξετασθούν ανεξάρτητες συσχετίσεις με το ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής σε νόσο φλεβοκόμβου. Με άλλα λόγια έγινε αναζήτηση δεικτών που διακρίνουν το σύνδρομο τάχυ-βράδυ από άλλες μορφές του συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου. Επικεντρωθήκαμε σε δείκτες που μπορούν εύκολα να προσδιοριστούν και επίσης σε μερικούς νέους βιοδείκτες που έχουν συσχετιστεί με κοιλιακή μαρμαρυγή όπως CRP και γ-γλουταμινικήτρανσφεράση (γGT) [177,178,262]. Επίσης, καταγράψαμε ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής, όπως η διάρκεια του επάρματος P, το διάστημα PR και το διάστημα QTc [234,263,264]. Καταδείχθηκε, ότι το RDW και το μέγεθος του αριστερού κόλπου ήταν αυξημένα στους ασθενείς με τάχυ-βράδυ ασθενείς, αλλά μόνο το RDW έδειξε μια στατιστικά ανεξάρτητη συσχέτιση. Επίσης, τα υψηλότερα σκορ θρομβοεμβολικού κινδύνου (CHADS<sub>2</sub> και CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής γενικά, αλλά και σε ασθενείς με βηματοδότη [265]. Η δική μας μελέτη όμως δεν ήταν σε θέση να καταδείξει μια τέτοια σύνδεση πιθανά λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που περιελάμβανε. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι το RDW έχει θετική συσχέτιση με τα σκορ CHADS<sub>2</sub> και CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη υψηλών σκορ θρομβοεμβολικού κινδύνου [266].

### **Περιορισμοί της πρώτης μελέτης**

Πρέπει να αναγνωριστούν ορισμένοι περιορισμοί αυτής της μελέτης. Κατ' αρχάς, ο υπό μελέτη πληθυσμός ήταν μικρός. Ωστόσο, τα αυστηρά κριτήρια εισόδου και εξόδου παρέχουν ένα καλό επίπεδο αξιοπιστίας. Δεύτερον, η μελέτη αυτή δεν αξιολόγησε τον κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής και φορτίου κοιλιακής μαρμαρυγής μετά την εμφύτευση του βηματοδότη, χρησιμοποιώντας τα

διαγνωστικά των βηματοδοτών. Συγκεκριμένα, αυτό είναι αντικείμενο μελλοντικής έρευνας. Κύριος στόχος μας ήταν να αναζητήσουμε βασικές κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους συσχέτισης γνωστής κολπικής μαρμαρυγής στο σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου. Επίσης, καταγράφηκαν μόνο οι τιμές αναφοράς των δεικτών φλεγμονής και όχι οι μεταβολές τους. Τέλος, δεν αξιολογήσαμε συγκεκριμένους νέους δείκτες οξειδωτικού stress και φλεγμονής [177,178]. Πράγματι, η κύρια πρόθεσή μας ήταν να αξιολογηθεί η συγκεκριμένη αξία συμβατικών προγνωστικών βιοδεικτών που σχετίζονται με την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής. Σε αυτό το πλαίσιο πρέπει να παραδεχτούμε ότι αυτή η μελέτη παρέχει στοιχεία για στατιστικούς συσχετισμούς και όχι στοιχεία για παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

#### **11.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Συμπερασματικά, οι βασικές τιμές αναφοράς του RDW συνδέονται ανεξάρτητα με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής (σύνδρομο τάχυ-βράδυ) σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου που υποβάλλονται σε εμφύτευση διεστιακού βηματοδότη [267]. Η αξία του RDW ως προς την πρόβλεψη μελλοντικής εμφάνισης και διαίωνισης κολπικής μαρμαρυγής καθώς και μακροπρόθεσμης νοσηρότητας και θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Θα πρέπει να ερευνηθεί περαιτέρω σε μελλοντικές μελέτες.

## **12. ΔΕΥΤΕΡΗ ΜΕΛΕΤΗ – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΔΙΕΣΤΙΑΚΟΥ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ**

### **12.1 ΣΚΟΠΟΣ**

Έχει προαναφερθεί πως η κολπική μαρμαρυγή είναι διαδεδομένη στους ηλικιωμένους με συννοσηρότητες και είναι ιδιαίτερα συχνή στους ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου. Πράγματι, το σύνδρομο τάχυ-βράδυ είναι πολύ συχνή εκδήλωση στη νόσο φλεβοκόμβου. Από την άλλη πλευρά τα δεδομένα που συσχετίζουν τον δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό με την κολπική μαρμαρυγή είναι λιγότερο ισχυρά [268], ενώ τα επεισόδια υψηλής κολπικής συχνότητας (AHRE) και η κολπική μαρμαρυγή που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς μετά από εμφύτευση βηματοδότη [7,269] μπορεί να σχετίζονται με καρδιακή ανεπάρκεια πρόσφατης έναρξης και καρδιομυοπάθεια που προκαλείται από τον βηματοδότη [7,269]. Έχει ήδη τονισθεί πως υπάρχουν λίγα δεδομένα σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφύτευση βηματοδότη, όσον αναφορά τη συσχέτιση κολπικής μαρμαρυγής με βιοδείκτες και ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους. Στην προηγούμενη πιλοτική μελέτη, δείξαμε την συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ RDW και κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με συμπτωματική νόσο φλεβοκόμβου που υποβάλλονται σε εμφύτευση διεστιακού βηματοδότη [267]. Στην παρούσα μελέτη μελετήσαμε την συσχέτιση μεταξύ ενός ευρέος φάσματος εργαστηριακών παραμέτρων ρουτίνας με την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση διεστιακού βηματοδότη λόγω νόσου φλεβοκόμβου ή εξαιτίας δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Επίσης εξετάσθηκε την πιθανή συσχέτιση της κολπικής μαρμαρυγής με κλινικές παραμέτρους, απλούς ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες καθώς και παράμετρους των βηματοδοτικών καλωδίων κατά την διάρκεια της εμφύτευσης.

## 12.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Μελετήθηκαν ασθενείς ηλικίας >18 ετών με συμπτωματική νόσο φλεβοκόμβου ή δευτέρου/τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό οι οποίοι είχαν προγραμματιστεί για εμφύτευση διεστιακού βηματοδότη από έμπειρο αρρυθμιολόγο (Π.Κ.) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων κατά την χρονική περίοδο από τον Ιανουάριο του 2016 έως τον Δεκέμβριο του 2018. Αναλύσαμε χωριστά τους ασθενείς σε δύο ομάδες (ανάλογα με την ένδειξη βηματοδότησης) και χωρίσαμε την κάθε ομάδα σε δύο υποομάδες σύμφωνα με το εάν έχουν ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής (ηλεκτροκαρδιογραφικά τεκμηριωμένη παροξυσμική ή εμμένουσα AF η οποία ανατάχθηκε). Όλοι οι ασθενείς, πριν από την εμφύτευση είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό.

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν την μόνιμη κολπική μαρμαρυγή, την παρουσία διδεσμικού ή τριδεσμικού αποκλεισμού σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου, τις χρόνιες ρευματικές και φλεγμονώδεις καταστάσεις, τη δυσλειτουργία του θυροειδή (συμπεριλαμβανομένου του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού ή υπερθυρεοειδισμού), ηπατική δυσλειτουργία/ηπατοπάθειες, αλκοολισμός, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ), ηλεκτρολυτικές διαταραχές, λήψη αντιφλεγμονωδών ή αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων, κακοήθειες και αιματολογικές δυσκρασίες, αναιμία, πρόσφατες λοιμώξεις (οξείες ή τους τελευταίους 3 μήνες), οξέα στεφανιαία σύνδρομα, χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων και των β-αποκλειστών. Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς με διάμετρο αριστερού κόλπου > 50mm και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας < 45% ή λειτουργική κατάσταση κατά NYHA > II.



### 12.3 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Καταγράφηκαν με σχολαστικότητα δημογραφικές, κλινικές, εργαστηριακές, υπερηχοκαρδιογραφικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι. Ειδικότερα βιοδείκτες ρουτίνας συμπεριλαμβανομένης της γενικής αίματος και βιοχημικοί δείκτες αξιολογήθηκαν μετά από πρωινή αιμοληψία σε κατάσταση νηστείας και πριν από την επεμβατική διαδικασία της εμφύτευσης. Οι αιματολογικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένου του RDW καθορίστηκαν χρησιμοποιώντας αυτόματο αναλυτή CoulterCounter. Συμβατικοί δείκτες φλεγμονής όπως ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) επίσης καταγράφηκαν. Τα επίπεδα CRP αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας υψηλής ευαισθησίας ανοσονεφελομετρική ανάλυση (Beckman Coulter/Immagine Immunochemistry Systems, Behring Diagnostics Inc., Somerville, New Jersey, USA). Βιοχημικές δοκιμασίες συμπεριλαμβανομένης της γ-γλουταμινικής τρανσφεράσης (γGT) πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας καθιερωμένες αναλυτικές μεθόδους. Το eGFR καθορίστηκε με βάση τον τύπο Cockcroft-Gault. Όλες οι μετρήσεις έγιναν τυφλά ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά και την θεραπεία των ασθενών.

Διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε κάθε ασθενή με υπερηχογράφο GEVivid 7. Το κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας (LVEF) υπολογίστηκε με την μέθοδο Simpson's. Η διάμετρος του αριστερού κόλπου μετρήθηκε σε παραστερνική λήψη στον μακρύ άξονα στην τελοσυστολή. Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών έγινε σε όλους τους ασθενείς πριν από την επέμβαση. Βασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι μετρήθηκαν τυφλά από έμπειρο αρρυθμιολόγο (Π.Κ). Συγκεκριμένα όλα τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα, αφού τα σκανάραμε, μετρήθηκαν με ειδικό πρόγραμμα σε ηλεκτρονικό υπολογιστή (Cardio Calipers, Iconico.com). Δεδομένου ότι ο τύπος Bazett's δεν είναι αξιόπιστος για τον υπολογισμό του QTc διαστήματος σε συχνότητες <60/λεπτό ή >100/λεπτό, χρησιμοποιήθηκε ο τύπος Hodges. Καταγράψαμε επίσης παραμέτρους από το κοιλιακό και το κοιλιακό καλώδιο κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις ανάλογα με την παρουσία ή όχι ιστορικού κοιλιακής μαρμαρυγής. Όλοι οι ασθενείς παρείχαν γραπτή συγκατάθεση και η

Επιστημονική Επιτροπή / επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης.

#### **12.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση (mean) τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (SD) ή ως διάμεση (median) τιμή [διαφορά μεταξύ του πρώτου και του τρίτου τεταρτημορίου/ interquartilerange] εάν οι τιμές τους δεν είχαν κανονική κατανομή. Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής τιμών πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι συγκρίσεις των συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του unpaired Student's t-test ή του μη-παραμετρικού Mann-Whitney U test, κατά περίπτωση.

Οι διακριτές (κατηγορικές) μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες και συγκρίνονται χρησιμοποιώντας το Fisher's exact test. Κάθε τιμή (two-tailed value)  $p < 0,05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Επίσης, έγινε πολυπαραγοντική παλινδρομική ανάλυση (multivariate regression analysis) προκειμένου να εξεταστεί η σχέση μεταξύ των υποψήφιων παραμέτρων και της κολπικής μαρμαρυγής. Μεταβλητές με  $p\text{-value} < 0,10$  στην μονοπαραγοντική ανάλυση ενσωματώθηκαν στο μοντέλο. Επιπλέον, δημιουργήθηκε η καμπύλη ROC (receiver operating characteristic curve) προκειμένου να προσδιοριστούν διαχωριστικές (cut-off) τιμές καθώς και οι αντίστοιχες ευαισθησίες και ειδικότητες. Όλες οι αναλύσεις εκτελέστηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS (έκδοση 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

#### **12.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Αρχικά, 668 ασθενείς επιλέχθηκαν αλλά 58 αποκλείστηκαν με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού που περιγράφηκαν παραπάνω. Έτσι η τελική ανάλυση περιελάμβανε 217 ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου (διάμεση μέση ηλικία: 77 [71-82] ετών, 54% άνδρες), και 393 ασθενείς με δευτέρου και τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (διάμεση ηλικία: 79 [74-84] έτη, 54% άνδρες, 54% με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό). Ειδικότερα, 102/217 (47%) με νόσο φλεβοκόμβου είχαν ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής και 54/393 (14%) από εκείνους

με κολποκοιλιακό αποκλεισμό παρουσίαζαν αυτή την αρρυθμία. Στους ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου, τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο υποομάδων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Δημογραφικά στοιχεία, κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά στους ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου.

	<b>Χωρίς ΚΜ (N=115)</b>	<b>Με ΚΜ (N=102)</b>	<b>P-value</b>
Ηλικία (έτη)	76 [72-82]	78 [73-82]	0.36
Φύλο, άνδρες (%)	50	54	0.58
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	26.6 [23.9-29.8]	27.4 [24.5-31.5]	0.18
Συγκοπή (%)	40	48	0.32
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	23	32	0.16
Υπέρταση (%)	79	87	0.16
Στεφανιαία νόσος (%)	10	19	0.12
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc score	3 [2.5-3.4]	3.2 [2.6-3.4]	0.56
Καρδιακή συχνότητα (παλμοί/λεπτό)	44 [37-59]	53 [42-67]	0.002
LVEF (%)	57±13	56±9	0.83
Διάμετρος LA (mm)	40 [38-43]	42 [39-45]	0.57
Διάρκεια επάρματος P (ms)	100 [85-120]	120 [95-130]	0.10
PR διάστημα (ms)	190 [160-240]	200 [158-265]	0.64
QRS διάστημα (ms)	100 [85-120]	105 [80-122]	0.92
QTc (ms)	425 [385-451]	410 [377-447]	0.44

ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, LA: αριστερός κόλπος LVEF: κλάσμα εξωθήσεως αριστεράς κοιλίας

Ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου και ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής είχαν αυξημένη μέση συχνότητα και αυξημένης διάρκειας κύμα P (Πίνακας 4). Όσον

αναφορά τις εργαστηριακές παραμέτρους, οι τιμές για το RDW και τη γGT ήταν σημαντικά αυξημένες σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (Πίνακας 5), ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις μετρήσεις των βηματοδοτικών καλωδίων κατά την εμφύτευση (Πίνακας 6).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.** Εργαστηριακές παράμετροι σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντοςφλεβοκόμβου.

	<b>Χωρίς ΚΜ (N=115)</b>	<b>Με ΚΜ (N=102)</b>	<b>P-value</b>
Hb (gr/dL)	13.2 [11.7-14.5]	13.4 [12.4-14.3]	0.67
RDW%	13.4 [13.1-13.7]	14.3 [13.6-15.3]	0.03
WBC (x10 <sup>3</sup> /μL)	7.23 [5.86-8.44]	6.63 [6.11-8.73]	0.95
Ουδετερόφιλα (%)	63.5 [55.9-67.75]	61.1 [57.9-69.1]	0.49
Pt (x10 <sup>3</sup> /μL)	223.5 [189.2-253.2]	208 [178-236.5]	0.31
MPV	10.8 [10.4-11.7]	10.8 [10.2-11.8]	0.90
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	58.3 [42.3-80.2]	57.9 [46.8-80.4]	0.38
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	138 [134-142]	139 [133-144]	0.27
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4.3 [3.9-4.7]	4.3 [3.8-4.9]	0.58
AST (IU/L)	20 [19-27]	21 [17-25]	0.382
ALT (IU/L)	22 [19-29]	18 [15-23]	0.18
γGT (IU/L)	18 [14-26]	27 [16-52]	0.02
CRP (mg/dL)	1.2 [0.8-2.1]	1.5 [0.9-2.8]	0.70
Ουρικό οξύ (mg/dL)	8.4 [5.6-13]	7.2 [5.9-12.2]	0.61

ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή, ALT: αλανίνη αμινοτρανσφεράση; AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, Hb: αιμοσφαιρίνη, γGT: γ γλουταμινική τρανσφεράση, MPV: μέσος όγκος αιμοπεταλίων, RDW: εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων, WBC: λευκά αιμοσφαίρια

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.** Κολπικές και κοιλιακές παράμετροι των εμφυτευμένων βηματοδοτικών καλωδίων σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου.

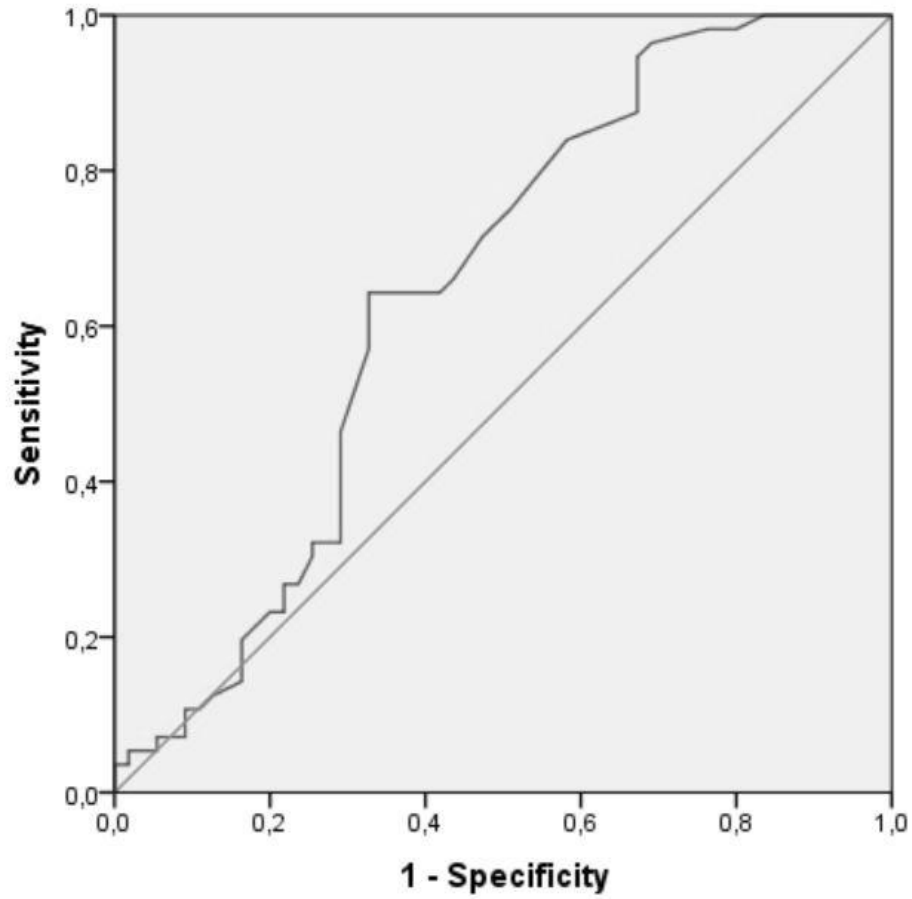
	<b>Χωρίς ΚΜ (n=115)</b>	<b>Με ΚΜ (n=102)</b>	<b>P-value</b>
Έπαρμα P (mV)	3 [2.2-4]	2.9 [2-4.3]	0.77
RA ουδός (V)	0.45 [0.3-0.7]	0.5 [0.4-0.7]	0.68
RA αντίσταση (Ω)	580 [457-792]	518 [456-652]	0.29
Έπαρμα R (mV)	11.8 [8.3-17.7]	12.5 [9.8-16.8]	0.53
RV ουδός (V)	0.4 [0.3-0.42]	0.4 [0.3-0.52]	0.52
RV αντίσταση (Ω)	864 [[670-1300]	854 [717-1087]	0.74

RA: δεξιός κόλπος, RV: δεξιά κοιλία, ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή

Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξαν ότι το RDW (OR:1.17; 95% CI: 1.05-1.36;  $p=0.05$ ), και τα επίπεδα της γGT (OR:1.15; 95% CI: 1.03-1.28;  $p=0.04$ ) σχετίζονται ανεξάρτητα με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου. Η καμπύλη ανάλυσης ROC έδειξε πως η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν 0.648;  $p<0.01$  για το RDW (Εικ. 26) και 0.753;  $p<0.01$  για την γGT (Εικ.27). Θέτοντας ως διαχωριστικό όριο το 14% στο RDW επιτυγχάνουμε ευαισθησία στο 67% και ειδικότητα 68% ενώ για τη γGT, το διαχωριστικό όριο το 21 συνδέεται με 80% ευαισθησία και 65% ειδικότητα.

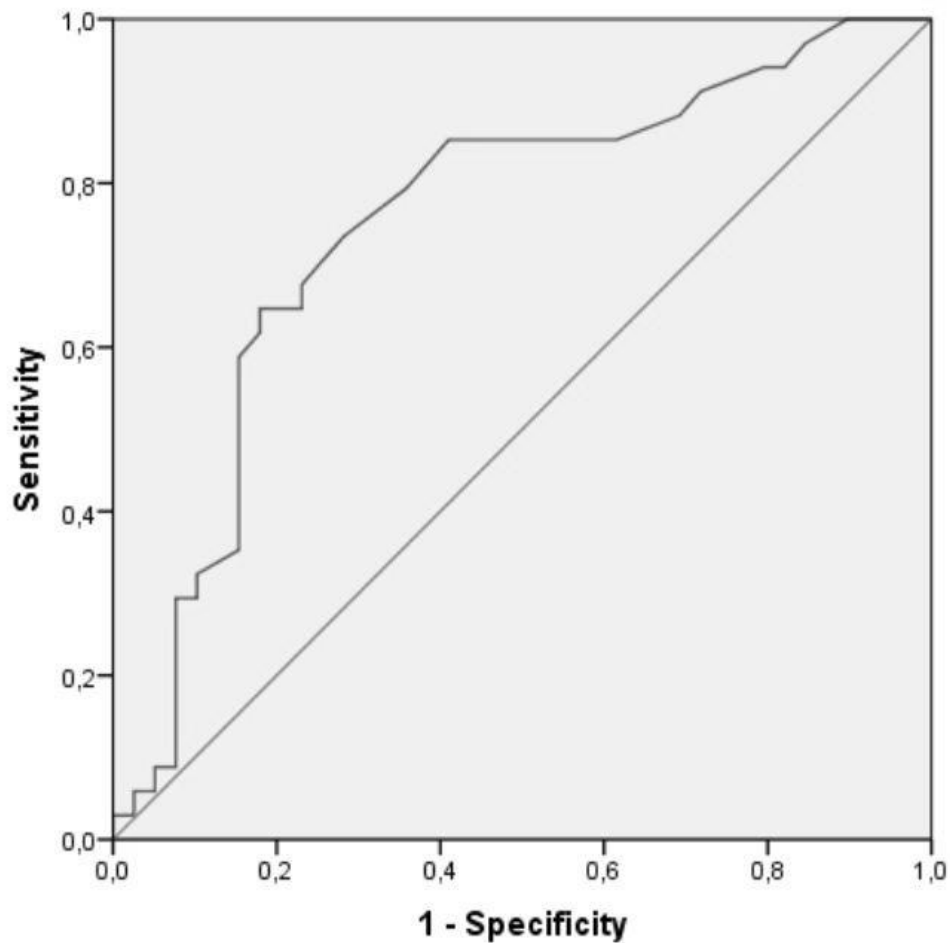
**ΕΙΚΟΝΑ 26**

Ανάλυση ROC που δείχνει την προγνωστική αξία του RDW για την κοιλιακή μαρμαρυγή στη νόσο φλεβοκόμβου.



**ΕΙΚΟΝΑ 27**

Ανάλυση ROC που δείχνει την προγνωστική αξία της γGT για την κολπική μαρμαρυγή στη νόσο φλεβοκόμβου.



Σχετικά με τους ασθενείς με δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, εκείνοι που είχαν ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής είχαν σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση σε στεφανιαία νόσο (Πίνακας 7). Επίσης, αυξημένη ηλικία, αυξημένο εύρος QRS, και υπέρταση διαπιστώθηκαν στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή αλλά αυτές οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (Πίνακας 7).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7.** Βασικά δημογραφικά, κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με δευτέρου και τρίτου βαθμού κολλοκοιλιακό αποκλεισμό.

	<b>Χωρίς ΚΜ(N=339)</b>	<b>Με ΚΜ (N=54)</b>	<b>P-value</b>
Ηλικία (έτη)	79 [74-84]	82 [76-86]	0.07
Φύλο, άνδρες (%)	54	58	0.68
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	27.2 [24.7-31.2]	26.5 [24.4-28.4]	0.36
Πλήρης κ-κ αποκλεισμός (%)	53	55	0.47
Συγκοπή (%)	36	40	0.50
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	29	29	0.99
Υπέρταση (%)	79	88	0.09
Στεφανιαία νόσος (%)	12	24	0.03
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc score	2.8 [2.3-3.3]	3 [2.6-3.4]	0.36
Καρδιακή συχνότητα (παλμοί/λεπτό)	38 [32-44]	41 [35-44]	0.22
LVEF (%)	56.5 ± 9.8	53.9 ± 15.4	0.46
Διάμετρος LA (mm)	38 [36-41]	42 [37-45]	0.35
Διάρκεια επάρματος P (ms)	85 [80-94]	95 [82-102]	0.48
QRS διάστημα (ms)	120 [89-130]	125 [100-160]	0.08
QTc (ms)	445 [410-464]	450 [402-475]	0.39

ΚΜ: κολλική μαρμαρυγή, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, LA: αριστερός κόλπος, LVEF: κλάσμα εξωθήσεως αριστεράς κοιλίας

Αξίζει να σημειώσουμε πως δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στις εργαστηριακές παραμέτρους μεταξύ των ασθενών που εκδήλωσαν και εκείνων που δεν εκδήλωσαν AF. (Πίνακας 8).



**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.** Εργαστηριακές παράμετροι σε ασθενείς με δευτέρου και τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

	<b>Χωρίς ΚΜ (N=339)</b>	<b>Με ΚΜ (n=54)</b>	<b>P-value</b>
Hb (gr/dL)	13.1 [11.8-14.1]	13.3 [11.5-14.3]	0.87
RDW%	13.9 [13.2-14.6]	14.2 [13.2-15.9]	0.26
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	7.7 [6.5-9.9]	7.4 [6.7-8.6]	0.73
Ουδετερόφιλα (%)	66.9 [57.4-75.2]	69.3 [59.8-78.5]	0.15
Αιμοπετάλια( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	210 [174-239]	210 [180-236]	0.61
MPV	11.2 [10.3-12]	11.2 [10.5-12.2]	0.69
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	58.2 [42.5-72]	49.8 [36.2-67.6]	0.28
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	139 [131-141]	138 [133-141]	0.66
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4.5 [4.1-4.8]	4.4 [4.1-5]	0.60
AST	21 [16-28]	25 [17-37]	0.11
ALT	22 [16-32]	23 [16-38]	0.57
γGT	24 [16-37]	22 [18-37]	0.98
CRP (mg/dL)	6 [2.1-7.6]	6.3 [4.5-8.7]	0.37
Ουρικό οξύ (mg/dL)	12.5 [6.9-25.2]	14.5 [6.6-23.7]	0.84

ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή, ALT: αλανίνη αμινοτρανσφεράση, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση; CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, Hb: αιμοσφαιρίνη, γGT: γ γλουταμινική τρανσφεράση, MPV: μέσος όγκος αιμοπεταλίων, RDW: εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων, WBC: λευκά αιμοσφαίρια

Το ίδιο ισχύει και με τις μετρήσεις των βηματοδοτικών καλωδίων κατά την εμφύτευση (Πίνακας 9).

**ΠΙΝΑΚΑΣ9.** Κολπικές και κοιλιακές παράμετροι των εμφυτευμένων βηματοδοτικών καλωδίων σε ασθενείς με δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

	<b>No AF (n=339)</b>	<b>AF (n=54)</b>	<b>P-value</b>
P κύμα(mV)	3 [2.1-4]	3.1 [2.9-4]	0.33
RA ουδός (V)	0.4 [0.3-0.5]	0.32 [0.3-0.4]	0.28
RA αντίσταση (Ω)	500 [450-600]	510 [452-615]	0.50
R κύμα(mV)	8.6 [6.9-11]	7.6 [6.1-10]	0.16
RV ουδός (V)	0.3 [0.27-0.4]	0.3 [0.2-0.35]	0.95
RV αντίσταση (Ω)	650 [560-800]	588 [533-675]	0.31

KM: κολπική μαρμαρυγή, RA: δεξιός κόλπος, RV: δεξιά κοιλία

Η πολυπαραγοντική ανάλυση δεν κατάφερε να αναδείξει ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ των μελετημένων παραμέτρων και της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

## 12.6 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη καταδείχτηκε ότι το RDW και η γGT έχουν ανεξάρτητη συσχέτιση με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου που υποβάλλονται σε εμφύτευση διεστιακού βηματοδότη. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές αγωγής (δευτέρου και τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό) η κολπική μαρμαρυγή δεν παρουσιάζει ανεξάρτητη συσχέτιση με καμιά από τις παραμέτρους που μελετήθηκαν.

Όπως έχει προαναφερθεί η κολπική μαρμαρυγή είναι μία σύνθετη και ετερογενής αρρυθμία η οποία σχετίζεται με διαφορετικές συνθήκες και υποστρώματα. Εκτός από τις τοπικές εστίες πυροδότησης, κολπικές ηλεκτροφυσιολογικές και δομικές ανωμαλίες που συνιστούν στην κολπική

αναδιαμόρφωση, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και εδραίωσης της κολπικής μαρμαρυγής [270]. Είναι αξιοσημείωτο πως συνεχίζεται η διεξοδική διερεύνηση των παθοφυσιολογικών οδών του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής στην κολπική μαρμαρυγή [177,178]. Όπως προαναφέρθηκε αρκετοί δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες συνδέονται με κολπική μαρμαρυγή σε διαφορετικές κλινικές καταστάσεις [177,178]. Τέτοιες είναι η CRP, η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ο παράγων νέκρωσης όγκων (TNF), η μυελοπεροξειδάση, η γκαλεκτίνη-3, οι νιτροτυροσίνες, τα F-2 ισοπροστάνια και άλλα [177,178].

Η νόσος φλεβοκόμβου σχετίζεται με ίνωση στο κολπικό μυοκάρδιο, με κολπική μυοκαρδιοπάθεια και δομική αναδιαμόρφωση που δημιουργεί το υπόστρωμα για την ανάπτυξη και τη εδραίωση της κολπικής μαρμαρυγής. Επιπλέον, η βραδυκαρδία, η αναδιαμόρφωση στις αντλίες ιόντων, η παθολογική διαχείριση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές και διαταραχές στο αυτόνομο νευρικό σύστημα συμβάλουν στην αρρυθμογένεση των κόλπων [270]. Πράγματι, σε περισσότερους από το 70% των ασθενών που έχει εμφυτευθεί διεστιακός βηματοδότης λόγω συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου μπορεί να εμφανισθεί κολπική μαρμαρυγή, ενώ στο 40-70% των ασθενών με νόσο φλεβοκόμβου οι κολπικές ταχυαρρυθμίες είναι εμφανείς τη στιγμή της διάγνωσης [271,272]. Από την άλλη μεριά, η νόσος φλεβοκόμβου μπορεί να προσβάλλει περισσότερους από το ένα πέμπτο των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και έχει προταθεί πως οι δομικές και ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου [273]. Αυτή η υπόθεση ενισχύεται από το γεγονός πως η απομόνωση των πνευμονικών φλεβών, εκτός του ότι μειώνει το αρρυθμολογικό φορτίο και τα ταχυ-βράδυ επεισόδια, μειώνει και τις φλεβοκομβικές παύσεις και τα συμπτώματα που τις συνοδεύουν [273]. Στην παρούσα μελέτη [274], η οποία περιελάμβανε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών από την προηγούμενη πιλοτική μας μελέτη [267], δείξαμε την ανεξάρτητη συσχέτιση του RDW με την κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου. Επιπλέον, σε αυτή τη μελέτη που περιέλαβε αρκετά περισσότερους ασθενείς, καταδείξαμε για

πρώτη φορά τη συσχέτιση μεταξύ των τιμών της  $\gamma$ GT και του ιστορικού κολπικής μαρμαρυγής σε αυτούς τους ασθενείς, ανεξάρτητα από τις τιμές του RDW [274].

Η παθολογική κολποκοιλιακή αγωγιμότητα μπορεί να σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή και άλλα δυσμενή συμβάματα. Πράγματι, ο πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, δηλαδή το παρατεταμένο PR διάστημα, έχει συσχετισθεί με κολπική ίνωση και κολπική μαρμαρυγή, καθώς και με αυξημένους προ-φλεγμονώδεις και προ-ινωτικούς δείκτες [166]. Ωστόσο, υποστηρίζεται ότι μόνο όταν υπάρχει παρατεταμένο έπαρμα P, στο οποίο αντανακλάται με μεγαλύτερη ακρίβεια η κολπική αναδιαμόρφωση, τότε και μόνο τότε το παρατεταμένο PR διάστημα σχετίζεται με AF [275]. Όσον αφορά την συσχέτιση του 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού με κολπική μαρμαρυγή τα δεδομένα που υπάρχουν είναι λιγοστά. Πρόσφατα, μια αναδρομική μελέτη των Zhao και συν. έδειξε πως και οι τρεις βασικοί τύποι κολποκοιλιακού αποκλεισμού σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή [268]. Εξάλλου, σε μία μικρή μελέτη με 81 ασθενείς και ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών, με ελεύθερο ιστορικό για κολπική μαρμαρυγή, στους οποίους εμφυτεύθηκε βηματοδότης λόγω πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού, το 65% ανέπτυξε επεισόδια υψηλής κολπικής συχνότητας (AHRE) διάρκειας >5 λεπτών στον επανέλεγχο μετά από 18 μήνες παρακολούθησης [7]. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι η αντιστοίχιση των επεισοδίων AHRE που εντοπίζεται από συσκευές καρδιακού ρυθμού όπως οι βηματοδότες με την κλινική κολπική μαρμαρυγή και η συσχέτιση τους με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως το εγκεφαλικό είναι συχνά προβληματική [276]. Η ίδια ομάδα ερευνητών μελέτησε 308 ασθενείς στους οποίους εμφυτεύθηκε διεστιακός βηματοδότης λόγω 2<sup>ου</sup> ή 3<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού [269]. Οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν ιστορικό επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής [269]. Μετά από επανέλεγχο στα 3 έτη, 34 (11%) ασθενείς είχαν αναπτύξει εμμένουσα AF που σχετιζόταν με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [269]. Ωστόσο, η ανάπτυξη της κολπικής μαρμαρυγής σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να οφείλεται με μυοκαρδιοπάθεια από το βηματοδότη. Μια ενδιαφέρουσα μελέτη του Linetal. μελέτησε ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εμφύτευση βηματοδότη [277]. Από αυτούς τους ασθενείς εκείνοι με 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup>

βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό είχαν μεγαλύτερων διαστάσεων δεξιό και αριστερό κόλπο σε σχέση με εκείνους, παρόμοιας ηλικίας και φύλου, που έπασχαν από νόσο φλεβοκόμβου [277]. Οι συγγραφείς απέδωσαν αυτό το εύρημα στον κολποκοιλιακό δυσσυγχρονισμό αλλά δε δημοσίευσαν δεδομένα σε σχέση με το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής σε κάθε ομάδα ασθενών [277].

Η παρούσα μελέτη παρέχει δεδομένα ικανά να υποστηρίξουν πως κανένας από τους δείκτες που σχετίζεται με την αναδιαμόρφωση του κολπικού μυοκαρδίου δεν έχει ανεξάρτητη συσχέτιση με επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας [274]. Πιθανά, οι σοβαρές διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας που συνήθως οφείλονται σε εκφυλιστική ίνωση και ασβέστωση (νόσοι Lenegre και Lev), δεν σχετίζονται με τόσο εκτεταμένη κολπική αναδιαμόρφωση όπως η νόσος φλεβοκόμβου. Κατ' επέκταση η υποκείμενες φλεγμονώδεις και οξειδωτικές διεργασίες είναι λιγότερο έντονες. Ωστόσο, οι αυξημένες τιμές CRP και ουρικού οξέος στους ασθενείς με υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (σε σύγκριση με τους ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου) μπορεί να κάλυψαν τις επιδράσεις της κολπικής μαρμαρυγής σε άλλες παραμέτρους σε αυτή την ομάδα [274].

Αξίζει να σημειώσουμε πως οι τιμές του RDW στους ασθενείς με υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό που δεν είχαν ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των ασθενών με νόσο φλεβοκόμβου που επίσης ήταν ελεύθεροι AF [274]. Η πιο πιθανή εξήγηση είναι ότι η ομάδα των ασθενών με νόσο φλεβοκόμβου ήταν νεότεροι ηλικιακά, παρόλο που και οι δύο ομάδες ασθενών είχαν παρόμοιο επιπολασμό συννοσηροτήτων. Πράγματι, έχει αποδειχτεί πως οι τιμές του RDW αυξάνουν με την πάροδο της ηλικίας [278].

Στην παρούσα μελέτη καταγράψαμε τις ηλεκτρικές παραμέτρους των βηματοδοτικών καλωδίων κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης. Έχει δεχτεί ότι μια σχετική αύξηση στον ουδό βηματοδότησης του απινιδωτικού καλωδίου στην δεξιά κοιλία λόγω εκτεταμένης ίνωσης και αναδιαμόρφωσης έχει προγνωστική αξία όσον αφορά εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών [279]. Επομένως, υποθέσαμε κατ' επέκταση

πως η αύξηση του κολπικού ουδού αντανακλά την αυξημένη ίνωση και την κολπική αναδιαμόρφωση, τα οποία με τη σειρά τους σχετίζονται με την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής. Ωστόσο, δεν διαπιστώσαμε κανενός είδους συσχέτιση μεταξύ της κολπικής μαρμαρυγής και των βηματοδοτικών παραμέτρων και στις δύο ομάδες των ασθενών.

### **Περιορισμοί της Μελέτης**

Οφείλουμε να αναγνωρίσουμε κάποιους περιορισμούς στην μελέτη μας. Κατ' αρχάς δεν καταγράψαμε το αρρυθμιολογικό φορτίο επεισοδίων υψηλής κολπικής συχνότητας με τη χρήση της διαγνωστικής συσκευής ελέγχου μετά την εμφύτευση του βηματοδότη. Αυτό θα αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικής έρευνας. Κύριος σκοπός μας ήταν να μελετήσουμε βασικές παραμέτρους που σχετίζονται με την καλά τεκμηριωμένη κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου και σε ασθενείς και 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό. *Επίσης*, δεν αναλύσαμε δεδομένα για ασθενείς που τους εμφυτεύτηκε διεστιακός βηματοδότης για άλλους λόγους όπως π.χ. εξαιτίας υπερευαίσθητου καρωδιτικού κόλπου. Αυτό έγινε διότι ήταν αριθμητικά μικρός ο αριθμός αυτών των ασθενών. *Τρίτον*, δεν αξιολογήσαμε τη συσχέτιση με εξειδικευμένους δείκτες οξειδωτικού stress και φλεγμονής. Πράγματι, βασική μας πρόθεση ήταν να αξιολογήσουμε την προγνωστική αξία των συμβατικών κλινικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών και εργαστηριακών δεικτών που χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα πράξη. *Τέταρτον*, παρόλο που δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με αναιμία ή αιματολογικές διαταραχές, δεν έχουμε διαθέσιμες τιμές σιδήρου και φερριτίνης που θα μπορούσαν να επηρεάσουν θεωρητικά το RDW. *Τέλος*, Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή η μελέτη παρέχει δεδομένα συσχετίσεων και όχι στοιχεία για παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

## 12.7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στους ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφύτευση διεστιακού βηματοδότη, η νόσος φλεβοκόμβου σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή, ενώ βιοδείκτες ρουτίνας που αντανακλούν την φλεγμονή και το οξειδωτικό stress όπως το RDW και η γGT έχουν ανεξάρτητη συσχέτιση με το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής σε αυτόν τον πληθυσμό. Από την άλλη πλευρά, δεν παρατηρείται καμιά τέτοια συσχέτιση σε ασθενείς με προχωρημένες διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής. Επίσης, ούτε άλλες κλινικές, ηλεκτροκαρδιογραφικές, υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι αλλά ούτε και οι παράμετροι εμφύτευσης του βηματοδότη έδειξαν να έχουν κάποια προγνωστική αξία σε αυτούς τους ασθενείς.

Δεδομένου ότι πολλοί ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου μπορεί να εμφανίζουν ασυμπτωματική κολπική μαρμαρυγή ή να εκδηλώσουν κολπική μαρμαρυγή στο μέλλον, οι αυξημένες τιμές RDW (>14%) και γGT (>21 IU/L) μπορεί να φανούν χρήσιμες ώστε πιο επισταμένα να αναζητούμε επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής κατά την διάρκεια της παρακολούθησης. Η συσχέτιση πιο εξειδικευμένων βιοδεικτών με την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής μετά από εμφύτευση βηματοδότη χρήζει περαιτέρω μελέτης. Επίσης, η δυνατότητα κλινικής εφαρμογής τέτοιων δεικτών σε γενικό πληθυσμό ηλικιωμένων, ειδικά σε εκείνους με αίσθημα παλμών ή σε ασθενείς με αρκετούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής, αποτελεί αντικείμενο μελλοντικής διερεύνησης.

**ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ**

Ο συγγραφέας δεν έχει να δηλώσει καμιά σύγκρουση συμφερόντων. Καμία οικονομική ενίσχυση δε λήφθηκε για την έρευνα, τη συγγραφή και τη δημοσίευση της μελέτης.



## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### **ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

«ΜΕΛΕΤΗ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΜΟΝΙΜΟΥ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ»

**Συγγραφέας: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΥΡΛΑΣ**

### **Εισαγωγή – Υπόβαθρο**

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που φέρουν μόνιμο βηματοδότη συχνά εμφανίζουν αναδιαμόρφωση του κολπικού μυοκαρδίου. Το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου σχετίζεται με κολπική μαρμαρυγή ενώ σε ασθενείς με διαταραχές κολποκοιλιακή αγωγής αυτή η συσχέτιση είναι λιγότερο σαφής. Αρκετοί κλινικοί, υπερηχοκαρδιογραφικοί, ηλεκτροκαρδιογραφικοί και εργαστηριακοί δείκτες έχουν σχετισθεί με κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή αλλά δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με ενδείξεις τοποθέτησης βηματοδότη. Επομένως εξετάσαμε τη συσχέτιση διαφόρων δεικτών και της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση διεστιακού βηματοδότη λόγω νόσου φλεβοκόμβου ή δευτέρου/τρίτου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

### **Υλικό και Μέθοδοι**

Στην πρώτη πιλοτική μελέτη μελετήθηκαν συμπτωματικοί ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου που υποβάλλονταν σε εμφύτευση διεστιακού βηματοδότη. Στη δεύτερη πιο εκτεταμένη μελέτη περιλήφθηκαν τόσο ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου όσο και ασθενείς με προχωρημένους κολποκοιλιακούς αποκλεισμούς. Καταγράφηκαν βασικές κλινικές, εργαστηριακές, υπερηχογραφικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι. Επίσης έγινε καταγραφή συμβατικών δεικτών φλεγμονής. Έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης και

ανάλυση καμπύλης ROC (receiver operating characteristic curve) προκειμένου να εξεταστεί η ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ των υποψήφιων παραμέτρων και της κολπικής μαρμαρυγής.

### **Αποτελέσματα**

1<sup>η</sup> Μελέτη: Ο τελικός πληθυσμός ήταν 101 ασθενείς (47 άνδρες), με διάμεση ηλικία 77 [73-82] έτη. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των τάχυ-βράδου (ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής) ασθενών (n=32) και των ασθενών που με νόσο φλεβοκόμβου χωρίς κολπική μαρμαρυγή (n=69). Η διάμετρος του αριστερού κόλπου στους ασθενείς με σύνδρομο τάχυ-βράδου ήταν μεγαλύτερη (44 [39-48]mm vs. 39 [36-44]mm;  $p = 0.05$ ). Η Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξαν πως το εύρος κατανομής των ερυθρών (RDW) συνδέεται ανεξάρτητα με την κολπική μαρμαρυγή (OR: 1.58; 95% CI: 1.06-2.85;  $p = 0.04$ ). Η καμπύλη ανάλυσης ROC έδειξε ότι η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν 0.69 ( $p = 0.028$ ). Το διαχωριστικό όριο 14 για το RDW σχετίζεται με την κολπική μαρμαρυγή με μία ευαισθησία 70% και ειδικότητα 69%.

2<sup>η</sup> Μελέτη: Η τελική ανάλυση περιέλαβε 217 ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου και 393 ασθενείς με προχωρημένο κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Σημειωτέον, 102/217 (47%) των ασθενών με νόσο φλεβοκόμβου (διάμεση ηλικία 77 έτη, 54% άνδρες) και 54/393 (14%) ασθενών με κολποκοιλιακό αποκλεισμό (διάμεση ηλικία: 79 έτη, 54% men) είχε ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής (παροξυσμική ή εμμένουσα). Η Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξαν πως το RDW (OR:1.17; 95% CI: 1.05-1.36;  $p=0.05$ ), και τα επίπεδα ορού της γ-γλουταμινικής τρανσφεράσης (γGT) (OR:1.15; 95% CI: 1.03-1.28;  $p=0.04$ ) παρουσιάζουν ανεξάρτητη συσχέτιση με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου. Στην καμπύλη ανάλυσης ROC, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν 0.648;  $p<0.01$  για το RDW και 0.753;  $p<0.01$  για τη γGT. Για το RDW το διαχωριστικό όριο 14 συσχετιζόταν με κολπική μαρμαρυγή με μία ευαισθησία 67% και μια ειδικότητα 68%, ενώ το διαχωριστικό όριο 21 για την γGT σχετιζόταν με εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής με μια ευαισθησία 80% και ειδικότητα 65%. Σε ασθενείς με δευτέρου και τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό δεν διαπιστώθηκε σημαντική ανεξάρτητη

συσχέτιση μεταξύ κολπικής μαρμαρυγής και κάποιας από τις παραμέτρους που μελετήθηκαν.

**Συμπεράσματα:** Σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου, το RDW και η γGT έχουν ανεξάρτητη συσχέτιση με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής. Η μελέτη μας απέτυχε να καταδείξει αντίστοιχη συσχέτιση σε ασθενείς με υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

## **ABSTRACT**

### **DOCTORAL THESIS TITLE**

“STUDY OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN THE CLINICAL PROFILE AND PROGNOSIS OF PATIENTS WHO SUBJECTED TO PERMANENT PACEMAKER IMPLANTATION”

**AUTHOR’S NAME: KONSTANTINOS KYRLAS**

### **Introduction – Background**

Elderly patients having a permanent pacemaker frequently have atrial remodeling. Sick sinus syndrome is associated with atrial fibrillation (AF) while this association in patients with atrioventricular conduction abnormalities is less clear. Several clinical, echocardiographic, electrocardiographic, and laboratory markers have been associated with AF but have not been well studied in patients having an indication for pacemaker implantation. We therefore examined the association between a variety of markers and AF in patients receiving a dual chamber pacemaker for sinus node disease (SND) or second/third-degree atrioventricular block.

### **Materials and Methods**

In the first pilot study symptomatic patients with SND who subjected to dual chamber pacemaker implantation were studied. In the second study patients with SND as well as patients with second- or third-degree atrioventricular block undergoing pacemaker implantation were included. Baseline clinical, laboratory, echocardiographic, and electrocardiographic parameters were recorded. Conventional inflammatory indexes were also assessed. Multivariate logistic regression analysis and ROC curve analysis for parameters associated with AF were performed.

## Results

First Study: The study population consisted of 101 patients (47 men); median age: 77 [73-82] years. The demographic and clinical characteristics were comparable between tachy-brady (AF history) patients (n=32) and patients with other forms of SSS (n=69). Left atrial diameter was increased in tachy-brady patients (44 [39-48] mm vs. 39 [36-44] mm;  $p=0.05$ ). Also, the RDW was greater in these patients (14.7 [13.6-15.4]% vs. 13.7 [13.4-14.3]%;  $p=0.02$ ). Multivariate analysis showed that RDW is independently associated with AF (OR: 1.58; 95% CI: 1.06-2.85;  $p=0.04$ ). The ROC curve analysis showed that the area under the curve was 0.69 ( $p=0.028$ ). A RDW cut-off point of 14 was related to AF with a sensitivity of 70% and a specificity of 69%.

Second Study: The final analysis included 217 patients with SND and 393 patients with atrioventricular block. Notably, 102/217 (47%) of the SND patients (median age: 77 years, 54% men) and 54/393 (14%) of the atrioventricular block patients (median age: 79 years, 54% men) had AF history (paroxysmal or persistent). Multivariable analysis showed that red blood cell distribution width (RDW) (OR:1.17; 95% CI: 1.05-1.36;  $p=0.05$ ), and serum  $\gamma$ -glutamyl transferase ( $\gamma$ GT) levels (OR:1.15; 95% CI: 1.03-1.28;  $p=0.04$ ) were independently associated with AF history in patients with SND. In ROC curve analysis, the area under the curve (AUC) was 0.648;  $p<0.01$  for RDW, and 0.753;  $p<0.01$  for  $\gamma$ GT. A RDW cut-off point of 14 was associated with AF with a sensitivity of 67% and a specificity of 68% while a  $\gamma$ GT cut-off point of 21 was associated with AF with a sensitivity of 80% and a specificity of 65%. In patients with second/third-degree atrioventricular block there were no significant independent correlations between AF and the parameters studied.

## Conclusions

In elderly patients with SND, RDW and  $\gamma$ GT have an independent association with AF history. Our study failed to show any corresponding associations in patients with advanced disorders of atrioventricular conduction.

## Conflict of interest and funding

The author has no conflict of interest to disclose. No financial support was received for the research, authorship, and publication of this study.



**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

1. Uslan DZ, Tleyjeh IM, Baddour LM, Friedman PA, Jenkins SM, St Sauver JL, Hayes DL. Temporal trends in permanent pacemaker implantation: a population-based study. *Am Heart J* 2008;155:896-903.
2. Ector H, Vardas P, On the behalf of the European Heart Rhythm Association, European Society of Cardiology. Current use of pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, and resynchronization devices: data from the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J Suppl* 2007;9(Suppl. I): I44-I49.
3. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009--a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1013-27.
4. Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:1110-1114.
5. Li G, Liu E, Liu T, Wang J, Dai J, Xu G, Korantzopoulos P, Yang W. Atrial electrical remodeling in a canine model of sinus node dysfunction. *Int J Cardiol* 2011;146:32-6.
6. Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review. *Am Fam Physician* 2013;87:691-6.
7. Radeljić V, Pavlović N, Manola Š, Delić-Brkljačić D, Pintarić H, Petrač D. Incidence and predictors of asymptomatic atrial fibrillation in patients older than 70 years with complete atrioventricular block and dual chamber pacemaker implantation. *Croat Med J* 2011;52:61-7.
8. Dretzke J, Toff WD, Lip GY, Raftery J, Fry-Smith A, Taylor R. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick sinus syndrome and atrioventricular block. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003710.
9. Elkayam LU, Koehler JL, Sheldon TJ, Glotzer TV, Rosenthal LS, Lamas GA. The influence of atrial and ventricular pacing on the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1593-9.

10. Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, Swerdlow CD, Olshansky B, Al-Khatib SM, Beshai JF, McComb JM, Nielsen JC, Philpott JM, Shen WK; Heart Rhythm Society; American College of Cardiology Foundation. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. Developed in partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the American College of Cardiology Foundation (ACCF) and in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *HeartRhythm* 2012;9:1344-65.
11. Mittal S, Stein K, Gilliam FR 3rd, Kraus SM, Meyer TE, Christman SA. Frequency, duration, and predictors of newly-diagnosed atrial fibrillation following dual-chamber pacemaker implantation in patients without a previous history of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008;102:450-3.
12. Sciarra L, Nesti M, Palamà Z, Marazzato J, Bagliani G, Leonelli FM, De Ponti R. Arrhythmias in Patients with Implantable Devices. *Card Electrophysiol Clin* 2019;11(2):363-373.
13. Bertaglia E, Blank B, Blomström-Lundqvist C, Brandes A, Cabanelas N, Dan GA, Dichtl W, Goette A, de Groot JR, Lubinski A, Marijon E, Merkely B, Mont L, Piorkowski C, Sarkozy A, Sulke N, Vardas P, Velchev V, Wichterle D, Kirchhof P. Atrial high-rate episodes: prevalence, stroke risk, implications for management, and clinical gaps in evidence. *Europace* 2019;21(10):1459-1467.
14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020 Aug 29;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
15. Khan AA, Boriani G, Lip GYH. Are atrial high rate episodes (AHREs) a precursor to atrial fibrillation? *Clin Res Cardiol* 2020;109(4):409-416.
16. Lévy S, Santini L, Cappato R, Steinbeck G, Capucci A, Saksena S. Clinical classification and the subclinical atrial fibrillation challenge: a position paper of



- the European Cardiac Arrhythmia Society. *J Interv Card Electrophysiol* 2020 Oct 13. doi: 10.1007/s10840-020-00859-y.
17. Brignole M. Sick sinus syndrome. *Clin Geriatr Med* 2002;18(2):211-27.
  18. Adán V, Crown LA. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. *Am Fam Physician* 2003;67(8):1725-32.
  19. De Ponti R, Marazzato J, Bagliani G, Leonelli FM, Padeletti L. Sick Sinus Syndrome. *Card Electrophysiol Clin* 2018;10(2):183-195.
  20. Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insight into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation* 2007;115:1921–32.
  21. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:109–16.
  22. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Plotnikov A, et al. Cellular electrophysiologic properties of old canine atria provide a substrate for arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 2002;54:462–9.
  23. Kojodjojo P, Kanagaratnam P, Markides V, et al. Age related changes in human left and right atrial conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:120–7.
  24. Lev M. Aging changes in the human sinoatrial node. *J Gerontol* 1954;9:1–9.
  25. Thery C, Gosselin B, Lekieffre J, et al. Pathology of sinoatrial node. Correlations with electrocardiographic findings in 111 patients. *Am Heart J* 1977;93:735–40.
  26. Evans R, Shaw D. Pathological studies in sinoatrial disorder (sick sinus syndrome). *Br Heart J* 1977;39:778–86.
  27. Jones SA, Lancaster MK, Boyett MR. Ageing-related changes of connexins and conduction within the sinoatrial node. *J Physiol* 2004;560:429–37.
  28. Tellez JO, Mczewski M, Yanni J, et al. Ageing dependent remodelling of ion channel and Ca<sup>2+</sup> clock genes underlying sino-atrial node pacemaking. *Exp Physiol* 2011;96:1163–78.
  29. Yanni J, Tellez JO, Sutyagin PV, et al. Structural remodelling of the sinoatrial node in obese old rats. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:653–62.
  30. Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs: electrophysiological remodeling. *Circulation* 1996;94:2953–60.

31. Manios EG, Kanoupakis EM, Mavrakakis HE, et al. Sinus pacemaker function after cardioversion of chronic atrial fibrillation: is sinus node remodelling related with recurrence? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:800–6.
32. Yeh YH, Burstein B, Qi XY, et al. Funny current downregulation and sinus node dysfunction associated with atrial tachyarrhythmia: a molecular basis for tachycardia-bradycardia syndrome. *Circulation* 2009;119:1576–85.
33. Rokseth R, Hatle L. Sinus arrest in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1971;33:639–42.
34. Choudhury M, Boyett MR, Morris GM. Biology of the sinus node and its disease. *ArrhythmElectrophysiol Rev* 2015;4:28–34.
35. Ector H, Van Der Hauwaert LG. Sick sinus syndrome in childhood. *Br Heart J* 1980;44:684–91.
36. Beder SD, Gillette PC, Garson A Jr, et al. Symptomatic sick sinus syndrome in children and adolescents as the only manifestation of cardiac abnormality or associated with unoperated congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:1133–6.
37. Zimmer T, Surber R. SCN5A channelopathies. An update on mutations and mechanism. *Prog BiophysMol Biol* 2008;98:120–36.
38. Ruan Y, Liu N, Priori SG. Sodium channel mutations and arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:337–48.
39. Schulze-Bahr E, Neu A, Friederich P, et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest* 2003;111:1537–45.
40. Duhme N, Schweizer PA, Thomas D, et al. Altered HCN4 channel C-linker interaction is associated with familial tachycardia-bradycardia syndrome and atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2013;34:2768–75.
41. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002;91:e21–26.
42. Postma AV, Denjoy I, Kamblock J, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet* 2005;42:863–70.

43. Goette A, Kalman JM, Aquinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18:1455–90.
44. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV nodal disease, and thrombotic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:797–9.
45. Boriani G, Gallina M, Merlini L, et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. *Stroke* 2003;34:901–8.
46. Dello Russo A, Pelargonio G, Parisi Q, et al. Widespread electroanatomic alterations of right cardiac chambers in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:34–40.
47. Hsu DT. Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children. *Paediatr Respir Rev* 2010;11: 35–8.
48. Stockins BA, Lanas FT, Saavedra JG, et al. Prognosis in patients with diphtheric myocarditis and bradyarrhythmias: assessment of results of ventricular pacing. *Br Heart J* 1994;72:190–1.
49. Arce M, Van Grieken J, Femenia F, et al. Permanent pacing in patients with Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:1494–7.
50. Choudhury M, Boyett MR, Morris GM. Biology of the sinus node and its disease. *ArrhythmElectrophysiol Rev* 2015;4:28–34.
51. Gillis AM, Morck M. Atrial fibrillation after DDDR pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:542–7.
52. Chen YC, Lu YY, Cheng CC, et al. Sinoatrial node electrical activity modulates pulmonary vein arrhythmogenesis. *Int J Cardiol* 2014;174:378–80.
53. Hadian D, Zipes DP, Olgin JE, et al. Short-term rapid atrial pacing produces electrical remodeling of sinus node function in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:584–6.

54. Nielsen JC, Thomsen PEB, Hojberg S, et al. A comparison of single-lead atrial pacing with a dual chamber pacing in sick sinus syndrome. *EurHeart J* 2011;32:686–96.
55. Drago F, Silvetti MS, Grutter G, et al. Long term management of atrial arrhythmias in young patients with sick sinus syndrome undergoing early operation to correct congenital heart diseases. *Europace* 2006;8:488–94.
56. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46–51.
57. Solano A, Menozzi C, Maggi R, et al. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop-recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. *Eur Heart J* 2004;25:1116–1119.
58. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, et al. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. *Am J Cardiol* 1998;82:1205–1209.
59. Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, et al: Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *PLoS ONE* 2014;9:e109662.
60. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210– 1216.
61. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. N Engl J Med* 198;338:1097– 1104.
62. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al: Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med* 2000;342:1385–1391.
63. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, et al: Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004;109:357–362.

64. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–1862.
65. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, et al. Cardiovascular outcomes with a trial based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006;114:11–17.
66. Fored CM, Granath F, Gadler F, et al. Atrial vs. dual-chamber cardiac pacing in sinus node disease: a register-based cohort study. *Europace* 2008;10:825–831.
67. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, et al. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. *Europace* 2012;14:682–689.
68. Gillis AM, Morck M, Fitts S: Antitachycardia pacing therapies and arrhythmia monitoring diagnostics for the treatment of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2002; 18:992–995.
69. Lee MA, Weachter R, Pollak S, et al: The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 41:1926–1932, 2003].
70. Gold MR, Adler S, Fauchier L, et al: Impact of atrial prevention pacing on atrial fibrillation burden: primary results of the Study of Atrial Fibrillation Reduction (SAFARI) trial. *HeartRhythm* 6:295–301, 2009.
71. Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al: Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1913–1920.
72. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *CircArrhythmElectrophysiol* 2009;2:474–480.
73. Riahi S, Nielsen JC, Hjortshoj S, et al. Heart failure in patients with sick sinus syndrome treated with single lead atrial or dualchamber pacing: no association with pacing mode or right ventricular pacing site. *Europace* 2012;14:1475–1482.
74. Castelnovo E, Stein K, Pitt M, et al. The effectiveness and costeffectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for

- bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9:iii, xi–xiii, 1–246.
75. Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, et al. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. Developed in partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the American College of Cardiology Foundation (ACCF) and in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Heart Rhythm* 2012;9:1344–1365.
  76. Newman D, Lau C, Tang AS, et al. Effect of pacing mode on health-related quality of life in the Canadian Trial of Physiologic Pacing. *Am Heart J* 2003;145:430–437.
  77. Gillis AM. Optimal pacing for right ventricular and biventricular devices: minimizing, maximizing, and right ventricular/left ventricular site considerations. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:968–977.
  78. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932–2937.
  79. Chen YW, Bai R, Lin T, Salim M, Sang CH, Long DY, Yu RH, et al. Pacing or ablation: Which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:403–411.
  80. Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, Jais P, Hsu LF, Scavee C, Weerasoriya R, et al. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses. *Circulation* 2003;108:1172–1175.
  81. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:2746–51.
  82. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res* 2020;127:4–20.
  83. Jackson LR 2nd, Kim SH, Piccini JP Sr., Gersh BJ, Naccarelli GV, Reiffel JA, Freeman J, et al. Sinus node dysfunction is associated with higher symptom

- burden and increased comorbid illness: Results from the ORBIT-AF Registry. *Clin Cardiol* 2016;39:119–125.
84. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82:792–797.
  85. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: Implications for management. *Circulation* 2011;124:2264–2274.
  86. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *CardiovascRes*2002; 54:230–246.
  87. Akoum N, McGann C, Vergara G, Badger T, Ranjan R, Mahnkopf C, Kholmovski E, et al. Atrial fibrosis quantified using late gadolinium enhancement MRI is associated with sinus node dysfunction requiring pacemaker implant. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:44–50.
  88. Sanders P, Morton JB, Kistler PM, Spence SJ, Davidson NC, Hussin A, Vohra JK, et al. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: Evidence of diffuse atrial remodeling. *Circulation* 2004;109:1514–1522.
  89. Alpert MA, Flaker GC. Arrhythmias associated with sinus node dysfunction. Pathogenesis, recognition, and management. *JAMA*1983; 250:2160–2166.
  90. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94:1600–1606.
  91. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr., Conti JB, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:e199–e267.
  92. Lau CP, Tachapong N, Wang CC, Wang JF, Abe H, Kong CW, Liew R, et al. Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on long-term progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: Septal Pacing for Atrial Fibrillation Suppression Evaluation (SAFE) Study. *Circulation* 2013; 128:687–93.

93. Hohnloser SH, Healey JS, Gold MR, Israel CW, Yang S, van Gelder I, Capucci A, et al. A trial overdrive pacing to prevent atrial fibrillation: Insights from ASSERT. *Heart Rhythm* 2012; 9:1667–1673.
94. Khaykin Y, Marrouche NF, Martin DO, Saliba W, Schweikert R, Wexman M, Strunk B, Beheiry S, Saad E, Bhargava M, Burkhardt JD, Joseph G, Tchou P, Natale A. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:784-9.
95. Inada K, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Hioki M, Narui R, et al. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: Outcome during a 5-year follow-up. *Europace* 2014; 16:208–213.
96. James TN: Anatomy of the coronary arteries and veins: anatomy of the conduction system of the heart. In Hurst JW, editor: *The heart*, New York, 1978, McGraw-Hill, pp 33–56.
97. Rosenbaum MB. Types of left bundle branch block and their clinical significance. *J Electrocardiol* 1969;2:197–206.
98. Denes P, Levy L, Pick A, Rosen KM: The incidence of typical and atypical AV Wenckebach periodicity. *Am Heart J* 1975;89:26–31.
99. Mymin D, Mathewson FA, Tate RB, Manfreda J: The natural history of first-degree atrioventricular heart block. *N Engl J Med* 1986;315:1183–1187.
100. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 2009;301:2571–2577.
101. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC, Palileo E, Swiryn S, Bauernfeind R, Wyndham C, Rosen KM. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981;63:1043-9.
102. Shaw DB, Kerwick CA, Veale D, et al. Survival in second-degree atrioventricular block. *Br Heart J* 1985;53:587–593.
103. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, et al. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? *Heart* 2004; 90:169–174.



104. Dhingra RC, Denes P, Wu D, et al. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block: observations regarding site and type of block. *Circulation* 1974;49:638–646.
105. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. *Acta Med Scand* 1976;200:457–463.
106. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, et al. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91:1006–1008.
107. Sheldon R, Sheldon A, Connolly SJ, et al. Investigators of the Syncope Symptom Study and the Prevention of Syncope Trial. Age of first faint in patients with vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:49.
108. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982;73:15–23.
109. Brignole M, Croci F, Menozzi C, et al. Isometric arm counterpressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2054–2060.
110. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1652–1657.
111. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, et al. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. *Arch Intern Med* 2006;166:515–520.
112. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the “Methods of Symptoms”. *Am J Cardiol* 2002;89:599–601.
113. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2016;133:447–454.
114. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res* 2020;127:4-20.

115. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
116. O'Neal WT, Efirid JT, Judd SE, et al. Impact of awareness and patterns of non hospitalized atrial fibrillation on the risk of mortality: The reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Clin Cardiol* 2016;39:103–110.
117. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321–328.
118. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009;120:1768–1774.
119. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1712–1719.
120. Patton KK, Heckbert SR, Alonso A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: the effects of age, sex and ethnicity. *Heart* 2013;99:1832–1836.
121. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:916–24.
122. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000;343:1139–47.
123. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833–8.
124. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538–47.

125. Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006;113:1071–8.
126. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242–9.
127. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *NEngl JMed* 2009;361:858–67.
128. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503–12.
129. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation* 2012;125:1605–16.
130. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger CB, Alexander JH, Atar D, et al; ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;129:625–34.
131. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J* 2018;39:477–485.
132. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005;142:786–91.
133. SepehriShamloo A, Arya A, Darma A, Nedijs S, Döring M, Bollmann A, et al. Atrial fibrillation: is there a role for cardiac troponin? *Diagnosis (Berl)*. 2020 Jan 9; [/j/dx.ahead-of-print/dx-2019-0072/dx-2019-0072.xml](https://doi.org/10.1515/dx-2019-0072). doi: 10.1515/dx-2019-0072.

134. Fan Y, Zhao X, Li X, Li N, Hu X. Cardiac troponin and adverse outcomes in atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018;477:48-52.
135. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108: 2154–2169.
136. Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Fried L, Sarnak MJ, Psaty BM, Siscovick DS, Shlipak MG. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail* 2010;16:55-60.
137. Alonso A, LopezFL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123(25):2946–2953.
138. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990;21:47–51.
139. Asakura H, Hifumi S, Jokaji H, Saito M, Kumabashiri I, Uotani C, et al. Prothrombin fragment F1 + 2 and thrombin-antithrombin III complex are useful markers of the hypercoagulable state in atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992;3:469 –73.
140. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 1995;73:527–33.
141. Marin F, Roldan V, Climent VE, Ibanez A, Garcia A, Marco P, et al. Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and fibrin D-dimer concentrations in acute onset non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 2004;90:1162– 6.
142. Habara S, Dote K, Kato M, Sasaki S, Goto K, Takemoto H, et al. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:2217–22.
143. Ohara K, Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, et al. Accumulation of risk factors enhances the prothrombotic state in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2008;126:316–21.

- 144.Somloi M, Tomcsanyi J, Nagy E, Bodo I, Bezzegh A. D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92:85–7.
- 145.Vene N, Mavri A, Kosmelj K, Stegnar M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *ThrombHaemost* 2003;90:1163–72.
- 146.Sadanaga T, Sadanaga M, Ogawa S. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2225–31.
- 147.Becker RC, Alexander JH, Newby LK, Yang H, Barrett Y, Mohan P, et al. Effect of apixaban, an oral and direct factor Xa inhibitor, on coagulation activity biomarkers following acute coronary syndrome. *ThrombHaemost* 2010;104:976–83.
- 148.Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781–9.
- 149.Christersson C, Wallentin L, Andersson U, Alexander JH, Ansell J, De Caterina R, et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation– observations from the ARISTOTLE trial. *J ThrombHaemost* 2014;12:1401–12.
- 150.Ghadri JR, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, et al. Very high coronary calcium score unmasks obstructive coronary artery disease in patients with normal SPECT MPI. *Heart* 2011;97:998–1003.
- 151.Hermann DM, Gronewold J, Lehmann N, et al. Coronary artery calcification is an independent stroke predictor in the general population. *Stroke* 2013;44:1008–1013.
- 152.O’Neal WT, Efirid JT, Dawood FZ, et al. Coronary artery calcium and risk of atrial fibrillation (from the multi-ethnic study of atherosclerosis). *Am J Cardiol* 2014;114:1707–1712.

153. O'Neal WT, Efir JT, Qureshi WT, et al. Coronary artery calcium progression and atrial fibrillation: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8(12):e003786.
154. Pan NH, Tsao HM, Chang NC, Lee CM, Chen YJ, Chen SA. Dilated left atrium and pulmonary veins in patients with calcified coronary artery: a potential contributor to the genesis of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:153–158.
155. Elmariah S, Budoff MJ, Delaney JA, et al. Risk factors associated with the incidence and progression of mitral annulus calcification: the multiethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J* 2013;166:904–912.
156. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006;15:412–418.
157. Fox CS, Parise H, Vasan RS, et al. Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2004;173:291–294.
158. O'Neal WT, Efir JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Mitral annular calcification and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic study of Atherosclerosis. *Europace* 2015;17(3):358–363.
159. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004;110(6):738–743.
160. O'Neal WT, Efir JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Peripheral arterial disease and risk of atrial fibrillation and stroke: the Multi-Ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2014;3(6):e001270.
161. Griffin WF, Salahuddin T, O'Neal WT, Soliman EZ. Peripheral arterial disease is associated with an increased risk of atrial fibrillation in the elderly. *Europace* 2016;18:794–8.
162. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American

- College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:992–1002.
163. Heikkilä J, Hugenholtz PG, Tabakin BS. Prediction of left heart filling pressure and its sequential change in acute myocardial infarction from the terminal force of the P wave. *Br Heart J* 1973;35:142–151.
  164. Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, Zhang ZM, Goff DC Jr. Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2009;40:1204–1211.
  165. Nielsen JB, Kuhl JT, Pietersen A, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG study. *Heart Rhythm* 2015;12:1887–1895.
  166. Schumacher K, Dagues N, Hindricks G, Husser D, Bollmann A, Kornej J. Characteristics of PR interval as predictor for atrial fibrillation: association with biomarkers and outcomes. *Clin Res Cardiol* 2017;106:767-775.
  167. Smith JW, O'Neal WT, Shoemaker MB, Chen LY, Alonso A, Whalen SP, Soliman EZ. PR-Interval Components and Atrial Fibrillation Risk (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol* 2017;119:466-472.
  168. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373:739–745.
  169. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011;107:85–91.
  170. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013;2(2):e000102.
  171. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2335–45.
  172. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120:1501–17.

173. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2239–51.
174. Hammwöhner M, Bukowska A, Mahardika W, Goette A. Clinical importance of atrial cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2019;287:174-180.
175. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:230–43.
176. Gutierrez A, Van Wagoner DR. Oxidant and inflammatory mechanisms and targeted therapy in atrial fibrillation: an update. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015;66:523–9.
177. Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Fragakis N, Goudis CA, Liu T. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review. *J Arrhythm* 2018;34:394-401.
178. Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N, Tse G, Liu T. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update. *Free Radic Res* 2018;52:1199-1209.
179. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–4.
180. Lindhardtsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012;344:e1257.
181. Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J* 2017;38:1717–27.
182. Baek YS, Kim TH, Uhm JS, et al. Prevalence and the clinical outcome of atrial fibrillation in patients with autoimmune rheumatic disease. *Int J Cardiol* 2016;214:4–9.
183. Bruins P, teVelthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997;96:3542–8.
184. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace* 2012;14:159–74.



185. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Hames K, Damiano Jr RJ. Postoperative atrial fibrillation: the role of the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:1357–65.
186. Kim YR, Nam GB, Han S, et al. Effect of short-term steroid therapy on early recurrence during the blanking period after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1366–72.
187. van Osch D, Dieleman JM, van Dijk D, et al. Dexamethasone for the prevention of postoperative atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015;182:431–7.
188. Liu C, Wang J, Yiu D, Liu K. The efficacy of glucocorticoids for the prevention of atrial fibrillation, or length of intensive care unit or hospital stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 2014;32:89–96.
189. Salih M, Smer A, Charnigo R, et al. Colchicine for prevention of post-cardiac procedure atrial fibrillation: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;243:258–62.
190. Lennerz C, Barman M, Tantawy M, Sopher M, Whittaker P. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;249:127–37.
191. Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, Casadei B. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition with statins. *Antioxid Redox Signal* 2014;20:1268–85.
192. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Liu E, Li G. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol* 2008;126:160–70.
193. An J, Shi F, Liu S, Ma J, Ma Q. Preoperative statins as modifiers of cardiac and inflammatory outcomes following coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;25:958–65.
194. Liu T, Korantzopoulos P, Li L, Li G. Preventive effects of rosuvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2013;167:3058–60.

195. Yan P, Dong P, Li Z, Cheng J. Statin therapy decreased the recurrence frequency of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2014;20:2753–8.
196. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006–3010.
197. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1712–1719.
198. Aronson D, Boulos M, Suleiman A, et al. Relation of C-reactive protein and new onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:753–757.
199. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Goudevenos JA, Li G. Meta-analysis of association between C-reactive protein and immediate success of electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008;101:1749-52.
200. Wu N, Xu B, Xiang Y, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:62-72.
201. Jiang Z, Dai L, Song Z, Li H, Shu M. Association between C-reactive protein and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2013;36:548-54.
202. Ellinor PT, Low A, Patton KK, Shea MA, MacRae CA. C-Reactive protein in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006;97:1346-50.
203. Marcus GM, Smith LM, Ordovas K, et al. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010;7:149-54.
204. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, et al. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart* 2008;94:200-4.
205. Rienstra M, Sun JX, Magnani JW, et al. White blood cell count and risk of incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2012;109:533–7.

206. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Siogas K, Goudevenos JA. Variation of inflammatory indexes after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Is there an association with early recurrence rates? *Int J Clin Pract* 2005;59:881-5.
207. Weymann A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Sabashnikov A, et al; Surgery And Cardiology-Group Imcsc-Group IMOC. Prediction of New-Onset and Recurrent Atrial Fibrillation by Complete Blood Count Tests: A Comprehensive Systematic Review with Meta-Analysis. *Med Sci Monit Basic Res* 2017;23:179-222.
208. Wang Z, Korantzopoulos P, Roeber L, Liu T. Red blood cell distribution width and atrial fibrillation. *Biomark Med*. 2020 Sep;14(13):1289-1298.
209. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;115:135-43.
210. Wolke C, Bukowska A, Goette A, Lendeckel U. Redox control of cardiac remodeling in atrial fibrillation. *BiochimBiophys Acta* 2015;1850:1555-65.
211. Negi S, Sovari AA, Dudley SC Jr. Atrial fibrillation: the emerging role of inflammation and oxidative stress. *Cardiovasc HematolDisord Drug Targets* 2010;10:262-8.
212. Corradi D, Callegari S, Manotti L, Ferrara D, Goldoni M, Alinovi R, et al. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases. *Heart Rhythm* 2014;11:1250-8.
213. Neuman RB, Bloom HL, Shukrullah I, Darrow LA, Kleinbaum D, Jones DP, Dudley SC Jr. Oxidative stress markers are associated with persistent atrial fibrillation. *Clin Chem* 2007;53:1652-7.
214. Toyama K, Yamabe H, Uemura T, Nagayoshi Y, Morihisa K, Koyama J, et al. Analysis of oxidative stress expressed by urinary level of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and biopyrrin in atrial fibrillation: effect of sinus rhythm restoration. *Int J Cardiol* 2013;168:80-5.
215. Li SB, Yang F, Jing L, Ma J, Jia YD, Dong SY, et al. Myeloperoxidase and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Investig Med* 2013;61:722-7.

- 216.Negi SI, Greener I, Anand A, Dudley SC Jr. A Circulating Biomarker Risk-Prediction Model Correlates with CHADS-2 Risk Score in Chronic Atrial Fibrillation. *IJC MetabEndocr* 2015;6:24-26.
- 217.Wu JH, Marchioli R, Silletta MG, Masson S, Sellke FW, Libby P, et al. Oxidative Stress Biomarkers and Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation in the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation (OPERA) Trial. *J Am Heart Assoc* 2015;4(5). pii: e001886.
- 218.Okada A, Kashima Y, Tomita T, Takeuchi T, Aizawa K, Takahashi M, Ikeda U. Characterization of cardiac oxidative stress levels in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2016;31:80-7.
- 219.Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013;167:1807-24.
- 220.Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1-11.
- 221.Leung DY, Chi C, Allman C, Boyd A, Ng AC, Kadappu KK, Leung M, Thomas L. Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2010;105:1635-9.
- 222.Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Papanikolaou V, Poralis K, Gialafos JE. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:352-8.
- 223.Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, Bayés-Genis A, Guindo J, Viñolas X, Garcia-Niebla J, Barbosa R, Stern S, Spodick D. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:445-51.
- 224.Enriquez A, Conde D, Hopman W, Mondragon I, Chiale PA, de Luna AB, Baranchuk A. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther* 2014 Jan 13. doi: 10.1111/1755-5922.12063. [Epub ahead of print].

- 225.Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 2009;301:2571-7.
- 226.Nielsen JB, Pietersen A, Graff C, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, Haunsø S, Gerds TA, Ellinor PT, Køber L, Svendsen JH, Holst AG. Risk of atrial fibrillation as a function of the electrocardiographic PR interval: results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm* 2013;10:1249-56.
- 227.Cheng S, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Relation of QRS width in healthy persons to risk of future permanent pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2010;106:668-72.
- 228.El-Chami MF, Brancato C, Langberg J, Delurgio DB, Bush H, Brosius L, Leon AR. QRS duration is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *Clin Cardiol* 2010;33:132-8.
- 229.Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, Yan GX. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41:567-74.
- 230.Korantzopoulos P, Letsas KP, Christogiannis Z, Kalantzi K, Millionis HJ, Massis I, Pappas C, Goudevenos JA. The influence of diabetes on novel electrocardiographic indexes of arrhythmic risk in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2011;146:267-8.
- 231.Korantzopoulos P, Letsas KP, Christogiannis Z, Kalantzi K, Massis I, Millionis HJ, Pappas C, Goudevenos JA. Exercise-induced repolarization changes in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011;107:37-40.
- 232.Soliman EZ, Howard G, Cushman M, Kissela B, Kleindorfer D, Le A, Judd S, McClure LA, Howard VJ. Prolongation of QTc and risk of stroke: The REGARDS (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1460-7.
- 233.Noseworthy PA, Peloso GM, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Newton-Cheh C. QT interval and long-term mortality risk in the Framingham Heart Study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17:340-8.
- 234.Mandyam MC, Soliman EZ, Alonso A, Dewland TA, Heckbert SR, Vittinghoff E, Cummings SR, Ellinor PT, Chaitman BR, Stocke K, Applegate WB, Arking DE,

- Butler J, Loehr LR, Magnani JW, Murphy RA, Satterfield S, Newman AB, Marcus GM. The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10(10):1562-8.
- 235.Nielsen JB, Olesen MS, Tangø M, Haunsø S, Holst AG, Svendsen JH. Incomplete right bundle branch block: a novel electrocardiographic marker for lone atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:182-7.
- 236.Bussink BE, Holst AG, Jespersen L, Deckers JW, Jensen GB, Prescott E. Right bundle branch block: prevalence, risk factors, and outcome in the general population: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2013;34:138-46.
- 237.Tekin G, Tekin YK, Sivri N, Yetkin E. Mean platelet volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:537-9.
- 238.Turgut O, Zorlu A, Kilicli F, Cinar Z, Yucel H, Tandogan I, Dokmetas HS. Atrial fibrillation is associated with increased mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2013;24:493-7.
- 239.AdamssonEryd S, Borné Y, Melander O, Persson M, Smith JG, Hedblad B, Engström G. Red blood cell distribution width is associated with incidence of atrial fibrillation. *J Intern Med* 2014;275:84-92.
- 240.Rienstra M, Sun JX, Magnani JW, Sinner MF, Lubitz SA, Sullivan LM, Ellinor PT, Benjamin EJ. White blood cell count and risk of incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2012;109:533-7.
- 241.Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Aoki J, Terasawa Y, Sakai K, Uemura J, Shibazaki K. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2008;102:1056-9.
- 242.Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946-53.
- 243.Sandhu RK, Kurth T, Conen D, Cook NR, Ridker PM, Albert CM. Relation of renal function to risk for incident atrial fibrillation in women. *Am J Cardiol* 2012;109:538-42.

- 244.Letsas KP, Korantzopoulos P, Filippatos GS, Mihas CC, Markou V, Gavrielatos G, Efremidis M, Sideris A, Kardaras F. Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol* 2010;51:209-13.
- 245.Liu T, Zhang X, Korantzopoulos P, Wang S, Li G. Uric acid levels and atrial fibrillation in hypertensive patients. *Intern Med* 2011;50:799-803.
- 246.Tamariz L, Agarwal S, Soliman EZ, Chamberlain AM, Prineas R, Folsom AR, Ambrose M, Alonso A. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011;108:1272-6.
- 247.Nyrnes A, Toft I, Njølstad I, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Hansen JB, Løchen ML. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women--the Tromso Study. *Europace* 2014;16:320-6.
- 248.Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1642-8.
- 249.Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, Tong S, Shu M, Song Z, Li Y, Zhong L. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:62-72.
- 250.Tekin G, Tekin YK, Senarslan DA, Gocmen AY, Senarslan O, Erbay AR. Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase activity in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Angiology* 2013;64:157-60.
- 251.Lee JM, Kalman JM. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: two sides of the same coin? *Europace* 2013;15:161-2.
- 252.Zhao J, Liu T, Li G. Relationship between two arrhythmias: sinus node dysfunction and atrial fibrillation. *Arch Med Res* 2014;45:351-5.
- 253.Hjortshøj S, Riahi S, Nielsen JC, Skjøth F, Lundbye-Christensen S, Andersen HR; DANPACE Investigators. Does atrial pacing lead to atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome? Insights from the DANPACE trial. *Europace* 2014;16:241-5.
- 254.Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52:86-105.

255. Zhao Z, Liu T, Li J, Yang W, Liu E, Li G. Elevated red cell distribution width level is associated with oxidative stress and inflammation in a canine model of rapid atrial pacing. *Int J Cardiol* 2014;174:174-6.
256. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163–8.
257. Jung C, Fujita B, Lauten A, Kiehnopf M, Küthe F, Ferrari M, Figulla HR. Red blood cell distribution width as useful tool to predict long-term mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2011;152:417-8.
258. Güngör B, Özcan KS, Erdinler İ, Ekmekçi A, Alper AT, Osmonov D, Çalık N, Akyuz S, Toprak E, Yılmaz H, Yıldırım A, Bolca O. Elevated levels of RDW is associated with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2014;37:404-10.
259. Liu T, Shao Q, Miao S, Liu E, Xu G, Yuan R, Li G. Red cell distribution width as a novel, inexpensive marker for paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014;171:e52-3.
260. Ertaş G, Aydın C, Sönmez O, Erdoğan E, Turfan M, Tasal A, Bacaksiz A, Vatankulu MA, Uyarel H, Ergelen M, Zeybek R, Göktekin Ö. Red cell distribution width predicts new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2013;47:132-5.
261. Korantzopoulos P, Sontis N, Liu T, Chlapoutakis S, Sismanidis S, Siminelakis S, Apostolakis E. Association between red blood cell distribution width and postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: A pilot observational study. *Int J Cardiol* 2015;185:19-21.
262. Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, Hoogeveen RC, Chen LY, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Selvin E. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart* 2014;100:1511–6.
263. Magnani JW, Zhu L, Lopez F, Pencina MJ, Agarwal SK, Soliman EZ, Benjamin EJ, Alonso A. P-wave indices and atrial fibrillation: cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2015;169. 53–61.e1.



- 264.Cheng M, Lu X, Huang J, Zhang S, Gu D. Electrocardiographic PR prolongation and atrial fibrillation risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:36–41.
- 265.Yang Y, Zhang Z, Ng CY, Li G, Liu T. Meta-analysis of CHADS2 Score in Predicting Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;116:554-62.
- 266.Liu T, Shao Q, Korantzopoulos P, Miao S, Zhang Z, Xu G, Yuan R, Li G. Relation of red blood cell distribution width with CHADS2 and CHA2DS2-VASc score in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol*2017;228:861-864.
- 267.Korantzopoulos P, Kyrlas K, Liu T, Li G, Goudevenos JA. Red blood cell distribution width and atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome. *J Cardiol* 2016;67:551-4.
- 268.Zhao X, Sun C, Cao M, Li H. Atrioventricular block can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;42:452–458.
- 269.Petrač D, Radeljić V, Delić-Brkljačić D, Manola Š, Cindrić-Bogdan G, Pavlović N. Persistent atrial fibrillation is associated with a poor prognosis in patients with atrioventricular block and dual-chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:695-702.
- 270.Heijman J, Guichard JB, Dobrev D, Nattel S. Translational Challenges in Atrial Fibrillation. *Circ Res* 2018;122:752–773.
- 271.John RM, Kumar S. Sinus Node and Atrial Arrhythmias. *Circulation* 2016;133:1892–1900.
- 272.Tse G, Liu T, Li KH, et al. Tachycardia-bradycardia syndrome: Electrophysiological mechanisms and future therapeutic approaches (Review). *Int J Mol Med* 2017;39:519–526.
- 273.Jackson LR 2nd, Rathakrishnan B, Campbell K, et al. Sinus Node Dysfunction and Atrial Fibrillation: A Reversible Phenomenon? *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:442-450.
- 274.Kyrlas K, Liu T, Bazoukis G, Plakoutsi S, Liberopoulos E, Milionis H, Korantzopoulos P. Association between routine biomarkers and atrial fibrillation in patients undergoing implantation of a dual-chamber pacemaker. *J Arrhythmia* 2021; In Press.

- 275.Soliman EZ, Cammarata M, Li Y. Explaining the inconsistent associations of PR interval with mortality: the role of P-duration contribution to the length of PR interval. *Heart Rhythm* 2014;11:93–8.
- 276.Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:701–714.
- 277.Lin YS, Guo GB, Chen YL, et al. Atrial enlargement in symptomatic heart block patients with preserved left ventricular function: possibly related to atrioventricular dyssynchrony. *Int J Cardiol* 2011;148:280–284.
- 278.Hoffmann JJ, Nabbe KC, van den Broek NM. Effect of age and gender on reference intervals of red blood cell distribution width (RDW) and mean red cell volume (MCV). *Clin Chem Lab Med* 2015;53:2015-9.
- 279.Atary JZ, Borleffs CJ, van der Bom JG, et al. Right ventricular stimulation threshold at ICD implant predicts device therapy in primary prevention patients with ischaemic heart disease. *Europace* 2010;12:1581–1588.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **Korantzopoulos P\***, **Kyrlas K\***, Liu T, Li G, Goudevenos JA. Red blood cell distribution width and atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome. J Cardiol 2016;67:551-4. **\*Αναφέρεται στη δημοσίευση ότι οι δύο πρώτοι συγγραφείς είναι ισοδύναμοι.**
2. **Kyrlas K**, Liu T, Bazoukis G, Plakoutsi S, Liberopoulos E, Milionis H, Korantzopoulos P. J Arrhythmia 2021, In press

### ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ-ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣΣΕΔΙΕΘΝΗΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. “Association between biomarkers and atrial fibrillation in patients undergoing implantation of a dual chamber pacemaker.” Korantzopoulos P, Plakoutsi P, **Kyrlas K**, Bazoukis G, Liberopoulos E, Milionis H. P973. EHRA 2019. 17-19 March, Lisbon, Portugal.