

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000199872



453

MEMORANDUM FOR THE DIRECTOR  
FROM THE ASSISTANT ATTORNEY GENERAL  
SUBJECT: [Illegible]





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Ιωάννης Α. Γουδέβενος**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ  
ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΟΥ ΚΟΛΠΙΚΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ  
ΣΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

**ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Γ. ΚΟΡΑΝΤΖΟΠΟΥΛΟΣ  
ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα ' Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2' ».



**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής:** Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

**Ημερομηνία αίτησης για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής:** 28-8-2002

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** συν.αριθμ. 485<sup>α</sup>/12-11-2002

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

Επιβλέπων: Θεόφιλος Κωλέττης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας

Μέλη: Δημήτριος Σιδεράς, Καθηγητής Καρδιολογίας  
Ιωάννης Γουδέβενος, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 4-12-2002

**Ημερομηνία ορισμού Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:** συ.αριθμ. 573<sup>α</sup>/7-2-2006

**Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**

1. Ιωάννης Γουδέβενος, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας
2. Μωϋσής Ελισάφ, Καθηγητής Παθολογίας
3. Λάμπρος Μιχάλης, Καθηγητής Καρδιολογίας
4. Αγαθοκλής Τσατσούλης, Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας
5. Δημήτριος Γαλάρης, Αναπληρωτής Καθηγητής Βιολογικής Χημείας
6. Θεόφιλος Κωλέττης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας
7. Χρήστος Κατσούρας, Λέκτορας Καρδιολογίας

**Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής:** ΑΡΙΣΤΑ

**Ημερομηνία κατάθεσης της Διατριβής:** 1-3-2006

**Η ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

**E. ΤΖΑΓΓΑΛΑ**



ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΑ ΜΟΥ:

'...και στο τραπέζι απάνου, στρωμένο ευλογητό  
τ'απίθωσα και σου είπα το λόγο: «στα χρωστώ».'

Κωστής Παλαμάς, 'Ο δωδεκάλογος του γύφτου'

Στη σύζυγό μου Καλλιόπη και  
στους γιους μου Μάριο και Γιώργο

που η αγάπη τους με καθοδηγεί και με εμπνέει



"I know the truth will prevail, when, if I am wrong my view will be forgotten, and if I am right, the time will vindicate them."

James MacKenzie to Arthur Keith

«Γνωρίζω ότι η αλήθεια θα επικρατήσει, όταν, αν είμαι λάθος οι απόψεις μου θα ξεχαστούν και αν είμαι σωστός, ο χρόνος θα τις δικαιώσει.»

James MacKenzie προς τον Arthur Keith



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ιδέα της παρούσας διατριβής προέκυψε το Δεκέμβριο του 2001 όταν δημοσιεύθηκαν σχεδόν ταυτόχρονα οι δύο πρώτες εργασίες σχετικά με τη συσχέτιση φλεγμονής και κολπικής μαρμαρυγής. Περαιτέρω διερεύνηση της βιβλιογραφίας, ανέδειξε άλλες 2 πρόδρομες μελέτες που αφορούσαν τη σχέση οξειδωτικού stress και κολπικής μαρμαρυγής. Το ήδη μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για τις ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές στην κολπική μαρμαρυγή σε συνδυασμό με την εμφάνιση των ανωτέρω «μοντέρνων» συσχετίσεων οδήγησε στη γένεση της ερευνητικής πρότασης. Η αρχική μας εκτίμηση, ότι θα υπάρξει δραματική αύξηση των ερευνητικών δεδομένων σχετικά με αυτά τα θέματα, επιβεβαιώθηκε πλήρως τα επόμενα χρόνια από αρκετές σχετικές δημοσιεύσεις σε έγκριτα διεθνή επιστημονικά περιοδικά, συμπεριλαμβανομένης και της δικής μας συμβολής.

Η στήριξη και συμπαράσταση του Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων «Γ.Χατζηκώστα» κ. Κωνσταντίνου Σιόγκα ήταν ανεκτίμητη. Θέλω επίσης να ευχαριστήσω τους επιμελητές της Κλινικής, Ευάγγελο Κουντούρη, Βασιλική Δημητρούλα, Ευγενία Παππά και Παύλο Καρανίκη, καθώς και τον Αναπληρωτή Διευθυντή κ. Σπύρο Λέντζαρη που μου έδειξαν εμπιστοσύνη και βοήθησαν στη συλλογή και την παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης.

Τον Καθηγητή Καρδιολογίας και Διευθυντή της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής κ. Ιωάννη Γουδέβενο, μέλος της συμβουλευτικής μου επιτροπής, ευχαριστώ ιδιαίτερα για την εμπιστοσύνη με την οποία με περιέβαλε και το συνεχές ενδιαφέρον για την εξέλιξη των μελετών μας και για την προσωπική μου πρόοδο. Τον Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Δημήτριο Σιδερέ, μέλος της συμβουλευτικής μου επιτροπής, για το ενδιαφέρον του και την καθοδήγησή του.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον άνθρωπο που, από νεαρό 2ετή φοιτητή ιατρικής στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, με μύησε στα μυστικά της επιστημονικής έρευνας και μου δίδαξε τη μεθοδικότητα και την ταπεινοφροσύνη, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Βιοχημείας κ. Δημήτριο Γαλάρη.

Ευχαριστίες θέλω να απευθύνω σε όλο το νοσηλευτικό προσωπικό της Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου «Γ.Χατζηκώστα» που βοήθησε





στη διαχείριση των ασθενών. Μεταξύ αυτών, ιδιαίτερη θέση κατέχουν η κ. Θεοδώρα Μαλάμου, η κ. Βασιλική Τζοβάρα και η κ. Καλλιόπη Μπραχαντίνη.

Επίσης, ευχαριστώ για τη στήριξη και την ηθική συμπαράσταση τα μέλη της επαμελούς εξεταστικής επιτροπής, Λάμπρο Μιχάλη, Καθηγητή Καρδιολογίας, Μωϋσή Ελισάφ, Καθηγητή Παθολογίας, Αγαθοκλή Τσατσούλη, Καθηγητή Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας και Χρήστο Κατσούρα, Λέκτορα Καρδιολογίας.

Τέλος, πολυτιμότερη απ'όλες ήταν η βοήθεια της συντρόφου της ζωής μου, της συζύγου μου Καλλιόπης Παΐλα. Χωρίς την ψυχολογική και ηθική υποστήριξή της η ολοκλήρωση της διατριβής θα ήταν ανέφικτη.

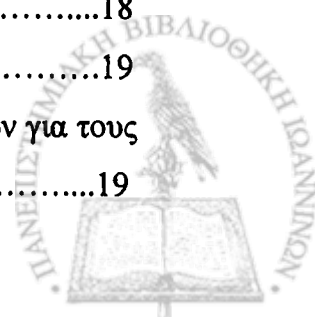
Παναγιώτης Κοραντζόπουλος  
Ιωάννινα 2006



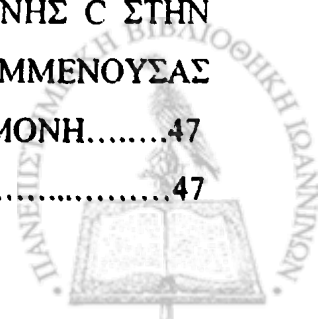
## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίδα

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	1
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΓΕΝΙΚΑ</b> .....	1
1.1. Ορισμός – Γενικά Στοιχεία – Ιστορική Αναδρομή – Ηλεκτροκαρδιογραφική Αναγνώριση.....	1
1.2. Ταξινόμηση Κολπικής Μαρμαρυγής.....	2
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ</b> .....	3
2.1. Ιδιοπαθής – Μονήρης Κολπική Μαρμαρυγή.....	5
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ – ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ</b> .....	5
3.1. Κλινικές Εκδηλώσεις.....	5
3.2. Επιπλοκές – Νοσηρότητα – Θνησιμότητα.....	5
3.3. Φυσική Ιστορία – Εξέλιξη.....	6
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΙΤΙΑ – ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b> .....	7
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΜΗ-ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ</b> .....	10
5.1. Αρχική Εκτίμηση και Συνυπάρχουσες Καταστάσεις.....	10
5.2. Ελάττωση του Θρομβοεμβολικού Κινδύνου.....	11
5.3. Έλεγχος του Ρυθμού.....	12
5.4. Προφύλαξη από Υποτροπή.....	14
5.5. Έλεγχος Καρδιακής Συχνότητας.....	15
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ</b> .....	16
6.1. Ανάπτυξη και Εξέλιξη των Παθοφυσιολογικών Θεωριών για την Κολπική Μαρμαρυγή.....	16
6.2. Θεωρία των Πολλαπλών Κυκλωμάτων Επανεισόδου.....	17
6.3. Θεωρία της Κολπικής Έκτοπης Δραστηριότητας.....	18
6.4. Θεωρία του Μονήρους Κυκλώματος Επανεισόδου.....	18
6.5. Θεωρία Κυκλώματος Επανεισόδου ‘Σπρωειδούς Κύματος’ .....	19
6.6. Γενική Θεώρηση – Σύνθεση και Ανάλυση των Πρόσφατων Θεωριών για τους Μηχανισμούς της Κολπικής Μαρμαρυγής.....	19



<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΚΟΛΠΙΚΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ – ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ.....</b>	<b>21</b>
7.1. Κυτταρική και Μοριακή Βάση της Ηλεκτρικής Αναδιαμόρφωσης.....	23
7.2. Χρονική Εμφάνιση της Ηλεκτρικής Αναδιαμόρφωσης.....	25
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΑΛΛΑ ΕΙΔΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ – ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ.....</b>	<b>26</b>
8.1. Συσταλτική Αναδιαμόρφωση.....	26
8.2. Δομική Αναδιαμόρφωση.....	27
8.3. Συσχέτιση των Διαφόρων Τύπων Κολπικής Αναδιαμόρφωσης – Γενική Θεώρηση.....	29
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ.....</b>	<b>30</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ STRESS ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ.....</b>	<b>32</b>
10.1. Κολπική Μαρμαρυγή και Φλεγμονή.....	32
10.1.1. Ηλεκτροφυσιολογία και Φλεγμονή στην Κολπική Μαρμαρυγή.....	32
10.1.2. Φλεγμονή και Μετεγχειρητική Κολπική Μαρμαρυγή.....	33
10.1.3. Φλεγμονή και Κολπική Μαρμαρυγή σε Μη-Μετεγχειρητικούς Ασθενείς.....	34
10.1.4. Φλεγμονή και Θρομβοεμβολική Νόσος στην Κολπική Μαρμαρυγή.....	36
10.1.5. Θεραπεία με Γλυκοκορτικοειδή και Κολπική Μαρμαρυγή.....	37
10.1.6. Στατίνες και Κολπική Μαρμαρυγή.....	38
10.2. Κολπική Μαρμαρυγή και Οξειδωτικό Stress.....	39
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>45</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΙΔΕΑΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ – ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....</b>	<b>45</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12. 1<sup>ο</sup> ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ C ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ.....</b>	<b>47</b>
12.1. Εισαγωγή.....	47



12.2. Υλικό και Μέθοδοι.....	47
12.2.1. Πληθυσμός και Πρωτόκολλο της Μελέτης.....	47
12.2.2. Στατιστική Ανάλυση.....	49
12.3. Αποτελέσματα.....	50
12.3.1. Χαρακτηριστικά των Ασθενών.....	50
12.3.2. Πρώιμη Υποτροπή της Κολπικής Μαρμαρυγής και Προσδιορισμός των Φλεγμονωδών Δεικτών.....	50
12.4. Συζήτηση.....	51
12.5. Συμπεράσματα.....	55
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13. 2<sup>ο</sup> ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΠΡΩΙΜΕΣ ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ.....</b>	<b>56</b>
13.1. Εισαγωγή.....	56
13.2. Υλικό και Μέθοδοι.....	56
13.2.1. Πληθυσμός και Πρωτόκολλο της Μελέτης.....	56
13.2.2. Στατιστική Ανάλυση.....	58
13.3. Αποτελέσματα.....	59
13.4. Συζήτηση.....	59
13.5. Συμπεράσματα.....	62
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14. ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ.....</b>	<b>62</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15. ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>64</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>65</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>68</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>71</b>
<b>ΕΙΚΟΝΕΣ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ.....</b>	<b>101</b>
<b>ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ.....</b>	<b>123</b>



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

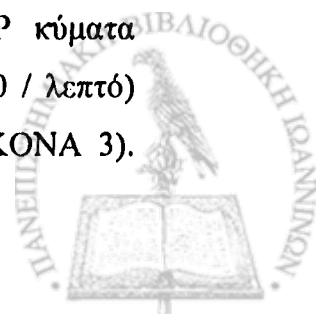
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΓΕΝΙΚΑ

### 1.1. Ορισμός - Γενικά στοιχεία – Ιστορική αναδρομή – Ηλεκτροκαρδιογραφική αναγνώριση

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι μια υπερκοιλιακή αρρυθμία χαρακτηριζόμενη από ασύγχρονη ηλεκτρική διέγερση των κόλπων με συνοδό έκπτωση της κολπικής μηχανικής τους λειτουργίας (1,2).

**Ιστορικά στοιχεία:** Πριν την ηλεκτροκαρδιογραφική ταυτοποίηση της ΚΜ το 1909, ο άρρυθμος σφυγμός είχε μελετηθεί και προβληματίσει αρκετούς επιστήμονες (Senac, Corvisart, Hope, Bouillaud, Flint και άλλοι) (3,4). Έτσι, αρχικά είχαν χρησιμοποιηθεί διάφοροι όροι όπως *rebellious palpitations*, *delirium cordis* και *pulsus irregularis perpetuus*, ενώ ο άρρυθμος σφυγμός είχε σχετισθεί με παθήσεις της μιτροειδούς και καρδιακή ανεπάρκεια (3,4). Ωστόσο, ο James Mackenzie ήταν ίσως ο πρώτος που συνδύασε σαφώς τον άρρυθμο σφυγμό με ανωμαλίες της κολπικής συστολής (3,4). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας έναν πολύγραφο με μελάνι κατέγραψε τα φλεβικά σφαγιτιδικά κύματα και περιέγραψε τις διαφορές τους σε φυσιολογικό και ανώμαλο καρδιακό ρυθμό. Επίσης, παρατήρησε πρώτος την εξαφάνιση των «α» σφαγιτιδικών κυμάτων σε ασθενή που μετέπεσε από φυσιολογικό ρυθμό σε αρρυθμία. Λίγα χρόνια αργότερα, το 1906 ο Williem Einthoven χρησιμοποιώντας το γαλβανόμετρο που είχε ανακαλύψει κατέγραψε το πρώτο ηλεκτροκαρδιογράφημα σε ασθενή με άρρυθμο σφυγμό (ΕΙΚΟΝΑ 1), αλλά απέτυχε να συνδέσει την συγκεκριμένη καταγραφή με τη μαρμαρυγή των κόλπων περιγράφοντας την αρρυθμία ως «*pulsus inequalis et irregularis*» (3,4). Ακολούθως, το 1909 ο Thomas Lewis χρησιμοποιώντας την εφεύρεση του Einthoven απέδειξε ηλεκτροκαρδιογραφικά ότι η ΚΜ ήταν η αιτία του άρρυθμου σφυγμού (*pulsus irregularis perpetuus*) (ΕΙΚΟΝΑ 2).

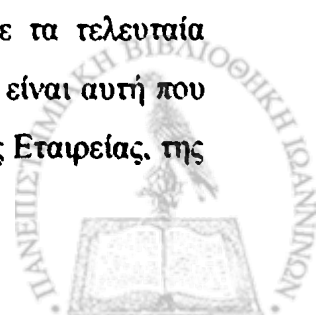
Η ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση της ΚΜ είναι σχετικά εύκολη αφού δεν αναγνωρίζονται εμφανή P κύματα πριν τα QRS συμπλέγματα. Τα P κύματα αντικαθίστανται από άρρυθμες ταχείες κολπικές εκπολώσεις (400 ως 700 / λεπτό) που ποικίλουν σε σχήμα και μέγεθος και ονομάζονται κύματα «f» (ΕΙΚΟΝΑ 3).



Μερικές φορές τα πολύ μικρά «f» κύματα δεν είναι εύκολα ορατά σε συγκεκριμένες ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές και χρειάζεται προσεκτική παρατήρηση και των 12 κλασικών απαγωγών (ΕΙΚΟΝΑ 4). Σε απουσία κολποκοιλιακού αποκλεισμού, οι κοιλιακές εκπολώσεις (QRS συμπλέγματα) μπορεί να είναι φυσιολογικές ή να εμφανίζουν διαφόρου βαθμού διεύρυνση λόγω αλλόδρομης αγωγής (επιμήκυνση της ανερέθιστης περιόδου των σκελών του δεματίου His, συνηθέστερα του δεξιού). Λιγότερο συχνά η διέγερση του QRS σχετίζεται με σύνδρομο προδιέγερσης. Η κοιλιακή συχνότητα στην ΚΜ είναι συνήθως ταχεία, εκτός και ο ασθενής λαμβάνει φάρμακα που αποκλείουν τον κολποκοιλιακό κόμβο ή συνυπάρχει νόσος του ερεθισματοαγωγού συστήματος. Τέλος, τα διαστήματα R-R στην ΚΜ είναι άρρυθμα εκτός και συνυπάρχει πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός ή κοιλιακός βηματοδοτικός ρυθμός.

## 1.2. Ταξινόμηση Κολπικής Μαρμαρυγής

Η ΚΜ είναι ετερογενής νόσος που μπορεί να εμφανιστεί σε ποικιλία κλινικών καταστάσεων. Αρκετά συστήματα ταξινόμησης έχουν προταθεί κατά καιρούς λαμβάνοντας υπόψιν κυρίως ηλεκτροφυσιολογικές ή κλινικές παραμέτρους (5-8). Δυστυχώς, οι πρώτες πειραματικές μελέτες που διερεύνησαν τους ηλεκτροφυσιολογικούς μηχανισμούς δεν βοήθησαν σημαντικά στην αντιμετώπιση της ΚΜ. Έτσι, οι ηλεκτροφυσιολογικές ταξινομήσεις εγκαταλείφθηκαν σταδιακά ενώ οι προσπάθειες για κλινική ταξινόμηση αποτέλεσαν επίσης πεδίο διχογνωμιών και αντικείμενο συζητήσεων τα τελευταία χρόνια. Αντικειμενικά, η ιδανική ταξινόμηση θα έπρεπε να περιλαμβάνει τις πολλαπλές αιτιολογίες, τους παράγοντες κινδύνου, τις κλινικές εκδηλώσεις, τους τρόπους έναρξης, τους τρόπους χρονικής εμφάνισης και συμπεριφοράς, καθώς και τον τρόπο απάντησης σε διάφορους θεραπευτικούς χειρισμούς (Πίνακας 1). Αναμφισβήτητα, η ετερογένεια των καταστάσεων (εξωγενών και ενδογενών) που συμβάλλουν στην εμφάνιση ΚΜ, η πολύπλοκη και μη προβλέψιμη αλληλεπίδραση αυτών με την κολπική λειτουργία, και η ποικιλία εκδηλώσεων και τρόπου συμπεριφοράς της αρρυθμίας καθιστούν ανέφικτη μια πλήρη και ιδανική κλινική ταξινόμηση (9). Η ταξινόμηση που επικράτησε τα τελευταία χρόνια και που πάνω σε αυτή βασίζεται η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι αυτή που προτείνουν οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. της



Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας (10,11) (ΕΙΚΟΝΑ 5):

*Παροξυσμική ΚΜ:* Επεισόδια ΚΜ που αυτοανατάσσονται και διαρκούν λιγότερο από 7 μέρες (συνήθως όμως λιγότερο από 24 ώρες).

*Εμμένουσα ΚΜ:* Επεισόδια ΚΜ που διαρκούν περισσότερο από 7 ημέρες ή που ανεξάρτητα από διάρκεια ανατάσσονται με θεραπευτικούς χειρισμούς (φαρμακευτικά ή ηλεκτρικά).

*Μόνιμη ΚΜ:* ΚΜ συνεχής για περισσότερο από 12 μήνες ή ΚΜ συνεχής που οι προσπάθειες ανάταξης δεν έχουν αποτέλεσμα, ή ΚΜ όπου δεν επιχειρείται ανάταξη και επιλέγεται η στρατηγική ελέγχου συχνότητας.

Επιπλέον στη βιβλιογραφία λιγότερο συχνά χρησιμοποιούνται και οι εξής όροι:

*Πρωτοανιχνευθείσα ΚΜ:* πρώτο επεισόδιο ΚΜ.

*Οξεία ΚΜ:* ΚΜ διάρκειας < 48 ωρών.

*Υποτροπιάζουσα ΚΜ:* Δύο ή περισσότερα επεισόδια παροξυσμικής ή εμμένουσας ΚΜ.

*Ιδιοπαθής-Μονήρης (Lone) ΚΜ:* ΚΜ σε νέους (ηλικίας μικρότερης από 60 έτη) ασθενείς, χωρίς κλινική ή υπερηχοκαρδιογραφική απόδειξη υποκείμενης καρδιοπνευμονικής νόσου.

Οι παραπάνω ορισμοί αναφέρονται σε επεισόδια ΚΜ διάρκειας μεγαλύτερης από 30 δευτερόλεπτα που δε σχετίζονται με σαφή αναστρέψιμη αιτία όπως καρδιοχειρουργική επέμβαση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονική εμβολή, μυοκαρδίτιδα, ή υπερθυρεοειδισμό. Μια συνοπτική ταξινόμηση της ΚΜ σύμφωνα με το χρονικό της μοτίβο απεικονίζεται στην ΕΙΚΟΝΑ 6 (8).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Η ΚΜ είναι η πιο συχνή αρρυθμία στην κλινική πράξη. Ο συνολικός επιπολασμός της στον γενικό πληθυσμό φτάνει το 1% ενώ αυξάνεται σημαντικά με την πάροδο της ηλικίας (12) Έτσι κυμαίνεται μεταξύ 0.1% σε ενήλικες <50 ετών και 9% σε ασθενείς ≥80 ετών (13). Με άλλα λόγια, το 84% των ασθενών είναι

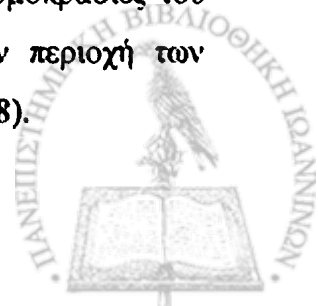


μεγαλύτεροι των 65 ετών (14). Η επίπτωση της παροξυσμικής ΚΜ είναι επίσης σημαντική αφού τουλάχιστον στην περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας, φθάνει τις 6.2 περιπτώσεις για 10.000 πληθυσμό κάθε έτος (15) (ΕΙΚΟΝΑ 7).

Πιστεύεται ότι η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΚΜ υποεκτιμώνται κυρίως λόγω της μη εμφάνισης συμπτωμάτων σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (12). Για παράδειγμα, στο 30% των ασθενών της μελέτης Cardiovascular Health Study (CHS) και περίπου στο 45% των ασθενών της μελέτης Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF-III) η ΚΜ ανακαλύφθηκε τυχαία από ΗΚΓ που έγινε για άλλο λόγο (16,17). Επίσης σε μια άλλη μελέτη ασθενών με παροξυσμική ΚΜ φάνηκε ότι η αναλογία ασυμπτωματικών προς συμπτωματικά επεισόδια ΚΜ ήταν 12:1 (18). Σε πιο πρόσφατη εργασία, 38% των ασθενών που εμφάνισαν επεισόδιο ΚΜ με διάρκεια > 48 ωρών (όπως πιστοποιήθηκε από εμφυτευμένο μόνιμο βηματοδότη με δυνατότητα ανίχνευσης ΚΜ και αποθήκευσης ηλεκτρογράμματος) ήταν ασυμπτωματικοί (19). Επίσης, 12% των ασθενών με εμμένουσα ΚΜ της μελέτης AFFIRM ήταν ασυμπτωματικοί κατά την αρχική εκτίμηση πριν τη στρατολόγηση στις στρατηγικές ελέγχου ρυθμού ή συχνότητας (20). Τέλος, σε ασθενείς με νόσο φλεβοκόμβου, συμπτωματική βραδυκαρδία και ιστορικό ΚΜ στους οποίους εμφυτεύθηκε βηματοδότης DDDRΡ φάνηκε ότι μόνο το 6% των συμπτωμάτων ΚΜ αντιστοιχούσε πραγματικά σε αρρυθμία, ενώ το 90% των επεισοδίων κολπικής ταχυαρρυθμίας ήταν κλινικώς σιωπηρά (21).

Στις Η.Π.Α. έχει βρεθεί ότι οι νοσοκομειακές εισαγωγές που οφείλονται σε ΚΜ έχουν αυξηθεί 2 με 3 φορές σε διάστημα 15 ετών (1985-1999) (22). Η αυξανόμενη επίπτωση και επιπολασμός της ΚΜ έχουν αποδοθεί κυρίως στη γήρανση του πληθυσμού και στην αύξηση της επιβίωσης ατόμων με πολλές συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές νόσους (δυναμικά αίτια ΚΜ), αν και πιθανόν ενέχονται και άλλοι ανεξερεύνητοι παράγοντες (23,24). Εν κατακλείδι, αρκετοί ερευνητές μιλούν για μια αναδυόμενη επιδημία ΚΜ τον 21<sup>ο</sup> αιώνα (25,26).

Ο επιπολασμός της ΚΜ φαίνεται να είναι μεγαλύτερος κατά 1.5 φορά στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (14), καθώς και στην Καυκάσια σε σχέση με τη Μαύρη και την Ασιατική φυλή (13,27,28). Παρά το ότι μερικοί ερευνητές έχουν δείξει μεγαλύτερη επίπτωση ΚΜ τους χειμερινούς μήνες που οι θερμοκρασίες του περιβάλλοντος είναι χαμηλές (29-31), δικά μας στοιχεία από την περιοχή των Ιωαννίνων δεν επιβεβαιώνουν τα παραπάνω δεδομένα (32) (ΕΙΚΟΝΑ 8).





## 2.1. Ιδιοπαθής – Μονήρης Κολπική Μαρμαρυγή

Οι ασθενείς που έχουν ιδιοπαθή-μονήρη Κ.Μ., εξ ορισμού δεν έχουν κάποια εμφανή καρδιαγγειακή νόσο ενώ στις διάφορες δημοσιευμένες σειρές αντιπροσωπεύουν το 10-30% του συνόλου των ασθενών με ΚΜ (33). Η επιδημιολογία αυτού του τύπου ΚΜ φαίνεται να διαφέρει σε σχέση με τις υπόλοιπες περιπτώσεις. Η μονήρης ΚΜ εμφανίζεται πιο συχνά σε νέα άτομα, κυρίως άνδρες, είναι πιο συχνά παροξυσμική, είναι σχεδόν πάντα συμπτωματική και υποτροπιάζουσα. Επίσης έχει αναφερθεί ότι συχνά είναι οικογενής αφού σε ποσοστό στο 39% των περιπτώσεων ανευρίσκεται πρώτου βαθμού συγγενής με ΚΜ (34). Ενδιαφέρον είναι επίσης και το στοιχείο ότι στο 32% των περιπτώσεων η άσκηση αποτελεί εκλυτικό παράγοντα. Τέλος, δε φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα με αποτέλεσμα να έχει πάψει η μονήρης ΚΜ να θεωρείται «καλοήθης» μορφή της αρρυθμίας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ – ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

### 3.1 Κλινικές Εκδηλώσεις

Μερικοί ασθενείς με ΚΜ έχουν ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα, ενώ άλλοι μπορεί να έχουν σοβαρά ενοχλήματα ιδίως κατά την έναρξη της αρρυθμίας. Τα συμπτώματα μπορούν να κυμαίνονται από ένα απλό αίσθημα παλμών ως στηθάγχη ή βαριά δύσπνοια στα πλαίσια πνευμονικού οιδήματος, αν και το αίσθημα εύκολης κόπωσης και άλλα μη ειδικά συμπτώματα είναι πιθανόν τα πιο συχνά (35). Η νοητική λειτουργία των ηλικιωμένων ασθενών με εμμένουσα ΚΜ μπορεί να επηρεαστεί, πιθανόν λόγω υποτροπιάζόντων εγκεφαλικών εμβολών ή/και εγκεφαλικής υποαιμάτωσης (36). Όπως προαναφέρθηκε, σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΚΜ είναι ασυμπτωματικοί (18). Ιδίως τα βραχεία επεισόδια παροξυσμικής ΚΜ είναι πολλαπλάσια της συμπτωματικής (βλ. παραπάνω).

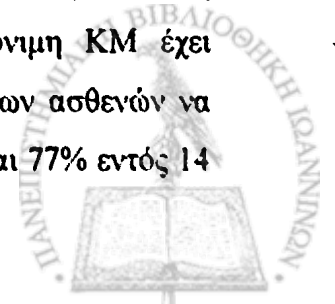
### 3.2. Επιπλοκές – Νοσηρότητα – Θνησιμότητα



Η ΚΜ έχει σοβαρές συνέπειες στην υγεία των πασχόντων. Οι πιο σοβαρές επιπλοκές αφορούν συστηματικές εμβολές και κυρίως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ). Η ΚΜ σχετίζεται με 4πλάσιο ως 5πλάσιο κίνδυνο για ΑΕΕ (37), ενώ συνδυάζεται με μεγαλύτερης σοβαρότητας ΑΕΕ (38). Από την άλλη μεριά, υπολογίζεται ότι το 15% όλων των ΑΕΕ μπορεί να αποδοθεί στην ΚΜ (39). Επιπρόσθετα, αν ληφθούν υπόψιν τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια και τα κλινικά σιωπηρά ΑΕΕ, η συχνότητα εγκεφαλικής ισχαιμίας σε μη-βαλβιδική ΚΜ ξεπερνά το 7% ανά έτος (40). Σε ασθενείς με ρευματική καρδιακή νόσο και ΚΜ, ο κίνδυνος για ΑΕΕ βρέθηκε αυξημένος κατά 17 φορές στη μελέτη Framingham (37). Επίσης, σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε 4-6 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για περιφερική εμβολή σε ασθενείς με ΚΜ με πιο συχνή εστία τα άκρα (61%) και τις μεσεντέριες αρτηρίες (29%) (41). Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι όταν υπάρχει ΚΜ διπλασιάζεται ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας (42). Όσον αφορά στη θνησιμότητα, έχειδειχθεί ότι η ΚΜ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Η μελέτη Framingham έδειξε αυξημένη θνησιμότητα κατά 1.9 φορές στις γυναίκες και 1.5 φορές στους άνδρες, ενώ φάνηκε διπλάσια θνησιμότητα στους μετέχοντες που είχαν ιδιοπαθή ΚΜ δηλ. καμία συνυπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο (43). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και άλλες 2 μεγάλες μελέτες (EIKONA 9). (44,45). Σε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για ΑΕΕ ήταν 4.6 φορές μεγαλύτερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες με ΚΜ, ενώ η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν 2.5 φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες (46). Τέλος, παρότι δεν υπάρχει ομοφωνία, πιστεύεται ότι η ΚΜ επιδεινώνει την ποιότητα ζωής, ακόμη και σε ασθενείς με ασυμπτωματική αρρυθμία (47,48). Πάντως οι γυναίκες με ΚΜ είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση ενοχλητικών συμπτωμάτων, ενώ έχουν συνήθως μεγαλύτερη ταχυκαρδία στα επεισόδια ΚΜ (49,50).

### 3.3. Φυσική Ιστορία – Εξέλιξη

Έχει παρατηρηθεί ότι η ΚΜ έχει την τάση να γίνεται εμμένουσα και τελικά μόνιμη με την πάροδο του χρόνου (διαιώνιση της αρρυθμίας), ένα φαινόμενο που όπως θα συζητηθεί αργότερα οφείλεται πιθανόν στην προοδευτική κολπική αναδιαμόρφωση. Η ταχύτητα εξέλιξης από παροξυσμική σε μόνιμη ΚΜ έχει αναφερθεί ότι είναι 5.5-8% ανά έτος (51-53), με σχεδόν το 20% των ασθενών να μεταπίπτουν σε μόνιμη ΚΜ εντός 3-4 ετών (54), 63% εντός 5 ετών και 77% εντός 14

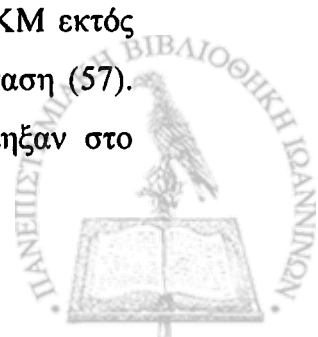


ετών. Ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για πρωϊμότερη εξέλιξη σε μόνιμη ΚΜ αποτελούν η αυξανόμενη ηλικία, η διάταση του αριστερού κόλπου, το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και η παρουσία βαλβιδικής νόσου (52,53). Επίσης, φαίνεται καθαρά ότι σε ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ η ταχύτητα εξέλιξης σε μόνιμη ΚΜ είναι υψηλότερη, φθάνοντας το 40% στο τέλος του 1<sup>ου</sup> έτους παρακολούθησης (55).

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΙΤΙΑ - ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η συχνότητα της ΚΜ στον γενικό πληθυσμό, η εμφάνισή της σε ανθρώπους με ή χωρίς καρδιακή νόσο και η ισχυρή σχέση της με την ηλικία υποδηλώνουν ότι υπάρχουν αρκετές αιτιολογίες για αυτή την αρρυθμία που ίσως μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

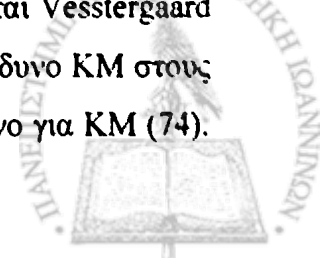
Η ΚΜ σχετίζεται σχεδόν με κάθε τύπο υποκείμενης καρδιακής νόσου που προκαλεί μεταβολές στο κολπικό μυοκάρδιο όπως διάταση, φλεγμονή, υπερτροφία, ισχαιμία, ίνωση, και διήθηση (Πίνακας 2). (56). Επιπρόσθετα, υπάρχουν φυσιολογικές μεταβολές του μυοκαρδίου κατά τη γήρανση, όπως τοπική εναπόθεση αμυλοειδούς και ίνωση, που ίσως εξηγούν την αυξημένη επίπτωση ΚΜ στους ηλικιωμένους. Η δραστηριότητα του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος αλλάζουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κόλπων και μπορούν να προκαλέσουν ΚΜ. Ακόμη, συστηματικές λοιμώξεις, πνευμονικές νόσοι και λοιμώξεις, πνευμονική εμβολή, υπερθυρεοειδισμός, και μερικές τοξίνες ή μεταβολικές ανωμαλίες μπορούν να προάγουν την ΚΜ ακόμη και σε απουσία υποκείμενης κολπικής νόσου. Αρκετές νεκροτομικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι πιο συχνές καρδιακές νόσοι που σχετίζονται με ΚΜ είναι η στεφανιαία νόσος με ή χωρίς προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ρευματική καρδιακή νόσος και η υπερτασική καρδιοπάθεια (57). Ωστόσο, κλινικές παρατηρήσεις έχουν επισημάνει το γεγονός ότι όταν η ΚΜ εμφανίζεται στα πλαίσια στεφανιαίας νόσου συνήθως συνυπάρχει δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή καρδιακή ανεπάρκεια. Δηλαδή, με άλλα λόγια η χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσος είναι ασύνηθες αίτιο ΚΜ εκτός και συνυπάρχουν ανεπάρκεια μιτροειδούς, καρδιακή ανεπάρκεια, ή υπέρταση (57). Βέβαια, οι μεγάλες μελέτες Framingham Heart Study και CASS κατέληξαν στο



συμπέρασμα ότι η ΚΜ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα θνησιμότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (58,59).

Οι άνδρες με ΚΜ είναι πιο πιθανό να έχουν υποκείμενη ισχαιμική νόσο, ενώ οι γυναίκες πιο πιθανό να αναφέρουν ιστορικό υπέρτασης (49). Καθώς ο αριθμός νέων περιπτώσεων ρευματικού πυρετού μειώνεται δραματικά στον Δυτικό κόσμο, η υπέρταση έχει γίνει ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου για ΚΜ (60,61). Συγκεκριμένα, η υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ κατά 1.5 φορές στους άνδρες και κατά 1.4 φορές στις γυναίκες, όμως εξαιτίας του υψηλού της επιπολασμού στο γενικό πληθυσμό αποτελεί τη συχνότερη αιτία ΚΜ. Επιπλέον, η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας στους υπερτασικούς φαίνεται να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ (62). Όσον αφορά την καρδιακή ανεπάρκεια, ΚΜ εμφανίζεται στο 15-30% των ασθενών με συστολική ή διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια, παρόλο που μπορεί να φτάσει τα επίπεδα του 50% σε ασθενείς με κλάση IV κατά NYHA (63,64). Σε 38 χρόνια παρακολούθησης στη μελέτη Framingham, η καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για ανάπτυξη ΚΜ (65).

Τα τελευταία χρόνια έχουν ανακοινωθεί αρκετά νέα επιδημιολογικά δεδομένα (Πίνακας 3). Σε πρόσφατη εργασία φαίνεται ότι ο επιπολασμός της υπνικής άπνοιας είναι σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με ΚΜ (49%) σε σύγκριση με άλλους καρδιαγγειακούς ασθενείς χωρίς ΚΜ (32%) (66). Επίσης, η παρουσία υπνικής άπνοιας φαίνεται να διπλασιάζει τον κίνδυνο υποτροπής ΚΜ μετά από καρδιοανάταξη (67). Ενδιαφέρουσα είναι και η διαπίστωση ότι ο υπερθυρεοειδισμός, ακόμη και όταν είναι υποκλινικός, αυξάνει τον κίνδυνο ΚΜ κατά 5 φορές (68). Επίσης, έχει δειχθεί πρόσφατα ότι η παρουσία φλεγμονής, όπως προσδιορίζεται από τα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, σχετίζεται σημαντικά με την ύπαρξη ΚΜ αλλά και με την μελλοντική ανάπτυξη ΚΜ (69,70). Σε μια μελέτη των ψυχοκοινωνικών παραγόντων, οι άνδρες με συμπτώματα θυμού και εχθρικότητα, αλλά όχι αυτοί με τύπου Α συμπεριφορά, είχαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση ΚΜ, ακόμη και μετά τη διόρθωση για την ηλικία και άλλες συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές νόσους (71). Επίσης το ψυχικό stress είναι ίσως ο πιο συχνός πυροδοτικός παράγοντας σε νοσηλεύομενους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ (72). Μακροχρόνια κατανάλωση σημαντικής ποσότητας οινοπνεύματος (>3 ποτά την ημέρα) αυξάνει επίσης σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ (73). Ακόμη, οι Frost και Vesstergaard έδειξαν ότι η κατανάλωση οινοπνεύματος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΚΜ στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες μέτρια κατανάλωση δεν αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΜ (74).



Αντίθετα, τελευταία δεδομένα απέτυχαν να δείξουν σχέση της κατανάλωσης καφέ – καφεΐνης με την εμφάνιση ΚΜ (75). Επιπλέον, έχει καταγραφεί σχέση της κατανάλωσης ψαριών με μειωμένη επίπτωση ΚΜ (76), ενώ έχουν προταθεί πιθανές ευεργετικές δράσεις των ω-λιπαρών οξέων στην κολπική αναδιαμόρφωση (77). Βέβαια, αυτά τα δεδομένα μπορεί να διαφέρουν από πληθυσμό σε πληθυσμό, όπως προτείνει πρόσφατη μελέτη από τη Δανία που απέτυχε να καταδείξει σχέση της κατανάλωσης ω-λιπαρών οξέων από ψάρια με μειωμένο κίνδυνο για ΚΜ ή κολπικό πτερυγισμό (78). Επιπρόσθετα, τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα αναδεικνύουν την παχυσαρκία ως ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ΚΜ (79-82). Επιπλέον, πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα αναδεικνύουν το σακχαρώδη διαβήτη ως ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΚΜ (83-85). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η υπέρταση, ο διαβήτης και η παχυσαρκία έχουν πάρει ενδημικές διαστάσεις και καθότι συχνά εμφανίζονται μαζί στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου, έχουμε υποθέσει ότι και το μεταβολικό σύνδρομο πιθανά σχετίζεται με την ΚΜ (86). Τέλος, σημαντική πρόοδος έχει γίνει τα τελευταία χρόνια και στη μελέτη κληρονομικών και γενετικών παραγόντων στην ΚΜ (87-89). Μια πρόσφατη ανάλυση από τη μελέτη Framingham έδειξε ότι συχνά υπάρχει γενετική προδιάθεση για ΚΜ αφού η ύπαρξη της σε έναν από τους γονείς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της αρρυθμίας στους απογόνους (90). Επίσης, οι Darbar και συν. πρότειναν ότι 5% των ασθενών με ΚΜ και 15% αυτών με μονήρη-ιδιοπαθή ΚΜ ίσως έχουν οικογενή μορφή της αρρυθμίας (91).

### **Ηχωκαρδιογραφικοί παράγοντες που προβλέπουν την ανάπτυξη ΚΜ**

Στις διάφορες μελέτες το μέγεθος του αριστερού κόλπου φαίνεται να είναι ο πιο σταθερός προγνωστικός παράγοντας για ανάπτυξη ΚΜ (92,93). Για παράδειγμα στη μελέτη Framingham όσοι είχαν διάμετρο ΑΡ κόλπου  $\geq 44$  mm είχαν περίπου 2.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ σε σχέση με αυτούς που είχαν διάμετρο  $\leq 35$  mm (παραπάνω αναφορά). Υπολογίστηκε επίσης ότι για κάθε αύξηση της κολπικής διαμέτρου κατά 5 mm ο κίνδυνος για ΚΜ αυξάνεται κατά 1.4 φορές. Πάντως, έχει αποσαφηνιστεί ότι η διάταση του αριστερού κόλπου μπορεί να προηγηθεί της ανάπτυξης ΚΜ, μια και η αρρυθμία από μόνη της οδηγεί σε κολπική διάταση (94). Παρόλο που η ΚΜ είναι αρρυθμία των κόλπων, ηχωκαρδιογραφικές ανωμαλίες της αριστερής κοιλίας έχουν συσχετισθεί με ΚΜ. Αυτές οι ανωμαλίες



ενδεχομένως σχετίζονται με υψηλές πιέσεις πλήρωσης του αριστερού κόλπου οδηγώντας σε κολπική διάταση. Οι ερευνητές από το Framingham έχουν αναφέρει ότι το πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας καθώς και η κλασματική βράχυνση σχετίζονται με ανάπτυξη ΚΜ (92). Τέλος, ανωμαλίες στη διαστολική πλήρωση όπως ανιχνεύονται με ηχοκαρδιογραφία Doppler σχετίζονται σαφώς με εμφάνιση ΚΜ (95,96).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΜΗ-ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

Οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι στους ασθενείς με ΚΜ μπορούν να ταξινομηθούν στις παρακάτω 4 κατηγορίες (97):

1. Αρχική εκτίμηση και αντιμετώπιση των συνυπαρχουσών παθολογικών καταστάσεων
2. Ελάττωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου
3. Έλεγχος του ρυθμού και πρόληψη των υποτροπών
4. Έλεγχος της συχνότητας

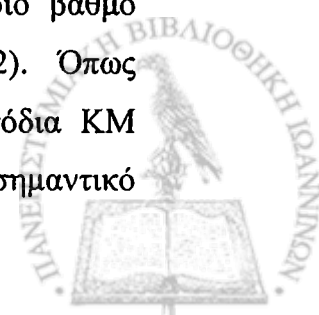
### **5.1. Αρχική Εκτίμηση και Συνυπάρχουσες Καταστάσεις**

Η αρχική εκτίμηση των ασθενών με ΚΜ περιλαμβάνει ένα περιεκτικό ιστορικό (που συνήθως καθορίζει τον τύπο της ΚΜ, τη διάρκεια, τη συχνότητα των επεισοδίων, τα συμπτώματα, τους εκλυτικούς παράγοντες, τον τρόπο έναρξης και τερματισμού), μια λεπτομερή κλινική εξέταση, ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα, μια ακτινογραφία θώρακος, ένα διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα καθώς και πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, περιλαμβανομένου και του θυρεοειδικού (2,98,99). Στις περισσότερες περιπτώσεις ο ανωτέρω έλεγχος είναι επαρκής για την ανίχνευση δομικής καρδιακής νόσου ή άλλης σημαντικής οργανικής νόσου. Πιο εκλεπτυσμένες και ειδικές εξετάσεις όπως δοκιμασία κόπωσης, 24ωρη περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφία (Holter), διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, χρειάζονται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις (97,98). Είναι επομένως μεγάλης σημασίας να αναγνωρίζονται και να διορθώνονται όλες οι υποκείμενες καταστάσεις που προκαλούν ή συνεισφέρουν στην ανάπτυξη και διαίωνιση της ΚΜ. Για παράδειγμα, η επιτυχής αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού, των διαφόρων βαλβιδικών παθήσεων, της στεφανιαίας νόσου,

της υπέρτασης, της καρδιακής ανεπάρκειας, διαφόρων καταστάσεων υποξίας και του αλκοολισμού, διευκολύνει την αντιμετώπιση της συνυπάρχουσας ΚΜ. Πράγματι, η υπέρταση είναι παρούσα στην πλειοψηφία των ασθενών με ΚΜ και θεωρείται υπεύθυνη για περισσότερα περιστατικά ΚΜ (14%) από κάθε άλλον προδιαθεσικό παράγοντα (60,61). Πρόσφατες εργασίες αναφέρουν ότι αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση ΚΜ σε υπερτασικούς ασθενείς υποδεικνύοντας ευνοϊκή επίδραση στην κολπική αναδιαμόρφωση (61,100). Επιπρόσθετα, η ΚΜ ευρίσκεται στο 15-30% των ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) ενώ οι ασθενείς με ΚΜ και ΣΚΑ έχουν 1.5 ως 3 φορές παραπάνω καρδιαγγειακή θνητότητα σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν φλεβοκομβικό ρυθμό (101). Παρόλο που οι διαθέσιμες πληροφορίες δεν οδηγούν ακόμη σε οριστικά συμπεράσματα, φαίνεται ότι οι καθιερωμένες θεραπείες της ΣΚΑ όπως οι αναστολείς του ΜΕΑ, οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης και οι β-αναστολείς έχουν επιπλέον ευεργετικές επιδράσεις και στην ΚΜ (101).

## 5.2. Ελάττωση του Θρομβοεμβολικού Κινδύνου

Καθιερωμένοι παράγοντες θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με ΚΜ είναι οι εξής: ηλικία >65 έτη, προηγούμενο θρομβοεμβολικό συμβάν, στένωση μιτροειδούς, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και ΣΚΑ (2,98,102). Σύμφωνα με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή στοχεύοντας σε INR 2-3 (98,102) ενώ σε ασθενείς με στένωση μιτροειδούς το INR πρέπει να ρυθμίζεται σε υψηλότερα επίπεδα (2.5-3.5). Όσον αφορά στους ασθενείς κάτω των 65 ετών χωρίς τους προηγούμενους παράγοντες κινδύνου, η προφυλακτική αντιμετώπιση συνίσταται από ένα αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα όπως η ασπιρίνη (325 mg/ημέρα). Αντίθετα, όλοι οι ασθενείς άνω των 65 ή ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ανεξάρτητα από την ηλικία τους πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά. Συχνά παρατηρείται το φαινόμενο της μη-χορήγησης αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με παροξυσμική ή ασυμπτωματική ΚΜ (103-105). Η σύγχρονη βιβλιογραφία συνιστά ότι τέτοιοι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή στον ίδιο βαθμό έντασης όπως και οι ασθενείς με άλλες μορφές ΚΜ (97,98,102). Όπως προαναφέρθηκε, τα ασυμπτωματικά και τα βραχεία παροξυσμικά επεισόδια ΚΜ προδιαθέτουν σε ΑΕΕ, ενώ η πρώτη εκδήλωση της ΚΜ είναι το ΑΕΕ σε σημαντικό



ποσοστό ασθενών. Άλλο ένα σύνηθες λάθος είναι η πρόωμη διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από επιτυχή καρδιοανάταξη, σε ασθενείς με παράγοντες θρομβοεμβολικού κινδύνου. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι αυτοί οι παράγοντες δεν υποστρέφουν εύκολα, ενώ οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς εμφανίζουν ασυμπτωματικά επεισόδια ΚΜ (104). Ουσιαστικά όλοι αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ισόβια αντιθρομβωτική θεραπεία, αφού βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικά επιβλαβή συμβάματα. Επιπλέον, δεν θεωρείται αποδεκτό να αποφεύγεται η αντιπηκτική αγωγή σε ηλικιωμένους ασθενείς αφού αυτή η ηλικιακή ομάδα ευρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο συγκριτικά με τους νεότερους, παρόλο που είναι πιο επιρρεπής σε αιμορραγικές επιπλοκές (98,102,106). Παρά τους παραπάνω προβληματισμούς, ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο ή ασθενείς που δεν συμμορφώνονται με την αντιπηκτική αγωγή ή δεν μπορούν να ελέγχουν τακτικά το INR, μπορούν εναλλακτικά να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

### 5.3. Έλεγχος του Ρυθμού

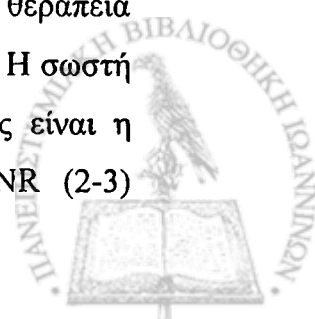
Πρόσφατα, 6 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (PIAF, PAF-2, AFFIRM, RACE, STAF, HOT-CAFE) διερεύνησαν το αν ο έλεγχος της συχνότητας ή του ρυθμού είναι η καλύτερη θεραπευτική στρατηγική για τους ασθενείς με ΚΜ (107-112). Συμπερασματικά, έγινε φανερό ότι η στρατηγική καρδιοανάταξης και διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού δεν υπερέχει από τη στρατηγική της «αποδοχής» της αρρυθμίας ελέγχοντας την κοιλιακή ανταπόκριση. Ειδικότερα, φαίνεται ότι η νοσηρότητα και η θνησιμότητα δεν διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στις δύο στρατηγικές. Ωστόσο, θέματα που αφορούν το ρόλο της κάθε στρατηγικής αντιμετώπισης παραμένουν αδιευκρίνιστα. Αρκετοί ερευνητές ισχυρίζονται ότι τα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών θα μπορούσαν να είναι διαφορετικά αν γίνονταν διαθέσιμα αποτελεσματικότερα και ασφαλέστερα φάρμακα και τονίζουν ότι οι ανεπιθύμητες και προαρρυθμικές δράσεις των σημερινών διαθέσιμων αντιαρρυθμικών παραγόντων όσο και η εμφάνιση ασυμπτωματικών επεισοδίων ΚΜ, ευθύνονται για τη μη-υπεροχή της στρατηγικής ελέγχου ρυθμού (113). Επιπρόσθετα, δεν είναι ακόμη τεκμηριωμένο ποια είναι η καλύτερη αντιμετώπιση στους νέους ασθενείς, στους ασθενείς με ΣΚΑ, ή στους ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (114,115). Γενικά, και οι δύο θεραπευτικές στρατηγικές θεωρούνται αποδεκτές για αυτές τις κατηγορίες ασθενών, παρόλο που η



αντιμετώπιση του κάθε ασθενούς πρέπει να εξατομικεύεται. Πιστεύεται ότι αξίζει τουλάχιστο μία προσπάθεια καρδιοανάταξης και διατήρησης φλεβοκομβικού ρυθμού, ειδικά σε νέους ασθενείς χωρίς υποκείμενη δομική καρδιοπάθεια ή καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (114,115). Επιπρόσθετα, ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τα συμπτώματα ή δεν μπορούν να επιτύχουν επαρκή έλεγχο της συχνότητας με φάρμακα, πρέπει να ανατάσσονται (113).

Η ανάταξη της ΚΜ μπορεί να είναι φαρμακευτική ή ηλεκτρική (97,98,116). Όσον αφορά τη φαρμακευτική ανάταξη, τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα για ΚΜ πρόσφατης έναρξης (<7 μέρες διάρκεια) είναι η προπαφαινόνη, η φλεκαϊνίδη, η ιβουτιλίδη και η αμιωδαρόνη (υψηλή δόση ενδοφλέβιας φόρτισης) (97,98,102,117,118). Η προπαφαινόνη και η φλεκαϊνίδη έχουν την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, με ποσοστά επιτυχούς ανάταξης που φτάνουν το 70-80% μέσα σε 12 ώρες από τη χορήγηση (119). Στην εμμένουσα ΚΜ (>7 μέρες διάρκεια) το πιο δραστικό φάρμακο είναι η δοφετιλίδη ενώ η αμιωδαρόνη και η ιβουτιλίδη είναι λιγότερο αποτελεσματικά (98,120,121). Βέβαια, τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι ο συνδυασμός προπαφαινόνης και ιβουτιλίδης είναι πολύ πιο αποτελεσματικός στην εμμένουσα ΚΜ φτάνοντας ποσοστά επιτυχούς ανάταξης ως 70% (122-124). Το προφίλ ασφάλειας αυτού του συνδυασμού φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικό αλλά κυρίως σε ασθενείς που δεν έχουν σημαντική δομική καρδιοπάθεια ούτε προδιαθεσικούς παράγοντες για προαρρυθμία. Πάντως, στην εμμένουσα ΚΜ η προτιμώμενη μέθοδος ανάταξης είναι η ηλεκτρική χρησιμοποιώντας συγχρονισμένη εκφόρτιση (shock) με συνεχές ρεύμα (116). Η εφαρμογή διφασικής εκφόρτισης, η προσθιοπίσθια θέση των ηλεκτροδίων και η φόρτιση με φάρμακα όπως η ιβουτιλίδη και η αμιωδαρόνη μπορούν να αυξήσουν την αποτελεσματικότητά της και να ελαττώσουν την ουδό απινιδισμού (116,125-127). Πρέπει να τονιστεί ότι η χρήση κινιδίνης, προκαϊναμίδης και δυσοπυραμίδης έχει εγκαταλειφθεί εξαιτίας χαμηλής αποτελεσματικότητας και εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών και προαρρυθμικής δράσης (98). Επίσης έχει σαφώς αποδεχθεί ότι η δακτυλίτιδα δεν έχει ρόλο στην ανάταξη της αρρυθμίας (128).

Όσον αφορά στην αντιπηκτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της ανάταξης οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες είναι σαφείς: ανάταξη χωρίς αντιπηκτική θεραπεία επιχειρείται μόνο αν η ΚΜ είναι πρόσφατης έναρξης (<48 ωρών) (98,102). Η σωστή πρακτική για περιπτώσεις ΚΜ διάρκειας >48 ωρών ή άγνωστης έναρξης είναι η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και η επίτευξη καλά ρυθμισμένου INR (2-3)



τουλάχιστο για 3-4 εβδομάδες. Μια νέα στρατηγική για ασφαλέστερη ανάταξη προτείνει τη χρήση διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος έτσι ώστε να ελέγχεται η ύπαρξη κολπικών θρόμβων (129). Αν το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα αποτύχει να ανιχνεύσει κολπικούς θρόμβους ο ασθενής μπορεί να αναταχθεί αμέσως μετά την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη και ακολούθως να τεθεί σε κουμαρινικά. Μετά από επιτυχή ανάταξη, τα κουμαρινικά πρέπει να συνεχίζονται για επαρκές χρονικό διάστημα (τουλάχιστο 1 μήνα) αφού εξαιτίας της κολπικής καταπληξίας (atrial stunning) ο ασθενής παραμένει σε υψηλό κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια ακόμη και χωρίς την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (130).

Η ανάταξη της ΚΜ πρέπει να πραγματοποιείται εντός νοσοκομείου στις περισσότερες περιπτώσεις γιατί επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν μετά τη διαδικασία όπως βραδυκαρδία, προαρρυθμικά γεγονότα και παρενέργειες φαρμάκων, μπορούν να αντιμετωπισθούν γρήγορα και επιτυχώς (97,98). Βιβλιογραφική τεκμηρίωση για φαρμακευτική ανάταξη σε περιπατητικούς ασθενείς υπάρχει μόνο για την προπαφαινόνη (98). Πάντως, η εκτός-νοσοκομείου χορήγηση προπαφαινόνης είναι αποδεκτή μόνο για ασθενείς χωρίς δομική καρδιακή νόσο ή παράταση του QT διαστήματος, αν και η χορήγηση όταν γίνεται για πρώτη φορά στη ζωή του ασθενούς πρέπει να λαμβάνει χώρα εντός του νοσοκομείου για παρατήρηση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

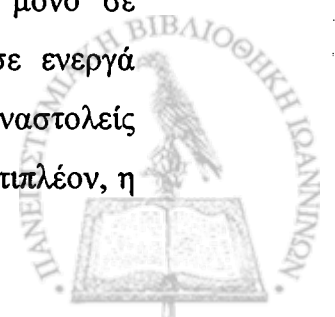
#### 5.4. Προφύλαξη από υποτροπή ΚΜ

Μετά την επιτυχή ανάταξη της ΚΜ η θεραπευτική στρατηγική πρέπει να στοχεύει στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Έχει αποδειχθεί ότι χωρίς προφυλακτική αντιαρρυθμική αγωγή, 50-70% των ανεταχθέντων ασθενών έχει υποτροπιάσει σε ένα χρόνο (97,98,102). Ωστόσο, πιστεύεται ότι το ποσοστό των ασθενών που βιώνουν ασυμπτωματικά βραχεία επεισόδια ΚΜ μετά από επιτυχή ανάταξη είναι μεγαλύτερο (104). Το πιο αποτελεσματικό φάρμακο για τη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού είναι η αμιωδαρόνη (30-35% υποτροπή μετά από 1 έτος) (131,132) ενώ εναλλακτικοί παράγοντες με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα είναι η προπαφαινόνη και η σοταλόλη (132,133). Η προπαφαινόνη είναι το φάρμακο εκλογής για ασθενείς χωρίς δομική καρδιακή νόσο. Δηλαδή, το συγκεκριμένο φάρμακο πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ΣΚΑ, ή υπερτροφία αριστεράς

κοιλίας, αφού έχει σχετιστεί με αυξημένη προαρρυθμική και αρνητική ινότροπη δράση. Σε αυτούς τους ασθενείς η αμιωδαρόνη και η σοταλόλη αποτελούν τα φάρμακα εκλογής. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ και οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης μειώνουν την υποτροπή ΚΜ σε ασθενείς που λάμβαναν αμιωδαρόνη και ασκούν ευνοϊκές επιδράσεις όσον αφορά την ανάπτυξη ΚΜ σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (134-136). Επίσης, το προφίλ ασφάλειας του κάθε φαρμάκου, ιδίως όταν χορηγείται για μακρές περιόδους, πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη (137). Σε ασθενείς που λαμβάνουν σοταλόλη ή αμιωδαρόνη η λήψη τακτικών ηλεκτροκαρδιογραφημάτων με μέτρηση του QT διαστήματος και ο τακτικός έλεγχος νεφρικής λειτουργίας και ηλεκτρολυτών είναι υποχρεωτικά. Επιπρόσθετα, η χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης επιβάλλει τακτικό έλεγχο πνευμονικής, θυρεοειδικής και ηπατικής λειτουργίας.

### 5.5. Έλεγχος καρδιακής συχνότητας

Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε ασθενή που προγραμματίζεται για ανάταξη αλλά, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί και αυτοτελή στρατηγική αντιμετώπισης σε συνδυασμό φυσικά με χρόνια αντιπηκτική αγωγή (138). Φάρμακα κατάλληλα για επιβράδυνση της κοιλιακής ανταπόκρισης είναι οι β-αναστολείς, οι αναστολείς ασβεστίου (μη-διϋδροπυριδίνες) και η δακτυλίτιδα. Ουσιαστικά, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την ιδανική μέση καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς με ΚΜ ενώ πιστεύεται ότι η συχνότητα στόχος πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις ο επαρκής έλεγχος της συχνότητας υποδηλώνει ότι η μέση συχνότητα σε ηρεμία είναι 60-80 παλμοί/λεπτό, ενώ φθάνει τους 110-130 παλμούς/λεπτό στη διάρκεια της άσκησης. Παρά το γεγονός ότι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο για έλεγχο συχνότητας στην καθημερινή πράξη είναι η δακτυλίτιδα, η σύγχρονη βιβλιογραφία δεν προτείνει τη χρήση της ως παράγοντα πρώτης γραμμής. Η δακτυλίτιδα προσφέρει ικανοποιητικό έλεγχο της συχνότητας στην ηρεμία αλλά δεν είναι αποτελεσματική στην επιβράδυνση της συχνότητας κατά την άσκηση (98,102). Γι' αυτό το λόγο, η χρήση της δακτυλίτιδας ως παράγοντα πρώτης γραμμής προτείνεται μόνο σε κληήρεις/ηλικιωμένους ανθρώπους με προχωρημένη ΣΚΑ. Αντίθετα, σε ενεργά άτομα χωρίς σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, οι β-αναστολείς και οι αναστολείς ασβεστίου αποτελούν τους πιο αποτελεσματικούς παράγοντες (138,139). Επιπλέον, η

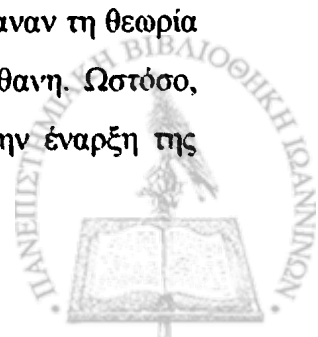


προσθήκη δακτυλίτιδας σε ασθενή που λαμβάνει β-αναστολέα ή αναστολέα ασβεστίου παρέχει επιπρόσθετο όφελος απ' ό,τι κάθε φάρμακο μεμονωμένο. Όλα τα παραπάνω φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλέβια σε οξείες καταστάσεις όπου απαιτείται ταχύς έλεγχος της συχνότητας, αν και η δακτυλίτιδα έχει σχετικά βραδεία έναρξη δράσης (98). Αναμφισβήτητα, σε καταστάσεις όπου υπάρχει αιμοδυναμική κατέρειψη / καταπληξία η θεραπεία εκλογής είναι η συγχρονισμένη ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Όσον αφορά τη χρήση της αμιωδαρόνης στον έλεγχο της συχνότητας, πρέπει να τονισθεί ότι αυτή πρέπει να χορηγείται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις όπου άλλα φάρμακα αντενδείκνυνται ή είναι αναποτελεσματικά, ή σε ασθενείς με συνυπάρχουσα κακοήθη κοιλιακή αρρυθμία (140).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ**

### **6.1. Ανάπτυξη και Εξέλιξη των Παθοφυσιολογικών Θεωριών για την Κολπική Μαρμαρυγή**

Οι σύγχρονες απόψεις σχετικά με του μηχανισμούς της ΚΜ έχουν τη ρίζα τους σε ιδέες που πρωτοαναπτύχθηκαν στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα (ΕΙΚΟΝΑ 10) (141). Οι Garrey και Mines πρώτοι συνέλαβαν την ιδέα των πολλαπλών λειτουργικών κυκλωμάτων επανεισόδου που διατηρούν την ΚΜ, διαφέρουν μεταξύ τους στο χώρο και στο χρόνο και χρειάζονται μια 'κριτική μάζα' ιστού για τη διατήρηση της αρρυθμίας (141,142). Οι διαφορετικές θεωρίες του μονήρους κυκλώματος επανεισόδου και της έκτοπης δραστηριότητας με μαρμαρυγική αγωγή ακολούθως έπεσαν σε αφάνεια. Για τον κολπικό πτερυγισμό επικράτησε η θεωρία του μονήρους κυκλώματος επανεισόδου, ενώ οι διαφορές στη συμπεριφορά και στη θεραπευτική απάντηση ανάμεσα στον κολπικό πτερυγισμό και στη κολπική μαρμαρυγή κατέστησαν αυτή τη θεωρία λιγότερο πιθανή για την ΚΜ. Η έκτοπη κολπική δραστηριότητα ήταν γνωστό ότι πυροδοτεί κολπικές ταχυκαρδίες, αλλά η αποτελεσματικότητα του ηλεκτρικού απινιδισμού στον τερματισμό της ΚΜ και η σπάνια εμφάνιση κολπικών ταχυαρρυθμιών μετά από ανάταξη ΚΜ έκαναν τη θεωρία της έκτοπης δραστηριότητας στη διατήρηση της ΚΜ να μοιάζει απίθανη. Ωστόσο, αυτή η θεωρία παρέμεινε ένας δυνητικά σημαντικός μηχανισμός στην έναρξη της

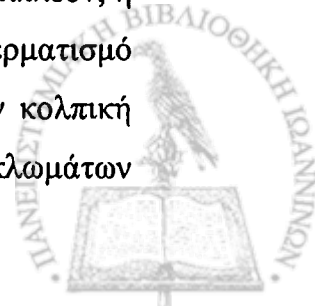


KM, στη σχέση κοιλιακού περυγισμού και KM που παρατηρείται σε αρκετούς ασθενείς και στην εμφάνιση αρρυθμιών με χαρακτηριστικά και των δύο.

## 6.2. Θεωρία των Πολλαπλών Κυκλωμάτων Επανεισόδου

Πρώτος ο Moe, αναπτύσσοντας ένα μοντέλο με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή, βελτίωσε τις παρατηρήσεις του Garrey προτείνοντας ότι η KM εμφανίζεται όταν πολλαπλά ταυτόχρονα αναπτυσσόμενα κυματίδια, διασκορπισμένα στο χρόνο και στο χώρο από την κοιλιακή ηλεκτρική ετερογένεια, βρίσκουν διεγέρσιμο ιστό στην πορεία τους και διαιωνίζουν τη συνεχή ηλεκτρική δραστηριότητα (143,144). Η διατήρηση της KM εξαρτάται από τον αριθμό των κυματιδίων, το μέγεθος του κοιλιακού ιστού και το ποσοστό του κοιλιακού μυοκαρδίου που είναι ανερέθιστο σε κάθε χρονική στιγμή. Αυτοί οι παράγοντες που καθορίζουν την επανείσοδο πολλαπλών κυματιδίων έγιναν πιο κατανοητοί από την έννοια του 'οδηγού κύκλου', σύμφωνα με την οποία η λειτουργική επανείσοδος διαιωνίζεται φυσικά στο μικρότερο κύκλωμα που είναι ικανό να διατηρεί ηλεκτρική δραστηριότητα (145). Το ελάχιστο μέγεθος του κυκλώματος προκύπτει από το 'μήκος κύματος' δηλ. το γινόμενο της δραστικής ανερέθιστης περιόδου (ΔΑΠ) με την ταχύτητα αγωγής, ενώ έχει δεχθεί σε πειραματικά μοντέλα ότι καθορίζει την εμφάνιση KM (146). Με άλλα λόγια, το μήκος κύματος αντιπροσωπεύει την απόσταση που διανύει η ηλεκτρική διέγερση σε μία ανερέθιστη περίοδο. Σύμφωνα λοιπόν με τις έννοιες των πολλαπλών κυματιδίων και του οδηγού κύκλου, η KM είναι πιο πιθανή όταν η ΔΑΠ είναι βραχεία, η αγωγή είναι βραδεία, ή οι κόλποι έχουν μεγάλο μέγεθος. Η ομάδα του καθηγητή Allesie έχει επιβεβαιώσει την ύπαρξη των πολλαπλών κυματιδίων – κυκλωμάτων επανείσοδου χρησιμοποιώντας ηλεκτρική χαρτογράφηση τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους (147,148). Επίσης, έχει δείχθει ότι για τη διαιώνιση της KM είναι υποχρεωτική η ύπαρξη τουλάχιστο 4-6 κυματιδίων επανείσοδου (147).

Γενικά, η θεωρία των πολλαπλών κυματιδίων και του ελαχίστου μήκους κύματος είναι συμβατή με βασικές κλινικές γνώσεις σύμφωνα με τις οποίες η KM συνδυάζεται συχνά με διατεταμένους κόλπους που έχουν βραδεία αγωγή. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα των περισσότερων αντιαρρυθμικών φαρμάκων στον τερματισμό της KM γενικά καθορίζεται από την ικανότητά τους να παρατείνουν την κοιλιακή ΔΑΠ, αυξάνοντας το μήκος κύματος και συνεπώς το μέγεθος των κυκλωμάτων



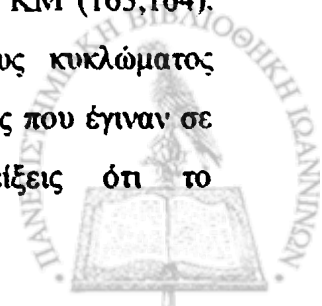
επανεισόδου στη διάρκεια της ΚΜ (149). Επίσης, η χειρουργική τεχνική Maze, αναπτύχθηκε με βάση την υπόθεση ότι η διαίρεση των κόλπων σε μικρότερα λειτουργικά τμήματα θα μπορούσε να προλάβει την ανάπτυξη πολλαπλών κυκλωμάτων επανεισόδου (150). Πάντως, μια παρατήρηση αντίθετη με τη θεωρία του οδηγού κύκλου είναι η απάντηση της ΚΜ σε αντιαρρυθμικά φάρμακα που μπλοκάρουν τα εσώτροπα κανάλια  $\text{Na}^+$ . Τέτοιοι παράγοντες, ενώ είναι αποτελεσματικοί στον τερματισμό ΚΜ, σύμφωνα με τη θεωρία του οδηγού κύκλου θα έπρεπε να προάγουν την ΚΜ αφού ελαττώνουν την ταχύτητα αγωγής και επομένως το μήκος κύματος (151).

### 6.3. Θεωρία της Κολπικής Έκτοπης Δραστηριότητας

Από παλιά ήταν γνωστό ότι η ΚΜ συχνά ξεκινά μετά από έκτακτες κολπικές συστολές (152) ενώ η ικανότητα αυτών των συστολών να επάγουν την αρρυθμία σχετίζεται με το χρονισμό τους και τη θέση τους σε σχέση με περιοχές ηλεκτρικής ετερογένειας (153-155). Πρόσφατα, η θεωρία αυτή έχει έρθει στο προσκήνιο με την αναγνώριση του ρόλου της έκτοπης δραστηριότητας εστιών που βρίσκονται στις πνευμονικές φλέβες (156,157). Η δραστηριότητα από έκτοπες εστίες στις πνευμονικές φλέβες μπορεί να πυροδοτήσει κυκλώματα επανεισόδου όταν υπάρχει κατάλληλο κολπικό υπόστρωμα και να προκαλέσει κολπικές ταχυαρρυθμίες που οδηγούν σε πολλαπλά κυκλώματα επανεισόδου μέσω αναδιαμόρφωσης (158). Άλλες εστίες έκτοπης δραστηριότητας που πιθανό έχουν σημασία στην ΚΜ έχουν βρεθεί στις κοίλες φλέβες, στο σύνδεσμο του Marshall και σε άλλες κολπικές περιοχές (159-161).

### 6.4. Θεωρία του Μονήρους Κυκλώματος Επανεισόδου

Ενδείξεις που ενισχύουν τη θεωρία του μονήρους κυκλώματος επανεισόδου στη διαίωση της ΚΜ έχουν ανακύψει από πειραματικά δεδομένα σε σκύλους με καρδιακή ανεπάρκεια (162), καθώς και από το γεγονός ότι η επιτυχής κατάλυση του κολπικού περυγισμού σε μερικούς ασθενείς προφυλάσσει και από ΚΜ (163,164). Περισσότερη ομοφωνία υπάρχει για την σημασία του μονήρους κυκλώματος επανεισόδου στην έναρξη της ΚΜ, αν και αυτή βασίζεται σε μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα (165). Ακόμη, υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι το



παρασυμπαθητικό σύστημα και η ακετυλχολίνη ίσως παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη μονήρους κυκλώματος επανεισόδου (166).

### 6.5. Θεωρία Κυκλώματος Επανεισόδου 'Σπιροειδούς Κύματος'

Η ανάπτυξη της θεωρίας του 'σπιροειδούς κύματος' (spiral wave) από την ομάδα του καθηγητή Jalife έχει θέσει τις βάσεις για ένα νέο μοντέλο σχετικά με τις θεμελιώδεις ιδιότητες της καρδιακής επανεισόδου (167). Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η επανείσοδος διατηρείται μέσω της ικανότητας των κυκλοφορούντων σπιροειδών κυμάτων να διαιωνίζονται σε ιστούς με ικανοποιητική διεγερσιμότητα ικανή να διατηρεί την γωνία της καμπύλωσης της σπίρας. Σε αντίθεση με τη θεωρία του οδηγού κύκλου στην ΚΜ όπου υποστηρίζεται η σταθερή παρουσία διεγέρσιμου και ανερέθιστου ιστού, έχει δειχθεί πειραματικά η παρουσία σταθερά διεγέρσιμου πυρήνα στο κέντρο κυκλωμάτων επανεισόδου κατά τη διάρκεια ΚΜ σύμφωνα με τη θεωρία του σπιροειδούς κύματος (168). Έχει γίνει επίσης φανερό ότι η ευνοϊκή δράση των αντιαρρυθμικών που αποκλείουν τα κανάλια  $Na^+$  στον τερματισμό της ΚΜ δεν μπορεί να αποδοθεί στην επιμήκυνση του μήκους κύματος, ενώ έχει προταθεί ότι η παράμετρος που σχετίζεται σταθερά με την ανάταξη της ΚΜ είναι η διεύρυνση του διεγέρσιμου χάσματος (169).

Τέλος, χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο 2 διαστάσεων σε ηλεκτρονικό υπολογιστή βασισμένο σε πραγματικές ιοντικές ιδιότητες των κολπικών κυττάρων, οι Kneller και συν. πρότειναν ότι ο αποκλεισμός των καναλιών  $Na^+$  τερματίζει την ΚΜ μειώνοντας τη διεγερσιμότητα και εξαφανίζοντας έτσι τη δραστηριότητα των σπιροειδών κυμάτων, παρά τη μείωση του μήκους κύματος (170).

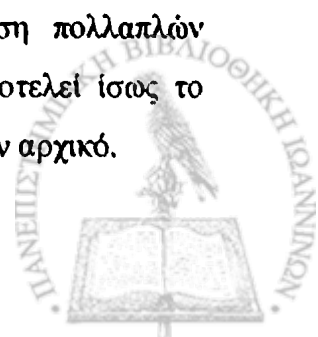
### 6.6. Γενική θεώρηση - Σύνθεση και Ανάλυση των Πρόσφατων Θεωριών για τους Μηχανισμούς της Κολπικής Μαρμαρυγής

Γενικά, είναι παραδεκτό ότι οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την έναρξη της ΚΜ περιλαμβάνουν τους πυροδότες που επάγουν την αρρυθμία και το υπόστρωμα που την διατηρεί (171) (ΕΙΚΟΝΑ 11). Οι πυροδότες είναι ετερογενείς παράγοντες που δεν προκαλούν ΚΜ απουσία συνυπαρχουσών καταστάσεων που ευνοούν τη διατήρηση ΚΜ (υπόστρωμα). Δυνητικοί πυροδότες είναι η συμπαθητική ή παρασυμπαθητική διέγερση, η βραδυκαρδία, οι έκτακτες κολπικές συστολές ή η



κολπική ταχυκαρδία, τα παραπληρωματικά κολποκοιλιακά δεμάτια, η οξεία κολπική διάταση και οι εστίες που βρίσκονται στις πνευμονικές φλέβες (172). Μερικές περιοχές όπως αυτές στα στόμια των πνευμονικών φλεβών, αντιπροσωπεύουν νησίδες κολπικού ιστού που κάτω από φυσιολογικές συνθήκες εκδηλώνουν σύγχρονη ηλεκτρική δραστηριότητα αλλά σε ταχεία βηματοδότηση ή σε οξεία κολπική διάταση, αναπτύσσουν όψιμες μετεκπολώσεις και πυροδοτούμενη δραστηριότητα. Οι πυροδοτές άγουν διεγέρσεις στο κολπικό μυοκάρδιο και μπορεί να δώσουν έναρξη σε κυματίδια επανεισόδου αν το μήκος κύματος είναι αρκετά βραχύ. Η διατήρηση της ΚΜ εξαρτάται από την αδιάκοπη περιοδική δραστηριότητα μερικών κυκλωμάτων επανεισόδου που εντοπίζονται στον αριστερό κόλπο. Αυτά τα κυκλώματα τελικά άγονται και στους δύο κόλπους και αλληλεπιδρούν με ανατομικά και/ή λειτουργικά εμπόδια με αποτέλεσμα να κλασματοποιούνται δημιουργώντας θυγατρικά κυματίδια (165). Όταν η ΚΜ ξεκινά, κάποιοι παράγοντες διευκολύνουν τη διαίωσιση της αρρυθμίας για μακρότερες χρονικές περιόδους. Ένας παράγοντας είναι η παραμονή των πυροδοτών (173), αν και από κάποιο σημείο και μετά η ΚΜ παραμένει και επί απουσίας αυτών (174). Η περαιτέρω διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής από εδώ και μετά οφείλεται κυρίως στην ηλεκτρική και δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων που θα αναφερθούν αναλυτικά παρακάτω. Επίσης, η κολπική αναδιαμόρφωση αποτελεί βασικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό υποτροπής παροξυσμικής ΚΜ ή εμμένουσας μετά από ανάταξη.

Συνοψίζοντας, οι σύγχρονες επιστημονικές απόψεις συγκλίνουν στην άποψη ότι η έκτοπη, κολπική ή από τις πνευμονικές φλέβες, δραστηριότητα παίζει σημαντικό ρόλο στη έναρξη της ΚΜ ενώ η διαίωσιση της αρρυθμίας εξαρτάται από το υπόστρωμα και κυρίως από την κολπική αναδιαμόρφωση που επάγεται από την ίδια την ΚΜ. Φαίνεται πως και οι 3 κύριοι μηχανισμοί (πολλαπλά κυκλώματα επανεισόδου, ταχέως πυροδοτούμενες έκτοπες εστίες και μονήρες κύκλωμα επανεισόδου) μπορεί να ενέχονται στην παθοφυσιολογία της ΚΜ ενώ μεταπτώσεις από τον ένα στον άλλο μπορούν να συμβαίνουν με την πάροδο του χρόνου. Πάντως, μέσω της επαγόμενης από την ταχυκαρδία κολπικής αναδιαμόρφωσης οι μηχανισμοί του μονήρους κυκλώματος επανεισόδου και της ταχέως πυροδοτούμενης έκτοπης εστίας συγκλίνουν τελικά, τις πιο πολλές φορές, στην εμφάνιση πολλαπλών κυματιδίων επανεισόδου (175). Έτσι ο τελευταίος μηχανισμός αποτελεί ίσως το καταληκτικό παθοφυσιολογικό μονοπάτι στην ΚΜ ανεξάρτητα από τον αρχικό.

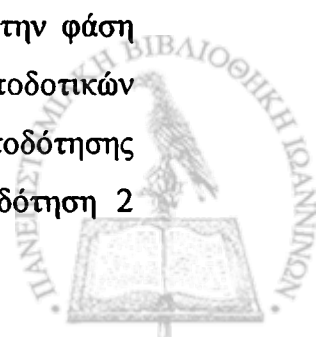




## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΚΟΛΠΙΚΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ - ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

Η εξέλιξη από την παροξυσμική στην εμμένουσα και τελικά στη μόνιμη ΚΜ περιλαμβάνει ηλεκτροφυσιολογικές και δομικές αλλαγές των κόλπων καθώς και βιοχημικές αλλαγές στα κοιλικά μυοκύτταρα (158). Αυτή η παθοφυσιολογική προσαρμογή των κόλπων στο μαρμαρυγικό ρυθμό έχει ονομασθεί αναδιαμόρφωση. Ειδικότερα, μελέτες των τελευταίων ετών έδειξαν ότι τόσο η ΚΜ όσο και άλλες κοιλικές ταχυκαρδίες αλλάζουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κόλπων προάγοντας την ΚΜ (174,176). Η διαδικασία αυτή ονομάζεται 'ηλεκτρική αναδιαμόρφωση' και πιστεύεται ότι έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις αφού μπορεί να εξηγήσει, τουλάχιστο εν μέρει, γιατί η παραξυσμική ΚΜ έχει την τάση να γίνει εμμένουσα, γιατί οι υποτροπές της ΚΜ συχνά εμφανίζονται πρώιμα μετά από ανάταξη, με ποιο τρόπο άλλες κοιλικές ταχυαρρυθμίες μπορούν να οδηγήσουν σε ΚΜ και γιατί η ΚΜ μακράς διάρκειας είναι ανθεκτική σε αντιαρρυθμικά φάρμακα (177).

Η έννοια της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης εισήχθη το 1995 από 2 ανεξάρτητες μελέτες (174,176). Στην πρώτη, οι Morillo και συν. χρησιμοποιώντας μοντέλο ταχείας κοιλικής βηματοδότησης σε σκύλους βρήκαν μια μείωση της κοιλικής ανερέθιστης περιόδου κατά 15% (174). Οι Wijffels και συν. χρησιμοποιώντας μοντέλο με κασίκες διατήρησαν την ΚΜ δίνοντας ριτές ερεθισμάτων με κοιλική βηματοδότηση όταν εμφανιζόταν φλεβοκομβικός ρυθμός. Αυτό οδήγησε σε πιο εκσεσημασμένη βράχυνση της κοιλικής ανερέθιστης περιόδου κατά 45% και σε απώλεια της φυσιολογικής προσαρμογής αυτής της περιόδου στη συχνότητα (176). Επιπλέον, αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι η μακράς διάρκειας ταχεία κοιλική βηματοδότηση οδηγεί προοδευτικά σε αύξηση της επιρρέπειας για ΚΜ. Έτσι, μετά από 6 εβδομάδες ταχεία κοιλική βηματοδότηση, στο 82% των σκύλων μπορούσαν να επαχθούν επεισόδια ΚΜ διάρκειας μεγαλύτερης των 15 λεπτών (174), ενώ στις κασίκες αυτό το φαινόμενο ήταν πιο εκσεσημασμένο (176). Στην φάση ελέγχου, μόνο βραχείς παροξυσμοί ΚΜ επάγονταν από μια ριτή βηματοδοτικών ερεθισμάτων (μέση διάρκεια  $6 \pm 3$  δευτερόλεπτα), μετά από 24 ώρες βηματοδότησης η ΚΜ διαρκούσε γύρω στα 20 δευτερόλεπτα, ενώ μετά από βηματοδότηση 2

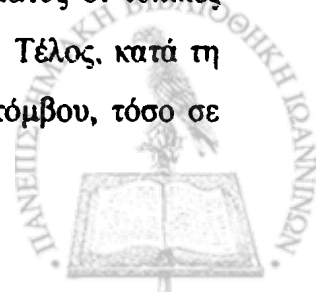


εβδομάδων η ΚΜ γινόταν εμμένουσα και δεν τερματιζόταν. Αυτή η τελευταία παρατήρηση της επαγόμενης από την ταχυκαρδία ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης που δημιουργεί ένα υπόστρωμα για την εμμένουσα ΚΜ, οδήγησε στην άποψη ότι η ΚΜ γεννά ΚΜ ('AF begets AF') (176). Η μεγαλύτερη επιρρέπεια για ΚΜ αποδόθηκε κυρίως στη βράχυνση του μήκους κύματος της κολπικής διέγερσης (178). Όταν το μήκος κύματος είναι βραχύ, μικρές περιοχές ενδοκολπικού αποκλεισμού της αγωγής μπορούν να αποτελέσουν εστία έναρξης επανεισόδου, αυξάνοντας την επιρρέπεια σε ΚΜ καθώς και τη σταθερότητα της αρρυθμίας αφού επιτρέπεται η συνύπαρξη πολλών κυματίδιων επανεισόδου σε δεδομένη κολπική περιοχή. Το γεγονός αυτό έχει αποδειχθεί με τεχνικές χαρτογράφησης όπου ενώ σε συνθήκες ελέγχου ο δεξιός κόλπος διεγείρεται από ευρέα μαρμαρυγικά κύματα, μετά από ηλεκτρική αναδιαμόρφωση τα κύματα γίνονται βραχύτερα και πιο αποδιοργανωμένα. (148).

Η ύπαρξη ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης σε ανθρώπινους κόλπους μετά από παρατεταμένη κολπική ταχυαρρυθμία έχει επιβεβαιωθεί με την άμεση καταγραφή των μονοφασικών δυναμικών ενεργείας (179,180).

Σύντομα μετά την ανακάλυψη της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης, οι υποκείμενοι ιοντικοί μηχανισμοί άρχισαν να αποσαφηνίζονται από αρκετές καλά σχεδιασμένες μελέτες (181-185). Η πιο σημαντική επίδραση της ΚΜ στα ιοντικά κανάλια φαίνεται να είναι η εκσεσημασμένη ελάττωση του ρεύματος L-type  $Ca^{+2}$  ( $I_{CaL}$ ). Αυτό εξηγεί τη βράχυνση κολπικού δυναμικού ενεργείας και της ανερέθιστης περιόδου καθώς και την πιθανή απώλεια της φυσιολογικής προσαρμογής της διάρκειας της ανερέθιστης περιόδου στη συχνότητα (παράδοξη βράχυνση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου στις χαμηλές συχνότητες). Πάντως τα αποτελέσματα σχετικά με την φυσιολογική ή μη προσαρμογή της ανερεθισιμότητας μετά από ανάταξη εμμένουσας ΚΜ σε ανθρώπους είναι αντικρουόμενα (186-191) (ΠΙΝΑΚΑΣ 4).

Επιπρόσθετα, η βράχυνση του δυναμικού ενεργείας και της ΔΑΠ είναι ανομοιογενής και συνοδεύεται από αυξημένη ετερογένεια της επαναπόλωσης (192). Συμπληρωματικό ρόλο στη βράχυνση του μήκους κύματος και πιθανόν στην επιρρέπεια σε ΚΜ φαίνεται να παίζει και η μείωση της ταχύτητας αγωγής (181,193). Πιστεύεται επίσης ότι ακόμη και χωρίς βράχυνση του μήκους κύματος οι τοπικές ανωμαλίες της αγωγής μπορούν να προάγουν την επανείσοδο (192). Τέλος, κατά τη διάρκεια της χρόνιας ΚΜ έχει παρατηρηθεί καταστολή του φλεβοκόμβου, τόσο σε πειραματικά μοντέλα, (194) όσο και σε ανθρώπους (195).

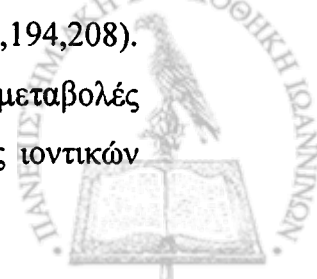


### 7.1. Κυτταρική και Μοριακή Βάση της Ηλεκτρικής Αναδιαμόρφωσης

Έχει αποδεχθεί πειραματικά ότι κάθε κολπική ταχυκαρδία ελαττώνει τη ΔΑΠ μειώνοντας τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (177,182,196). Η μείωση του δυναμικού ενεργείας οφείλεται όπως προαναφέρθηκε κυρίως στην ελάττωση του ρεύματος  $I_{CaL}$  κατά 63-72% (197) η οποία έχει καταδειχθεί τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους (182-184,198,199). Ακόμη και βραχείας διάρκειας ΚΜ (5-15 λεπτά) ακολουθείται από μειωμένη ΔΑΠ και αυξημένη επιρρέπεια για υποτροπή της αρρυθμίας (200,201) πιθανόν εξαιτίας άμεσης απενεργοποίησης του  $I_{CaL}$ . Αυτή η άμεση απενεργοποίηση οφείλεται σε διαφορές διαμεμβρανικών δυναμικών καθώς και στην υπερφόρτωση των κυττάρων με ασβέστιο, γεγονός που αποτελεί πρωταρχική παθοφυσιολογική διαταραχή στην κολπική ταχυκαρδία (202,203). (ΕΙΚΟΝΑ 12).

Το πρωταρχικό λοιπόν πυροδοτικό ερέθισμα για την ηλεκτρική αναδιαμόρφωση είναι η δραματική αύξηση της κολπικής συχνότητας. Το  $Ca^{+2}$  που εισέρχεται στα κύτταρα λόγω της ταχυκαρδίας δεν μπορεί να απομακρυνθεί επαρκώς από το κυτταρόπλασμα λόγω των εξαιρετικά βραχέων διαστολικών μέσοδιαστημάτων (204,205). Άμεση απόδειξη της υπερφόρτωσης με  $Ca^{+2}$  έχει ληφθεί από *in vitro* πειράματα με κολπικά μυοκύτταρα (205), ενώ έμμεσα στοιχεία υπερφόρτωσης κατά τη διάρκεια χρόνιας ΚΜ σε ανθρώπους έχουν προκύψει από δεδομένα που δείχνουν αύξηση της ρυθμιστικής για τη γλυκόζη πρωτεΐνης 94 (GRP94) σε κολπικούς ιστούς (206). Αυτή η πρωτεΐνη εκφράζεται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο και δεσμεύει το  $Ca^{+2}$  (197). Ενώ η υπερφόρτωση με  $Ca^{+2}$  εμπλέκεται στην έναρξη της ΚΜ, οι μοριακοί μηχανισμοί με τους οποίους αυτή η υπερφόρτωση επάγει την ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση είναι ασαφείς. Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση των κυτταρικών πρωτεασών (π.χ. καλπαΐνες), (207,208), την ενεργοποίηση  $Ca^{+2}$ -εξαρτώμενων κινασών ή φωσφατασών (209) και την εμφάνιση ενδοκυττάρου οξειδωτικού stress λόγω διαταραχών στη μιτοχονδριακή λειτουργία και φλεγμονωδών διεργασιών (209,210).

Μακρύτερες περίοδοι εμμένουσας κολπικής ταχυκαρδίας επάγουν περαιτέρω αλλαγές των ηλεκτρικών ιδιοτήτων κατά τη διάρκεια ωρών ή ημερών (181,194,208). Αντίθετα με τις βραχείας διάρκειας προσαρμογές που προαναφέρθηκαν, οι μεταβολές μακράς διάρκειας φαίνεται ότι οφείλονται σε ρύθμιση της συγκέντρωσης ιοντικών

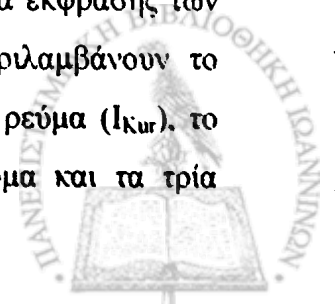


καναλιών που σχετίζεται με τροποποίηση της έκφρασης αντίστοιχων γονιδίων (182,211) (ΕΙΚΟΝΑ 12).

Ο ρόλος της ισχαιμίας στην ΚΜ είναι ακόμη αμφισβητήσιμος. Σε πειραματικό μοντέλο σκύλων που υφίστανται ταχεία κολπική βηματοδότηση έχει βρεθεί ότι συνυπάρχει κολπική ισχαιμία (212). Επίσης, ο προστατευτικός ρόλος της αναστολής του ανταλλάκτη  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , όσον αφορά την ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση στηρίζεται αυτή τη θεωρία (213). Βέβαια και πάλι κοινός παρονομαστής φαίνεται να είναι η υπερφόρτωση με  $\text{Ca}^{+2}$  αφού η ισχαιμία προκαλεί ενδοκυττάρια οξέωση που οδηγεί σε ανταλλαγή με εξωκυττάριο  $\text{Na}^+$  το οποίο με τη σειρά του μέσω της δράσης του ανταλλάκτη  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$  δίνει τη θέση του στο  $\text{Ca}^{+2}$  (214).

Στην ανθρώπινη ΚΜ, η συσχέτιση μεταξύ μεταβολών στην κολπική ΔΑΠ και στην έκφραση των πρωτεϊνών των ιοντικών καναλιών έχει διερευνηθεί μελετώντας τη ρύθμιση των καναλιών  $\text{Ca}^{+2}$  L-type και διαφόρων καναλιών  $\text{K}^+$ . Μία από τις πρώτες μελέτες σε ασθενείς με παροξυσμική και εμμένουσα ΚΜ έδειξε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην πρωτεϊνική έκφραση του καναλιού  $\text{Ca}^{+2}$  L-type και στη ΔΑΠ όσο και στην προσαρμογή της συχνότητας με τη ΔΑΠ (187). Επίσης οι Van Wagoner και συν. έδειξαν ότι ασθενείς με παροξυσμική και εμμένουσα ΚΜ εμφανίζουν εκσεσημασμένη ελάττωση στην πρωτεϊνική έκφραση του καναλιού  $\text{Ca}^{+2}$  L-type ενώ υπήρχε συσχέτιση με βραχεία ΔΑΠ και φτωχή προσαρμογή στη συχνότητα (185). Αυτά τα αποτελέσματα ενίσχυσαν σημαντικά την άποψη ότι τα ελαττωμένα επίπεδα πρωτεϊνών του καναλιού  $\text{Ca}^{+2}$  L-type αποτελούν την παθοφυσιολογική βάση της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης στην ΚΜ. Πάντως, μερικοί ερευνητές δεν έχουν παρατηρήσει ελάττωση στην έκφραση πρωτεϊνικών υπομονάδων του παραπάνω καναλιού προτείνοντας την πιθανή ύπαρξη επιπρόσθετων μηχανισμών (209,215). Φαίνεται ακόμη ότι η ελάττωση των πρωτεϊνών των καναλιών  $\text{Ca}^{+2}$  L-type εμφανίζεται πολύ γρηγορότερα σε μοντέλα πειραματόζωων σε σύγκριση με τους ανθρώπους. Έτσι, για μια μείωση της τάξης του 70% απαιτούνται περίπου 6 εβδομάδες σε πειραματική ΚΜ, ενώ το αντίστοιχο διάστημα σε ανθρώπινη φθάνει τους 18 μήνες (208).

Η βράχυνση της ΔΑΠ θα μπορούσε να εξηγηθεί και από αυξημένη αγωγιμότητα στο  $\text{K}^+$ . Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τα επίπεδα έκφρασης των καναλιών  $\text{K}^+$  (187,216,217). Τα επαναπολωτικά ρεύματα  $\text{K}^+$  περιλαμβάνουν το παροδικό εξώτροπο ρεύμα ( $I_{to}$ ), το ταχύ εξώτροπο επαναπολωτικό ρεύμα ( $I_{Kur}$ ), το ταχύ ( $I_{Kr}$ ) και το βραδύ ( $I_{Ks}$ ) καθυστερημένο επαναπολωτικό ρεύμα και τα τρία



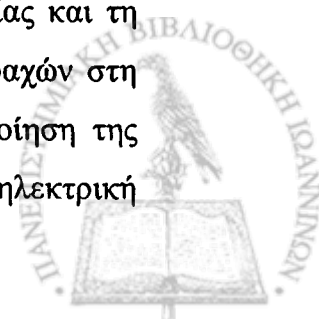
εσώτροπα επαναπολωτικά  $I_{K1}$ ,  $I_{K,ACH}$ ,  $I_{K,ATP}$ . Τόσο μελέτες σε πειραματόζωα, όσο και σε ανθρώπους, έχουν δείξει ότι μερικά εξώτροπα ιοντικά ρεύματα παραμένουν αμετάβλητα (218) (ΠΙΝΑΚΑΣ 5). Το ενδιαφέρον είναι ότι σε ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ έχει βρεθεί ελάττωση στα επίπεδα του mRNA και των αντίστοιχων πρωτεϊνών για κάποια κανάλια  $K^+$  ( $I_{to}$ ,  $I_{Kur}$ ) που αντιστρατεύονται τη βράχυνση της κολπικής ΔΑΠ (197). Παρόλα αυτά, οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι οι ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές στην ΚΜ προκαλούνται κυρίως από τη μείωση του  $I_{CaL}$  και ίσως η ελαττωμένη έκφραση μερικών καναλιών  $K^+$  αποτελεί προσαρμοστικό μηχανισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων στην υψηλή συχνότητα και στη βράχυνση της ΔΑΠ (197). Συμπληρωματικό ρόλο στη βράχυνση της επαναπόλωσης πιθανόν να παίζει και η μείωση του εξώτροπου ρεύματος  $I_{K1}$  (171,197).

Μελέτες σε κολπικά μυοκύτταρα πειραματόζωων που υποβλήθηκαν σε ταχεία κολπική βηματοδότηση έδειξαν σταδιακή μείωση της πυκνότητας του ρεύματος  $I_{Na}$  στην πάροδο του χρόνου (219). Αυτή η ελάττωση φαίνεται να παραλληλίζεται με την αντίστοιχη ελάττωση στην ταχύτητα αγωγής, υποδηλώνοντας ότι οι μεταβολές στο  $I_{Na}$  συνεισφέρουν στις αλλαγές της αγωγιμότητας που σχετίζονται με την κολπική ταχυκαρδία. Μεταβολές στην έκφραση του καναλιού  $Na^+$  σε ανθρώπους έχουν παρατηρηθεί μόνο σε μεταγραφικό επίπεδο mRNA. Συγκεκριμένα, το αντίστοιχο mRNA έχει βρεθεί ανεπηρέαστο στην εμμένουσα ΚΜ και υπερεκφραζόμενο κατά 35% στην παροξυσμική μονήρη ΚΜ (187). Αντίθετα, σε μυοκύτταρα από ασθενείς με χρόνια ΚΜ, δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στη πυκνότητα του  $I_{Na}$  ούτε στην έκφραση των α-υπομονάδων σε επίπεδο mRNA (184). Ο ακριβής λοιπόν ρόλος των καναλιών  $Na^+$  στην ανθρώπινη ΚΜ χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

## 7.2. Χρονική Εμφάνιση της Ηλεκτρικής Αναδιαμόρφωσης

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, ιδίως για την επιλογή κατάλληλων θεραπευτικών στρατηγικών, φαίνεται να έχει η χρονική εμφάνιση των προαναφερόμενων ηλεκτροφυσιολογικών αλλαγών. Βέβαια, σε κλινικό επίπεδο είναι δύσκολη η χρονική παρακολούθηση των κυτταρικών ηλεκτροφυσιολογικών μεταβολών (197).

Τα επεισόδια ΚΜ ελαττώνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας και τη ΔΑΠ μέσα σε λίγα λεπτά (220,221) ως αποτέλεσμα λειτουργικών διαταραχών στη δραστηριότητα ιοντικών ρευμάτων, χωρίς αρχικά να εμπλέκεται τροποποίηση της έκφρασης των αντίστοιχων γονιδίων. Στον άνθρωπο, συνήθως η ηλεκτρική



αναδιαμόρφωση ολοκληρώνεται εντός 24 - 48 ωρών ενώ για τη διατήρηση αυτών των αλλαγών εμπλέκονται μεταβολές σε γονιδιακό επίπεδο έκφρασης. Αντίθετα, η ταχεία κολπική βηματοδότηση σε πειραματικά μοντέλα μειώνει σταδιακά την ανερεθισιμότητα σε μερικές ώρες, φτάνοντας τα μέγιστα επίπεδα συνήθως σε 2-3 μέρες (222,223). Αυτές οι αργές σταδιακές αλλαγές πιθανόν οφείλονται σε μεταβολές της γονιδιακής έκφρασης των ιοντικών καναλιών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει μια πρόσφατη μελέτη σε ανθρώπους που, αντίθετα από την επικρατούσα άποψη, έδειξε ότι η κολπική ΔΑΠ ήταν σημαντικά βραχύτερη σε ασθενείς με διάρκεια ΚΜ > 90 μέρες σε σύγκριση με αυτούς με διάρκεια < 90 μέρες (224). Υπάρχει λοιπόν η πιθανότητα η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση στους ανθρώπους να προοδεύει πιο αργά τους πρώτους μήνες.

Μέσα στα πρώτα λεπτά από τη έναρξη της ΚΜ εμφανίζονται μεταβολικές προσαρμογές που συνίστανται σε αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και της στεφανιαίας ροής, μείωση της κρεατινικής φωσφοκινάσης και επαγωγή οξειδωτικού stress (225,226). Οι μεταβολικές διαταραχές σχετίζονται με αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $Ca^{+2}$  η οποία οδηγεί σε γρήγορη απενεργοποίηση του  $I_{CaL}$  και βράχυνση της διάρκειας του ΔΕ. Επίσης οι μεταβολές στο ενδοκυττάριο οξειδοαναγωγικό δυναμικό αναστέλλουν τα ενδοκυττάρια κανάλια  $Ca^{+2}$  L-type. Κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας (ή των πρώτων 2 ημερών σε ανθρώπους) της ΚΜ εμφανίζεται περαιτέρω σταδιακή ελάττωση της διάρκειας ΔΕ και της ΔΑΠ, φτάνοντας σε ένα νέο σταθερό επίπεδο. Όπως προαναφέρθηκε αυτό το στάδιο περιλαμβάνει μεταβολές στην έκφραση ποικιλίας ιοντικών καναλιών (ΠΙΝΑΚΑΣ 5) και δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο σε μεταβολικές διαταραχές. Τέλος, η ΚΜ που διαρκεί για αρκετούς μήνες ή χρόνια χαρακτηρίζεται από προοδευτική δομική αναδιαμόρφωση (βλ. παρακάτω) η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη διαιώνιση της αρρυθμίας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΑΛΛΑ ΕΙΔΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ – ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ

### 8.1. Συσταλτική Αναδιαμόρφωση



Ήδη πριν από 40 χρόνια οι Logan και συν. (227) βρήκαν υπερηχογραφικά ότι μετά από ανάταξη ΚΜ το α κύμα της διαμυτροειδικής ροής που αντιπροσωπεύει την κολπική συστολή ήταν εξαφανισμένο. Επόμενες μελέτες έδειξαν ότι η κολπική συστολική δυσλειτουργία μετά από ανάταξη εξαρτάται από τη διάρκεια της ΚΜ, ενώ η πλήρης ανάκτησή της πραγματοποιείται μετά από αρκετούς μήνες (228). Η μειωμένη ένταση και αργή επάνοδος της κολπικής συστολής μετά από ανάκτηση του φλεβοκομβικού ρυθμού πιθανότατα παίζει ρόλο στην εμφάνιση θρομβοεμβολικών συμβαμάτων τις επόμενες εβδομάδες μετά την ανάταξη (229).

Αντίθετα με την κοιλιακή ταχυμυοκαρδιοπάθεια, που οφείλεται σε δυσλειτουργία του σαρκοπλασματικού δικτύου και β-αδρενεργική απευαισθητοποίηση, η κολπική συστολική δυσλειτουργία φαίνεται να οφείλεται κυρίως στο ελαττωμένο  $I_{CaL}$  (147). Επιπλέον, έχει προταθεί ότι ακόμη και η αρχική υπερφόρτωση με  $Ca^{+2}$  που προηγείται της μείωσης του  $I_{CaL}$  επιβαρύνει τη συσταλτική λειτουργία λόγω ενεργοποίησης της πρωτεόλυσης οδηγώντας σε αποδόμηση μυοϊνιδίων (208). Επίσης, πρόσφατα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η ηλεκτρική και η συστολική αναδιαμόρφωση συμβαδίζουν παθοφυσιολογικά και χρονικά (230).

## 8.2. Δομική Αναδιαμόρφωση

Η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι η ΚΜ προκαλεί μεταβολές στη μικροδομή των κολπικών μυοκυττάρων έγινε από τους Morillo και συν. (174), ενώ αρκετές επόμενες μελέτες σε σκύλους και κασίκες διεύρυναν σημαντικά αυτές τις παρατηρήσεις (231,232). Μάλιστα, οι αλλαγές των κολπικών μυοκυττάρων σε εμμένουσα ΚΜ μοιάζουν σημαντικά με αντίστοιχες αλλαγές χρονίως ισχαιμούντων κοιλιακών μυοκυττάρων («χειμάζον μυοκάρδιο»). Οι φαινοτυπικές προσαρμογές κατευθύνονται προς ένα πιο εμβρυϊκό στάδιο ανάπτυξης (αποδιαφοροποίηση). Συγκεκριμένα, έχουν παρατηρηθεί οι κάτωθι δομικές μεταβολές στα κολπικά μυοκύτταρα (151,158):

- Αύξηση του κυτταρικού μεγέθους
- Περιπυρηνική συσσώρευση γλυκογόνου
- Κεντρική απώλεια σαρκομεριδίων (μύλυση)
- Μεταβολές στην έκφραση των κοννεξινών (πρωτεΐνες διασύνδεσης)
- Μεταβολές στο σχήμα των μιτοχονδρίων
- Κλασματοποίηση του σαρκοπλασματικού δικτύου
- Ομοιογενής κατανομή της πυρηνικής χρωματίνης



- Μεταβολές στην ποσότητα και στην εντόπιση των δομικών κυτταρικών πρωτεϊνών

Οι πιο προέχουσες μεταβολές είναι η αύξηση του μεγέθους των κολπικών μυοκυττάρων, η συνοδός μόλυνση και η περιπυρηνική συσσώρευση γλυκογόνου. Πάντως, αυτές οι ανωμαλίες δεν είναι ομοιογενώς κατανεμημένες αφού συνυπάρχουν προσβεβλημένα κύτταρα με γειτονικά σχεδόν φυσιολογικά. Παθοφυσιολογικά, πιστεύεται ότι οι δομικές αλλαγές στην ΚΜ είναι συνέπεια φυσιολογικών προσαρμογών στη χρόνια υπερφόρτωση με  $\text{Ca}^{+2}$  και στο μεταβολικό stress.

Τα δεδομένα για τη δομική αναδιαμόρφωση σε ασθενείς με ΚΜ είναι κάπως περιορισμένα (233,234). Μόνο μία μελέτη (233) διερεύνησε τις δομικές μεταβολές σε μονήρη-ιδιοπαθή ΚΜ, βρίσκοντας σημεία αποδιαφοροποίησης παρόμοια με αυτά που βρέθηκαν σε διάφορα πειραματικά μοντέλα. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΚΜ και κολπική διάταση εκτός από τις προαναφερθείσες μεταβολές έχουν επίσης παρατηρηθεί και εκφυλιστικές αλλοιώσεις (235). Επίσης, αρκετά κολπικά μυοκύτταρα σε ανθρώπους με ΚΜ δείχνουν σημεία απόπτωσης ενώ οι δομικές μεταβολές είναι πιο εκσεσημασμένες σε περιοχές που το κολπικό τοίχωμα είναι σχετικά λεπτό και επομένως πιο ευπρόσβλητο στην τοιχωματική τάση (235,236). Επιπλέον, ο βαθμός διάμεσης ίνωσης είναι σαφώς αυξημένος σε ασθενείς με χρόνια ΚΜ ενώ μεταβάλλεται σημαντικά και η διάμεση θεμέλια ουσία (151). Σε σχέση με τα πειραματικά μοντέλα, οι πιο εκτεταμένες δομικές ανωμαλίες που βρίσκονται σε ανθρώπους ίσως να σχετίζονται με τη μεγαλύτερη ηλικία και/ή τις συνυπάρχουσες καρδιακές νόσους (237,238). Τελευταία ερευνητικά δεδομένα συσχετίζουν τις προαναφερθείσες εκφυλιστικές – ινωτικές αλλοιώσεις και με την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Συγκεκριμένα, στο 90% των ασθενών με ΚΜ συνυπάρχουν κλινικές ή υποκλινικές καρδιαγγειακές νόσοι που συνήθως οδηγούν σε κολπική υπερφόρτωση όγκου ή πίεσης οδηγώντας σε αυξημένη τοιχωματική τάση και τελικά σε σημαντική τοπική αύξηση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II (239). Ακόμη, σε ασθενείς με μόνιμη ΚΜ οι δομικές αλλοιώσεις των κόλπων συνδυάζονται με αυξημένη έκφραση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (240). Συμπερασματικά, η αγγειοτενσίνη ευνοεί τη δομική αναδιαμόρφωση επάγοντας τη δημιουργία ινώδους ιστού, αυξάνοντας την τοπική φλεγμονή και το οξειδωτικό stress και παρέχοντας έτσι αρρυθμογενές υπόστρωμα για τη διακίνηση της αρρυθμίας (241).



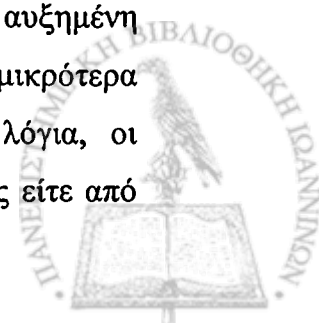


### 8.3. Συσχέτιση των Διαφόρων Τύπων Κολπικής Αναδιαμόρφωσης – Γενική Θεώρηση

Η συσχέτιση μεταξύ ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης και απώλειας της κολπικής συσταλτικότητας (συσταλτικής αναδιαμόρφωσης) είναι καλά τεκμηριωμένη στα πειραματόζωα (230). Η ελάττωση της ΔΑΠ και του δείκτη κολπικού έργου ακολουθούν παράλληλη χρονική πορεία ενώ μετά από ανάκτηση φλεβοκομβικού ρυθμού οι παραπάνω μηχανικές και ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές επανέρχονται στις αρχικές τιμές εντός 2 ημερών. Έχει λοιπόν υποτεθεί ότι η ηλεκτρική και η συσταλτική αναδιαμόρφωση μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς με κυριότερο την μείωση του ρεύματος  $I_{CaL}$ .

Στους ανθρώπους, ακόμη και μετά από παρατεταμένη ΚΜ (μήνες ως έτη), η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση είναι πλήρως αναστρέψιμη μέσα σε λίγες μέρες (177,151,158). Αντίθετα, ανάλογα με τη διάρκεια της ΚΜ η κολπική συστολική λειτουργία μπορεί να επανέλθει πλήρως ύστερα από αρκετούς μήνες (228). Επομένως, εκτός από τη μείωση του ρεύματος  $I_{CaL}$ , στην μακράς διάρκειας ΚΜ πιθανόν ενέχονται και άλλοι μηχανισμοί. Μερικοί υποστηρίζουν ότι η αργή επάνοδος της κολπικής συσταλτικότητας αντανακλά τη βραδεία επανασύνθεση των σαρκομεριδίων που χάθηκαν στη διάρκεια της ΚΜ (μύλυση) (242). Βέβαια, η συνεισφορά της μύλυσης στην κολπική δυσλειτουργία εξηγεί μόνο ένα ποσοστό της τάξης του 15-20%, γι' αυτό και πιστεύεται ότι συνυπάρχουν και άλλοι ανεξερεύνητοι μηχανισμοί (151).

Ήδη από τη δεκαετία του 1980 οι Boyden και συν. μελέτησαν τη συσχέτιση ανάμεσα στην κολπική διάταση και στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες σε πειραματόζωα με νόσους της μιτροειδούς ή καρδιομυοπάθεια (243-245). Στους διατεταμένους κόλπους βρέθηκαν αυξημένα ποσά συνδετικού ιστού, απώλεια μυοϊνιδίων και άλλες εκφυλιστικές αλλοιώσεις, ενώ υπήρχε αυξημένη επιρρέπεια για έναρξη και διαίωνιση κολπικών αρρυθμιών. Γενικά, σε ζώα με αυξημένες κολπικές διαστάσεις και συνοδό διάμεση ίνωση, οι κύριες ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές συνίστανται κυρίως στην εκσεσημασμένη ετερογένεια της ταχύτητας κολπικής αγωγής (246). Επομένως, η αυξημένη διάμεση ίνωση συνεπάγεται αυξημένη πιθανότητα τοπικού ενδοκολπικού αποκλεισμού της αγωγής οδηγώντας σε μικρότερα και περισσότερα κυκλώματα επανεισόδου (ΕΙΚΟΝΑ 13). Με άλλα λόγια, οι διαστάσεις των ενδοκολπικών κυκλωμάτων μπορούν να γίνουν μικρότερες είτε από

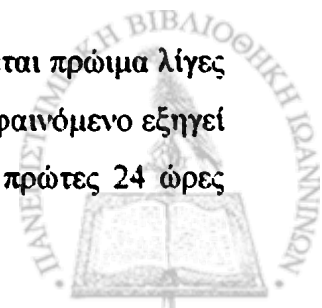


βράχυνση του δυναμικού ενεργείας (ηλεκτρική αναδιαμόρφωση), είτε από τοπική καθυστέρηση της αγωγής (αυξημένη μη-ομοιόμορφη ανισοτροπία). Επίσης, σε πειραματικά μοντέλα φαίνεται ότι η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας προδιαθέτει σαφώς σε ΚΜ ενώ υπάρχει μια σαφής συσχέτιση μεταξύ μυοκαρδιακών βιοενεργειακών ελλειμμάτων, αυξημένου οξειδωτικού stress και ηλεκτροφυσιολογικής αναδιαμόρφωσης (247). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ισχυρό κλινικό προγνωστικό παράγοντα για ανάπτυξη ΚΜ, φαίνεται ότι η ενεργειακές διαταραχές του μυοκαρδίου και η διαταραγμένη σύζευξη διέγερσης –συστολής (excitation-contraction coupling) σχετίζονται με ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές στο κοιλιακό μυοκάρδιο προδιαθέτοντας σε ΚΜ. Πιθανόν λοιπόν να υπάρχει μια αλληλοσυσχέτιση δομικής και ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης που αποτελεί υπόστρωμα για τη διαίωσιση της αρρυθμίας. Βέβαια όπως προαναφέρθηκε, ενώ η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση αναπτύσσεται σε λίγες μέρες, η δομική είναι σαφώς πιο αργή διαδικασία που μπορεί να συνεχίζεται για μήνες. Επιπλέον, μερικά τελευταία πειραματικά δεδομένα έρχονται σε αντίθεση με την παραπάνω γενική παραδοχή. Συγκεκριμένα δείχθηκε ότι η δομική αναδιαμόρφωση λόγω χρόνιας κοιλιακής ταχυκαρδίας σχετίζεται με την ταυτόχρονη ύπαρξη υψηλής κοιλιακής συχνότητας και επομένως με την εμφάνιση κοιλιακής ταχυμυοκαρδιοπάθειας, παρά με τη υψηλή κοιλιακή συχνότητα (248). Έτσι ανακαλύφθηκε ότι η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση μπορεί να εμφανιστεί απουσία σημαντικών δομικών μεταβολών.

Συμπερασματικά, το ηλεκτρο-ανατομικό υπόστρωμα της ΚΜ πιθανόν αποτελείται από τους διατεταμένους κόλπους με μικρά τοπικά ενδοκοιλιακά κυκλώματα 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 κοιλιακής αρχιτεκτονικής.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ**

Όπως προαναφέρθηκε η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση εμφανίζεται πρώιμα λίγες ώρες μετά την έναρξη της ΚΜ. Έχει επομένως υποτεθεί ότι αυτό το φαινόμενο εξηγεί την αυξανόμενη δυσκολία ανάταξης της αρρυθμίας ιδίως μετά τις πρώτες 24 ώρες



(98). Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα σε ανθρώπους δείχνουν ότι μετά την ανάταξη εμμένουσας ΚΜ οι ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές της ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης υποστρέφουν σχετικά αργά (158,177,178). Αυτή η διαδικασία, γνωστή ως αντίστροφη ηλεκτρική αναδιαμόρφωση, διαρκεί λίγες μέρες μετά την ανάταξη εμμένουσας ΚΜ (186,189,224). Συγκεκριμένα, έχει δειχθεί ότι μεταξύ 2-7 ημερών μετά την ανάταξη επιμηκύνεται σημαντικά η ΔΑΠ, ενώ επιταχύνεται η κολπική αγωγή όπως φαίνεται από τη σταδιακή βράχυνση της διάρκειας του Ρ κύματος (224,249). Γι' αυτόν ακριβώς το λόγο αρκετοί υποστηρίζουν ότι μετά την 1<sup>η</sup> εβδομάδα όπου έχει ολοκληρωθεί η αντίστροφη ηλεκτρική αναδιαμόρφωση η συχνότητα υποτροπών ελαττώνεται σημαντικά (250). Ενδιαφέρον είναι και το γεγονός ότι οι Raitt και συν. μετά την ανάταξη ΚΜ βρήκαν περιοχικές διαφορές στην αντίστροφη ηλεκτρική αναδιαμόρφωση οι οποίες λόγω αυξημένης διασποράς ανερεθισιμότητας μπορεί να συμβάλλουν περαιτέρω στην ηλεκτρική αστάθεια των πρώτων ημερών (224). Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι στη διάρκεια αυτής της περιόδου εμφανίζεται και το μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών, φαίνεται ότι η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση σχετίζεται με αυτές τις πρώιμες υποτροπές (171). Ειδικότερα, οι Tieleman και συν. παρακολουθώντας 61 ασθενείς μετά από ανάταξη εμμένουσας ΚΜ (μέση διάρκεια 7 μήνες) κατέγραψαν ένα ποσοστό υποτροπής 57% τον πρώτο μήνα ενώ η μέγιστη επίπτωση υποτροπής παρατηρήθηκε τις πρώτες 5 μέρες (36%) (251). Οι συγγραφείς αυτοί συσχέτισαν για πρώτη φορά την κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση με τις πρώιμες υποτροπές. Πάντως, οι μηχανισμοί των πολύ πρώιμων άμεσων υποτροπών (των πρώτων δευτερολέπτων ή λεπτών) μετά την ανάταξη της αρρυθμίας είναι μάλλον διαφορετικοί, αφού έχει αναφερθεί ότι τα πρώτα 3 λεπτά μετά από εσωτερική ανάταξη εμμένουσας ΚΜ εμφανίζεται σημαντική παράταση του δυναμικού ενεργείας ενώ δεν μεταβάλλεται η ενδοκολπική αγωγή (252).

Τέλος, όσον αφορά τις αλλοιώσεις της δομικής αναδιαμόρφωσης φαίνεται να υποστρέφουν είτε μερικώς μόνο και αργά, είτε καθόλου (151,158). Γι' αυτόν ακριβώς το λόγο, διάφορες μοντέρνες προσεγγίσεις που αποσκοπούν στην πρόληψη και επιβράδυνση δομικών αλλοιώσεων όπως π.χ. κολπικής ίνωσης έχουν αποκτήσει ιδιαίτερη σημασία (171,151). Απ' όλα τα παραπάνω, γίνεται κατανοητή η σπουδαιότητα της έγκαιρης αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού καθώς και της ανάπτυξης θεραπευτικών προσεγγίσεων που θα στοχεύουν την ηλεκτροφυσιολογική κολπική αναδιαμόρφωση.



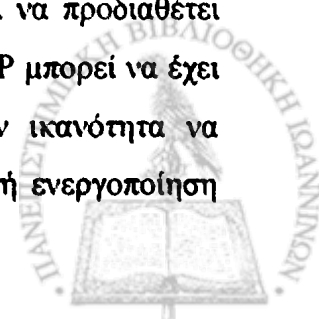
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ STRESS ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

### 10.1. Κολπική Μαρμαρυγή και Φλεγμονή

Το ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον για τη συσχέτιση φλεγμονής και ΚΜ γίνεται όλο και πιο έντονο τα τελευταία χρόνια (253-255). Η πρώτη παρατήρηση που συνέδεσε την κολπική αναδιαμόρφωση με τη φλεγμονή έγινε από τους Frustaci και συν. (233) οι οποίοι σε κολπικές βιοψίες από 12 ασθενείς με ιδιοπαθή-μονήρη ΚΜ έδειξαν υψηλή επίπτωση φλεγμονωδών διηθημάτων, νεκρώσεως μυοκυττάρων και ίνωσης, ενώ βιοψίες από ασθενείς ομάδας ελέγχου ήταν φυσιολογικές. Παρόμοια ευρήματα έχουν δημοσιευθεί από τους Nakamura και συν. (256) ενώ επιβεβαιώθηκαν και σε πειραματικό μοντέλο στο οποίο σκύλοι με εμμένουσα ΚΜ εμφάνιζαν ενεργό κολπική περι-μυοκαρδίτιδα με φλεγμονώδη διηθήματα, λιπιδιακή εκφύλιση και ίνωση (257).

#### 10.1.1. Ηλεκτροφυσιολογία και Φλεγμονή στην Κολπική Μαρμαρυγή

Το αν η έναρξη της ΚΜ ενεργοποιεί άμεσα φλεγμονώδεις αντιδράσεις ή η παρουσία προϋπάρχουσας συστηματικής φλεγμονώδους κατάστασης προάγει την ανάπτυξη και διαίωνιση της ΚΜ παραμένει ασαφές (69). Και οι δύο μηχανισμοί πιθανόν αλληλεπιδρούν, υποδηλώνοντας ότι η φλεγμονή δεν είναι μόνο η απάντηση στην υποκείμενη αρρυθμιολογική διαδικασία αλλά επίσης και ένα αναπόσπαστο μέρος αυτής. Η ταχεία κολπική εκπόλωση έχει δειχθεί ότι επάγει τη συσσώρευση ασβεστίου και σε μερικές περιπτώσεις την αποπτωτική απώλεια κολπικών μυοκυττάρων (151). Τέτοιες βλάβες στο κολπικό μυοκάρδιο είναι δυνατό να πυροδοτούν ήπια φλεγμονώδη αντίδραση και να αποτελούν μέρος της αναδιαμόρφωσης διαιωνίζοντας την αρρυθμία (253,255). Εναλλακτικά, η παρουσία συστηματικής φλεγμονής με αυξημένη κυκλοφορούσα CRP μπορεί να προδιαθέτει ασθενείς με κολπικές πυροδοτικές εστίες στην ανάπτυξη ΚΜ. Η CRP μπορεί να έχει άμεσο ρόλο στη επαγωγή τοπικής φλεγμονής ενώ έχει και την ικανότητα να ενεργοποιεί την κλασσική οδό του συμπληρώματος (258). Η τοπική ενεργοποίηση

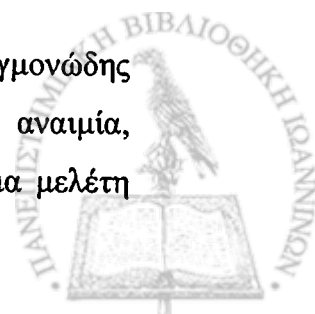


του συμπληρώματος και η επακόλουθη ιστική βλάβη επιτείνουν περαιτέρω την συστηματική και την τοπική φλεγμονή οδηγώντας σε φαύλο κύκλο (253,255). Επιπρόσθετα, η CRP συνδέεται στη φωσφοχολίνη αναγνωρίζοντας έτσι φωσφολιπιδιακά κυτταρικά συστατικά (253,255). Συμβάλλει επομένως στη δυσλειτουργία των μεμβρανών εμποδίζοντας την ανταλλαγή ιόντων νατρίου και ασβεστίου με τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη αρρυθμίας (253,255). Επίσης, δεν πρέπει να αγνοείται το γεγονός ότι η φλεγμονή επάγει το οξειδωτικό stress καθώς και το αντίστροφο. Αυτή η αλληλοσυσχέτιση πιθανόν έχει ιδιαίτερη σημασία στην κολπική αναδιαμόρφωση αφού δύναται να οδηγήσει σε ηλεκτροφυσιολογικές και δομικές αλλαγές που ευοδώνουν την ΚΜ (259,260).

### 10.1.2. Φλεγμονή και Μετεγχειρητική Κολπική Μαρμαρυγή

Ο δυνητικός ρόλος της φλεγμονής στην εμφάνιση της μετεγχειρητικής ΚΜ έχει διερευνηθεί σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι δείκτες φλεγμονής. Αρχικά, παρατηρήθηκε μια συσχέτιση μεταξύ της CRP και των μετεγχειρητικών αρρυθμιών σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (258). Άλλες 2 πρόσφατες εργασίες διερεύνησαν τη σχέση δεικτών φλεγμονής με τη μετεγχειρητική ΚΜ αλλά έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η πρώτη, περιέλαβε 152 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (με ή χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία) και έδειξε ότι υψηλά προεγχειρητικά επίπεδα CRP στο πλάσμα ( $>3$  mg/L) σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης της αρρυθμίας (261). Η δεύτερη, περιέλαβε 149 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και στους οποίους μελετήθηκαν οι μεταβολές φλεγμονωδών δεικτών (CRP και διάφορα μόρια προσκόλλησης) ξεκινώντας μετρήσεις λίγο πριν την αναισθησία και φτάνοντας ως 72 ώρες μετά την έναρξη της επέμβασης (262). Φάνηκε ότι οι ασθενείς που ανέπτυξαν ΚΜ σε αυτό το διάστημα δεν διέφεραν, σε σχέση με αυτούς που παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό, ούτε στα βασικά επίπεδα ούτε στις διαδοχικές μεταβολές των φλεγμονωδών δεικτών. Βέβαια οι συγγραφείς δεν αποκλείουν να υπάρχουν τοπικές φλεγμονώδεις διεργασίες στους κόλπους ή/και στις πνευμονικές φλέβες αυτών των ασθενών (262).

Εκτός από τις μεταβολές στις πρωτεΐνες οξείας φάσης, η φλεγμονώδης αντίδραση χαρακτηρίζεται και από αιματολογικές μεταβολές όπως αναιμία, θρομβοκυττάρωση και λευκοκυττάρωση. Η τελευταία διερευνήθηκε σε μια μελέτη



181 διαδοχικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή χειρουργική διόρθωση βαλβιδοπάθειας και αποκαλύφθηκε μια εκσεσημασμένη και παρατεταμένη αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς που ανέπτυξαν μετεγχειρητική ΚΜ (263). Στο γενετικό επίπεδο, οι Gaudino και συν. έχουν δείξει ότι μια παραλλαγή του γονιδίου της IL-6 ρυθμίζει την φλεγμονώδη απάντηση μετά από χειρουργική επέμβαση και επιδρά στην ανάπτυξη ΚΜ (264). Πρόσφατα, σε πειραματικό μοντέλο σκύλων φάνηκε ότι η κολπική φλεγμονή μετά από καρδιακή επέμβαση σχετίζεται με αυξημένη ανομοιογένεια της κολπικής αγωγιμότητας (265). Επιπλέον, η διάρκεια της προκαλούμενης ΚΜ μετά από ταχεία βηματοδότηση ήταν σαφώς μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των ζώων της ομάδας ελέγχου, ενώ η χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης πριν και μετά την επέμβαση μετρίασε σημαντικά όλες τις προαναφερθείσες μεταβολές (265). Παρόλο που η πλειονότητα των προαναφερόμενων μελετών υποστηρίζει τον ρόλο της φλεγμονής στην ανάπτυξη ΚΜ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, πρέπει να τονισθεί ότι αρκετοί άλλοι παράγοντες πιθανόν συμβάλλουν στην εμφάνιση της αρρυθμίας. Τέτοιοι είναι η διατομή του κολπικού τοιχώματος, η κολπική ισχαιμία, συνοδά καρδιαγγειακά νοσήματα, μετεγχειρητική περικαρδίτιδα, αυξημένος συμπαθητικός τόνος, καθώς και η επίδραση καρδιοπληγικών διαλυμάτων (253,260).

### 10.1.3. Φλεγμονή και Κολπική Μαρμαρυγή σε Μη-Μετεγχειρητικούς Ασθενείς

Δύο ανεξάρτητες κλινικές μελέτες που εμφανίστηκαν σχεδόν ταυτόχρονα το τέλος του 2001 ήταν οι πρώτες που ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ CRP και ΚΜ σε μη-μετεγχειρητικούς ασθενείς. Η πρώτη περιέλαβε 131 ασθενείς με κολπικές αρρυθμίες (266) και έδειξε ότι η CRP ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ΚΜ ενώ η αύξηση ήταν πιο εκσεσημασμένη στους ασθενείς με εμμένουσα σε σχέση με αυτούς που είχαν παροξυσμική ΚΜ. Στη δεύτερη μελέτη, 50 ασθενείς με οξεία ΚΜ που υποβλήθηκαν σε φαρμακευτική ή ηλεκτρική ανάταξη συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου που είχε παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά (267). Η CRP ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ΚΜ και σχετιζόταν σημαντικά με την επιτυχή ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό, ευρήματα που πρόσφατα επιβεβαιώθηκαν και από άλλους ερευνητές (268). Η έννοια της συσχέτισης ανάμεσα στη μη-μετεγχειρητική ΚΜ και τη φλεγμονή στηρίχθηκε περαιτέρω από δύο πληθυσμιακές μελέτες (69,70) στις οποίες η CRP δεν σχετιζόταν μόνο με την παρουσία ΚΜ αλλά επίσης αποτελούσε

προγνωστικό παράγοντα για μελλοντική ανάπτυξη της αρρυθμίας. Επίσης, η συσχέτιση μεταξύ αυξημένης CRP και αυξημένης επίπτωσης της ΚΜ έχει επιβεβαιωθεί σε διάφορους πληθυσμούς (253,255). Πρόσφατα ανακοινώθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα CRP και η ύπαρξη μικροαλβουμινουρίας σχετίζονται ανεξάρτητα με την παρουσία ΚΜ στο γενικό πληθυσμό (269), ενώ ο συνδυασμός και των δύο ανωτέρω συνεπάγεται 4 φορές πιο ισχυρή συσχέτιση με την αρρυθμία.

Ακόμη, οι Acevedo και συν. μετά από παρακολούθηση 1 έτους ασθενών που είχαν εισαχθεί λόγω νεοδιαγνωσθείσας ΚΜ, βρήκαν σημαντικά χαμηλότερα βασικά επίπεδα CRP σε ασθενείς που βρίσκονταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό σε σχέση με αυτούς που ήταν σε ΚΜ (270). Έχει επίσης αναφερθεί ότι ενώ η CRP αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιτυχίας της ηλεκτρικής ανάταξης δεν προβλέπει την διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού στους 2 μήνες μετά την ανάταξη (268). Αντίθετα με αυτά τα ευρήματα, τρεις πιο πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν το σημαντικό ρόλο των προ της ανάταξης επιπέδων CRP στην πρόβλεψη των πρώιμων υποτροπών ΚΜ. Στην πρώτη, μετρήθηκαν τα επίπεδα CRP (με μέθοδο υψηλής ευαισθησίας) σε 67 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιτυχή ηλεκτρική ανάταξη (271). Μετά από ένα μήνα παρακολούθηση φάνηκε ότι οι ασθενείς που υποτροπίασαν (33%) είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP προ ανάταξης, ενώ μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση η CRP ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για υποτροπή της αρρυθμίας. Στη δεύτερη μελέτη, 111 ασθενείς υποβλήθηκαν υποβλήθηκαν επιτυχώς σε ηλεκτρική ανάταξη και είχαν μια μέση παρακολούθηση 76 ημερών λαμβάνοντας αντιαρρυθμική αγωγή (272). Σε αυτό το διάστημα, 68% των ασθενών εμφάνισαν υποτροπή της ΚΜ ενώ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP πριν την ανάταξη σε σχέση με αυτούς που διατήρησαν φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι συγγραφείς, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση συμπέραναν ότι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για υποτροπή της αρρυθμίας ήταν η CRP, το θηλυκό φύλο και η διάμετρος του αριστερού κόλπου. Στην τρίτη σχετική μελέτη, 106 συμπτωματικοί ασθενείς με ΚΜ υποβλήθηκαν σε ηλεκτρική ανάταξη και είχαν μια μέση παρακολούθηση  $140 \pm 144$  μέρες (273). Ο φλεβοκομβικός ρυθμός ανακτήθηκε στο 79% των ασθενών ενώ 76% από αυτούς υποτροπίασαν στο διάστημα της παρακολούθησης. Τα επίπεδα της CRP προσδιοριζόμενα πριν την ανάταξη αναδείχθηκαν σε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα τόσο της επιτυχούς ανάταξης όσο και της διατήρησης φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από αυτή.



Οι Watanabe και συν. μελέτησαν ασθενείς με ΚΜ που υποβλήθηκαν σε φαρμακευτική ή ηλεκτρική ανάταξη και βρήκαν ότι τα αυξημένα επίπεδα CRP σχετιζόνταν με τη διάμετρο του αριστερού κόλπου (274). Επίσης φάνηκε ότι η μακρύτερη χρονική διάρκεια της ΚΜ σχετιζόταν με αύξηση της CRP καθώς και με την κολπική δομική αναδιαμόρφωση όπως αυτή εκφραζόταν με τη διάμετρο του αριστερού κόλπου. Η συσχέτιση της φλεγμονής με τη δομική αναδιαμόρφωση στηρίχθηκε περαιτέρω από τους Ψυχάρη και συν. οι οποίοι μελετώντας ασθενείς με εμμένουσα και μόνιμη ΚΜ και μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, βρήκαν ότι η διάμετρος του αριστερού κόλπου σχετιζόταν με τα επίπεδα CRP και IL-6 (275). Επιπλέον, τα επίπεδα της IL-6 είχαν θετική συσχέτιση με τη διάρκεια της ΚΜ πριν την ανάταξη.

Το γεγονός ότι η αύξηση της CRP είναι πιο προέχουσα στους ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ σε σχέση με αυτούς που είχαν παροξυσμική οδήγησαν τους Chung και συν. (266) να προτείνουν ότι ο ρόλος της φλεγμονής στην ΚΜ είναι ίσως πιο σημαντικός στην προαγωγή της μονιμότητας παρά στην έναρξη της αρρυθμίας. Επίσης, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της CRP προβλέπουν την επαγωγή της αρρυθμίας σε πειραματικά μοντέλα σκύλων (276), ενώ τα επίπεδα της CRP έχουν βρεθεί αυξημένα πολύ πρώιμα μετά την έναρξη της ΚΜ σε ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ (267). Ακόμη, η αυξημένη CRP κατά την εισαγωγή ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για νέο-εμφανισθείσα ΚΜ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο (277). Σύμφωνα λοιπόν με αυτές τις παρατηρήσεις, η φλεγμονή αποτελεί πιθανότατα ένα αναπόσπαστο κομμάτι τόσο της έναρξης όσο και της διαίωσις της ΚΜ.

#### 10.1.4. Φλεγμονή και Θρομβοεμβολική Νόσος στην Κολπική Μαρμαρυγή

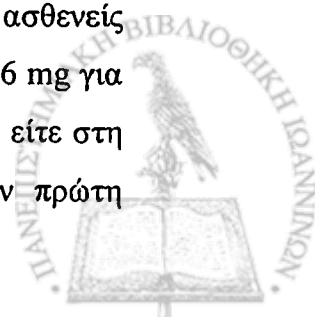
Η ΚΜ σχετίζεται σαφώς με μια προθρομβωτική και υπερπηκτική κατάσταση η οποία αυξάνει τον κίνδυνο των εγκεφαλικών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων (278). Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει σαφής διασύνδεση ανάμεσα στη θρομβογένεση και στη φλεγμονή αφού αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως IL-6 και CRP σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακών συμβαμάτων (253,255). Η σημασία της φλεγμονής στην προθρομβωτική κατάσταση της ΚΜ έχει διερευνηθεί σε πέντε πρόσφατες μελέτες (279-283). Και οι πέντε εργασίες αναφέρουν αυξημένα επίπεδα CRP ή/και IL-6 στους ασθενείς με ΚΜ ενώ σε μία από αυτές η CRP και η



IL-6 σχετίζονταν ανεξάρτητα με προθρομβωτικούς δείκτες (η CRP με το ινωδογόνο και τη γλοιότητα του πλάσματος, η IL-6 με τον ιστικό παράγοντα) (280). Επιπρόσθετα, η IL-6 ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για αγγειακά συμβάματα και εγκεφαλικά επεισόδια στην ΚΜ (282) ενώ η IL-6 εμφάνιζε συσχέτιση με μια βαθμονομημένη κλίμακα κινδύνου για τα εγκεφαλικά επεισόδια (283). Η CRP σχετιζόταν επίσης με την αυτόματη ηχωαντίθεση (spontaneous echocontrast) στον αριστερό κόλπο ή στο αριστερό ωτίο, η οποία αποτελεί αναγνωρισμένο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο και θρομβοεμβολή στην ΚΜ (281). Αποδεχόμενοι τους περιορισμούς των προαναφερθέντων μελετών, το εύρημα των υψηλών δεικτών φλεγμονής στους ασθενείς με ΚΜ είναι συμβατό με το δυνητικό ρόλο της φλεγμονής στην αρρυθμία ενώ οι συσχετίσεις μεταξύ φλεγμονωδών και προθρομβωτικών δεικτών αναδεικνύουν τη σχέση ανάμεσα στη φλεγμονή και στην παθογένεση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

#### 10.1.5. Θεραπεία με Γλυκοκορτικοειδή και Κολπική Μαρμαρυγή

Η αντιφλεγμονώδης δράση των γλυκοκορτικοειδών είναι καλά τεκμηριωμένη με πολλές εφαρμογές στην κλινική πράξη. Η πρώτη ένδειξη θετικής επίδρασης της θεραπείας με κορτικοστεροειδή στην ΚΜ ήρθε από μια τυχαιοποιημένη μελέτη 216 ασθενών που υποβλήθηκαν σε στεφανιαίο ή βαλβιδικό καρδιακό χειρουργείο (284). Μία μόνο δόση δεξαμεθαζόνης μετά την έναρξη της αναισθησίας σχετιζόταν με μειωμένη επίπτωση νεοεμφανισθείσας ΚΜ τις πρώτες 3 μετεγχειρητικές μέρες. Αυτές οι προκαταρκτικές κλινικές παρατηρήσεις ενισχύθηκαν περαιτέρω από μια μελέτη σε πειραματόζωα στην οποία η θεραπεία με πρεδνιζόνη αναχαίτησε την αύξηση της CRP, ελάττωσε την διήθηση του δεξιού ωτίου από ουδετερόφιλα και το σημαντικότερο εξάλειψε την επαγωγιμότητα ΚΜ (276). Μία πρόσφατη κλινική μελέτη διερεύνησε προοπτικά τη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της CRP κατά τη διάρκεια θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή και της υποτροπής ΚΜ (285). Συγκεκριμένα, 104 ασθενείς που είχαν υποστεί το πρώτο τους επεισόδιο εμμένουσας ΚΜ ανατάχθηκαν (φαρμακευτικά ή ηλεκτρικά) σε φλεβοκομβικό ρυθμό και έλαβαν προπαφαινόνη για μια περίοδο παρακολούθησης 30 μηνών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε στη λήψη γλυκοκορτικοειδούς (μεθυλπρεδνιζολόνης 16 mg για 4 εβδομάδες κάνοντας σταδιακή μείωση στα 4 mg τους επόμενους 4 μήνες) είτε στη λήψη εικονικού φαρμάκου. Τα επίπεδα της CRP μετρήθηκαν κατά την πρώτη



νοσηλεία, μετά από 4 εβδομάδες, 4 μήνες, 6 μήνες και κάθε 6 μήνες μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Οι ασθενείς στην ομάδα του γλυκοκορτικοειδούς είχαν πολύ χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής σε ΚΜ ενώ παράλληλα υπήρχε συσχέτιση με τη σημαντική ελάττωση των επιπέδων CRP. Αυτή η μελέτη στηρίζει σαφώς τη θεωρία ότι η ελάττωση της φλεγμονής μπορεί να ελαττώνει και τις υποτροπές της ΚΜ ανοίγοντας έτσι νέους ορίζοντες για περαιτέρω έρευνες με φαρμακευτικούς παράγοντες που ελαττώνουν τη CRP και άλλους δείκτες φλεγμονής (285). Ενδιαφέρον παρουσιάζει και μια ακόμη πιο πρόσφατη κλινική μελέτη στην οποία 88 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 1 gr μεθυλπρεδνιζολόνης πριν το bypass και 4 mg δεξαμεθαζόνης ανά 6ωρο για το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο ή εικονικό φάρμακο (286). Μετεγχειρητική ΚΜ εμφανίστηκε μόνο στο 21% των ασθενών που έλαβε τα στεροειδή ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου το ποσοστό έφτασε το 51% (στατιστικά σημαντική διαφορά).

#### 10.1.6. Στατίνες και Κολπική Μαρμαρυγή

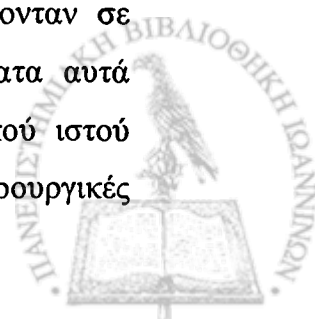
Σύγχρονα δεδομένα δείχνουν ότι οι στατίνες, εκτός από την υπολιπιδαιμική δράση εμφανίζουν και άλλες ωφέλιμες επιδράσεις οι οποίες αναφέρονται ως «πλειοτρόπες». Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις (287-289). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress ενέχονται στην παθοφυσιολογία της κολπικής αναδιαμόρφωσης οι στατίνες πιθανόν να δρουν ευνοϊκά σ' αυτές τις διεργασίες (290,291). Οι Kumagai και συν. (257) διερεύνησαν την επίδραση της ατορβαστατίνης σε ένα πειραματικό μοντέλο ΚΜ σε σκύλους. Η ομάδα της ατορβαστατίνης είχε χαμηλότερα επίπεδα CRP, λιγότερο εκσεσημασμένη ίνωση στο κολπικό μυοκάρδιο και βραχύτερη διάρκεια ΚΜ. Η μελέτη αυτή αξίζει ιδιαίτερης προσοχής ως η πρώτη που ερεύνησε το ρόλο της φλεγμονής τόσο στις ηλεκτροφυσιολογικές όσο και στις δομικές κολπικές μεταβολές. Τα συγκεκριμένα ευρήματα ενισχύθηκαν περαιτέρω από μια πειραματική μελέτη όπου σκύλοι υποβλήθηκαν σε ταχεία κολπική βηματοδότηση και ταυτόχρονη αγωγή με σιμβαστατίνη (292). Η επαγόμενη από την ταχεία βηματοδότηση ΚΜ ουσιαστικά καταργήθηκε ενώ η βράχυνση της ΔΑΠ και η υποέκφραση της α-υπομονάδας του καναλιού L-type  $Ca^{+2}$  κατεστάλη σημαντικά στους σκύλους που έλαβαν σιμβαστατίνη.



Μέχρι στιγμής τρεις μελέτες (οι δύο από αυτές ήταν παρατήρησης, μη-τυχαιοποιημένες) έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ λήψης στατινών και επίπτωσης ΚΜ. Η πρώτη, έδειξε ότι η θεραπεία με στατίνες ελαττώνει τα ποσοστά υποτροπής μετά από επιτυχή ηλεκτρική ανάταξη της αρρυθμίας σε ασθενείς που έπασχαν από ιδιοπαθή-μονήρη εμμένουσα ΚΜ (293). Η δεύτερη, έδειξε ότι η χορήγηση στατινών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο σχετιζόταν με ελαττωμένο κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης ΚΜ (294). Το αξιοσημείωτο ήταν ότι αυτή η συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική (προσαρμοσμένος λόγος αναλογιών – adjusted odds ratio 0.37) μετά από διόρθωση για δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες περιλαμβανομένων της ηλικίας, υπέρτασης, συστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας, εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας ή οξέων ισχαιμικών συμβαμάτων καθώς και των βασικών τιμών και των μεταβολών των επιπέδων χοληστερόλης στη διάρκεια της πενταετούς παρακολούθησης. Αντίθετα με τα παραπάνω ευρήματα, οι Tveit και συν. σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη δεν βρήκαν ελάττωση των υποτροπών ΚΜ μετά από ηλεκτρική ανάταξη στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη (40 mg/ημέρα) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν συμβατική αγωγή (295). Βέβαια, πρέπει να αναγνωρισθεί ότι η στατίνη χορηγήθηκε για σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα (3 εβδομάδες πριν και 6 εβδομάδες μετά την ανάταξη) ενώ ο αριθμός των ασθενών της μελέτης ήταν σχετικά μικρός (114 άτομα). Τέλος, σημαντικός περιορισμός και των τριών προαναφερθεισών εργασιών είναι ότι σε καμία από αυτές δεν προσδιορίστηκαν δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού stress ούτε μελετήθηκαν άμεσες ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις στους κόλπους.

## 10.2. Κολπική Μαρμαρυγή και Οξειδωτικό Stress

Από παλιότερα είχε εκφραστεί η άποψη ότι στα μαρμαρυγικά κολπικά μυοκύτταρα, λόγω αυξημένου μεταβολικού φορτίου, υπάρχει αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (296). Πρώτοι οι Mihm και συν. μελέτησαν την ενεργειακή κατάσταση των μυοϊνιδίων καθώς και τις πρωτεϊνικές οξειδωτικές τροποποιήσεις σε κολπικό ιστό ασθενών με χρόνια ΚΜ που υποβάλλονταν σε εγχείρηση χειρουργικής διαμερισματοποίησης Maze (210). Τα ευρήματα αυτά συγκρίθηκαν με άλλα αντίστοιχα που προέκυψαν από δείγματα κολπικού ιστού ασθενών σε φλεβοκομβικό ρυθμό που υποβάλλονταν σε καρδιοχειρουργικές

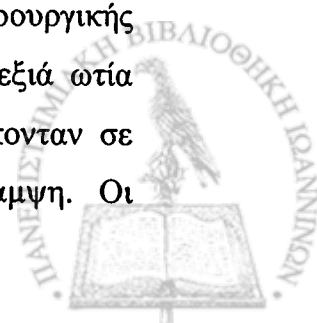


επεμβάσεις. Στο κολπικό μυοκάρδιο των ασθενών με χρόνια ΚΜ βρέθηκαν σημαντικές οξειδωτικές βλάβες. Ειδικότερα, οι κύριες οξειδωτικές τροποποιήσεις φαίνεται να γίνονται διαμέσου της δράσης των ριζών υδροξυλίου και του υπεροξυνιτρώδους οξέος στα μυοϊνίδια, οδηγώντας στο σχηματισμό πρωτεϊνικών καρβονυλίων και νιτροτυροσινών αντίστοιχα (297). Αυτές οι οξειδωτικές βλάβες, πιθανότατα έχουν σημαντικές επιπτώσεις στις ενεργειακές, ηλεκτροφυσιολογικές και μηχανικές ιδιότητες των κολπικών μυοκυττάρων συμμετέχοντας στην κολπική αναδιαμόρφωση (260). Δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση οξειδωτικού stress και ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης προέκυψαν από μια πρόσφατη μελέτη στην οποία η ΚΜ, επαγόμενη από ταχεία κολπική βηματοδότηση σε σκύλους, οδήγησε σε σημαντική μείωση των ιστικών επιπέδων βιταμίνης C και αύξησε τη νιτροσυλίωση των πρωτεϊνών υποδηλώνοντας αυξημένο οξειδωτικό stress (297). Επιπλέον παρατηρήθηκε, όπως και σε αρκετά αντίστοιχα πειραματικά μοντέλα, βράχυνση της ΔΑΠ. Το αξιοσημείωτο ήταν ότι η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης C στα πειραματόζωα εμπόδισε ικανοποιητικά τη βράχυνση της ΔΑΠ και ταυτόχρονα μείωσε δραματικά το σχηματισμό νιτροτυροσινών ενώ αύξησε τα ιστικά επίπεδα της βιταμίνης υποδηλώνοντας αποτελεσματική αντιοξειδωτική επίδραση στον κολπικό ιστό (297). Στην ίδια εργασία, οι ερευνητές εξέτασαν και την επίδραση της από του στόματος χορήγησης βιταμίνης C στην επίπτωση της μετεγχειρητικής ΚΜ σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (297). Το συγκεκριμένο αντιοξειδωτικό, χορηγούμενο 1 μέρα πριν έως 5 μέρες μετά την επέμβαση σε δόση 500 mg δις ημερησίως, μείωσε σημαντικά την επίπτωση της μετεγχειρητικής ΚΜ από 34.9% στους ασθενείς ελέγχου σε 16.3% στους ασθενείς της φαρμακευτικής παρέμβασης. Όσον αφορά στους υποκείμενους μοριακούς μηχανισμούς, έχει προταθεί ότι η υπερφόρτωση με ασβέστιο που προκαλεί η κολπική ταχυκαρδία επάγει το οξειδωτικό stress με συνοδό μεταβολή στην οξειδοαναγωγική κατάσταση των κυττάρων προάγοντας τη γένεση και τη διαίωνιση κολπικών αρρυθμιών (298,299). Πάντως έχει αποδειχθεί ότι καιρία συστατικά της σύζευξης διέγερσης-συστολής (excitation-contraction coupling) στην καρδιά είναι ευαίσθητα στο οξειδωτικό stress (300). Αυτά περιλαμβάνουν το κανάλι  $Ca^{+2}$  L-type, τον υποδοχέα ρυανοδίνης (που απελευθερώνει ασβέστιο από το σαρκοπλασματικό δίκτυο) και την αντλία  $Ca^{+2}$  ATPase του σαρκοπλασματικού δικτύου (SERCA2a) (297,301). Όπως επίσης προαναφέρθηκε, η ανθρώπινη ΚΜ σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή υπεροξυνιτρώδους οξέος το οποίο είναι ισχυρός οξειδωτικός παράγοντας αφού

οξειδώνει λιπίδια, πρωτεΐνες και DNA ενώ ευοδώνει τον κυτταρικό θάνατο μέσω νέκρωσης και/ή απόπτωσης. Η βιταμίνη C θεωρείται ο πιο δραστικός εκκαθαριστής του υπεροξυνιτρώδους οξέος τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* μοντέλα (302).

Η αγγειοτενσίνη (AT) II επάγει την παραγωγή  $O_2^{\cdot -}$  από τις NAD(P)H οξειδάσες μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα AT τύπου 1, ενώ η αναστολή της παραγωγής της ελαττώνει το οξειδωτικό stress στο αγγειακό δίκτυο (303,304). Από την άλλη μεριά, σε ασθενείς με ΚΜ έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ΜΕΑ και υποδοχέων AT II (240,305). Επιπρόσθετα, η λήψη αναστολέων του ΜΕΑ (Α-ΜΕΑ) ή των υποδοχέων της AT II (Α-ΥΑ) φαίνεται να μειώνει την επίπτωση ΚΜ σε διάφορες κλινικές καταστάσεις. Αυτή η μείωση πιθανότατα σχετίζεται με τις αιμοδυναμικές επιδράσεις αυτών των φαρμάκων αλλά ίσως και με τις πλειοτροπικές τους δράσεις όπως η αντιφλεγμονώδης, η αντιοξειδωτική, η αντιαποπτωτική, η αντι-ινωτική, κ.ά. (306). Η ακριβής δράση αυτών των παραγόντων στην ανθρώπινη κολπική αναδιαμόρφωση αναμένεται να διευκρινισθεί από μελλοντικές μελέτες. Πάντως, τα μέχρι τώρα κλινικά δεδομένα γι' αυτό το θέμα αναλύθηκαν σε 2 μετα-αναλύσεις. Περιλήφθηκαν 11 μελέτες που περιελάμβαναν συνολικά 56308 ασθενείς: 4 για καρδιακή ανεπάρκεια, 3 για υπέρταση, 2 για ασθενείς μετά από ανάταξη ΚΜ και 2 για ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (307,308). Συνολικά, οι Α-ΜΕΑ και οι Α-ΥΑ ελάττωσαν το σχετικό κίνδυνο για ΚΜ κατά 28%. Η ελάττωση της συχνότητας ΚΜ ήταν παρόμοια και στις δύο κατηγορίες φαρμάκων (Α-ΜΕΑ:28%; Α-ΥΑ:29%) ενώ ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (σχετική μείωση κινδύνου 44%). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της συχνότητας ΚΜ σε ασθενείς με υπέρταση (σχετική μείωση κινδύνου 12%) παρόλο που μια μελέτη βρήκε σημαντική ελάττωση κατά 29% σε ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Τέλος, όσον αφορά ασθενείς μετά από ανάταξη της αρρυθμίας, φαίνεται ότι η ευνοϊκή επίδραση αυτών των παραγόντων στη συχνότητα υποτροπών να είναι ιδιαίτερα σημαντική (σχετική μείωση κινδύνου 48%).

Δύο ακόμη σχετικά πρόσφατες μελέτες ασχολήθηκαν με τη συσχέτιση οξειδωτικού stress και ΚΜ σε μοριακό – γενετικό επίπεδο. Οι Kim και συν. διερεύνησαν ενδελεχώς το μεταγραφικές ιδιότητες των γονιδίων σε κολπικούς ιστούς από ανθρώπους με μόνιμη ΚΜ που υποβάλλονταν σε εγχείρηση χειρουργικής διαμερισματοποίησης του κόλπου (309). Συγκεκριμένα, ελήφθησαν τα δεξιά ωτία από 26 τέτοιους ασθενείς καθώς και από 26 άτομα ελέγχου που βρίσκονταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό και υποβάλλονταν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Οι



ερευνητές χρησιμοποίησαν την τεχνική των ραδιενεργών συμπληρωματικών DNA (cDNA microarrays) για να εκτιμήσουν της μεταβολές της έκφρασης 1152 γνωστών γονιδίων. Αυτή η σύγχρονη μοριακή μέθοδος μπορεί να ελέγξει ταυτόχρονα χιλιάδες γονίδια, βοηθώντας να σχηματισθεί μια καλύτερη εικόνα της συσχέτισης μεταξύ ΚΜ και οξειδωτικού stress. Συγκεντρωτικά, φάνηκε ότι 30 γονίδια υπερεκφράζονταν και 25 υποεκφράζονταν στους ασθενείς με ΚΜ σε σύγκριση με αυτούς της ομάδας ελέγχου. Ενδιαφέρον όσον αφορά την οξειδοαναγωγική ισορροπία ήταν το γεγονός ότι η έκφραση 5 γονιδίων που σχετίζονται με παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (flavin containing monooxygenase 1, monoamine oxidase B, ubiquitin specific protease 8, tyrosinase-related protein 1, and tyrosine 3-monooxygenase) ήταν ιδιαίτερα αυξημένη, ενώ αντίθετα η έκφραση 2 γονιδίων που εμπλέκονται στην αντιοξειδωτική προστασία (glutathione peroxidase 1, heme oxygenase 2) ήταν ελαττωμένη (309). Από την άλλη μεριά, οι Lin και συν. μελέτησαν τις οξειδωτικές βλάβες στο μιτοχονδριακό DNA που έλαβαν από ωτία δεξιού κόλπου ασθενών με μόνιμη ΚΜ που υποβάλλονταν σε εγχείρηση ανοιχτής καρδιάς και τις σύγκριναν με αντίστοιχο υλικό από ασθενείς που βρίσκονταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (310). Χρησιμοποιώντας την τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά περισσότερες ελλείψεις τμημάτων του μιτοχονδριακού DNA στα κολπικά μυοκύτταρα ασθενών με ΚΜ. Επιπλέον, ο βαθμός οξειδωτικών βλαβών ήταν στατιστικά σημαντικότερος σε σχέση με τους ασθενείς που ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Αυτές οι μεταβολές πιθανόν συμβάλουν στην βιοενεργητική δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και στην επαγωγή ενός οξειδωτικού φαύλου κύκλου που ενέχεται στην παθογένεση της κολπικής αναδιαμόρφωσης στην ΚΜ (310).

Περαιτέρω λεπτομερή στοιχεία για την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου στην ΚΜ προέκυψαν και από 2 πρόσφατες μελέτες. Στην πρώτη, έγινε επαγωγή της αρρυθμίας σε χοίρους μέσω ταχείας κολπικής βηματοδότησης και μετρήθηκε η παραγωγή  $O_2^{\cdot -}$  από ταχέως απομονωθέντα τεμάχια καρδιακών ιστών χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές μεθόδους (Electron Spin Resonance, Superoxide Dismutase – Inhibitable Acetylated Cytochrome C reduction) (311). Σε σχέση με πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου που είχαν παρόμοια κοιλιακή συχνότητα, η βασική παραγωγή  $O_2^{\cdot -}$  ήταν αυξημένη κατά 2.7 φορές και 3 φορές στον αριστερό κόλπο και στο αριστερό ωτίο αντίστοιχα, ενώ στον δεξιό κόλπο και στο σύστοιχο ωτίο δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές. Αυτή η αυξημένη παραγωγή  $O_2^{\cdot -}$  δε

φάνηκε να οφείλεται σε μεταβολές της δραστικότητας της δισμουτάσης του σουπεροξειδίου (SOD). Η χορήγηση αποκινίνης (αναστολέας της NAD(P)H οξειδάσης) μείωσε την παραγωγή  $O_2^{\cdot-}$  από το αριστερό ωτίο κατά 91%, υποδηλώνοντας το σημαντικό ρόλο της NAD(P)H οξειδάσης. Επιπλέον, η δραστικότητα παραπάνω του ενζύμου στο αριστερό ωτίο των χοίρων με ΚΜ ήταν αυξημένη κατά 4.4 φορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Όσον αφορά το μηχανισμό της αυξημένης δραστικότητας, δεν αναδείχτηκαν ποσοτικές μεταβολές στις κύριες υπομονάδες της NAD(P)H οξειδάσης παρά μόνο μία αύξηση σε μια μικρή ρυθμιστική πρωτεΐνη, την GTP-bound Rac 1, που είναι υπεύθυνη για τη συναρμολόγηση του ενζυμικού συμπλέγματος. Επίσης, περαιτέρω μελέτη των αριστερών ωτίων πειραματόζωων με ΚΜ έδειξε ότι επώαση με οξυπουρινόλη (αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης) ελάττωσε την παραγωγή  $O_2^{\cdot-}$  κατά 85%, ενώ η ενζυμική δραστικότητα της οξειδάσης της ξανθίνης ήταν 4.4 φορές μεγαλύτερη από την ομάδα ελέγχου. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το αυξημένο οξειδωτικό stress πιθανότατα συμβάλλει στις παθοφυσιολογικές επιπτώσεις της ΚΜ όπως στη θρόμβωση, τη φλεγμονή και στην κολπική αναδιαμόρφωση (311).

Σχεδόν ταυτόχρονα με την προαναφερθείσα μελέτη, δημοσιεύθηκε και αυτή των Kim και συν. οι οποίοι διερεύνησαν τους μηχανισμούς παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου σε ανθρώπινη ΚΜ (312). Συγκεκριμένα διερευνήθηκαν οι πηγές παραγωγής  $O_2^{\cdot-}$  (χρησιμοποιώντας αναστολείς και υποστρώματα διαφόρων οξειδασών, RT-PCR, ανοσοφθορισμό και ανοσοκαθήλωση) σε ιστικά ομογενοποιημένα και απομονωμένα κολπικά μυοκύτταρα από το ωτίο του δεξιού κόλπου ασθενών που υποβάλλονταν καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Τα κύρια συμπεράσματα αυτής της μελέτης μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

1. Η μεμβρανική  $gp91^{phox}/nox2$  NAD(P)H οξειδάση αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής  $O_2^{\cdot-}$  στα ανθρώπινα κολπικά μυοκύτταρα.
2. Η παραγωγή  $O_2^{\cdot-}$  μέσω της NAD(P)H οξειδάσης είναι ιδιαίτερα αυξημένη στα ομογενοποιημένα από το δεξιό ωτίο ασθενών με ιστορικό ΚΜ χωρίς να παρατηρούνται μεταγραφικές μεταβολές στην έκφραση των υπομονάδων  $p22^{phox}$  και  $gp91^{phox}/nox2$ . Η επώαση με αποκινίνη (αναστολέας της NAD(P)H οξειδάσης) ελαττώνει την παραγωγή  $O_2^{\cdot-}$  κατά 81% σε ομογενοποιημένα από ασθενείς που βρίσκονταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό και κατά 90% στην περίπτωση που υπήρχε ΚΜ.



3. Στον κολπικό ιστό ασθενών με ΚΜ, η αναστολή της ΝΟ συνθάσης με τον γνωστό αναστολέα L-NAME οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της βασικής παραγωγής  $O_2^-$  (κατά 40%) καθώς και της απελευθέρωσης  $O_2^-$  λόγω διέγερσης της NAD(P)H οξειδάσης (κατά 20%). Φαίνεται δηλαδή ότι η αποσύζευξη της ΝΟ συνθάσης συνεισφέρει στην παραγωγή  $O_2^-$  από τους μαρμαρυγικούς κόλπους.
4. Η προ-χορήγηση ροτενόνης και αντιμυκίνης-Α (αναστολείς της αναπνευστικής αλυσίδας) αποκάλυψαν μία τάση για ελάττωση της παραγωγής  $O_2^-$  υποδηλώνοντας μια μικρή συνεισφορά των μιτοχονδριακών οξειδασών.

Συμπερασματικά, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η μυοκαρδιακή NAD(P)H οξειδάση και σε μικρότερο βαθμό η ΝΟ συνθάση και οι μιτοχονδριακές οξειδάσες συνεισφέρουν στο κολπικό οξειδωτικό stress και στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση που παρατηρείται στους ασθενείς με ΚΜ (312). Επίσης, ενισχύεται η άποψη ότι το οξειδωτικό stress μεταβάλλει τη λειτουργία ιοντικών καναλιών που ενέχονται στην έναρξη και τη διαίωνιση της ΚΜ (313).

Πάντως, οι συγκεκριμένοι ερευνητές δεν βρήκαν σημαντική επίδραση της οξυπουρινόλης στην παραγωγή  $O_2^-$  αποτυγχάνοντας έτσι να αναδείξουν το ρόλο της οξειδάσης της ξανθίνης στο οξειδωτικό stress που σχετίζεται με την ΚΜ στους ανθρώπους (312). Αυτό το εύρημα έρχεται σαφώς σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη που έγινε σε χοίρους (311). Μια πιθανή εξήγηση γι' αυτή την εμφανή αναντιστοιχία είναι ότι ίσως υπάρχουν περιοχικές διαφορές μια και στους χοίρους η αυξημένη δραστηριότητα οξειδάσης της ξανθίνης αναδείχθηκε στο αριστερό ωτίο, ενώ στους ανθρώπους μελετήθηκε ιστός μόνο από το δεξιό ωτίο (311,312). Σε μια μελέτη παρόμοιου χοίρειου μοντέλου από τους Cai και συν. (314), μετά από 1 εβδομάδα ταχείας κολπικής βηματοδότησης, το ανιχνεύσιμο ΝΟ ήταν ελαττωμένο στον αριστερό αλλά όχι στον δεξιό κόλπο. Αντίστοιχα επίσης, οι προθρομβωτικές μεταβολές ήταν εμφανείς στον αριστερό και όχι στο δεξιό κόλπο. Επομένως, ο αριστερός κόλπος μπορεί να είναι εκλεκτικά πιο ευαίσθητος στο οξειδωτικό stress ίσως εξαιτίας των ελαττωμένων μεταβολικών εφεδρειών ή της αυξημένης τοιχωματικής τάσης (209). Μια σχηματική αναπαράσταση των προτεινόμενων μηχανισμών οξειδωτικού stress και οξειδωτικών βλάβη στην ΚΜ φαίνεται στην εικόνα 14 (ΕΙΚΟΝΑ 14).





# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΙΔΕΑΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ - ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών που αποσκοπούν στην πρόληψη ή αντιμετώπιση της κολπικής αναδιαμόρφωσης έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφού δυνητικά θα ήταν χρήσιμη στη βράχυνση των παροξυσμών ΚΜ, στην αύξηση της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής θεραπείας και στην προαγωγή της ανάκτησης και διατήρησης φλεβοκομβικού ρυθμού (151,171). Όπως συζητήθηκε παραπάνω, φαίνεται ότι η ενδοκυττάρια υπερφόρτωση με  $Ca^{+2}$  αποτελεί πρωταρχικό γεγονός στην κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση. Ήταν επομένως λογικό το ερευνητικό ενδιαφέρον αρχικά να στραφεί σε παράγοντες που ελαττώνουν την ενδοκυττάρια υπερφόρτωση με  $Ca^{+2}$ . Στις πειραματικές μελέτες, οι αναστολείς ασβεστίου με κύριους εκπροσώπους την βεραπαμίλη και τη διλτιαζέμη έδειξαν αναποτελεσματικότητα στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση που επαγόταν από μακράς διάρκειας κολπική ταχυκαρδία σε αντίθεση με ευρήματα ευνοϊκής επίδρασης στην αναδιαμόρφωση που προκαλείται από βραχείας διάρκειας ταχυκαρδία (172). Αυτή η αναντιστοιχία εξηγείται από το γεγονός ότι, όπως έχει προαναφερθεί, οι μηχανισμοί αναδιαμόρφωσης στις δύο περιπτώσεις είναι διαφορετικοί. Στην πρώτη περίπτωση ενέχεται η μεταβολή στην γονιδιακή έκφραση – μεταγραφικό επίπεδο ενώ στη δεύτερη ο μηχανισμός είναι κυρίως λειτουργικός. Επιπρόσθετα, οι ανταγωνιστές ασβεστίου πιθανόν να έχουν και ρόλο στην προαγωγή και διατήρηση της ΚΜ αντισταθμίζοντας τα δυνητικά οφέλη από την πρόληψη της αναδιαμόρφωσης (315). Όσον αφορά κλινικές μελέτες με τους αναστολείς ασβεστίου τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα και οι ειδικοί καταλήγουν στο ότι δεν αποτελούν χρήσιμα φάρμακα στην πρόληψη της κολπικής αναδιαμόρφωσης και κατ'επέκταση στην αντιμετώπιση της ΚΜ (151,158,171,177).

Από τους υπόλοιπους αντιαρρυθμικούς παράγοντες μόνο η αμιωδαρόνη φαίνεται να έχει σαφώς ευνοϊκές επιδράσεις στην κολπική ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση γεγονός που εξηγεί, τουλάχιστο εν μέρει, την υψηλότερη κλινική αποτελεσματικότητά της στην διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού σε σχέση με άλλα αντιαρρυθμικά (316). Ειδικότερα, η αμιωδαρόνη επιμηκύνει την κολπική ΔΑΠ,



προφυλάσσει από την υποέκφραση των πρωτεϊνών του καναλιού  $Ca^{+2}$  L-type και ελαττώνει τον αριθμό των κολπικών εκτάκτων συστολών μετά από ηλεκτρική ανάταξη ΚΜ (317,318). Η αναφερόμενη αντιοξειδωτική δράση της αμιωδαρόνης μπορεί επίσης να είναι επωφελής (319).

Γενικά, τα περισσότερα αντιαρρυθμικά είναι ανεπαρκή για την αντιμετώπιση της ΚΜ και αρκετές φορές επιβλαβή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και προαρρυθμικής δράσης (97). Από την άλλη μεριά, οι σύγχρονες επεμβατικές τεχνικές κατάλυσης ΚΜ δεν έχουν τελειοποιηθεί ούτε είναι ακόμη εφικτή η ευρεία εφαρμογή τους στον γενικό πληθυσμό λόγω της πολυπλοκότητας, του υψηλού κόστους και της δυσκολίας εφαρμογής από μη εξειδικευμένους ηλεκτροφυσιολόγους. Έτσι, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν αποκτήσει φαρμακευτικές προσεγγίσεις από παράγοντες που δεν δρουν όπως τα κλασσικά αντιαρρυθμικά στα κανάλια ιόντων, αλλά έχουν έμμεση αντιαρρυθμική δράση στοχεύοντας τις διεργασίες της κολπικής αναδιαμόρφωσης (241,320). Όπως αναλύθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια, η ανάδειξη του ρόλου που διαδραματίζει η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress στην κολπική αναδιαμόρφωση καθώς και τα πρόδρομα ενθαρρυντικά αποτελέσματα αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών παρεμβάσεων δημιουργούν βάσιμες ελπίδες για ανάπτυξη αποτελεσματικών τρόπων παρέμβασης που θα μπορούν να εφαρμοστούν απλά και εύκολα σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού χωρίς τον κίνδυνο σημαντικών ανεπιθύμητων παρενεργειών (260,255,321). Οι παρεμβάσεις αυτές μπορεί να αποδειχτούν χρήσιμες όχι μόνο για την αντιμετώπιση της διαιώνισης της ΚΜ αλλά και για την πρόληψη της αρρυθμίας, ειδικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου.

Σκοπός λοιπόν της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν να συμβάλλει στη αποσαφήνιση του ρόλου της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress στην ηλεκτροφυσιολογική κολπική αναδιαμόρφωση μελετώντας απλές κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους. Συγκεκριμένα, η μελέτη των πρώιμων υποτροπών μετά από ηλεκτρική ανάταξη ΚΜ παρέχει εμμέσως πλην σαφώς στοιχεία για την αντίστροφη ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων, όπως φαίνεται από σχετικές μελέτες που προαναφέρθηκαν (Βλ. Κεφάλαιο 9). Από την εξέταση αυτών των πρώιμων υποτροπών σε συνδυασμό με τον προσδιορισμό της μεταβολής δεικτών φλεγμονής καθώς και τη μελέτη της επίδρασης αντιοξειδωτικών παραγόντων, πιθανόν να ανακλύπουν χρήσιμα στοιχεία για τον ρόλο της κολπικής ηλεκτροφυσιολογικής αναδιαμόρφωσης στην ΚΜ.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12. 1<sup>ο</sup> ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ C ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

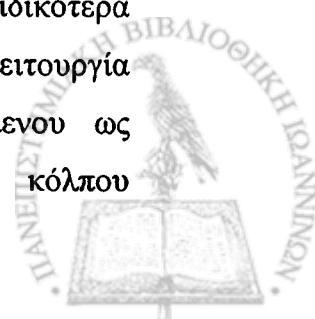
### 12.1. Εισαγωγή

Όπως έχει προαναφερθεί, η ηλεκτροφυσιολογική κολπική αναδιαμόρφωση φαίνεται ότι είναι υπεύθυνη για τις πρώιμες υποτροπές της ΚΜ μετά από καρδιοανάταξη (Βλ. Κεφάλαιο 9). Η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress φαίνεται να συμμετέχουν σ'αυτές τις παθοφυσιολογικές διεργασίες αν και οι θεραπευτικές επιπτώσεις αυτών των παρατηρήσεων δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί (253,255,260). Από την άλλη μεριά, η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) αποτελεί τον πιο ισχυρό υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό παράγοντα τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (322-324). Επιπρόσθετα, έχει δειχθεί ότι βελτιώνει την κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση σε πειραματόζωα, ενώ ελαττώνει την επίπτωση μετεγχειρητικής ΚΜ μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (297). Ωστόσο, δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα για άλλες μορφές ΚΜ. Σκοπός λοιπόν αυτού του πρωτοκόλλου ήταν να εξετασθούν οι επιδράσεις της χορήγησης βιταμίνης C στη συχνότητα των πρώιμων υποτροπών και στους φλεγμονώδεις δείκτες μετά από επιτυχή ηλεκτρική ανάταξη εμμένουσας ΚΜ. Επιπλέον, καταγράφηκε η χρονική εμφάνιση της μεταβολής αυτών των δεικτών μετά την ανάταξη. Προσδιορίστηκαν κλασσικοί και εύκολα μετρήσιμοι στην καθ'ημέρα κλινική πράξη φλεγμονώδεις δείκτες και πρωτεΐνες οξείας φάσης, όπως ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, η CRP, το ινωδογόνο και η φερριτίνη (325).

### 12.2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

#### 12.2.1. Πληθυσμός και Πρωτόκολλο της Μελέτης

Ως δυνητικά συμμετέχοντες στη μελέτη ελέγχονταν διαδοχικοί ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ διάρκειας >7 ημερών που ήταν προγραμματισμένοι για ηλεκτρική ανάταξη στην Καρδιολογική Κλινική του Νοσοκομείου Ιωαννίνων και ειδικότερα στη Στεφανιαία Μονάδα. Ασθενείς με θυρεοειδική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένου και του υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού οριζόμενου ως TSH<0.5  $\mu$ IU/ml), βαλβιδική καρδιακή νόσο, διάμετρο αριστερού κόλπου



μεγαλύτερη από 55 χιλιοστά, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κλάση κατά NYHA>II), πρόσφατο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ή επέμβαση επαναγγείωσης (το τελευταίο 3μηνο), πρόσφατη λοίμωξη (τον τελευταίο μήνα), κακοήγη νεοπλασματική νόσο, αιματολογικές δυσκρασίες, αυτοάνοσες ή χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, νεφρική ανεπάρκεια, ή ηπατική ανεπάρκεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ασθενείς που λάμβαναν φάρμακα με αντιφλεγμονώδη ή αντιοξειδωτική δράση, εκτός από στατίνες, καθώς και πολυβιταμινούχα συμπληρώματα διατροφής, επίσης αποκλείστηκαν. Η διάρκεια της αρρυθμίας προσδιορίστηκε από το ιστορικό του κάθε ασθενούς και από τα διαθέσιμα προηγηθέντα ηλεκτροκαρδιογραφήματα. Όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν σε καλά ρυθμισμένη αντιπηκτική αγωγή (INR>2) για τουλάχιστο 3 εβδομάδες πριν την ανάταξη. Η καρδιακή συχνότητα ελεγχόταν με β-αναστολείς, διλτιαζέμη, διγοξίνη, ή συνδυασμούς αυτών των παραγόντων. Τα συγκεκριμένα φάρμακα διακόπτονταν για τουλάχιστο 5 ημίσεις ζωές πριν την ανάταξη ενώ οι ασθενείς εισάγονταν τουλάχιστο 24 ώρες πριν την προγραμματισμένη ανάταξη. Ακολουθούσε τυχαιοποίηση 1:1 σε μη παρέμβαση (ομάδα ελέγχου) ή σε αγωγή με από του στόματος βιταμίνη C. Ο αντιοξειδωτικός παράγοντας χορηγούνταν υπό μορφή αναβραζόντων πόσιμων δισκίων σε δόση φόρτισης 2 gr 12 ώρες πριν την ανάταξη και συνεχιζόταν για τις επόμενες 7 μέρες σε δόση 500 mg ανά 12ωρο. Η εξωτερική ηλεκτρική ανάταξη γινόταν πρωινές ώρες με τους ασθενείς νηστικούς υπό γενική βραχεία αναισθησία επαγόμενη από ενδοφλέβια προποφόλη (2 mg/kg). Χορηγούνταν έως 3 συγχρονισμένες εξωτερικές μονοφασικές εκφορτίσεις (200, 300, 360 Joules) με τοποθέτηση των ηλεκτροδίων προσθιοπλάγια και σε περίπτωση αποτυχίας 2 επιπρόσθετες εκφορτίσεις (360 J) προσθιοπίσθια. Μετά την ανάταξη οι ασθενείς βρίσκονταν υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική και κλινική παρακολούθηση στη Μονάδα Εντατικής Παρακολούθησης Καρδιοπαθών (ΜΕΠΚ) για 24 ώρες. Οι ασθενείς στους οποίους η ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό απέτυχε ή που υποτροπίασαν σε ΚΜ εντός 1 ώρας από την ανάταξη, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Μετά την επιτυχή ανάταξη, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν από του στόματος αμιωδαρόνη σε δόση 200 mg x 3 για διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού και συνέχιζαν την αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστο 4 εβδομάδες. Η έξοδος από το νοσοκομείο πραγματοποιούνταν συνήθως την επόμενη μέρα. Σε όλους τους ασθενείς δίνονταν αναλυτικές οδηγίες για επανέλεγχο στο νοσοκομείο την 3<sup>η</sup> και την 7<sup>η</sup> μέρα μετά την ανάταξη καθώς και όποτε αυτοί βίωναν συμπτώματα ενδεικτικά υποτροπής ΚΜ. Ο ιατρός που ήταν υπεύθυνος για την ανάταξη και την παρακολούθηση του

κάθε ασθενή δεν ήταν ενήμερος για την ομάδα αντιμετώπισης που ανήκε ο ασθενής. Ως πρώτη υποτροπή ΚΜ ορίστηκε η επανεμφάνιση της αρρυθμίας μέσα σε 1 εβδομάδα από την επιτυχή ανάταξη. Η μελέτη μας είχε στατιστική ισχύ της τάξης του 85% για να ανιχνεύσει μια αύξηση 50% στη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας.

Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη την προηγούμενη μέρα από την ανάταξη χρησιμοποιώντας υπερηχογραφικό μηχάνημα General Electric - Vivid 7. Στη βάση δεδομένων του πρωτοκόλλου καταγράφονταν το κλάσμα εξώθησης, η διάμετρος του αριστερού κόλπου κατά τον επιμήκη παραστερνικό άξονα και η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας. Επίσης, λαμβανόταν αναλυτικό ιστορικό και καταγραφή συνυπαρχουσών νόσων και λαμβανομένων φαρμάκων. Ως καπνιστές θεωρήθηκαν όσοι κάπνιζαν πάνω από 5 τσιγάρα ημερησίως. Υπερτασικοί, όσοι λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή ή όσοι είχαν αρτηριακή πίεση  $>140/90$  σε τουλάχιστο 3 διαφορετικές μετρήσεις. Διαβητικοί, καταγράφηκαν όσοι λάμβαναν αντιδιαβητικά στοιχεία ή είχαν τιμές γλυκόζης νηστείας  $>125$  mg/dl. Τέλος στεφανιαία νόσο θεωρήθηκε ότι είχαν όσοι τεκμηριωμένα είχαν περάσει στεφανιαίο επεισόδιο στο παρελθόν ή είχαν αγγειογραφικά τεκμηριωμένες σημαντικές στενώσεις στα στεφανιαία αγγεία, ή όσοι είχαν ιστορικό σταθερής στηθάγχης με θετική για ισχαιμία δοκιμασία κοπώσεως.

Επιπλέον, σε όλους τους ασθενείς της μελέτης γινόταν ΗΚΓ 12 απαγωγών και λαμβάνονταν γενική αίματος, επίπεδα CRP, ινωδογόνου και φερριτίνης, την μέρα πριν την ανάταξη και την πρώτη, τρίτη και έβδομη μέρα μετά την ανάταξη. Η μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων γινόταν σε αυτόματο αιματολογικό αναλυτή (Coulter Counter). Ο προσδιορισμός της CRP γινόταν με ανοσονεφελομετρική μέθοδο υψηλής ευαισθησίας (Beckman Coulter/Image Immunochemistry Systems, Behring Diagnostics, Somerville, New Jersey). Το ινωδογόνο και η φερριτίνη προσδιορίζονταν με καθιερωμένες αναλυτικές μεθόδους. Όλες οι μετρήσεις γίνονταν τυφλά ως προς τα χαρακτηριστικά των ασθενών και την αγωγή τους. Από όλους τους ασθενείς ελήφθη προφορική συγκατάθεση για τη συμμετοχή στη μελέτη ενώ η Επιστημονική Επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων «Γ.Χατζηκώστα» ενέκρινε το πρωτόκολλο.

### 12.2.2. Στατιστική ανάλυση



Όλα τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση (mean  $\pm$  SD). Οι διαφορές στα ποσοστά υποτροπής ανάμεσα στις 2 ομάδες συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο  $\chi^2$  διορθωμένη κατά Yates'. Οι διαφορές ανάμεσα σε συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ανάλυσης της διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) ακολουθούμενη από post-hoc συγκρίσεις χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Tukey's HSD. Η τιμή  $p < 0.05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Η στατιστική ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το λογισμικό Statistica for Windows (Version 6, 2001, Statsoft, Tulsa, Oklahoma, USA).

### 12.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 12.3.1. Χαρακτηριστικά των Ασθενών

Αρχικά στη μελέτη εισήχθησαν 50 ασθενείς, αλλά 6 από αυτούς στους οποίους απέτυχε η αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού εξαιρέθηκαν από την ανάλυση. Καμιά επιπλοκή ή παρενέργεια φαρμακευτικού παράγοντα δεν καταγράφηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών ενώ η συμμόρφωση με τις οδηγίες και τη θεραπευτική αγωγή κρίθηκε άριστη. Επιπλέον, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε φλεγμονώδη ή εμπύρετη νόσο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Έτσι, ο τελικός πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 44 ασθενείς (26 άνδρες, 18 γυναίκες, μέση ηλικία:  $68 \pm 8$  έτη) (326). Τα κλινικά, δημογραφικά και υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά αυτών των ατόμων φαίνονται στον Πίνακα 6 (326). Απ'ότι έδειξε η στατιστική επεξεργασία δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες (Βιταμίνης C, Ελέγχου) (ΠΙΝΑΚΑΣ 6).

#### 12.3.2. Πρώιμη Υποτροπή της Κολπικής Μαρμαρυγής και Προσδιορισμός των Φλεγμονωδών Δεικτών

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (follow-up), η αρρυθμία επανεμφανίστηκε σε 1/22 (4.5%) από τους ασθενείς της ομάδας της βιταμίνης C και σε 8/22 (36.3%) των ασθενών στην ομάδα ελέγχου ( $p = 0.024$ ). Σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες βρέθηκε στις διαδοχικές μετρήσεις του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων ( $F = 5.86$ ,  $p = 0.001$ ). Στην ομάδα ελέγχου, δεν

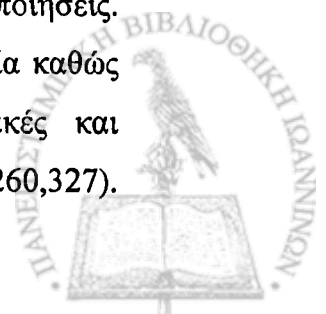


παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μεταβολή των λευκών αιμοσφαιρίων μετά την ανάταξη. Αντίθετα, στην ομάδα της βιταμίνης C τα λευκά αιμοσφαίρια ελαττώθηκαν σημαντικά από την πρώτη μέρα μετά την ανάταξη. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι υπήρχε μία τάση προς παρόμοια ελάττωση και στην ομάδα ελέγχου αλλά αυτές οι αλλαγές δεν έφτασαν το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας. Παρόλο που τα επίπεδα της CRP είχαν τάση μείωσης και στις 2 ομάδες, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διακύμανση ( $F = 0.20$ ,  $p = 0.89$ ). Αυτή η μείωση ίσως να ήταν πιο εξέχουσα στην ομάδα της βιταμίνης C αφού οι τιμές της εβδομης μέρας ήταν σημαντικά χαμηλότερες από τις βασικές τιμές εισόδου. Επίσης, στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες βρέθηκε σε διαδοχικές μετρήσεις των επιπέδων ινωδογόνου ( $F = 4.10$ ,  $p = 0.0084$ ). Στην ομάδα ελέγχου, τα επίπεδα ινωδογόνου δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά, ενώ στην ομάδα της βιταμίνης C ελαττώθηκαν και αυτή η μείωση έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα την έβδομη μέρα μετά την ανάταξη. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα επίπεδα φερριτίνης ( $F = 1.0$ ,  $p = 0.36$ ). Όλες οι τιμές των παραμέτρων που προσδιορίστηκαν φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 7 (326).

Συγκρίναμε επίσης τους φλεγμονώδεις δείκτες ανάμεσα στους ασθενείς που υποτροπίασαν σε ΚΜ και σε αυτούς που διατήρησαν φλεβοκομβικό ρυθμό. Παρόλο που δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων ( $F = 1.19$ ,  $p = 0.31$ ), τα επίπεδα της CRP ( $F = 2.77$ ,  $p = 0.044$ ) και του ινωδογόνου ( $F = 3.51$ ,  $p = 0.017$ ) διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες (ΕΙΚΟΝΕΣ 15 και 16). Και οι δύο τελευταίες μεταβλητές ήταν σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς που υποτροπίασαν σε ΚΜ σε σχέση με αυτούς που διατηρήθηκαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (326).

#### 12.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι στο κοιλιακό μυοκάρδιο των ασθενών με ΚΜ εμφανίζονται αυξημένες οξειδωτικές βλάβες (210,297,309). Οι κύριες οξειδωτικές τροποποιήσεις φαίνεται να γίνονται μέσω της δράσης των ριζών υδροξυλίου και υπεροξυνιτρώδους οξέος οδηγώντας σε οξειδωτικές τροποποιήσεις. Αυτές οι βλάβες επομένως μπορούν να αλλάξουν την πρωτεϊνική λειτουργία καθώς και να επάγουν φλεγμονώδεις διεργασίες επηρεάζοντας τις ενεργειακές και ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κοιλιακών μυοκυττάρων (209,260,327).



Επιπρόσθετα, το οξειδωτικό stress μπορεί να επάγει την συσσώρευση  $Ca^{+2}$  οδηγώντας σε ελάττωση του ρεύματος  $Ca^{+2}$  L-τύπου ευνοώντας έτσι την κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση (260,297,327). Περισσότερα στοιχεία που αφορούν τη συσχέτιση οξειδωτικού stress και ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης έχουν προκύψει από μια πρόσφατη μελέτη που εξέτασε την επίδραση της από του στόματος χορήγησης της βιταμίνης C στην κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση σε σκύλους (297). Σ' αυτή τη μελέτη φάνηκε ότι η βιταμίνη C ασκεί ευνοϊκές ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις, μετριάζοντας τη βράχυνση της κολπικής ΔΑΠ. Η ταχεία κολπική βηματοδότηση για 48 ώρες στους σκύλους που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτό το μοντέλο σχετιζόταν με μειωμένα ιστικά επίπεδα βιταμίνης C και πρωτεϊνικής νιτροσυλίωσης. Από άλλες πειραματικές μελέτες φαίνεται ότι το ασκορβικό οξύ αποτελεί ισχυρό εκκαθαριστή των οξειδωτικών παραγόντων που προκύπτουν από τη δράση του υπεροξυνιτρώδους οξέος (302). Στη μελέτη των Carnes και συν., η βιταμίνη C ανέστειλε το σχηματισμό νιτροτυροσινών στον κολπικό ιστό υποδηλώνοντας αποτελεσματική αντιοξειδωτική δράση *in vivo*. (297) Επιπρόσθετα, σε μια πιλοτική υπομελέτη οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης C ελαττώνει σημαντικά την επίπτωση της μετεγχειρητικής ΚΜ σε ασθενείς που υφίστανται αορτοστεφαναία παράκαμψη (297).

Αντίθετα αποτελέσματα σχετικά με τις επιδράσεις των αντιοξειδωτικών βιταμινών στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση δημοσιεύθηκαν πρόσφατα από τους Shiroshita-Takeshita και συν. (292). Στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο μελετήθηκαν σκύλοι που υποβλήθηκαν σε ταχεία κολπική βηματοδότηση για 7 μέρες, ενώ ταυτόχρονα γίνονταν τακτικές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες. Η βράχυνση της ΔΑΠ, η προαγωγή της ΚΜ καθώς και η ελαττωμένη έκφραση της α-υπομονάδας του καναλιού L-type  $Ca^{+2}$  δεν επηρεάστηκαν από τη χορήγηση βιταμίνης C ούτε από το συνδυασμό βιταμινών C και E. Αντίθετα, η χορήγηση σιμβαστατίνης ανέστειλε σημαντικά την, προκαλούμενη από την ταχεία βηματοδότηση, ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση (292).

Η μελέτη μας είναι η πρώτη που αναδεικνύει ευνοϊκή επίδραση μιας αντιοξειδωτικής παρέμβασης στη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από ανάταξη ΚΜ απουσία σημαντικής δομικής καρδιακής νόσου (326). Η από του στόματος βιταμίνη C σε δόσεις όπως αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στο πρωτόκολλο, παρέχει μέγιστη αντιοξειδωτική προστασία χωρίς ουσιαστικές παρενέργειες (297,323,324). Εφόσον οι πρώιμες υποτροπές μετά από ανάταξη ΚΜ πιστεύεται ότι



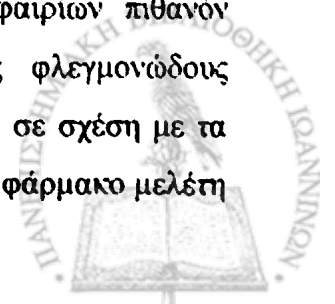
συνδέονται με την κολπική ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση (Βλ. Κεφάλαιο 9), πολύ πιθανά η βιταμίνη C δρα ευνοϊκά σ' αυτή την παθοφυσιολογική διεργασία. Επιπρόσθετα, όπως προαναφέρθηκε, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η φλεγμονή συσχετίζεται με την ΚΜ και πιθανόν παίζει ρόλο στην κολπική αναδιαμόρφωση (253,255). Τα αποτελέσματά μας στηρίζουν περαιτέρω αυτές τις απόψεις, αφού σε ασθενείς που διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα CRP και ινωδογόνου σε σχέση με αυτούς που υποτροπίασαν σε ΚΜ.

Είναι γνωστό ότι σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις η φλεγμονή αυξάνει το οξειδωτικό stress και αντίστροφα, ενώ αυτή η συσχέτιση έχει επίσης εμπλακεί και στην παθοφυσιολογία της ΚΜ (260,328). Επιπλέον, αν και δεν υπάρχει πλήρης ομοφωνία, η θεραπεία με στατίνες σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά υποτροπής μετά από ανάταξη ΚΜ και μειωμένη επίπτωση της αρρυθμίας σε στεφανιαίους ασθενείς (293,294). Έχει προταθεί ότι οι στατίνες πιθανόν δρουν ευνοϊκά στην κολπική αναδιαμόρφωση μέσω αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικής δράσης (290,291). Σε πρόσφατη πειραματική μελέτη που έδειξε την ευνοϊκή επίδραση της σιμβαστατίνης στην κολπική ηλεκτρική αναδιαμόρφωση σε σκύλους (292) δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις της CRP. Επομένως, οι συγγραφείς υποθέτουν ότι η αποτελεσματικότητα της σιμβαστατίνης οφείλεται σε ανταγωνισμό οξειδωτικών διεργασιών αφού τα κλασσικά εξωγενή αντιοξειδωτικά είναι πιθανόν ανεπαρκή στην αύξηση της ενδογενούς αντιοξειδωτικής ικανότητας (292). Βέβαια, λαμβάνοντας υπόψη πρόσφατη πειραματική μελέτη που εμπλέκει την αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεΐνης Rac1 στην αυξημένη παραγωγή  $O_2^{\cdot -}$  από τη NAD(P)H οξειδάση (311) η χρήση των στατινών αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον μια και έχειδειχθεί ότι η χορήγηση αυτών των φαρμάκων ελαττώνει σημαντικά τη δραστηριότητα της Rac1 και ταυτόχρονα την επαγόμενη από την αγγεοτενσίνη II δραστηριότητα της NAD(P)H οξειδάσης σε δεξιούς κόλπους ασθενών (329). Πάντως, πρόσφατη προοπτική κλινική μελέτη απέτυχε να αναδείξει ευνοϊκή επίδραση της πραβαστατίνης στην πρόληψη υποτροπών ΚΜ μετά από ανάταξη, αν και η χορήγηση ήταν για σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα (295). Επιπρόσθετα, μια προοπτική μελέτη εξέτασε την μετεγχειρητική επίπτωση ΚΜ σε 131 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτομές πνεύμονα ή οισοφάγου (330). Δείχνοντας ότι η προεγχειρητική χρήση στατινών σχετιζόταν με τριπλάσια μείωση της επίπτωσης μετεγχειρητικής ΚΜ ανεξάρτητα από τα επίπεδα CRP ή IL-6. Σίγουρα, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινισθεί ο ρόλος των συγκεκριμένων φαρμάκων.



Οι Δερνέλλης και Παναρέτου έδειξαν πρόσφατα σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ότι η χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης ελαττώνει σημαντικά τις υποτροπές ΚΜ καθώς και τα επίπεδα CRP στο πλάσμα ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενο βραχύ επεισόδιο εμμένουσας ΚΜ (285). Επίσης έγινε φανερό ότι τα επίπεδα CRP ελαττώνονταν στη διάρκεια του χρόνου και στις δύο ομάδες, σε λιγότερο βαθμό βέβαια στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ στους ασθενείς που βίωσαν υποτροπή τα επίπεδα ήταν σημαντικά υψηλότερα από αυτούς που παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (285). Αυτό το τελευταίο συμπέρασμα βρίσκεται σε αντιστοιχία με τα δικά μας αποτελέσματα όσον αφορά τη σύγκριση των ομάδων μη-υποτροπής και υποτροπής. Σε μια πειραματική μελέτη, διάφοροι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες δοκιμάστηκαν σε μοντέλο κολπικής ταχυβημμαματοδότησης (331). Η χορήγηση πρεδνιζόνης κατέστειλε επιτυχώς την αύξηση της διάρκειας της επαγόμενης ΚΜ και την ελάττωση της ΔΑΠ ενώ άλλα αντιφλεγμονώδη όπως η ιβουπροφένη και η κυκλοσπορίνη Α ήταν αναποτελεσματικά. Επιπλέον, η πρεδνιζόνη, σε αντίθεση με τους άλλους παράγοντες, ανέστειλε την αύξηση των επιπέδων της κολπικής ενδοθηλιακής ΝΟ συνθάσης. Βασιζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα, οι συγγραφείς πρότειναν ότι οι προστατευτικές δράσεις της πρεδνιζόνης στην κολπική αναδιαμόρφωση πιθανότατα ασκούνται μέσω αντιοξειδωτικών επιδράσεων (331).

Σχετικά με το ινωδογόνο, οι Li-Saw-Hee και συν. έχουν δείξει ότι τα επίπεδά του δεν μεταβάλλονται μετά από ηλεκτρική ανάταξη ΚΜ (332). Επιπρόσθετα, οι Abdelhadi και συν. παρατήρησαν μια πιο εκσεσημασμένη και παρατεταμένη αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς που ανέπτυξαν μετεγχειρητική ΚΜ (263). Τα δικά μας αποτελέσματα ενισχύουν αυτά τα δεδομένα, αφού μετά από επιτυχή ανάταξη ελαττώθηκαν αυτοί οι φλεγμονώδεις δείκτες πιθανόν παράλληλα με την αντίστροφη ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση των κόλπων. Επιπλέον δείχνουν ότι αυτή η αντιφλεγμονώδης διαδικασία μετά από επιτυχή ανάταξη επαυξάνεται από τη βιταμίνη C. Δείξαμε ότι σε ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ, το ασκορβικό οξύ ελάττωσε τους δείκτες φλεγμονής (δηλ. τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και τα επίπεδα ινωδογόνου και σε λιγότερο βαθμό τα επίπεδα της CRP) πιο σημαντικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων πιθανόν αντιπροσωπεύει έναν δείκτη που μετά την υποστροφή μιας φλεγμονώδους διεργασίας, επανέρχεται προς τα φυσιολογικά επίπεδα πιο γρήγορα σε σχέση με τα επίπεδα της CRP (325). Σε μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη



που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς ενεργούς και παθητικούς καπνιστές έγινε φανερό ότι η κατανάλωση βιταμίνης C οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP (σε βαθμό συγκρινόμενο σε μέγεθος με αυτό που παρατηρείται σε θεραπεία με στατίνες) (333). Είναι πολύ πιθανό επομένως οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές επιδράσεις της βιταμίνης C να δρουν ευνοϊκά στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων οδηγώντας σε μειωμένα ποσοστά υποτροπής της ΚΜ.

#### 12.4.1. Περιορισμοί της Μελέτης

Ο αριθμός των ασθενών που στρατολογήθηκαν στη μελέτη είναι σχετικά μικρός. Επιπρόσθετα, δεν προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της βιταμίνης C, ή διαφόρων δεικτών οξειδωτικού stress, ούτε έγιναν ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες να προσδιοριστεί η ΔΑΠ ή άλλοι παράμετροι. Επίσης, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι εμφανίστηκαν βραχεία ασυμπτωματικά επεισόδια ΚΜ σε ασθενείς που παρέμεναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό στο τέλος της εβδομαδιαίας παρακολούθησης. Παρόλο που τα φάρμακα που χορηγήθηκαν για τον έλεγχο της συχνότητας διακόπηκαν πριν την ανάταξη, δεν μπορούν να αποκλειστούν μικρές υπολειπόμενες επιδράσεις. Τέλος, η αμιωδαρόνη (318), τα φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (306) και οι στατίνες (290,291) φαίνεται να επιδρούν ευνοϊκά στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση, αν και δεν υπήρχαν στατιστικές διαφορές στον αριθμό των ασθενών από κάθε ομάδα που λάμβανε αυτά τα φάρμακα. Πάντως, παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς θεωρούμε ότι τα αυστηρά κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού που χρησιμοποιήσαμε καθώς και ο γενικός σχεδιασμός της μελέτης, παρέχουν ένα καλό επίπεδο αξιοπιστίας.

#### 12.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τα ευρήματά μας προτείνουν ότι η βιταμίνη C ελαττώνει τη συχνότητα πρώιμων υποτροπών μετά από ανάταξη εμμένουσας ΚΜ και χαλιναγωγεί τη συνυπάρχουσα ήπια φλεγμονή (326). Έτσι, οι προσεγγίσεις που στοχεύουν στις οξειδωτικές και φλεγμονώδεις διεργασίες αναδεικνύονται ως ιδιαίτερα ελπιδοφόρες. Πιστεύουμε επομένως ότι ο ρόλος των αντιοξειδωτικών και των αντιφλεγμονωδών παρεμβάσεων στην κολπική αναδιαμόρφωση και στην ΚΜ γενικότερα, αξίζει περαιτέρω διερεύνησης.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13. 2<sup>ο</sup> ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΠΡΩΙΜΕΣ ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΤΑΞΗ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ**

### **13.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Όπως προαναφέρθηκε στο Γενικό Μέρος, έχει προταθεί ότι η κοιλιακή ηλεκτρική αναδιαμόρφωση υποστρέφει στη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά από ανάταξη εμμένουσας ΚΜ και αυτή η διαδικασία σχετίζεται με τις πρώιμες υποτροπές (Βλ. Κεφάλαιο 9). Πρόσφατα, η φλεγμονώδεις διεργασίες έχουν εμπλακεί στην παθοφυσιολογία της ΚΜ (253,255). Φλεγμονώδεις δείκτες με κύριο εκπρόσωπο την CRP, έχουν σχετισθεί με υποτροπές ΚΜ καθώς και με τη συνυπάρχουσα προθρομβωτική κατάσταση (255). Ωστόσο, η διακύμανση αυτών των δεικτών κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά από επιτυχή ανάταξη εμμένουσας ΚΜ δεν έχει διερευνηθεί. Ήδη από το πρώτο μας πρωτόκολλο όπου μελετήσαμε την επίδραση της βιταμίνης C βρήκαμε ότι οι φλεγμονώδεις δείκτες ήταν υψηλότεροι σε αυτούς που υποτροπίασαν. Βέβαια, η βιταμίνη C που λάμβαναν οι μισοί ασθενείς φαίνεται να είχε επιδράσεις σε αυτούς τους δείκτες. Έτσι, σκοπός του δεύτερου πρωτοκόλλου ήταν να εξετάσει τις μεταβολές των φλεγμονωδών δεικτών στην πάροδο του χρόνου σε ενιαίο ομοιογενή πληθυσμό (που δε λαμβάνει αντιφλεγμονώδη ή αντιοξειδωτικά) μετά από επιτυχή ανάταξη, καθώς και να διερευνήσει δυνητικές διαφορές μεταξύ αυτών που διατήρησαν φλοβοκομβικό ρυθμό και αυτών που υποτροπίασαν σε ΚΜ στη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας. Εκτιμήθηκαν κλασσικοί και εύκολα μετρήσιμοι στην κλινική πράξη φλεγμονώδεις δείκτες και πρωτεΐνες οξείας φάσης όπως ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, η CRP και το ινωδογόνο (325).

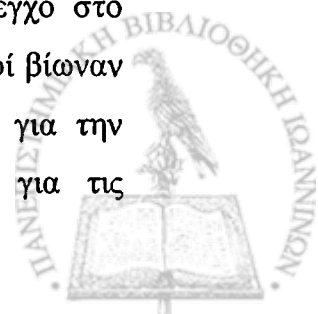
### **13.2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

#### **13.2.1. Πληθυσμός και Πρωτόκολλο της Μελέτης**



Μελετήσαμε διαδοχικούς ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ που ήταν προγραμματισμένοι για εξωτερική ηλεκτρική ανάταξη στην Καρδιολογική Κλινική του Νοσοκομείου Ιωαννίνων και ειδικότερα στη Στεφανιαία Μονάδα. Η διάρκεια της αρρυθμίας προσδιορίστηκε θεωρώντας ως μέρα έναρξης αυτή της πρώτης ηλεκτροκαρδιογραφικής πιστοποίησης της αρρυθμίας. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: θυρεοειδική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένου του υποκλινικού υπερθυρεοειδισμού οριζόμενου ως TSH < 0.5 μIU/ml), ύπαρξη βαλβιδοπάθειας, διάμετρος αριστερού κόλπου μεγαλύτερη από 55 mm, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κλάση κατά NYHA > II), πρόσφατο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ή επέμβαση επαναγγείωσης, πρόσφατη λοίμωξη, ύπαρξη κακοήθους νόσου, αιματολογική δυσκρασία, αυτοάνοσοι ή χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, λήψη φαρμάκων με αντιφλεγμονώδη ή αντιοξειδωτική δράση (εκτός από στατίνες) καθώς και πολυβιταμινούχων διαιτητικών συμπληρωμάτων διατροφής. Οι ασθενείς βρίσκονταν σε πλήρη αντιπηκτική αγωγή με ασενοκουμαρόλη έχοντας καλά ρυθμισμένο INR (μεταξύ 2-3) για τουλάχιστο 4 εβδομάδες πριν την ανάταξη. Η καρδιακή συχνότητα ελεγχόταν με β-αναστολείς, διλτιαζέμη και διγοξίνη ή οποιονδήποτε συνδυασμό μεταξύ αυτών των φαρμάκων, αλλά αυτά διακόπτονταν για τουλάχιστο 5 ημίσεις ζωές πριν την ανάταξη.

Η εξωτερική ηλεκτρική ανάταξη γινόταν πρωινές ώρες με τους ασθενείς νηστικούς υπό βραχεία γενική αναισθησία επαγόμενη από ενδοφλέβια προποφόλη (2 mg/kg). Χορηγούνταν έως 3 συγχρονισμένες εξωτερικές μονοφασικές εκφορτίσεις (200, 300, 360 Joules) με τοποθέτηση των ηλεκτροδίων προσθιοπλάγια και σε περίπτωση αποτυχίας 2 επιπρόσθετες εκφορτίσεις (360 J) προσθιοπίσθια. Μετά την ανάταξη οι ασθενείς τίθενταν σε κλινική και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση στη ΜΕΠΚ για 24 ώρες. Οι ασθενείς στους οποίους η ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό απέτυχε ή που υποτροπίασαν σε ΚΜ εντός 1 ώρας από την ανάταξη, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Μετά την επιτυχή ανάταξη, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν από του στόματος αμιωδαρόνη σε δόση 200mg x 3 για διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού και συνέχιζαν την αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστο 4 εβδομάδες. Η έξοδος από το νοσοκομείο πραγματοποιούνταν συνήθως την επόμενη μέρα. Σε όλους τους ασθενείς δίνονταν αναλυτικές οδηγίες για επανέλεγχο στο νοσοκομείο την 3<sup>η</sup> και την 7<sup>η</sup> μέρα μετά την ανάταξη καθώς και όποτε αυτοί βίωναν συμπτώματα ενδεικτικά υποτροπής ΚΜ. Ο ιατρός που ήταν υπεύθυνος για την ανάταξη και παρακολούθηση του κάθε ασθενή δεν ήταν ενήμερος για τις



εργαστηριακές εξετάσεις του ασθενούς. Ως πρώτη υποτροπή ΚΜ ορίστηκε η επανεμφάνιση της αρρυθμίας μέσα σε 1 εβδομάδα από την επιτυχή ανάταξη.

Διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιούταν τη μέρα πριν την ανάταξη, ενώ ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών, γενική αίματος και επίπεδα CRP και ινωδογόνου λαμβάνονταν τη μέρα πριν την ανάταξη και την πρώτη, τρίτη και έβδομη ημέρα μετά. Οι ασθενείς που υποτροπίασαν σε ΚΜ συνέχισαν να λαμβάνουν αμιωδαρόνη για 1 μήνα και προγραμματίζονταν για δεύτερη προσπάθεια ηλεκτρικής ανάταξης. Η μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων γινόταν σε αυτόματο αιματολογικό αναλυτή (Coulter Counter). Ο προσδιορισμός της CRP γινόταν με ανοσονεφελομετρική μέθοδο υψηλής ευαισθησίας (Beckman Coulter/Image Immunochemistry Systems, Behring Diagnostics, Somerville, New Jersey, USA). Τα επίπεδα του ινωδογόνου προσδιορίζονταν με καθιερωμένες μεθόδους κλινικής χημείας (Clauss technique). Όλες οι μετρήσεις γίνονταν τυφλά ως προς τα χαρακτηριστικά των ασθενών και την έκβασή τους. Τέλος, από όλους τους ασθενείς ελήφθη προφορική συγκατάθεση για τη συμμετοχή στη μελέτη ενώ η Επιστημονική Επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων «Γ.Χατζηκόστα» ενέκρινε το πρωτόκολλο.

### 13.2.2. Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση (mean  $\pm$  SD). Για τη σύγκριση διακριτών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος  $\chi^2$  διορθωμένη κατά Yates'. Οι διαφορές στις συνεχείς μεταβλητές ανάλογα με την κάθε περίπτωση αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το paired t-test ή την μέθοδο ανάλυσης διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) ακολουθούμενη από συγκρίσεις posthoc χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Tukey's. Η τιμή  $p < 0.05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Το μέγεθος του δείγματος σε αυτή τη μελέτη καθορίστηκε έτσι ώστε να παρέχει μια ελάχιστη ισχύ 74% για να ανιχνεύσει μείωση 15% ή μεγαλύτερη στους φλεγμονώδεις δείκτες. Η στατιστική ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το λογισμικό Statistica for Windows (Version 6, 2001, Statsoft, Inc., Tulsa, Oklahoma, USA).



### 13.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τον τελικό πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 30 ασθενείς (15 άνδρες, 15 γυναίκες, μέση ηλικία:  $68 \pm 5.4$  έτη) (334). Τέσσερις πρόσθετοι ασθενείς είχαν αποκλεισθεί λόγω ανεπιτυχούς καρδιοανάταξης. Κανένας ασθενής δε χάθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ενώ δε διαγνώστηκε κανένα τραύμα, εμπύρετη ή φλεγμονώδης νόσος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά την ανάταξη, 9/30 (30%) των ασθενών υποτροπίασαν σε ΚΜ (334). Τα κλινικά, δημογραφικά και υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά καθώς και τα  $\bar{p}$ ρο-ανάταξης επίπεδα των φλεγμονωδών δεικτών στις δύο ομάδες (Μη υποτροπή / υποτροπή) εμφανίζονται στον Πίνακα 8 (334). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, παρά μόνο μία τάση προς μεγαλύτερη διάμετρο του αριστερού κόλπου στους ασθενείς που υποτροπίασαν (Πίνακας 8). Ανάμεσα στις δύο ομάδες, βρέθηκε σημαντική διαφορά στις διαδοχικές μετρήσεις των επιπέδων ινωδογόνου ( $p = 0.005$ ). Συγκεκριμένα, στη διάρκεια της εβδομαδιαίας παρακολούθησης τα επίπεδα του ινωδογόνου παρέμειναν σταθερά στους ασθενείς που παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό ενώ αυξήθηκαν σημαντικά σε αυτούς που μετέπεσαν σε ΚΜ (ΕΙΚΟΝΕΣ 17 και 18). Τα επίπεδα της CRP δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μεταβολή παρόλο που υπήρχε μία τάση προς χαμηλότερες τιμές την 7<sup>η</sup> μέρα μετά την ανάταξη ( $0.25 \pm 0.14$ ) σε σχέση με τις τιμές εισόδου ( $0.41 \pm 0.45$ ) στους ασθενείς που διατήρησαν φλεβοκομβικό ρυθμό. Στους τελευταίους, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν σημαντικά χαμηλότερος ( $p < 0.001$ ) την έβδομη μέρα ( $6083 \pm 1335$ ) συγκρινόμενος με τις τιμές εισόδου προ της ανάταξης ( $6648 \pm 1395$ ). Επιπρόσθετα, οι αρχικές τιμές των φλεγμονωδών δεικτών δεν διέφεραν ανάμεσα στις δύο ομάδες (Πίνακας 8). Τέλος, δεν βρέθηκε καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στη διάμετρο του αριστερού κόλπου και στους φλεγμονώδεις δείκτες που προαναφέρθηκαν (334).

### 13.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, προσδιορίσαμε μερικούς φλεγμονώδεις δείκτες πριν και μετά από επιτυχή ηλεκτρική καρδιοανάταξη σε 30 ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ (334). Σκοπός μας ήταν να διερευνήσουμε τις μεταβολές αυτών στην πρώιμη περίοδο



μετά την ανάταξη και να εξετάσουμε τη δυνητική σχέση τους με τη συχνότητα πρώιμων υποτροπών. Δείξαμε μια σημαντική αύξηση στα επίπεδα ινωδογόνου στους ασθενείς που υποτροπίασαν σε ΚΜ, ενώ αυτά παρέμειναν σταθερά στους ασθενείς που διατήρησαν φλεβοκομβικό ρυθμό (334). Επιπλέον, στην τελευταία ομάδα, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ελαττώθηκε σημαντικά την τελευταία μέρα σε σύγκριση με τις τιμές προ-ανάταξης ενώ μια παρόμοια τάση φάνηκε και για τη CRP (334).

Οι Frustaci και συν. ήταν οι πρώτοι που έδειξαν φλεγμονώδεις αλλοιώσεις σε κολπικούς ιστούς ασθενών με συχνά επεισόδια παροξυσμικής ΚΜ (233). Σε αυτή τη μελέτη δείκτου-ελέγχου (case-control), οι κολπικές βιοψίες των ασθενών με μονήρη ΚΜ ήταν συμβατές ιστολογικά με μυοκαρδίτιδα στο 66% των περιπτώσεων ενώ στις υπόλοιπες υπήρχαν στοιχεία μη-φλεγμονώδους εντοπισμένης καρδιομυοπάθειας και περιοχικής ίνωσης. Επιπλέον, οι Bruins και συν. έχουν δείξει ότι υπάρχει χρονική συσχέτιση της αύξησης των φλεγμονωδών δεικτών μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και της έναρξης των μετεγχειρητικών αρρυθμιών, προτείνοντας παθοφυσιολογική σύνδεση μεταξύ φλεγμονής και ΚΜ (258). Αυτή η υπόθεση στηρίχθηκε περαιτέρω από μια πρόσφατη μελέτη που αποκάλυψε ισχυρή σχέση της αύξησης των λευκών αιμοσφαιρίων και της εμφάνισης ΚΜ μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (263). Πρόσφατα, αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν διερευνήσει και επιβεβαιώσει την, ανεξάρτητη από άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, σχέση μεταξύ ΚΜ και φλεγμονής μελετώντας κυρίως τα επίπεδα CRP (69,70,266,267,269). Αυξημένα επίπεδα CRP έχουν βρεθεί αρκετά πρώιμα (ακόμη και τις πρώτες 24 ώρες) μετά την έναρξη της ΚΜ υποδηλώνοντας ότι η φλεγμονή πιθανόν διευκολύνει την διαίωση της αρρυθμίας (266). Ο παθογενετικός ρόλος της φλεγμονής στην ΚΜ υποστηρίζεται περαιτέρω από δύο πρόσφατες μεγάλες προοπτικές μελέτες που συμπέραναν ότι τα αυξημένα επίπεδα CRP προβλέπουν ανεξάρτητα τους ασθενείς που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για μελλοντική ανάπτυξη της αρρυθμίας (69,70). Ενδιαφέρουσα είναι και μια εργασία που έγινε σε γενικό πληθυσμό και έδειξε ότι ο συνδυασμός υψηλών επιπέδων CRP και μικροαλβουμινουρίας υποδηλώνει τετραπλασιασμό του κινδύνου για ανάπτυξη ΚΜ (269). Επιπλέον, έχει δεχθεί ότι τα επίπεδα της CRP αντιπροσωπεύουν προγνωστικό δείκτη για την επιτυχία της καρδιοανάταξης τόσο στην παροξυσμική (267) όσο και στην εμμένουσα (268) ΚΜ. Με άλλα λόγια, ασθενείς με υψηλά επίπεδα CRP έχουν σχετικά μειωμένες πιθανότητες για αποκατάσταση του



φλεβοκομβικού ρυθμού. Επίσης, οι Conway και συν. σε μια αναδρομική μελέτη 77 ασθενών με μόνιμη ΚΜ πρότειναν ότι η φλεγμονή μπορεί να προβλέψει μια φτωχή πρόγνωση όσον αφορά τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή το θάνατο (282).

Μια κριτική ανάλυση των προηγούμενων μελετών δείχνει ότι η φλεγμονή πιθανόν έχει παθογενετικό ρόλο στην ΚΜ αλλά ίσως αποτελεί και απόρροια του «φορτίου» της αρρυθμίας. Σίγουρα όμως χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινισθεί αν η φλεγμονή αποτελεί αίτιο ή/και αποτέλεσμα στη συγκεκριμένη περίπτωση. Παρόλο που φαίνεται λογικό να υποθέσει κανείς ότι η σχετιζόμενη με την ΚΜ φλεγμονή θα μπορούσε σταδιακά να υποχωρήσει μετά από επιτυχή καρδιοανάταξη, αυτό το θέμα δεν είχε προηγουμένως διερευνηθεί. Στη μελέτη μας δείξαμε μια ελάττωση στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και μια τάση προς μειωμένες τιμές CRP στους ασθενείς που παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό 1 εβδομάδα μετά την ανάταξη. Τα λευκά αιμοσφαίρια πιθανόν αντιπροσωπεύουν έναν δείκτη φλεγμονής που υποστρέφει πιο γρήγορα σε σύγκριση με τα επίπεδα της CRP μετά την υποστροφή της φλεγμονώδους διεργασίας (325). Λαμβάνοντας υπόψη ότι στη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά την ανάταξη λαμβάνει χώρα η αντίστροφη ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση, φαίνεται λογικό ότι οι μεταβολές στους φλεγμονώδεις δείκτες συνοδεύουν αυτή τη διαδικασία. Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα του ινωδογόνου διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών που υποτροπίασαν σε ΚΜ και αυτών που παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν προηγούμενα ευρήματα των Li-Saw-Hee και συνεργατών που έδειξαν σταθερά επίπεδα ινωδογόνου σε ασθενείς που διατήρησαν φλεβοκομβικό ρυθμό μετά την ηλεκτρική ανάταξη εμμένουσας ΚΜ (332). Στο πρώτο πρωτόκολλο εκτιμήσαμε το ρόλο της βιταμίνης C στη συχνότητα πρώιμων υποτροπών και στη μεταβολή απλών φλεγμονωδών δεικτών μετά από ηλεκτρική ανάταξη εμμένουσας ΚΜ (326). Η βιταμίνη C ελάττωσε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα ινωδογόνου και τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής. Τα αποτελέσματα και των δύο πρωτοκόλλων ενισχύουν το δυνητικό ρόλο των αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών παρεμβάσεων στη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από ανάταξη εμμένουσας ΚΜ.

#### 13.4.1. Περιορισμοί της Μελέτης



Καταρχήν, ο αριθμός των ασθενών που στρατολογήθηκαν στη μελέτη είναι μικρός. Επίσης, δεν μπορεί να αποκλειστεί η εμφάνιση βραχέων ασυμπτωματικών επεισοδίων ΚΜ σε ασθενείς που παρέμεναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό στο τέλος της εβδομαδιαίας παρακολούθησης. Παρόλο που τα φάρμακα που χορηγήθηκαν για τον έλεγχο της συχνότητας διακόπηκαν πριν την ανάταξη, δεν μπορούν να αποκλειστούν μικρές υπολειπόμενες επιδράσεις. Τέλος, η αμιωδαρόνη (318), τα φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (306) και οι στατίνες (290,291) πιθανόν επιδρούν ευνοϊκά στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση, αν και δεν υπήρχαν στατιστικές διαφορές στον αριθμό των ασθενών από κάθε ομάδα που ελάμβανε αυτά τα φάρμακα. Τέλος, εξαιτίας της βραχείας διάρκειας παρακολούθησης, τα αποτελέσματά μας μπορούν να έχουν αντίκρισμα μόνο για την πρώιμη μετά την ανάταξη περίοδο. Πάντως, παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς θεωρούμε ότι τα αυστηρά κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού που χρησιμοποιήσαμε καθώς και ο γενικός σχεδιασμός της μελέτης, παρέχουν ένα αποδεκτό επίπεδο αξιοπιστίας.

### 13.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι η μεταβολή των φλεγμονωδών δεικτών μετά από ηλεκτρική ανάταξη εμμένουσας ΚΜ ενδεχομένως έχει προγνωστικές επιπτώσεις όσον αφορά τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού (334). Επιπλέον, η διαδοχική μέτρηση απλών δεικτών φλεγμονής θα μπορούσε να είναι κλινικά χρήσιμη για την παρακολούθηση και εκτίμηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων φαρμακευτικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με ΚΜ. Το αν οι αντιφλεγμονώδεις παρεμβάσεις έχουν θεραπευτικό ρόλο στην ΚΜ αναμένεται να διευκρινισθεί οριστικά στο εγγύς μέλλον. Αναμφισβήτητα, χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για να καθοριστεί επακριβώς ο ρόλος της φλεγμονής σε αυτή την αρρυθμία, καθώς και η ακριβής χρονική διακύμανση των φλεγμονωδών δεικτών. Τέλος, η ανάδειξη του καταλληλότερου δείκτη φλεγμονής για αυτή την περίπτωση αποτελεί αντικείμενο μελλοντικών ερευνών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14. ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

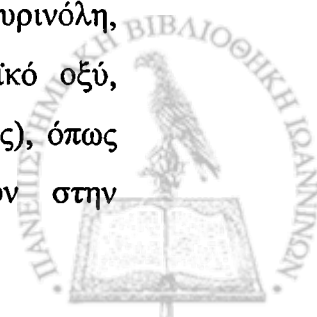


Αρκετά θέματα που αφορούν το ρόλο της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress στην ΚΜ παραμένουν αδιευκρίνιστα. Πρώτα από όλα δεν είναι ακόμη σαφές το αν οι φλεγμονώδεις και οξειδωτικές διεργασίες αποτελούν πρωτογενές παθογενετικό γεγονός ή είναι αποτέλεσμα της ΚΜ. Απ'ότι δείχνουν οι μέχρι τώρα μελέτες ο πρωτογενής παθογενετικός ρόλος δεν είναι αμελητέος, γι'αυτό και το πιθανότερο είναι οι παραπάνω οντότητες να αλληλοτροφοδοτούνται οδηγώντας σε φαύλο κύκλο. Παρόλο που πρόσφατες εργασίες κατέδειξαν συγκεκριμένες πηγές δραστικών μορφών οξυγόνου, τα αντίστοιχα στοιχεία για την κολπική φλεγμονή είναι ελάχιστα. Επίσης, οι μοριακοί μηχανισμοί βλάβης στο κολπικό μυοκάρδιο δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί κάνοντας δυσχερή την εφαρμογή εκλεκτικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Όπως είναι γνωστό, οι περισσότεροι παράγοντες από αυτούς που έχουν μέχρι τώρα εξετασθεί για την αντιμετώπιση της κολπικής αναδιαμόρφωσης είναι μη-ειδικοί αφού εμφανίζουν ποικιλία επιδράσεων όπως ηλεκτροφυσιολογικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και άλλες.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες από τις προαναφερθείσες μελέτες σε ανθρώπους περιέλαβαν ασθενείς με χρόνια/μόνιμη ΚΜ και όχι με αρρυθμία μικρότερης διάρκειας. Επιπρόσθετα, καμιά μελέτη μέχρι στιγμής δεν έχει εξετάσει τα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού stress σε διάφορους τύπους ΚΜ ούτε τη διακύμανσή τους μετά από αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού ή μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις με αντιοξειδωτική δυναμική. Δεν είναι επίσης ακόμη γνωστό το αν η μείωση αυτών των δεικτών οξειδωτικού stress έχει προγνωστική αξία όσον αφορά τη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού.

Ένα άλλο αμφιλεγόμενο θέμα είναι η εμπλοκή διαφόρων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στις φλεγμονώδεις και οξειδωτικές διεργασίες της ΚΜ. Παρόλο που οξειδωτικές και οι φλεγμονώδεις βλάβες είναι διαπιστωμένες σε πειραματικά μοντέλα ζώων που δεν έχουν συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές νόσους, τα δεδομένα από ασθενείς με ΚΜ χωρίς συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου ή άλλες νόσους, δηλ. με μονήρη/ιδιοπαθή ΚΜ, είναι ελάχιστα.

Τέλος, μερικές σύγχρονες στρατηγικές για την αντιμετώπιση του οξειδωτικού stress στις καρδιαγγειακές νόσους δεν έχουν ακόμη δοκιμασθεί στην ΚΜ. Αυτές περιλαμβάνουν αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης όπως η αλλοπουρινόλη, ουσίες με θειλικές ομάδες όπως η Ν-ακετυλοκυστεΐνη και το α-λιποϊκό οξύ, εκλεκτικούς αναστολείς της NAD(P)H οξειδάσης (πειραματικοί παράγοντες), όπως και πειραματικές στρατηγικές μεταφοράς γονιδίων που αποσκοπούν στην



υπερέκφραση ενδογενών αντιοξειδωτικών ενζύμων (335,336). Πιστεύεται βέβαια ότι η καλύτερη αντιοξειδωτική προσέγγιση είναι ίσως αυτή που εμπλέκεται στα μονοπάτια γένεσης των δραστικών μορφών οξυγόνου (335,336). Ανάμεσα στους μέχρι σήμερα διαθέσιμους παράγοντες που βρίσκονται σε κλινική χρήση, οι στατίνες και οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης φαίνεται να έχουν προέχοντα ρόλο για αυτό το σκοπό (335,336,337).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15. ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα δύο πειραματικά πρωτόκολλα που παρουσιάστηκαν προκύπτουν σημαντικά στοιχεία που ενισχύουν περαιτέρω το ρόλο της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress στις κολπικές ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στην ΚΜ. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι πρώιμες υποτροπές μετά από ανάταξη εμμένουσας ΚΜ έχουν ως παθοφυσιολογική βάση την ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση των κόλπων γίνεται φανερό ότι η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress αποτελούν ένα ελκυστικό στόχο για θεραπευτικές παρεμβάσεις. Επίσης, φαίνεται με βάση την πρώτη εργασία μας ότι η ανάπτυξη προσεγγίσεων που στοχεύουν και στα δύο σκέλη (φλεγμονή και οξειδωτικό stress) είναι εφικτή και ελπιδοφόρα. Επιπλέον, τα ευρήματά μας ενισχύουν την θεωρία για αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονής και οξειδωτικού stress σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Τέλος, τα αποτελέσματα του δεύτερου πρωτοκόλλου παρέχουν ενδείξεις όχι μόνο για το ρόλο της φλεγμονής στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και τις πρώιμες υποτροπές αλλά και για ύπαρξη προγνωστικών δεικτών που θα προβλέπουν αυτές τις υποτροπές καθώς και για πιθανό κλινικό όφελος από τον κατάλληλο θεραπευτικό χειρισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης. Πιστεύουμε τέλος ότι οι μελέτες μας συμβάλλουν στην κατανόηση των μηχανισμών της διαίωσης της ΚΜ και στην ανάπτυξη μοντέρνων προσεγγίσεων που ενδέχεται να έχουν άμεσο αντίκτυπο στην αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο συχνή αρρυθμία που συναντάται στην κλινική πράξη ενώ έχει σημαντικές επιπτώσεις στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Η παθοφυσιολογία της ΚΜ είναι πολύπλοκη, αν και στις περισσότερες περιπτώσεις προκαλείται από πολλαπλά τυχαία κυματίδια επανεισόδου. Είναι γενικά γνωστό ότι η ανάπτυξη ΚΜ οδηγεί σε κυτταρικές και ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές των κόλπων που ευοδώνουν τη διατήρηση ΚΜ, μια διαδικασία γνωστή ως 'ηλεκτρική αναδιαμόρφωση'. Επιπρόσθετα, έχει δειχθεί ότι η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση συνεισφέρει στην υψηλή επίπτωση πρώιμων υποτροπών μετά από καρδιοανάταξη. Τα πρωτεύοντα χαρακτηριστικά αυτής της διαδικασίας είναι η βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου με αυξημένη διασπορά, η απώλεια της προσαρμογής στη συχνότητα και η ελάττωση της κολπικής αγωγιμότητας. Στο μοριακό επίπεδο, η συσσώρευση ασβεστίου στα μυοκύτταρα φαίνεται να πυροδοτεί ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές οδηγώντας σε ελάττωση της έντασης του ρεύματος ασβεστίου L-τύπου. Πρόσφατα, ο ρόλος της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress στη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης είναι υπό εντατική διερεύνηση. Φλεγμονώδεις δείκτες όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) έχουν βρεθεί αυξημένοι σε ασθενείς με ΚΜ. Τα επίπεδα CRP έχουν προγνωστική αξία όσον αφορά την επιτυχία της καρδιοανάταξης όσο και στη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού. Επιπρόσθετα, υψηλά επίπεδα CRP έχουν σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης ΚΜ. Από την άλλη μεριά, έχει δεχθεί ότι σε κόλπους ασθενών με ΚΜ υπάρχουν αυξημένες οξειδωτικές βλάβες συνεισφέροντας στην ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση. Μια πρόδρομη μελέτη αντιοξειδωτικής παρέμβασης έδειξε ωφέλιμες επιδράσεις της χορήγησης βιταμίνης C στην επίπτωση της μετεγχειρητικής ΚΜ. Πιστεύεται ότι μέρος των ανταρρυθμικών δράσεων οφείλεται σε αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές επιδράσεις.

Λαμβάνοντας υπόψη τα προηγούμενα δεδομένα, προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε περαιτέρω το ρόλο της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress στην κολπική αναδιαμόρφωση μελετώντας τα ποσοστά πρώιμης υποτροπής μετά από ηλεκτρική ανάταξη εμμένουσας ΚΜ καθώς και τη συνοδό μεταβολή απλών φλεγμονωδών δεικτών. Στην πρώτη υπομελέτη, εξετάσαμε επιπλέον το δυνητικό



όφελος της βιταμίνης C στη συχνότητα πρώιμων υποτροπών και στους δείκτες φλεγμονής καθώς και τη χρονική εμφάνιση των μεταβολών αυτών των δεικτών μετά από καρδιοανάταξη.

**Μέθοδοι και αποτελέσματα:** Στην πρώτη υπομελέτη, μελετήσαμε προοπτικά 44 ασθενείς μετά από επιτυχή ηλεκτρική ανάταξη εμμένουσας ΚΜ. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν καθιερωμένη φαρμακευτική αγωγή και τυχαιοποιήθηκαν με τρόπο 1 προς 1 είτε σε από του στόματος χορήγηση βιταμίνης C είτε σε μη-επιπρόσθετη θεραπεία. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 7 μέρες πραγματοποιώντας διαδοχικές μετρήσεις του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), και των επιπέδων CRP, ινωδογόνου, και φερριτίνης. Μία εβδομάδα μετά την επιτυχή καρδιοανάταξη, η ΚΜ υποτροπίασε στο 4.5% των ασθενών της ομάδας βιταμίνης C και σε 36.3% των ασθενών της ομάδας ελέγχου ( $p=0.024$ ). Σε σχέση με τις βασικές τιμές αναφοράς, οι φλεγμονώδεις δείκτες ελαττώθηκαν μετά την καρδιοανάταξη στους ασθενείς που έλαβαν βιταμίνη C, αλλά δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά στην ομάδα ελέγχου. Σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες βρέθηκε σε διαδοχικές μετρήσεις του αριθμού των WBC ( $F=5.86$ ,  $p=0.001$ ) και στα επίπεδα ινωδογόνου ( $F=4.10$ ,  $p=0.0084$ ). Στην ομάδα της βιταμίνης C, τα επίπεδα CRP ήταν χαμηλότερα την έβδομη μέρα ( $p<0.05$ ). Επίσης τα επίπεδα ινωδογόνου και CRP ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που υποτροπίασαν σε ΚΜ συγκριτικά με αυτούς που διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό ( $F=2.77$ ,  $p=0.044$  και  $F=3.51$ ,  $p=0.017$  αντίστοιχα).

Στη δεύτερη υπομελέτη, μελετήσαμε προοπτικά 30 αναταγμένους ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για 7 μέρες πραγματοποιώντας διαδοχικές μετρήσεις του αριθμού των WBC και των επιπέδων CRP και ινωδογόνου. Στο τέλος της παρακολούθησης η ΚΜ είχε υποτροπιάσει στο 30% των ασθενών. Σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες (υποτροπή, μη-υποτροπή) βρέθηκε στις διαδοχικές μετρήσεις του ινωδογόνου. Επιπρόσθετα, σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ βασικών και τιμών της 7<sup>ης</sup> μέρας στα WBC της ομάδας μη-υποτροπής. Όσον αφορά τη CRP δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά. Επιπλέον, δε βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στις βασικές τιμές των φλεγμονωδών δεικτών και στη συχνότητα πρώιμων υποτροπών.

**Συμπεράσματα:** Αυτά τα ευρήματα προτείνουν ότι η βιταμίνη C ελαττώνει τη συχνότητα πρώιμων υποτροπών μετά από καρδιοανάταξη εμμένουσας ΚΜ και χαλιναγωγεί τη συνοδό χαμηλού-επιπέδου φλεγμονή. Επίσης δείχνουν ότι θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στη φλεγμονή και στο οξειδωτικό stress

πιθανόν ασκούν ευνοϊκές επιδράσεις όσον αφορά τη διαίωνιση της ΚΜ. Επιπλέον, η μεταβολή των φλεγμονωδών δεικτών μετά την ανάταξη, φαίνεται να έχει προγνωστικές επιπτώσεις όσον αφορά τη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού. Συγκεντρωτικά, τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν το ρόλο της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress στην πρώιμη υποτροπή μετά από καρδιοανάταξη ΚΜ και κατ'επέκταση στις κολπικές ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που προκαλούνται από την ΚΜ. Πιστεύουμε επομένως, ότι η αξία αντιοξειδωτικών και/ή αντιφλεγμονωδών παρεμβάσεων στην κολπική αναδιαμόρφωση και στην υποτροπή ΚΜ αξίζει περαιτέρω διερεύνησης.

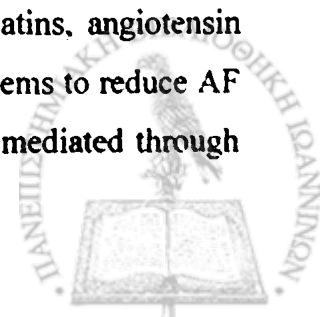


## STUDY OF THE ELECTROPHYSIOLOGICAL ALTERATIONS OF ATRIAL MYOCARDIUM IN ATRIAL FIBRILLATION

PANAGIOTIS KORANTZOPOULOS, MD

### ABSTRACT

**Background:** Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia encountered in clinical practice while it has a significant impact on morbidity and mortality. The pathophysiology of AF is complex, but in most cases it may be caused by multiple random re-entering wavelets. As generally known, the development of AF leads to cellular and electrophysiological changes in the atria that tend to sustain AF, a process known as 'electrical remodeling'. In addition, it has been demonstrated that electrical remodeling contributes to the high incidence of early recurrence of AF after cardioversion. The principal characteristics of this process are the shortening of the refractory period with increased dispersion, the loss of rate adaptation, and the reduction of atrial conductivity. On the molecular level, calcium accumulation in myocytes seems to trigger electrophysiological changes leading to reduction in the intensity of L-type calcium current. Currently, the role of inflammation and oxidative stress on the remodeling process is under intensive investigation. Inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) have been found elevated in AF patients. Of note, CRP levels have predictive value with regard to cardioversion success as well as to sinus rhythm maintenance. In addition, high CRP levels have associated with increased risk for developing future AF, as well as with increased thromboembolic risk in patients who already have AF. On the other hand, it has been shown that increased oxidative damage occurs in the atria of AF patients contributing to electrophysiological remodeling. Interestingly, a preliminary antioxidant intervention study showed beneficial effects of vitamin C administration on the incidence of postoperative AF. Furthermore, treatment with glucocorticoids, statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin II receptor blockers seems to reduce AF recurrence. It is believed that part of this anti-arrhythmic effect is mediated through anti-inflammatory and antioxidant effects.



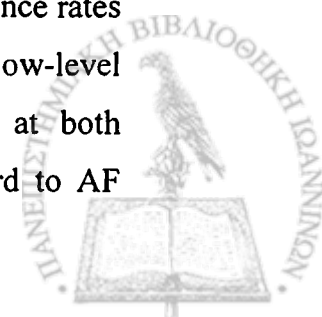


Taking into consideration the afore mentioned evidence we sought to further investigate the role of inflammation and oxidative stress on atrial electrical remodeling by studying the early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent AF as well as the accompanied variation of simple inflammatory indices. In the first substudy, we further examined the potential benefit of vitamin C on the early recurrence rates and on inflammatory indices, as well as the time course of changes of these indices post-cardioversion.

**Methods and Results:** In the first substudy, we prospectively studied 44 consecutive patients after successful electrical cardioversion of persistent AF. All patients received standard treatment, and were randomised in one to one fashion to either oral vitamin C administration or no additional therapy. We followed-up the patients for 7 days performing successive measurements of white blood cell (WBC) count, CRP, fibrinogen, and ferritin levels. One week after successful cardioversion, AF recurred in 4.5% of patients in the vitamin C group and in 36.3% of patients in the control group ( $p=0.024$ ). Compared to baseline values, inflammatory indices decreased after cardioversion in patients receiving vitamin C, but did not change significantly in the control group. A significant variance was found in the serial measurements of WBC counts ( $F=5.86$ ,  $p=0.001$ ) and of fibrinogen levels ( $F=4.10$ ,  $p=0.0084$ ) in the two groups. In the vitamin C group CRP levels were lower on the seventh day ( $p<0.05$ ). CRP and fibrinogen levels were higher in patients who relapsed into AF compared to patients who maintained sinus rhythm ( $F=2.77$ ,  $p=0.044$ , and  $F=3.51$ ,  $p=0.017$  respectively).

In the second substudy, we prospectively studied 30 cardioverted patients who followed-up for 7 days performing successive measurements of WBC count, CRP, and fibrinogen levels. At the end of follow-up AF had recurred in 30% of patients. A significant variance was found in the serial measurements of fibrinogen in the two groups (non-relapse and relapse). In addition, a significant variance was found in the non-relapse group for values of WBC count at baseline and those at 7<sup>th</sup> day. Regarding CRP values no significant variance was found. Moreover, no relation was found between baseline values of inflammatory indexes and early recurrence rates.

**Conclusions:** These findings suggest that vitamin C reduces the early recurrence rates after cardioversion of persistent AF and attenuates the associated low-level inflammation. They also indicate that therapeutic approaches targeting at both inflammation and oxidative stress may exert favourable effects with regard to AF

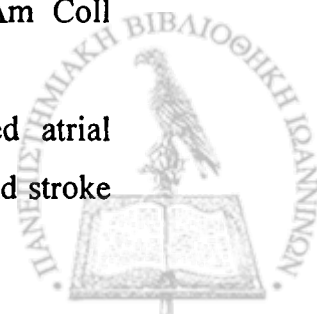


perpetuation. Moreover, the variation of inflammatory indexes post-cardioversion seems to have prognostic implications with regard to sinus rhythm maintenance. Collectively, our results support the role of inflammation and oxidative stress in early recurrence after cardioversion of AF and, in extension, in the atrial electrophysiological changes provoked by AF. We therefore believe that the value of antioxidant and/or anti-inflammatory interventions in atrial remodeling and AF recurrences merits further evaluation.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1067-78.
2. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 2002;359:593-603.
3. Silverman M. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis, and Einthoven. *Am J Cardiol* 1994;73:384-9.
4. Hanon S, Shapiro M, Schweitzer P. A troubled beginning: evolving concepts of an old arrhythmia. *J Electrocardiol* 2005;38:213-7.
5. Wells JL, Karp RB, Kouchoukos NT, et al. Characterization of atrial fibrillation in man: studies following open heart surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 1978;1:426-38.
6. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665-80.
7. Levy S, Novella P, Ricard P, et al. Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:69-74.
8. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):18N-28N.
9. Saksena S. Classifications and practice guidelines in atrial fibrillation. A changing landscape. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;8:5-8.
10. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852-1923.
11. Levy S, Camm A. J, Saksena S, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation. A collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace* 2003;5:119-22.
12. Chugh SS, Blackshear JL, Shen W-K, Hammil SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371-8.
13. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke



- prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
14. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
  15. Goudevenos JA, Vakalis JN, Giogiakas V, et al. An epidemiological study of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation in northwest Greece. *Europace* 1999;1:226-33.
  16. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.
  17. Blackshear JL, Kopecky SL, Litin SC, Safford RE, Hammil SC. Management of atrial fibrillation in adults: prevention of thromboembolism and symptomatic treatment. *Mayo Clinic Proc* 1996;71:150-60.
  18. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89:224-7.
  19. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47-52.
  20. Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:657-63.
  21. Strickberger SA, Ip J, Saksena S, et al. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm* 2005;2:125-31.
  22. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-6.
  23. Gersh BJ, Tsang TSM, Barnes ME, Seward JB. The changing epidemiology of non-valvular atrial fibrillation: the role of novel risk factors. *Eur Heart J Suppl* 2005;7:C5-C11.
  24. Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:7-14.



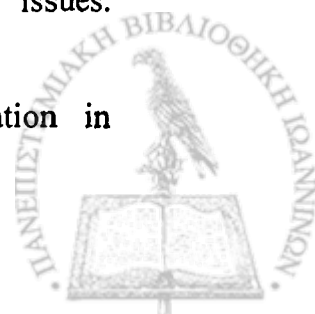
25. Braunwald E. Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
26. Tsang TSM, Gersh BJ. Atrial fibrillation: an old disease, a new epidemic. *Am J Med* 2002;113:432-5.
27. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:131R-138R.
28. Conway DSG, Lip GYH. Ethnicity in relation to atrial fibrillation and stroke (the West Birmingham Stroke Project). *Am J Cardiol* 2003;92:1476-9.
29. Viskin S, Golovner M, Malov N, et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1999;20:1429-34.
30. Frost L, Johnsen SP, Husted S, et al. Seasonal variation in hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation: A population-based study. *Epidemiology* 2002;13:211-5.
31. Murphy NF, Stewart S, MacIntyre K, et al. Seasonal variation in morbidity and mortality related to atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2004;97:283-8.
32. Kountouris E, Korantzopoulos P, Dimitroula V, et al. Is there a seasonal variation in hospital admissions for acute-onset atrial fibrillation? *Cardiology* 2005;103:79-80.
33. Gersh BJ, Solomon A. Lone atrial fibrillation: epidemiology and natural history. *Am Heart J* 1999;137:592-5.
34. Patton KK, Zacks ES, Chang JY, et al. Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:630-8.
35. Kerr C, Boone J, Conolly S, et al. Follow-up of atrial fibrillation – the initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 1996;17:Suppl C:48-51.
36. Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, et al. Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:387-90.
37. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-7.
38. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Stroke* 1996;27:1760-4.



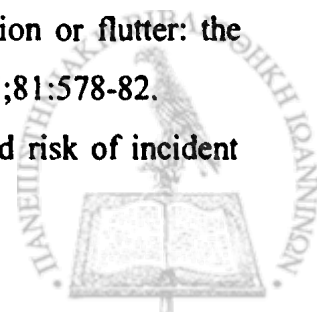
39. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Heart Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
40. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, et al. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340-4.
41. Frost L, Engholm G, Johnsen S, et al. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001;161:272-6.
42. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316-21.
43. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
44. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley Study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
45. Vidaillet H, Granada JF, Chyou P, et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med* 2002;113:365-70.
46. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, et al. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (the Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;94:889-94.
47. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303-9.
48. Savelieva I, Paquette M, Dorian P, et al. Quality of life in patients with silent atrial fibrillation. *Heart* 2001;85:216-7.
49. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation* 2001;103:2365-70.
50. Hnatkova K, Waktare JEP, Murgatroyd FD, et al. Age and gender influences on rate and duration of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2455-8.



51. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *Circulation* 1999;99:3028-35.
52. Kato T, Yamashita T, Sagara K. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation – observations from a 14-year follow-up study. *Circ J* 2004;68:568-72.
53. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149:489-96.
54. Al-Khatib SM, Wilkinson WE, Sanders LL, et al. Observations on the transition from intermittent to permanent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2000;140:142-5.
55. Lehto M, Kala R. Persistent atrial fibrillation: a population based study of patients with their first cardioversion. *Int J Cardiol* 2003;92:145-50.
56. Lie JT, Falk RH, James TN. Cardiac anatomy and pathologic correlates of atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, eds. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997;pp. 23-52.
57. Podrid PJ. Etiology and pathogenesis of atrial fibrillation. In: Kowey P, Nacarelli GV. *Atrial Fibrillation*. 1st Edition. New York: Marcel Dekker 2005;27-60.
58. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiology of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-22.
59. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol* 1988;61:714-7.
60. Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol* 2003;91:9-14.
61. Korantzopoulos P, Kolettis T, Goudevenos J. Atrial fibrillation in hypertension: an established association with several unresolved issues. *Cardiology* 2003;100:105-6.
62. Verdecchia P, Reboldi G, Gattabigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41:218-23.

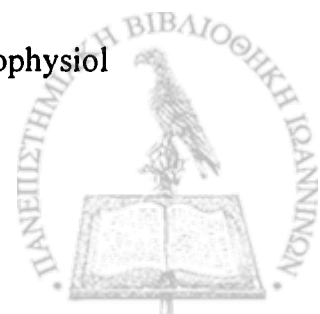


63. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:399-405.
64. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D-8D.
65. Benjamin EL, Levy D, Vairi SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-44.
66. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-7.
67. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-94.
68. Auer J, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838-42.
69. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-10.
70. Anderson JL, Maycock CA, Lappe DL, et al. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1255-9.
71. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring study. *Circulation* 2004;109:1267-71.
72. Hansson A, Madsen-Hardig B, Olsson SB. Arrhythmia-provoking factors and symptoms at the onset of paroxysmal atrial fibrillation: A study based on interviews with 100 patients seeking hospital assistance. *BMC Cardiovasc Disord* 2004;4:13.
73. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004;93:710-3.
74. Frost L, Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:1993-8.
75. Frost L, Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:578-82.
76. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368-73.





77. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Goudevenos JA. The anti-inflammatory and antioxidant effects of long-chain n-3 fatty acids or oil-rich fish may favorably affect atrial remodeling in atrial fibrillation. *Med Hypotheses* 2005;64:1245-6.
78. Frost L, Vestergaard P. N-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:50-4.
79. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
80. Coromilas J. Obesity and atrial fibrillation. Is one epidemic feeding the other? *JAMA* 292:2519-20.
81. Korantzopoulos P, Kolettis TM. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:1974.
82. Frost LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489-95.
83. Ostgren CJ, Merlo J, Rastam L, Lindbland U, for Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diab Obes Metab* 2004;6:367-74.
84. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105:315-8.
85. Lip GYH, Varughese GI. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: perspectives on epidemiological and pathophysiological links. *Int J Cardiol* 2005;105:319-21.
86. Korantzopoulos P, Kokkoris S, Papaioannides D. The association of metabolic syndrome with atrial fibrillation: An emerging epidemiological and pathophysiological hypothesis. *Cardiology* 2005;104:148-9.
87. Wiesfeld ACP, Hemels MEW, Van Tintelen PJ, et al. Genetic aspects of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005;67:414-8.
88. Brugada R, Tapscott T, Czermuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-11.
89. Brugada R. Is atrial fibrillation a genetic disease? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:553-6.



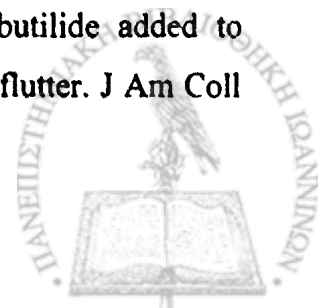
90. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851-5.
91. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2185-92.
92. Varizi SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724-30.
93. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1665 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001;76:467-75.
94. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792-7.
95. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed non-valvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636-44.
96. Vasan RS, Larson MG, Levy D, et al. Doppler transmitral flow indexes and risk of atrial fibrillation (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2003;91:1079-83.
97. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Goudevenos JA, Siogas K. Errors and pitfalls in the non-invasive management of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2005;104:125-130.
98. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-66.
99. Blaauw Y, Van Gelder IC, Crijns HJGM. Treatment of atrial fibrillation. *Heart* 2002;88:432-37.
100. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, Yu H, Guertin MC, Tardif JC. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated



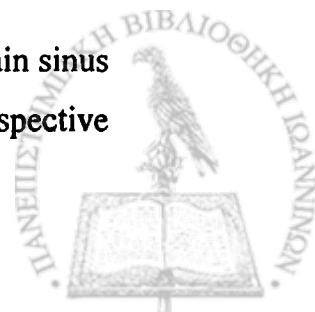
- with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:159-64.
101. Naccarelli GV, Hynes BJ, Wolbrette DL, et al. Atrial fibrillation in heart failure: prognostic significance and management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(12 Suppl):S281-6.
102. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003;139:1018-33.
103. Lip GY, Hee FL. Paroxysmal atrial fibrillation. *QJM* 2001;94:665-78.
104. Kaufman ES, Waldo AL. The impact of asymptomatic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:53-4.
105. Kowey PR, Yan GX, Dimino TL, Kocovic DZ. Overview of the management of atrial fibrillation: what is the current state of the art? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(12 Suppl):S275-80.
106. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003;139:1009-17.
107. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J for the PIAF Investigators. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): A randomized trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
108. Brignole M, Menozzi C, Gasparini M et al, for the PAF 2 Investigators. An evaluation of the strategy of maintenance of sinus rhythm by antiarrhythmic drug therapy after ablation and pacing therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:892-900.
109. Carlsson JJ, Miketic S, Windeler JJ et al, for the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation: The Strategies of Treatment. of Atrial Fibrillation (STAF) Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-96.
110. The AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.



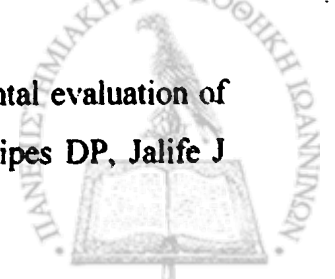
111. van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al, for the RACE investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
112. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: The results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476-86.
113. Scheinman MM. Atrial fibrillation therapy: rate versus rhythm control. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1175-7.
114. Chung MK. Randomized trials of rate vs rhythm control for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:45-53.
115. Waldo AL. Should we control rate or rhythm in atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1122-3.
116. Mittal S, Stein KM, Markowitz SM, et al. An update on electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:285-9.
117. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;89:239-48.
118. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:542-7.
119. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003;91(suppl):15D-26D.
120. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis FI, et al. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:966-71.
121. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, et al. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:58-61.
122. Chiladakis JA, Kalogeropoulos A, Patsouras N, et al. Ibutilide added to propafenone for the conversion of atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:859-63.



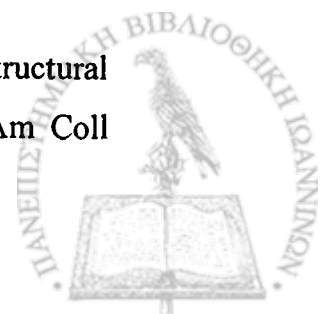
123. Hongo RH, Themistoklakis S, Raviele A, et al. Use of ibutilide in cardioversion of patients with atrial fibrillation or atrial flutter treated with class IC agents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:864-8.
124. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Papathanasiou A, et al. Propafenone added to ibutilide increases conversion rates of persistent atrial fibrillation. *Heart* 2006;Epub ahead of print.
125. Kirchhof P, Borggrefe M, Breithardt G. Effect of electrode position on the outcome of cardioversion. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:292-6.
126. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849-54.
127. Sung RJ. Facilitating electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation by antiarrhythmic drugs: update on clinical trial results. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:300-3.
128. Jordaens L, Trouerbach J, Calle P, et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;18:643-8.
129. Kowey PR, Yan GX παραπάνω, Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-20.
130. Khan IA. Atrial stunning: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2003;92:113-28.
131. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.
132. Kochiadakis GE, Marketou ME, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone, sotalol, or propafenone in atrial fibrillation: which is preferred to maintain normal sinus rhythm? *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1883-7.
133. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997;79:418-23.
134. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-6.



135. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-lasting persistent atrial fibrillation: results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090-8.
136. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-31.
137. Roden DM. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* 1994;331:785-91.
138. Bjerregaard P, Bailey WB, Robinson SE. Rate control in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;93:329-32.
139. Wattanasuwan N, Khan IA, Mehta NJ, et al. Acute ventricular rate control in atrial fibrillation: IV combination of diltiazem and digoxin vs. IV diltiazem alone. *Chest* 2001;119:502-6.
140. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594-8.
141. Garrey WE. Auricular fibrillation. *Physiol Rev* 1924;4:215-50.
142. Mines GR. On circulating excitations in heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Proc Trans R Soc Can* 1914;8:43-53.
143. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962;140:183-8.
144. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-220.
145. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. The 'leading circle' concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977;41:9-18.
146. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988;62:395-410.
147. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, et al. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J



- (eds): Cardiac electrophysiology and arrhythmia. New York, Grune & Stratton, 1985, pp. 265-75.
148. Konings KT, Kirchoff CJ, Smeets JLRM, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665-80.
  149. Wang J, Bourne GW, Wang Z, et al. Comparative mechanisms of antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation. The importance of use-dependent effects on refractoriness. *Circulation* 1993;88:1030-44.
  150. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:2-14.
  151. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
  152. Bennett MA, Pentecost BL. The pattern of onset and spontaneous cessation of atrial fibrillation in man. *Circulation* 1970;41:981-8.
  153. Lammers WJ, Schalij MJ, Kirchhof CJ, Allessie MA. Quantification of spatial inhomogeneity in conduction and initiation of reentrant atrial arrhythmias. *Am J Physiol* 1990;259:H1254-H1263.
  154. Wang J, Liu L, Feng J, Nattel S. Regional and functional factors determining the induction and maintenance of atrial fibrillation in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996;271:H148-H158.
  155. Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 1998;98:2202-9.
  156. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.
  157. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
  158. Nattel S. Therapeutic implications of atrial fibrillation mechanisms: can mechanistic insights be used to improve AF management? *Cardiovasc Res* 2002;54:347-60.
  159. Kim DT, Lai AC, Hwang C et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1324-7.



160. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;102:67-74.
161. Saksena S, Shankar A, Prakash A, Krol RB. Catheter mapping of spontaneous and induced atrial fibrillation in man. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4(Suppl 1):21-8.
162. Derakhchan K, Li D, Courtemanche M, et al. Method for simultaneous epicardial and endocardial mapping of in vivo canine heart: application to atrial conduction properties and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:548-55.
163. Katritsis D, Iliodromitis E, Fragakis N, et al. Ablation therapy of type I atrial flutter may eradicate paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;78:345-7.
164. Liu TY, Tai CT, Chen SA. Treatment of atrial fibrillation by catheter ablation of conduction gaps in the crista terminalis and cavotricuspid isthmus of the right atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1044-6.
165. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;90:194-9.
166. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, et al. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res* 1992;71:1254-67.
167. Beaumont J, Davidenko N, Davidenko JM, Jalife J. Spiral waves in two-dimensional models of ventricular muscle: formation of stationary core. *Biophys J* 1998;75:1-14.
168. Athill CA, Ikeda T, Kim YH, et al. Transmembrane potential properties at the core of functional reentrant wave fronts in isolated canine right atria. *Circulation* 1998;98:1556-67.
169. Wijffels MCEF, Dorland R, Mast F, Allesie MA. Widening of the excitable gap during pharmacological cardioversion of atrial fibrillation in the goat. Effects of cibenzoline, hydroquinidine, flecainide, and sotalol. *Circulation* 2000;102:260-7.





170. Kneller J, Kalifa J, Zou R, et al. Mechanisms of atrial fibrillation termination by pure sodium channel blockade in an ionically-realistic mathematical model. *Circ Res* 2005;96:e35-47.
171. Allessie MA, Boyden PA, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-77.
172. Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJJM, Rivard L. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:9-28.
173. Hobbs WJ, Van Gelder IC, Fitzpatrick AP, et al. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:866-70.
174. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, et al. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-95.
175. Nattel S. The pathophysiology of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2001;5:162-5.
176. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-8.
177. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;42:298-308.
178. Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious cycle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1378-93.
179. Franz MR. Current status of monophasic action potential recording: theories, measurements and interpretations. *Cardiovasc Res* 1999;41:25-40.
180. Hertervig EJ, Yuan S, Carlson J, et al. Evidence for electrical remodeling of the atrial myocardium in patients with atrial fibrillation. A study using the monophasic action potential recording technique. *Clin Physiol Func Im* 2002;22:8-12.
181. Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S. Tachycardia-induced changes in Na<sup>+</sup> current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;81:1045-52.



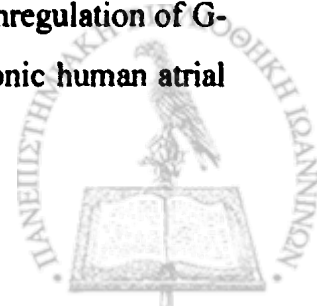
182. Yue L, Feng J, Gspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;81:512-25.
183. Van Wagoner DR, Pond AL, et al. Outward  $K^+$  current densities and  $Kv1.5$  expression are reduced in human atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;80:772-81.
184. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, et al. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;44:121-31.
185. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, et al. Atrial L-type  $Ca^{+2}$  currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428-36.
186. Pandozi C, Bianconi L, Villani M, et al. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:2860-5.
187. Brundel BJ, Van Gelder IC, Henning RH, et al. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:684-90.
188. Franz MR, Karasik PL, Li C, et al. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1785-92.
189. Yu W, Lee S, Tai CF, et al. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res* 1999;42:470-6.
190. Tse H, Lau C, Ayers GM. Heterogenous changes in electrophysiologic properties in the paroxysmal and chronically fibrillating human atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:125-35.
191. Kamalvand K, Tan K, Lloyd G, et al. Alterations in atrial electrophysiology associated with chronic atrial fibrillation in man. *Eur Heart J* 1999;20:888-95.
192. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJJM, Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13:181-93.
193. Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. *Electrophysiological remodeling. Circulation* 1996;94:2953-60.
194. Elvan A, Zipes DP. Pacing induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. *Circulation* 1996;94:2953-60.



195. Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K, et al. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation* 1991;84:1662-8.
196. Van der Velden HMW, Van der Zee L, Wijffels MC, et al. Atrial fibrillation in the goat induces changes in monophasic action potential and mRNA expression of ion channels involved in repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1262-9.
197. Dobrev D, Ravens U. Remodeling of cardiomyocyte ion channels in human atrial fibrillation. *Bas Res Cardiol* 2003;98:137-48.
198. Skasa M, Jungling E, Picht E, Schondube F, Luckhoff A. L-type calcium currents in atrial myocytes from patients with persistent and non-persistent atrial fibrillation. *Bas Res Cardiol* 2001;96:151-9.
199. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2001;52:226-35.
200. Yu WC, Chen SA, Lee SH, et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1998;97:2331-7.
201. Daud EG, Knight BP, Weiss R, et al. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 1997;96:1542-50.
202. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol* 1998;275:H301-21.
203. Ramirez RJ, Nattel S, Courtemanche M. Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors and electrical remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H1767-82.
204. Kneller J, Sun H, Leblanc N, et al. Remodeling of  $Ca^{+2}$ -handling by atrial tachycardia: evidence for a role in loss of rate adaptation. *Cardiovasc Res* 2002;54:416-26.
205. Sun H, Chartier D, Leblanc N, et al. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2001;49:751-61.



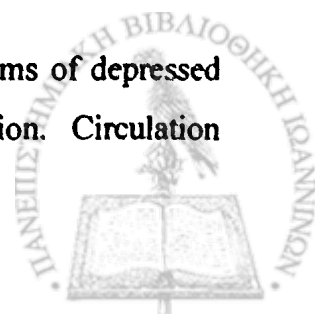
206. Vitadello M, Ausma J, Borgers M, et al. Increased myocardial GRP94 amounts during sustained atrial fibrillation: a protective response? *Circulation* 2001;103:2201-6.
207. Goette A, Arndt M, Rocken C, et al. Calpains and cytokines in fibrillating human atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H264-H272.
208. Brundel BJ, Ausma J, Van Gelder IC, et al. Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:380-9.
209. Van Wagoner DR. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1572-5.
210. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:174-80.
211. Van Gelder IC, Brundel BJJM, Henning RH, et al. Alterations in gene expression of proteins involved in the calcium handling in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:522-60.
212. Jayachandran JV, Winkle W, Sih HJ, et al. Chronic atrial fibrillation from rapid atrial pacing is associated with reduced atrial blood flow: a positron emission tomography study. *Circulation* 1998;98:1-209.
213. Jayachandran JV, Zipes DP, Weksler J, et al. Role of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in short-term atrial electrophysiological remodeling. *Circulation* 2000;101:1861-6.
214. Levi AJ, Dalton GR, Hancox JC, et al. Role of intracellular sodium overload in the genesis of cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:700-21.
215. Grammer JB, Zeng X, Bosch RF, et al. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup>-channel,  $\beta$ -adrenoceptor, and 5-hydroxytryptamine type 4 receptor mRNAs in human atrial fibrillation. *Bas Res Cardiol* 2001;96:82-90.
216. Brundel BJJM, Van Gelder IC, Henning RH, et al. Alterations in potassium channel gene expression in atria of patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:926-32.
217. Dobrev D, Graf E, Wettwer E, et al. Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K<sup>+</sup> current (IK, Ach) in chronic human atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2551-7.



218. Pandozi C, Santini M. Update on atrial remodeling owing to rate. Does atrial fibrillation always 'beget' atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2001;22:541-53.
219. Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, et al. Tachycardia-induced changes in  $\text{Na}^+$  current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;81:1045-52.
220. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, et al. Electrical remodeling of the atria associated with paroxysmal and chronic atrial flutter. *Circulation* 2000;102:1807-13.
221. Sueda S, Fukuda H, Watanabe K, et al. Clinical characteristics and possible mechanism of paroxysmal atrial fibrillation induced by intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol* 2001;88:570-3.
222. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation* 1999;94:2968-74.
223. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, et al. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997;96:3710-20.
224. Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, et al. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:507-12.
225. White CW, Kerber RE, Weiss HR, et al. The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships. *Circ Res* 1982;51:205-15.
226. Ausma J, Coumans WA, Duimel H, et al. Atrial high energy phosphate content and mitochondrial enzyme activity during chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2000;47:788-96.
227. Logan WF, Rowlands DJ, Howitt G, et al. Left atrial activity following cardioversion. *Lancet* 1965;10:471-3.
228. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1535-40.
229. Khan IA. Atrial stunning: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2003;92:113-28.



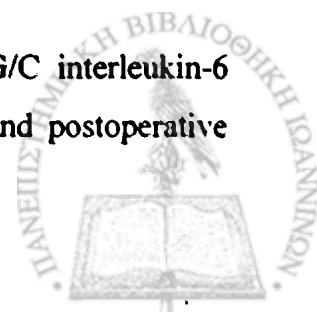
230. Schotten U, Duytschaever M, Ausma J, et al. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand by hand. *Circulation* 2003;107:1433-9.
231. Elvan A, Huang XD, Pressler ML, et al. Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation* 1997;96:1675-85.
232. Dispersyn GD, Ausma J, Thone F, et al. Cardiomyocyte remodeling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis. *Cardiovasc Res* 1999;43:947-57.
233. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.
234. Wouters L, Liu GS, Flameng W, et al. Structural remodeling of atrial myocardium in patients with cardiac valve disease and atrial fibrillation. *Exp Clin Cardiol* 2001;5:158-63.
235. Thijssen VLJL, Ausma J, Borgers M. Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival. *Cardiovasc Res* 2001;52:14-24.
236. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1577-86.
237. Rabine ML, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983;52:188-99.
238. Kitzman DW, Edwards WD. Age-related changes in the anatomy of the normal human heart. *J Gerontol* 1990;45:M33-M39.
239. Berk BC. Angiotensin II receptors and angiotensin II-stimulated signal transduction. *Heart Fail Rev* 1998;3:87-99.
240. Goette A, Staack T, Arndt M, et al. Increased expression of extracellular-signal regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669-77.
241. Goette A, Lendeckel U. Nonchannel drug targets in atrial fibrillation. *Pharmacol Ther* 2004;102:17-36.
242. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:691-8.



243. Boyden PA, Tilley LP, Pham TD, et al. Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis. *Am J Cardiol* 1982;49:1896-908.
244. Boyden PA, Tilley LP, Albala A, et al. Mechanisms for atrial arrhythmias associated with cardiomyopathy: a study of fenile hearts with primary myocardial disease. *Circulation* 1984;69:1036-47.
245. Boyden PA, Hoffman BF. The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs. *Circ Res* 1981;49:1319-31.
246. Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87-95.
247. Cha YM, Dzeja DP, Shen WK, et al. Failing atrial myocardium: energetic deficits accompany structural remodeling and electrical instability *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1313-20.
248. Schoonderwoerd BA, Ausma J, Crijns HJGM, et al. Atrial ultrastructural changes during experimental atrial tachycardia depend on high ventricular rate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1167-74.
249. Manios EG, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, et al. Changes in atrial electrical properties following cardioversion of chronic atrial fibrillation: relation with recurrence. *Cardiovasc Res* 2000;47:244-53.
250. Tieleman RG, Van Gelder IC, Bosker HA, et al. Does flecainide regain its antiarrhythmic activity after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation? *Heart Rhythm* 2005;2:223-30.
251. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJGM, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:167-73.
252. Korte T, Niehaus M, Borchert G, et al. Significant prolongation of atrial monophasic action potential duration: short-term reverse electrophysiological changes after internal cardioversion of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;53:944-51.
253. Engelmann MDM, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2083-92.

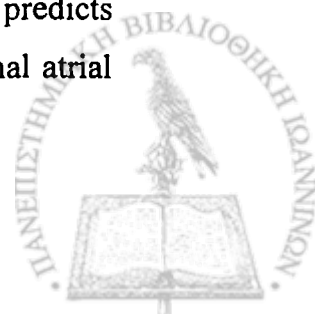


254. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Siogas K, Goudevenos JA. The emerging role of inflammation in atrial fibrillation and the potential of ant-inflammatory interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2207-8.
255. Boos CJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27:136-49.
256. Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thromb Res* 2003;111:137-42.
257. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004;62:105-11.
258. Bruins P, te Velthuis 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.
259. Korantzopoulos P, Galaris D, Papaioannides D, Kokkoris S. C-reactive protein and oxidative stress in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;88:103-4.
260. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit* 2003;9:RA225-9.
261. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, et al. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1530-5.
262. Cosgrave J, Foley JB, Kelly R, et al. Perioperative serum inflammatory response and the development of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart* 2005;91:1475-6.
263. Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am J Cardiol* 2004;93:1176-8.
264. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative

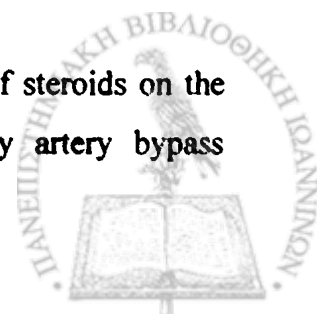




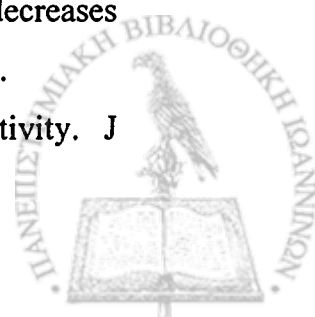
- atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 2003;108:195-9.
265. Ishii Y, Schuessler RB, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:2881-8.
266. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91.
267. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence for the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2001;56:375-80.
268. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GYH. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:508-10.
269. Asselbergs FW, van den Berg MP, Diercks GFH, et al. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2005;98:73-7.
270. Acevedo M, Cobalan R, Braun S, et al. C-reactive protein in atrial fibrillation: "evidence for the presence of inflammation in the genesis and perpetuation of the arrhythmia". *Int J Cardiol* 2005; Epub ahead of print.
271. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, et al. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1284-7.
272. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005;91:1303-5.
273. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, et al. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* 2005; Epub ahead of print.
274. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2005;20:45-9.



275. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:764-7.
276. Goldstein RN, Khrestian C, Ryu K, et al. CRP levels predicts arrhythmia inducibility and neutrophil infiltration in the canine sterile model. (Abstract). *Circulation* 2003;108:323, 1522 Suppl. S.
277. Sanchez PL, Pabon P, Morinigo JL, et al. Do baseline C-reactive protein levels predict the new-onset of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome? *Eur Heart J* 2003;24:509.
278. Choudhury A, Lip GY. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:282-9.
279. Roldan V, Marin F, Blann AD, et al. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:1373-80.
280. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GYH. Relationship between interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2075-82.
281. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GYH. Relation of interleukin-6, C-reactive protein and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;93:1368-73.
282. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GYH. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;148:462-6.
283. Roldan V, Marin F, Martinez JG, et al. Relation of interleukin-6 levels and prothrombin fragment 1+2 to a point-based score for stroke risk in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:881-2.
284. Yared JP, Starr NJ, Torres FK, et al. Effects of single dose, postinduction dexamethasone on recovery after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1420-4.
285. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1100-7.
286. Prasongsukarn K, Abel JG, Jamieson E, et al. The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass



- grafting surgery: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:93-8.
287. Steffens S, Mach F. Anti-inflammatory properties of statins. *Semin Vasc Med.* 2004 4:417-22.
288. Norata GD, Pirillo A, Catapano AL. Statins and oxidative stress during atherogenesis. *J Cardiovasc Risk* 2003;10:181-9.
289. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004;173:1-12.
290. Korantzopoulos P, Kokkoris S. The antioxidant effects of statins may extend beyond atherosclerosis: potential benefits for atrial fibrillation and heart failure. *Atherosclerosis* 2004;175:187.
291. Korantzopoulos P, Kountouris E, Kolettis T, Siogas K. Anti-inflammatory and antioxidant actions of statins may favorably affect atrial remodeling in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;93:1200.
292. Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavoie J, et al. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation* 2004;110:2313-9.
293. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;92:1343-5.
294. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1379-83.
295. Tveit A, Grundtvig M, Gundersen T, et al. Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2004;93:780-2.
296. White CW, Kerber RE, Weiss HR, Marcus ML. The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships. *Circ Res* 1982;51:205-15.
297. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001;89:e32-8.
298. Van Wagoner DR. Redox modulation of cardiac electrical activity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:183-4.



299. Dhalla NS, Temsah RM. Sarcoplasmic reticulum and cardiac oxidative stress: an emerging target for heart disease. *Expert Opin Ther Targets* 2001;5:205-17.
300. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens* 2000;18:655-73.
301. Squier TC, Bigelow DJ. Protein oxidation and age-dependent alterations in calcium homeostasis. *Front Biosci* 2000;5:D504-D526.
302. Kirsh M, de Groot H. Ascorbate is a potent antioxidant against peroxynitrite-induced oxidation reactions: evidence that ascorbate acts by re-reducing substrate radicals produced by peroxynitrite. *J Biol Chem* 2000;275:16702-8.
303. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86:494-501.
304. Keaney JF. Oxidative stress and the vascular wall. NADPH oxidases take center stage. *Circulation* 2005;112:2585-8
305. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1785-92.
306. Boos CJ, Lip GYH. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathophysiology to clinical trials. *J Hum Hypertens* 2005;19:855-9.
307. Madrid AH, Peng J, Zamora J, et al. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1405-10.
308. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
309. Kim YH, Lee JH, Lim DS, et al. Gene expression profiling of oxidative stress on atrial fibrillation in humans. *Exp Mol Med* 2003;35:336-49.
310. Lin PH, Lee SH, Su CH, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA in atrial muscle of patients with atrial fibrillation. *Free Radic Biol Med* 2003;10:1310-8.



311. Dudley SC, Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage. Role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation* 2005;112:1266-73.
312. Kim YM, Guzik TJ, Zhang YH, et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res* 2005;97:629-36.
313. Wolin MS, Gupte SA. Novel roles for Nox oxidases in cardiac arrhythmia and oxidised glutathione export in endothelial function. *Circ Res* 2005;97:612-4.
314. Cai H, Li Z, Goette A, et al. Downregulation of endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: Potential mechanisms for atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2002;106:2854-8.
315. Benardeau A, Fareh, Nattel S. Effects of verapamil on atrial fibrillation and its electrophysiological determinants in dogs. *Cardiovasc Res* 2001;50:85-96.
316. Nattel S. Drugs to promote sinus rhythm reversion and maintenance in atrial fibrillation – why amiodarone is better. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:5-6.
317. Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Nattel S. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of amiodarone's superior efficacy. *Circulation* 2003;107:1440-6.
318. Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM, et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:31-9.
319. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, et al. Amiodarone protects cardiac myocytes against oxidative injury by its free radical scavenging action. *Circulation* 1999;100:690-2.
320. Lozano HF, Conde CA, Florin T, et al. Treatment and prevention of atrial fibrillation with nonantiarrhythmic pharmacologic therapy. *Heart Rhythm* 2005;2:1000-7.
321. Van Wagoner DR. Atrial selective strategies for treating atrial fibrillation. *Drug Discov Today* 2005;2:291-5.
322. Galaris D, Korantzopoulos P. On the molecular mechanism of metmyoglobin-catalyzed reduction of hydrogen peroxide by ascorbate. *Free Radic Biol Med* 1997;22:657-67.
323. Korantzopoulos P, Galaris D. The protective role of vitamin C on endothelial dysfunction. *J Clin Basic Cardiol* 2003;6:3-6.



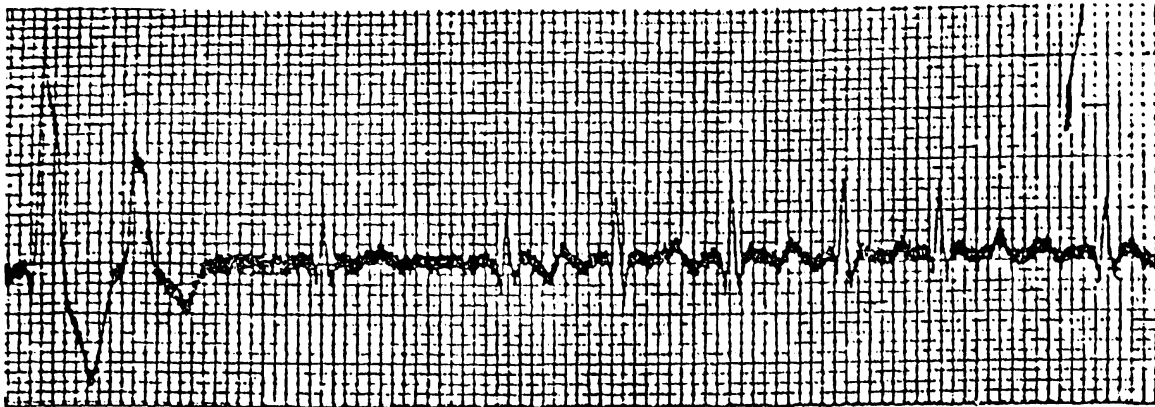
324. Johnston CS, Cox SK. Plasma-saturating intakes of vitamin C confer maximal antioxidant protection to plasma. *J Am Coll Nutr* 2001;20:623-7.
325. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
326. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, et al. Oral vitamin C administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. *Int J Cardiol* 2005;321-6.
327. Van Wagoner DR. Molecular basis of atrial fibrillation: a dream or a reality? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:667-9.
328. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press, 1999.
329. Maack C, Kartes T, Kilter H, et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of Rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 2003;108:1567-74.
330. Amar D, Zhang H, Heerdt PM, et al. Statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery independent of C-reactive protein. *Chest* 2005;128:3421-7.
331. Brundel BJM, Shiroshita-Takeshita A, Henning RH, et al. Effects of prednisone on atrial tachycardia remodelling of atrial electrophysiology and nitric oxide synthase in dogs [Abstract]. European Society of Cardiology Annual Congress 2005, Abstract P3536.
332. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Gurney D, et al. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function. *Eur Heart J* 2001;22:1741-7.
333. Block G, Jensen C, Dietrich M, et al. Plasma C-reactive protein concentrations in active and passive smokers: influence of antioxidant supplementation. *J Am Coll Nutr* 2004;23:141-7.
334. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, et al. 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.



335. Hamilton CA, Miller WH, Al-Benna S, et al. Strategies to reduce oxidative stress in cardiovascular disease. *Clin Sci* 2004;106:219-34.
336. Molavi B, Mehta JL. Oxidative stress in cardiovascular disease: molecular basis of its deleterious effects, its detection, and therapeutic considerations. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:488-93.
337. Goldstein RN, Stambler BS. New antiarrhythmic drugs for prevention of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:193-208.



# ΕΙΚΟΝΕΣ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ



ΕΙΚΟΝΑ 1. Το πρώτο ηλεκτροκαρδιογράφημα του «pulsus inequalis et irregularis» από τον W.Einthoven το 1906, λίγα χρόνια πριν συνδεθεί το φαινόμενο με την μαρμαρυγή των κόλπων.

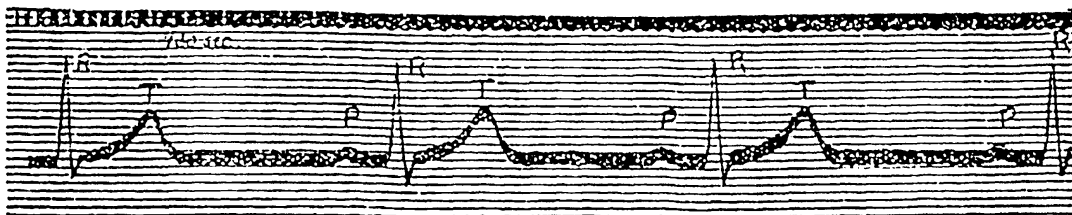


Fig. 2.—An electro-cardiogram from a normal subject, showing the usual electric variations, *p*, *q*, and *r*; *r* corresponds to auricular contraction, *q* and *r* correspond to ventricular systole. The time is in  $\frac{1}{50}$  second.

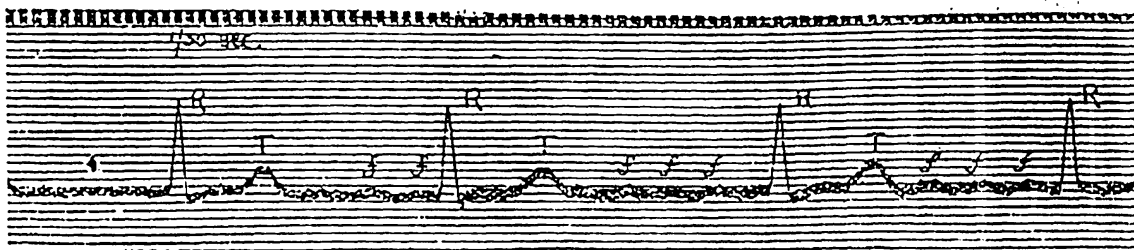
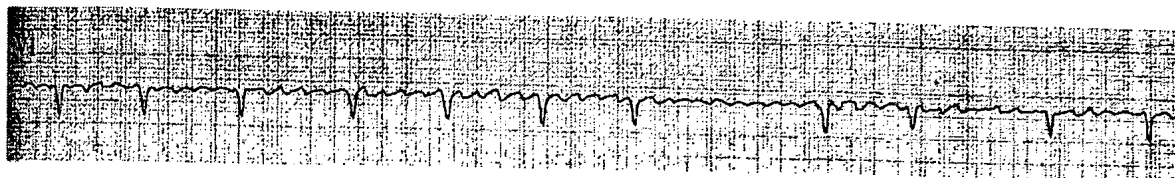


Fig. 3.—An electro-cardiogram from a patient showing complete heart irregularity. The ventricular variations, *q* and *r*, are seen, though they are not placed regularly. *p* is absent; it is replaced by the oscillations, *f/f*, which are derived from the fibrillating auricles. Time in  $\frac{1}{50}$  second.

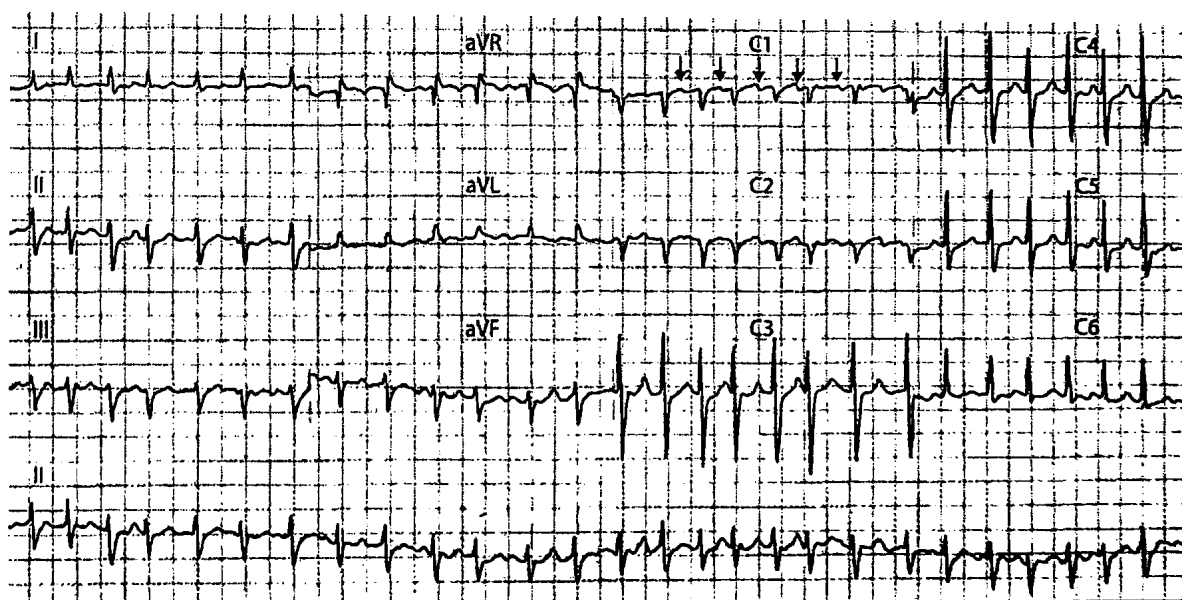
ΕΙΚΟΝΑ 2. Ηλεκτροκαρδιογραφήματα που κατέγραψε ο Thomas Lewis το 1909 και δείχνουν φλεβοκομβικό ρυθμό σε φυσιολογικό άτομο (πάνω εικόνα) και κοιλιακή μαρμαρυγή σε έναν ασθενή (κάτω εικόνα). Καταγράφηκαν σαφώς τα μαρμαρυγικά κόμματα (f).







**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (απαγωγή  $V_1$ ) κοιλικής μαρμαρυγής όπου φαίνονται τα μαρμαρυγικά κύματα f.



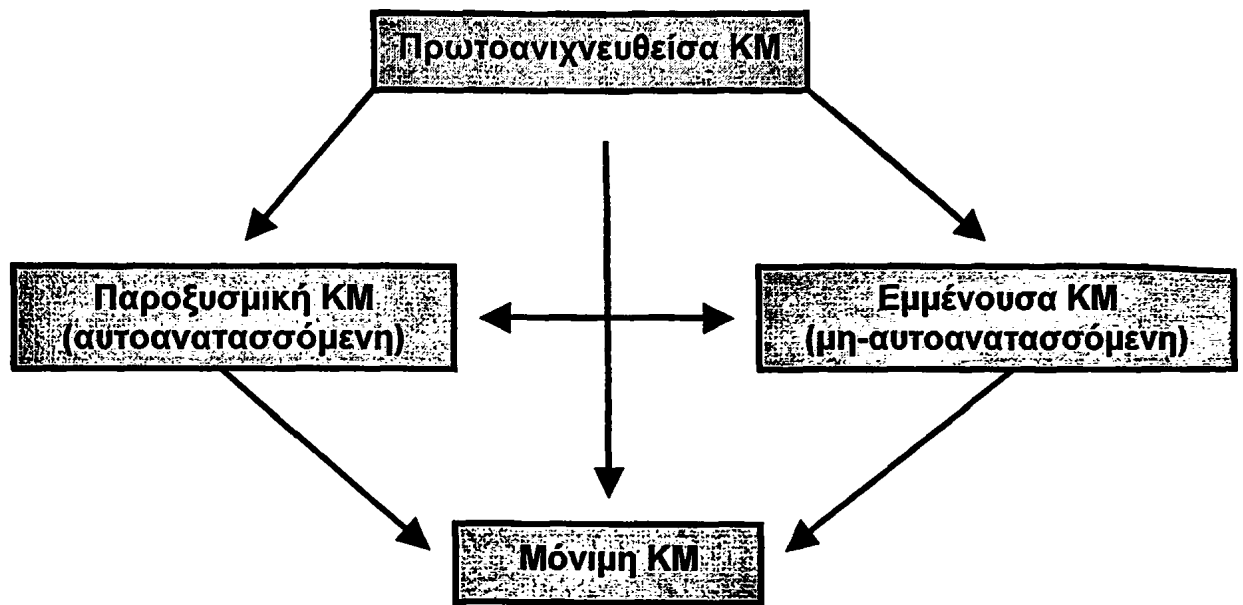
**ΕΙΚΟΝΑ 4.** ΗΚΓ 12 απαγωγών όπου καταγράφεται ταχεία κοιλική μαρμαρυγή. Τα μαρμαρυγικά κύματα f είναι καλύτερα ορατά στις απαγωγές II,  $V_1$  (βέλη).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά της Κολπικής Μαρμαρυγής που Μπορούν να Χρησιμοποιηθούν ως Βάση για Ταξινόμηση**

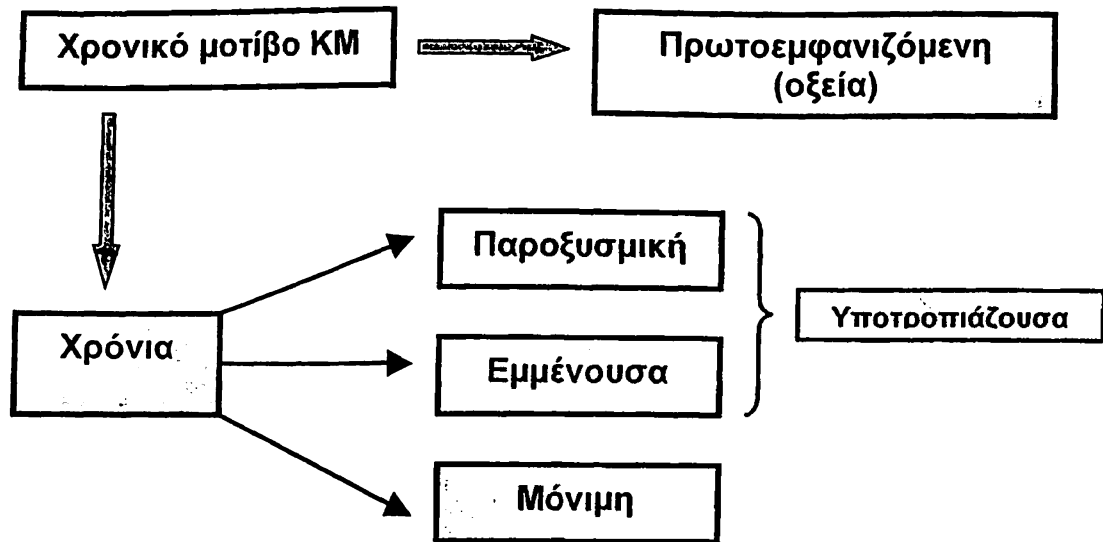
Χαρακτηριστικό της ταξινόμησης	Παραδείγματα διαφόρων ειδών ΚΜ		
Αιτιολογία	Ιδιοπαθής	Βαλβιδική	
Συμπτώματα	Συμπτωματική	Σιωπηρή	
Κοιλιακή ανταπόκριση	Ταχεία	Ελεγχόμενη	Βραδεία
Εμφάνιση στο ΗΚΓ	Αδρή	Λεπτή	
Χρονικό μοτίβο	Παροξυσμική	Εμμένουσα	Μόνιμη
Τρόπος έναρξης	Παρασυμπαθητικοτονική	Εξαρτώμενη από παύσεις	Αδρενεργική
Ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες	Οργανωμένη	Χαοτική	
Απάντηση στην εστιακή κατάλυση με υψίσυχνο ρεύμα	Εστιακή	Μη-εστιακή	

ΚΜ = Κολπική μαρμαρυγή, ΗΚΓ = Ηλεκτροκαρδιογράφημα

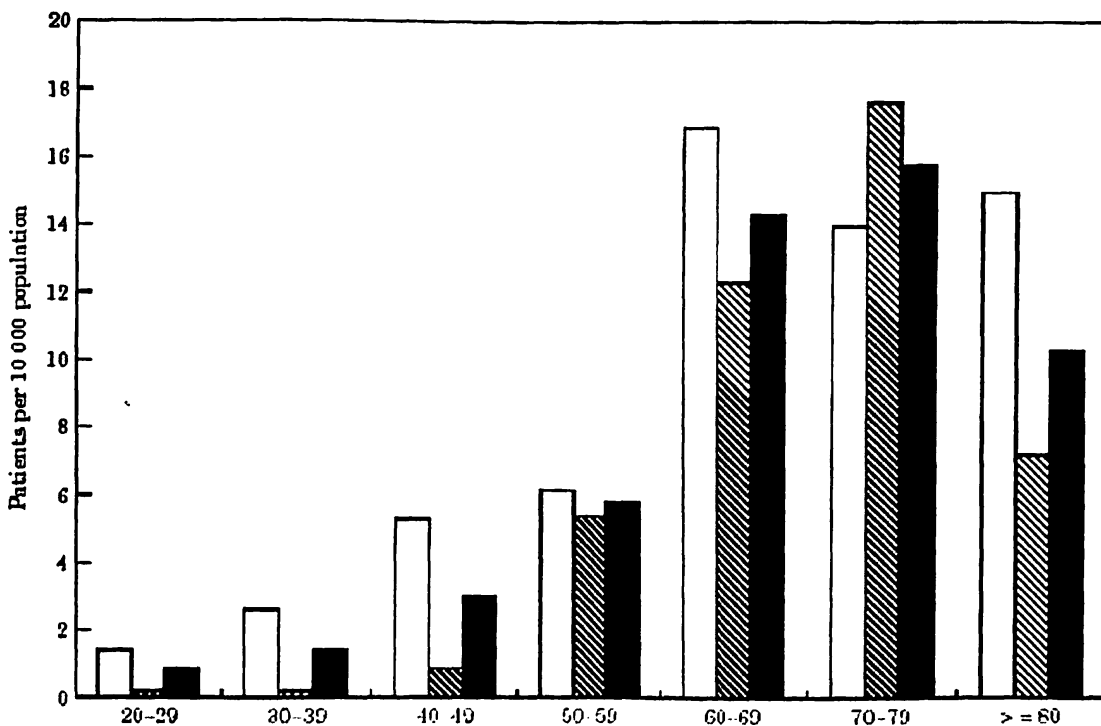




**ΕΙΚΟΝΑ 5.** Κατάταξη των διαφόρων τύπων κολπικής μαρμαρυγής με βάση τις Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες.

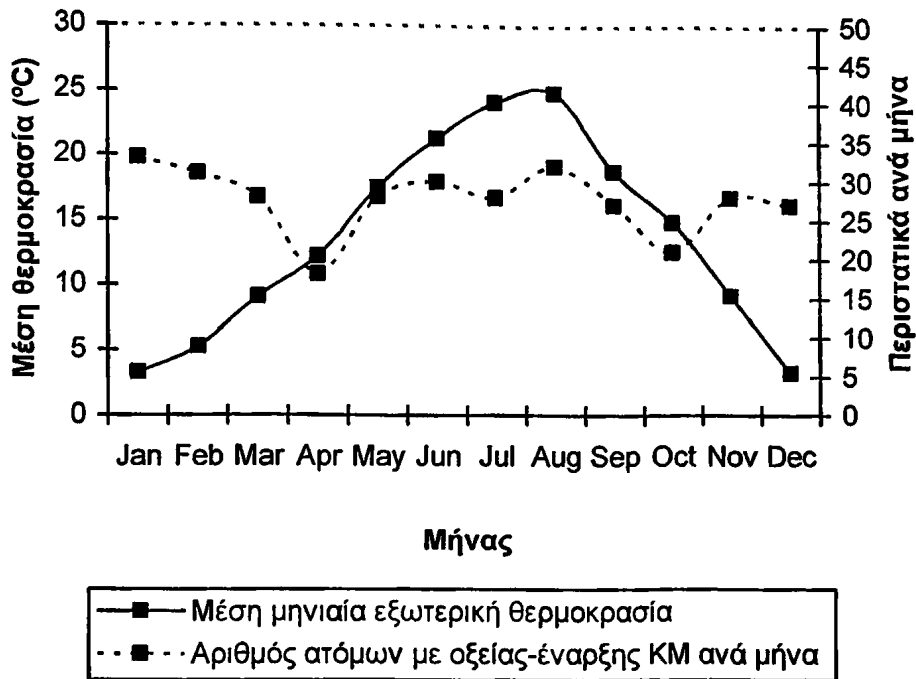


**ΕΙΚΟΝΑ 6.** Σχηματική αναπαράσταση του χρονικού μοτίβου διαφόρων τύπων κοιλιακής μαρμαρυγής σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Ιατρικής Σχολής St. George's, London, UK (Διευθυντής: Καθηγητής A. John Camm).

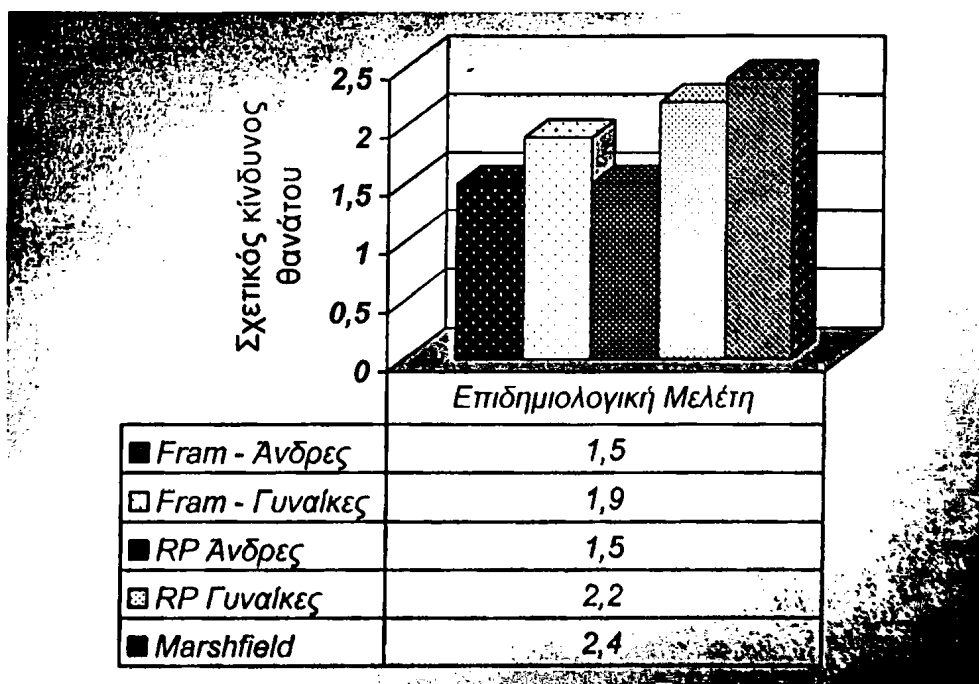


**ΕΙΚΟΝΑ 7.** Ετήσια επίπτωση της συμπτωματικής παροξυσμικής ΚΜ στην Βορειοδυτική Ελλάδα (Ανά ηλικιακή ομάδα). Λευκή μπάρα: άνδρες, Γραμμωτή μπάρα: γυναίκες, Σκούρα μπάρα: συνολικός πληθυσμός.





**ΕΙΚΟΝΑ 8.** Αριθμός ασθενών που εισήχθηκαν με ΚΜ πρόσφατης έναρξης ανά μήνα (διακεκομμένη γραμμή), σε σχέση με τη μέση μηνιαία εξωτερική θερμοκρασία (συμπαγής γραμμή) για κάθε μήνα του έτους.



**ΕΙΚΟΝΑ 9.** Σχετικός κίνδυνος θανάτου από ΚΜ σε άνδρες και γυναίκες όπως υπολογίστηκε από 3 μελέτες (Framingham Heart Study, Renfrew/Paisley (RP) Study, and Marshfield Epidemiologic Study Area).

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αίτια Κολπικής Μαρμαρυγής

### *Αυξημένη διάταση/πίεση στους κόλπους και κολπική υπερτροφία*

Βαλβιδική νόσος μιτροειδούς ή τριγλώχινας  
 Μυοκαρδιακή νόσος πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής που οδηγεί σε διαστολική ή συστολική  
 δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια  
 Κουλιακή υπερτροφία λόγω συστηματικής ή πνευμονικής υπέρτασης ή αορτικής ή  
 πνευμονικής βαλβιδικής νόσου  
 Ενδοκαρδιακοί όγκοι ή θρόμβοι  
 Πνευμονική νόσος  
 Πνευμονική εμβολή

### *Κολπική ισχαιμία*

Στεφανιαία νόσος

### *Φλεγμονώδης ή διηθητική νόσος των κόλπων*

Περικαρδίτιδα  
 Αμυλοείδωση  
 Μυοκαρδίτιδα  
 Λύκος

### *Κολπικές αλλοιώσεις σχετιζόμενες με γήρανση (ίνωση και εναποθέσεις αμυλοειδούς)*

### *Τοξικές ουσίες*

Αλκοόλ  
 Μονοξειδίο του άνθρακα  
 Δηλητηριώδη αέρια

### *Αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα*

Υπερθυρεοειδισμός  
 Άσκηση  
 Φαιοχρωμοκύτωμα  
 Άγχος  
 Αλκοόλ  
 Καφεΐνη  
 Συμπαθομιμητικά φάρμακα (π.χ. θεοφυλλίνη)  
 Καρδιακή ανεπάρκεια  
 Πνευμονική εμβολή  
 Μετεγχερητικά

### *Αυξημένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα*

Ύπνος  
 Φάρμακα (π.χ. δαχτυλίτιδα)

### *Πρωτοπαθής ή μεταστατικός καρκίνος στο κολπικό τοίχωμα ή γειτονικά*

### *Συγγενής καρδιοπάθεια*

Μεσοκολπική επικοινωνία



Ανωμαλία Ebstein  
Ανοιχτός αρτηριακός πόρος  
Μετά από χειρουργική διόρθωση τετραλογίας Fallot, μεσοκοιλιακής επικοινωνίας,  
μετάθεσης μεγάλων αγγείων

### *Νευρογενή αίτια*

Υπαραχνοειδής αιμορραγία  
Μη-αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο

### *Οικογενή/Γενετικά αίτια*

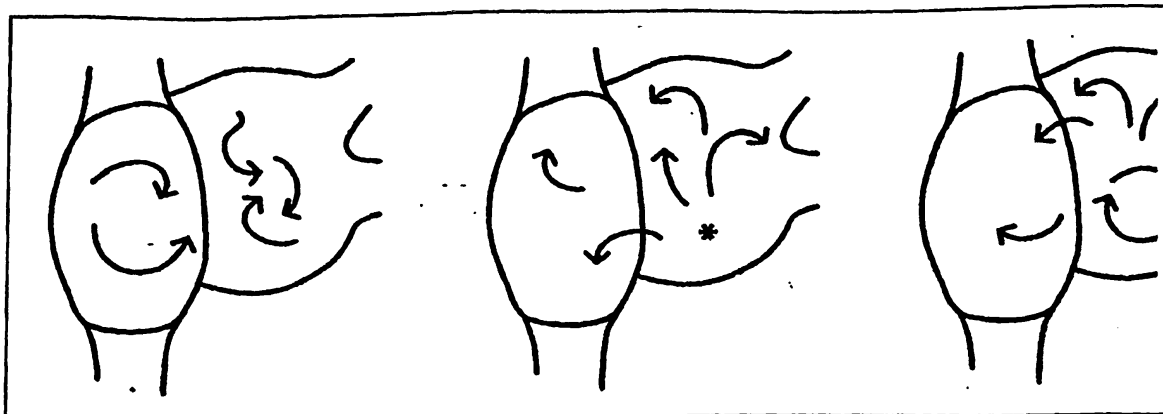
Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου

### *Ιδιοπαθής*

## **ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σύγχρονες Επιδημιολογικές Συσχετίσεις της Κολπικής Μαρμαρυγής**

- Υπνική άπνοια
- Υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός
- Φλεγμονή
- Θυμός – Εχθρικότητα
- Παχυσαρκία
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Μειωμένη κατανάλωση ψαριών
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Κληρονομικότητα – ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής σε γονέα



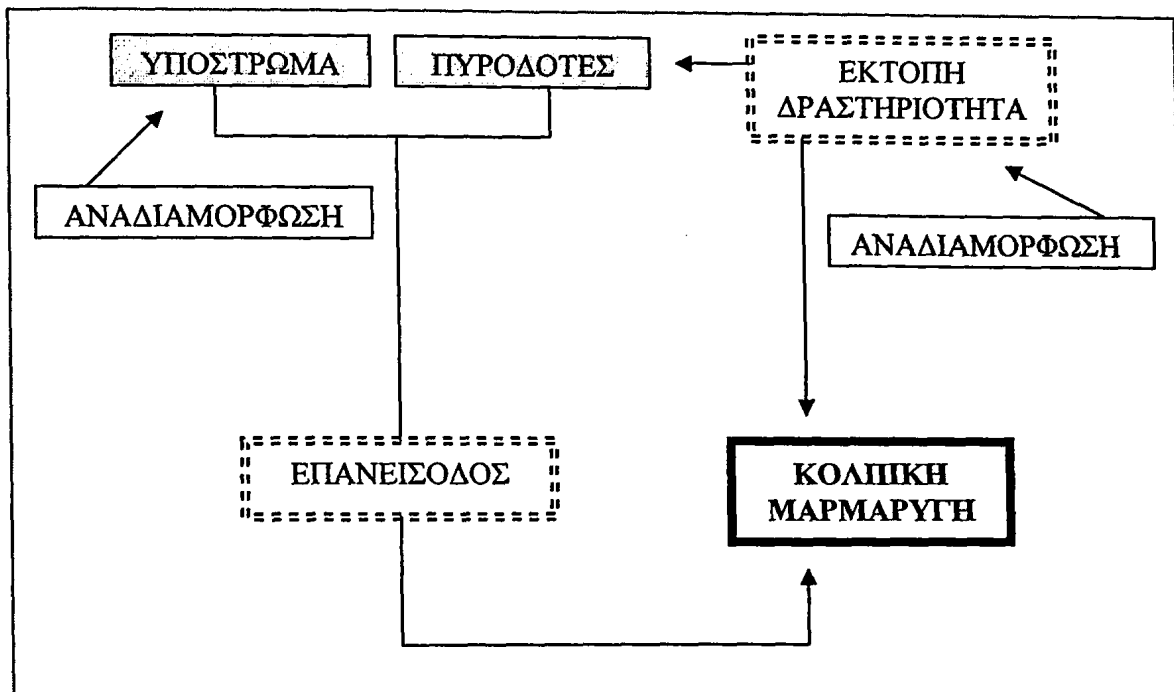


**ΕΙΚΟΝΑ 10.** Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών κοιλιακής μαρμαρυγής που προτάθηκαν στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα. Από αριστερά προς τα δεξιά: πολλαπλά κυματίδια επανεισόδου, έκτοπη πυροδοτική εστία, μονήρες κύκλωμα επανεισόδου.

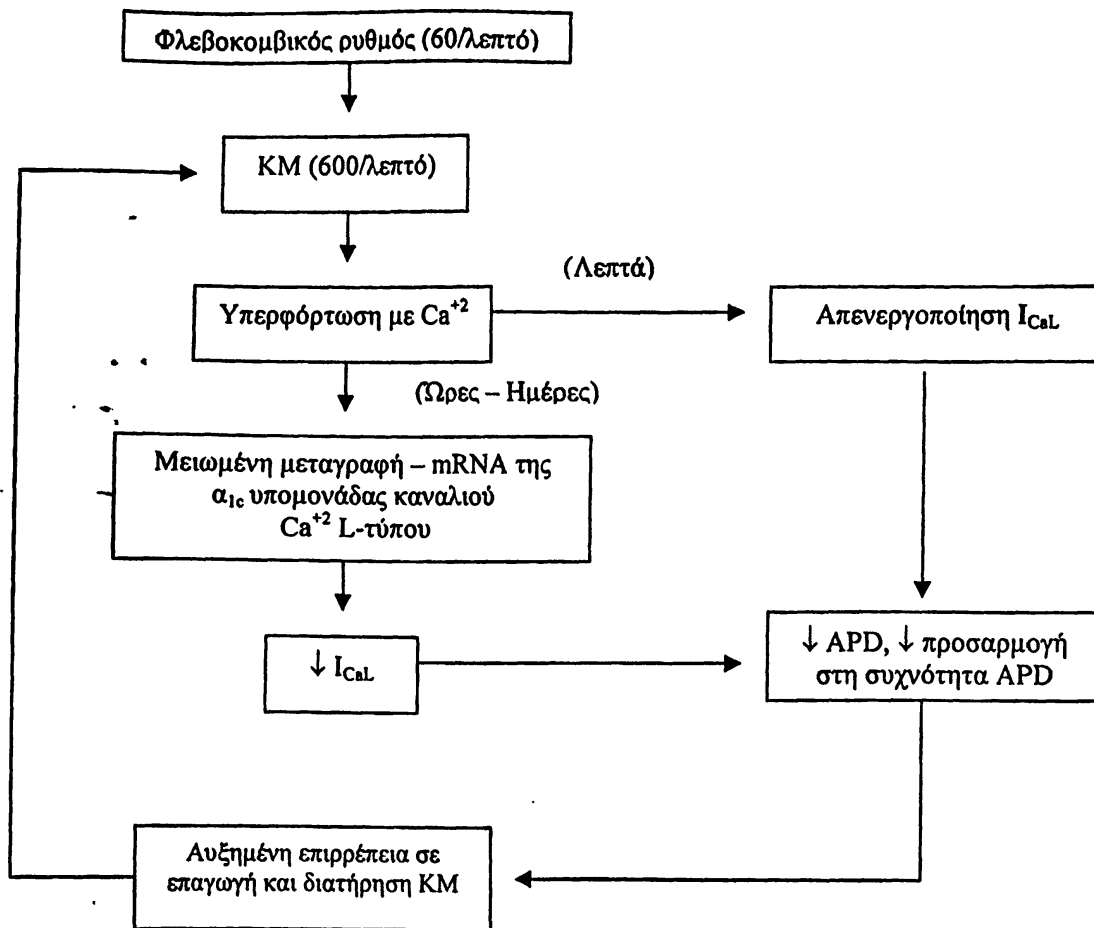
**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Προσαρμογή της Ανερεθισιμότητας στη Συχνότητα μετά από Ανάταξη Εμμένουσας Κοιλιακής Μαρμαρυγής σε Ανθρώπους.

Φυσιολογική προσαρμογή στη συχνότητα	Ελαττωμένη προσαρμογή στη συχνότητα	Φυσιολογική προσαρμογή στη συχνότητα σε μερικές περιοχές του κόλπου και ελαττωμένη σε άλλες
Pandozi et al [186]	Franz et al [188]	Tse et al [190]
Brundel et al [187]	Yu et al [189]	Kamalvand et al [191]





**ΕΙΚΟΝΑ 11.** Γενικό σχήμα των μηχανισμών που πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κολπικής μαρμαρυγής.

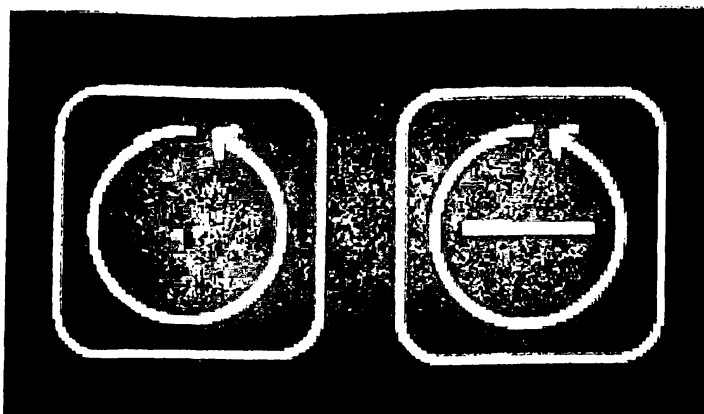


**ΕΙΚΟΝΑ 12.** Συνοπτική αναπαράσταση του τρόπου με τον οποίο η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση συμβάλλει στη διαιώνιση της κολπικής μαρμαρυγής σε πειραματικά μοντέλα, μέσω της ελάττωσης του ρεύματος Ca<sup>2+</sup> L-τύπου (I<sub>CaL</sub>). ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή, APD: διάρκεια δυναμικού ενεργείας.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Μεταβολές Διαφόρων Ιοντικών Ρευμάτων στην Ανθρώπινη Κολπική Μαρμαρυγή.**

Ρεύμα	Μεταβολή της πυκνότητας του ρεύματος στην ανθρώπινη εμμένουσα/μόνιμη κολπική μαρμαρυγή
$I_{Ca}$	Ελάττωση 63-72%
$I_{Na}$	Ελαττωμένη $V_{max}$ ; Μη μεταβολή στο $I_{Na}$
$I_{K1}$	Αύξηση 73-137%
$I_{to}$	Ελάττωση 44-70%
$I_{Kur}$	Μη μεταβολή; Άλλού αναφέρεται ελάττωση $\approx$ 50%
$I_{Kr}$	Άγνωστη
$I_{Ks}$	Άγνωστη
$I_{K,ACh}$	Διφορούμενα αποτελέσματα; Ελάττωση στην καρδιακή ανεπάρκεια
$I_f$	Άγνωστη
$I_{Na/Ca}$	Άγνωστη

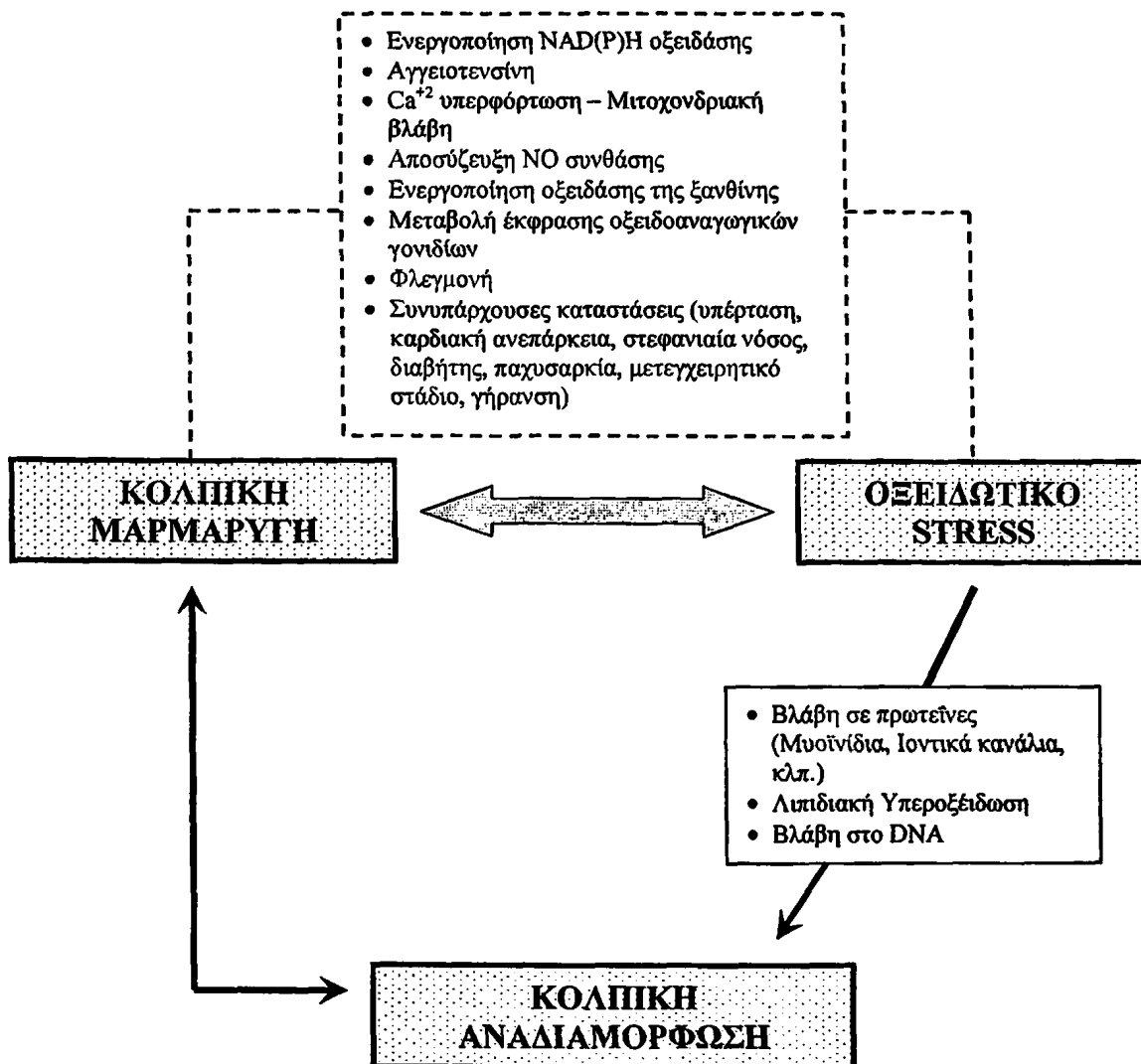




Φυσιολογικό μέγεθος κόλπου  
Φυσιολογικό μήκος κύματος

Φυσιολογικό μέγεθος κόλπου  
Φυσιολογικό μήκος κύματος  
Τοπική διαταραχή αγωγής

- **ΕΙΚΟΝΑ 13.** *Αριστερά:* σε ένα φυσιολογικό κόλπο με φυσιολογικό μήκος κύματος, ο αριθμός των κυματιδίων επανεισόδου είναι μικρός και επομένως η διαίωσιση κολπικής μαρμαρυγής ανέφικτη. *Δεξιά:* Ακόμη και χωρίς βράχυνση του μήκους κύματος, τοπικές ανωμαλίες στην αγωγή μπορούν να σταθεροποιήσουν την επανείσοδο προκαλώντας διαίωσιση της κολπικής μαρμαρυγής με μικρό αριθμό κυματιδίων επανεισόδου.



**ΕΙΚΟΝΑ 14.** Γενικό σχήμα που αναπαριστά σχηματικά τους προτεινόμενους μηχανισμούς οξειδωτικού stress και οξειδωτικών βλαβών στην κοιλιακή μαρμαρυγή.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Δημογραφικά, Κλινικά και Υπερηχοκαρδιογραφικά Χαρακτηριστικά των Ασθενών (Πρωτόκολλο 1).**

Μεταβλητή	Ομάδα βιταμίνης C (n=22)	Ομάδα ελέγχου (n=22)	Τιμή p
Ηλικία (έτη)	68±10	68±6	0.88
Άνδρες / Γυναίκες	13/9	13/9	1
Βάρος (kg)	81.9±7.9	77.8±14.3	0.25
Διάρκεια ΚΜ πριν την ανάταξη (ημέρες)	61.5±45.7	70.9±41.5	0.48
Κάπνισμα	7(31.8%)	7(31.8%)	1
Αρτηριακή υπέρταση	16(72.7%)	13(59%)	0.52
Σακχαρώδης διαβήτης	4(18.1%)	2(9%)	0.66
Στεφανιαία νόσος	2(9%)	2(9%)	1
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	43.6±5.5	42.0±5.0	0.32
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (mm)	53.3±8.9	54.5±6.0	0.60
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (%)	58.9±10.3	56.5±9.5	0.41
Φάρμακευτική αγωγή			
*Β-αναστολείς	4(18.1%)	8(36.3%)	0.30
*Διγοξίνη	9(40.9%)	12(54.5%)	0.54
*Διλτιαζέμη	12(54.5%)	9(40.9%)	0.54
ACE αναστολείς / AT II αποκλειστές	15(68.1%)	14(63.6%)	1
Στατίνες	6(27.2%)	6(27.2%)	1
Διουρητικά	9(40.9%)	8(36.3%)	1



Οι τιμές εκφράζονται είτε ως μέσες τιμές  $\pm$  σταθερή απόκλιση, είτε ως απόλυτα νούμερα ή ποσοστά. ΚΜ = κολπική μαρμαρυγή; ACE = μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης; ΑΤ II = αγγειοτενσίνη II.

\*Αυτά τα φάρμακα είχαν διακοπεί για 5 ημίσεις ζωές πριν την ανάταξη.

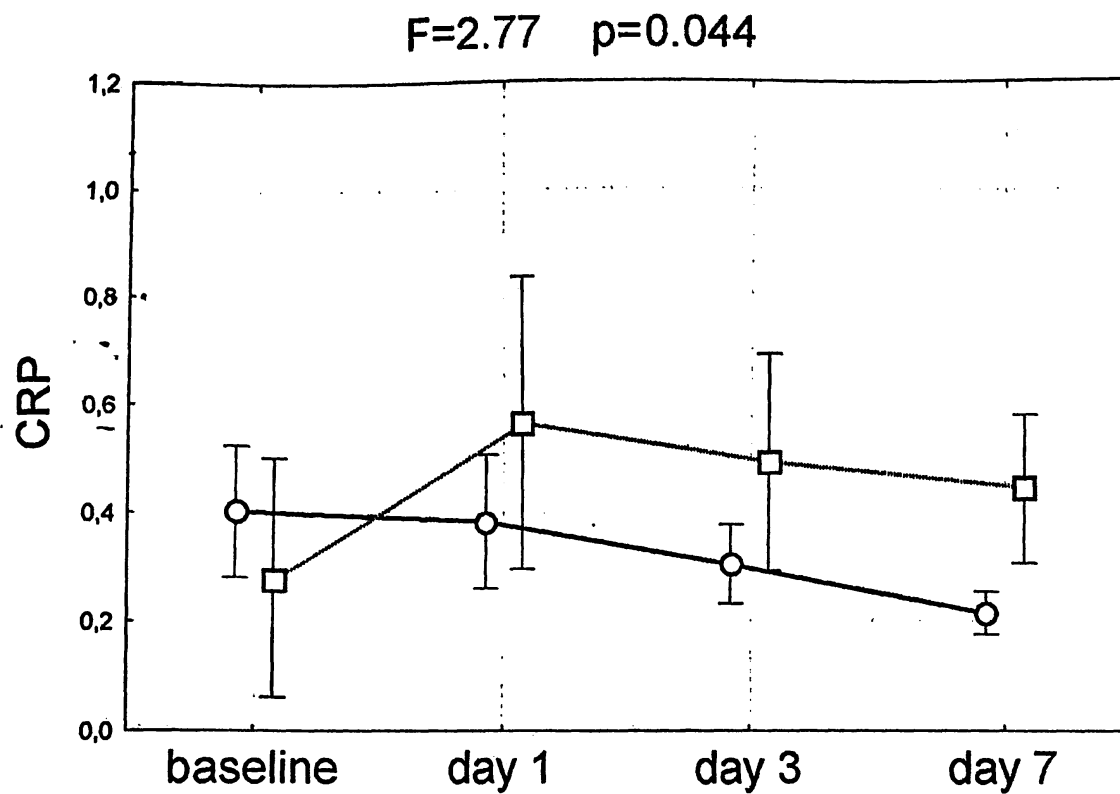
**ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Χρονική Εμφάνιση των Μεταβολών των Φλεγμονωδών Δεικτών στις Ομάδες της Βιταμίνης C και Ελέγχου μετά από Επιτυχή Ανάταξη (Πρωτόκολλο 1).**

	WBC εισόδου	WBC ημέρα 1	WBC ημέρα 3	WBC ημέρα 7
<b>Βιταμίνη C</b>	7174 $\pm$ 1302	6341 $\pm$ 1231*	6093 $\pm$ 1287*	5785 $\pm$ 1199*
<b>Ελέγχου</b>	6771 $\pm$ 1534	6765 $\pm$ 1625	6540 $\pm$ 1449	6318 $\pm$ 1480
	CRP εισόδου	CRP ημέρα 1	CRP ημέρα 3	CRP ημέρα 7
<b>Βιταμίνη C</b>	0.37 $\pm$ 0.17	0.35 $\pm$ 0.18	0.27 $\pm$ 0.14	0.18 $\pm$ 0.09*
<b>Ελέγχου</b>	0.41 $\pm$ 0.29	0.45 $\pm$ 0.29	0.36 $\pm$ 0.27	0.28 $\pm$ 0.14
	Ινωδογόνο εισόδου	Ινωδογόνο ημέρα 1	Ινωδογόνο ημέρα 3	Ινωδογόνο ημέρα 7
<b>Βιταμίνη C</b>	353 $\pm$ 75	339 $\pm$ 63	338 $\pm$ 67	324 $\pm$ 55*
<b>Ελέγχου</b>	333 $\pm$ 74	339 $\pm$ 78	342 $\pm$ 72	339 $\pm$ 69

\* $<0.05$  συγκρινόμενο με την τιμή εισόδου

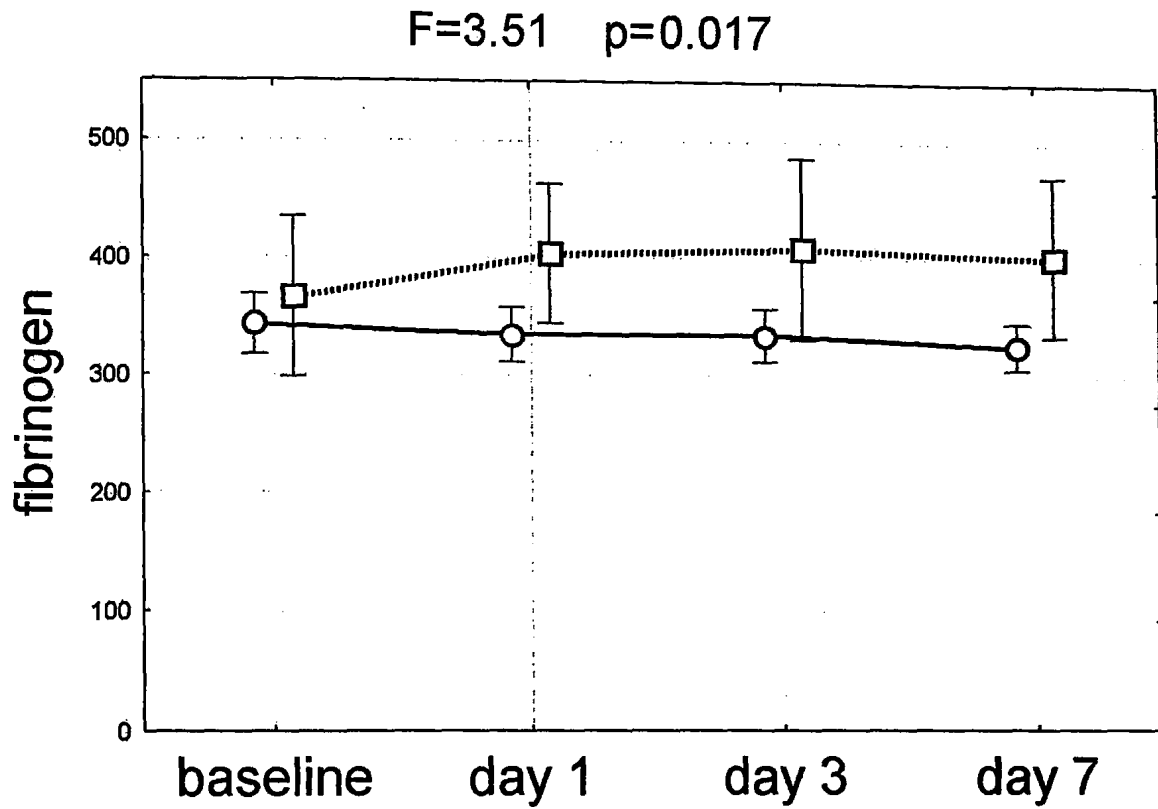
Οι τιμές εκφράζονται ως μέση  $\pm$  σταθερή απόκλιση. WBC = αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ανά  $\mu$ l); CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/dl); Ινωδογόνο = ινωδογόνο (mg/dl)





**ΕΙΚΟΝΑ 15.** Χρονική εμφάνιση των μεταβολών της CRP σε ασθενείς που υποτροπίασαν σε κοιλιακή μαρμαρυγή (διακεκομμένη γραμμή) και σε αυτούς που διατήρησαν φλεβοκομβικό ρυθμό (συνεχής γραμμή). Τα επίπεδα της CRP εκφράζονται σε mg/dl.





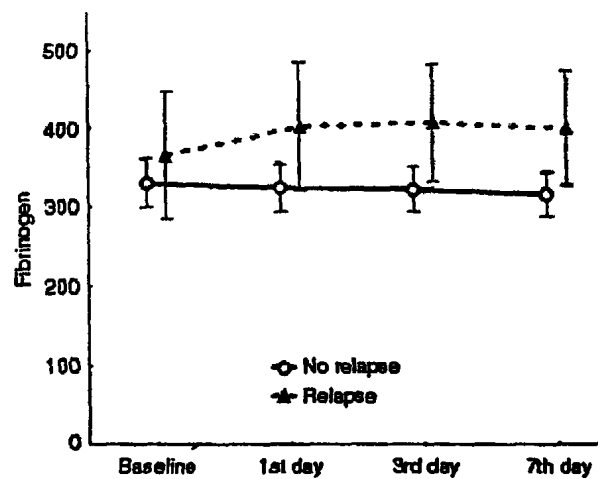
**ΕΙΚΟΝΑ 16.** Χρονική εμφάνιση των μεταβολών του ινωδογόνου σε ασθενείς που υποτροπίασαν σε κολπική μαρμαρυγή (διακεκομμένη γραμμή) και σε αυτούς που διατήρησαν φλεβοκομβικό ρυθμό (συνεχής γραμμή). Τα επίπεδα του ινωδογόνου εκφράζονται ως mg/dl.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Δημογραφικά, Κλινικά, Υπερηχοκαρδιογραφικά Χαρακτηριστικά των Ασθενών και Τιμές Εισόδου των Φλεγμονωδών Δεικτών (Πρωτόκολλο 2).**

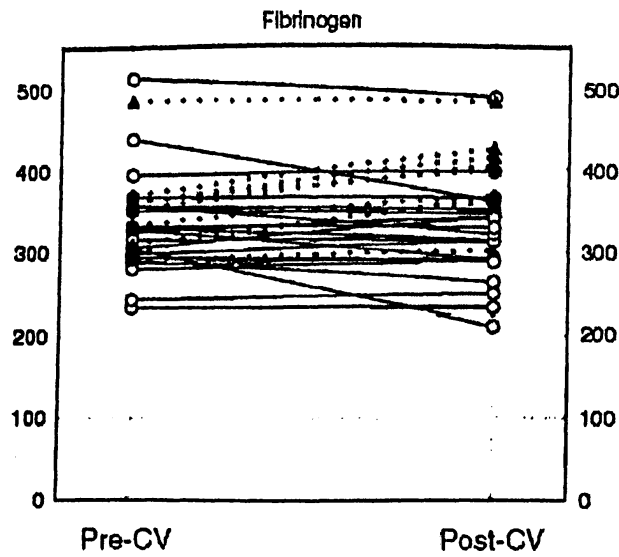
Μεταβλητή	Μη υποτροπή (n=21)	Υποτροπή (n=9)	Τιμή p
Ηλικία (έτη)	70 ± 4.8	67 ± 5.5	0.15
Άνδρες/Γυναίκες	11/10	4/5	1
Βάρος (kg)	75 ± 9.4	80 ± 19	0.38
Διάρκεια της ΚΜ πριν την ανάταξη (ημέρες)	70 ± 35.5	76 ± 42.8	0.68
Κάπνισμα	2(9.5%)	0(0%)	0.87
Αρτηριακή υπέρταση	6(66.6%)	13(61.9%)	0.86
Σακχαρώδης διαβήτης	3(14.2%)	0(0%)	0.59
Στεφανιαία νόσος	2(9.5%)	0(0%)	0.87
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	41 ± 4	44 ± 5	0.07
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (mm)	53 ± 5	54 ± 7	0.52
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (%)	57 ± 10.4	58 ± 7.4	0.77
Φαρμακευτική αγωγή			
ACE αναστολείς / AT II αποκλειστές	8(38.1%)	3(33.3%)	0.86
Στατίνες	0(0%)	1(11.1%)	0.65
Διουρητικά	6(28.6%)	3(33.3%)	0.86
WBC (ανά μl)	6648 ± 1,395	7291 ± 1,847	0.30
CRP (mg/dl)	0.41 ± 0.45	0.40 ± 0.21	0.98

Ινωδογόνο (mg/dl)	330 ± 63	351 ± 61	0.43
-------------------	----------	----------	------

Οι τιμές εκφράζονται είτε ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, είτε ως απόλυτα νούμερα ασθενών ή ποσοστά. ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή; ACE: μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης; AT II: αγγειοτενσίνη II; WBC: αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων; CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.



**ΕΙΚΟΝΑ 17.** Χρονική εμφάνιση των μεταβολών στο ινωδογόνο σε ασθενείς που υποτροπίασαν σε κολπική μαρμαρυγή (διακεκομμένη γραμμή) and ασθενείς που παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (συνεχής γραμμή). Τα επίπεδα του ινωδογόνου εκφράζονται ως mg/dl. Fibrinogen = ινωδογόνο.



**ΕΙΚΟΝΑ 18.** Γραφική αναπαράσταση (scatterplot) των επιπέδων ινωδογόνου των ασθενών που υποτροπίασαν σε κοιλιακή μαρμαρυγή (συμπαγή τρίγωνα, διακεκομμένες γραμμές) και των ασθενών που διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό (ανοιχτοί κύκλοι, συνεχείς γραμμές). Τα επίπεδα ινωδογόνου εκφράζονται ως mg/dl. Fibrinogen: ινωδογόνο, CV: ανάταξη.

# ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

## A. ΚΥΡΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Dimitroula V, Karanikis P, Pappa E, Siogas K, Goudevenos JA. Oral vitamin C administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. **Int J Cardiol** 2005;102:321-6.
2. 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.

### Impact Factors (2004) των ανωτέρω περιοδικών

- Int J Cardiol : 2.095
- Int J Clin Pract : 1.223

## B. ΆΛΛΕΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

### REVIEWS

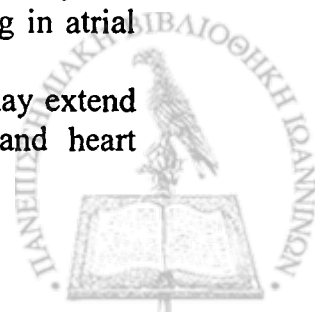
1. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. **Med Sci Monit** 2003;9:RA225-9.
2. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Goudevenos JA, Siogas K. Errors and pitfalls in the non-invasive management of atrial fibrillation. **Int J Cardiol** 2005;104:125-30.

### BRIEF REPORTS

1. Kountouris E, Korantzopoulos P, Dimitroula V, Bartzokas A, Siogas K. Is there a seasonal variation in hospital admissions for acute-onset atrial fibrillation? **Cardiology** 2005;103:79-80.

### LETTERS TO THE EDITOR

1. Korantzopoulos P, Galaris D, Papaioannides D, Kokkoris S. C-reactive protein and oxidative stress in atrial fibrillation. **Int J Cardiol** 2003;88:103-4.
2. Korantzopoulos P, Kolettis T, Goudevenos J. Atrial fibrillation in hypertension: an established association with several unresolved issues. **Cardiology** 2003;100:105-6.
3. Korantzopoulos P, Kountouris E, Kolettis T, Siogas K. Anti-inflammatory and antioxidant actions of statins may favorably affect atrial remodeling in atrial fibrillation. **Am J Cardiol** 2004;93:1200.
4. Korantzopoulos P, Kokkoris S. The antioxidant effects of statins may extend beyond atherosclerosis: potential benefits for atrial fibrillation and heart failure. **Atherosclerosis** 2004;175:187.



5. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Goudevenos JA. The anti-inflammatory and antioxidant effects of long-chain n-3 fatty acids or oil-rich fish may favorably affect atrial remodeling in atrial fibrillation. *Med Hypotheses* 2005;64:1245-6.
6. Korantzopoulos P, Kolettis TM. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:1974.
7. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Siogas K, Goudevenos JA. The emerging role of inflammation in atrial fibrillation and the potential of anti-inflammatory interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2207-8.

