Središnja medicinska knjižnica

Radeljić, Vjekoslav (2011) ***Usporedba prognostičke vrijednosti atrijskog električkog potencijala i razine natriuretičkih peptida na pojavu asimptomatske fibrilacije atrija kod bolesnika s totalnim atrioventrikulskim blokom i elektrostimulatorom srca.*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/1009

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Vjekoslav Radeljić

Usporedba prognostičke vrijednosti atrijskog električkog potencijala i razine natriuretičkih peptida na pojavu asimptomatske fibrilacije atrija kod bolesnika s totalnim atrioventrikulskim blokom i elektrostimulatorom srca

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Vjekoslav Radeljić

Usporedba prognostičke vrijednosti atrijskog električkog potencijala i razine natriuretičkih peptida na pojavu asimptomatske fibrilacije atrija kod bolesnika s totalnim atrioventrikulskim blokom i elektrostimulatorom srca

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Diana Delić Brkljačić

Zahvaljujem se svojoj obitelji na strpljenju i potpori.
Zahvaljujem se svim kolegama koji su skupa sa mnom sudjelovali u izradi ovog rada.
Zahvaljujem se i svojoj mentorici doc. dr. Diani Delić Brkljačić na savjetima i pomoći.

SADRŽAJ

1.UVOD 1

1.1. Asimptomatska fibrilacija atrija 1

1.2. Fiziologija provodnog sustava srca 4

1.3. Srčani elektrostimulatori 7

1.3.1. Počeci elektrostimulacije u svijetu 9

1.3.2. Osnovni principi elektrostimulacije 10

1.3.3. Indikacije za implantaciju trajnog elektrostimulatora srca 13

1.3.3.1. Bolest sinusnog čvora (SSSy) 14

1.3.3.2. Atrioventrikulski blok 16

1.3.3.3. Infranodalne smetnje kondukcije 18

1.3.3.4. Ostale indikacije za elektrostimulaciju 20

1.3.4. Osnovni principi elektrostimulacije srca 22

1.3.4.1. Impendanca ili otpor sustava 25

1.3.4.2. Unipolarni i bipolarni način funkcioniranja elektroda 26

1.3.4.3. Osjećanje (engl "sensing") 26

1.3.4.4. Intrakardijalni elektrokardiogram 26

1.3.4.5. Unipolarno i bipolarno osjećanje 28

1.3.4.6. Automatsko podešavanje 29

1.3.5. Elektrode 30

1.3.5.1. Elektrode s otpuštanjem steroida 31

1.3.5.2. Epimiokardne elektrode 32

1.3.5.4. Vodiči 32

1.3.5.5. Izolacija 33

1.3.5.6. Konektori 33

1.3.5.7. Mehanizam fiksacije 33

1.3.6. Generatori 34

1.3.6.1. Izvor energije-baterija 34

1.3.6.2. Telemetrija 36

1.3.6.3. Mikroporcesori 36

1.3.6.4. Rate adaptive senzori 37

1.3.6.5. Senzori aktivnosti ili vibracije 37
1.3.6.6. Senzori minutnog volumena 38
1.3. Hemodinamski efekti elektrostimulacije srca 39
1.3.1. Dinamika krvnog tlaka 40
1.3.1.1.2. Udarni volumen 41
1.3.1.1.3. Tlak u atriju 42
1.3.1.2. Efekti atrioventrikulskog intervala 43
1.3.1.2.1. Sindrom elektrostimulatora 44
1.4. Programiranje vremenskih intervala 45
elektrostimulatorskog ciklusa 45
1.4.1. Oblici stimulacije 45
1.4.2. Dijelovi vremenskog ciklusa elektrostimulacije 46
1.4.2.1. Refrakterni periodi 46
1.4.2.2. Atrioventrikulski interval 49
1.4.2.3. Različitosti atrioventrikulskog intervala 51
1.4.2.4. Frekvenciji prilagodljivi atrioventrikulski interval 51
1.4.2.5. Histereza atrioventrikulskog intervala 52
1.4.2.5.1. Programiranje histereze 52
1.4.2.6. Bazalna frekvencija 53
1.4.2.7. Maksimalna frekvencija stimulacije 54
1.4.3. Promjena načina stimulacije 55
1.4.4. Dodatni mehanizmi koji mjenjaju vremenski ciklus stimulacije srca 56
1.4.5. Minimiziranje ventrikulske stimulacije 57
1.5. Natrijuretski peptidi 58
1.5.1. Struktura, sinteza i otpuštanje natrijuretskih peptida 58
1.5.2. Receptori natrijuretskih peptida 61
1.5.3. Fiziološki učinak BNP-a i ostalih natrijuretskih peptida 62
1.5.4. BNP i kardiovaskularne bolesti 63
2.POSTAVKE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA 67
2.1. Ciljevi istraživanja 68
3.BOLESNICI I METODE 70

3.1. Bolesnici **70**

3.2. Plan istraživanja i metode **71**

3.2.1.Mjerenja određivanih analita 72

3.3. Statistička obrada **73**

4.REZULTATI 75

4.1. Kategorijske varijable: X2-test 75

4.2. Kvantitativne varijable: Mann-Whitney U test 124

4.3. Kvantitativne varijable: Wilcoxonov test (ponavljana mjerenja) 130

4.4. Binarna logistička regresija 133

5.RASPRAVA 138

5.1. Incidencija fibrilacije atrija 138

5.2. Do sada poznati prediktori fibrilacije atrija 139

5.3. Detekcija fibrilacije atrija 140

5.4. Programiranje elektrostimulatora 141

5.5. Mjerenje parametara električnog potencijala i njihov prognostički značaj 142

5.6. Prognostički značaj natriuretičkih peptida 143

5.7. Klinički značaj asimptomatske fibrilacije atrijaoksizmalnu 145

5.8. Buduće implikacije i liječenje asimptomatske fibrilacije atrija 146

6.ZAKLJUČCI 148

7.SAŽETAK 150

8.SUMMARY 152

9.LITERATURA 154

10.POPIS KRATICA **175**

11.POPIS PRILOGA **177**

11.1 Popis grafikona **177**

11.2 Popis slika **179**

11.3 Popis tablica **180**

12.ŽIVOTOPIS 183

1

UVOD

1.1. Asimptomatska fibrilacija atrija

Fibrilacija atrija je najčešća srčana aritmija za koju se zna da je udružena sa povišenim morbiditetom i mortalitetom, prvenstveno zbog cerebrovaskularnih tromboembolijskih incidenata i srčane dekompenzacije[1].

Fibrilacija atrija može biti simptomatska, udružena s osjećajem nepravilnog rada srca, omaglicama, gubitkom svijesti i/ili zaduhom. S druge strane, asimptomatska fibrilacija atrija (permenentna, perzistentna i paroksizmalna) jest fibrilacija atrija koju bolesnik ne osjeća i nema tegoba. Valja imati na umu i skupinu bolesnika sa simptomima, tipičnim za fibrilaciju atrija, a kod kojih ista nije niti jednim dijagnostičkim postupkom registrirana.

Incidencija i prevalencija asimptomatske fibrilacije atrija nije poznata u općoj populaciji kao niti kod bolesnika koji imaju implantiran trajni elektrostimulator srca. Razlog tome je prije svega u činjenici da epizode fibrilacije atrija kod ovih bolesnika ne izazivaju simptome koji bi bili razlog dijagnostičkoj obradi. S druge strane dijagnostičke metode vremenski su ograničene na nekoliko minuta ili sekundi (snimanje elektrokardiograma),

na 24 sata (snimanje dinamičkog elektrokardiograma po holteru) ili pak na nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci (implantabilni snimač elektrokardiograma engl. loop-recorder).

Prve procjene o učestalosti asimptomatske fibrilacije atrija objavljene su 1994. godine, a kod bolesnika s paroksizmalnom fibrilacijom atrija govore o odnosu 12:1 u usporedbi asimptomatskih u odnosu na simptomatske paroksizme fibrilacije atrija[2,3].

Druga ispitivanja koja su proučavala bolesnike s cerebrovaskularnim inzultom odnosno tranzitornom ishemijskom atakom, registrirala su fibrilaciju atrija kod oko 15 % bolesnika iključujući one s od prije poznatom permanentnom ili paroksizmalnom fibrilacijom atrija [4].

Asimptomatskoj fibrilaciji atrija pridodan je najveći značaj u objašnjenju rezultata studije „Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management“ (AFFIRM) gdje je neočekivano loše preživljavanje bolesnika s kontrolom ritma objašnjeno obustavljenom antikoagulantnom terapijom i vjerojatnom pojavom asimptomatske fibrilacije atrija [14].

Usporedna prednost bolesnika s implantiranim elektrostimulatorom srca je u tome što ih je moguće trajno pratiti zapisanim monitoriranjem srčanog ritma. Također postoji mogućnost prilagodbe registriranja i memoriranja pojedinih ritmoloških događaja kao što je fibrilacija atrija. Isto tako elektrostimulatori omogućuju mjenjanje određenih programiranih postavki stimulacije koje mogu utjecati na hemodinamiku, a samim time i na mogućnost pojave fibrilacije atrija. Malobrojni su radovi koji se bave pojavom i značajem asimptomatske fibrilacije atrija u općoj populaciji kao i kod bolesnika s elekrostimulatorom srca.

Učestalosti fibrilacije atrija kod ovih bolesnika kreću se od 35% do 75% [5,6]. Autori se uglavnom slažu u tome da su simptomatske pojave fibrilacije dužeg trajanja, ali je većina pojava fibrilacije atrija asimptomatska [5,6]. Također je objavljeno da je manje od 20 % simptoma koji su se pripisivali fibrilaciji atrija monitoriranjem istom i objašnjeno. Iz svega proizlazi da prema simptomima pojedinog bolesnika nikako ne možemo govoriti o pojavnosti fibrilacije atrija.

Svakako najvažnije pitanje je dali je potrebno analizirati ove podatke i dali nam dobiveni podaci utječu na terapijski pristup. U nekoliko je radova prikazano da je asimptomatska fibrilacija atrija udružena s povišenim mortalitetom i rizikom za nefatalni moždani udar.

Najznačajnija studija prema broju uključenih bolesnika je Mode selection trial (MOST) [8]. S druge strane Wood i suradnici su pokazali da fibrilacija atrija utječe na smanjenje kvalitete života ispitanika [9].

Skupina bolesnika, nositelja trajnog elektrostimulatora srca jako je heterogena obzirom na komorbiditet i obzirom na indikaciju za elektrostimulaciju srca. I jedno i drugo značajno može utjecati na pojavnost fibrilacije atrija. Nekoliko je radova koji proučavaju pojavnost asimptomatske fibrilacije atrija, ali su uključeni bolesnici s različitim indikacijskim kriterijem za elektrostimulaciju pa su tako zajedno uključeni bolesnici s atrioventrikulskim blokom i bolesti sinusnog čvora što predstavlja dva najčešća indikacijska kriterija, ali su ti bolesnici sa elektrofiziološkog i ritmološkog stanovišta bitno različiti [5,7].

Detekcija fibrilacije atrija elektrostimulatorom odvija se računalnim algoritmom koji uspoređuje trenutnu frekvenciju atrijskog signala s recentnim prosjekom. Praćenje brzog atrijskog ritma fibrilacije atrija stimulacijom ventrikula bilo bi za bolesnika pogubno iz dva razloga, a to su prekratko dijastoličko punjenje koje bi rezultiralo drastičnim smanjenjem udarnog i minutnog volumena, a s druge strane stimulacija desnog ventrikula frekvencijom višom od 300/min može za posljedicu imati provokaciju maligne srčane aritmije (ventrikulske tahikardije, ventrikulske fibrilacije). Zbog toga je kod sekvencijskog načina stimulacije nužan zaštitni mehanizam.

Ukoliko dođe do naglog porasta atrijske frekvencije detektira se supraventrikularni poremećaj srčanog ritma i sekvencijski način stimulacije (engl. tracking mode) se mjenja se u nesekvencijski (engl. nontracking mode) sve dok aritmija traje. Ovakva promjena načina stimulacije poznata je pod nazivom engl. mode switch, a takva epizoda, u najvećem broju slučajeva odgovara fibrilaciji atrija.

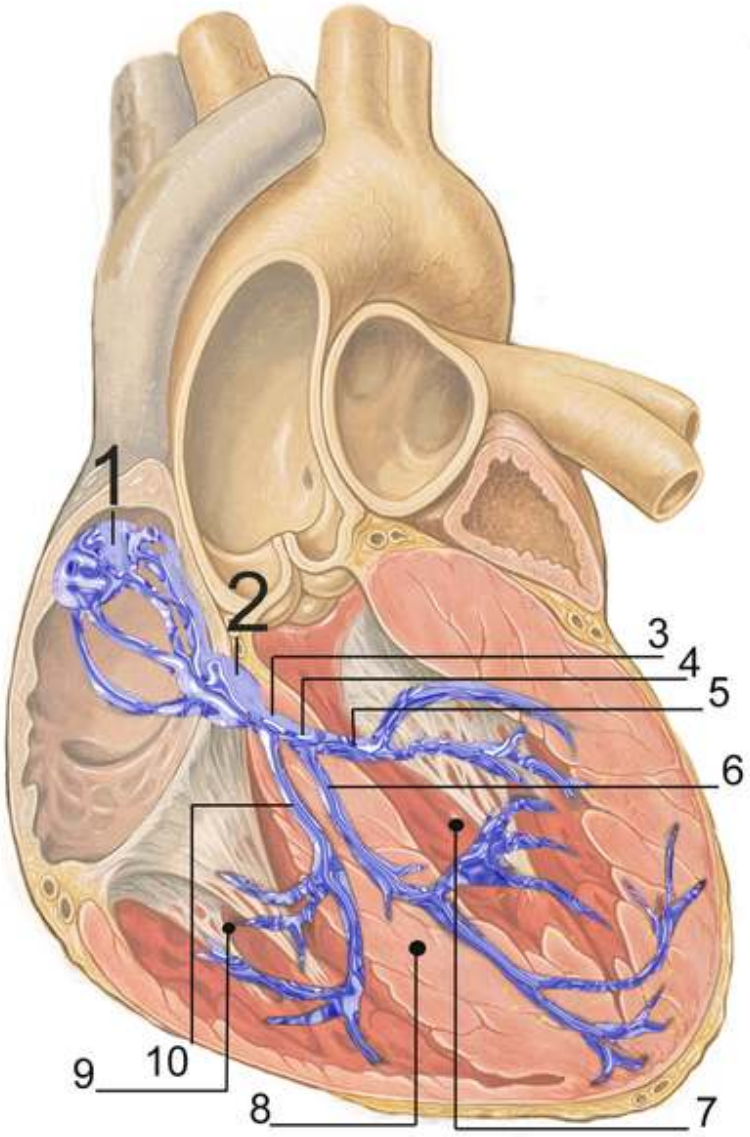
Atrijski natriuretički peptid dominantno se oslobađa iz atrija kao reakcija na volumno opterećenje. Volumno opterećenje se registrira povećanom napetosti stjenke atrija (engl. wall stress) [12]. Atrijski natriuretski peptid (ANP) svoj efekt postiže vežući se na receptor stanične membrane i podižući razinu intracelularnog cikličkog GMP. Njegovo glavno djelovanje očituje se smanjenjem periferne vaskularne rezistencije uz diuretski učinak.

B-tip natriuretskog peptida, je drugi natriuretski hormon koji je strukturalno sličan ANP-u. Oslobađa se u stanjima srčanog zatajenja koje može biti simptomatsko, ali i asimptomatsko. Osjetljiv je pokazatelj povećanog tlaka punjenja lijevog ventrikula .
Pad minutnog volumena u slučaju atake fibrilacije atrija neurohumoralnim mehanizmom povećava tlačno opterećenje ventrikula. Prema nekoliko radova tranzitorno može doći i do povišenja plazmatske razine atrijskog natriuretskog peptida [10,11]. Ovo zapažanje bilo je neovisno o dijametru lijevog atrija i ejekcijskoj frakciji.
Samo je jedna veća studija koja je objavila povišene plazmatske razine B-tipa natriuretskog peptida kod bolesnika pogođenih fibrilacijom atrija [13].

1.2. Fiziologija provodnog sustava srca

Prva sasatavnica provodnog sustava srca je sinoatrijski čvor (SA čvor), smješten na spoju desnog atrija i gornje šuplje vene. Radi se o strukturi koja je histološki bitno različita od okolnog miokarda, a ima sposobnost inicijacije električnog impulsa tako da je on zapravo prirodni elektrostimulator. Impuls se stvara u takozvanim P stanicama smještenim u samom središto sinusnog čvora. Što se tiče opskrbe krvlju ona može dolaziti od desne koronarne arterije ili cirkumfleksne arterije što je varijabilno od pojedinca do pojedinca. Autonomni živčani sustav svojom kontrolira aktivnost sinoatrijskog čvora. Električni impuls se Purkinjevim nitima dalje širi miokardom atrija.
Druga važna struktura provodnog sustava srca je atrioventrikulski čvor (AV čvor). Radi se o maloj strukturi smještenoj unutar interatrijskog septum, a u električnom smislu spaja atrije s ventrikulima. Većinom se krvlju opskrbljuje iz desne koronarne arterije dok rijetko opskrbu dobiva iz lijeve prednje silazne koronarne arterije. Kao i SA čvor pod jakim utjecajem je autonomnog živčanog sustava: histološki radi se o kolagenoj mreži koja sadrži različite stanice, slične onima kao u SA čvoru, ali i purkinjeve i druge stanice.
Iz AV čvora izlazi snop staničnih vlakana koji čine Hisov snop. Uloga Hisovog snopa je daljnje provođenje električnih impulsa na lijevi i desni ventrikul. On se grana na lijevu i desnu granu za desni odnosno lijevi ventrikul. Za razliku od SA i AV čvora ova struktura

je pod slabijim utjecajem autonomnog živčanog sustava. Prokrvljen je od strane desne koronarne arterije odnosno septalnih ogranaka lijeve prednje silazne koronarne arterije. Nakon dijeljenja na lijevu i desnu granu snopovi Purkinjevih vlakana dijele se na manje ogranke da bi nakon svega sačinjavali purkinjevu mrežu. Purkinjevom mrežom depolarizira se kompletni miokard obaju ventrikula.



1. sinusni čvor
2. atrioventrikulski čvor
3. Hisov snop
4. lijeva grana
5. lijevi stražnji ogranak
6. lijevi prednji ogranak
7. lijeva klijetka

Slika 1.1.-1. Anatomija provodnog sustava

U funkcionlnom smislu rađanje električnog impulsa odvija se u SA čvoru. Razlog za ovu pojavu je svojstvo automatičnosti stanica SA čvora. U normalnim okolnostima svaka srčana akcija počinje od električnog potencijala nastalog u P stanicama te se dalje širi kondukcijskim sistemom. Frekvencije ovih impulsa ovisi o trenutnim metaboličkim potrebama organizma.

AV čvor služi kao kontrolor frekvencije ventrikula tako da omogućava punjenje ventrikula nakon atrijske kontrakcije zadržavajući električni impuls na nekoliko milisekundi da bi ga propustio nakon punjenja ventrikula i tako omogućio optimalnu ventrikulsku kontrakciju. Ova njegova funkcija kontroliranja frekvencije ventrikulske kontrakcije napose dolazi do izražaja kod supraventrikulskih poremećaja ritma kao što je fibrilacija atrija ten a taj način sprečava izrazito brzo podraživanje ventrikula. Osim ove kontrolne funkcije AV čvor služi kao rezerva u stvaranju impulsa u slučaju da SA čvor zataji.

Hisov snop i daljnje grane i ogranci su zapravo nastavak i dio jedne električne cjeline.

Na bilo kojoj razini ovog kondukcijskog sitema može se javiti oštećenje sa specifičnim značajkama te kliničkim reperkusijama. Osim lokaliziranih oštećenja za provodni sistem je karakteristična difuzna bolest koja je prije svega udružena s višom životnom dobi.

Obzirom da ne postoji adekvatna medikamentna terapije za liječenje poremećaja stvaranja impulsa odnosno kondukcijskih defekata, kod ovih poremećaja implantira se elektrostimulator srca koji nedomješta dijelom ili kompletni kondukcijski sistem.

1.3. Srčani elektrostimulatori

Srčani elektrostimulator je samo jedna od komponenti elektrostimulacijskog sistema. Osim elektrostimulatora sitem čini jedna ili dvije odnosno tri elektrode. Ovisno o karakteru kondukcijskog poremećaja primjenjuju se različite vrste elektrostimulatora. Sam elektrostimulator sastoji se od baterije i elektroničkog sklopa koji su zatvoreni u cjelinu. Najčešće su omotani titanijskim hermetičkim kućištem. U novije vrijeme kućište je načinjeno od biološki inertnog materijala – titanijuma. Kroz povjest elektrostimulacije mjenjale su se različite vrste baterija, a zadnjih godine uobičajena je upotreba litij-jodinskih baterija. Karakteristika ovakvih baterija je dugotrajno zadržavanje stabilnog napona te trajnost oko deset godina. S vremenom se povećava otpor baterije, a tek na kraju vijeka baterije pada napon te se mjereći spomenute parametre prilično precizno može definirati očekivano vrijeme iscrpljenja betareije. Elektronički dio ima osnovu u vremenskom brojaču čiji ciklus odgovara programiranoj frekvenciji. Kada brojač odbroji cijeli ciklus on odašilje električni impuls pod uvjetom da se nije javio nativni impuls iz samog srca koji se prepoznaje od strane aparata. U literaturi se često za ovaj vremenski ciklus koristi engleski naziv (engl. escape interval). U počecima elektrostimulacije su postojali elektrostimulatori bez mogućnosti detekcije vlastitog ritma te su na negativan način interferirali s vlastitim ritmom. Kod takvih elektrostimulatora električni impuls se odašiljao na kraju vremenskog ciklusa bez obzira na vlastiti ritam za razliku od današnjih čiji se vremenski ciklus ponovo odbrojava svakom pojavom nativnog impulsa. Ovakva elektrostimulacija poznata je pod nazivom ”na zahtjev” (engl. on demand). U literaturi se vrlo često za osjećanje nativnog ritma koristi engleski naziv sensing.

Kako su se elektrostimulatori razvijali, uočavale su se i potrebe za različite vrste stimulacije ovisno o situaciji pa tako se ponekad koristi i odašiljanje impulsa istovremeno

s detektiranim vlastitim ritmom te tada govorimo o takozvanoj trigeriranoj stimulaciji. Ovakva vrsta stimulacije koristi se onda kada detekcija vlastitog električnog impulsa nije sigurna zbog moguće interferencije s drugim električnim uređajima te se tada odašilje sigurnosni impuls. Ovakva stimulacija koristi se i kod modernih elektrostimulatora radi sinkroniziranja stimulacije desnog s lijevim ventrikulom.

Za osjećanje vlastitog električnog impulsa potreban je dobar kontakt vrha elektrode s miokardom. U slučaju da to nije tako moguća je pojava odašiljanja električnih impulsa unatoč postojanju vlastitog ritma kjeg elektrostimulator ne osjeća. Tada govorimo o neosjetljivosti elektrostimulatora (engl. undersensing). Adekvatnost kontakta elektrode s miokardom konrolira se prilikom implantacije, ali su naravno moguće promjene i kvarovi sustava s vremenom.

Električni impuls odaslan od strane elektrostimulatora određen je s dva parametra. To su napon (voltaža) i trajanje impulsa. Energija impulsa je proporcionalna voltaži i trajanju impulsa. S druge strane očekivano trajanje baterije obrnuto je proporcionalno odaslanoj energiji i broju impulsa. Odaslana energija impulsa posebno se prilagođava svakom bolesniku jer su značajne individualne razlike u pragu podražaja miokarda. Prag podražaja je najniža energija koja dovodi do postojanog električnog odgovora miokarda. Prag podražaja individualno varira, a s druge strane varira i kod iste osobe ovisno o elektrolitskom statusu, uzimanju terapije ili evenualnom razvoju fibroze na mjestu stimulacije.

Elektroda se sastoji od električnog vodiča omotanog silikonskim ili poliuretanskim omotačemr. Nije omotan jedino vršak elektrode koji je u direktnom kontaktu s miokardom. Elektroda rijetko podliježe promjnama koji je čine nefunkcionalnom tako da su elektrode nerijetko u doživotnoj funkciji dok se elektrostimulatori mjenjaju nakon iscrpljenja. Bilo kakvo oštećenje otpor elektrode tako da se oštećenja najčešće detektiraju mjereći otpor. S vremenom su se razvili različiti tipovi elektrode. S mehaničke strane razlikujemo one s aktivnom fiksacijom te one koje se pasivno pričvrste za miokard. Što se električnih karakteristika tiče razlikujemo bipolarne i unipolarne elektrode. Kod unipolarne elektrode radi se o jednom električnom vodiču kojem drugi pol kod stvaranja impulsa predstavlja kućište elektrostimulatora. S druge strane kod bipolarne elektrode, dva vodiča se uklopljena u jedan elektrodni omotač, a te dvije elektrode su polovi kod

stimulacije. Bipolarna elektroda ima prednost u tome što je manja šansa interferiranja s mišićnim potencijalima prsnog koša te je manja mogućnos krive inhibicije elektrostimulatora. Poznato je da svaki strani materijal u kontaktu s tkivom uzrokuje lokalnu upalu i posljedičnu fibrozu. Obzirom da ovakva pojava na mjestu kontakta elektrode i miokarda i posljedična fibroza može bitno povisiti prag stimulacije, razvile su se elektrode koje određeno vrijeme nakon implantacije otpuštaju kortikosteroidne supstance. Na taj način smanjuje se intenzitet upale i stupanj posljedične fibroze. Osim spomenutih intrakardijalnih elektroda postoje i elektrode koje se fiksiraju za epikard. Ovakve elektrode u pravilu se koriste samo onda kada se transvenski ne može postići adekvatna stimulacija.

1.3.1. Počeci elektrostimulacije u svijetu

Prvi elektrostimulator implantiran je 1958. godine od kada je došlo do brzog razvijanja aparata u tehničkom smislu, ali i definiranja pojedinih indikacija za implantaciju. Isprva su se elektrostimulatori implantirali samo bolesnicima s totalnim AV blokom i ponavljanim gubicima svijesti. U današnje vrijeme indikacije su brojnije, a osim samog spašavanja života, uloga suvremenih elektrostimulatora je u poboljšanju kvalitete života srčanih bolesnika. Prije svega došlo je do izrazitog tehnološkog razvoja posljednjih 10-20 godina te brojnih multicentričnih studija kojim je utvrđena efikasnost elektrostimulatora povećanju stope preživljenja I povećanja stupšnja kvalitete života. Moderni implantabilni elektrostimulatori srca su malog volumena (oko 30 kubičnih centimetara) za razliku od prvotnih koji su bili višestruko veći i teži te su komplikacije same implantacije posljedično bile učestalije. Također je s tehnološke strane pospješena trajnost uređaja tako da današnji elektrostimulatori imaju trajnost veću I od 10 godina. Velika novost u elektrostimulaciji srca svakako je uvođenje osjećanja vlastitih električnih impulsa srca bolesnika od strane elektrostimulatora (engl. sensing). To je dovelo do mogućnosti da se elektrostimulator prilagodi odnosno programira u skladu s potrebama pojedinog bolesnika. Tako se došlo do situacije da je elektrostimulator aktivan samo u onom vremenu kada izostaje vlastiti , atrijski ili ventrikulski ritam dok je u slučajevima kada isti ritam prisutan, elektrostimulator inaktivan. Dodatna značajna inovacija je bila i

uvođenje senzora aktivnosti te se na taj način bolesniku pomoglo prilagodbom frekvencije stimulacije ovisno o stupnju fizičk aktivnosti. Detekcija pojedinih srčanih aritmija te promjena načina stimulacije kada se one pojave dovele su do mogućnosti prepoznavanja bolesnika s aritmijama kao što je fibrilacija atrija te adekvatnijeg liječenja istih.

1.3.2. Osnovni principi elektrostimulacije

Ovisno o poremećaju električnog sistema srca ugrađuju se različiti tipovi elektrostimulatora. U osnovi se elektrostimulatori dijelu na one koji stimuliraju samo atrij ili samo ventrikul pa se nazivaju jednokomprni. S druge strane elektrostimulatori koji imaju mogućnost stimulacije i atrija i ventrikula se nazivaju dvokomornima. U novije vrijeme razvijeni su elektrostimulatori koji uz stimulaciju atriija imaju mogućnost stimulacije i zasebno desnog odnosno lijevog ventrikula. To su trokomorni elektrostimulatori srca poznati i kao resinkronizirajući elektrostimulatori.
Radi lakšeg međunarodnog sporazumjevanja dogovorno se svaki elektrostimulator u svojoj funkciji može opisati posebnim kodom od pet slova tzv. „NASPE/BPEG“ kod.

NBG kodovi

I Mjesto stimuliranja	II Mjesto osjećanja	III Odgovor na sensing	IV Programabilne Funkcije/ modulacija frekvencije	V Antitahikardna funkcija
V: Ventrikul	V: Ventrikul	T: Trigeriran	P: jednostavna programabilnost	P: Stimulacija
A: Atrij	A: Atrij	I: Inhibiran	M: Multi-programabilnost	S: Šok
D: Dual (A+V)	D: Dual (A+V)	D: Dual (T+I)	C: Komunikabilnost	D: Dual (P+S)
O: Nigdje	O: Nigdje	O: None	R: Moduliranje frekv.	O: Nema
S: Jedno (A ili V)	S: Jedno (A ili V)		O: Neprogramabilnost	

Prvo slovo govori o sračanoj šupljini koja se stimulira (O-nijedna, A-atrij, V ventrikul, D-dual (atrij i ventrikul), drugo o sračanoj šupljini u kojoj postoji mogućnost osjećanja nativnog potencijala „koja osjeća“ (O, A, V, D), treće slovo označava tip odgovora na zamijećenu vlastitu aktivnost (O-bez „osjećanja“, T-trigerirano, I-inhibirano, D (T+I ovisno o potrebi), Četvrto mogućnost modulacije frekvencije (O, R-rate response) i peto antitahikardne funkcije (O-ništa, P-antitahikardni „pacing“, S-shock, D-dual (P+S). Jednokomorska stimulacija može biti AAI(R) ako se radi o atriju ili VVI(R) ako se radi o ventrikulu. Kod AAI stimulacije stimulira se samo atrij, i to u nedostatku spontane atrijske aktivnosti, a vlastita atrijska aktivnost više frekvencije inhibira elektrostimulator. AAI-način je kontraindiciran kod kronične fibrilacije atrija te atrioventrikularnih (AV) smetnja provođenja. R-kompo- nenta modulira frekvenciju kod fizičkog napora, i to frekvenciju atrija u AAIR-načinu (engl. mode), a frekvenciju ventrikula u VVIR-načinu. Jednokomorski elektrostimulator može raditi i u AAT ili VVT-načinu. U ovom načinu stimulira se atrij, odnosno ventrikul u odsutnosti vlastite aktivnosti, a u slučaju vlastite aktivnosti stimulira se dodatno sinkrono s P-valom u AAT, odnosno s R--valom u VVT-načinu rada. Oba načina rabe se samo privremeno kad se želi izbjeći neodgovarajuća inhibicija elektrostimulatora vanjskim elektromagnetskim stimulusima (npr. elektrokauter pri operacijama). Pri otkrivanju ovih stimulusa elektrostimulator će umjesto inhibicije kao u VVI-načinu, stimulirati sinkrono sa stimulusom ili ako su stimulusi brze frekvencije, onda u maksimalno programiranoj frekvenciji. Treći način u koji se može programirati jednokomorski elektrostimulator je AOO ili VOO-način rada. Ovdje se atrij ili ventrikul stimulira u fiksno programiranoj frekvenciji, bez obzira na vlastitu aktivnost ili vanjsku elektromagnetsku stimulaciju. Ovakav način koristi se privremeno kada je potrebna stalna elektrostimulacija, a postoji mogućnost interferencije s vanjskim elektromagnetskim poljem (npr. uporabe elektrokautera). Nedostatak ovog načina je mogućnost stimulacije u vulnerabilnoj fazi u slučaju oporavka vlastite aktivnosti.

Kod dvokomorne elektrostimulacije srca za elektrostimulator su pričvršćene dvje elektrode, atrijska i ventrikulska od kojih svaka odašilje impulse, ali ima i mogućnost registriranja nativnog ritma. Ovisno o tome dali elektrostimulator posjeduje senzor

dobiva kraticu DDD ako nema senzor odnosno DDDR ako ima senzor. Kao detektor najčešće se koristi akcelerometar dok neki aparati koriste detektor QT intervala ili senzor minutnog volumena, a sva kako bi frekvenciju stimulacije prilagodili trenutnim potrebama.

Isti aparat moguće je programirati u ODO, DOO, DDI ili DDT-način rada. Najčešće se ipak koristi DDD odnosno DDDR način stimulacije s posebno određenim AV intervalom (vremenom od atrijske do ventrikulske akcije). Ovisno o postojanju atrijske električne aktivnosti, isporučuje se ili ne isporučuje atrijski impuls, a nakon isteka atrioventrikulskog intervala isporučuje se ventrikulski impuls u slučaju da se vlastiti nije javio. DDI-način stimulacije se ponekad programira, ali najčešće služi kao privremeni način stimulacije kod pojave supraventrikulskih aritmija. Trajanje ovakve stimulacije određeno je trajanjem aritmije te se nakon prestanka tahikardije elektrostimulator ponovo prebacuje na DDD način stimulacije. Automatska promjena načina stimulacije (engl. mode switch) važna je funkcija koju danas ima većina dvokomorskih elektrostimulatora. U slučaju pojave atrijske tahiaritmi- je (npr. AF) brza frekvencija atrija trigerira stimulaciju ventrikula u maksimalno programiranoj frekvenciji (najčešće 140-150/min). U tom slučaju dolazi do automatskog prebacivanja u DDI- način rada. Time se izbjegava prijenos brzog atrijskog ritma na ventrikule, a sam ventrikul se stimulira zadanom bazalnoom frekvencijom.

Za razliku od uobičajene DDD stimulacije koja koristi dvije elektrode razvijena je i stimulacija samo jednom elektrodom VDD-način "engl. single lead". Ovakav način stimulacije rezerviran je za normalnu sinusnu aktivnost uz smetnje atrioventrikulskog provođenja. Ovakav elektrostimulator može detektirati atrijski impuls dok u ventrikulu može i stimulirati i detektirati impuls.

Kako bi produžili vjek baterije razvijeni su različiti algoritmi periodičkog traženja praga podražaja kako bi se minimalnom energijom održala stabilna stimulacija. Na taj način postignuti su znatni pomaci u trajanju baterije, uz održanu stabilnost elektrostimulacije.

Princip rada ovakvog elektrostimulatora vrlo je sličan DDD elektrostimulatoru s tim da ne može stimulirati atrij već nakon definiranog AV intervala stimulira ventrikul.

Resinkronizacijski elektrostimulator poznat pod nazivom trokomorni ili

atriobiventrikulski razvijen je u novije vrijeme. Koristi tri elektrode, jedna se implantira u desni atrij, druga u desni ventrikul, a treća u posterolateralnu ili lateralnu granu koronarnog sinusa i služi za stimulaciju lijevog ventrikula. Indikacija za implantaciju ovog elektrostimulatora je zatajivanje srca kod bolesnika koji se uz optimalnu medikamentnu terapiju nalaze u funkcionalnom stadiju NYHA III ili IV i uz to imaju blok lijeve grane u elektrokardiogramu. Smisao ovakve elektrostimulacije je vremenski sinkronizirati kontrak- cije različitih dijelova lijevoga ventrikula te lijevoga i desnoga ventrikula, čime se povećava udarni i minutni volumen.

Uz ove uređaje razvijeni su i takozvani kardioverter defibrilatori. Radi se o uređajima koji su dizajnirani da prepoznaju ventrikulske tahiaritmije te ih pomoću različitih algoritama razlikuju od supraventrikulskih. Oni mogu isporučivati sekvence brze stimulacije za prekid tahiaritmije ili pak električni šok kojim se aritmija prekida. Uz antiaritmijske funkcije služe i kao elektrostimulatori. Mogu biti udruženi s resinkronizacijskim aparatom pa tada govorimo o CRT-D aparatu koji objedinjuje sve tri funkcije, antibradikardnu stimulaciju, antitahikardijske algoritme te resinkronizacijsku stimulaciju.

1.3.3. Indikacije za implantaciju trajnog elektrostimulatora srca

Prve smjernice za ugradnju trajnog elektrostimulatora srca objavljene su prije više od 20 godina, a objavilo ih je Američko kardiooško društvo. Smjernice su se mjenjale iz godine u godinu, ali su se u osnovi malo razlikovale. Zadnje objavljene smjernice koje važe i danas su iz 2002. godine. Odluka za ugradnju trajnog elektrostimulatora važna je i treba se temeljiti na čvrstim kliničkim dokazima. Kao i za druge medicinske postupke, tako i za implantaciju elektrostimulatora srca postoje određene razine preporuke te razina potkrepljenosti iz objavljenih studija. Ispod su navedeni.

preporuke prema razredima:[14]

I Dokazi i/ili opća suglasnost da je neki dijagnostički postupak/terapija/procedura uporabljiv i učinkovit

II Proturječni dokazi i/ili mišljenja o uporabljivosti/učinkovitosti terapije

IIa Dokazi/mišljenja govore u prilog uporabljivosti/učinkovitosti

IIb Uporabljvost/učinkovitost je na temelju dokaza/mišljenja manje sigurna

III Dokazi i/ili opća suglasnost je da neki dijasgnostički postupak/terapija/procedura nije uporabljiv/učinkovit i u nekim slučajevima može biti škodljiv

razina dokaza (potkrijepljenosti)

A Podaci iz više randomiziranih kliničkih pokusa ili meta analiza

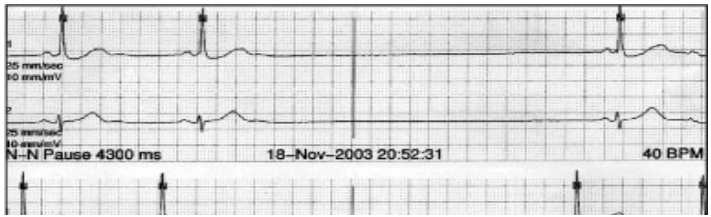
B Podaci iz jednog randomiziranog kliničkog pokusa ili velikih nerandomiziranih studija

C Suglasnosti stručnjaka i/ili malih studija, retrospektivne studije i registri

1.3.3.1. Bolest sinusnog čvora (SSSy)

Bolest sinusnog čvora može se manifestirati u obliku sinusne bradikardije pa se do sinusnog aresta sa značajnim asistoličkim pauzama u trajanju više sekundi. Kombinacija navedenih bradikardnih s tahikardnih poremećajima srčanog ritma naziva se tahikardija-bradikardija sindrom. Od udruženih tahikardnih poremećaja najčešća je fibrilacija atrija.[15] Ovisno o manifestaciji bolesti sinusnog čvora postavlja se indikacija za elektrostimulaciju srca. Dokazano je kroz studije da bolesnici s bolesnim sinusnim čvorom nakon implantacije imaju manje atrijskih poremećaja srčanog ritma, također je dokazano poboljšanje kvalitete života te također blago smanjenje stope smrtnosti.

Nakon postavljanja indikacija za elektrostimulaciju treba odrediti tip elektrostimulatora te način programiranja. Trenutno važeće smjernice favoriziraju upotrebu atrijskih elektrostimulatora dok u praksi ipak prevladava implantacija dvokomornog elektrostimulatora srca. To je prije svega zbog mogućeg bloka na razini AV čvora koji se s vremenom može razviti. Uz to razvijeni su brojni algoritmi za sprečavanje atrijskih



tahiaritmija. Osim navedenog prema nekim studijama predlažu se alternativna mjesta stimulacije atrija kako bi se smanjila incidencija fibrilacije atrija.

Slika 1.1.-3. Drastičan primjer disfunkcije sinusnog čvora s asistoličkim pauzama preko 5 sekundi

1.6.1 Preporuke za elektrostimulaciju kod bolesti sinusnog čvora.[11]

I

1. Bolest sinusnog čvora koja se manifestira simptomatskom bradikardijom sa ili bez epizoda tahikardije. Bradikardija se može javiti spontano ili je uzrokovana medikamentnom terapijom za koju ne postoje prihvatljive druge alternative.
2. Sinkopa uz bolest sinusnog čvora, bilo spontano, bilo da je inducirana tijekom elektrofiziološkog ispitivanja.
3. Bolest sinusnog čvora koja se manifestira kao simptomatska kronotropna inkompetencija: spontano ili uzrokovana medikamentnom terapijom za koju ne postoje druge prihvatljive alteranative.

IIa

1. Simptomatska bolest sinusnog čvora (spontano ili uzrokovana medikamentnom terapijom za koju nema druge prihvatljive alternative) ali za koju nije verificirana

povezanost između simptoma i bradikardije. Frekvencija srca u mirovanju mora biti <40/min.
2. Sinkopa nema drugog uzroka osim patološkog elektrofiziološkog nalaza (CSNRT > 800 ms); (CSNRT korogirano vrijeme oporavka sinusnog čvora).

IIb

1. bolesnici s minimalno izraženim simptomima, s frekvencijom srca u mirovanju <40/min. u budnom stanju, bez kronotropne inkopetencije.

III

1. Asimptomatska bolest sinusnog čvora uključujući i korištenje lijekova koji uzrokuju bradikardiju.
2. Elektrokardiografski nalaz disfunkcije sinusnog čvora sa simptomima koji nisu povezani s bradikardijom.
3. Simptomatska bolest sinusnog čvora uzrokovana terapijom lijekovima za kojepostoji prihvatljiva alternativa.

1.3.3.2. Atrioventrikulski blok

Atrioventrikulski blok označava smetnju prolaska atrijskog potencijala provodnim sistemom na ventrikule. Dijeli se na tri stupnja od kojih prvi stupanj označava vremensko kašnjenje potencijala iako se svi prenose na ventrikule. Drugi stupanj AV bloka označava intermitentno neprenošenje potencijala dok kod trećeg stupnja odnosno totalnog atrioventrikulskog bloka dolazi do električne diskonekcije atrija i ventrikula te se ventrikul depolarizira potencijalom koji potiče najčešće iz samog AV čvora ili još nižih predvodnika. Atrioventrikulski blok drugog i trećeg stupnja udruženi sa simptomima predstavljaju nedvojbenu indikaciju za implantaciju trajnog srčanog elektrostimulatora. Simptomatski blok prvog stupnja s izrazito produženim PQ intervalom, udružen sa simptomima također prema više studija predstavlja indikaciju za implantaciju srčanog elektrostimulatora.

Preporuke za elektrostimualciju kod stečenog

AV bloka[11]

I

1. Simptomatski AV blok trećeg i drugog (Mobitz I ili II) stupnja.
2. Neuromuskularne bolesti (miotonična mišićna distrofija, Kearns-Sayre syndrome) s AV blokom trećeg ili drugog stupnja.
3. AV blok trećeg ili drugog (Mobitz I i II) stupnja:
   (a) nakon ablacija AV čvora
   (b) postoperacijski (nakon zahvata na valvulama) bez mogućnosti povlačenja AV boka

IIa

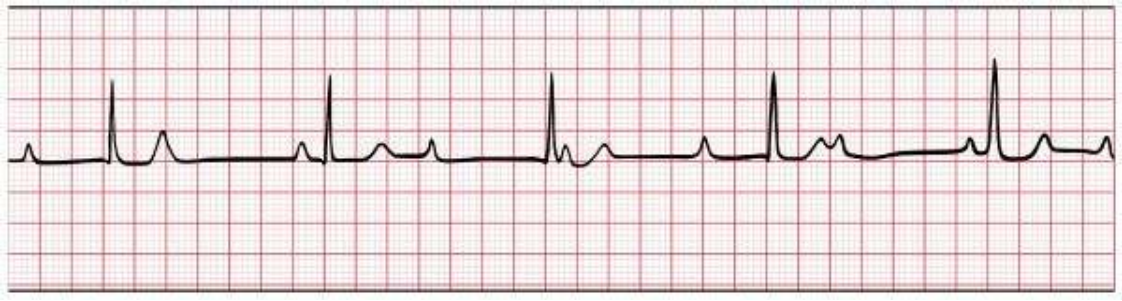
1. Asimptomatski AV blok trećeg ili drugog (Mobitz I ili II) stupnja
2. Simptomatski AV blok prvog stupnja

IIb

1. Neuromuskularne bolesti (miotonična mišićna distrofija, Kearns-Sayre syndrome) s AV blokom prvog stupnja.

III

1. Asimptomatski AV blok I stupnja
2. Asimptomatski suprahisni AV blok drugog stupnja tipa Mobitz
3. AV blok za koji se očekuje da će proći



Slika 1.1.-5. Totalni AV blok s ventrikulskom frekvencijom ispod 40/min.

1.3.3.3. Infranodalne smetnje kondukcije

Značajni poremećaj infranodalne kondukcije očituje se u kombinaciji bloka desne grane s prednjim ili stražnjim hemiblokom lijeve grane. Ovakvu kombinaciju nazivamo bifasikularnim blokom dok dodatna PQ prolongacija označava trifascikularni blok. Asimptomatski bolesnici s opisanim kombinacijama su niskorizični za razvoj totalnog AV bloka. Elektrofiziološko ispitivanje koje ustanovi produžen HV interval (>100 ms) identificira one s višim rizikom. Ovakvi bolesnici su rijetkost. Bolesnici koji su doživjeli sinkopu a imaju trifascikularni blok te su bez drugih eventualnih uzroka sinkope su kandidati za trajnu elektrostimulaciju. Ovakvu strategiju potkrepljuju studije koje su dokazale da je kod navedenih opisanih bolesnika uzrok sinkopa bio tranzitorni AV blok s asistolijom.[32]

Nakon postavljanja indikacije za implantaciju elektrostimulatora postavlja se pitanje modela elektrostimulatora te načina stimulacije. U obzir dolazi nefiziološki način stimulacije (VVI), ali i vizиološki (DDD ili VDD). I fiziološki i nefiziooški način osiguravaju ventrikulsku stimulaciju kada se ona zbog bloka ne desi, ali se

atrioventrikulski slijed postiže jedino fiziološkom stimulacijom. Unatoč očekivanju, kroz studije se nije uspjela dokazati superiornost fiziološke stimulacije kroz glavne stavke, a to su smrtnost, cerebrovaskularni inzult te zatajivanje srca. Prednost se očitovala kroz nešto nižu incidenciju fibrilacije atrija te viši stupanj kvalitete života prema upitnicima.[34]
Valja napomenuti da kod bolesnika koji uz blok lijeve grane imaju i sniženu ejekcijsku frakciju (<35 %) treba razmotriti implantaciju resinkronizacijskog elektrostimulatora, ali i kardioverter defibrilatora.

Preporuke za elektrostimulaciju kod infranodalnih smetnji kondukcije[11]

I

1. Intermitentni AV blok trećeg stupnja
2. AV blok drugog stupnja tip Mobitz II
3. Izmjenjivanje bloka grane
4. Elektrofiziološki nalaz produljenog HV intervala >100 ms ili elektrostimualcijom induciran infrahisni blok kod simptomatskih bolesnika,.

IIa

1. Sinkopa za koju se nije dokazalo da je uzrokovana AV blokom a drugi mogući uzroci su isključeni posebno VT.
2. Slučajan nalaz značajno produljenog HV intervala (>100 ms) ili induciranog infrahisnog AV bloka tijekom elektrofiziološkog ispitivanja kod asimptomatskih bolesnika.

3.Neuromuskularne bolesti s bilo kojim fascikularnim blokom.

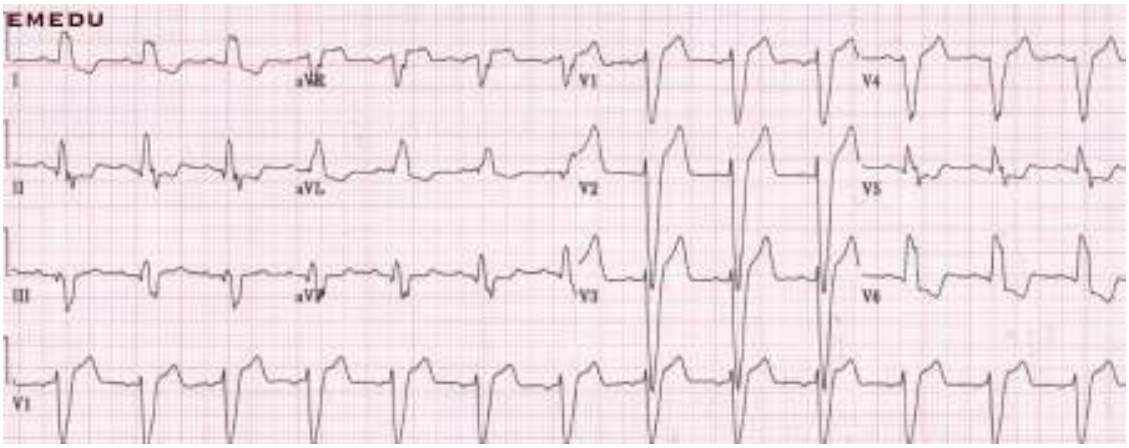
IIb

nema

III

1. Blok grane bez AV bloka ili simptoma.

2. Blok grane i AV blok prvog stupnja bez simptoma.



Slika 1.1.-9. Bolesnik s blokom llijeve grane

1.3.3.4. Ostale indikacije za elektrostimulaciju

Među drugim indikacijama za trajnu elektrostimulaciju spada sindrom preosjetljivog karotidnog sinusa, kongenitalne bolesti udružene sa smetnjama kondukcije te u određenim okolnostima bolesnici s hipertrofijskom kardiomiopatijom.

Kod bolesnika s nejasnim uzrokom sinkope kod kojih lagana masaža karotidnog sinusa uzrokuje pauzu dužu od 3 sekunde te reprodukciju simptoma predstavlja indikaciju za trajnu elektrostimulaciju srca. Pad krvnog tlaka za više od 50 mmHg također predstavlja pozitivan nalaz. Ispod su navedene trenutno važeće preporuke za elektrostimulaciju kod sindroma hipersenzitivnog karotidnog sinusa

Preporuke za elektrostimulaciju kod hipersenzitivnog karotidnog sinusa[11]

I

1. Ponavljajuće sinkope uzrokovana slučajnim pritiskom na karotidni sinus, reproducibilne masažom karotidnog sinusa povezana sa asistolijom ventrikula duljom od 3 sekunde, a u odsutnosti lijekova koji inhibiraju sinusni čvor

IIa

2. Ponavljajuće sinkope, bez anamneze slučajnog pritiska na karotidni sinus, ali reproducibilne masažom karotidnog sinusa uz asistoličke pauze dulje od 3 sekunde, a u odsutnosti lijekova koji inhibiraju sinusni čvor.

IIb

1. Prva sinkopa, sa ili bez anamneze slučajnog pritiska na karotidni sinus, ali je sinkopa ili presinkopa reproducibilna masažom kardotidnog sinusa uz asistoličke pauze ventrikula dulje od 3 sekunde a u odsutnosti lijekova koji inhibiraju sinusni čvor.

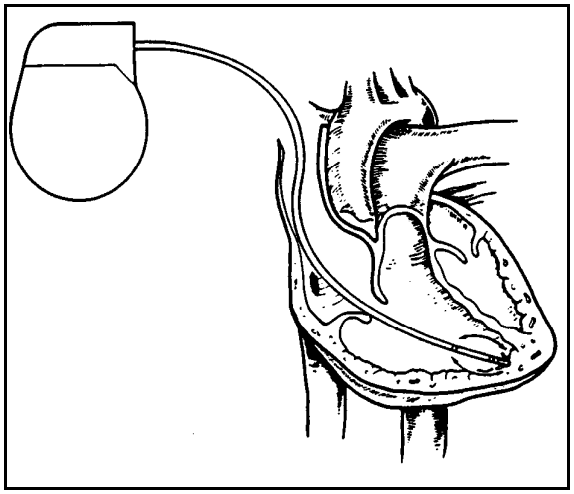
III

1. Hipersenzitivni karotidni sinus bez simptoma.

1.3.4. Osnovni principi elektrostimulacije srca

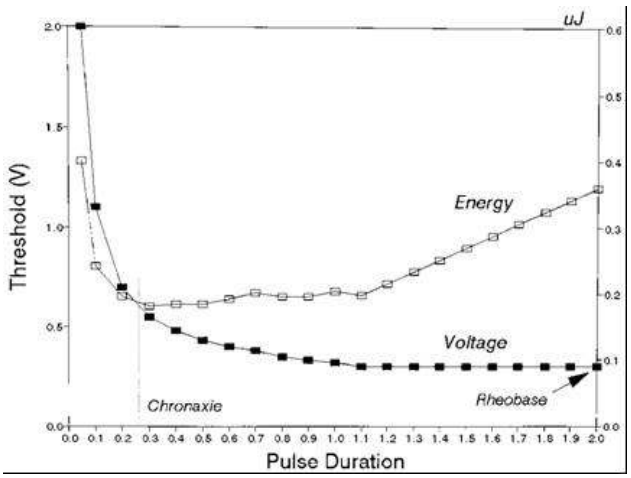
Cilj elektrostimulacije srca je pobuditi električni potencijal koji će se miokardom širiti uzrokujući depolarizaciju stanica. Da bi se taj cilj ostvario, inicijalno električno polje na vrhu elektrode mora biti dovoljne jakosti. Ovakvo ponašanje valovitog prijenosa električnog impulsa kroz tkivo imaju mišićna i živčana tkiva.[67] Na molekularnoj razini električni potencijal depolarizacije širi se preko staničnih membrana i to mehanizmom transembranskog prolaska iona. Na taj način tranzitorno se mjenja nboj na membrani miocita te se posljedično javlja pomak kontraktilnih elemenata stanice i konačno kontrakcija cijelog miokarda.

Karakteristika ekscitabilnih tkiva je akcijski potencijal koji se odvija u četiri faze. Faza 0 karakterizirana je brzim utokom natrijskih iona u miocit s posljedičnom naglom promjenom naboja membrane. Fazu 1 karakterizira dodatni ulazak pozitivnog naboja u stanicu i to iona kalija. Faza 2 ili takozvana faza platoa je faza bez značajnije promjene naboja koja sae održava balans između ulaska iona natrija i klora te izlaska iona kalija iz stanice. Nakon faze platoa slijedi repolarizacijska faza 3 tijekom koje se potencijal staniče membrane vraća prema početnoj vrijednosti, a to se odvija kao posljedica zaustavljanja ulaska iona natrija i kllora dok ioni kalija izlaze iz stanice. U zadnjoj fazi 4 stanica postaje povovo ekscitabilna tj. spremna za ponovnu depolarizaciju. [75] Električni potencijal posebnim spojevima među stanicama prenosi se s jedne stanice na drugu te na taj način stvara val električnog potencijala koji se širi miokardom u sve tri dimenzije. [76]



Slika 1.2.-1. širenje akcijskog potencijala srčanim mišićem

Već je spomenuto kako električno polje na vrhu elektrode mora biti adekvatne jakosti kako bi se miokardom prenio električni potencijal. Elektrostimulator karakterizira impuls određene snage, a snaga električnog impulsa ovisi o dvije karakteristike. Prva karakteristika je električni napon mjeren u voltima, a druga karakteristika je vrijeme u milsekundama kroz koje se pušta struja određenog napona. Za napon impulsa uobičajen je naziv amplituda. Što je amplituda električnog potencijala veća i vrijeme isporučivanja duže, to će i postignuto električno polje na vrhu elektrode biti jače te je veća šansa izazivanja depolarizacijskog vala. Ovaj odnos nije linearan već je više eksponencijalan opisan dolje navedenim krivuljama. Dvije su vrijednosti kojima se pojednostavljeno opisuju ove krivulje, a to su reobaza i kronaksija. Reobaza je definirana kao najmanja snaga (napon) stimulusa koja će stimulirati miokard kod bilo koje duljine trajanja stimulusa.[78] Iz praktičnih razloga reobaza voltaža je definirana kao prag podražaja kod stimulusa trajanja 2 ms. Prag podražaja neznatno se smanjuje kod stimulusa duljih od 2 ms. Kronaksija je definirana kao duljina stimulusa koja uzrokuje stimulaciju miokarda kod stimulusa jačine 2x većeg od reobaze.[79]



Slika 1.2.2. Krivulja odnosa snage i duljine trajanja stimulusa.

Vrijednost kronaksija je praktična, a odražava se u tome da je za postignuće praga podražaja i trjanje impulsa ispod vrijednosti kronaksije potreban eksponencijalno viši napon što za posljedicu ima veći gubitak snage baterije. S druge strane pri trajanju impulsa dužem od kronaksije minimalno se naniže mjenja potreban napon za postizanje praa podražaja.

Ove vrijednosti bitne su kako bi se pravilno programirao elektrostimulator u cilju postizanja sigurne i stabilne stimulacije, bez suvišnog gubitka energije baterije. Prilikom programiranja elektrostimulatora uvjek se određuje prag podražaja, a radi sigurnosti bolesnika potrebna snaga se postavlja na dvostruku vrijednost.

Opisane krivulje u svom obliku variraju individualno, ali zadržavaju iste principe i sličan oblik. One se mogu i mjenjati s vremenom. Najveće promjene praga podražaja javljaju se prvih dana i mjeseci nakon implantacije. Uobičajeno je da prvih dana prag podražaja postupno raste da bi nakon tjedan dana postupno počeo rasti te postigao stabilnu vrijednost nakon više tjedana. Ovakav proces naziva se maturacija elektrode, a izraženiji je kod elektroda kojima vrh nije obložen kortikosteroidima. U današnje vrijeme velika većina elektroda na mjestu kontakta s miokardom otpušta kortikosteroid te na taj način smanjuje intenzitet lokalne upale te posljedičnu promjenu praga podražaja.

Za razliku od elektroda s pasivnom fiksacijom, elektrode s aktivnom fiksacijom uzrokuju kratkotrajni porast praga podražaja kroz par minuta uzrokovan saom lezijom prilikom

fiksacije. Osim navedenog , prag podražaja može se mjenjati usljed ishemije, elektrolitnog poremećaja ili medikamentne terapije.

Prag podražaja ne varira značajnije u ovisnosti o frekvenciji stimulacije ventrikula. To se odnosi na frekvencijski raspon karakterističan za elektrostimulatore. S druge strane kod jako visokih frekvencija stimulus pada u relativno refrakterno područje pa se posljedično povisuje i prag podražaja. Ovo nije toliko bitno za klasične elektrostimulatore koliko je bitno za antitahikardnu stimulaciju kardioverter defibrilatora .[90,91]

Razne metaboličke mjene u tijeku istog dana mogu utjecati na prag podražaja. Praktično su te promjene intenziteta manjeg od kliničkog značaja. Tako se prag mjenja nakon jela, promjenom tonusa autonomnog živčanog sustav. Na prag utječe i razina glukoze u krvi, pomak acidobaznog statusa prema acidozi, ali i prema alkalozi.

S druge strane kortikosteroidni lijekovi mogu značajno smanjiti prag podražaja.

1.3.4.1. Impendanca ili otpor sustava

Impendanca ili otpor elektrostimulacijskog sistema bitan je faktor u srčanoj elektrostimulaciji. Ohmov zakon definira odnose između jakosti struje, napona i otpora tako što je jakost struje u sistemu obrnuto proporcionalna otporu dok je proporcionalna naponu[99].

I= U/ R

Ohmov zakon

Kako u elektrostimulaciji težimo čim manjem trošenju baterije tako želimo čim manji tok struje pa je samim time logično što su današnje elektrode visokootporne. One su karakterizirane i malom površinom poprečnog presjeka. Suvremene litij jod baterije karakterizira konstantan napon – voltaža tako da je jačina struje definirana samim otporom.

Ukupan otpor u elektrostimulacijskom krugu ne pripada samo elektrodi već je to zbroj otpora od početka stvaranja električnog impulsa. To znači zbroju otpora same baterije, konekcija, elektrode i samog miokarda.

Nakon odašiljanja električnog impulsa dolazi do negativnog nabijanja vrha elektrode odnosno ona postaje katoda koja na sebe vuče sloj pozitivno nabijenih iona, a oni pak dodatni sloj negativno nabijenih iona. Ova dva sloja predstavljaju otpor širenju električnog impulsa. Zbog ovog polarizacijskog fenomena suvremene elektrode karakterizira velika površina kontakta te kratko vrijeme odašiljanja impulsa.

1.3.4.2. Unipolarni i bipolarni način funkcioniranja elektroda

Da bi se električni krug zatvorio potrebno je formirati na jednom kraju negativno, a nadrugom kraju pozitivno nabijen električni subjekt. Osnovna razlika u unipolarnom odnosno bipolarnom načinu rada je u tome što su dva različito nabijena subjekta dvije elektrode koje se nalaze u samom srcu (fizički jedna elektroda koja sadrži dva vodiča). Za razliku od toga kod unipolarne stimulacije katodni vrh se nalazi u srcu dok je anoda kućište baterije. Ova dva načina minimalno se razlikuju u pragu podražaja i otporu. Tako je prag stimulacije nešto niži kod unipolarne stimulacije dok je otpor nešto viši kod bipolarne. Za razliku od stimulacije gdje ova dva načina rada nemaju bitan klinički značaj, kod sensinga odnosno osjećanja vlastitog ritma, razlika može biti klinički značajna. Naime kod unipolarnog sensinga ponekad dolazi do detekcije miopotencijala mišića torakalne stijenke što može negativno interferirati na način da inhibira odašiljanje impulsa što može biti jako opasno.

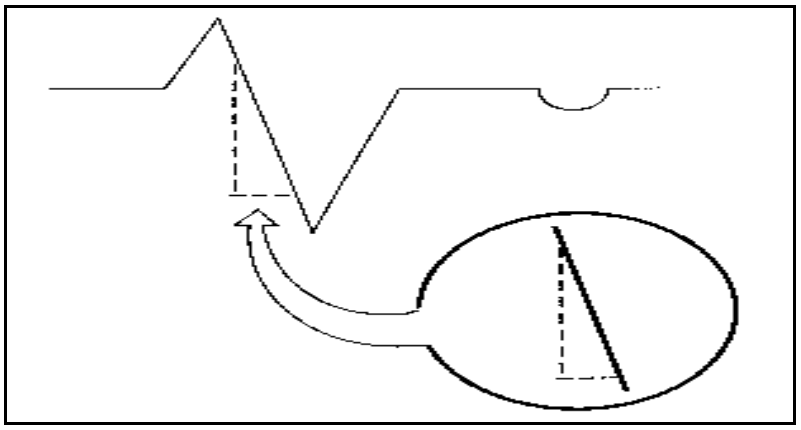
1.3.4.3. Osjećanje (engl “sensing”)

Osjećanje srčanog potencijala je ključan za urednu funkciju trajnog elektrostimulatora srca. Osim adekvatnog odgovora na vlastiti potencijal tj. aktivaciju srca trajni elektrostimulatori moraju razlikovati vlastitu aktivaciju od različitih električnih interferencija-udaljene srčane potencijale, dijastoličke potencijale srca, aktivaciju skeletnih mišića i sam stimulus.

1.3.4.4. Intrakardijalni elektrokardiogram

Intrakardijalni elektrokardiogram nastaje kretanjem električne energije tj. struje kroz miokard.[112] Elektroda iznad dijela miokarda u mirovanju bilježi potencijale s vanjske strane membrane koji su pozitivno nabijeni u odnosu na unutrašnjost stanice. Elektroda

koja se nalazi na drugom dijelu miokarda u mirovanju bilježit će slične potencijale kao i prva, odnosno neće biti razlike u potencijalima između elektroda. Tijekom depolarizacije potencijal s vanjske strane membrane postaje negativan u odnosu na unutrašnjost stanice.[113] Stoga, širenjem depolarizacijskog vala prema endokardnoj elektrodi elektroda postaje pozitivno nabijena obzirom na okolno tkivo što se u intrakardijalnom EKG-u registrira kao pozitivna defleksija.[114] Kako val depolarizacije prolazi ispod elektrode, te stanice izvana postaju negativno nabijene u odnosu na ostali miokard što se bilježi kao negativna defleksija na intrakardijalnom EKG-u. Oštra negativna defleksija na intrakardijalnom EKG-u naziva se intrizična defleksija,[115] a smatra se da u tom trenu dolazi do aktivacije miokarda odmah ispod elektrode. Obzirom na veću masu miokarda, intrakardijalni kardiogram ventrikula je znatno viših ampituda nego kardiogram atrija.



Slika 1.2.-3. Akcijski potencijal definiran od strane elektrostimulatora promjenom napona u jedinici vremena

Sadržaj frekvencija atrijskog i ventrikulskog kardiograma je sličan. Koristeći Fourier transformaciju frekvencijski spektar električnog signala se može izraziti kao seriju pojedinačnih valova različitih frekvencija i amplitude.[116] Ventrikulski kardiogram sadrži maksimalnu gustoću frekvencija R valova između 10 i 30 Hz. Kao što je vidljivo, micanjem frekvencija ispod 10 Hz značajno se umanjuje artefakt repolarizacije koji je obično spori, široki signal nižih frekvencija (<5 Hz) a bez značajnog utjecaja na sam R val.[117] Također, udaljeni R val u atrijskom kardiogramu se sastoji uglavnom od niskofrekvencijskih signala te se također može ukloniti zajedno s drugim neželjenim niskofrekventim komponentama uz pomoć high pass filtera. Za razliku od toga

frekvencijski spektar miopotencijala skeletnih mišića iznosi 10-200 Hz sa značajnim preklapanjem s P i R valovima srca.[118] Iako se neke visokofrekventne komponente ovih miopotencijala mogu ukloniti filtriranjem, neželjeni osjećanje miopotencijala ostaje problem kod unipolarnog osjećanjea. DA bi intrakardijalni elektrogram bo registriran, signal mora biti dovoljne amplitude. Također, intrizična defleksija mora biti dovoljnog nagiba.

1.3.4.5. Unipolarno i bipolarno osjećanje

Iako i unipolarno i bipolarno osjećanje registriraju razliku potencijala između elektroda, razmak između elektroda kod ova dva načina osjećanja značajno utječu na prirodu elektrograma. Ako se koristi bipolarna elektroda, obje elektrode se nalaze unutar srca s razmakom koji je najčešće manji od 3 cm. Unipolarne elektrode imaju jednu elektrodu na samom vrhu elektrode a drugu u kućištu generatora elektrostimulatora srca s razmakom 30-50 cm. Stoga, na bipolarnu elektrodu potencijali izvan srca neće imati većeg utjecaja, dok na unipolarnu elektrodu mogu utjecati i potencijali u blizini generatora elektrostimulatora srca. Unipolarni osjećanje stoga može registrirati potencijale pektoralnih mišića kao srčanu aktivaciju i dovesti ili do neadekvatne inhibicije stimulacije (osjećanje na ventrikulskom kanalu) ili neadekvatne stimulacije ventrikula (osjećanje na atrijskom kanalu). Na bipolarno osjećanje obično ne utječu elektromagnetski signali iz okolice, a također bipolarno osjećanje će manje vjerojatno registirati udaljene signale što i dalje ostaje klinički problem kod unipolarnih (npr. Bipolarna atrijska elektroda će manje vjerojatno registrirati udaljene ventrikusle potencijale nego unipolarna).

Nakon primjene stimulusa, afterpotential suprotnog naboja se stvara u miokardu odmah uz elektrodu. Odmah nakon stimulacije s katode, oko nje se stvara polje iona pozitivnog naboja te stvaraju naknadni potencijal (afterpotential) koji zatim polako nestaje. Ovaj naknadni potencijal može biti neadekvatno sensan kao aktivacija miokarda što može rezultirati neadekvatnom inhibicijom.[119] Amplituda naknadnog potencijala je direktno povezana s amplitudom i trajanjem stimulusa kao i karakterom elektrode. Neadekvatno osjećanje naknadnih potencijala uklonjeno je korištenjem osjećanje refrakternim periodom što onemogućuje osjećanje bilo kakvih potencijala tijekom nekog

programabilnog vremena, Odmah po implantaciji endokardne elektrode u intrakardijalnom elektrogramu se registrira tipična struja ozljede. Struja ozljede nastaje pritiskom elektrode na stanice miokarda te se registrira i u atrijskom i venrtrikulskom elektrogramu. Odsustvo struje ozljede kod implantacije govori u prilog neadekvatnom kontaktu elektrode i endokarda ili postavljanje elektrode u područje fibroze miokarda.[120] Struja ozljede se također registrira kod elektroda s aktivnom i pasivnom fiksacijom i tipično nestaje u roku od nekolikmo minuta do nekoliko sati. Kod elektroda s pasivnom fiksacijom amplitude intrakardijalnog elektrograma obično padaju tijekom prvih par dana te zatim ponovo rastu te tijekom 6-8 tjedana dosežu amplitude kod implantacije. Kronične amplitude R vala obično iznose 85% vrijednosti onih kod implantacije. Elektrode s aktivnom fiksacijom imaju značajniji pad u akutnoj fazi, a zatim ponovni porast već nakon 20-30 min. Kronično kretanje amplituda slično je kao i kod pasivnih elektroda.

1.3.4.6. Automatsko podešavanje

Da bi se osigurala sigurna stimulacija postoji sigurnosni prag (‘’safety margin’’) kojim se uzimaju obzir i promjene praga podražaja tijekom vremena. Kod programiranja amplitude stimulacije amplituda se postavlja na 2-3 puta veću od praga podražaja da bi se osigurala sigurna stimulacije. Automatsko podešavanje algoritmi su razvijeni koji omogućuju elektrostimulatoru da sam utvrđuje prag podražaja te prema tome podeđava amplitudu stimulacije.[121] Ključna karakteristika automatskog podešavanja je mogućnost elektrostimulatora da registrira prisutnost ili odsutnost ‘’evociranog odgovora’’ što je zapravo odgovor miokarda na stimulus te da ga razlikuje od polarizacijskiog fenomena koji nastaje nakon primjene stimulusa. Različiti proizvođači imaju raličita rješenja i izvedbe automatskog podešavanja, od kojih neki mjere prag podražaja svake kontrakcije te postavljaju output z a 0.25 V više od praga, a neki imaju automatsko mjerenje praga u određenim, programabilnim vremenskim intervalima tijekom dana. Korištenje automatsko podešavanje omogućilo je sigurniju stimulaciju i smanjilo rizik od gubitka stimulacije tijekom vremena kao što je i omogućilo dulji životni vijek baterije elektrostimulatora.

Amplitude atrijskog i ventrikulskog elektrograma se mijenjaju ovisno o srčanom ritmu, tjelesnoj aktivnosti, lijekovima ili promjenama na mjestu dodira elektrode i miokarda. Elektrostimulatori koriste fiksnu programaciju osjećanja te se elektrogrami amplitude manje od praga ne registriraju dok se oni veće amplitude registriraju. Obzirom da su najčešći uzroci disfunkcije elektrostimulatora srca uzrokovani problemima osjećanja neki proizvođači elektrostimulatora su razvili autosensking algoritme koji automatski mjere amplitude P i R valova te reprogramiraju osjećanje pragove.[122]

1.3.5. Elektrode

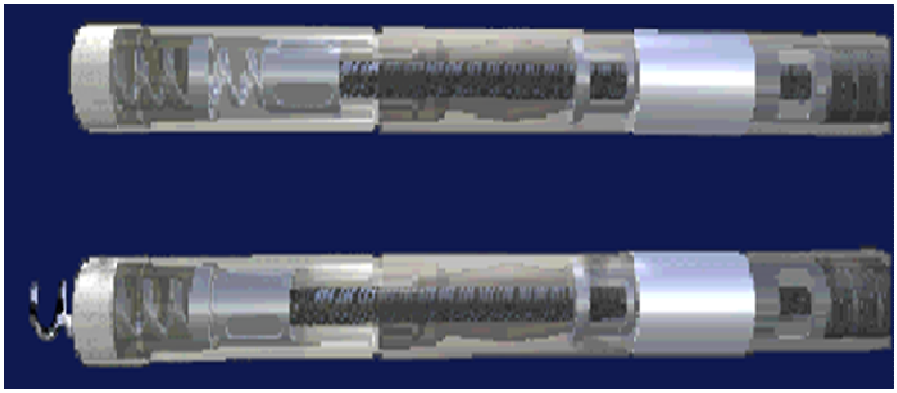
Elektrode trajnih elektrostimulatora srca imaju 5 osnovnih dijelova: 1)elektroda za stimulaciju 2) vodič, 3) izolacija, 4) konektor pin i 5) fiksacijski mehanizam. Kao što je poznato, prag stimulacije je funkcija gustoće struje generirane na elektrodi. U principu, što je manji polumjer elektrode to je veća gustoća struje te je manji prag podražaja. Također, otpor na mjestu kontakta elektrode i miokarda je veći kod manjih elektroda što rezultira manjom potrošnjom baterije kod stimulacije s konstantnom voltažom (V=I*R).[123] Oba ova čimbenika govore u prilog korištenju elektroda s manjim radijusom. Za razliku od toga osjećanje otpora i polarizacija elektrode su povećani kod elektroda s manjom površinom što može otežavati osjećanje potencijala miokarda. Stoga bi idealna elektroda imala elektrodu za stimulaciju manjeg radijusa, ali s većom površinom vrha.

Elektrode s glatkom površinom polukružnog oblika stvaraju struju jednake gustoće. S druge strane, elektrode kompleksnijeg oblika stvaraju nepravilne oblike struje s ‘’vrućim točkama’’ na rubovima i vrhovima elektrode. Elektrode takvog oblika omogućuju stvaranje struje visoke gustoće na tim ‘’ vrućim točkama’’, a opet imaju veću površinu radi boljeg osjećanje-a.

Prve elektrode elektrostimulatora imale su glatku metalnu površinu.[124] Razvojem elektroda s površinom raznih tekstura rezultiralo je u dramatičnom povećanju površine elektrode bez povećanja polumjera elektrode. Kompleksna struktura površine današnjih

elektroda smanjuje efekt polarizacije te poboljšava stimulaciju i osjećanje. Mikroskopski, površina elektrode sadrži tisuće mikroskopskih pora veličine od 20-100 mikrometara. Osim što smanjuje polarizaciju, ovakva porozna povšina elektrode omogućuje i urastanje fibroznog tkiva u elektrodu.

Da bi smanjili upalu i posljedičnu fibrozu kod dodira s tkivom elektrode za trajnu elektrostimulaciju moraju biti biološki neutralne i otporne na kemijska oštećenja. Određeni metali kao cink, bakar, živa, nikal, olovo i srebro su povezani s toksičnim reakcijama u miokardu, dok su neki podložni koroziji (legure nehrđajućeg čelika). Materijali koji se danas koriste za elektrode trajnih elektrostimulatora srca su platina-iridij, Elgiloy (kobalt-krom-nikal), platina obložena platiniziranim titanom, titanij-nitrid, iridij oksid.



Slika 1.2.-3. Elektroda s aktivnom fiksacijom u miokard

1.3.5.1. Elektrode s otpuštanjem steroida

Pragovi podražaja kod elektrodstimulatora srca imaju dva "vrha"-akutni porast nakon implantacije te dulji, kronični porast tijekom vremena uzrokovan stvaranjem fibrozne kapsule oko vrha elektrode. Razvojem elektroda s postupnim otpuštanjem kortikosteroida smanjen je kronični porast praga podražaja. Elektrode s otpuštanjem steroida karakterizira minimalna promjena i stabilan prag stimulacije tijekom vremena. Danas se ove elektrode rutinski koriste i kod aktivne i pasivne fiksacije.[125]

1.3.5.2. Epimiokardne elektrode

Epikardne elektrode za trajnu elektrostimulaciju koriste se kada postoji patologija trikuspidnog zaliska, obstrukcija centralnih vena, kongenitalne srčane mane ili bilo koji tehnički problem oko venskog pristupa (infekcije) ili kada je potrebno postavljanje elektroda tijekom drugog kirurškog zahvata. Epimiokardne elektrode se fiksiraju za epikard ili suturama ili se pričvršćuju vijkom za epimiokard atrija ili ventrikula. Mehanizam fiksacije može biti pomoću mehanizma nalik na udicu, kada su elektrode uglavnom unipolarne i bez otpuštanja steroida te dugoročno imaju više pragove stimulacije nego endokardne elektrode. Drugi mehanizam isključuje penetriranje elektrode u miokard, već se elektroda prislanja uz epikard te se šavovima fiksira za isti. Ove elektrode otpuštaju steroide, mogu biti uni i bipolarne te imaju niže pragove stimulacije ali su tehnički teže za postavljanje. U današnje vrijeme epikardne elektrode se ponovo sve češće koriste kod resinkronizacije srca kada elektrodu za stimulaciju LV nije moguće postaviti putem koronarnog sinusa.[126]

1.3.5.4. Vodiči

Vodič koji spaja elektrodu za stimulaciju s proksimalnim spojem s kućištem elektrostimulatora srca je ključan za stabilnosti i trajnost elektrostimulatora srca obzirom da prilikom svake kontrakcije srca različiti longitudinalne, transverzalne i rotacijske sile djeluju na elektrode. Mjesto najčešćeg oštećenja elektrode je prolaz vene supklavije uz prvo rebro gdje se elektroda slobodno giba unutar lumena vene uz fiksnu kost. Iako je stupanj fraktura elektroda u povijesti bio visok, danas je značajno manji upotrebom više izolatora u obliku uzvojnice. Prvotno korišteni nehržajući čelik je zamijenjen Elgiloy-em ili MP35N-om koji je legura nikla. U novije vrijeme koriste se vodiči proizvedeni DBS tehnikom koja uključuje 6 žica od nikal legure koje se spajaju zagrijanim srebrom. DBS vodiči su izrazito otporni na frekture vezane uz fleksiju te imaju niski otpor te omogućuju efikasnije provođenje stimulusa.[127] Unipolarne elektrode imaju jedan vodič, bipolarne dva, bipolarni ICD tri ili četiri vodiča. Vodiči unutar jedne elektrode moraju biti izolirani od vanjske okoline kao i jedan između drugog. Unipolarne elektrode se sastoje od jednog vodiča te njegove izolacije. Bipolarne elektrode imaju unutarnju uzvojnicu kao vodič koji

vodi do distalne elektrode, zatim sloj izolacije te vanjsku uzvojnicu kao vodič do proksimalne eletktrode s vanjskom izolacijom.

1.3.5.5. Izolacija

Postoje dvije vrste materijala koji se koriste kao izolacija vodiča kod elektrostimulatora: silikonska guma i poliuretan. Silikonska guma je pouznad materijal za izolaciju, dugotrajan (>30 godina), biološki inertan i fleksibilan ali obzirom da je mekan materijal podložan je oštećenju kod manipulacije prilikom implantacije. Poliuretan je izolacijski materijal veće snage i otpornosti na oštećenja te niskom stupnjem trenja. Dvije vrste poliuretana koriste se u izolaciji vodiča elektrostimulatora (P80A i P55D).[128] Poliuretan nakon vremena pokazuje mikroskopska oštećenja koja su vjerojatno nastala već prilikom proizvodnje (zagrijani poliuretan se hladi brže nego unutarnja jezgra elektrode), a ne biološkom degradacijom. Također dodatna oštećenja na tim mjestima nastaju prilikom implantacije i manipulacije elektrodom. Iako su ovi nedostaci dijelom rješeni drukčijom načinom proizvodnje (sporije hlađenje zagrijanog poliuretana) poliuretan P80A i dalje ima visok neprihvatljiv rizik oštećenja izolacije te se stogadanas koristi uglavnom poliuretan P55D.

1.3.5.6. Konektori

Tijekom povijesti elektrostimulacije, problem za proizvođače i liječnike bila je nepodudarnost i nestandardiziranost konektora elektroda i generatora. Ovi problemi rješeni su međunarodnim dogovorom proizvođača o korištenju standardiziranog konektora konfiguracije IS-1.[129] Iako konfiguracija IS-1 omogućuje primjenu svih elektroda s različitim generatorima, liječnici moraju poznavati i starije konfiuguracije obzirom na postojanje elektroda s drukčijim konektorima koji su implantirani prije navedene standardizacije.

1.3.5.7. Mehanizam fiksacije

Stalna i stabilna učinkovitost trajnog elektrostimulatora srca ovisi o stabilnoj poziciji elektrode. Fiksacija elektrode može biti aktivna ili pasivna. Elektrode s pasivnom fiksacijom se automatski učvršćuju (usidre) među trabekule desnog srca prilikom

pozicioniranja. Implantacije elektroda je minimalno tehnički zahtijevnija jer se nekada mogu zaglaviti u području trikuspidne valvule. Mehanizmi za pasivnu fiksaciju bivaju relativno brzo prekriveni fibroznim tkivom što onemogućuje pomak elektrode već u roku od 6 mjeseci. Mana elektroda s pasivnom fiksacijom je relativno veći promjer distalnog kraja elektrode što zahtijeva korištenje većih uvodnica prilikom punkcije vene supklavije. Također elektrode s pasivnom fiksacijom u načelu se teže ekstrahiraju nego one s aktivnom fiksacijom. Najčešće korišteni mehanizam aktivne fiksacije je "helix screw" koji iz elektrode "ulazi" u endokard. Elektrode sa "screw helix" om imaju prednost jer se mogu ekstrahirati dugo nakon primoimplantacije. Također elektrode s aktivnom fiksacijom omogućuju postavljanje elektroda na mjesta koja nisu značajno trabekulirana te je smanjena učestalost pomaka atrijskih elektroda. Ipak kod njih ostaje veći rizik perforacije mioakrda tijekom implantacije.[130]

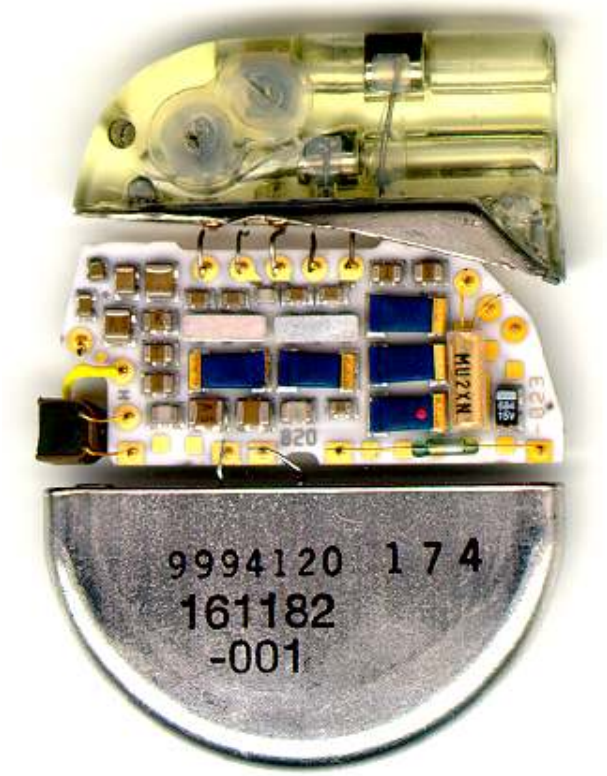
1.3.6. Generatori

Svi današnji generatori imaju nekoliko osnovnih dijelova ključnih za funkciju trajnog elektrostimulatora srca. Generator se sastoji od izvora energije (baterije), output circuit, osjećanje circuit i timing circuit. Generatori također sadrže i telemetry coil za slanje i primanje dijagostičkih informacija i programiranje. Osim toga, današnji generatori sadrže i circuits za osjećanje output-a umjetnog rate adaptive senzora. Također većina generatora ima mogućnost pohranjivanj informacija u memoriju (RAM ili ROM memoriju).

1.3.6.1. Izvor energije-baterija

Izvor energije kod generatora je kemijska baterija. Moderni generatori koriste litij kao anodalni element i jod kao katodalni element. Energija koja nastaje u kemijskoj bateriji, nastaje prilikom transfera iona s anode na katodu. Kod litij-jod baterija, litij služi kao anodalni element te se ioni litija transferiraju na katodalni element jod. Poly-2-vinil piridin je kombiniran s jodom u katodalnom elementu da se pojača prijenos elektrona s

litija na jod. Baterija također sadrži elektrolit koji odvaja anodalni i katodalni dio. Ovaj dio služi kao vodič za kretanje iona ali je barijera za prijenos elektroda. Elektrolit kod litij-jod baterija je polutvrdi sloj litij jodida čija se debljina povećava tijekom vijeka trajanja baterije. Litij jodid nije dobar električni vodič te kako se debljina sloja Litij jodida povećava unutarnja otpor (otpor) baterije se povećava. Najveća prednost litij-jod baterija je što su otporne na koroziju. Voltaža baterije ovisi o kemijskom sastavu elementa (cell). Voltaža litij jod baterija na početku je oko 2,8V. Obzirom da je voltaža svih ovih cell (elemenata) manja od one potrebne za trajnu stimulaciju miokarda, voltage multiplier je potreban u output circuit. Ako litij-jod baterija ima voltažu 2,8 V kako je moguće stvoriti stimulus amplitude 5V.[131] Postoje teoretski dva moguća načina da se stvori stimulus amplitude veće od voltaže baterije. Prvo, elektrostiumulator bi mogao koristiti dvije ili više baterija spojenih serijski čime se povećava izlazna voltaža baterije ali se ne povećava kapacitet. Ukoliko bi baterije bile spojene paralelno povećao bi se kapacitet ali ne i izlazna voltaža. Stoga se baterije spajaju paralelno da bi se povećao kapacitet a izlazna voltaža se serijski otpušta u elektrodu čime se povećava i voltaža baterije. Trajnost baterije je ovisna o nekoliko čimbenika uključijući i "internal discharge", kemijski sastav baterije, veličina baterije te karakteristike izumiranja voltaže tijekom vremena,. Današnje litij jod baterije imaju niski stupanj "internal discharge" obično <1% godišnje. Karakteristike pražnjenja baterije, odnosno pad voltaže tijekom vremena moraju biti poznate i predvidive da bi se moglo predvidjeti vrijeme za zamjenu generatora. Voltaža litij jod baterije pada skoro linearno od 2,8 do 2,4 V kod oko 90% iskorištenosti baterije. Nakon 2,4V voltaža pada eksponencijalno na 1,8V kod potpune istrošenosti baterije.[132] Osim pada voltaže tijekom vremena, kod litij-jod baterija tijekom vremena dolazi do porasta unutarnje otpora baterije jer dolazi do povećanja debljine sloja litij jodida od manje od 1 kOhm do više od 15 kOhma na samom kraju vijeka baterije. Indikator pražnjenja baterije je i pad fiksne frekvencije stimulacije kod primjene magneta. Također osim pada frekencije stimulacije dolazi i do promjene načina stimulacije npr. DDD u VVI.



Slika 1.2.-4. Osnovni dijelovi elektrostimulatora

1.3.6.2. Telemetrija

Programabilni elektrostimulatori danas imaju mogućnost izmjenu informacija između generatora i programatora i obrnuto. Informacije tj. signali mogu biti u obliku radiofrekventnih signala ili pulsnog magnetskog polja. Također omogućuju mjerenje i programiranje parametara elektrostimulacije.[133]

1.3.6.3. Mikroporcesori

Današnji elektrostimulatori sadrže mikroprocesore koji omogućuju procesuiranje kompleksinih i sofisticiranih algoritama, uz minimalno potrošnje struje generatora.

Mikroprocesori elektrostimulatora sadrže ROM i RAM memoriju. ROM memorija služi za kontroliranje osjećanje, te su ključni kodovi kao programi čuvani u ROM memoriji. RAM memorija služi za spremanje dijagnostičkih informacija poput frekvenije stimulacije, vlastite srčane frekvencije. Veća količina RAM memorije u novim generacijama elektrostimulatora omogućila je spremanje znatno više dijagnostičkih informacija kao histograma stimulacije, intrakardijalnih elektrograma, promjene moda elektrostimulacije i drugih podataka.[134]

1.3.6.4. Rate adaptive senzori

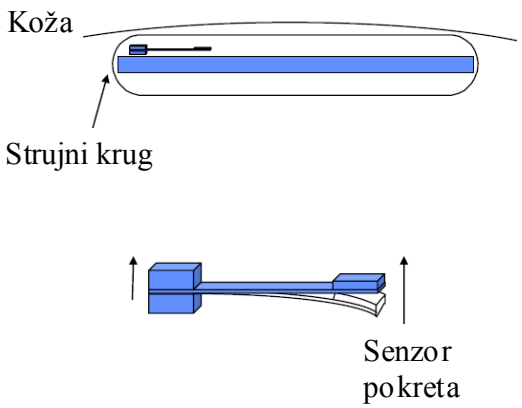
Iako je prevencija simptomatske bradikardije osnovna funckija elektrostimulatora, porast i povećanje srčane frekvencije i minutnog volumena u raznim fiziološkim potrebama je sekundarna funkcija koja ima značajan utjecan na kvalitetu života bolesnika. Zdrav sinusni čvor je idealan rate response senzor koji povisuje frekvenciju prema fiziološkim potrebama pod utjecajem autonomnog živčanog sustava.[135] Kada sinusni čvor ne funkcionira normalno ili nije dostupan osjećanjeu (npr. kod fibrilacije atrija ili VVI elektrostimulatora) elektrostimulator mora na različite načine mijenjati frekvenciju ovisno o fiziološkim potrebama. Upravo zato razvijeni su različiti rate adaptive senzori. Obzirom da je tjelesna aktivnost najčešća situacija u kojoj je potrebno povišenje srčane frekvencije većina elektrostimulatora registrira ili kretnje bolesnika ili povišenu frekvenciju disanja. Ostala stanja kao febrilitet, stres, hipovolemija se teže prepoznaju od strane elektrstimulatora srca. Iako su razvijeni senzori tjelesne temperature, QT intervala i senzori koji mjere kontraktilnost miokarda upravo za ova stanja i dalje najčešće korišteni senzori su akcelerometar (registrira pokrete bolesnika) i senzori minutne ventilacije (registriraju frekvenciju disanja).[136]

1.3.6.5. Senzori aktivnosti ili vibracije

Postoje dvije glavne vrste senzora pokreta koji se koriste kod elektrostimulatora: piezoelektrični kristali i akcelerometri. Piezoelektrični kristali detektiraju mehaničku vibraciju i tlak i vezan je uz unutrašnju stranu kućišta generatora.[137] Deformacija kristala tijekom pokreta rezultira u stvaranju električne struje. Što je frekvencija i amplituda vibracija veća to je jača i struja koju stvara kristal. Električni signal se obrađuje i koristi

za povećanje frekvencije. Deformacija i aktivacija kristala nastaje i kod direktnog pritiska na generator kao i kod vibracija izvana (vožnja).[138]

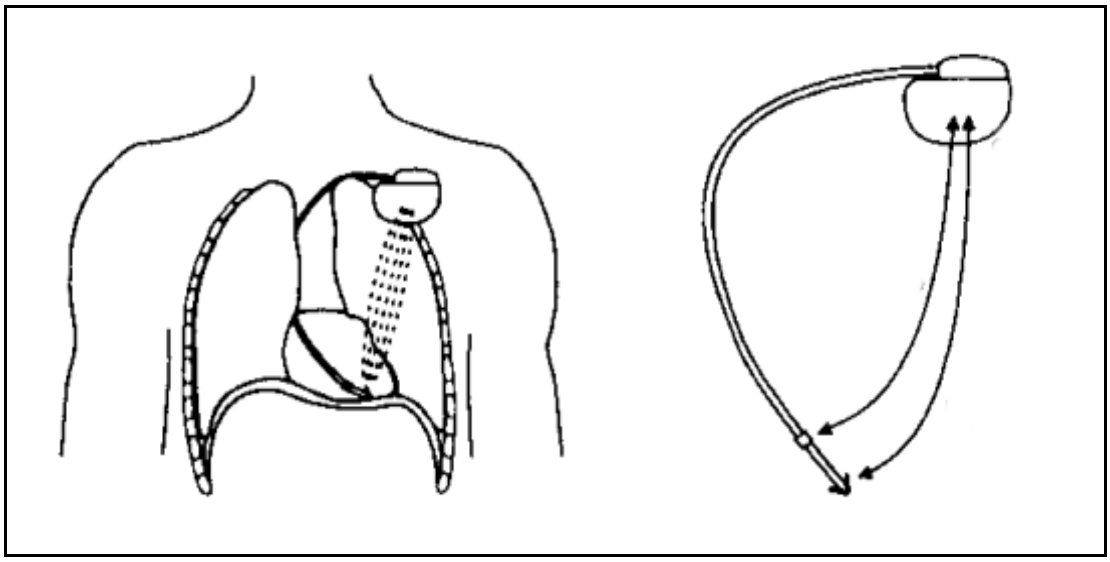
Akcelerometar se sastoji od poluge koja se pomiče kod gibanja generatora u anero-posteriornom smjeru te dovodi do aktivacije piezoelektričnog materijala koji je vezan za nju. Obzirom da je vezana na električnu ploču generatora a ne za kućište pritisak na generator neće dovesti do aktivacije akcelerometra. Također, imaju sposobnost registriranja manjih prmjena u kretnji te stoga i bolju modulaciju frekvencije i kod minimalne fizičke aktivnosti.[139]



1.3.6.6. Senzori minutnog volumena

Kod nekih aktivnosti kretanje prsnog koša u antero-posteriornom smejru ne korelira sa stupnjem fizičke aktivnosti (vožnja bicikla) te akcelerometar može podcijeniti potrebnu frekvenciju srca. Senzor minutnog volumena mjeri promjene otpora unutar toraksa tijekom inspirija i ekspirija.[140] Promjene otpora unutar toraksa koreliraju s pormjenama minutnog volumena disanja. U unipolarnom načinu stimulacije primjenjuju se stimulusi niske amplitude, ispod praga podražaja te se iz razlike voltaže te poznate amplitude može izračunati otpor (između elektrode i generatora). U inspiriju, obzirom na veću količinu

zraka u plućima raste otpor u odnosu na ekspirij. Uz primjenu impulsa svakih 50 ms mogu se mjeriti promjene otpora unutar toraksa. Današnji elektrostimulatori srca najčešće koriste kombinaciju senzora minutnog volumena i senzora aktivnosti. U početku tjelesne aktivnosti više je aktivan senzor aktivnosti (kada je više izraženo kretanje) dok je u daljnjem tijeku tjelesne aktivnosti izraženiji senzor minutnog volumena (kada metaboličke potrebe bolje procjenjuje ovisno o minutnom volumenu respiracije).[141]



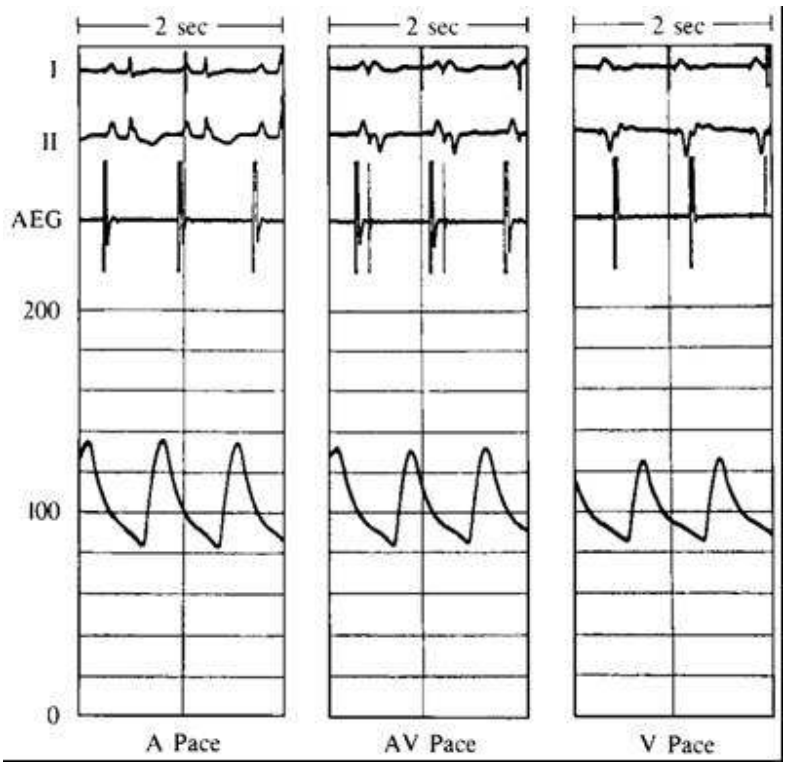
Slika 1.2.-4. Senzor promjene torakalne impedance

1.3. Hemodinamski efekti elektrostimulacije srca

Osnovni princip takozvane fiziološke stimulacije je restauracija usklađenosti atrija i ventrikula. Hemodinamske prednosti koje se temelje na atrioventrikulskoj sinkroniji su maksimalno ventrikulsko punjenje tijekom optimalnog trajanja dijastole, zatvaranje atrioventrikulskih zalistaka prije ventrikulske sistole kako bi se izbjegla atrioventrikulska valvularna regurgitacija, sprečavanje porasta tlaka u atrijima te regulacija autonomnih i neuro-humoralnih refleksa. Benefit atrioventrikulske sinkronije se može vrlo jasno uočiti promatrajući krvni tlak, udarni volumen, zatim tlakove u atrijima, te su prisutne i neke druge prednosti.[143,144]

1.3.1. Dinamika krvnog tlaka

Teoretska postavka usklađenosti atrija i ventrikula najjasnije se odražava u razlici krvnog tlaka kada se istog bolesnika programira u VVI odnosno DDD način stimulacije. Usporede li se vrijednosti krvnog tlaka u bolesnika s fiziološkom stimulacijom i u bolesnika sa stimulacijom samo iz desnog ventrikula vrlo je jasno vidljivo da je veći sistolički tlak u bolesnika s fiziološkom stimulacijom. (slika 1.3.-1.)



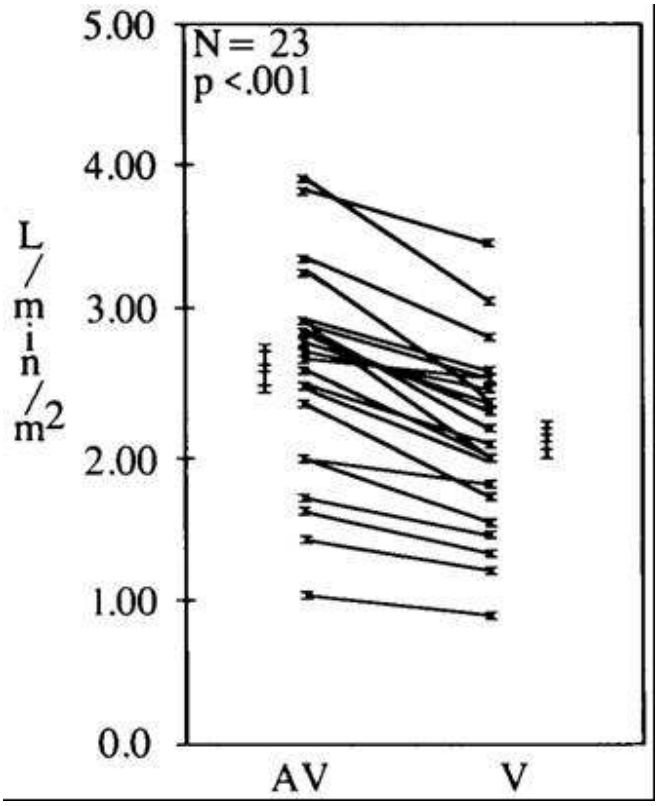
Slika 1.3.1. Tlak u femoralnoj arteriji. Lijevo: Tijekom atrijske stimulacije; Sredina: Fiziološka stimulacija. Desno: Tijekom ventrikulske stimulacije

Kod više je bolesnika jasno uočen pad krvnog tlaka za vrijeme ventrikulske stimulacije.[145,146] Postoji nekoliko različitih mehanizama koji objašnjavaju tu situaciju, kao što je nedostatak atrijske kontrakcije, gubitak inhibitornih kardijalnih refleksa, kao posljedica neadekvatne kontrakcije lijevog atrija, a također vrlo važnu ulogu ima i hemodinamski odgovor na ventrikulo-atrijalnu kondukciju (VA kondukcija).[147] Drugim riječima, VA kondukcija je nađena u 90% bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora u 15-35% bolesnika sa visokim stupnjem AV bloka, pri čemu neadekvatna VA

kondukcija može dovesti do atrijske kontrakcije za vrijeme ventrikulske sistole, odnosno kod dugog VA provođenja i rane dijastole.[148,149,150]

1.3.1.1.2. Udarni volumen

Udarni volumen predstavlja volumen krvi istisnut iz ventrikula za vrijeme jedne sistole. Osim o sistoličkoj funkciji, udarni volumen ovisi o dijastoličkom punjenju klijetke. Pravovremena atrijska kontrakcija značajno povećava endijastolički volumen, a to, naravno, povećava i udarni volumen.[151] To vrlo jasno potvrđeno u tzv. Oklahoma studiji[152] koja je prikazana na slici 1.3.-2.



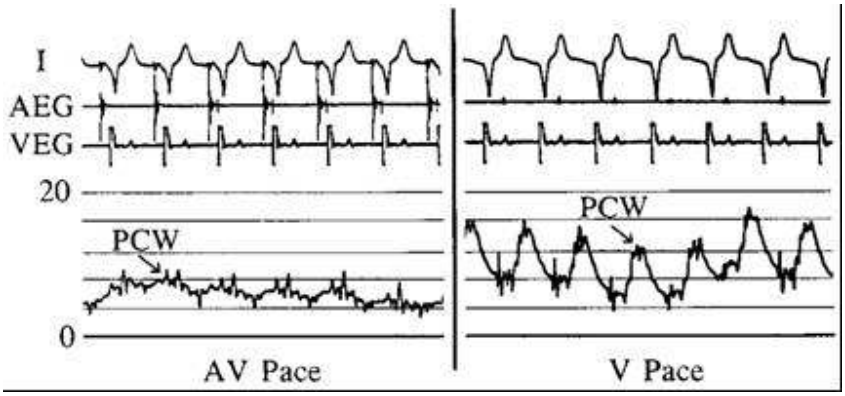
Slika 1.3.-2. Usporedba udarnog volumena termodilucijskom metodom. Lijevo-tijekom fiziološke stimulacije; Desno-tijekom ventrikulske stimulacije

Hemodinamska korist atrioventrikulske sinkronije je veća u bolesnika s reduciranom funkcijom lijevog ventrikula.[153,154] A da je tome zaista tako, potvrđuje slika 1.3.-3. koja prikazuje krivulje koje prikazuju odnos udarnog volumena i endijastoličkog volumena iz kojih je jasno vidljivo da je utjecaj atrijskog doprinosa na enddijastolički volumen i

udarni volumen kod normalnog srca znatno manji nego u bolesnika koji imaju smanjenu srčanu funkciju, a to su krivulje 2 i 3.[156,157,158]

1.3.1.1.3. Tlak u atriju

Osim krvnog tlaka i udarnog volumena, atrijski tlak, odnosno srednji atrijski tlak, ima veoma važnu ulogu i ovisan je o atrioventrikulskoj sinkroniji.[159] Povećanje atrijskih tlakova za vrijeme ventrikulske stimulacije je najčešći mehanizam kada ne postoji atrioventrikulska sinkronija. Za vrijeme atrioventrikulske sinkronije, atrijska kontrakcija smanjuje ventrikulski endijastolički tlak punjenja i potreban je manji srednji atrijski tlak za punjenje ventrikla.[160,161] S druge strane kad postoji odsutnost atrioventrikulske sinkronije potreban je veći srednji atrijski tlak za isti stupanj ventrikulskog punjenja, što je vrlo jasno prikazano na slici 1.3.-4. gdje je kod atrioventrikulske sinkronije prosječni tlak u lijevom atriju od 4 do 8 mmHg, za razliku od ventrikulske stimulacije gdje je prosječni tlak od 8 do 12 mmHg uz pojavu tzv. topovskih udaraca odnosno velikih A-valova koji nastaju kao posljedica kontrakcije atrija nasuprot zatvorenoj mitralnoj valvuli. To se najčešće događa u situacijama očuvane retrogradne kondukcije kada za vrijeme kontrakcije ventrikula dolazi i do podražaja i kontrakcije atrija koji se kontrahira u sistoli u trenutku dok je mitralna valvula zatvorena, što onda podiže tlak u lijevom atriju.[162]



Slika 1.3.4. Srednji tlak u plućima (PCP) za vrijeme (lijevo) fiziološke stimulacije i (desno) za vrijeme ventrikulske stimulacije

Od svih popisanih prednosti atrioventrikulske sinkronije treba spomenuti i neke druge, pri čemu treba reći da je plućna rezistencija bitno različita između atrioventrikulske sinkronije i same ventrikulske stimulacije.[163] Također, ejekcijska frakcija lijevog ventrikula je također manja kod ventrikulske stimulacije,[164] što se u principu i podrazumijeva na temelju rezultata pokazanih kod udarnog volumena i enddijastoličkog volumena. Također, povećana je razina atrijskog natriuretskog peptida (ANP), hormona koji se luči u slučaju povišenog atrijskog tlaka.[165,166] Ventrikulska stimulacija povećava tonus simpatikusa i razinu cirkulirajućih katekolamina u krvi.[167]

Osim što su u potpunosti jasne sve prednosti atrioventrikulske sinkronije u odnosu samo na ventrikulsku stimulaciju, isto je tako vrlo važno spomenuti i važnost trajanja samog atrioventrikulskog intervala. U situacijama dugog atrioventrikulskog intervala može doći do ranijeg zatvaranja mitralne valvule te do njenog ponovnog otvaranja i stvaranja tzv. dijastoličke valvularne regurgitacije.[168] S druge strane, ako je AV interval kratak, tada dolazi do sistoličke atrioventrikulske regurgitacije, koja započinje ventrikulskom kontrakcijom dok je mitralna valvula još uvijek otvorena.[169] Također, važno je istaknuti da u opterećenju postoji relativno linearan odnos, odnosno smanjivanje normalnog PR intervala sa porastom frekvencije, pri čemu se PR interval smanjuje za 4 milisekunde, prilikom povećanja srčane frekvencije za 10 udaraca u minuti.[170]

1.3.1.2. Efekti atrioventrikulskog intervala

Kako elektrostimulator treba pokušati „imitirati“ normalne električne odnose tako bi trebao i skraćivati atrioventrikulsko kašnjenje proporcionalno porastu srčane frekvencije. Utjecaj na krvni tlak, udarni volumen i atrijske tlakove mogu biti znatno povoljniji u slučaju korištenja frekvencijski adaptabilnog (engl. rate-adaptive) atrioventrikulskog intervala u odnosu na fiksni atrioventrikulski interval.[171,172] Atrioventrikulski interval koji se temelji na osjećanoj (engl sensed) atrijskoj aktivaciji je u pravilu kraći u odnosu na atrioventrikulski interval koji se temelji na atrijskoj stimulaciji, i to u prosjeku 20 do 50 milisekundi.[173,174] Uspoređujući atrijsku stimulaciju sa stimulacijom koja ima atrioventrikulsku sinkroniju jasno je pokazano poboljšanje udarnog volumena, ejekcijske

frakcije i smanjenje srednjeg tlaka u plućima (PCP) u bolesnika koji su imali AAI u odnosu na DDD stimulaciju.

1.3.1.2.1. Sindrom elektrostimulatora

Sindrom elektrostimulatora (engl. pacemaker sindrom) je sindrom koji je opisan prvi put 1974. godine, a nastaje kao posljedica pada tlaka u bolesnika koji imaju implantirani elektrostimulator, najčešće u VVI modu.[175] Kao prvo, on se javlja zato što bolesnici sa bolesti provodnog sustava često imaju i druge srčane bolesti koje doprinose značajnoj progresiji srčanih simptoma. Rijetki simptomi u sklopu «pacemaker sindroma» su sinkopa, nešto češće se mogu javljati omaglice i vrtoglavice, a objašnjavaju se najčešće naglim padom tlaka kao posljedica gubitka atrioventrikulske sinkronije. Najozbiljniji oblici ovog sindroma javljaju se u sklopu postojanja retrogradne VA kondukcije.[176,177] U tom slučaju osim što nedostaje doprinos atrija u dijastoličkom punjenju ventrikula, u sklopu VA kondukcije dolazi do kontrakcije atrija neposredno po kontrakciji ventrikula, odnosno do kontrakcije atrija uz zatvorenu mitralnu valvulu, što uzrokuje porast tlaka u atrijima i čitavom venskom sistemu uz dodatnu aktivaciju vagalnih niti, koji doprinose periferalnoj vazodilataciji i hipotenziji, a k tome postoji neadekvatan odgovor u smislu povećane simpatičke aktivnosti perifernog nervnog sustava.[178,179] Ovaj sindrom verificiramo u situacijama kada dolazi do naglog pada tlaka za više od 20 mmHg za vrijeme ventrikulske stimulacije.[180] Ako hipotenzija progradira i ako se takvi simptomi ponavljaju tada je neophodno implantirati dvije elektrode, a upravo iz tog razloga broj stimulacija s jednom elektrodom iz desnog ventrikla zadnjih godina znatno pada. Ovakav trend posljedica je vrlo jasnih smjernica o štetnosti stimulacije iz desnog ventrikula.[181]
Stimulacija iz vrška desnog ventrikula stvara abnormalne kontrakcije, reducira sistoličku funkciju lijevog ventrikula te uzrokuje hipertrofiju stijenki.[182,183] Asinkrona kontrakcija ima za posljedicu smanjenje ejekcijskog vremena i sporije vrijeme pada i rasta tlaka u lijevom ventrikulu te povećava trajanje izovolumne kontrakcije i relaksacije. Razlog slabljenja sistoličke funkcije lijevog ventrikula je asinkrona električna aktivnost.[184] Osim toga regije ranije kontrakcije neposredno uz mjesto stimulacije privlače okolne zone miokarda koje se još ne kontrahiraju što nazivamo diskordiniranom kontrakcijom, koja ima za posljedicu regionalne mehaničke razlike koje dovode do asimetrične hipertrofije i

molekularnih staničnih promjena koja dodatno slabe sistoličku funkciju.[185] Oslabljena sistolička funkcija potiče neurohumoralnu aktivaciju, razvoj hipertrofije i konačno dilataciju ventrikula koja povećanjem napetosti stijenke dodatno slabe sistoličku funkciju LV. Najjače izražena hipertrofija je u području kasnije aktiviranih regija koje se natežu kontrahirajućim miokardom.[186]

1.4. Programiranje vremenskih intervala elektrostimulatorskog ciklusa

Da bi razumjeli različite načine (engl.mode) elektrostimulacije nužno je poznavati vremenske intervale koji čine dijelove elektrostimulacijskog vremenskog ciklusa. Ovi intervali izražavaju se u milisekundama, a važni su za prepoznavanje i reakciju na vlastiti srčan ritam odnosno odsutnost vlastite srčane akcije. Tako se ovisno o ovim intervalima pojedina srčana akcija prepoznaje kao prerana srčana akcija ili pak vremenski uredno pozicionirana srčana akcija. Pojedini vremenski elektrostimulacijski ciklus počinje i završava puštanjem stimulacijske energije ili spontanom srčanom akcijom, a sadržava vremenske podjedinice kao što su vremena refrakternosti.[187] Iako bi bilo lakše izražavati se u mjerama srčane frekvencije, milisekunde se koriste zbog kratkoće pojedinih intervala. Naravno da dvokomorni (DDD) elektrostimulatori podrazumjevaju korištenje daleko više vremenskih intervala u svom radu u usporedbi s jednokomornim (VVI ili AAI) te je rad kompleksniji.[188]

1.4.1. Oblici stimulacije

Fiziološki način stimulacije odnosno dvokomorna sekvencijska stimulacija (DDD) uključuje najviše vremenskih intervala, a dva osnovna su interval od ventrikulskog

stimuliranog ili spontanog impulsa do atrijskog stimuliranog ili spontanog impulsa dok je drugi interval od atrijskog do novog ventrikulskog impulsa.[189]

Ovi intervali, ovisno o tome da li su događaji stimulirani ili spontani označavaju kao AV, PR, AR ili PV intervali. Atrijski spontani impuls koji se javi prije isteka AEI trenutno prekida ovaj interval i otpočinje AVI interval. Rezultat je P valom sinkronizirana venrikulska stimulacija. Ukoliko je nativni sinusni ritam sporiji od zadane najniže frekvencije, uz programirani DDD način stimulacie javit će se AV sekvencijska stimulacija.[190]

1.4.2. Dijelovi vremenskog ciklusa elektrostimulacije

1.4.2.1. Refrakterni periodi

Svi elektrostimulatori s mogućnošću detekcije u svom vremenskom ciklusu moraju uključiti i vremenske intervale refrakternosti odnosno intervale koji će spriječiti detekciju evociranih potencijala ili potencijala repolarizacije. Ovi događaji su očekivani i normalni, ali je neprikladno da se njihovom detekcijom prekida vremenski ciklus. Na ovaj način namjerno izbjegavamo detekciju samog stimulusa kao i T vala.[191] Nakon isteka ovog intervala senzor elektrostimulatora ponovo je sposoban detektirati nativni događaj. Naravno, ukoliko se za vrijeme refrakternog perioda pojavi na primjere ventrikulska ekstrasistola, ista neće biti detektirana. Dužina refrakternog perioda koja je programirana kod elektrostimulatora otprilike odgovara refrakternom periodu miokarda odnosno dužini QT intervala.[192,193] Ukoliko se stimulus aplicira u toku ovog intervala on neće rezultirati depolarizacijom miokarda jer miokard depolariziran te stoga refrakteran. Kao i miokard, tako i elektrostimulator ima dvije komponente refrakternog intervala.[194] Prvi dio je takozvani apsolutni refrakterni period u kojem se nikakav nativni električni događaj neće detektirati, a u zadnje vrijeme ovaj dio rafrakternog intervala naziva se i slijepi dio (engl. blanking period).[195] Nasuprot njemu, drugi dio refrakternog perioda je relativni dio u kojem se pojedini električni događaj može detektirati, ali on niti trigerira impuls niti resetira brojač vremenskog ciklusa.[196] Relativni dio refrakternog ciklusa prije svega služi

za detekciju jako brzih poremećaja srčanog ritma. Ukoliko se ovakvi signali javljaju frekvencijom višom od 400-600/min što je iznad fiziološkog maksimuma, tada ih elektrostimulator zanemaruje i smatra električnim smetnjama (engl. noise).[197]

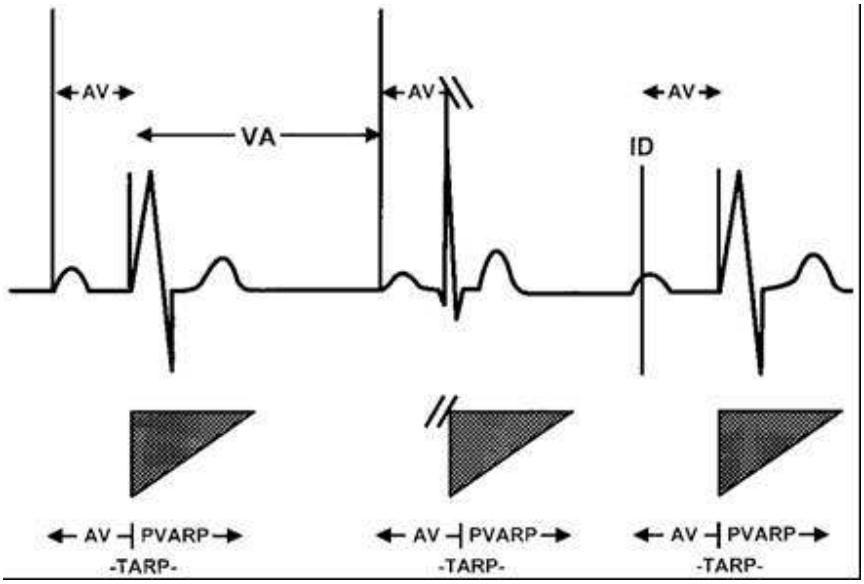
Novije generacije elektrostimulatora sposobne su detektirati atrijske aritmije kod kojih je atrijska frekvencija značajno viša od ventrikulske te u trenutku detekcije ovog događaja dolazi do promjene samog načina stimulacije (engl. mode switch) kada se sekvencijski način stimulacije mjenja u nesekvencijski za cijelo vrijeme ovog aritmijskog događaja.[198]

U DDD sistemu, stimulirani ili detektirani atrijski električni događaj otpočinje atrijski refrakterni period (ARP) kao i AVI. Za vrijeme ovog intervala, atrijski kanal je refrakteran na eventualni drugi atrijski događaj, a ne može se javiti niti atrijski stimulus.[199] Atrijski stimulus može se osloboditi tek o završetku AVI intervala. Stimulirani ili detektirani ventrikulski električni događaj otpočinje ventrikulski refrakterni period (VRP). Ovaj interval onemogućava detekciju samog stimuliranog potencijala kao i T vala. Stimulirani ili nativni ventrikulski električni događaj otpočinje i refrakterni period na atrijskom kanalu (PVARP). Ovaj interval onemogućava detekciju retrogradno provedenog P vala kao mogućeg inicijatora neprekidne kružne tahikardije posredovane elektrostimulatorom (engl. endless-loop tachycardia).[200] Sam PVARP ne može spriječiti detekciju udaljenih ventrikulskih potencijala (engl. far field) kod elektrostimulatora s mode switch opcijom, već zajedno s AVI intervalom tvori totalni atrijski refrakterni period (TARP) (slika 1.4.-1.).[201]

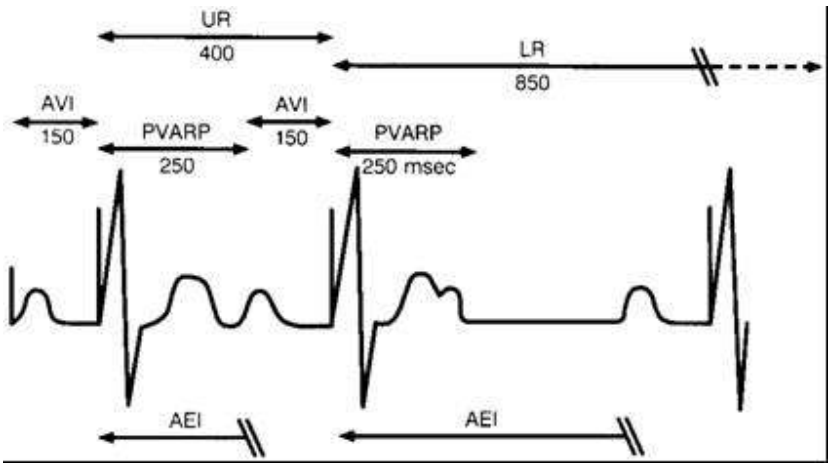
Ovaj interval ograničava maksimalnu frekvenciju koju elektrostimulator može detektirati i slijediti. Tako na primjer, ukoliko je AVI 150 ms, a PVARP 250 ms onda je TARP 400 ms. To znači da se prvi atrijski događaj poslje ventrikulskog može detektirati tek nakon isteka 250 ms, a ukoliko se odmah po isteku javi atrijski događaj on se slijedi stimuliranim ventrikulskim nakon 150 ms (naravno ukoliko se nativni ventrikulski događaj nije javio) što rezultira maksimalnom frekvencijom od 150/min (400 ms) kojom atrijski događaji mogu biti praćeni ventrikulskim (slika 1.4.-2.).

Ukoliko je atrijska frekvencija 151/min, s ovakvim postavkama rezultirat će detekcijom svakog drugog atrijskog događaja te će finalna ventrikulska frekvencija biti 75/min. Kod elektrostimulatora s mode switch opcijom, atrijski kanal mora detektirati i one događaje koji se nalaze u PVARP intervalu. U tom slučaju detektira se patološki atrijski događaj

koji najčešće odgovara fibrilaciji atrija te se stimulacijski sistem prebacuje iz sekvencijskog u nesekvencijski način stimulacije.[202,203]



Slika 1.4.-1. Refraktorni periodi

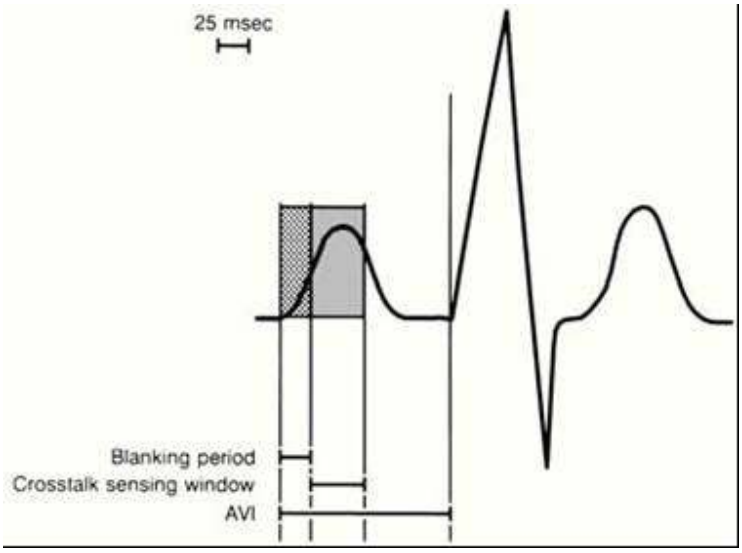


Slika 1.4.-2. Refraktorni period i vremenski ciklus elektrostimulacije

1.4.2.2. Atrioventrikulski interval

Atrioventrikulski interval (AVI) je često zanemaren u općem razumjevanju elektrostimulacije, a treba ga promatrati kao jedan interval, ali s dvije podjedinice.[204] Kod većine današnjih elekrostimulatora, samo je prvi dio AVI potpuno refrakteran dok u drugom dijelu AVI, atrijski kanal može detektirati atrijske električne događaje odnosno može detektirati atrijsku tahiaritmiju.[205]

Atrijski događaj otpočinje vremenski interval ventrikulskog kanala poznatog kao ventrikulski slijepi interval (engl. ventricular blancking period). On se podudara s početnim dijelom AVI intevala, a svrha mu je da spriječi detekciju atrijskog događaja ventrikulskim kanalom. Kada bi se atrijski stimulacijski artefakti detektirali ventrikulskim kanalom to bi rezultiralo ventrikulskom inhibicijom odnosno fenomenom poznatim kao krostalk (engl.crosstalk)".[206,207] Da bi se ovakva situacija izbegla, najraniji dio AVI intervala je podešen kao apsolutno refrakteran (Slika 1.4.-3).



Slika 1.4.-3. Atrioventrikulski interval

Kod DDD uređaja ovaj interval se najčešće programira od 12 do 125 ms. Već tradicionalno, ovaj interval je jako kratak kako bi se čim prije aktivirao ventrikulski kanal te detektirao ventrikulske događaje kao što su ventrikulske ekstrasistole te na taj način spriječila neprikladna ventrikulska stimulacija. Naravno ovako podešene postavke ostavljaju opasnost od ventrikulske inhibicije nekim vanjski impulsom, a prije svega opasnost od "krostalka".[208] Kod bolesnika ovisnih o elektrostimulaciji, ovakva situacija rezultirala bi asistolijom. Kako bi se ista spriječila razvijeni su sigurnosni mehanizmi. Ukoliko se ventrikulskim kanalom detektira događaj unutar AVI, a neposredno po završetku slijepog intervala pretpostavlja se da nije moguće razlikovati crosstalk od intrizičke ventrikulske aktivnosti te se iz sigurnosnih razloga otpušta ventrikulski stimulus nakon isteka 100-120 ms od AVI intervala. Ovakav način izbjegavanja crosstalka prilično je siguran jer osigurava ventrikulsku stimulaciju u slučaju neprimjerene inhibicije, a u slučaju ekstrasistolije nema rizika od stimulacije vulnerabilnog dijela repolarizacije jer se stimulus aplicira "svježe" depolarizirani miokrad. Ovakva stimulacija naziva se ventrikulska sigurnosna stimulacija, nefiziološki AV interval ili 110-ms fenomen.[209,210] Izbjegavanje crosstalk-a može se postići produženjem ventrikulskog slijepog intervala, smanjenjem osjetljivosti ventrikulskog kanala ili pak smanjenem snage atrijskog signala.

1.4.2.3. Različitosti atrioventrikulskog intervala

Atrioventrikulski interval (AVI) započet stimulusom odnosno nativnom aktivacijom pokazuju različitosti. Kod spontane atrijske depolarizacije atrijski kanal detektira električnu aktivnost otprilike 20-60 ms nakon početka P vala na elektrokardiogramu. S druge strane atrijski stimulus detektira se istovremeno s aplikacijom istog. Iz ovog razloga AVI započet spontanom depolarizacijom treba biti kraći nego onaj započet atrijskom stimulacijom. Većina današnjih elektrostimulatora omogućuje odvojeno programiranje stimuliranog nasuprot nestimuliranog atrioventrikulskog intervala.[211]

1.4.2.4. Frekvenciji prilagodljivi atrioventrikulski interval

Većina DDD i DDDR elektrostimulatora ima mogućnost skraćenja AVI prilikom porasta frekvencije, bez obzira dali se radi o sinusnom ubrzanju ili pak senzorom pokrenute više frekvencije stimulacije. Ovakva funkcija frekvenciji prilagodljive dužine AVI postavljena je kako bi se imitiralo prirodno skraćenje PR intervala te na taj način postigao maksimalni minutni volumen za danu srčanu frekvenciju (slika 1.4.-4). Skraćenjem AVI intervala proširuje se "prozor osjetljivosti" atrijskog kanala jer se skraćuje TARP.[212,213] Frekvencijski ovisno skraćenje AVI može se ostvariti na više načina. Najčešće se programira linearno skraćenje AVI intervala sve do minimalno dopušteno kratkog AVI. Druga metoda omogućuje stupnjevito skraćenje AVI u nekoliko koraka. Ovi koraci mogu biti programabilini ili unaprijed zadani.[214]

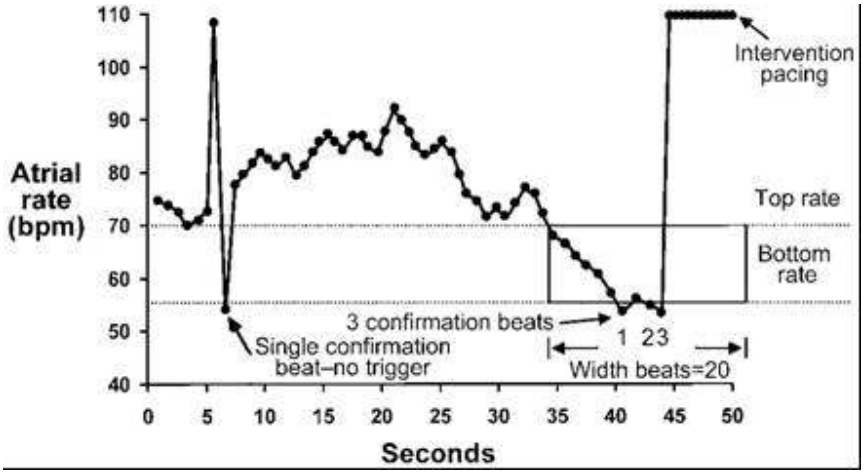
1.4.2.5. Histereza atrioventrikulskog intervala

Pod histerezom atrioventrikulskog intervala (slika 1.4.-4.) najčešće se podrazumjeva promjenjivost istog ovisno o karakteristikama intrinzičke atrioventrikulske kondukcije. Produžavanjem AVI intervala povećava se mogućnost pojave intrinzičke kondukcije.[215] Pošto je nativna atrioventrikulska kondukcija poželjna programiraju se različiti načini periodičkog produženja AVI kako bi nativna ventrikulska aktivnost dospjela unutar ovog intervala. Ukoliko se ventrikulska akcija pojavi unutar ovog produženog AVI on ostaje produžen sve dok se ventrikulska akcija registrira. Prvi sljedeći AV ciklus vraća AVI na prije programiranu razinu. Ovakva histereza AVI intervala naziva se pozitivnom AV histerezom.[216] Nasuprot pozitivnoj AV histerezi negativna AV histereza koristi se na primjer kod bolesnika s hipertrofijskom kardiomiopatijom kada intrinzička kondukcija dodatno skraćuje AVI interval i omogućava veći udio ventrikulske stimulacije.[217] Kod strukturalno zdravog srca s uskim QRS kompleksom poželjna je intrinzička atrioventrikulska kondukcija koja je hemodinamski povoljnija u odnosu na DDD stimulaciju. S druge strane predugi atrioventrikulski interval kao kod AV bloka prvog stupnja može biti hemodinamski nepovoljniji u odnosu na ventrikulsku stimulaciju, a to postižemo ograničenjem maksimalne dužine AVI intervala.[218]

1.4.2.5.1. Programiranje histereze

Programiranje histereze omogućuje prolongaciju programiranog ciklusa u slučaju pojave nativne električne akcije atrija ili ventrkiula. Tako na primjer ukoliko je bazalni ciklus podešen na 1000 ms (60/min), a histereza na 1200 ms (50/min), u slučaju pojave nativne akcije unutar 100 ms, ciklus se automatski produžuje na 1200 ms kako bi čim više bilo nativnih akcija. U slučaju da se spontana aktivnost ne pojavi, ciklus se vraća na 1000 ms, sve do pojave prve nativne akcije. Prednost histereze kod VVI stimulacije je ostvarnje nativne atrioventrikulske kondukcije.[219,220] Kod DDD elektrostimulatora novije generacije ostaje mogućnost periodične prolongacije bazalnog ciklusa kako bi se na taj način pronašla vlastita aktivnost sporija od bazalne. Prednost ovakve "tragajuće" histereze u odnosu na jednostavnu histerezu, prije opisanu je omogućavanje pojave vlastitog ritma koji je sporiji od zadane bazalne frekvencije.[221] Dodatna mogućnost koja

može biti shvaćena kao preoblikovana tragajuća histereza je odgovor na iznenadnu bradikardiju (engl. sudden bradycardia response; rate drop response RDR) (slika 1.4.-5).



Slika 1.4.-5. odgovor na iznenadnu bradikardiju (engl. rate drop response)

RDR reagira na definirani pad u srčanoj frekvenciji. Kod pada frekvencije elektrostimulator reagira povišenjem frekvencije stimulacije u atriju i u ventrikulu kroz definirano vrijeme. Nakon tog vremena frekvencija se postupno snižava do vrijednosti programirane bazalne frekvencije. Postoje različiti modaliteti programiranja što se tiče pada frekvencije i trajanja istog da bi se cijeli mehanizam pokrenuo. Ovi parametri su programabilni kako bi se prilagodili pojedincu jer nominalne vrijednosti ne odgovaraju pojedinim bolesnicima. Najčešće se radi o bolesnicima koji imaju krize svijesti vazovagalne geneze, a korisnost ovakvog načina stimulacije prema stručnim publikacijama ima dvojbenu korist.[222,223]

1.4.2.6. Bazalna frekvencija

Bazalna frekvencija je ona srčana frekvencija koju održava elektrostimulator odnosno ne dozvoljava da se spusti ispod zadane razine. Što se tiče DDD elektrostimulatora, ovisno o pojedinom proizvođaču, a ponekad i ovisno o pojedinom modelu istog proizvođača, zadana bazalna frekvencija može biti atrijski ili ventrikulski ovisna. I jedan i drugi način

reguliranja bazalne frekvencije ima svoje prednosti i nedostatke, a pojedini proizvođači koriste i posebno prilagođene modalitete kako bi iskoristili prednosti, a eliminirali nedostatke pojedine opcije.[224]

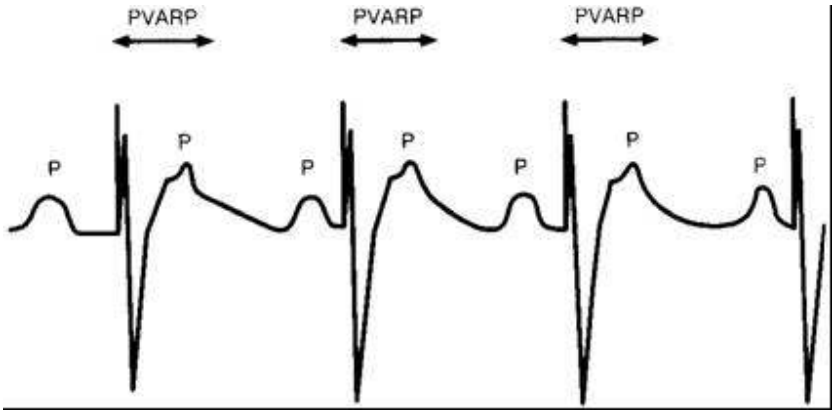
Senzorom modulirana bazalna frekvencija predstavlja pokušaj prilagodbe elektrostimulacije srca dnevnim aktivnostima bolesnika. Kod fizičke aktivnosti dolazi do porasta frekvencije ovisno o detektiranom intenzitetu aktivnosti. Bez obzira da li se radi o aktualnoj bazalnoj frekvenciji ili senzorom pomaknutoj bazalnoj frekvenciji u slučaju DDD stimulacije uvijek se odnosi na atrijsku frekvenciju.

Bazalna frekvencija kod promjene načina stimulacije (engl. mode switch) jako je diskutabilna. Radi se o bolesnicima koji imaju epizode fibrilacije atrija kao najčešće srčane aritmije.[225] Kod bolesnika s atrioventrikuslkim blokom dolazi u slučaju atake fibrilacije atrija do prelaska sa sekvencijskog na nesekvencijski način stimulacije. Obzirom da u tom slučaju dolazi do gubita atrijskog hemodinamskog doprinosa postavlja se pitanje dali je zadana bazalna frekvencija dovoljna. Iz ovog razloga razvijena je mogućnost odvojene prilagodbe bazalne frekvencije za vrijeme sinusne aktivnosti nasuprot fazi fibrilacije atrija kada se u DDI modu stimulacije frekvencija najčešće programira na 80-90 /min kako bi se kompenzirao gubitak atrijskog dopinosa s tim da dodatno postoji mogućnost senzorske modulacije ove frekvencije kao bazalne.[226,227]

1.4.2.7. Maksimalna frekvencija stimulacije

Kod DDD načina stimulacije P sinkronizirana ventrikulska stimulacija odvija se do točno određene frekvencije. Naime DDD sistem ima granicu ventrikulskog praćenja atrijske akcije koja je određena TARP intervalom. Naime sve dok je interval između nativnih atrijskih akcija duži od TARP intervala ventrikulska frekvencija će odgovarati atrijskoj.[228] U onom trenutku kada dođe do porasta atrijske frekvencije na razinu kada je P-P interval kraći od TARP intervala doći će do pojave fiksnog bloka i praćenju (2:1, 3:1). Navedena frekvencija označava gornji frekvencijski limit (engl. upper rate limit - URL). Razlog pojavi bloka je taj što je atrijska akcija ulazi u refrakterni period te mada registrirana na nju nije odgovoreno ventrikulskim stimulusom. Programiranje relativno dugog PVARP intervala rezultirat će pojavom bloka kod relativno nižih atrijskih

frekvencija, a posljedično naglo smanjenje frekvencije bilo je veliki problem kod starije generacije elektrostimulatora.[229,230]



Slika 1.4.-6. Maksimalna frekvencija stimulacije

Da bi se izbjegao ovakav iznenadan pad frekvencije ventrikula uveden je novi interval-maksimalna frekvencija praćenja (engl. maximal tracking rate MTR) koji omogućuje manje naglo smanjenje frekvencije na način da produženjem PV intervala imitira Wenckebachovu periodiku te ubacuje povremene pauze.[231] To se dešava tako što se pojedini P val toliko približi ventrikulskom stimulus da padne u PVARP interval te biva zanemaren što pak rezultira pauzom. Ovisno o postavkama kod pojedinog bolesnika javit će se Wenckebachova periodika ili abruptni blok. Tako, ako je MTR interval duži od TARP intervala dolazi do pojave periodike dok će se abruptni blok javiti kod obrnutog odnosa. Dodatni algoritmi su uvedeni kako bi se izbjegle nagle promjene frekvencije pa je tako jedan od mehanizama koji dopušta maksimalni postotak promjene frekvencije odnosno ciklusa.[232]

1.4.3. Promjena načina stimulacije

Promjena načina stimulacije (engl. mode switching) predstavlja mogućnost elektrostimulatora da u slučaju paroksizmalnih supraventrikulskih poremećaja srčanog

ritma. Ukoliko su zadovoljeni kriteriji detekcije aritmije, DDDR način stimulacije se automatski mjenja u VVI odnosno DDI način stimulacije. Ovakva mogućnost sprečava brzu stimulaciju ventrikula kao odgovor na atrijsku tahiaritmiju. Atrijska frekvencija kod koje se dešava ova promjena je programabilna, a kod većine je viša od maksimalne dozvoljene frekvencije i maksimalne frekvencije senzora. Naravno da i ovaj mehanizam ima svoje slabosti, a jedna od najčešćih i najznačajnijih slabosti je lažna detekcija i provođenje promjene načina stimulacije. Ona se dešava u situacijama kada atrijski kanal detektira ventrikulsku akciju te se zbog duplog brojanja pokrene "mode switch" mehanizam. Produžavanjem PVARP intervala smanjujemo mogućnost ovakvih lažnih događaja, ali se isto tako smanjuje sposobnost detektiranja jako brzih atrijskih tahiaritmija. Slabost dogog PVARP interval najviše se očituje kod atrijske undulacije kada se atrijski impuls javlja neposredno poslje ventrikulskog stimulus te ne biva prepoznat. Ovaj fenomen poznat je kao 2:1 fenomen. Da bi se izbjegao ovaj fenomen razvijen je poseban algoritam prepoznavanja atrijske undulacije koji je dostupan u pojedinim modelima elektrostimulatora srca.[233]

1.4.4. Dodatni mehanizmi koji mjenjaju vremenski ciklus stimulacije srca

Tokom evolucije elektrostimulatora došlo je do razvoja raznih programskih mogućnosti koji imaju svrhu podržavanja nativne sinusne aktivnosti te sprečavanje aritmija, a prije svega fibrilacije atrija. Takva opcija (engl sinus preference) omogućava traženje sinusnog ritma u određenoj frekvencijskoj zoni te održavanje istog ako se pronađe. Više je opcija koje pokušavaju spriječiti nastanak fibrilacije atrija odnosno produžiti fazu sinusnog ritma između dviju epizoda fibrilacije atrija. Ovi mehanizmi zasnivaju se na pretpostavci da se atrijskom stimulacijom mogu spriječiti atrijske ekstrasistole, a one su poznat kao trigeri fibrilacije atrija. U slučaju detekcije atrijskih ekstrasistola na ovaj način povećava se frekvencija atrijske stimulacije kroz određeno vrijeme. Nakon isteka tog vremena frekvencija atrijske stimulacije se postepeno snižava. Za ove algoritme je dokazano da smanjuju učestalost simptomatskih epizoda fibrilacije atrija.[234]

Osim algoritma za sprečavanje fibrilacije atrija pojedini elektrostimulatori imaju i algoritme za prepoznavanje i prekidanje tahikardije posredovane elektrostimulatorom (eng. endless loop tachycardia). Ovakvi složeni mehanizmi neminovno utječu na vremenske cikluse elektrostimulacije te je ponekad vrlo teško interpretirati pojedine elektrokardiografske zapise.

1.4.5. Minimiziranje ventrikulske stimulacije

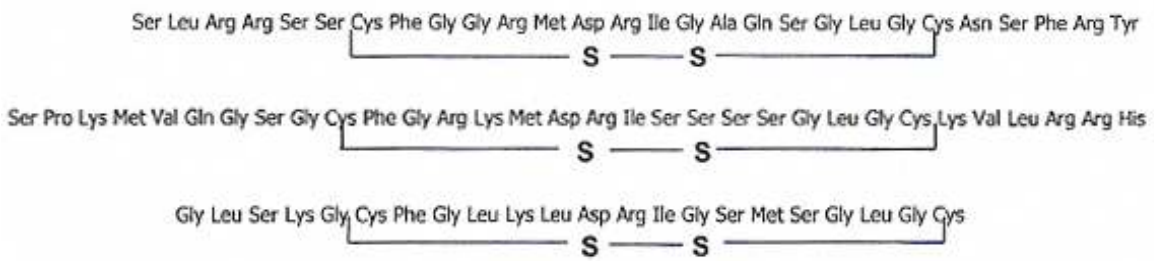
Kod bolesnika s održanom atrioventrikulskom kondukcijom postoje brojne prednosti minimiziranja ventrikulske stimulacije. Najlošija strana ventrikulske stimulacije je svakako promjenjena ventrikulska kontrakcija koja može imati hemodinamske posljedice. Posljedice su smanjenje funkcionalnog kapaciteta zbog smanjenja sistoličke funkcije lijevog ventrikula. Najveće posljedice stimulacije LV mogu se registrirati kod bolesnika s ionako oslabljenom srčanom funkcijom. Da bi se smanjio udio stimulacije razvijeni su brojni mehanizmi. Jedan od njih je MVP mehanizam (engl. Managed Ventricuar Pacing) koji maksimalno promovira AAI način stimulacije. Pozitivna histereza AV intervala također je jedan od načina kako minimalizirati ventrikulsku stimulaciju.

1.5. Natrijuretski peptidi

Povijest natrijuretskih peptida seže u polovicu pedesetih godina XX. stoljeća, kada je Kish s suradnicima opisao postojanje sekretornih granula u atriju gvinejske svinje.[234] Ubrzo nakon njega su Henry i Pearce prvi pripisali srcu i mogucu endokrinu ulogu. Naime, ustanovili su da podvezivanje lijevoga atrija u pasa za posljedicu ima pojačanu diurezu.[235] Dvadeset i pet godina kasnije je Bold sa suradnicima injiciranjem homogenata srcanog atrija štakora potakao na pojacanu diurezu.[236] Polovicom 80-ih godina otkrivena je aminokiselinska sekvenca natruiretskih peptida.[237]

1.5.1. Struktura, sinteza i otpuštanje natrijuretskih peptida

Sva tri glavna natrijuretska peptida: atrijalni natrijuretski peptid (ANP); moždani, odnosnoB-tip natrijuretskog peptida (BNP) i C-tip natrijuretskog peptida (CNP), u svojoj strukturi sadrže zajedničku prstenastu sekvencu duljine17 aminokiselinskih ostataka, koju tvore disulfidnim mostovima premoštena dva cisteinska ogranka.[238] Na slici 1.5.-1. je prikazan slijed aminokiselina ANP, BNP i CNP:

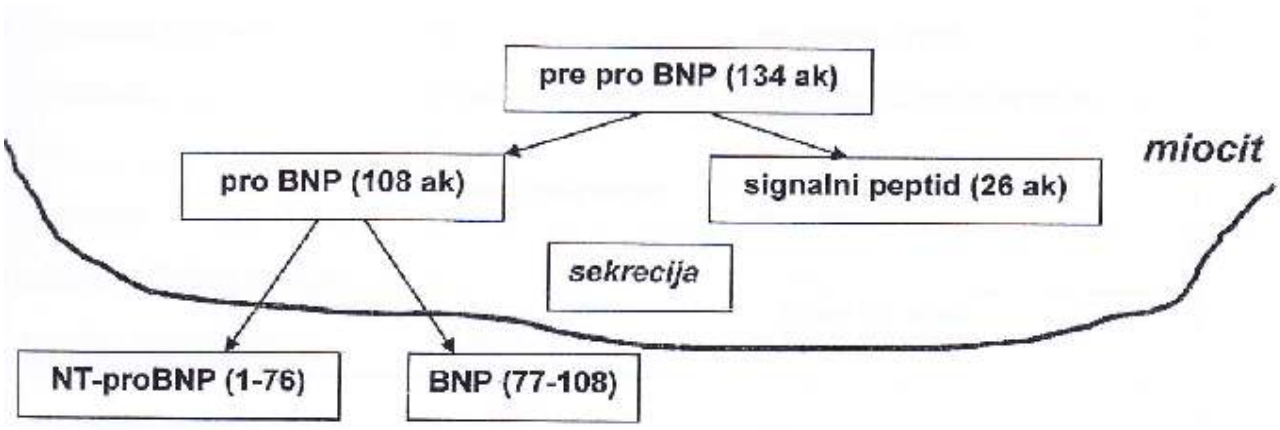


Slika 1.5.-1. Aminokiselinska sekvenca natrijuretskih peptida (ANP 28, BNP 32 i CNP 22)

Tri natrijuretska peptida se sintetiziraju pod kontrolom tri različita gena. Geni koji kodiraju sintezu prekursora ANP i BNP smješteni su u susjedstvu, na distalnom kratkom kraku kromosoma 1 (1p36,2); a gen koji kodira sintezu CNP prekursora je na kromosomu 2. Svima njima je zajedničko da se najprije stvaraju prekursori od 126 (ANP), 180 (BNP), to 126 (CNP) amionokiselinskih ostataka, koji se pod djelovanjem peptidaza u jednom (ANP,CNP) u dva (BNP) stupnja proteolitički cijepaju u konačni, aktivni oblik prije ulaska u sistemsku cirkulaciju.[239] Ispitivanjem odnosa strukture i aktivnosti ustanovljeno je da je postojanje intaktne prstenaste sekvence (odnosno disulfidnog mosta u peptidnom lancu) presudno u vezanju 23 sa specifičnim receptorima,[240] odnosno da prekid tog prstena dovodi do gubitka biološke aktivnosti. ANP se predominantno stvara u miocitima atrija, BNP u miocitima atrija i ventrikula, a CNP u centralnom zivčanom sustavu (CNS) i u velikim krvnim žilama. ANP se izlučuje primarno u miocitima atrija. Premda je povećana napetost stijenke atrija dominantni poticaj za otpuštanje ANP, neki hormoni i neurotransmiteri (endotelin, kateholamini, vazopresin) također mogu izravno potaknuti sekreciju ANP. Transkript mRNA duljine 1kb sudjeluje u sintezi već spomenutog prekursora proANP duljine 126 aminokiselina. Pro ANP je ujedno i oblik depoa ovog natrijuretskog peptida, a mjesto njegove pohrane su sekrecijske granule atrija. Cijepanjem proANP endopeptidazama nastaju dva fragmenta: aminoterminalni fragment dugačak 98 aminokiselina i, kraći, od 28 amininokiselina sastavljen karboksiterminaini fragment koji je zreli oblik ANP. Gen za ANP se eksprimira i u bubrezima. Pri tome se proANP cijepa na urodilatin, peptid duljine 32 aminokiseline. Urodilatin ima značajnu ulogu u održavanju lokalne homeostaze natrija i vode u bubregu. Otpuštaju ga stanice distalnih tubula u tubularni lumen i ne cirkulira u krvi. Kao svi natrijuretski peptidi i ANP povećava obim glomerularne filtracije, inhibira reapsorpciju natrija, što za posijedicu ima pojačanu natrijurezu i diurezu. Nadalje, ANP izaziva relaksaciju glatkih mišića krvnih žila, čime uzrokuje dilataciju arterija i vena, te posljedično smanjenje krvnoga tlaka. ANP pokazuje centralno i periferno inhibicijsko djelovanje na simpatikus, što inhibira djelovanje RAAS. Vrijeme poluživota ANP-a je iznimno kratko, iznosi približno jednu minutu.[241,242,243]

BNP je polipeptid graden od 32 aminokiseline koji u svojoj strukturi sadrži prstenastu strukturu svojstvenu svim natrijuretskim peptidima. Otkriven je 1988. godine u tkivu

mozga svinje, što objasnjava pridjev moždani (engl. brain) u njegovom imenu. Ubrzo nakon toga je ustanovljeno da su glavni izvori BNP-a u plazmi srčane klijetke. BNP je osjetljiviji i specifičniji pokazatelj oštećenja ventrikula od ostalih natrijuretskih peptida. Otpuštanje BNP izravno je proporcionalno volumenu rastezanja ventrikula i prekoračenja dijastoličkoga krvnoga tlaka. BNP je, u usporedbi s drugim neurohormonima korisniji pri procjeni mortaliteta kod bolesnika s kroničnim oštećenjima srca koja su karakterizirana složenim kardiorenalnim, hemodinamskim i neurohormonalnim promjenama. Ekspresija gena za BNP u srčanim ventrikulima inducira se u vremenu od samo jednog sata kao odgovor na prekoračenje tlaka i volumena. Na staničnoj kulturi neonatalnog štakorskog ventrikula otkriveno je da endotelin-1 i angiotenzin II induciraju ekspresiju gena za BNP. U miocitima nastaje pre-pro-BNP duljine 134 aminokiseline, koji u svojoj strukturi također sadrži karakterističnu prstenastu sekvencu.[244,245,246] Odvajanjem signalnog peptida (26 aminokiselina) od njega nastaje proBNP (108 aminokiselina) koji se razlaže na dva fragmenta: NT-proBNP (1-76 aminokiseline) I BNP (77-108 aminokiseiina) (slika 1.5.-2.).



Slika 1.5.-2. Slijed stvaranja BNP.

"Zreli" BNP u cirkulaciji, građen je od prstenaste sekvence naslijeđene od svojih prekursora, devet amonokiselina na aminoterminalnom i šest na karboksiterminalnom kraju. Iz proBNP nastaju ekvimolarne količine NT-proBNP i BNP. Oba se peptida neprestano stvaraju u srcu, i nalaze se u cirkulaciji zdravih ljudi u mjerljivim

pikomolarnim koncentracijama. BNP se uklanja iz organizma vezanjem sa specifičnim receptorima i djelovanjem endopeptidaza, a NT-proBNP se uklanja isključivo filtriranjem u glomerulima. NT-proBNP je biološki inaktivan peptid MM 8,5 kD, a vrijeme njegova poluživota je 120 minuta. Za raziiku od njega, BNP (MM 3,5kD; tl/2 22 min) je aktivni hormon koji potiče vazodilataciju, natrijurezu i diurezu. Gore navedeno djelomično objašnjava širu primjenu BNP od NT-proBNP. Osim to ima brži klirens od NT-proBNP, na njegovu koncentraciju manje utječe starosna dob i status bubrega.[247] Premda se BNP i NT-proBNP izlucuju u omjeru 1:1, njihova koncentracija u krvi nije u ekvimolarnom omjeru. Razlog tomu je različito poluvrijeme života. BNP zbog gotovo šest puta kraćeg t l/2, bolje od NT-proBNP odražava kratkotrajne promjene statusa bolesnika.

1.5.2. Receptori natrijuretskih peptida

Natrijuretski peptidi čine porodicu srčanih neurohormonskih biljega s izraženim vazodilatacijskim učinkom, koji postižu tek nakon vezanja s visokoafinitetnim receptorima na ciljnim stanicama (endotelne, stanice glatke muskulature krvnih žila). U tkivima sisavaca su identificirane tri različite vrste receptora za natrijuretske peptide, NPRs (engl. natruretic peptide receptors): A, B i C. Izmedu NPR A i B postoji velika strukturna sličnost, homologno je 44% ligand vezujuće domene. NPR B se značajno eksprimira u tkivu mozga, uterusa, ovarija i pluća, a NPR A se stvara u velikim krvnim žilama, plućima i adipoznom tkivu. Značajno je da su obje vrste receptora prisutne u bubrezima i nadburežnoj žlijezdi. [248] Oba tipa receptora (NPR A i NPR B) koriste kaskadu cGMP (ciklicki gvanozin monofosfat) pri prijenosu signala. Pri tome vezanje liganda (natrijuretski peptid) sa specifičnim receptorom koji je združen s G proteinom, inducira strukturnu promjenu G proteina. Strukturna promjena aktivira efektorski protein gvanil-ciklazu koji je katalizator pretvorbe gvanozin-trifosfata, GTP u sekundarni glasnik - cGMP. cGMP svoj konačan učinak u stanici ostvaruje posredstvom, o njemu ovisnih protein kinaza, to njime reguliranih fosfodiesteraza i ionskih kanala. Dok NPR A kao ligande veže ANP i BNP, pri čemu preferira ANP, ligand NPR B receptora je C-tip natrijuretski peptid. Naposlijetku, za NPR C se svi članovi obitelji natrijuretskih peptida vežu podjednakim afinitetom. Vezanje natrijuretskih peptida za ovaj receptor jedan je od

načina njihova klirensa. Naime, stvara se kompleks ligand-receptor, koji endocitozom ulazi u stanicu, gdje podliježe razgradnji pod djelovanjem lizosomalnih enzima. Osim procesom endocitoze posredovane receptorima, natrijuretski peptidi se iz plazme uklanjaju i enzimskom razgradnjom pomoću endopeptidaza koje sadrže atom cinka 28 aktivnom središtu. Ove cink metalopeptidaze su osim na endotelu krvnih žila, značajno eksprimirane na stanicama glatkih mišica, miocita, bubrežnog epitela i fibroblasta.[249]

1.5.3. Fiziološki učinak BNP-a i ostalih natrijuretskih peptida

Fizioloski učinak BNP proučavan je injektiranjem BNP intaktnom organizmu, izlaganjem stanica ili organa povećanim koncentracijama BNP, ili u eksperimentalnim istraživanjima na životinjama (miševi) s pojačanom ekspresijom BNP ili na BNP knockout miševima.[250] Značenje BNP u regulaciji homeostaze vode i elektrolita proizlazi iz njegovog snažnog natrijuretskog, diuretskog i vazorelaksirajuceg djelovanja. Sposobnost relaksacije krvnih žila svojstvo je koje ovaj peptid čini posebice značajnim u stanjima poput hipervolemije. BNP smanjuje tonus simpatikusa, umanjuje učinak RAAS i sintezu molekula s vazokonstrikcijskim učinkom: kateholamina, angiotenzina II, aldosterona i endotelina-1. Sistemski učinak na hemodionamiku kod bolesnika s kroničnim oštećenjima srca BNP ispoljava supresijom proliferacije miocita i kompenzatornom hipertrofijom srca. BNP djeluje na bubrege povećanjem glomerularne filtracije i posljedično, povećanjem količine izlučenoga natrija. Diuretski učinak dodatno pojačava suprimiranjem centra za slano, te djelovanjem na tonus simpatikusa.[251] Na razini bubrega natrijuretski peptidi stimuliraju dilataciju aferentnih renalnih arteriola, te konstrikciju eferentnih arteriola. Time se povećava tlak u glomerularnim kapilarama i posljedično, jačina glomerularne filtracije. Istodobno dolazi do akumulacije cGMP u mezengijalnim stanicama koje se uslijed toga relaksiraju i povećavaju ukupnu efektivnu površinu filtracije.[252] Smanjivanje krvnog tlaka i volumena plazme BNP ostvaruje osim svojim djelovanjem na bubrege (gore spomenuti povećani obim glomerularne filtracije, povećano izlučivanje natrija urinom, povećani volumen urina, smanjena sinteza renina), djelovanjem i na druge organe: nadbubreznu žlijezdu (smanjeno stvaranje aldosterona); periferne krvne žile (vazodilatacija, povecana

permeabilnost koja uvjetuje i povecanje hematokrita) i CNS (smanjeno izlučivanje kortikotropina, manji unos vode i soli). Sve to zajedno uzrokuje još značajnije smanjenje krvnog tlaka i volumena plazme.[253] Kako se BNP sintetizira, pohranjuje i otpušta u tkivu ventrikula kao odgovor na intenzitet transmuralnog tlaka u njima, povećanje koncentracije tog natrijuretskog peptida koristan je biljeg kongestivnih oštećenja srca to stoga mote biti korisno i u "predskazivanju" mortaliteta.[254] Nadalje, koristan je biljeg za procjenu djelotvornosti liječenja bolesnika s ostećenjima srca, posebice onih kod kojih je zabilježena hipertrofija LV.[255] Koncentracija BNP povećava se sa starenjem. Jedan od mogućih uzroka je i činjenica da tijekom vremena LV postaje sve krući to stimulira stvaranje BNP peptida. Kod žena je koncentracija BNP niža nego u muškaraca iste životne dobi.[256]

1.5.4. BNP i kardiovaskularne bolesti

Preduvjet da uporaba nekog biljega zaživi u kliničkoj praksi jest da se on može izmjeriti brzo i precizno, uz relativno prihvatljivu cijenu. Također treba pružiti pouzdanu dodatnu dijagnostičku i/ili prognostičku informaciju o bolesniku. BNP i NT-proBNP ispunjavaju gotovo sve od navedenih kriterija za bolesnike kod kojih se sumnja na *zatajivanje srca,* vodeci uzrok morbiditeta i mortaliteta sirom svijeta.[257,258] Zatajivanje srca je složeni klinički sindrom kod kojega su uz narušenu funkciju srca, prisutna oštećenja skeletnih mišića i bubrega, pojačana stimulacija simpatičkog živčanog sustava i složene neurohormonalne promjene. Srce je nesposobno, uz normalne tlakove i volumene, izbaciti minutni volumen krvi, pod tlakom koji zadovoljava metaboličke potrebe organizma. Najčešći uzroci zatajivanja srca su koronarna bolest, arterijska hipertenzija, kardiomiopatije i bolesti zalistaka. Zatajivanje srca se nerijetko teško dijagnosticira zato što su simptomi nedovoljno specifični i osjetljivi. To posebice dolazi do izražaja kod osrednje izraženih simptoma, starijih bolesnika ili onih kod kojih postoje komorbidna stanja koja oponašaju zatajenje srca (plućne bolesti, pretilost).[259] U dijagnostici i terapiji zatajivanja srca NYHA klasifikaciju koju je predložilo Njujorško kardiološko društvo

(New York Heart Association), koja je temeljena na stupnju fizičke aktivnosti za ubrzanje simptoma bolesti, postupno istiskuje ACC/AHA:
(American College of Cardiology / American Heart Association) klasifikacija, temeljena na stupnjevanju progresije i strategiji liječenja zatajivanja srca.
Od 2001. godine kada su AHA i ACC objavili predzadnje smjernice za sekundarnu prevenciju, provedena su brojna istraživanja koja su pokazala da je potreban agresivniji pristup smanjenja rizika u pacijenata kojima je utvrđena koronarna ili neka druga aterosklerotska bolest, uključujući bolest perifernih arterija, aortalnu aterosklerotsku bolest i bolest karotidnih arterija.[260] Rastući broj dokaza potvrduje da agresivni pristup smanjenju rizika doista poboljšava preživljavanje, smanjuje ponovljene incidente kao i potrebu za intervencijskim zahvatima, a isto tako poboljšava kvalitetu života pacijenata. Uvjerljivi rezultati istraživanja i revizija smjernica za kliničku praksu pružili su podlogu za nadopunu preporuka iz 2001. godine. Nove smjernice (AHA) i (ACC) objavljene su 2005. godine.[261] Skupina koja je izdala nove smjernice naglašava važnost uporabe kardiovaskularnih lijekova za koje je u randomiziranim istraživanjima prethodno već dokazana korisnost. Smjernice ističu značenje:
a) prestanka pušenja (obiteljski liječnik treba ponuditi plan prestanka pušenja, pratiti njegov napredak, poslati bolesnika na specijalne tečajeve za prestanak pušenja); b) kontrole krvnog tlaka pri čemu su ACE inhibitori i beta blokatori prva linija terapije u pacijenata s kroničnom bolešću srca; c) kontrola lipidemije (ciljna koncentracija LDL kolesterola je ispod 2,6 mmol/L); d) redovita fizička aktivnost i kontrola tjelesne težine. Postotak HbAlc trebao bi se održavati manjim od 7%. Antitrombotička terapija i antikolagulantna terapija uključuju i acetilsalicilnu kiselinu koja bi trebala biti uvedena u dozama između 75 I 162 mg/dan, svim pacijentima kod kojih nije kontraindicirana. Važan je i odgovarajući izbor antihipertenzivnog lijeka. Lijekovi koji blokiraju RAAS uključuju ACE inhibitore i trajno su potrebni kod svih pacijenata s ejekcijskom frakcijom (EF) lijevog ventrikula od 40% iii nižom, kod onih s hipertenzijom, dijabetesom iii kronicnim bolestima bubrega, ako nije kontraindicirano.[262]
Jos prije 10-ak godina Davis I suradnici[263] su u ranim pilot istraživanjima izvijestili da porast koncentracije BNP može djelotvornije ukazivati na zatajenje srca u usporedbi s ANP, N-terminalnim-ANP i istisnom frakcijom LV. Dijagnostička osjetljivost BNP kao

biljega zatajenja srca u njihovim je istraživanjima bila veća od 90%, a specifičnost se kretala u rasponu 80-90%. Njihovo je otkriće potvrđeno ne samo rezultatima nekih manjih istraživanja, nego i većih multicentričnih istraživanja. U jednom od njih je na uzorku od 1586 bolesnika sa zaduhom dokazana uporabljivost BNP u razlikovanju nesrčanog i srčanog (posijedica zatajenja srca) uzroka zaduhe. Koncentracija BNP je bila pouzdaniji pokazatelj konačne dijagnoze zatajivanja srca u usporedbi s ANP i istisnom frakcijom LV. Čini se da je ponajbolji razlog za uvođenje određivanja koncentracije BNP u dijagnostiku hitnih stanja, njegova izrazito visoka negativna prediktivna vrijednost. Uz cut-off od 100pg/mL, koncentracija BNP s 89% dijagnostičkom osjetljivosti i 99% dijagnostičkom specifičnosti može razlikovati zdrave osobe od bolesnika sa zatajivanjem srca. Temeljem toga dobivena je visoka negativna prediktivna vrijednost (96%), pa ne iznenaduje cinjenica da je i Federal Drug Administration (FDA) 2000., odnosno 2004. godine odobrila određivanje BNP, odnosno NT-proBNP u dijagnostici zatajivanja srca. Lainchbury i suradnici su 2003. godine kod 205 bolesnika sa zatajivanjem srca uspoređivali učinkovitost BNP i NT-proBNP. Zaključili su da koncentracija NT-proBNP ima za 17% veću dijagnostičku specifičnost u dijagnozi zatajivanja srca od BNP .[264]

Asimptomatska disfunkcija LV je u najmanju ruku jednako česta kao i simptomatsko zatajenje srca. Potreba za nalaženjem jednostavnog probiranja za ovaj poremećaj razumljiva je, jer bi omogućila pravovremenu terapiju bolesnika beta-blokatorima i ACE inhibitorima, čime bi se umanjio stupanj progresije bolesti. Kako su neke od populacija bolesnika izložene povećanom riziku od asimptomatske disfunkcije LV, npr. dijabetičari, bolesnici koji su nedavno imali infarkt, bolesnici s završnim stadijem kronične bolesti bubrega (KBB), uporaba BNP kao biljega ovog poremećaja se pokazala opravdanom.[265]

U randomiziranom istraživanju je kod 2045 osoba starijih od 45 godina ustanovljeno da povećanje obima dijastoličkog oštećenja prati istodobno i porast koncentracije BNP.[266,267]

Osim uz gore spomenuto, dijagnozu oštećenja srca i probiranje asimptomatske disfunkcije LV, čini se da najveći potencijal BNP leži upravo u njegovoj velikoj prognostičkoj moći. Naime, cijeli je niz istraživanja potvrdio da su veće koncentracije BNP povezane s povećanim kardiovaskularnim i sveopćim mortalitetom, neovisno o dobi, NYHA klasifikaciji, predhodnom infarktu miokarda, to istisnoj frakciji LV.[268] U jednom istraživanju, multivarijantnom analizom je potvrđeno da je povećanje BNP jači

prognostički biljeg mortaliteta od NYHA kiasifikacije i istisne frakcije LV. Zanimljivo je određivati BNP nakon AIM: povećanje koncentracije BNP može biti uporabljivo u otkrivanju onih bolesnika kod kojih je izraženije oštećenje i disfunkcija LV, kao i veća vjerojatnost fatalnog ishoda, neovisno o dobi i istisnoj frakciji LV. Izravna korist bila bi pravovremeni radikalniji terapijski pristup. Nadalje, kod bolesnika s nestabilnom anginom, bez vidljive nekroze miokarda, koncentracija BNP se povećava proporcionalno s rizikom od smrti.[269] Sličnu prognostičku informaciju pružila su istraživanja u kojima je ispitana moguća korisnost određivanja BNP s disfunkcijom desnog ventrikula, uključujući plućno srce i primarnu plućnu hipertenziju.

2

POSTAVKE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ovim radom nastojalo se definirati učestalost asimptomatske fibrilacije atrija kod homogene skupine bolesnika. To su bolesnici s jednom indikacijom za elektrostimulaciju tj. bolesnici s totalnim atrioventrikulskim blokom. Iz istraživanja su isključeni svi oni bolesnici s do sada poznatim faktorima rizika za razvoj ove srčane aritmije, a to su srčano zatajivanje, dilatacija srčanih šupljina, hipertireoza te bolesti srčanih zalistaka. Svrha formiranja ovako homogene skupine bolesnika je identificiranje, do sada nejasno identificiranih čimbenika rizika za razvoj ove aritmije. Obzirom da se će se kontrolni pregledi vršiti svaka tri mjeseca, vrlo će se brzo identificirati bolesnici s asimptomatskom fibrilacijom atrija te će se njihovim daljnjim praćenjem moći definirati i klinički značaj pojave ove aritmije.

2.1. Ciljevi istraživanja

Primarni cilj rada je:

- Utvrđivanje incidencije asimptomatske fibrilacije atrija kod bolesnika s totalnim atrioventrikulskim blokom i elektrostimulatorom srca

- Identifikacija pokazatelja s prediktivnom vrijednosti za razvoj asimptomatske firilacije atrija kod bolesnika s totalnim atrioventrikulskim blokom i trajnim elektrostimulatorom srca

- Utvrđivanje kliničkog značaja asimptomatske fibrilacije atrija odnosno njenog utjecaja na smrtnost te učestalost cerebrovaskularnog inzulta i srčanog zatajivanja

Ovim istraživanjem procijeniti će se rizik razvoja asimptomatske fibrilacije atrija kod bolesnika s totalnim atrioventrikulskim blokom i implantiranim elektrostimulatorom srca. Usporedbom pojedinih potencijalnih rizičnih faktora moći će se identificirati oni koji najviše koreliraju s rizikom za razvoj asimptomatske fibrilacije atrija. Obzirom na procijenjeni rizik, na vrijeme će se moći započeti antikoagulantna terapija u smislu prevencije tromboembolijskih incidenata. Praćenjem bolesnika moći će se procijeniti i klinički značaj asimptomatske fibrilacije atrija kod ove skupine bolesnika. Budući da se radi o bolesnicima s održanom sistoličkom funkcijom, u toku 24 mjeseca praćenja, ne očekuje se značajna incidencija srčanog zatajivanja. S druge strane očekuje se značajna razlika u incidenciji tranzitornih ishemičnih ataka odnosno cerebrovaskularnog inzulta između dviju skupina bolesnika. Očekujemo da se u okviru ovih cerebrovaskularnih događaja očituje najveći klinički značaj asimptomatske fibrilacije atrija. Bolesnici s elektrostimulatorom srca imaju mogućnost prilagodbe vremena stimulacije atrija i

ventrikula te njihovih odnosa. Mjenjanjem ovih postavki moglo bi se utjecati i na samu pojavnost asimptomatske fibrilacije atrija. Očekujem stoga da će ovo istraživanje ukazati na potrebu pomnijeg programiranja elektrostimulatora, a napose kod onih bolesnika za koje se ispostavi da su pod povišenim rizikom za razvoj ove srčane aritmije.

3

BOLESNICI I METODE

3.1. Bolesnici

U istraživanje su uključeni bolesnici s totalnim atrioventrikulskim blokom hospitalizirani u KB Sestre milosrdnice tijekom 2006. i 2007. godine. Svima je ugrađen trajni dvokomorni elektrostimulator srca (Sigma 303 DDDR, Medtronic, Mineapolis, USA). Ambulantno su kontrolirani u ambulanti za elektrostimulaciju srca Zavoda za bolesti srca i krvnih žila KB Sestre milosrdnice. Prema predviđenom programu bolesnici su kontrolirani mjesec dana nakon implantacije zatim svakih 3 mjeseca. Predviđeni program kontrola je češći nego što je to svakodnevna praksa i češće nego što je minimalno preporučeno od strane Europskog društva za aritmije (European heart rhythm sssociation - EHRA) koji preporučuju kontrole nakon tri mjeseca, a zatim jedan put godišnje u slučajevima urednih kontrola [10].

3.2. Plan istraživanja i metode

U istraživanje su uključeni bolesnici s ehokardiografski utvrđenom urednom dijastoličkom i sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula ≥ 55 %), bolesnici bez anamneze fibrilacije atrija ili drugih supraventrikularnih poremećaja srčanog ritma, koji nemaju anamnezu srčanog zatajivanja te kojima je isključena bolest srčanih valvula srednjeg ili teškog stupnja[15]. Uključeni su bolesnici s rentgenogramom srca i pluća, bez znakova kongestije uz uredne laboratorijske nalaze (kompletna krvna slika, serumske razine kalija, natrija i klora, kreatinina, protrombinsko vrijeme, alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, kreatin kinaza, laktat dehidrogenaza).

Pojava simptomatske fibrilacije atrija kriterij je isključivanja bolesnika u bilo kojoj fazi ispitivanja.

Generator elektrostimulatora implantiran je u lijevu pektoralnu ložu, atrijska elektroda jei postavljena s vršKom u aurikuli desnog atrija dok je vrh ventrikulske elektrode postavljen u vršak desnog ventrikula. Uključeni su bolesnici s urednim parametrima stimulacije tj. s urednom stimulacijom desnog atrija i ventrikula impulsom amplitde 1 V i širine 0,40 milisekundi.

Na svakom od kontrolnih pregleda bolesnicima je učinjen standardni internistički fizikalni status, određeni natriuretski peptidi te je učinjena kontrola parametara elektrostimulacije što uključuje prag stimulacije, amplitudu, oblik i širinu intrakardijalnog atrijskog potencijala, provjeru memorije elektrostimulatora u kojoj su sadržani podaci o udjelu stimulacije odnosno vlastitog srčanog ritma od prošle kontrole te podaci o supraventrikularnim i ventrikularnim poremećajima srčanog ritma kao i histogrami frekvencije atrija i ventrikula. Pri svakoj kontroli određena je amplituda „p“ vala te će se osjetljivost (sensing) podesiti na polovicu vrijednosti amplitude „p“ vala. Ovakav postupak proveden je na svakoj kontroli kako bi se s jedne strane izbjegli lažno pozitivni događaji tj. oni kod kojih je detekcija fibrilacije uvjetovana preosjetljivošću (oversensing), a isto tako da se postigne dobra osjetljivost i izbjegne tzv. undersensing. Ova dva problema poznata su u elektrostimulacijskoj praksi, a dva su najčešća uzroka. To

je lažno detektiranje udaljenog signala engl. far-field ventrikulskog signala ili s druge strane problem nedovoljne osjetljivosti engl. undersensing kao posljedica nestabilnosti atrijske elektrode. Amplituda, oblik i širina atrijskog intrakardijalnog signala obavit će se u unipolarnom i bipolarnom načinu.

Nakon tri mjeseca od implantacije bolesnicima je učinjen standardni ehokardiografski pregled uz utvrđivanje udarnog i minutnog volumena lijevog ventrikula na osnovu promjera izgonskig dijela lijevog ventrikula i integrala brzina protoka.

3.2.1. Mjerenja određivanih analita

Uzorak krvi za određivanje ANP i BNP uziman je nakon mjesec dana od implantacije te neposredno prije svakog idućeg kontrolnog pregleda. Uzorci krvi za određivanje BNP-a spremani su u plastične epruvete s dodatkom etildiaminotetraoctene kiseline (EDTA 1,5 mg/ml). Uzorci krvi za određivanje ANP-a uzimani su u ugrijane epruvete s dodanim aprotininom i EDTA. Odmah po uzimanju, krvni uzorci za određivanje ANP-a i BNP-a se odvajaju te se centrifugiraju kroz 5 minuta brzinom od 3500 okretaja u minuti nakon čega se plazma odvaja i sprema na temperaturi od – 20 °C.

Razina BNP-a će se određivana je imunoradiometrijski koristeći Shinoria BNP in vitro test, CIS bio international Gif-SurYvette Cedex, Francuska. Radi se o imunoradiometrijskoj metodi koja koristi dva monoklonalna antitijela. Jedna vrsta antitijela je čvrsto vezana dok druga služi kao tragač te je druga obilježena s radioaktivnim jodom 125. Molekule BNP-a s antitijelima stvaraju komplekse. Nakon ispiranja odstrani se nevezana frakcija dok je ostatna radioaktivna frakcija proporcionalna koncentraciji BNP-a u plazmi bolesnika. Kao gornja granica normale uzet će se koncentracija od 18,4 pg/ml.

Razina ANPa određivana je također imunoradiometrijski koristeći Shinoria BNP in vitro test, CIS bio international Gif-SurYvette Cedex, Francuska. Koristi se takozvani sendvič princip s dva različita monoklonalna antitijela. Jedna vrste antitijela je vezana za kuglice kita dok je druga obilježena radioaktivnim jodom te služi kao tragač. Molekule ANPa se prilikom aplikacije seruma nalaze u takozvanom sendviču između ovih dvaju antitijela te

formiraju komplekse. Nevezana frakcija se odstrani tijekom procedure ispiranja. Radioaktivnost vezana za čvrsti dio proporcionalna je koncentraciji ANP-a u bolesnikovoj plazmi. Kao gornja granica normale za razinu ANP-a u plazmi uzet će se koncentracija od 43 pg/ml.

Ultrazvučni pregled srca obavljao je specijalist internist na aparatu (Acuson-Sequoia C 256, Siemens, Marburg, Njemačka). Određivanje ejekcijske frakcije bit će napravljeno koristeći Teiholtzovu metodu iz projekcije duge parasternalne osi[13]. Veličina srčanih pretklijetki mjerit će se iz duge parasternalne osi te iz projekcije četiriju šupljina.

Kontrole elektrostimulatora obavljne su programatorom (Analyzer 2090, Medtronic, Mineapolis, USA). Sva mjerenja amplituda te širina intrakardijalnih potencijala ponovit će se tri puta te će kao vrijednost biti uzeta aritmetička sredina svih triju mjerenja.

Nakon prvog kontrolnog pregleda i na svakom sljedećem konrolnom pregledu odvajani su oni bolesnici kod kojih asimptomatska fibrilacija atrija bude zauzimala 1% ili više vremena prema memoriji elektrostimulatora. Bolesnici kod kojih do kumulativna vremenska zastupljenost fibrilacije atrija bude manja od 1 % smatrat će se kontrolnom skupinom.

Po isteku 24 mjeseca uspoređene su ove dvije skupine bolesnika. Uspoređivat će se širina i amplituda intrakardijalnog atrijskog potencijala na svakoj od kontrola. Također će se uspoređivati širina P vala i QRS kompleksa te razine natriuretičkih peptida i drugi bazalni parametri.

3.3. Statistička obrada

Rezultati su prikazani tablično i grafički, te je učinjena deskriptivna statistika s odgovarajućim mjerama centralne tendencije. Distribucija vrijednosti pojedinih varijabli utvrđena je Smirnov-Kolmogorovljevim testom te se u daljnjoj analizi primijenio odgovarajući parametrijski ili neparametrijski testovi. Za razlike u kvantitativnim vrijednostima između praćenih skupina upotrijebljen je zavisni t-test ili neparametrijeski ekvivalent (Wilcoxon test). X2 (hi kvadrat) testom ustanovljene su razlike u kvalitativnim i kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina. Kod linearnih korelacija (individualna povezanost kvantitativnih vrijednosti na početku i pri odabranim etapama

istraživanja) koristito se odgovarajući parametrijski (Pearsonovi) ili neparametrijski (Spearmanovi) faktori korelacije.

Analizom snage testa od 0.80, uz razinu značajnosti 0.05, pretpostavljenog utjecaja faktora veličine od 0.25, te 10 prediktorskih varijabli za logističku regresiju, minimalan ukupni uzorak trebao je uključiti 75 ispitanika. Analiza je napravljena pomoću kompjutorskog programa G*Power,

Za procjenu utjecaja kliničkih i ostalih čimbenika na razvoj asimptomatske fibrilacije atrija provedena je binarna logistička regresija. P vrijednosti ispod 0.05 smatrana je statistički značajnom. U analizi je korištena programska podrška STATISTICA v8.0 (StatSoft, Inc., SAD).

4

REZULTATI

4.1. Kategorijske varijable: X2-test

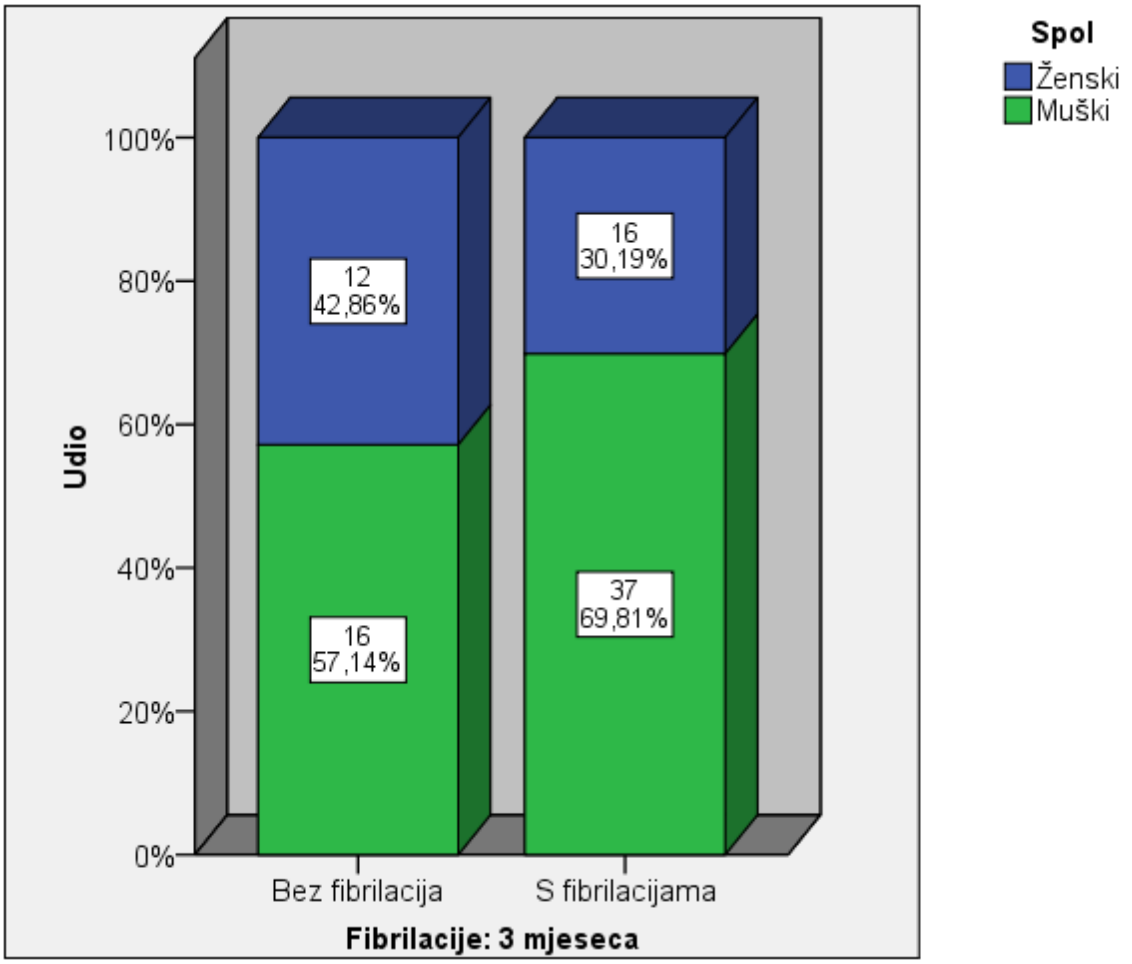
U promatranom vremenskom periodu hospitalizirano je 194 bolesnika s totalnim atrioventrikulskim blokom koji su zahtjevali implantaciju trajnog elektrostimulatora srca. Ukupno 141-om bolesniku je implantiran dvokomorni elektrostimulator srca (DDD) dok je preostalim 53 bolesnika imlantiran jednokomorni (VVI) elektrostimulator srca. Od 141 bolesnika s implantiranim dvokomornim elektrostimulatorom, 51 bolesnika nije uključeno u praćenje zbog isključujućih kriterija dok je preostalih 90 bolesnika uključeno u praćenje. Devet bolesnika je isključeno tijekom ispitivanja jer su potvrdili simptome tipične za fibrilaciju atrija.

Tablica 4.1.1. Prisutnost asimptomatske fibrilacije atrija nakon tri mjeseca od implantacije te razdioba prema spolu

			Spol		**Ukupno**
			Ženski	**Muški**	
Fibrilacije 3mj.	**Bez fibrilacije**	N	12	16	28
		%	42,9%	57,1%	100,0%
	S fibrilacijom	N	16	37	53
		%	30,2%	69,8%	100,0%
Ukupno		N	28	53	81
		%	34,6%	65,4%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	1,300	1	0,254
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.1. Prisutnost asimptomatske fibrilacije atrija nakon tri mjeseca od implantacije te razdioba prema spolu

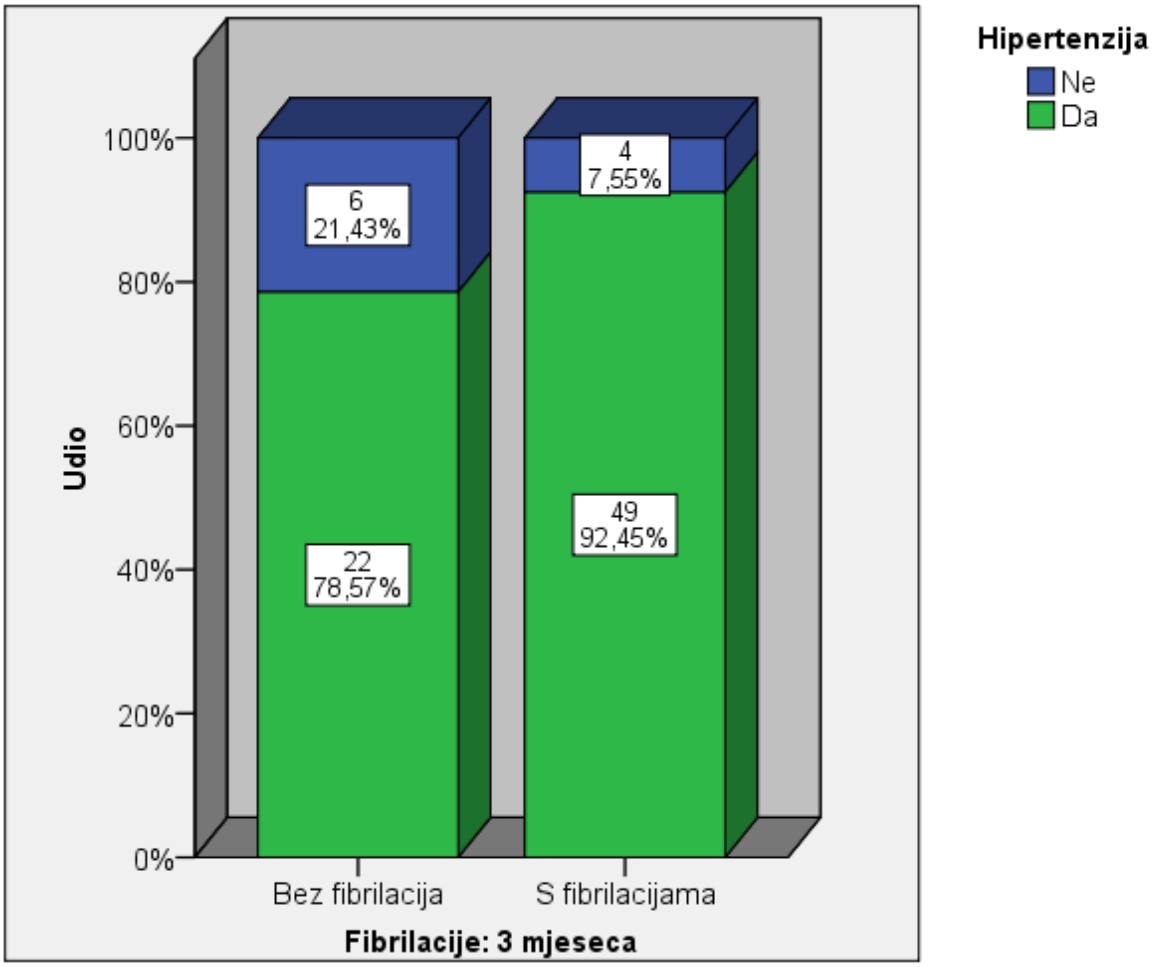


Tablica 4.1.2. Prisutnost hipertenzije kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora

			Hipertenzija		Ukupno
			Ne	Da	
Fibrilacije 3mj.	Bez fibrilacije	N	6	22	28
		%	21,4%	78,6%	100,0%
	S fibrilacijom	N	4	49	53
		%	7,5%	92,5%	100,0%
Ukupno		N	10	71	81
		%	12,3%	87,7%	100,0%

	Vrijednost	df	P
Pearsonov X2 test	3,262	1	0,071
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.2. Prisutnost hipertenzije kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulator

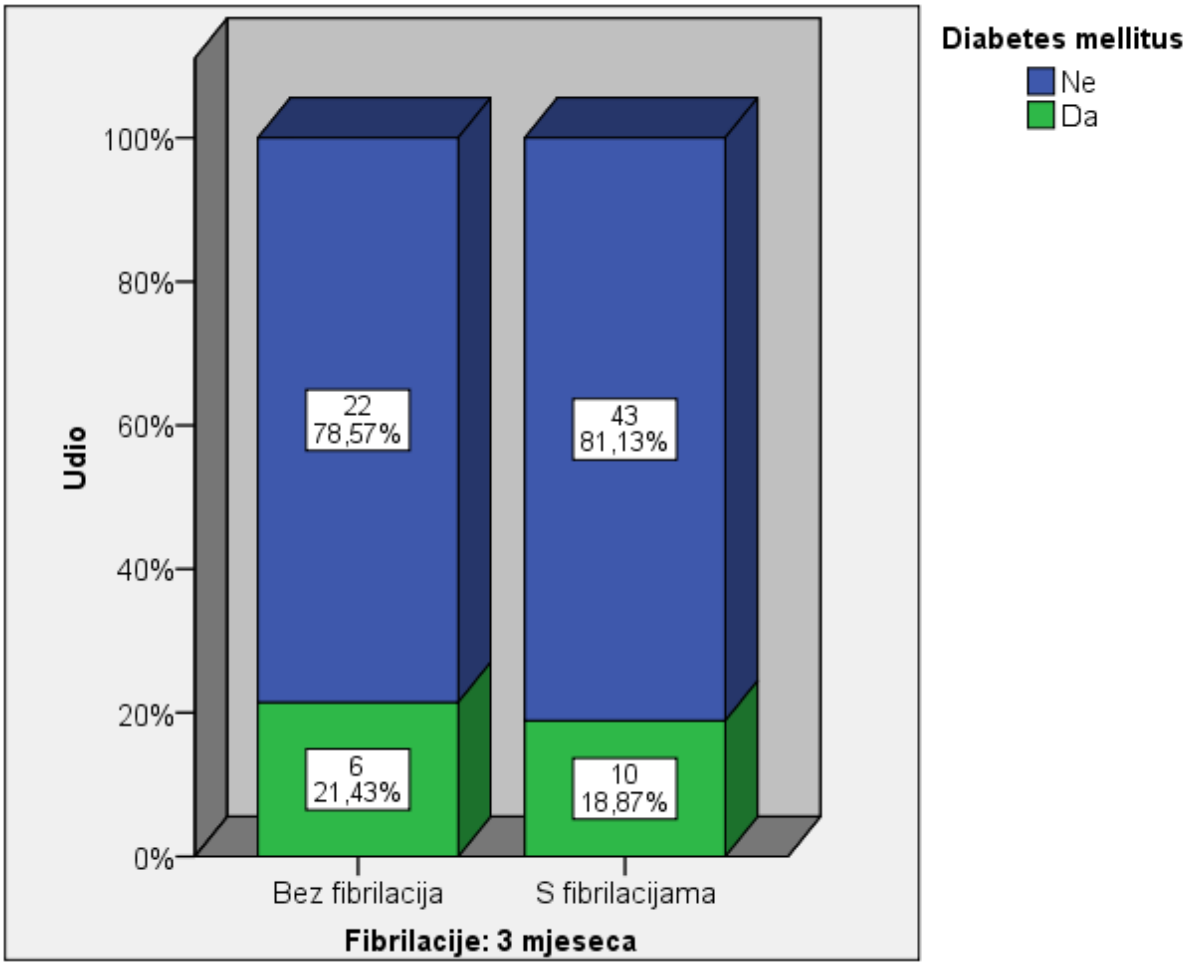


Tablica 4.1.3. Prisutnost šećerne bolesti kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora

			Šećerna bolest		**Ukupno**
			Ne	**Da**	
Fibrilacije 3mj.	**Bez fibrilacije**	N	22	6	28
		%	78,6%	21,4%	100,0%
	S fibrilacijom	N	43	10	53
		%	81,1%	18,9%	100,0%
Ukupno		N	65	16	81
		%	80,2%	19,8%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	,076	1	0,783
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.3. Prisutnost šećerne bolesti kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulator

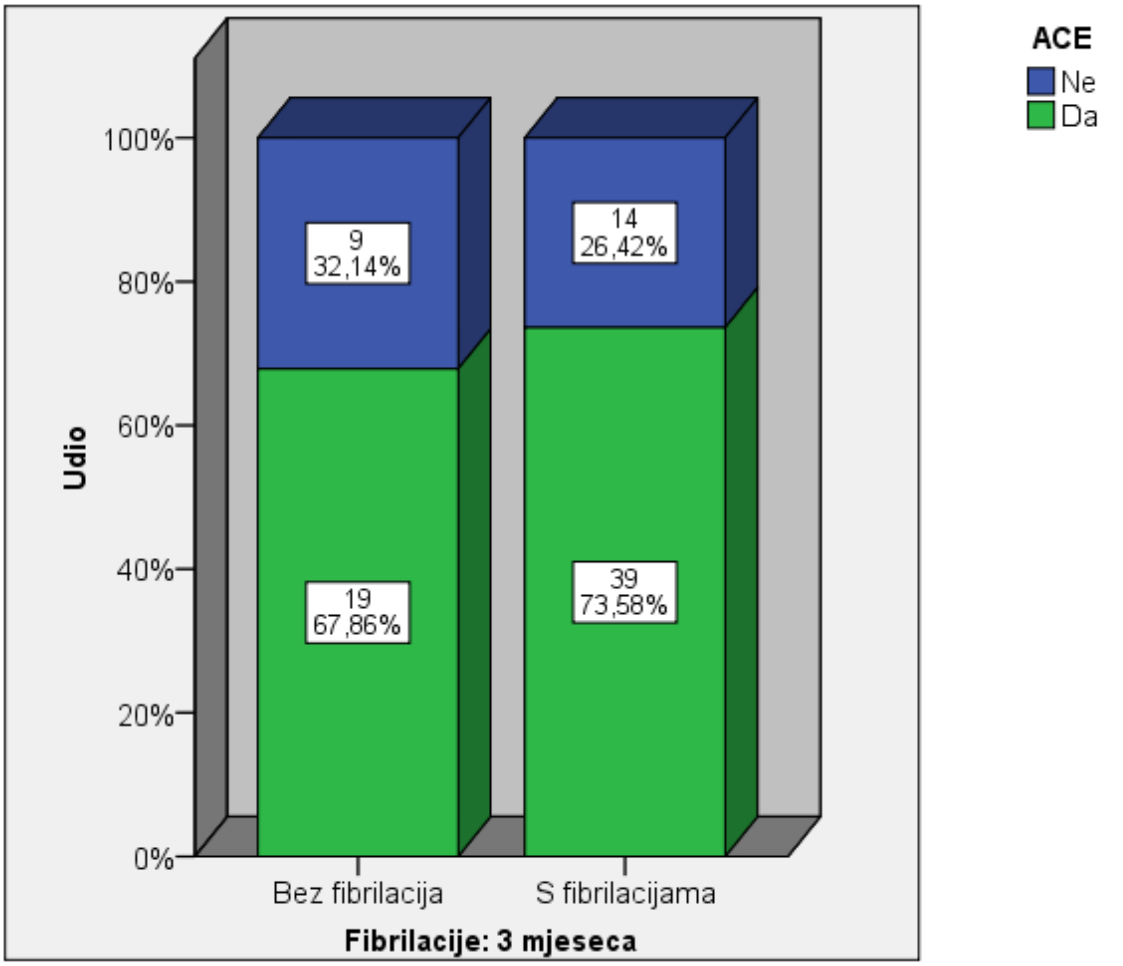


Tablica 4.1.4. Zastupljenost liječenja ACE inhibitorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora

			ACE		**Ukupno**
			Ne	**Da**	
Fibrilacije 3mj.	**Bez fibrilacije**	N	9	19	28
		%	32,1%	67,9%	100,0%
	S fibrilacijom	N	14	39	53
		%	26,4%	73,6%	100,0%
Ukupno		N	23	58	81
		%	28,4%	71,6%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	,296	1	0,587
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.4. Zastupljenost liječenja ACE inhibitorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora

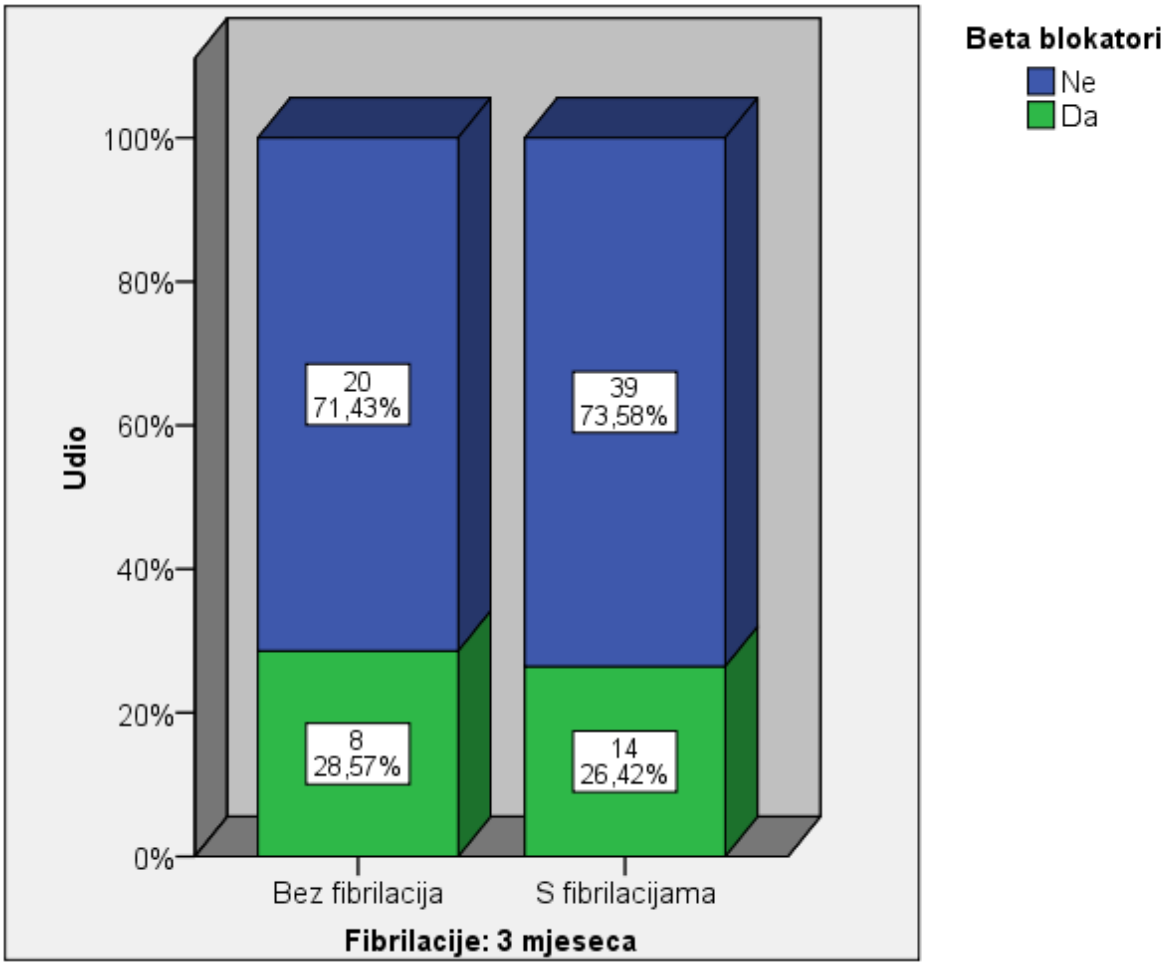


Tablica 4.1.5. Zastupljenost liječenja beta blokatorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora

			Beta blokatori		**Ukupno**
			Ne	**Da**	
Fibrilacije 3mj.	**Bez fibrilacije**	N	20	8	28
		%	71,4%	28,6%	100,0%
	S fibrilacijom	N	39	14	53
		%	73,6%	26,4%	100,0%
Ukupno		N	59	22	81
		%	72,8%	27,2%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	,043	1	0,836
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.5. Zastupljenost liječenja ACE inhibitorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora

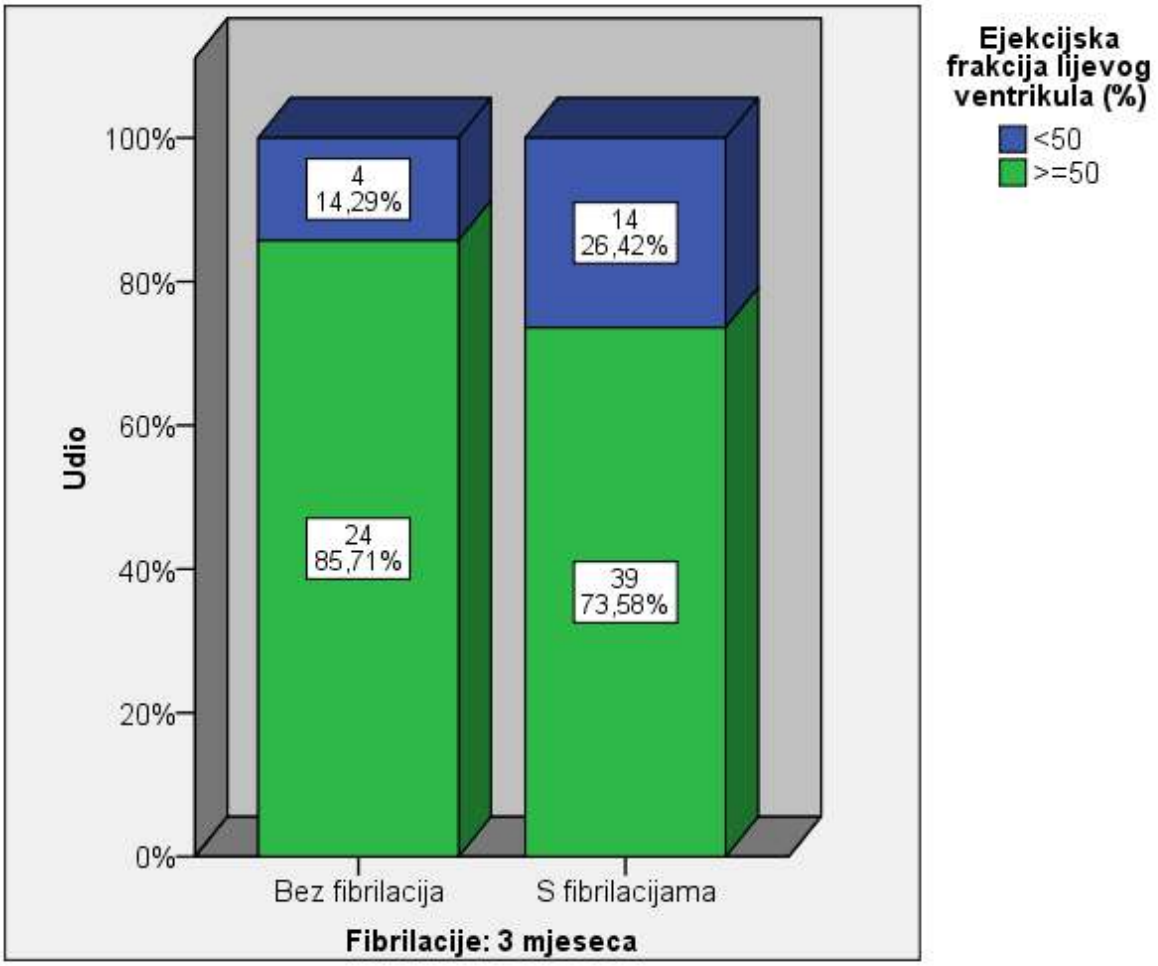


Tablica 4.1.6. Vrijednost ehokardiografskog parametra elekcijske frakcije lijevog ventrikula kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca

			Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (%)		**Ukupno**
			55-65 %	**≥65 %**	
Fibrilacije 3mj.	**Bez fibrilacije**	N	4	24	28
		%	14,3%	85,7%	100,0%
	S fibrilacijom	N	14	39	53
		%	26,4%	73,6%	100,0%
Ukupno		N	18	63	81
		%	22,2%	77,8%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	1,559	1	0,212
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.6. Vrijednost ehokardiografskog parametra elekcijske frakcije lijevog ventrikula kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca

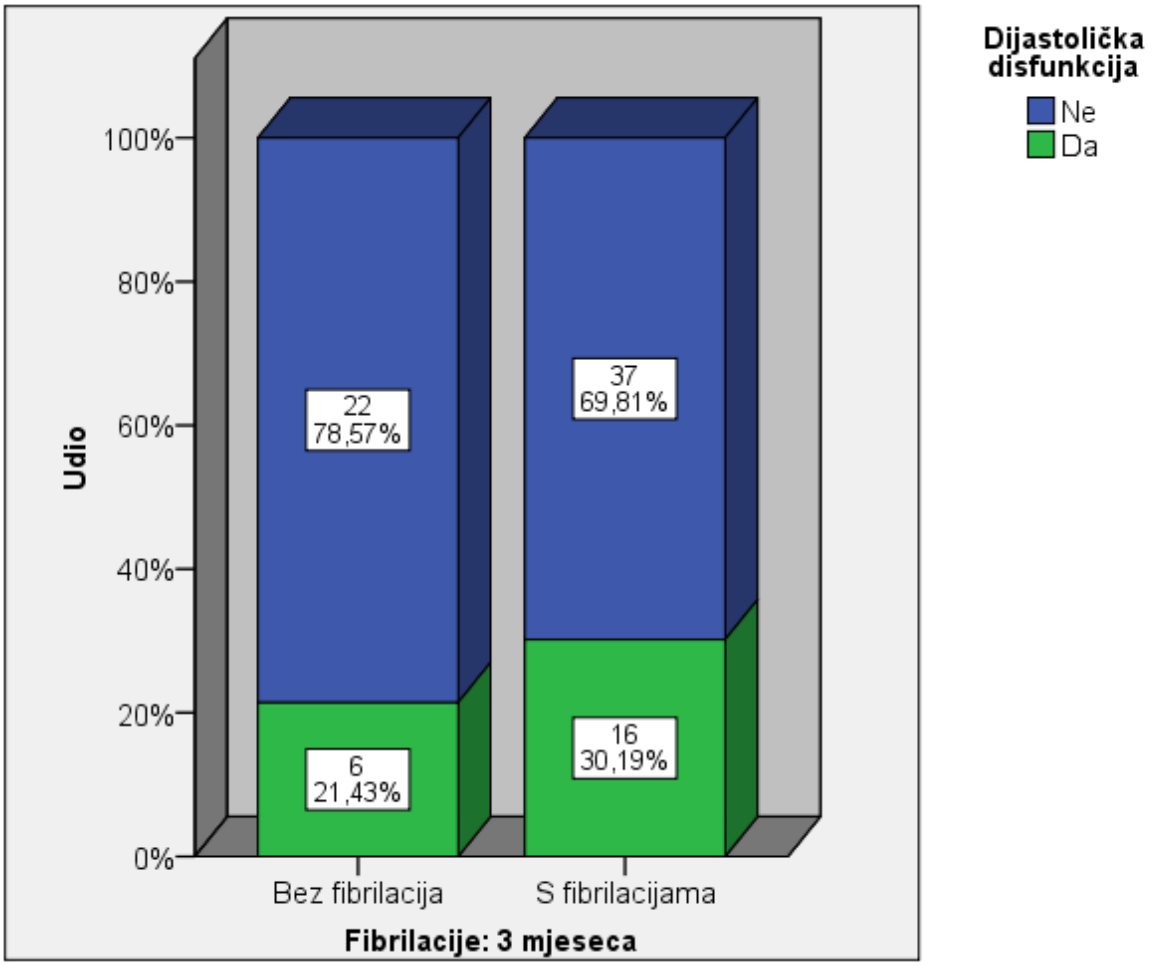


Tablica 4.1.7. Prisutnost ehokardiografski utvrđene dijastoličke disfunkcije (II ili III stupanj) utvrđen ehokardiografski na osnovi dijastoličkog utoka kroz mitralnu valvulu.

			Dijastolička disfunkcija		Ukupno
			Ne	Da	
Fibrilacije 3mj.	**Bez fibrilacije**	N	22	6	28
		%	78,6%	21,4%	100,0%
	S fibrilacijom	N	37	16	53
		%	69,8%	30,2%	100,0%
Ukupno		N	59	22	81
		%	72,8%	27,2%	100,0%

	Vrijednost	df	P
Pearsonov X2 test	,711	1	0,399
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.7. Prisutnost ehokardiografski utvrđene dijastoličke disfunkcije (II ili III stupanj) utvrđen ehokardiografski na osnovi dijastoličkog utoka kroz mitralnu valvulu.

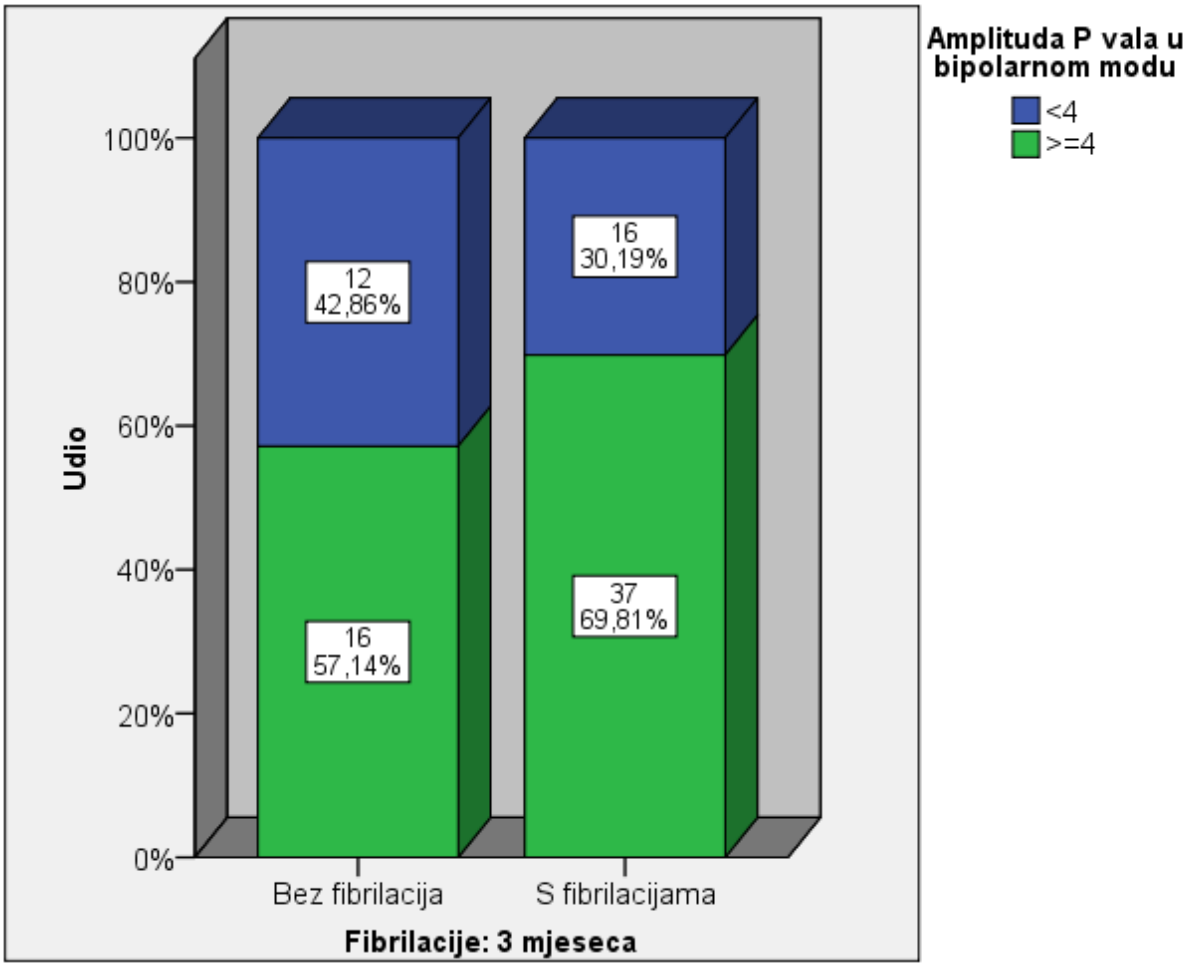


Tablica 4.1.8. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o amplitudi atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u bipolarnom načinu

			Amplituda P vala u bipolarnom modu		**Ukupno**
			<4	**≥4**	
Fibrilacije 3mj.	**Bez fibrilacije**	N	12	16	28
		%	42,9%	57,1%	100,0%
	S fibrilacijom	N	16	37	53
		%	30,2%	69,8%	100,0%
Ukupno		N	28	53	81
		%	34,6%	65,4%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	1,300	1	0,254
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.8. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o amplitudi atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u bipolarnom načinu

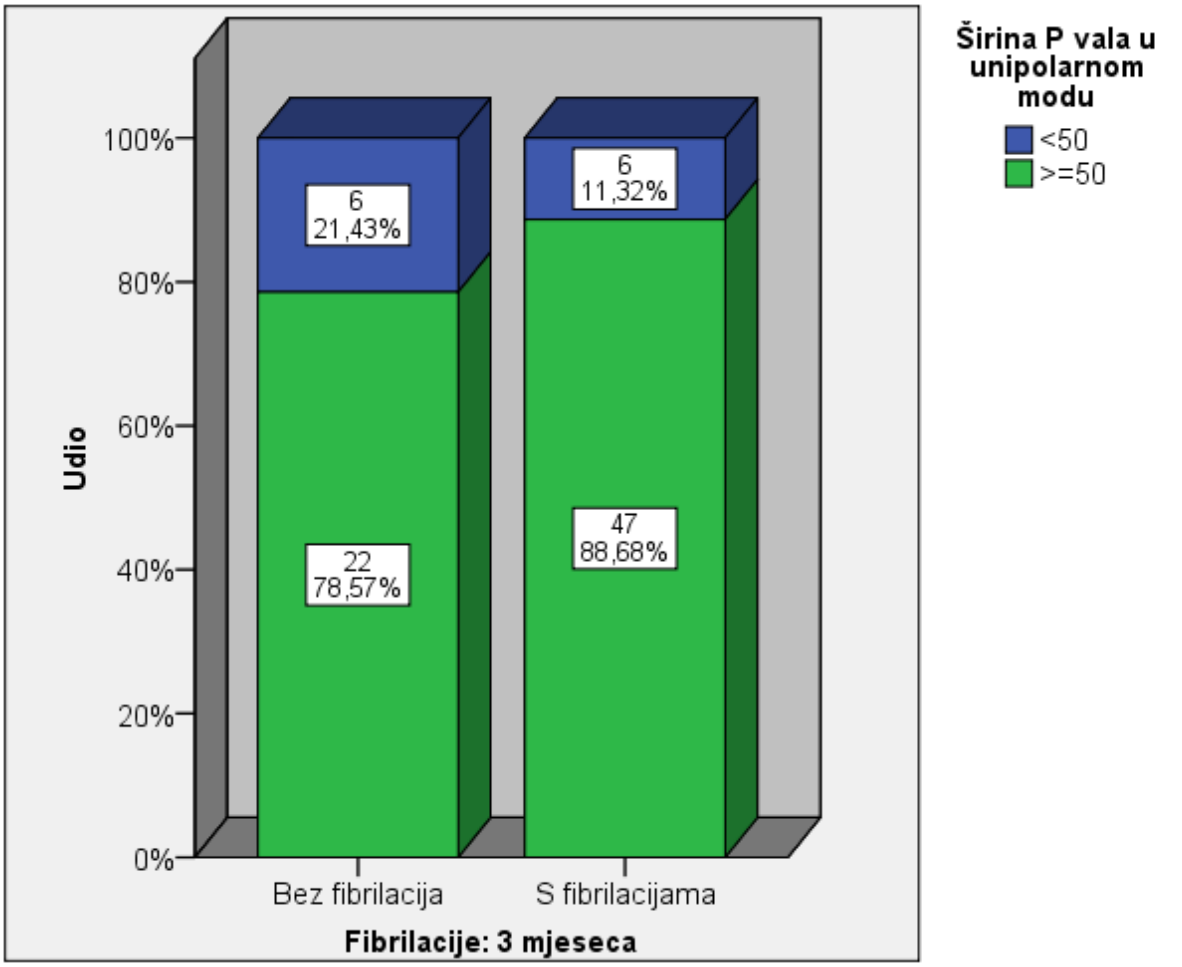


Tablica 4.1.9. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u unipolarnom načinu

			Širina P vala u unipolarnom modu		**Ukupno**
			<50	**≥50**	
Fibrilacije 3mj.	**Bez fibrilacije**	N	6	22	28
		%	21,4%	78,6%	100,0%
	S fibrilacijom	N	6	47	53
		%	11,3%	88,7%	100,0%
Ukupno		N	12	69	81
		%	14,8%	85,2%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	1,483	1	0,223
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.9. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u unipolarnom načinu

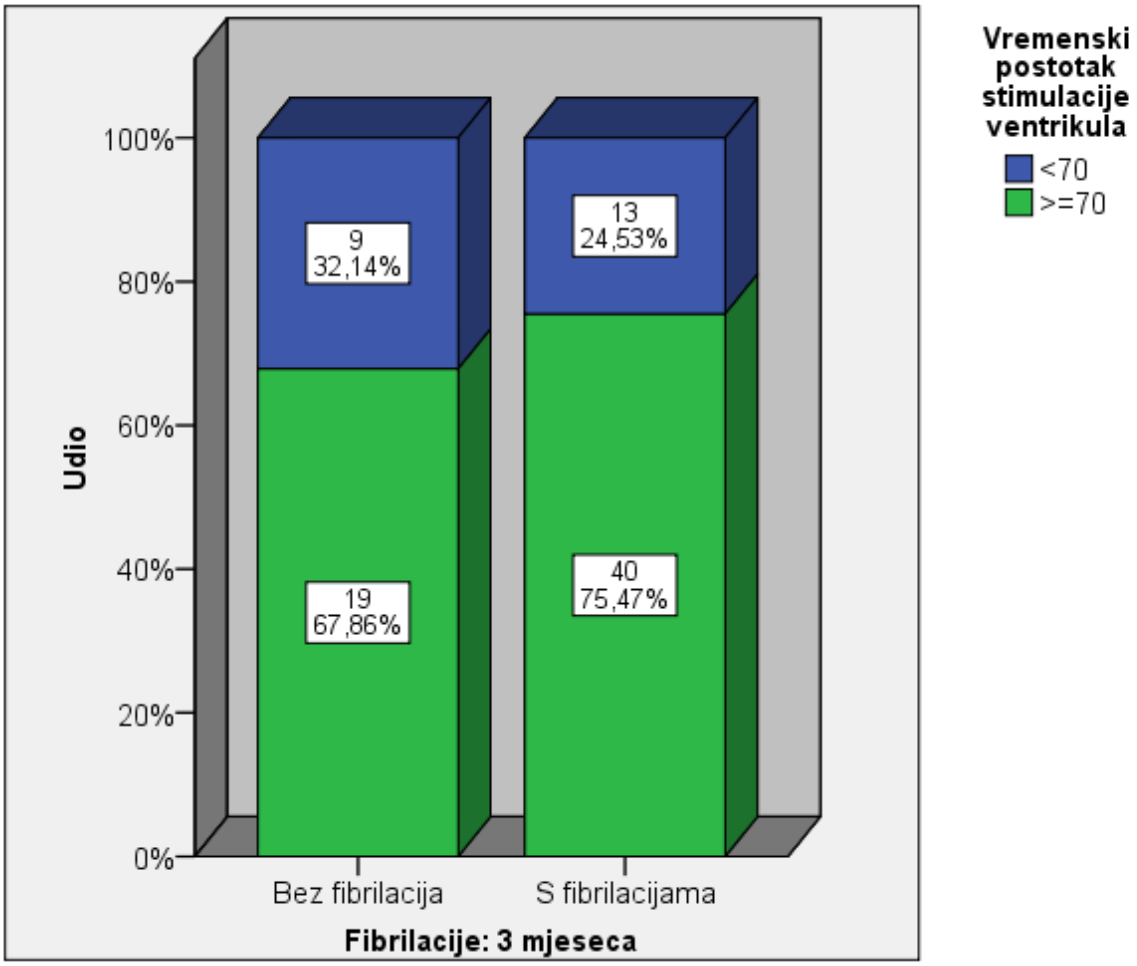


Tablica 4.1.10. Kumulativna stopa ventrikulske stimulacije (AS-VP + AP-VP) kroz prva tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija

			Vremenski postotak stimulacije ventrikula		**Ukupno**
			<70	**≥70**	
Fibrilacije 3mj.	**Bez fibrilacije**	N	9	19	28
		%	32,1%	67,9%	100,0%
	S fibrilacijom	N	13	40	53
		%	24,5%	75,5%	100,0%
Ukupno		N	22	59	81
		%	27,2%	72,8%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	,537[a]	1	0,464
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.10. Kumulativna stopa ventrikulske stimulacije (AS-VP + AP-VP) kroz prva tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija

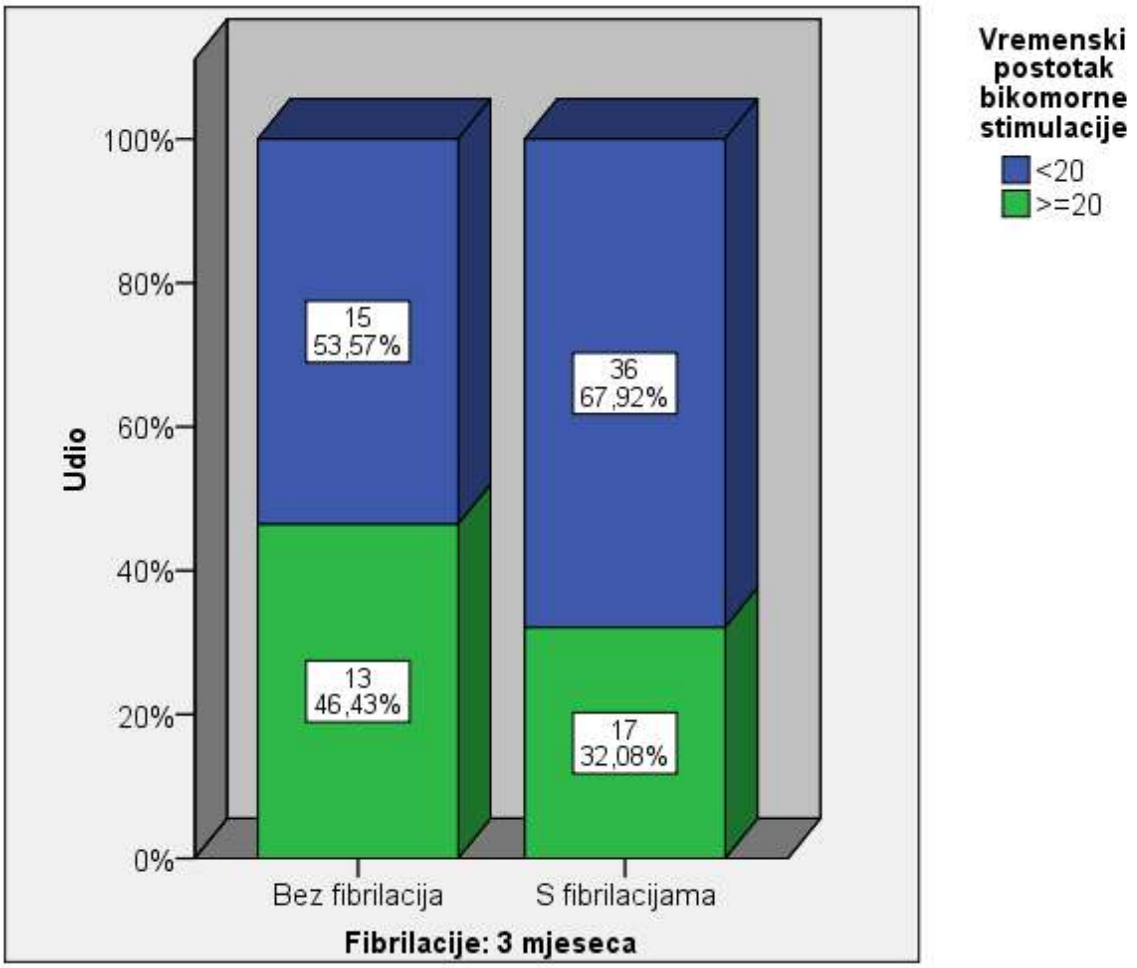


Tablica 4.1.11. Kumulativna stopa atrijske stimulacije kroz prve tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija

			Vremenski postotak atrijske stimulacije		**Ukupno**
			<20	**≥20**	
Fibrilacije 3mj.	**Bez fibrilacije**	N	15	13	28
		%	53,6%	46,4%	100,0%
	S fibrilacijom	N	36	17	53
		%	67,9%	32,1%	100,0%
Ukupno		N	51	30	81
		%	63,0%	37,0%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	1,619[a]	1	0,203
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.11. Kumulativna stopa atrijske stimulacije kroz prve tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija

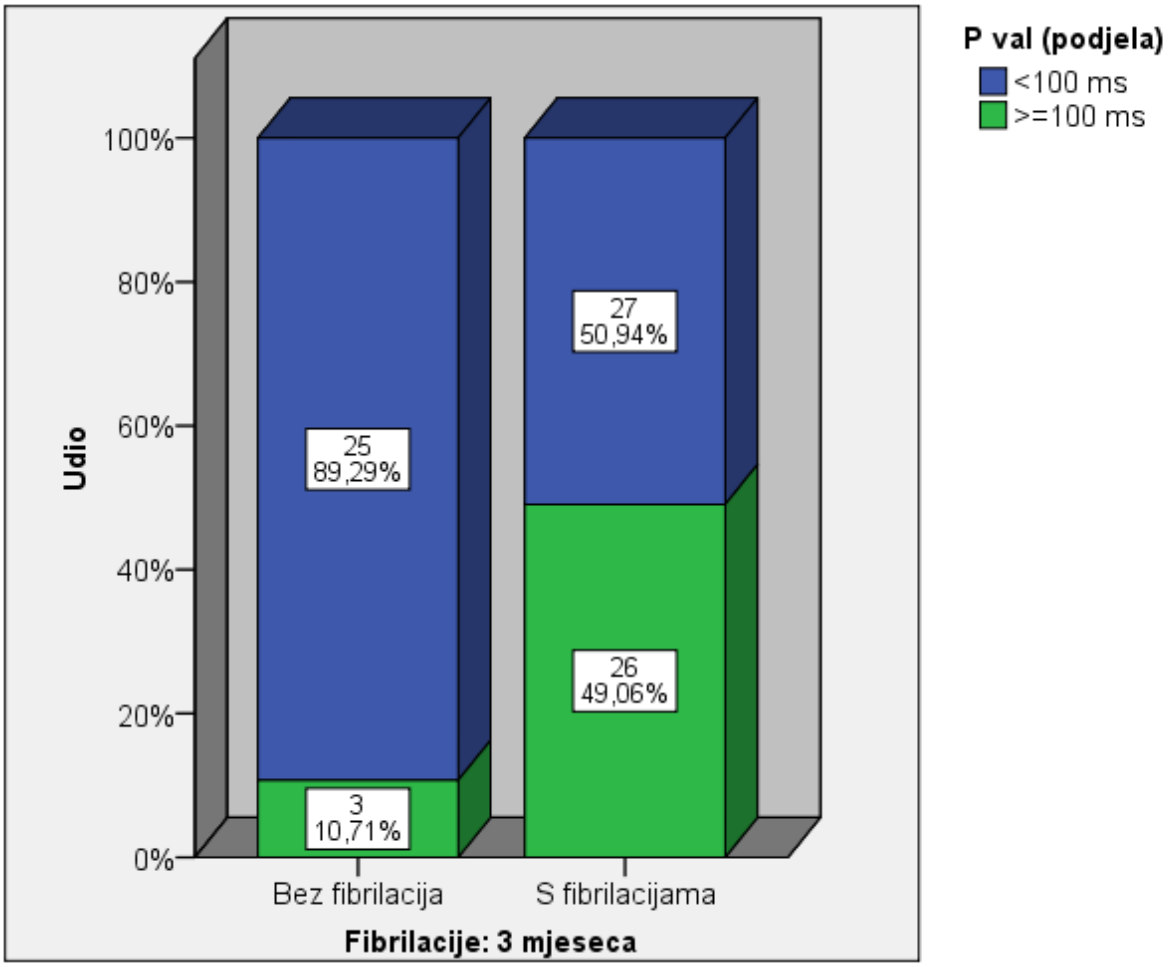


Tablica 4.1.12. Distribucija bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini P vala izmjerenog na 12 kanalnom elektrokardiogramu prije implantacije.

			P val (podjela)		Ukupno
			<100 ms	≥100 ms	
Fibrilacije 3mj.	**Bez fibrilacije**	N	25	3	28
		%	89,3%	10,7%	100,0%
	S fibrilacijom	N	27	26	53
		%	50,9%	49,1%	100,0%
Ukupno		N	52	29	81
		%	64,2%	35,8%	100,0%

	Vrijednost	df	P
Pearsonov X2 test	11,719[a]	1	0,001
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.12. Distribucija bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini P vala izmjerenog na 12 kanalnom elektrokardiogramu prije implantacije.

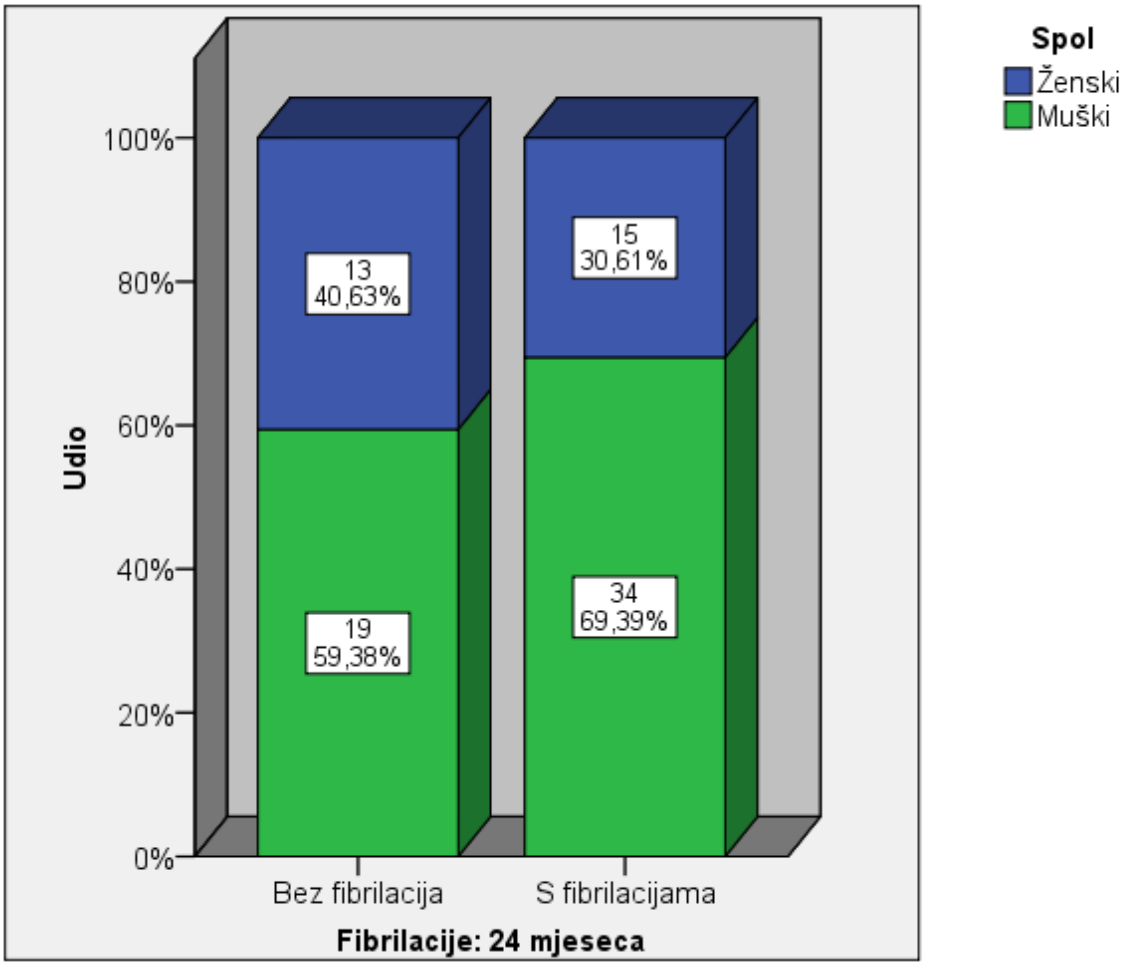


Tablica 4.1.13. Prisutnost asimptomatske fibrilacije atrija nakon 24 mjeseca od implantacije te razdioba prema spolu

			Spol		**Ukupno**
			Ženski	**Muški**	
Fibrilacije 24mj.	**Bez fibrilacije**	N	13	19	32
		%	40,6%	59,4%	100,0%
	S fibrilacijom	N	15	34	49
		%	30,6%	69,4%	100,0%
Ukupno		N	28	53	81
		%	34,6%	65,4%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	,858	1	0,354
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.13. Prisutnost asimptomatske fibrilacije atrija nakon 24 mjeseca od implantacije te razdioba prema spolu

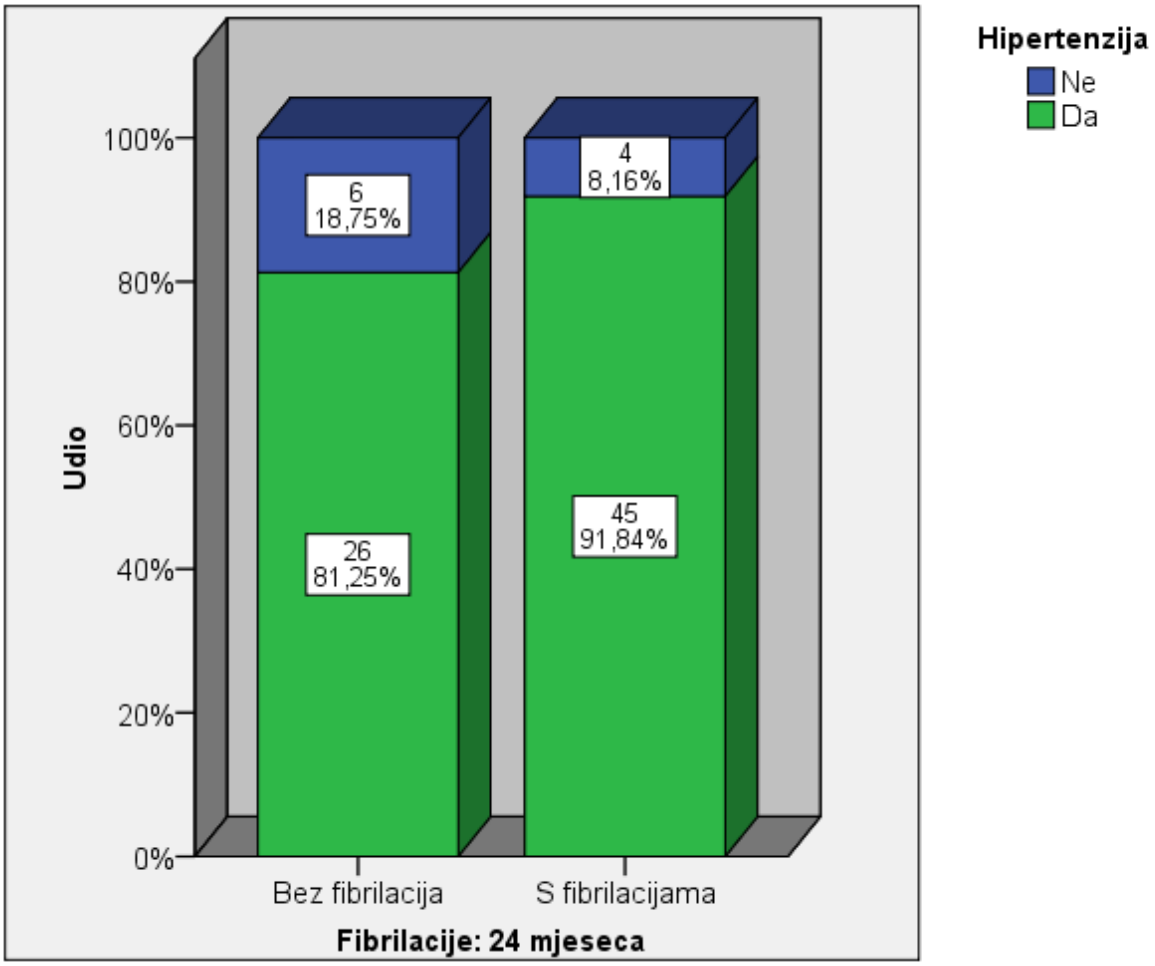


Tablica 4.1.14. Prisutnost hipertenzije kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora

			Hipertenzija		Ukupno
			Ne	Da	
Fibrilacije 24mj.	Bez fibrilacije	N	6	26	32
		%	18,8%	81,3%	100,0%
	S fibrilacijom	N	4	45	49
		%	8,2%	91,8%	100,0%
Ukupno		N	10	71	81
		%	12,3%	87,7%	100,0%

	Vrijednost	df	P
Pearsonov X2 test	2,005	1	0,157
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.14. Prisutnost hipertenzije kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora

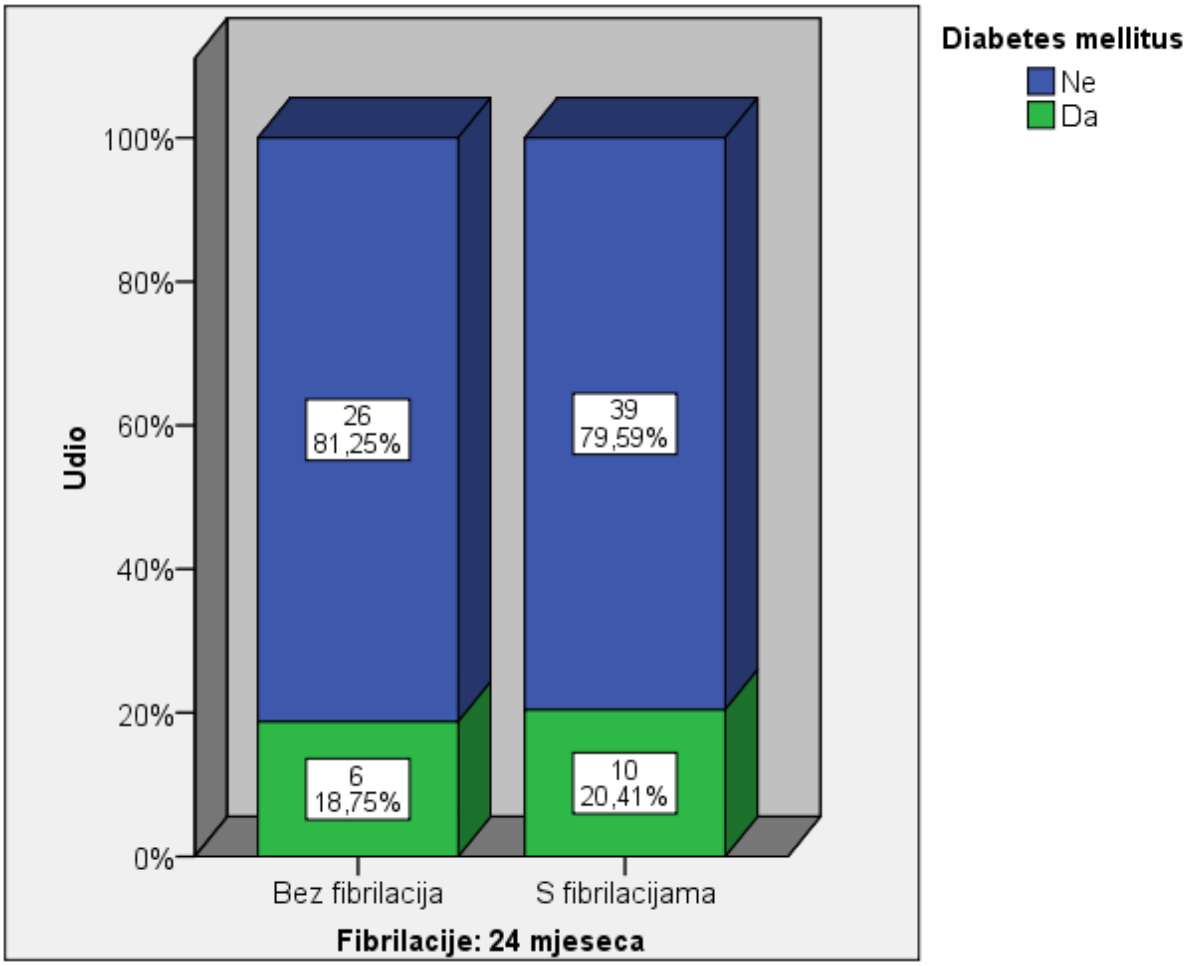


Tablica 4.1.15. Prisutnost šećerne bolesti kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora

			Diabetes mellitus		Ukupno
			Ne	Da	
Fibrilacije 24mj.	Bez fibrilacije	N	26	6	32
		%	81,3%	18,8%	100,0%
	S fibrilacijom	N	39	10	49
		%	79,6%	20,4%	100,0%
Ukupno		N	65	16	81
		%	80,2%	19,8%	100,0%

	Vrijednost	df	P
Pearsonov X2 test	,034	1	0,855
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.15. Prisutnost šećerne bolesti kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora

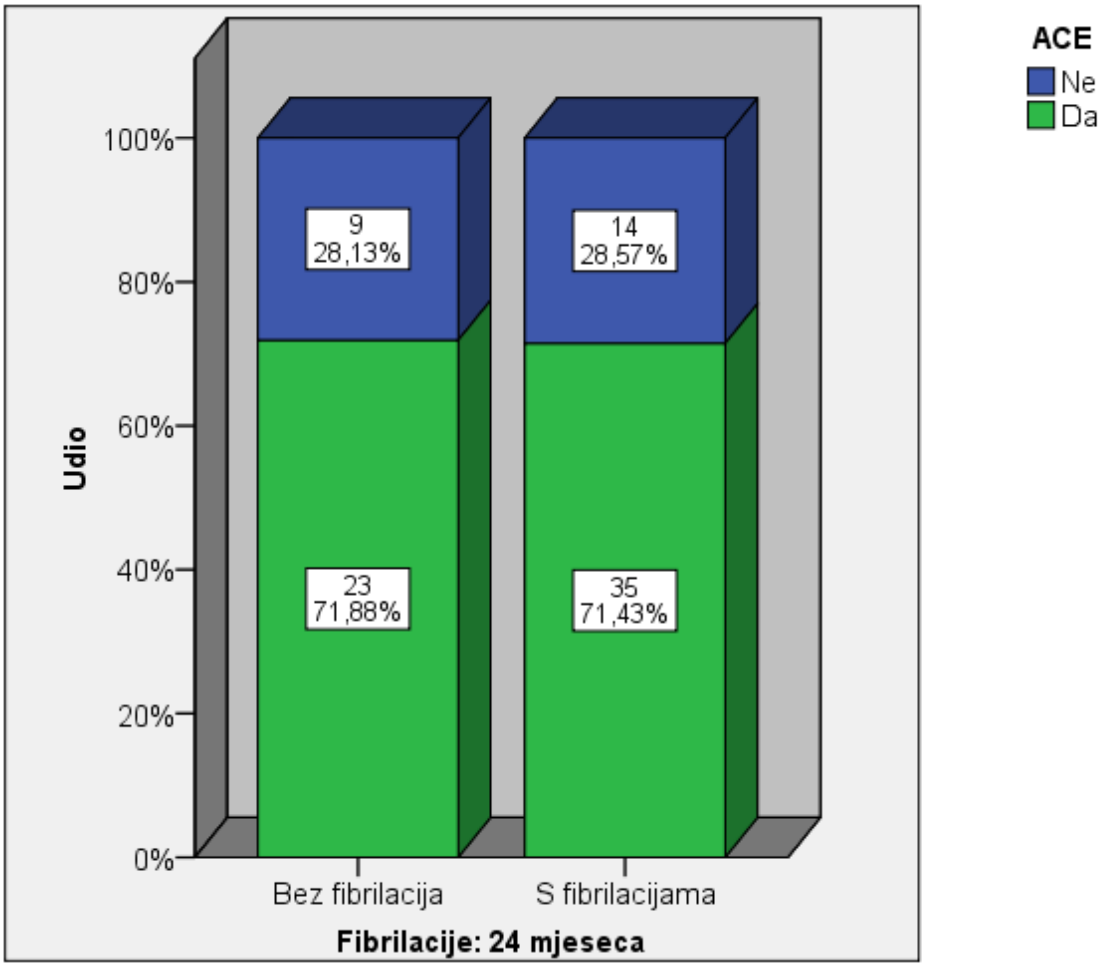


Tablica 4.1.16. Zastupljenost liječenja ACE inhibitorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24i mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora

			ACE		Ukupno
			Ne	Da	
Fibrilacije 24mj.	Bez fibrilacije	N	9	23	32
		%	28,1%	71,9%	100,0%
	S fibrilacijom	N	14	35	49
		%	28,6%	71,4%	100,0%
Ukupno		N	23	58	81
		%	28,4%	71,6%	100,0%

	Vrijednost	df	P
Pearsonov X2 test	,002[a]	1	0,965
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.16. Zastupljenost liječenja ACE inhibitorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24i mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora

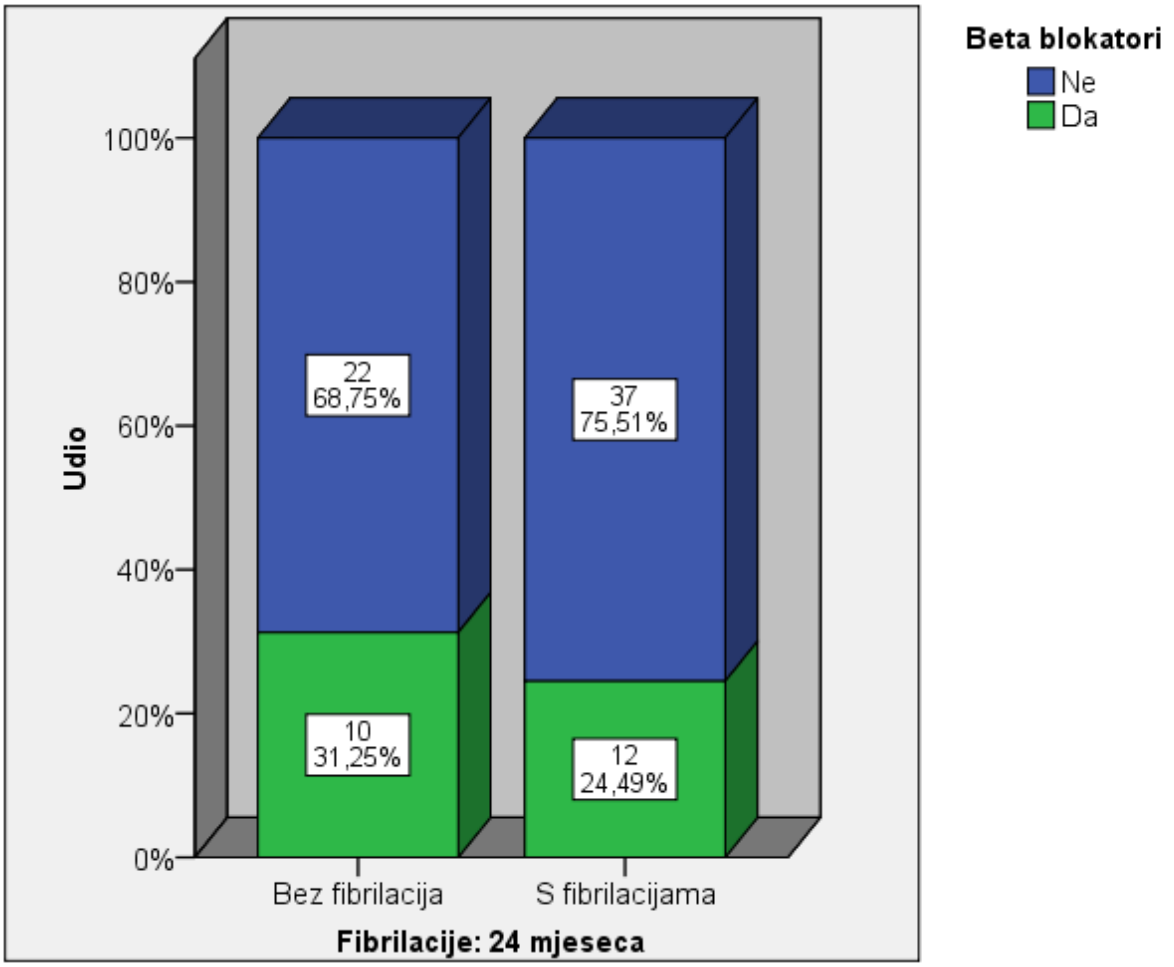


Tablica 4.1.17. Zastupljenost liječenja beta blokatorima kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora

			Beta blokatori		Ukupno
			Ne	Da	
Fibrilacije 24mj.	Bez fibrilacije	N	22	10	32
		%	68,8%	31,3%	100,0%
	S fibrilacijom	N	37	12	49
		%	75,5%	24,5%	100,0%
Ukupno		N	59	22	81
		%	72,8%	27,2%	100,0%

	Vrijednost	df	P
Pearsonov X2 test	,447[a]	1	0,504
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.17. Zastupljenost liječenja beta blokatorima kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora

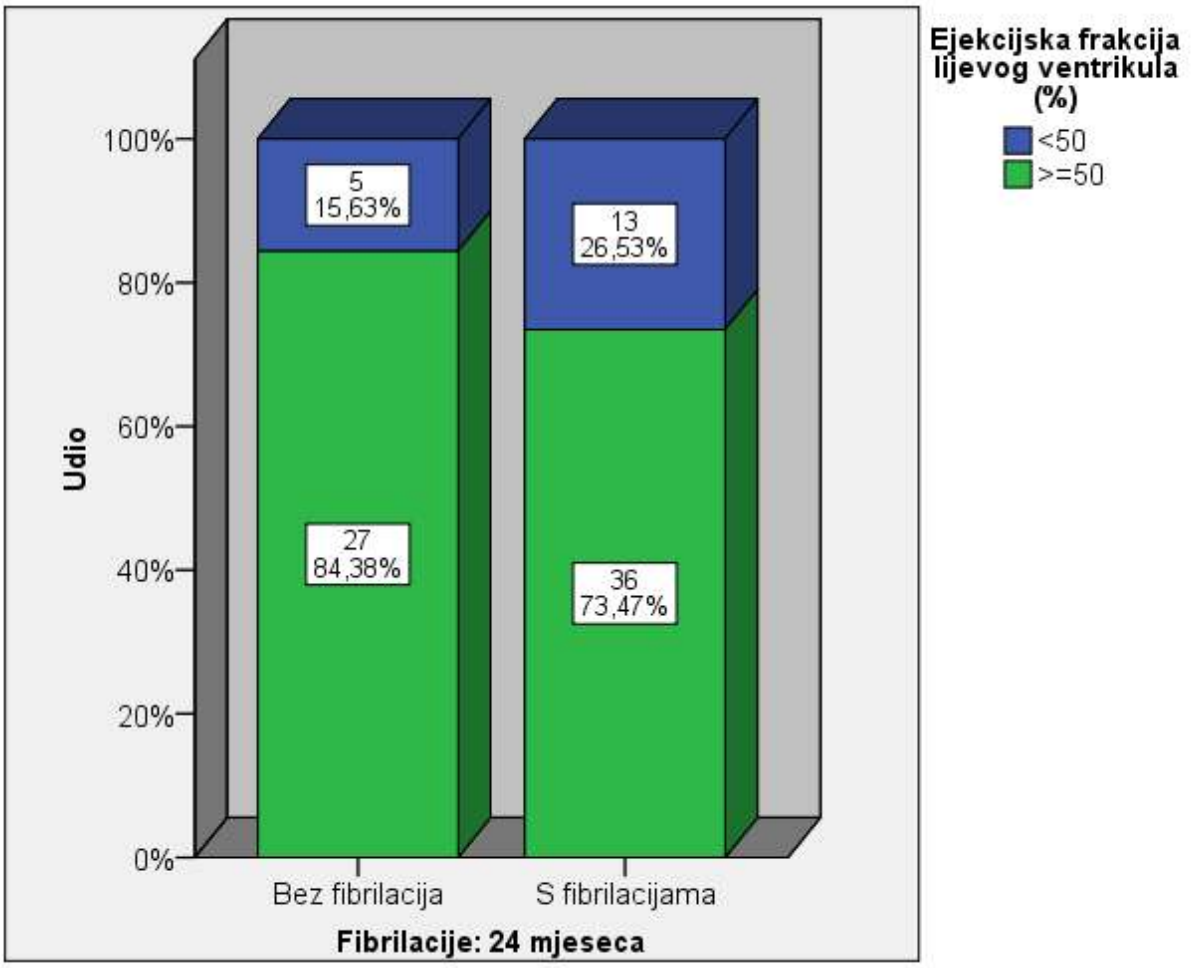


Tablica 4.1.18. Vrijednost ehokardiografskog parametra elekcijske frakcije lijevog ventrikula kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca

			Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (%)		**Ukupno**
			55-65 %	**≥65 %**	
Fibrilacije 24mj.	**Bez fibrilacije**	N	5	27	32
		%	15,6%	84,4%	100,0%
	S fibrilacijom	N	13	36	49
		%	26,5%	73,5%	100,0%
Ukupno		N	18	63	81
		%	22,2%	77,8%	100,0%

	Vrijednost	df	P
Pearsonov X2 test	1,332[a]	1	0,248
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.18. Vrijednost ehokardiografskog parametra elekcijske frakcije lijevog ventrikula kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca

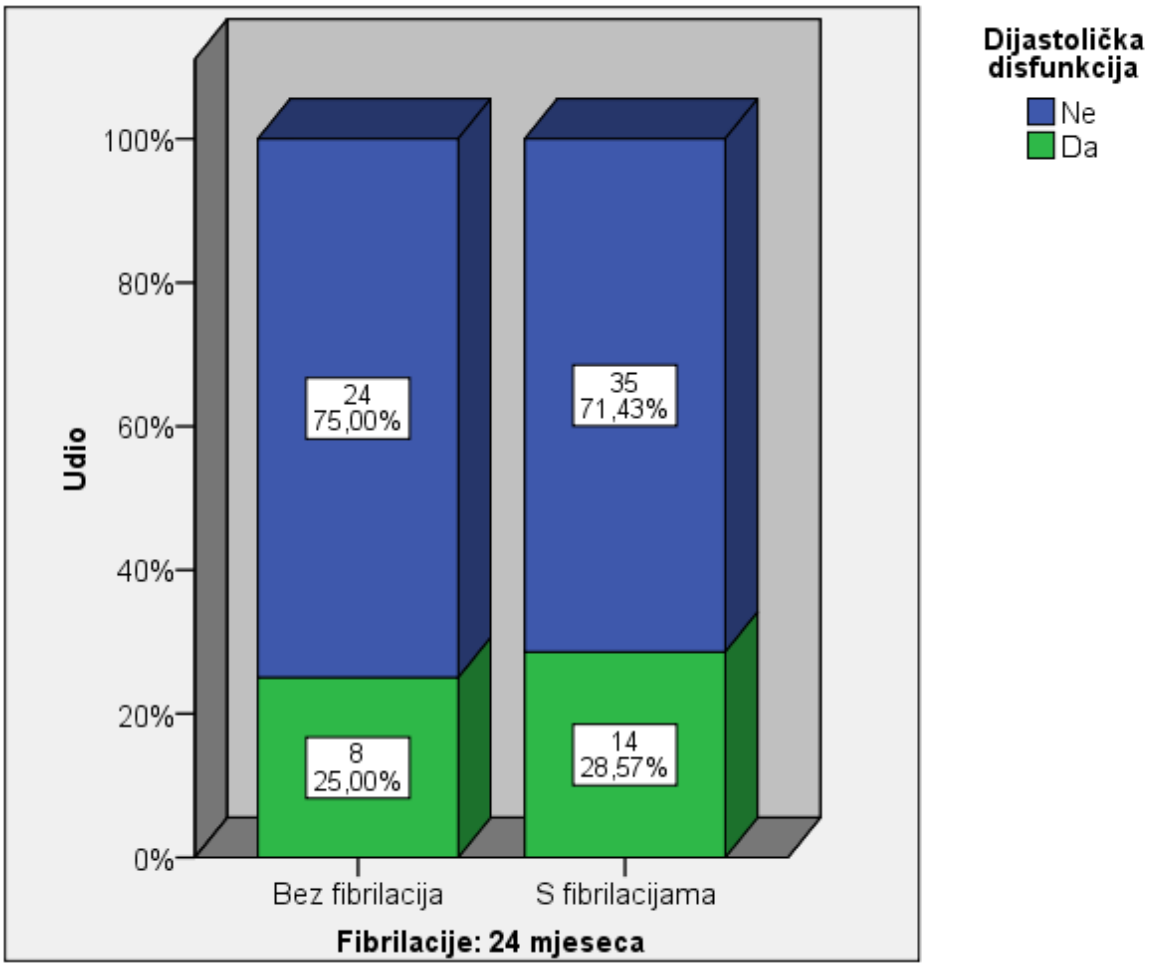


Tablica 4.1.19. Prisutnost ehokardiografski utvrđene dijastoličke disfunkcije (II ili III stupanj) utvrđen ehokardiografski na osnovi dijastoličkog utoka kroz mitralnu valvulu i povezanost s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije

			Dijastolička disfunkcija		**Ukupno**
			Ne	**Da**	
Fibrilacije 24mj.	**Bez fibrilacije**	N	24	8	32
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	S fibrilacijom	N	35	14	49
		%	71,4%	28,6%	100,0%
Ukupno		N	59	22	81
		%	72,8%	27,2%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	,125[a]	1	0,724
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.19. Prisutnost ehokardiografski utvrđene dijastoličke disfunkcije (II ili III stupanj) utvrđen ehokardiografski na osnovi dijastoličkog utoka kroz mitralnu valvulu i povezanost s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije

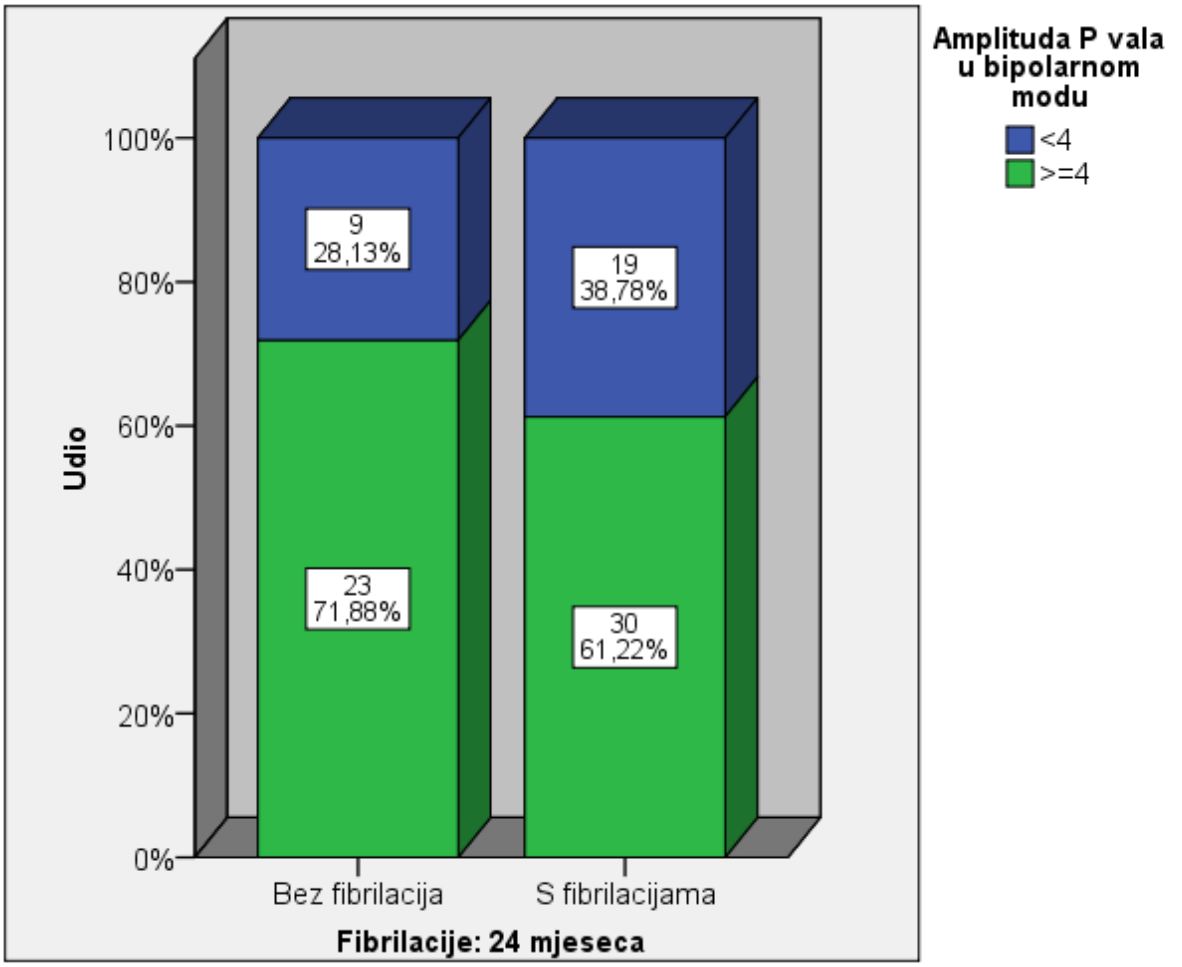


Tablica 4.1.20. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o amplitudi atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u bipolarnom načinu

			Amplituda P vala u bipolarnom modu		**Ukupno**
			<4	**≥4**	
Fibrilacije 24mj.	**Bez fibrilacije**	N	9	23	32
		%	28,1%	71,9%	100,0%
	S fibrilacijom	N	19	30	49
		%	38,8%	61,2%	100,0%
Ukupno		N	28	53	81
		%	34,6%	65,4%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	,971[a]	1	0,324
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.20. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o amplitudi atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u bipolarnom načinu

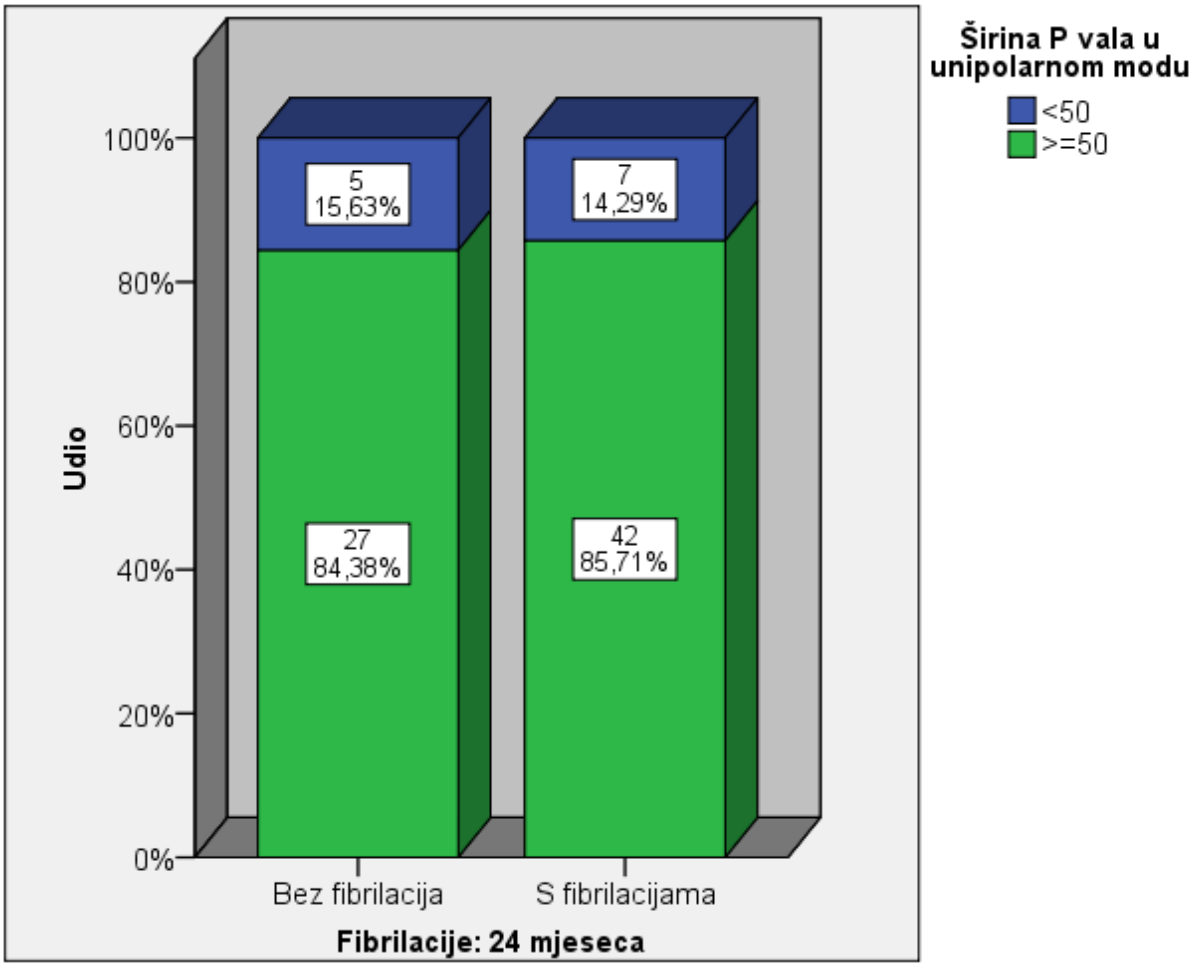


Tablica 4.1.21. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u unipolarnom načinu

			Širina P vala u unipolarnom modu		**Ukupno**
			<50	**≥50**	
Fibrilacije 24mj.	**Bez fibrilacije**	N	5	27	32
		%	15,6%	84,4%	100,0%
	S fibrilacijom	N	7	42	49
		%	14,3%	85,7%	100,0%
Ukupno		N	12	69	81
		%	14,8%	85,2%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	,028[a]	1	0,868
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.21. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u unipolarnom načinu

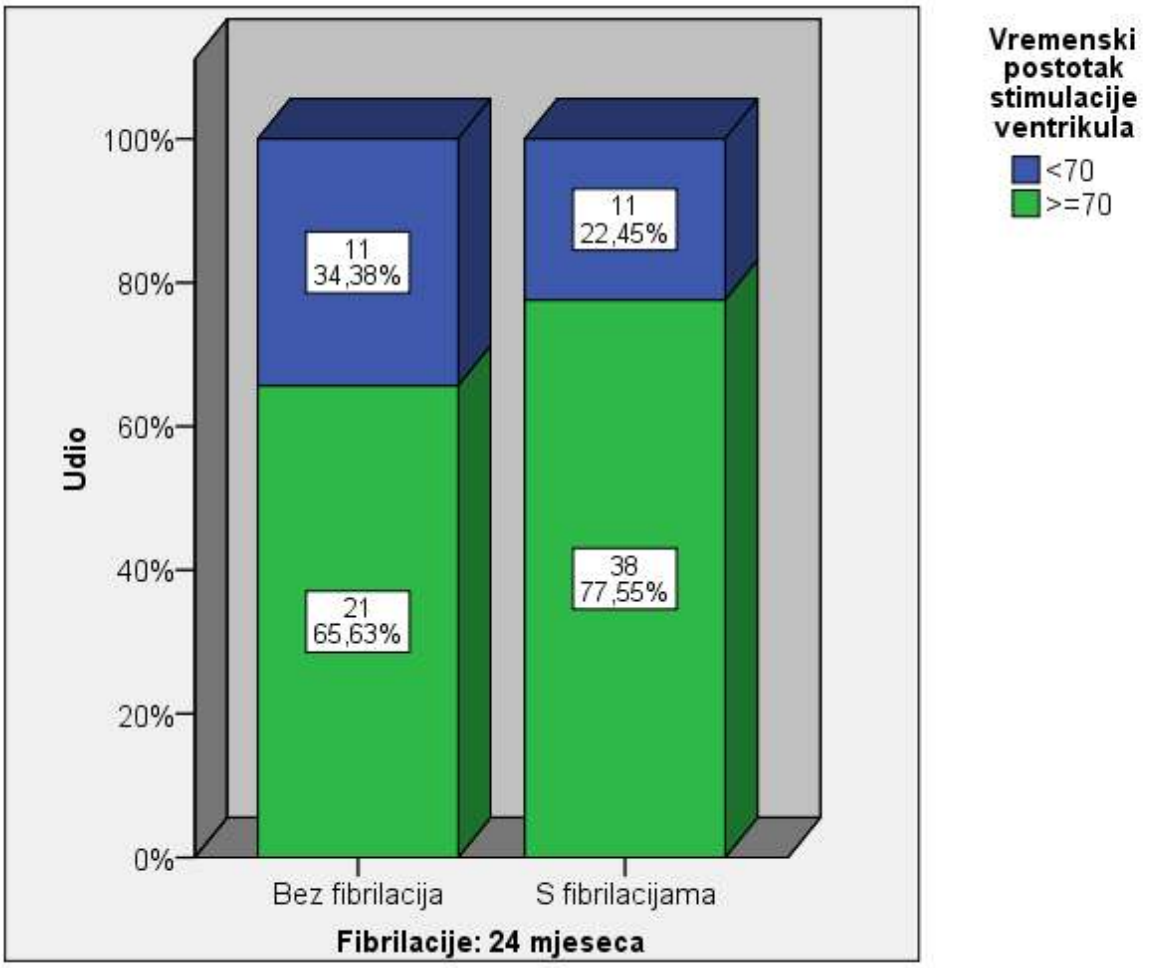


Tablica 4.1.22. Kumulativna stopa ventrikulske stimulacije (AS-VP + AP-VP) kroz prva 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija

			Vremenski postotak stimulacije ventrikula		Ukupno
			<70	≥70	
Fibrilacije 24mj.	**Bez fibrilacije**	N	11	21	32
		%	34,4%	65,6%	100,0%
	S fibrilacijom	N	11	38	49
		%	22,4%	77,6%	100,0%
Ukupno		N	22	59	81
		%	27,2%	72,8%	100,0%

	Vrijednost	df	P
Pearsonov X2 test	1,392[a]	1	0,238
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.22. Kumulativna stopa ventrikulske stimulacije (AS-VP + AP-VP) kroz prva 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija

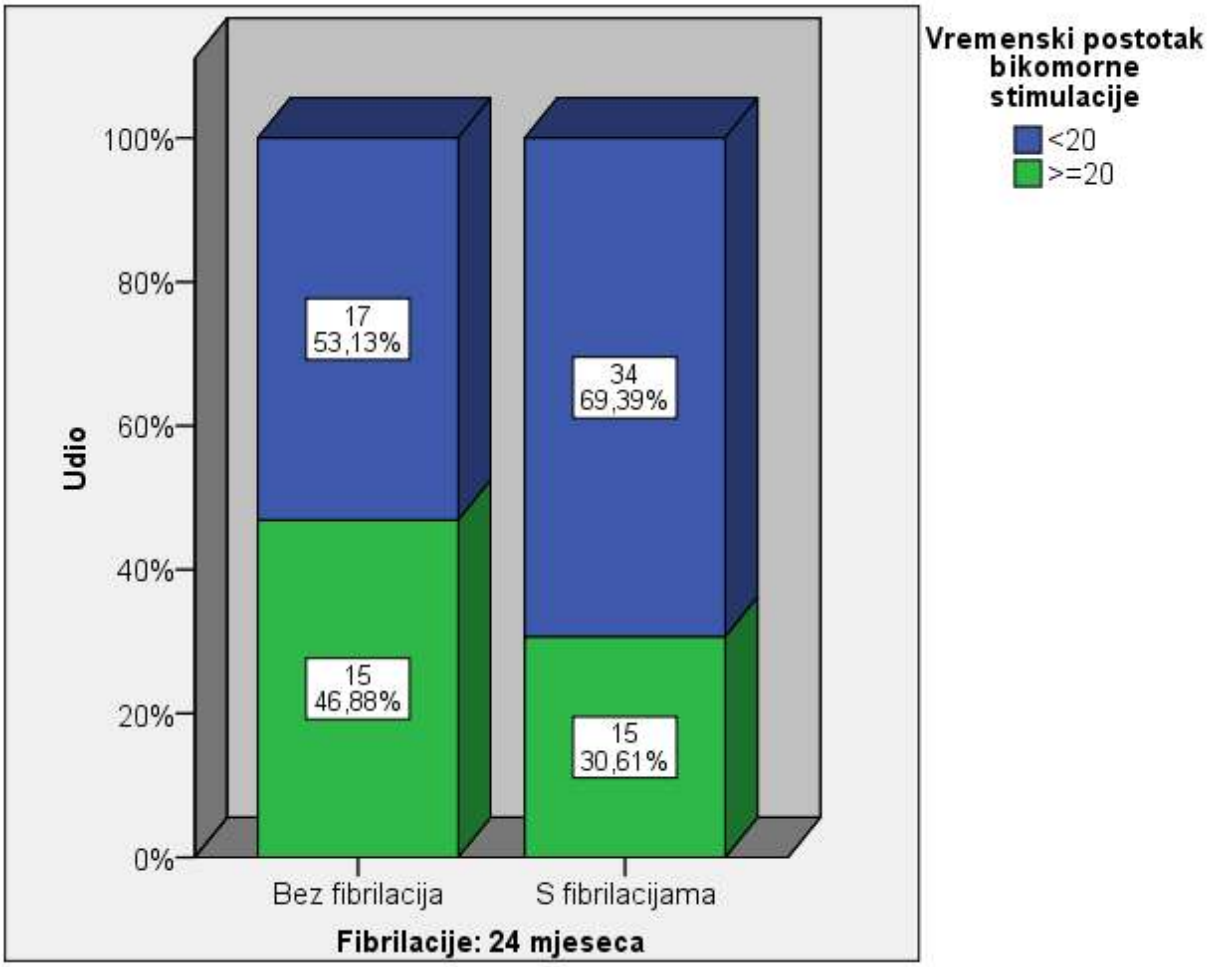


Tablica 4.1.23. Kumulativna stopa atrijske stimulacije kroz prva 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija

			Vremenski postotak bikomorne stimulacije		**Ukupno**
			<20	**≥20**	
Fibrilacije 24mj.	**Bez fibrilacije**	N	17	15	32
		%	53,1%	46,9%	100,0%
	S fibrilacijom	N	34	15	49
		%	69,4%	30,6%	100,0%
Ukupno		N	51	30	81
		%	63,0%	37,0%	100,0%

	Vrijednost	**df**	**P**
Pearsonov X2 test	2,195[a]	1	0,138
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.23. Kumulativna stopa atrijske stimulacije kroz prva 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija

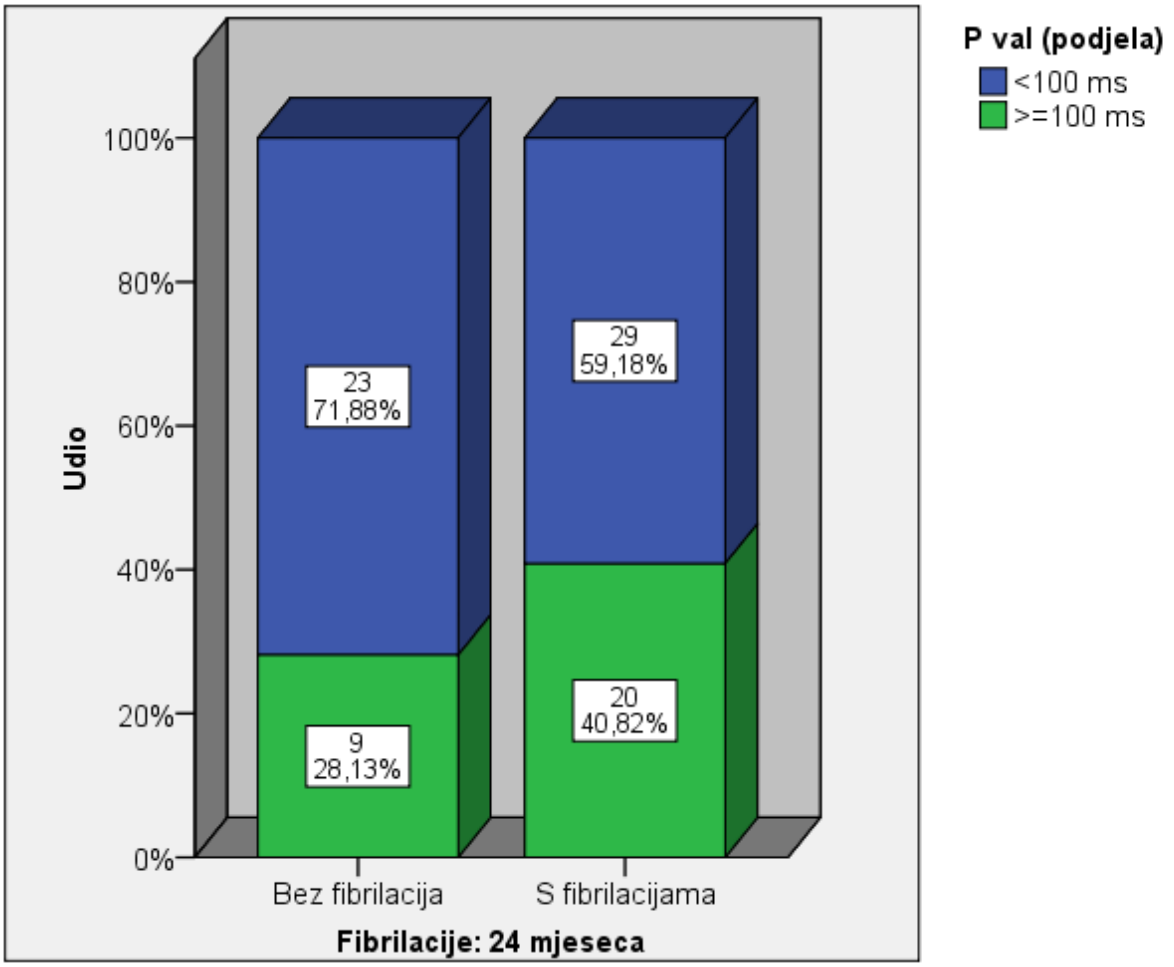


Tablica 4.1.24. Distribucija bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini P vala izmjerenog na 12 kanalnom elektrokardiogramu prije implantacije.

			P val (podjela)		Ukupno
			<100 ms	≥100 ms	
Fibrilacije 24mj.	**Bez fibrilacije**	N	23	9	32
		%	71,9%	28,1%	100,0%
	S fibrilacijom	N	29	20	49
		%	59,2%	40,8%	100,0%
Ukupno		N	52	29	81
		%	64,2%	35,8%	100,0%

	Vrijednost	df	P
Pearsonov X2 test	1,357[a]	1	0,244
Ukupno ispitanika	81		

Grafikon 4.1.24. Distribucija bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini P vala izmjerenog na 12 kanalnom elektrokardiogramu prije implantacije.



4.2. Kvantitativne varijable: Mann-Whitney U test

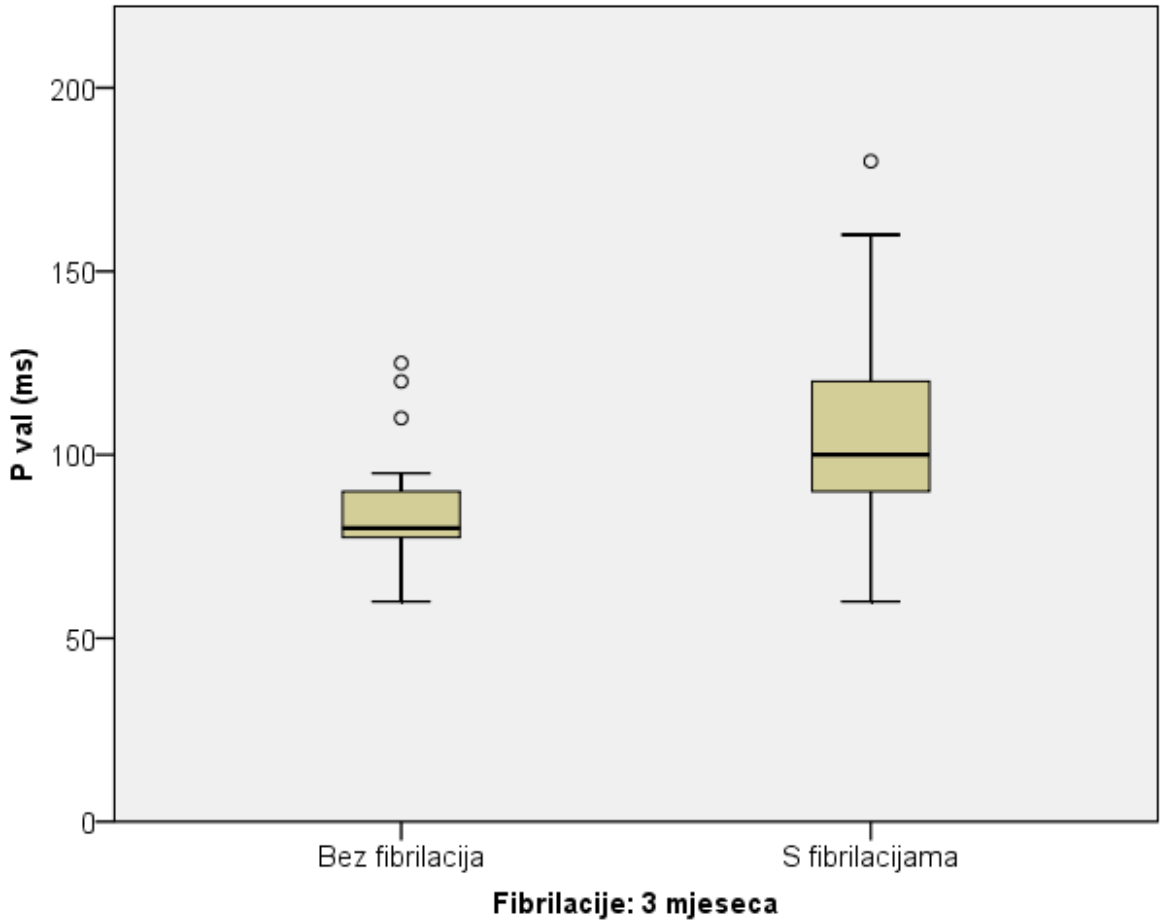
Tablica 4.2.1. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između skupina bez fibrilacija i s fibrilacijama nakon 3 mjeseca: Mann-Whitney U test

Fibrilacije: 3 mjeseca		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P
							25.	Medijan	75.	
Dob	Bez fibrilacija	28	69,32	9,30	40	85	65,25	71,00	75,50	0,933
	S fibrilacijama	53	69,58	8,65	45	87	64,50	71,00	75,00	
BMI	Bez fibrilacija	28	25,66	1,94	21	30	25,23	26,00	26,88	0,520
	S fibrilacijama	53	25,63	1,92	21	31	24,00	26,00	26,25	
P val (ms)	Bez fibrilacija	28	84,82	14,69	60	125	76,25	80,00	90,00	<0,001
	S fibrilacijama	53	106,79	25,50	60	180	90,00	100,00	120,00	
QRS (ms)	Bez fibrilacija	28	101,79	32,58	60	170	72,50	100,00	123,75	0,455
	S fibrilacijama	53	107,55	32,35	60	195	80,00	100,00	135,00	
Širina lijevog atrija u sistoli	Bez fibrilacija	28	42,39	3,33	33	48	40,50	43,00	45,00	0,770
	S fibrilacijama	53	42,19	3,99	30	51	39,50	43,00	45,00	
Širina lijevog ventrikula u sistoli	Bez fibrilacija	28	50,07	2,58	45	57	49,25	50,00	50,00	0,126
	S fibrilacijama	53	51,60	4,86	42	63	49,00	50,00	55,50	
IVS	Bez fibrilacija	28	12,18	2,97	2	18	11,00	12,00	12,75	0,388
	S fibrilacijama	53	13,04	5,37	8	50	12,00	12,00	13,00	
Razina BNP 1mj	Bez fibrilacija	28	53,19	84,26	0	310	14,43	25,50	32,75	0,031
	S fibrilacijama	53	66,93	83,00	0	386	19,90	37,00	73,50	
Razina ANP 1mj	Bez fibrilacija	28	35,20	17,39	0	91	27,75	33,50	34,63	0,867
	S fibrilacijama	53	37,06	22,36	1	109	22,00	33,50	44,00	

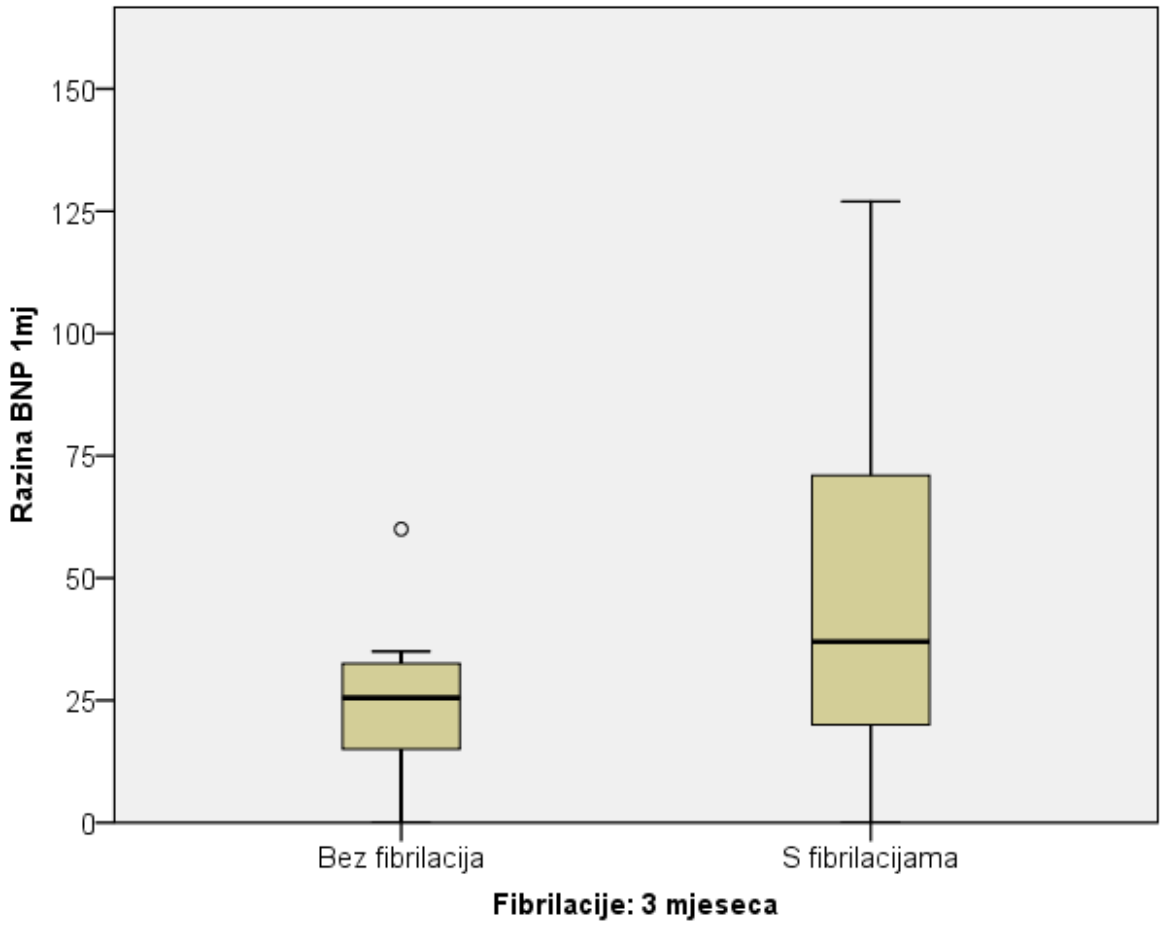
Tablica 4.2.2. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između skupina bez fibrilacija i s fibrilacijama nakon 24 mjeseca: Mann-Whitney U test

Fibrilacije: 24 mjeseca		**N**	**Aritmetička sredina**	**SD**	**Min**	**Max**	**Percentile**			**P**
							25.	**Medijan**	**75.**	
Dob	Bez fibrilacija	32	70,31	7,00	53	85	65,50	71,00	74,75	0,739
	S fibrilacijama	49	68,96	9,86	40	87	63,00	71,00	75,00	
BMI	Bez fibrilacija	32	25,60	2,05	21	30	24,00	26,00	27,00	0,817
	S fibrilacijama	49	25,67	1,85	21	31	24,30	26,00	26,25	
P val (ms)	Bez fibrilacija	32	91,56	19,40	60	130	80,00	87,50	110,00	0,032
	S fibrilacijama	49	104,18	26,50	70	180	85,00	95,00	117,50	
QRS (ms)	Bez fibrilacija	32	106,25	31,42	60	170	80,00	100,00	137,50	0,789
	S fibrilacijama	49	105,10	33,25	60	195	75,00	100,00	125,00	
Širina lijevog atrija u sistoli	Bez fibrilacija	32	42,66	2,77	35	48	41,00	43,00	45,00	0,587
	S fibrilacijama	49	42,00	4,29	30	51	39,00	43,00	45,00	
Širina lijevog ventrikul u dijastoli	Bez fibrilacija	32	49,94	3,18	45	58	48,00	50,00	50,00	0,051
	S fibrilacijama	49	51,82	4,72	42	63	50,00	50,00	55,50	
IVS	Bez fibrilacija	32	12,16	2,90	2	18	11,00	12,00	12,75	0,384
	S fibrilacijama	49	13,12	5,54	10	50	12,00	12,00	13,00	
Razina BNP 24mj	Bez fibrilacija	32	56,47	63,12	0	286	21,25	39,00	58,25	0,813
	S fibrilacijama	49	63,50	73,93	0	324	19,00	39,00	77,50	
Razina ANP 24mj	Bez fibrilacija	32	39,90	17,67	7	90	34,00	34,00	40,25	0,162
	S fibrilacijama	49	34,84	18,65	0	111	29,50	34,00	34,50	

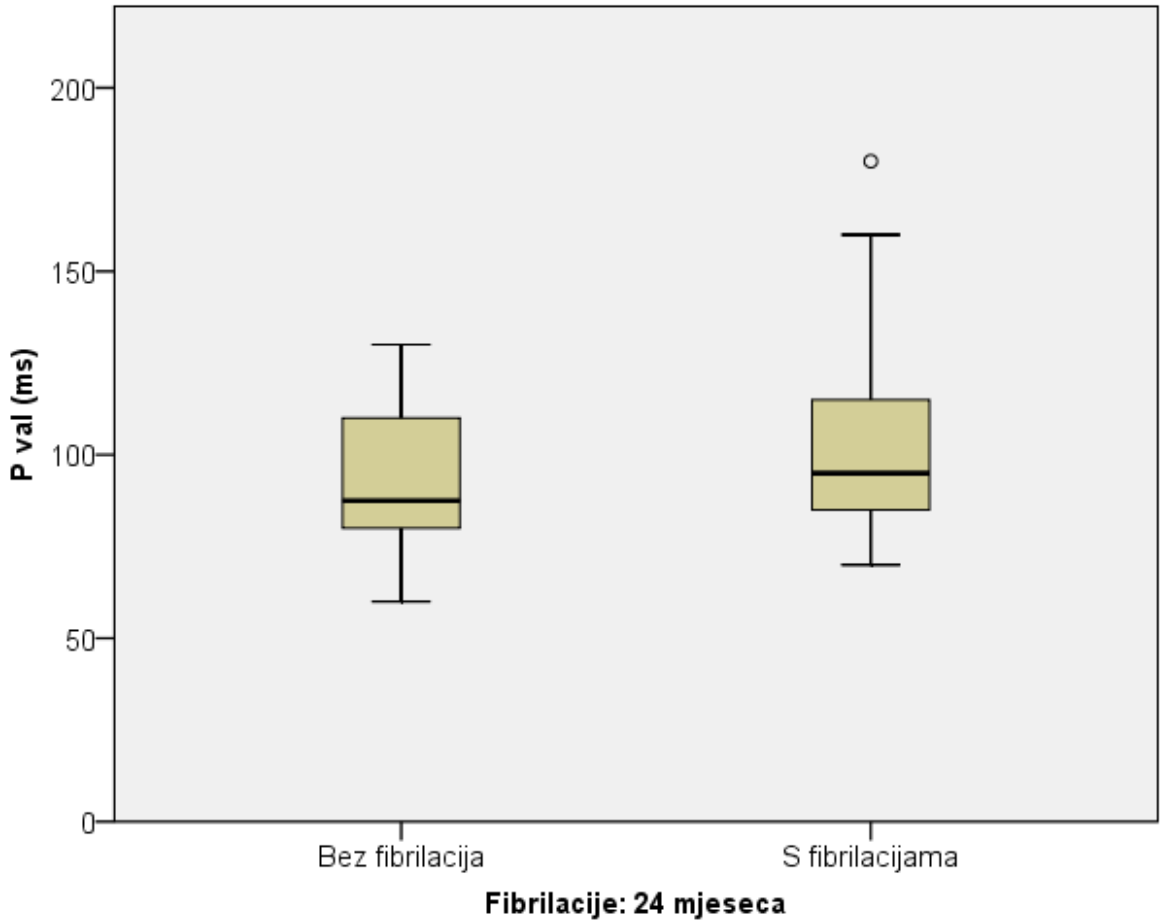
Grafikon 4.2.1. Box i Whiskers plot razlike u duljini P vala između skupine s fibrilacijom i bez fibrilacije nakon 3 mjeseca: Mann-Whitney U test, P<0,001



Grafikon 4.2.2. Box i Whiskers plot razlike u razini BMP-a između skupine s fibrilacijom i bez fibrilacije nakon 3 mjeseca od implantacije elektrostimulatora: Mann-Whitney U test, P=0,031



Grafikon 4.2.3. Box i Whiskers plot razlike u širini P vala između skupine s fibrilacijom i bez fibrilacije nakon 24 mjeseca: Mann-Whitney U test, P=0,032

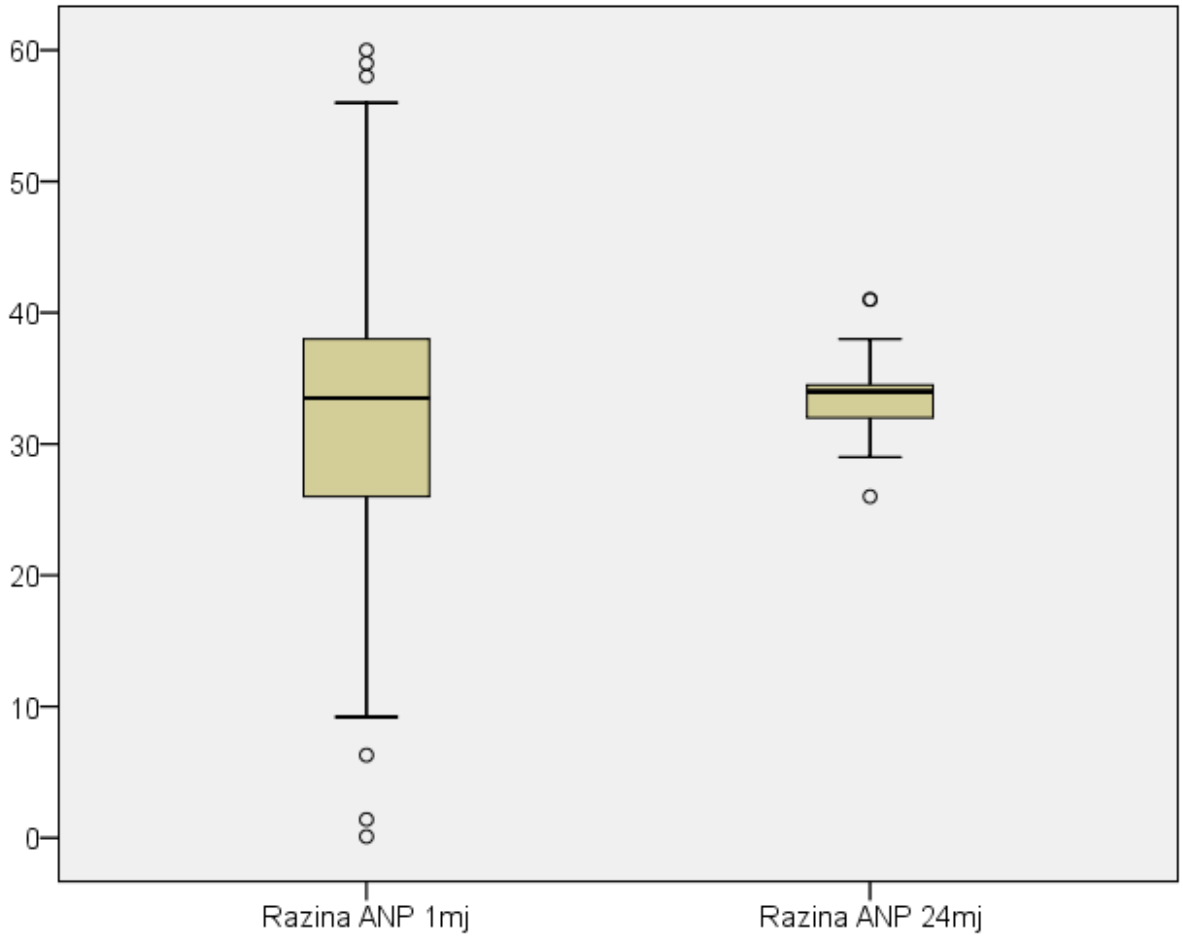


4.3. Kvantitativne varijable: Wilcoxonov test (ponavljana mjerenja)

Tablica 4.3.1. Dinamika razine natriuretičkih peptida prvi mjesec nakon implantacije u usporedbi s razinom dvije godine nakon implantacije

	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P
						25.	Medijan	75.	
Razina BNP 1mj	81	62,18	83,17	0	386	18,00	32,00	60,70	0,317
Razina BNP 24mj	81	60,72	69,54	0	324	20,50	39,00	69,00	
Razina ANP 1mj	81	36,41	20,68	0	109	25,00	33,50	40,00	0,039
Razina ANP 24mj	81	36,84	18,33	0	111	32,00	34,00	35,50	

Grafikon 4.3.1. Slikovni prikaz razine atrijskog natriuretičkog peptida prvi mjesec i 24 mjeseca nakon implantacije

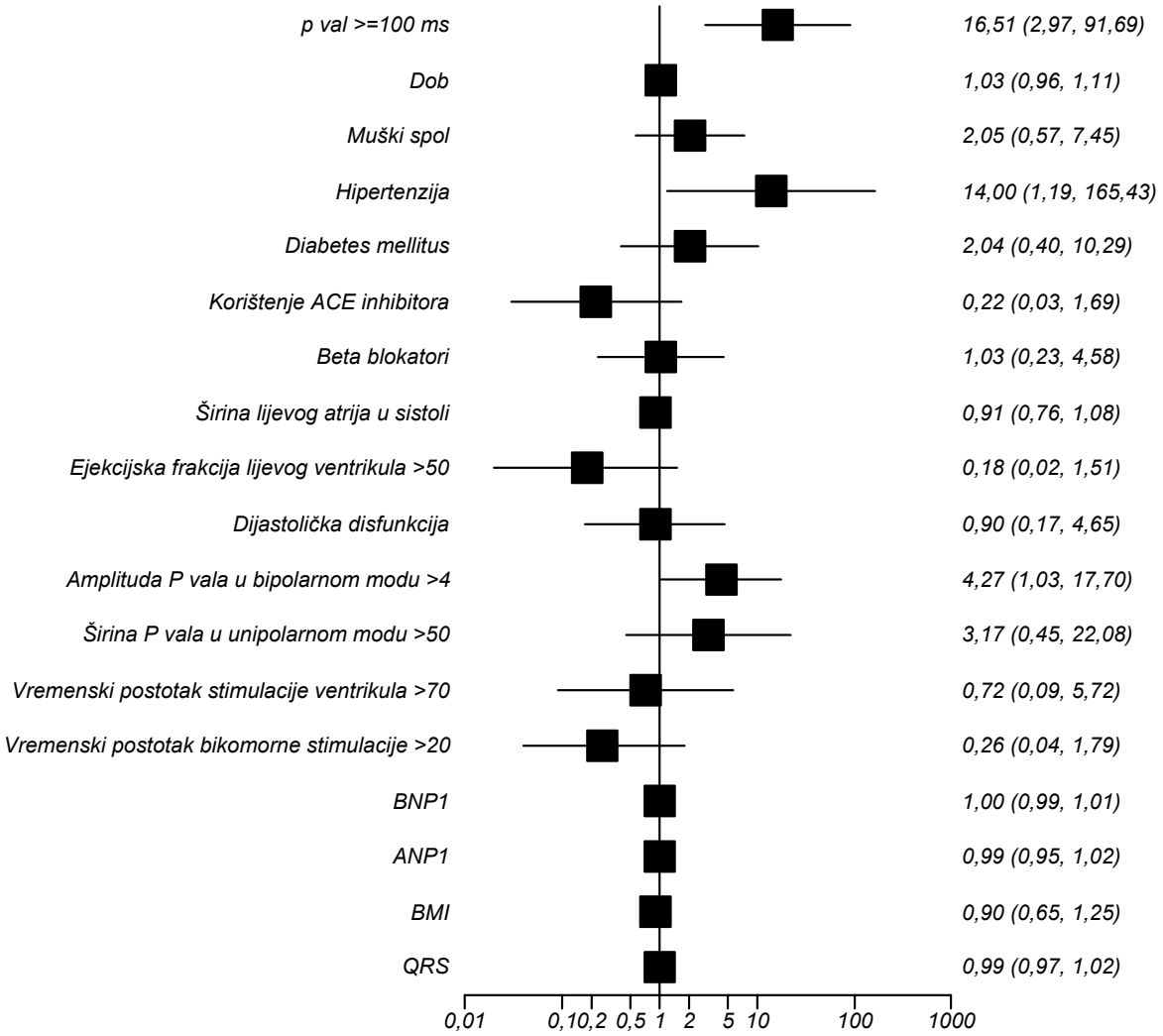


4.4. Binarna logistička regresija

Tablica 4.4.1. Prediktori fibrilacije u 3. mjesecu: binarna logistička regresija

Prediktori fibrilacije u 3. mjesecu	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
p val ≥100 ms	16,51	2,97	91,69	0,001
Dob	1,03	0,96	1,11	0,444
Muški spol	2,05	0,57	7,45	0,275
Hipertenzija	14,00	1,19	165,43	0,036
Diabetes mellitus	2,04	0,40	10,29	0,389
Korištenje ACE inhibitora	0,22	0,03	1,69	0,145
Beta blokatori	1,03	0,23	4,58	0,974
Širina lijevog atrija u sistoli	0,91	0,76	1,08	0,286
Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula >50	0,18	0,02	1,51	0,114
Dijastolička disfunkcija	0,90	0,17	4,65	0,899
Amplituda P vala u bipolarnom modu >4	4,27	1,03	17,70	0,045
Širina P vala u unipolarnom modu >50	3,17	0,45	22,08	0,245
Vremenski postotak stimulacije ventrikula >70	0,72	0,09	5,72	0,758
Vremenski postotak bikomorne stimulacije >20	0,26	0,04	1,79	0,170
BNP1	1,00	0,99	1,01	0,731
ANP1	0,99	0,95	1,02	0,489
BMI	0,90	0,65	1,25	0,525
QRS	0,99	0,97	1,02	0,502

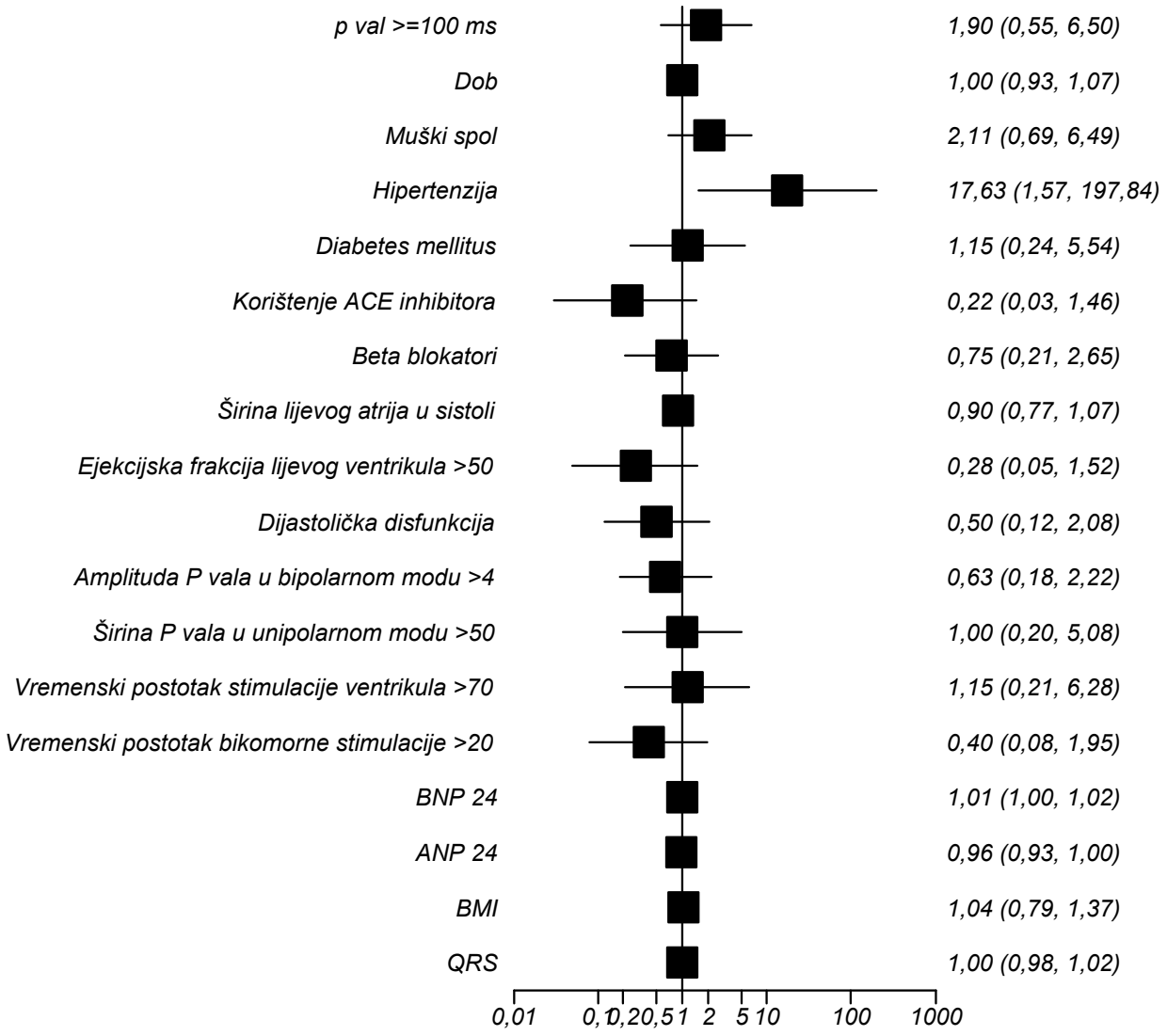
Grafikon 4.4.1. Prediktori fibrilacije u 3. mjesecu: binarna logistička regresija



Tablica 4.4.2. Prediktori fibrilacije u 24. mjesecu: binarna logistička regresija

Prediktori fibrilacije u 24. mjesecu	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
p val ≥100 ms	1,90	0,55	6,50	0,307
Dob	1,00	0,93	1,07	0,943
Muški spol	2,11	0,69	6,49	0,192
Hipertenzija	17,63	1,57	197,84	0,020
Diabetes mellitus	1,15	0,24	5,54	0,865
Korištenje ACE inhibitora	0,22	0,03	1,46	0,116
Beta blokatori	0,75	0,21	2,65	0,661
Širina lijevog atrija u sistoli	0,90	0,77	1,07	0,234
Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula >50	0,28	0,05	1,52	0,140
Dijastolička disfunkcija	0,50	0,12	2,08	0,338
Amplituda P vala u bipolarnom modu >4	0,63	0,18	2,22	0,475
Širina P vala u unipolarnom modu >50	1,00	0,20	5,08	0,996
Vremenski postotak stimulacije ventrikula >70	1,15	0,21	6,28	0,875
Vremenski postotak bikomorne stimulacije >20	0,40	0,08	1,95	0,255
BNP24	1,01	1,00	1,02	0,258
ANP24	0,96	0,93	1,00	0,040
BMI	1,04	0,79	1,37	0,773
QRS	1,00	0,98	1,02	0,961

Grafikon 4.4.2. Prediktori fibrilacije u 24. mjesecu: binarna logistička regresija



5

RASPRAVA

5.1. Incidencija fibrilacije atrija

Ovisno o promatranoj dobnoj skupini prevalencija fibrilacije atrija jako varira s tim da se procjenjuje kako je u starijim dobnim skupina prevalencija fibrilacije atrija i do 10 %. Ove procjene odnose se na sve oblike fibrilacije atrija pa to uključuje i permanentnu i paroksizmalnu fibrilaciju atrija. Bolesnici kojima se implantiraju elektrostimulatori u većini imaju preko 60 godina pa je tako prema Hrvatskom registru bolesnika prosječna dob takvih bolesnika 76 godina dok je u našem radu prosječna dob bolesnika bila 69 godina.

Unapređenje tehnologije u elektrostimulatorima donijelo je mogućnost boljeg proučavanja fibrilacije atrija. Simptomatičnost aritmije odnosno korelacija simptoma tipičnih za fibrilaciju atrija i stvarnog javljanja aritmije proučavana je u studiji Strickenberga i sur. gdje je pokazano da je 76 % bolesnika imalo barem jednu epizodu fibrilacije atrija od kojih su dvije trećine imale i simptomatske i asimptomatske epizode dok je jedna trećina imala isključivo asimptomatske epizode. [281] Studija Israel i suradnika

također je pokazala da su epizode asimptomatske fibrilacije atrija česte.[282] Studije su pokazale da je većina epizoda fibrilacije atrija zapravo asimptomatska tj. njih više od 90 %. S druge strane simptomi pripisivani fibrilaciji atrija imali su istinsku korelaciju s epizodama aritmije u manje od 20 % slučajeva.[282, 283] Tako da je manje od polovice bolesnika sa simptomima suspektnim na fibrilaciju atrija zapravo imalo elektrostimulatorom dokumentiranu aritmiju.

U našem ispitivanju, prema zadanim kriterijima u trećem mjesecu nakon implantacije 65 % bolesnika je imalo kumulativnu stopu asimptomatske fibrilacije atrija preko 1% dok je isti kriterij, ali u 24 mjesecu od implantacije zadovoljilo 60 % bolesnika. Ova, ipak nešto niža incidencija asimptomatske fibrilacije atrija u odnosu na spomenute radove može se protumačiti restriktivnijim kriterijem nego što je to bio slučaj u gore navedenim radovima.

Izmjerena incidencija asimptomatske fibrilacije atrija jako varira ovisno o metodi detekcije. Tako je provedena studija kod bolesnika s poznatom paroksizmalnom fibrilacijom atrija te su rađena rutinska transtelefonska snimanja srčanog ritma te je asimptomatska fibrilacija atrija detektirana u 50 % bolesnika. [287] Kad je pak u detekciji korišten elektrostimulator, registrirana je još veća incidncija. [288, 289] Israel i suradnici su u svom radu, koristeći sofisticiranu vrstu elektrostimulatora, potvrdili visoku incidenciju fibrilacije atrija. [290] Kako bi eliminirali bolesnike sa simptomatskim atakama aritmije , u našem radu jekorišten upitnik o simptomima tipičnim za fibrilaciju atrija. Svega 9 bolesnika koji su uključeni u studiju su tijekom vremena praćenja potvrdili ove simptome. Ovi bolesnici su zatim isključeni iz daljnjeg praćenja. Očekivanu incidenciju asimptomatske fibrilacije atrija treba sagledavati kroz činjenicu da bolesnici s totalnim atrioventrikulskim blokom neće izazvati brzi i iregularni ventrikulski odgovor. Također je pokazano da se rekurentna fibrilacija atrija često javi i nakon pauze bez javljanja aritmije i preko tri mjeseca.

5.2. Do sada poznati prediktori fibrilacije atrija

Uznapredovala životna dob i prisutnost druge bolesti srca pokazani su kao najznačajniji rizični faktori razvoja fibrilacije atrija. Ako se uzme u obzir da je prevalencija fibrilacije

atrija kod osoba mlađih od 50 godina ispod 1 %, a onih iznad 80 godina i preko 10 %, nameće se zaključak da je dob bolesnika izrazito jak prediktor fibrilacije atrija. [303]

Razvijeni su različiti modeli procjene rizika od fibrilacije atrija. Model procjene rizika baziran je na rezultatima Framingamske studije uključuje dob, spol, sistolički krvni tlak, PR interval, klinički značajan srčani šum, indeks tjelesne mase i zatajivanje srca, a služi za procjenu 10-godišnjeg rizika. Testiranjem kroz dvije kohortne studije ovakav model pokazao je srednji stupanj pouzdanosti. Tijekom vremena izrađivani su različiti modeli predikcije fibrilacije atrija, ali se nisu jasno identificirali dodatni eventualno pouzdaniji prognostički faktori.

Dob bolesnika nije identificiran kao rizični faktor za razvoj fibrilacije atrija u našem radu što je vjerojatno posljedica ipak relativno uske dobne razdiobe promatranih bolesnika (69±9 godina). Spol se također nije pokazao kao prediktor kao niti šećerna bolest ili terapija beta blokatorima ili ACE inhibitorima. Treba napomenuti kako je indikacija za terapiju beta blokatorom i ACE inhibitorom bila prije svega terapija hipertenzija se pokazala kao najpostojaniji prediktor fibrilacije atrija i u trećem mjesecu nakon implantacije (P=0,036) i 24 mjeseca nakon implantacije (P=0,02).

Ehokardiografski parametri ejekcijske frakcije lijevog ventrikula kao pokazatelj sistoličke funkcije kao niti razina dijastoličke disfunkcije ventrikula nisu se pokazali kao prognostički faktori obzirom da se radilo o strukturalno zdravom srcu kod uključivanja u studiju. Mann-Whitney U testom pokazala se značajna razlika u enddijastoličkom dijametru lijevog ventrikula obzirom na pojavnost fibrilacije atrija tako da su bolesnici s fibrilacijom imali veći dijametar lijevog ventrikula (P=0,051). Ovo je ujedno jedini ehokardiografski parametar parametar koji je pokazao statističku značajnost.

5.3. Detekcija fibrilacije atrija

Automatska promjena načina stimulacije je standardni odgovor elektrostimulatora kod pojave fibrilacije atrija ili drugog patološkog supraventrikulskog poremećaja srčanog ritma. Radi se o automatskoj promjeni sljedujućeg u nesljedujući način stimulacije (engl. tracking i nontracking mode). Smisao ovakve programirane reakcije je u tome da se ne slijedi brzi i nepravilni ritam fibrilacije atrija isto takvom stimulacijom ventrikula. [275]

Obzirom da su atrijski električni impulski kod fibrilacije atria značajno manji nego u

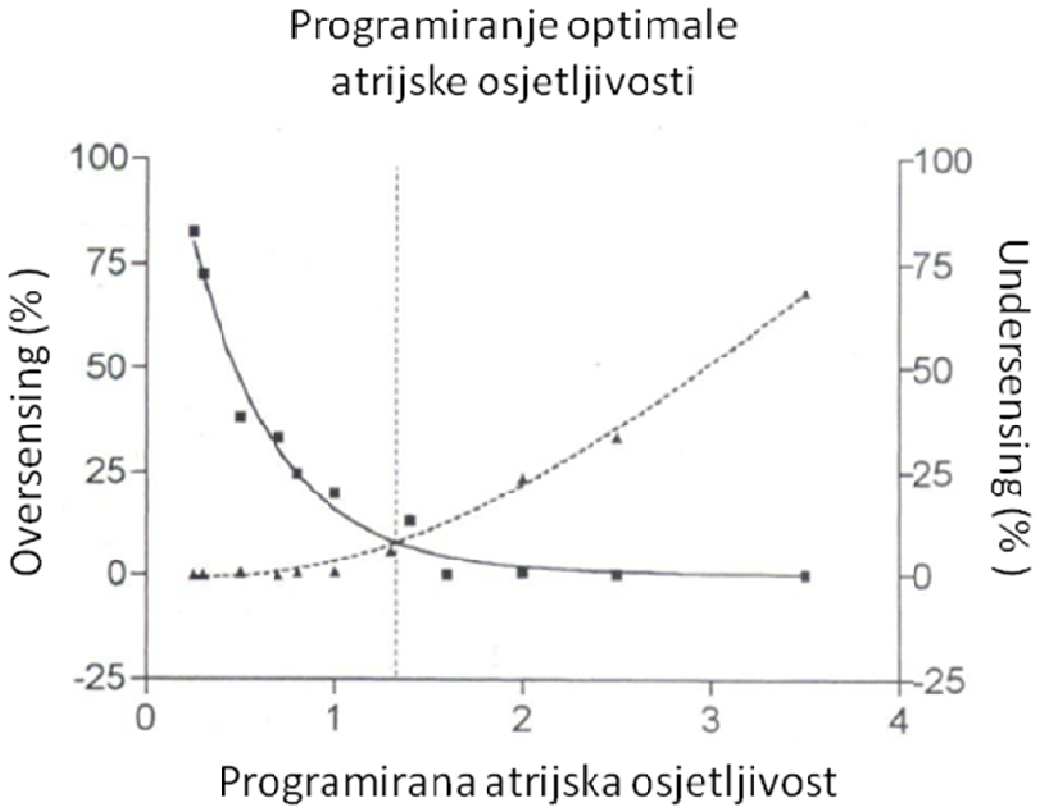
sinusnom ritmu, potrebna je veća osjetljivost atrijskog signala kako bi se ispravno detektirala fibrilacija atrija. S druge strane pretjerana osjetljivost može dovesti do lažne detekcije raznih smetnji i njihove interpretacije kao poremećaja srčanog ritma. Dosadašnja istraživanja okazala su dobr koleraciju amplitude električnog impulsa tijekom sinusnog ritma s amplitudom električnog impulsa tijekom fibrilacije atrija kod istog bolesnika.[276] Prema više radova, procjenjena očekivana amplituda električnog signala tijekom fibrilacije atrija je otprilike 65 % od one u sinusnom ritmu. U radu Sum-Kin Leung i sur. srednja vrijednost amplitude P vala je bila 4,4±2,1 mV, a tijekom fibrilacije atrija amplituda električnog potencijala je bila 2,9±0,3 mV. Dokazano je također da od jednog do drugog signala postoje značajne razlike u amplitudi. U našem radu prosječna amplituda P vala bila je nešto viša nego u navedenom radu i to 5,3±2 mV u bipolarnom načinu odnosno 5,1±2 mV u unipolarnom načinu.

5.4. Programiranje elektrostimulatora

Kod programiranja elektrostimulatora u svrhu ispravne detekcije fibrilacije atrija, ključno je definirati razinu osjetljivosti za atrijski signal.[277] Različiti autori su obzirom na amplitudu potencijala tijekom sinusnog ritma ili bez obzira na nju predlagali različite razine osjetljivosti. [277,278] Prema radu Sum-Kin Leung i sur. , predložena sigurnosna razina je bila 3.3, a definirala se prema očekivanoj amplitudi fibrilacijskog signala od otprilike 65 % vrijednosti signala tijekom sinusnog ritma. Ovakva razna nosi oko 14 % vjerojatnosti nedetektiranja fibrilacije atrija obzirom na fluktuacije amplitude električnog potencijala. Perzistentni undersensing fibrilacije atrija može kompetitivnom dvokomornom stimulacijom podržavati održavanje aritmije. Fluktuacije atrijskog signala mogu dovesti do intermitentnog atrijskog osjećanja (engl. sensing) što u konačnici može dovesti do palpitacija uzrokovanog naglim promjenama srčane frekvencije izmjenom sljedujuće stimulacije više frekvencije i nesljedujuće stimulacije bazalnom frekvencijom. [278] Programiranje atrijske osjetljivosti na najvišu razinu za optimalno osjećanje fibrilacije atrija može dovesti do lažne detekcije zbog smetnji, osjećanja T ili R vala ili pak miopotencijala. Iz svega proizlazi da je programiranje atrijske osjetljivosti kompromis u potrazi adekvatne detekcije fibrilacije atrija i izbjegavanja oversensinga smetnji što može

biti i slikovno prikazano dvijema eksponencijalnim krivuljama koje prema radu Leung i sur. ima sjecište na 1,3 mV.

Grafikon 5.1. Odnos razine programirane atrijske osjetljivosti s vjerojatnošću undersensinga i oversensinga



Prema istom radu predložena optimalna razina osjetljivosti bi bila otprilike na razini trećine apmlitude potencijala izmjerenog u sinusnom ritmu. Kako bi dodatno reducirali lažnu detekciju fibrilacije atrija odlučili smo se za programirnje osjetljivosti atrijske elektrode na razimu 50 % od izmjerene amplitude atrijskog električnog potencijalaizmjerenog u sinusnom ritmu, bipolarnim načinom. Ovakvim programiranjem dodatno je smanjena mogućnost lažne detakcije fibrilacije atrija na račun smanjenja detektibilnosti. Ovaj izbor može također objasniti nešto nižu incidenciju asimptomatske fibrilacije atrija nego u komparirajućim radovima.

5.5. Mjerenje parametara električnog potencijala i njihov prognostički značaj

U našem radu odlučili smo se za mjerenje dva osnovna karaktera atrijskog električnog potencijala, a to je njgova amplituda te trajanje prolaska potencijala kroz atrijski miokard. Kako bi uz do sada najčešće mjereni parametar, a to je širina P vala na 12 kanalnom EKGu, dodali i intrakardijalni aspekt, određivali smo širinu istog potencijala promatranu intrakardijalno i to na unipolarani bipolatan način.

Kako je intrakardijalni prikaz atrijskog električnog potencijala ipak ograničen zahvatnim poljem sensinga elektrode, nije neočekivna manja širina potencijala mjerenog na ovaj način u usporedbi sa širinom P vala mjerenog klasičnim 12-kanalnim elektrokardiogramom.

Iako je u skupini s fibrilacijom atrija zastupljenost bolesnika s inatrakardijalnom širinom atrijskog potencijala >50 ms bila veća, nije se pokazala statistički značajnom. S druge strane bolesnici s fibrilacijom atrija su imali značajno veću zastupljenost širine P vala u sinusnom ritmu >100 ms (P<0,001). Ova značajnost P vala pokazala se i promatranem kategorijskih varijabli testiranih X^2 testom i binarnom logističkom regresijom u trećem mjesecu nakon implantacije (P<0,001; OR 16,5) dok isto nije pokazano u 24-om mjesecu nakon implantacije. Rezultat u 24-om mjesecu nakon implantacije može se tumačiti restriktivnim kriterijem te relativno malim brojem bolesnika u studiji. Ipak Mann-Whitney U testom pokazalo se da su bolesnici koji su u 24-om mjesecu nakon implantacije zadovoljili kriterije za fibrilaciju atrija prije implantacije imali značajno veću širinu P vala (p=0,032) u odnosu na one koji nisu.

5.6. Prognostički značaj natriuretičkih peptida

B-tip natriuretičkog hormona je neurohormon koji je regulator srčanožilne funkcije. Luči se uglavnom iz miokarda ventrikula te dodatno iz miokarda atrija i mozga. Stvaranje i lučenje BNP-a potaknuto je stimuliranjem receptora napetosti ventrikulske stijenke. Plazmom cirkulira i prekursor BNPa NT-proBNP. Iako se BNP uglavnom koristi kao marker srčanog zatajivanja, povišena razina BNPa registrirana je kokod bolesnika s fibrilacijom atrija i u odsutnosti srčanog zatajivanja ili drugog srčanog patološkog stanja.

[270] I u Framingamskoj studiji se povišena razina BNPa pokazala kao prediktor budućeg razvoja fibrilacie atrija, kardiovaskularnih događaja i smrtnog ishoda.

U radu Patton i sur. NT-pro-BNP se pokazao kao najsnažniji prediktor razvoja fibrilacije atrija kod starijih osoba čak i kada se učinila kalkulacija s velikim brojem kovarijanti (dob, spol,terapija lijekovima, arterijski tlak, ehokardiografsk parametri, dijabetes zatajivanje srca) s hazardnim omjerom 4,0. Treba napomenuti da su u studiju uvrštene osobe starije od 65 godina s praćenjem 10 do 16 godina.[272] Ograničenje ove i sličnih studija je u mogućem podcjenjivanju povezanosti fibrilacije atrija i razine BNPa u smislu nedijagnosticiranja odnosno podcjenjivanja trajanja fibrilacije atrija.

Studija autora Rossi i sur., nije pokazala povezanost razine NT-proBNP-a s prisutnošću fibrilacije atrija. Ova razlika u rezultatima može se objasniti značajnim udjelom perzistentne fibrilacije atrija s jedne strane te značajnom prisutnošću strukturalne bolesti srca u toj studiji. [273]

S druge strane više studija je pokazala rezultate jasne povezanosti fibrilacije atrija i povišene razine NT-porBNPa neovisno o prisutnosti disfunkcije lijevog ventrikula. Ovakvi rezultati tumače se gubitkom mehaničke sinkronije atrija i ventrikula, mogućom konkomitantnom ishemijom i aktivacijom simpatikusa.

Iz rezultata nekoliko ispitivanja došlo se i do hipoteze da BNP podržava nastanak i održavanje fibrilacije atrija utječući a propusnost natrijskih kanala te smanjujući propusnost kalijskih ionskih kanala. Također je dokazano da infuzija natriuretskog peptida usporava intraatrijsko provođenje i skraćuje atrijski refrakterni period bez utjecaja na osnovnu srčanu frekvenciju. [274]

Razina natriuretskih paptida je u većini slučajeva bila unutar referentnog intervala.

Mann-Whitney U testom pokazana je viša razina BNPa na početku ispitivanja kod onih bolesnika koji su kasnije razvili asimptomatsku fibrilaciju atrija. Ovo je dokazano za točku promatranja u trećem mjesecu nakon implantacije (P=0,031) dok isto nije dokazano za vrijeme 24 mjeseca nakon implantacije.

ANP nij pokazao prognostički značaj za niti jednu od točaka promatranja, ali je zamjećena značajna razlika u razini ANP a tijekom promatranja tako da se u odnosu na 1 mjesec nakon implantacije, ta razina u 24-om mjesecu značjno smanjila (P=0,039). Ovo se može tumačiti povoljnim učinkom elektrostimulacije u smislu vraćanja sinkronije

atrija i ventrikula te posljedičnog manjeg rastezanja atrija. S druge strane BNP nije pokazao značajnu dinamiku tijekom promatranog vremena što je vjerojatno posljedica karakteristika bolesnika s praktički strukturalno zdravim srcem.

5.7. Klinički značaj asimptomatske fibrilacije atrija

Iz svega je razvidno da je asimptomatska fibrilacija atrija česta te da njena prva klinička manifestacija može biti tromboembolički incident ili zatajenje srca.

Iako je fibrilacija atrija kao klinički entitet proučavana kroz više velikih studija, ispitivanja su se većinom odnosila na permanentnu fibrilaciju atrija ili paroksizmalnu fibrilaciju atrija koja je bila simptomatska pa je zbog toga regstrirana ili je pak detektirana planiranom i simptomima vođenom detekcijom putem holtera EKG-a. S druge strane značaj asimptomatske fibrilacije atrja nije do kraja definiran.

Fibrilacija atrija kao najčešća aritmija dopridonosi povećanju smrtnosti i morbiditetu prije svega putem tromboembolijskih incidenata, ali i pridonoseći pogoršanju srčanog zatajivanja i ishemijske bolesti srca.[279] Više je razloga zašto je kod bolesnika s atrioventrikulskim blokom fibrilacia atrija asimptomatska, a klinički značaj takve „tihe“ fibrilacije atrija prikaza je i u rezultatima dviju velikih kliničkih studija. [280]

Najvažnije kliničko pitanje je čemu analiza ovih podataka i kakav utjecaj eventualni rezultat može imati na liječenje bolesnika. Proučavanje asimptomatske fibrilacije atrija je vrijedno jedino ukoliko donosi prognostičku informaciju o ishodu bolesnika i utjecaju na kvalitetu života bolesnika. Goltzer i sur. pokazali su da asimptomatske epizode fibrilacije atrija nisu benigne. Oni su proučavali bolesnike s bolešću sinusnog čvora iz studije MOST te je pokazana povećana smrtnost kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija (hazardni omjer 2,48).[284] Studija koja je proučavala kvalitetu života, nije uspjela dokazati značajno smanjenje kvalitete života kod bolesnika s fibrilacijom atrija. Ovo je dijelom posljedica nedovoljnog rasčlanjivanja prema komorbiditetu koji je u toj studiji bio značajan. [285] Vjerojatno, najveći značaj asimptomatskoj fibrilaciji atrija dat je u tumačenju studije Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM). [291] U toj studiji je bolesnicima za koje se mislilo da je fibrilacija atrija suprimirana odnosno izliječena obustavljena antikoagulantna terapija. 57 % moždanih

udara u ovoj skupini bolesnika objašnjeno je obustavljanjem antikoagulantne terapije i javljanjem asimptomatske fibrilacije atrija.

Iz ovoga se postavlja pitanje treba li bolesnicima kod kojih je na bilo koji način dokumentirana fibrilacija atrija, ikada obustaviti antikoagulantnu terapiju.

Poznato je da fibrilacija atrija povećava rizik a moždani udar za pet puta. [294] Infeld i suradnici dokumentirali su veću pojavnost mikroembolija kod bolesnika sa simptomatskom fibrilacijom atrija u odnosu na asimptomatsku. [295] Slične rezultate ovima pokazao ke Kumural u studiji asimptomatske i smptomatske „lone“ fibrilacije atrija.[296] Prevalencija takozvanih tihih moždanih udara kod fibrilacije atrija je od 26 do 48 %.[297] Pokazalo se da ove mikroembolizacije mogu putem malih ishemijskih lezija koje postepeno dovode do difuzne hipoperfuzije dovesti do subkliničkih oštećenja kao što je oslabljeno pamćenje i koncentracija. [298]

Dvije studije su pokazale negativan utjecaj fibrilacije atrija na kvalitetu života i podnošenje fizičkog napora. [299] Druge kliničke posljedice asimptomatske fibrilacije atrija su pogoršanje stanja bolesnika sa srčanima zatajivanjem te induciranje tahikardiomiopatije. Tijekom ispitivanja 4 bolesnika su imala cerebrovaskularni incident od kojih jedan neposredno po implantaciji dok su preostala tri imala cerebrovaskularni incident tijekom praćenja. Dva od tri bolesnika su nakon prva tri mjeseca zadovoljili kriterije asimptomatske fibrilacije atrija. Dva od njih su imala smrtni ishod tijekom praćenja dok su druga 4 bolesnika tijekom praćenja umrla od nekardijalnog uzroka. Svega su dva bolesnika tijekom praćenja hospitalizirana zbog srčanog zatajivanja. U skupini bez asimptomatske fibrilacije atrija, tijekom vremena praćenja umrla su četiri bolesnika od kojih dva od nekardijalne bolesti.

5.8. Buduće implikacije i liječenje asimptomatske fibrilacije atrija

Obzirom na već prepoznate štetne učinke asimptomatske fibrilacije atrija, kroz više studija pokazano je djelovanje antiaritmika na pojavnost asimptomatske fibrilacije atrija. Tako je Page pokazao da azimilid može reducirati pojavnost za oko 40 % u komparaciji s placebom. [292] Klinički povoljan učinak u smislu nestanka simptoma pokazan je u 74 % bolesnika liječenih propafenonom prema studiji Wolk i suradnika međutim kod od tih

bolesnika 27 % imalo je dokumentiranu asimptomatsku fibrilaciju atrija unatoč antiaritmiku.

Liječenje asimptomatske fibrilacije atrija u budućnosti bi se trebalo temeljiti na sprečavanju tromboembolijskih incidenata i tahikardiomiopatije. Slijedeći zaključke dobivene nakon objave studije AFFIRM, strategija kontrole ritma bi kod starijih bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija bila da ne treba inzistirati dok kod mlađih bolesnika treba inzistirati na sinusnom ritmu. [302]

Kako populacija s vremenom stari svakako će doći do postepenog porasta prevalencije fibrilacije atrija, a samim time će se povećati i značaj asimptomatske fibrilacije atrija.

6

ZAKLJUČCI

1. U našem ispitivanju, prema zadanim kriterijima u trećem mjesecu nakon implantacije 65 % bolesnika je imalo kumulativnu stopu asimptomatske fibrilacije atrija preko 1% dok je isti kriterij, ali u 24 mjesecu od implantacije zadovoljilo 60 % bolesnika.

2. Dob niti spol bolesnika nije identificiran kao rizični faktor za razvoj fibrilacije atrija kao niti šećerna bolest dok terapija beta blokatorima niti ACE inhibitorima nije pokazala utjecaj na pojavnost asimptomatske fibrilacije atrija.

3. Anamneza hipertenzije se pokazala kao najpostojaniji prediktor fibrilacije atrija i u trećem mjesecu nakon implantacije (P=0,036) i 24 mjeseca nakon implantacije (P=0,02).

4. Iako je u skupini s fibrilacijom atrija zastupljenost bolesnika s inatrakardijalnom širinom atrijskog potencijala >50 ms bila veća, nije se pokazala statistički značajnom. S druge strane bolesnici s fibrilacijom atrija su imali značajno veću zastupljenost širine P vala u sinusnom ritmu >100 ms (P<0,001). Ova značajnost P vala pokazala se i

promatranjem kategorijskih varijabli testiranih X^2 testom i binarnom logističkom regresijom u trećem mjesecu nakon implantacije (P<0,001; OR 16,5).

5. Dokazana je viša razina BNPa na početku ispitivanja kod onih bolesnika koji su kasnije razvili asimptomatsku fibrilaciju atrija. Ovo je dokazano za točku promatranja u trećem mjesecu nakon implantacije (P=0,031) dok isto nije dokazano za vrijeme 24 mjeseca nakon implantacije.

6. Ovim ispitivanjem nije se dokazala razlika u smrtnosti između bolesnika sa i bez asimptomatske fibrilacije atrija kao niti razlika u pojavi velikih kardiovaskularnih događaja.

7

SAŽETAK

Ovim radom nastojalo se definirati učestalost asimptomatske fibrilacije atrija kod homogene skupine bolesnika. To su bolesnici s jednom indikacijom za elektrostimulaciju tj. bolesnici s totalnim atrioventrikulskim blokom. Iz istraživanja su isključeni svi oni bolesnici s do sada poznatim faktorima rizika za razvoj ove srčane aritmije, a to su srčano zatajivanje, dilatacija srčanih šupljina, hipertireoza te bolesti srčanih zalistaka. Svrha formiranja ovako homogene skupine bolesnika je identificiranje, do sada nejasno identificiranih čimbenika rizika za razvoj ove aritmije. Pretpostavka ovog istraživanja je da se promatrajući atrijski električni potencijal i razinu natriuretičkih peptida mogu identificirati oni bolesnici s totalnim blokom i elektrostimulatorom srca koji imaju povišen rizik za razvoj asimptomatske fibrilacije atrija i svih negativnih posljedica koje ona donosi. Hipoteza je da će bolesnici s nižom amplitudom i većom širinom atrijskog električnog potencijala te oni s povišenom razinom natriuretičkih peptida, imati će veći rizik za razvoj asimptomatske fibrilacije atrija Podlogu za ove hipoteze nalazi se u pretpostavci da će oni bolesnici koji imaju veći udio fibroznog tkiva u miokardu atrija

posljedično trebati duže vrijeme za depolarizaciju atrijskog miokarda te time i veći rizik za razvoj fibrilacije atrija. S druge strane pretpostavka je će atrijski natriuretski peptid i B tip natriuretskog peptida biti dobri humoralni biljezi dijastoličke disfunkcije izazvane radom elektrostimulatora te samim time i pokazatelji rizika za razvoj fibrilacije atrija.

U promatranom vremenskom periodu hospitalizirano je 194 bolesnika s totalnim atrioventrikulskim blokom koji su zahtjevali implantaciju trajnog elektrostimulatora srca. Ukupno 141-om bolesniku je implantiran dvokomorni elektrostimulator srca (DDD) dok je preostalim 53 bolesnika imlantiran jednokomorni (VVI) elektrostimulator srca. Od 141 bolesnika s implantiranim dvokomornim elektrostimulatorom, 51 bolesnika nije uključeno u praćenje zbog isključujućih kriterija dok je preostali 90 bolesnika uključeno u praćenje. Devet bolesnika je isključeno tijekom ispitivanja jer su potvrdili simptome tipične za fibrilaciju atrija. Prema zadanim kriterijima u trećem mjesecu nakon implantacije 65 % bolesnika je imalo kumulativnu stopu asimptomatske fibrilacije atrija preko 1% dok je isti kriterij, ali u 24 mjesecu od implantacije zadovoljilo 60 % bolesnika.

Dob niti spol bolesnika nije identificiran kao rizični faktor za razvoj fibrilacije atrija kao niti šećerna bolest dok terapija beta blokatorima niti ACE inhibitorima nije pokazala utjecaj na pojavnost asimptomatske fibrilacije atrija. Anamneza hipertenzije se pokazala kao najpostojaniji prediktor fibrilacije atrija i u trećem mjesecu nakon implantacije ($P=0,036$) i 24 mjeseca nakon implantacije ($P=0,02$). Iako je u skupini s fibrilacijom atrija zastupljenost bolesnika s inatrakardijalnom širinom atrijskog potencijala >50 ms bila veća, nije se pokazala statistički značajnom. S druge strane bolesnici s fibrilacijom atrija su imali značajno veću zastupljenost širine P vala u sinusnom ritmu >100 ms ($P<0,001$). Na ovaj način pokazana je superiornost parametra koji opisuje atrijski električni potencijal klasičnim elektrokardiogramom u odnosu na intrakardijalni zapis.. Dokazana je viša razina BNPa na početku ispitivanja kod onih bolesnika koji su kasnije razvili asimptomatsku fibrilaciju atrija. Ovo je dokazano za točku promatranja u trećem mjesecu nakon implantacije ($P=0,031$) dok isto nije dokazano za vrijeme 24 mjeseca nakon implantacije. Nije se dokazala razlika u smrtnosti između bolesnika sa i bez asimptomatske fibrilacije atrija kao niti razlika u pojavi velikih kardiovaskularnih događaja.

8

SUMMARY

Intention of this study was to define asymptomatic atrial fibrillation occurrence in homogenous patients group. Those were patients with complete atrioventricular block. All patients with known risk factors for atrial fibrillation such as heart failure, heart cavity dilatation, structural heart disease, hyperthyroidisms were excluded. Intention was to identify other, until now unknown risk factors for atrial fibrillation. We hypothesized that new risk factors for asymptomatic atrial fibrillation can be identified analyzing atrial electrogram and natriuretic peptide level. We hypothesized that patients with lower atrial electrogram amplitude and wither atrial signal are prone to develop asymptomatic atrial fibrillation. We based this hypothesis on several papers results that showed higher fibrotic tissue representation in atrial myocardium in patients with atrial fibrillation. On the other side we hypothesized that patients prone to develop asymptomatic atrial fibrillation would show higher level of natriuretic peptides at time of implantation. This could be marker of diastolic dysfunction at all and those induced with pacemaker stimulation, and serve as biochemical marker for atrial fibrillation. In the enrollment period 194 patients with complete heart block and indication for pacemaker implantation

were hospitalized. Dual chamber pacemaker was implanted in 141 cases while single chamber pacemaker was implanted in 53 other. From 141 patients with dual chamber pacemaker, 51 were excluded due exclusion criteria while 90 other were followed. Nine other patients were excluded during follow-up because of typical atrial fibrillation symptoms. According to defined criteria in third month after pacemaker 65 patients meat asymptomatic atrial fibrillation criteria (cumulative AF time of more than 1 %). Same criteria in 24th month after implantation meat 60 % of enrolled patients.

Age, sex neither diabetes mellitus were not identified as predictors while beta blocker and ACE inhibitors therapy showed no impact on atrial fibrillation occurrence. History of hypertension was steady risk factor for asymptomatic atrial fibrillation in third month after implantation (P=0,036) and 24 month after implantation as well (P=0,02). Group of patients with asymptomatic atrial fibrillation had higher occurrence of atrial signal width of more than 50 ms, but statistically insignificantly. On the other side patients with later developed asymptomatic atrial fibrillation had higher occurrence of P wave width of more than >100 ms (P<0,001). In this way standard electrocardiogram superiority over intacardial recordings was shown. Patients with later developed asymptomatic atrial fibrillation had significantly higher level of BNP at the time of implantation (P=0,031). After the follow-up period difference in mortality neither major cardiovascular events was not shown.

9

LITERATURA

1. Mitrani RD, Simmons JD, Interian A, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac pacemakers: current and future status. Current Problems in Cardiology 1999; 24 341-420.
2. Attuel P, Pellerin D, Mugica J, Coumel P. DDD pacing: An effective treatment modality for recurrent atrial arrhythmias. PACE 1988; 11: 1647-54.
3. Tang CY, Kerr CR, Connally SJ. Clinical trials of pacing mode selection. Cardiol Clin 2000;18:1–23.
4. Yung W, Brachmann J, Den Dulk K, et al. Initial clinical experience with a new arrhythmia management device. Circulation 1997;96:1–209.
5. Schlant RC, Silverman ME. Anatomy of the heart. In: Hurst JW, ed.The Heart. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1986:16–37.
6. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, et al. Canadian Trial of Physiological Pacing. Effects of physiological pacing during long-term follow-up. Circulation 2004;109:357–362.
7. Connolly SJ, Kerr CR, Gent RS, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular cause. N Engl J Med 2000;342:1385–1391.
8. Wharton JM, Sorrentino RA, Campbell P, et al. Effects of pacing modality on atrial tachyarrhythmia recurrence in the tachycardia-bradycardia syndrome: preliminary results of the Pacemaker Atrial Tachycardia Trial. Circulation 1998;98:1–494.

9. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. N Engl J Med 1998;338:1097–1104.
10. Phibbs B, Friedman HS, Graboys TB, et al. Indications for pacing in the treatment of bradyarrhythmias report of an independent study group. JAMA 1984;252:1307–1311.
11. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al.ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices:Summary Article. Circulation 2002; 106: 2145-61.
12. Recommendations for pacemaker prescription for symptomatic bradycardia: Report of working party of the British Pacing and Electrophysiology Group. Br Heart J 1991; 66: 185-91.
13. Barold SS. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers: how accurate are the definitions of atrioventricular and intraventricular conduction blocks? Pacing Clin Electrophysiol 1993;16:1221–1226.
14. Sutton R, Kenny R. The natural history of sick syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 1986;9:1110–1114.
15. Hilgard J, Ezri MD, Denes PB. Significance of the ventricular pauses of three seconds or more detected on 24-hour Holter recordings. Am J Cardiol 1985;55:1005–1008Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB et al. Long-term follow up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome.Lancet 1997; 350: 1210-6.
16. Andersen HR, Nielsen JC, Thompsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. Lancet 1997;350:1210–1216.
17. Lamas GA, Kerry LE, Sweeny MO, et al.Ventricular pacing or dual cahmber pacing for sinus node dysfunction. N Engl J Med 2002;346:1854–1862.
18. Friedman RA. Congenital AV block. Pace me now or pace me later? Circulation 1995;92:283–285.
19. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrio-ventricular block in adult life. A prospective study. Circulation 1995;92:442–449.
20. Sholler GF, Walsh EP. Congenital complete heart block in patients without anatomic defects. Am Heart J 1989;118:1193–1198
21. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. Circulation 1995; 92: 442-9.
22. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacingin first-degree AV block:class I, II or III? PACE 1996; 19747-51.
23. Kertesz N, Mcquin T, Coolins E, Friedman R. Surgical atrioventricular block in 888 congenital heart operations: new implications for early implantation of a permanent pacemaker PACE 1996; 19: 613.
24. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy,a previously underappriciated sequela. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 238-42.

25. Hauer RNW, Lie KI, Liem RL, Durrer D. Long-term prognosis in patients with bundle branch block complicating acute anteroseptal infarction. Am J Cardiol 1982;49:1581–1585.
26. Hindman MC,Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one year follow up. Circulation 1978;58:679–688.
27. Hindman MC,Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 2. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. Circulation 1978;58:689–699.
28. Lamas GA, Muller JE, Turi ZG, et al. A simplified method to predict occurrence of complete heart block during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1986;57:1213–1219.
29. Harpaz D, Behar S, Gottileb S, et al. Complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. J Am Coll Cardiol 1999;34:1721–1728.
30. Dhingra RC, Denes P, Wu D, et al. Prospective observations in patients with chronic bundle branch block and H-V prolongation. Circulation 1976;53:600–604.
31. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al. Natural history of high risk bundle branch block: final report of a prospective study. N Engl J Med 1982;307:137–143.
32. McAnulty JH, Rahimtoola SH. Bundle branch block. Prog Cardiovasc Dis 1984;26:333–354.
33. Scheinman MM, Peters RW, Sauve MJ, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. Am J Cardiol 1982;50:1316–1322.
34. Morady F, Higgins J, Peters RW, et al. Electrophysiological testing in bundle branch; block and unexplained syncope. Am J Cardiol 1984;54:587–591.
35. Morley CA, Sutton R. Carotid sinus syncope. Int J Cardiol 1984;6:287–293.
36. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP et al. Tilt table testing for assessing syncope. J Am Coll Cardiol 1996;28: 263-75.
37. Ammirati F, Collivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the preventionof recurrent vasovagal syncope: A multicenter, randomized controlled trial. Circulation 2001; 104: 52-7.
38. Akhtar M, Shenasa M, Denker S, Gilbert CJ, Rizwi N. Role of cardiac electrophysiologic studies in patients with unexplained recurrent syncope. PACE 1983; 6:192-201.
39. Manolis AS, Linzer M, Estes NAM. Syncope: current diagnostic evaluation and management. Ann Intern Med 1990;112:850–863.
40. Sheldon R, Koshman ML,Wilson W, Kieser T, Rose S. Effect of dual-chamber pacing with automatic rate-drop sensing on recurrent neurally-mediated syncope. Am J Cardiol 1998;81:158–162.
41. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. Vasovagal Pacemaker Study Investigators. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS): a randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. J Am Coll Cardiol 1999:3316–3320.

42. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. JAMA 2003;289:2224–2229.
43. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: 1999 update: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 1999;34(3):890–911.
44. Cox J, Krajden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease. Am Heart J 1991;122:1449–1455.
45. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, et al. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. Circulation 1994;90:2731–2742.
46. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. For the M-PATHY Study Investigators. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized double-blind crossover study. Circulation 1999;99:2927–2933.
47. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L, PIC Study Group. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999;83:903–907.
48. Maron BJ.Therapeutic strategies in hypertrophic cardiomyopathy: considerations and critique of new treatment modalities. Heart Failure 1995;February/March:27–32.
49. Hochleitner M, Hortnagel H, Ng CK, et al. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990;66:198–202.
50. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization study. J Am Coll Cardiol 1995;25:281–288.
51. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. J Am Coll Cardiol 1995;26:967–973.
52. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X, et al. Right ventricular out ow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14(11):1180–1186.
53. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002;346(24):1845–1853.
54. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patient with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. Circulation 1992; 85:2149-61.
55. Maron BJ, Nishimura RA, Mckenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual chamber pacing as a treatment for drug-

refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized double-blind crossover study (M-PATHY). Circulation 1999; 99: 2927-33.
56. Linde C, Gadler F, Edner M, Nordlander R, Rosenquist M, Ryden L. Results of atrioventricular synchronus pacing with optimised delay in patients with severe congestive heart failure. Am J Cardiol 1995; 75:919-23.
57. Hochleitner M, Hortnagl H, Fridrich L, Gschnitzer F. Long-term efficacy of physiologic dual chamber pacing in the treatment of end stage idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1992; 70:1320-5.
58. Leclercq C, Cazeau S, LE Breton H et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end stage heart failure. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1825-31.
59. Daubert JC, Leclercq C, Pavin D, Mabo P. Pacing therapy in congestive heart failure:present status and new perspectives. Recent Advances in Cardiac Pacing 1998; 4: 51-78.
60. Brocker SJD, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomiopathy. Lancet 1992; 340:1308-12.
61. Stellbring C, Breithard OA, Franke A et al. Impact of cardiac resynchronisation therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1957-65.
62. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardial resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845-53.
63. Scott CD, Omar I, Mccomb JM, Dark JH, Bexton RS. Long-term pacing in heart transplant recipients is usually unnecessary. PACE 1991; 14: 1792-6.
64. Salukhe TV, Francis DP, Sutton R. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemaker-defibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization. Int J Cardiol 2003;87:119–120.
65. Grant AO. Evolving concepts of cardiac sodium channel function. J Cardiovasc Electrophysiol 1990;1:53–67.
66. Cohen CJ, Bean BP, Tsien RW. Maximal upstroke velocity (Vmax) as an index of available sodium conductance: comparison of Vmax and voltage clamp measurements of INa in rabbit Purkinje fibers. Circ Res 1984;54:636–651.
67. Bodewei R, Hering S, Lemke B, et al. Characterization of the fast sodium current in isolated rat myocardial cells: simulation of the clamped membrane potential. J Physiol (Lond) 1982 Apr; 325:301–315.
68. Angelides KJ, Nutter TJ. Mapping the molecular structure of the voltage-dependent sodium channel. J Biol Chem 1983;258:11958–11967.
69. Noda M, Ikeda T, Suzuki H, et al. Expression of functional sodium channels from cloned cDNA. Nature 1986;322:826–828.
70. Tsien RW, Hess P, McCleskey EW, et al. Calcium channels: mechanisms of selectivity permeation and block. Ann Rev Biophys Biochem 1987;16:265–290.
71. Hume JR, Giles W, Robinson K, et al. A time and voltage dependent K current in single cardiac cells from bullfrog atrium. J Gen Physiol 1986;88:777–798.

72. DiFrancesco D, Ferroni A, Mozzanti M, et al. Properties of the hyperpolarizing activated current (if) in cells isolated from the rabbit sinoatrial node. J Physiol 1986;377:61–88.
73. Walton MK, Fozzard HA. Experimental study of the conducted action potential in cardiac Purkinje strands. Biophys J 1983;44:1–8.
74. Spach MS, Miller WT III, Geselowitz DB, et al. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. Circ Res 1981;48:39–54.
75. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JR, et al. Propagating depolarization in anisotropic human and canine cardiac muscle: apparent directional differences in membrane capacitance. A simplified model for selective directional effects of modifying the sodium conductance on Vmax, tau foot, and the propagation safety factor. Circ Res 1987;60:206–219.
76. Winfree AT.The electrical thresholds of ventricular myocardium. J Cardiovasc Electrophysiol 1990;1:393–410.
77. Irnich W. The fundamental law of electrostimulation and its application to defibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 1990;13:1433–1477.
78. Irnich W. The chronaxie time and its practical importance. Pacing Clin Electrophysiol 1980;3:292.
79. Ripart A, Mugica J. Electrode–heart interface: definition of the ideal electrode. Pacing Clin Electrophysiol 1983;6:410.
80. Sylven JC, Hellerstedt M, Levander-Lingren M. Pacing threshold interval with decreasing and increasing output. Pacing Clin Electrophysiol 1982;5:646.
81. Timmis GC,Westveer DC, Holland J, et al. Precision of pacemaker thresholds: the Wedensky effect. Pacing Clin Electrophysiol 1983;6:A-60.
82. Luceri RM, Furman S, Hurzeler P, et al. Threshold behavior of electrodes in long-term ventricular pacing. Am J Cardiol 1977;40:184.
83. Kertes P, Mond H, Sloman G, et al. Comparison of lead complications with polyurethane tined, silicone rubber tined and wedge tip leads: clinical experience with 822 ventricular endocardial leads. Pacing Clin Electrophysiol 1983;6:957.
84. Williams WG, Hesslein PS, Kormos R. Exit block in children with pacemakers. Clin Prog Electrophysiol Pacing 1983;4:478–489.
85. Platia EV, Brinker JA. Time course of transvenous pacemaker stimulation impedance, capture threshold, and electrogram amplitude. Pacing Clin Electrophysiol 1986;9:620–625.
86. de Buitleir M, Kou WH, Schmaltz S, Morady F. Acute changes in pacing threshold and R- or P-wave amplitude during permanent pacemaker implantation. Am J Cardiol 1990;65:999–1003.
87. Irnich W. The electrode myocardial interface. Clin Prog Electrophysiol Pacing 1985;3:338–348.
88. Beyersdorf F, Schneider M, Kreuzer J, et al. Studies of the tissue reaction induced by transvenous pacemaker electrodes. I. Microscopic examination of the extent of connective tissue around the electrode tip in the human right ventricle. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:1753–1759.

89. Guarda F, Galloni M, Ossone F, et al. Histological reactions of porous tip endocardial electrodes implanted in sheep. Int J Artif Organs 1982;5:267.
90. Nagatomo Y, Ogawa T, Kumagae H, et al. Pacing failure due to markedly increased stimulation threshold two years after implantation: successful management with oral prednisolone: a case report. Pacing Clin Electrophysiol 1989;12:1034–1037.
91. Mond H, Stokes K, Helland J, et al.The porous titanium steroid eluting electrode: a double blind study assessing the stimulation threshold effects of steroid. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:214–219.
92. Kruse IM,Terpstra B. Acute and long-term atrial and ventricular stimulation thresholds with a steroid eluting electrode. Pacing Clin Electrophysiol 1985;8:45.
93. King DH, Gillette PC, Shannon C, et al. Steroid-eluting endocardial lead for treatment of exit block. Am Heart J 1983;106:1438.
94. Pirzada FA, Moschitto LJ, Diorio D. Clinical experience with steroid-eluting unipolar electrodes. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:1739–1744.
95. Brewer G, Mathivanar R, Skolsky M, Anderson N. Composite electrode tips containing externally placed drug-releasing collars. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:1760–1769.
96. Buxton AE, Marchlinski FE, Miller JM, et al. The human atrial strength–interval relation. In uence of cycle length and procainamide. Circulation 1989;79:271–280.
97. Kay GN, Mulholland DH, Epstein AE, Plumb VJ. Effect of pacing rate on the human–strength duration curve. J Am Coll Cardiol 1990;15:1618–1623.
98. Plumb VJ, Karp RB, James TN,Waldo AL. Atrial excitability and conduction during rapid atrial pacing. Circulation 1981;63:1140–1149.
99. Levick CE, Mizgala HF, Kerr CR. Failure to pace following high dose antiarrhythmic therapy-reversal with isoproterenol. Pacing Clin Electrophysiol 1984;7:252.
100. Hellestrand KF, Burnett PJ, Milne JR, et al. Effect of the antiarrhythmic agent ecainide acetate on acute and chronic pacing thresholds. Pacing Clin Electrophysiol 1983;6:892.
101. Sinnaeve A, Willems R, Backers J, et al. Pacing and sensing: how can one electrode fulfill both requirements? Pacing Clin Electrophysiol 1987;10:546–559.
102. Elmqvist H, Schuller H, Richter G. The carbon tip electrode. Pacing Clin Electrophysiol 1983;6:436.
103. Garberoglio B, Inguaggiato B, Chinaglia B, et al. Initial results with an activated pyrolytic carbon tip electrode. Pacing Clin Electrophysiol 1983;6:440–447.
104. Walton C, Gergely S, Economides AP. Platinum pacemaker electrodes. Origins and effects of the electrode–tissue interface impedance. Pacing Clin Electrophysiol 1987;10:87–99.
105. Mayhew MW, Johnson PL, Slabaugh JE, Bubien RS, Kay GN. Electrical characteristics of a split cathodal pacing configuration. PACE 2003;26:2264–2271.
106. Barold SS, Levine PA. Significance of stimulation impedance in biventricular pacing. J Interventional Card Electrophysiol 2002;6:67–70.

107. Ripart A, Mugica J. Electrode-heart interface: Definition of the ideal electrode. PACE 1983;6:410–421.
108. Irnich W. Paradigm shift in lead design. PACE 1999;22:1321–1332.
109. Parsonnet V, Myers GH, Kresh YM. Characteristics of intracardiac electrogram II. Atrial endocardial electrograms. Pacing Clin Electrophysiol 1980;3:406.
110. Goldreyer BN, Knudson M, Cannom DS, Wyman MG. Orthogonal electrogram sensing. Pacing Clin Electrophysiol 1983;6:464.
111. Aubert AE, Ector H, Denys BG, DeGeest H. Sensing characteristics of unipolar and bipolar orthogonal oating atrial electrodes: morphology and spectral analysis. Pacing Clin Electrophysiol 1986;9:343–359.
112. Thull R, Schaldach M. Electrochemistry or after-pacing potentials on electrodes. Pacing Clin Electrophysiol 1986;9:1191–1196.
113. Hauser RG, Susmano A. After potential oversensing by a programmable pulse generator. Pacing Clin Electrophysiol 1981;4:391.
114. Shandling AH, Castellanet M, Rylaarsdam A, et al. Screw versus nonscrew transvenous atrial leads: acute and chronic P-wave amplitudes (abstract). Pacing Clin Electrophysiol 1989;12:689.
115. Brummer SB, Robblee LS, Hambrecht FT. Criteria for selecting electrodes for electrical stimulation: theoretical and practical considerations. Ann NY Acad Sci 1983;405:159–171.
116. Holmes DR, Nissen RG, Maloney JD, et al. Transvenous tined electrode systems: an approach to acute dislodgement. Mayo Clin Proc 1979;54:219–222.
117. Bisping HJ, Kreuzer J, Birkenheir H. Three-year clinical experience with a new endocardial screw-in lead with introduction protection for use in the atrium and ventricle. Pacing Clin Electrophysiol 1980;3:424–435.
118. Pehrsson SK, Bergdahl L, Svane B. Early and late efficacy of three types of transvenous atrial leads. Pacing Clin Electrophysiol 1984;7:195–202.
119. Kay GN, Brinker JA, Kawanishi DT, et al. Risks of spontaneous injury and extraction of an active fixation pacemaker lead: report of the Accufix Multicenter Clinical Study and Worldwide Registry. Circulation 1999;100:2344–2352.
120. Byrd CL, McArthur W, Stokes K, et al. Implant experience with unipolar polyurethane pacing leads. Pacing Clin Electrophysiol 1983;6:868–882.
121. Stokes KB, Frazer WA, Christopherson RA. Environmental stress cracking in implanted polyurethanes. In: Proceedings of the Second World Congress on Biomaterials, tenth annual meeting of the Society of Biomaterials. Washington, DC:Society of Biomaterials, 1984:254.
122. Phillips RE, Thoma RJ. Metal ion complexation of polyurethane. A proposed mechanism of calcification. In: Plank H, et al., eds. Polyurethanes in biomedical engineering II: Proceedings of the Second International Conference on Polyurethanes in Biomedical Engineering. Amsterdam: Elsevier, 1987:91–108.
123. Humen DP, Kostuk WJ, Klein GJ. Activity-sensing rate responsive pacing: improvement in myocardial performance with exercise. Pacing Clin Electrophysiol 1985;8:52.
124. Benditt DG, Mianulli M, Fetter J, et al. Single chamber cardiac pacing with activity-initiated chronotropic response. Evaluation by cardiopulmonary exercise testing. Circulation 1987;75:184.

125. Lau CP, Butrous G, Ward DE, Camm AJ. Comparison of exercise performance of six rate-adaptive right ventricular cardiac pacemakers. Am J Cardiol 1989;63:833–838.
126. Matula M, Alt E, Fotuhi P, et al. In uence of varied types of exercise on the rate adaptation of activity pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15:578.
127. Matula M, Alt E, Fotuhi P, et al. In uence of varied types of exercise to the rate modulation of activity pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15:1578.
128. Bacharach DW, Hilden RS, Millerhagen JO, et al. Activity-based pacing: comparison of a device using an accelerometer versus a piezo-electric crystal. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15:188.
129. Kay GN, Bubien RS, Epstein AE, Plumb VJ. Rate-modulated cardiac pacing based on transthoracic impedance measurements of minute ventilation: correlation with exercise gas exchange. J Am Coll Cardiol 1989;14:1283–1289.
130. Alt E, Heinz M, Hirgsletter C, et al. Control of pacemaker rate by impedance-based respiratory minute ventilation. Chest 1987;92:247.
131. Lau CP, Antoniou A,Ward DE, Camm AJ. Initial clinical experience with a minute ventilation sensing rate modulated pacemaker: improvements in exercise capacity and symptomatology. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:1815–1822.
132. Val F, Bonnet JL, Ritter PH, Pioger G. Relationship between heart rate and minute ventilation, tidal volume and respiratory rate during brief and low level exercise. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:1860–1865.
133. Alt E, Theres H, Heinz M, et al. A new rate-modulated pacemaker system optimized by combination of two sensors. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:1119.
134. Reynolds DW, Olson EG, Burow RD, et al. Hemodynamic evaluation of atrioventricular and ventriculoatrial pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1984;7:463.
135. Erlebacher JA, Danner RL, Stelzer PE. Hypotension with ventricular pacing:an atrial vasodepressor re ex in human beings. J Am Coll Cardiol 1984;4:550–555.
136. Klementowicz P, Ausubel K, Furman S.The dynamic nature of ventriculoatrial conduction. Pacing Clin Electrophysiol 1986;9:1050–1054.
137. Levy S, Corbelli JL, Labrunie P. Retrograde (ventriculoatrial) conduction. Pacing Clin Electrophysiol 1983;6:364–371.
138. Petersen MEV, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, et al. Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syndrome. Br Heart J 1994;71:274–281.
139. Topol E, Goldschlager N, Ports TA, et al. Hemodynamic benefit of atrial pacing in right ventricular myocardial infarction. Ann Intern Med 1982;96:594–597.
140. Reynolds DW, Wilson MF, Burow RD, et al. Hemodynamic evaluation of atrioventricular sequential vs. ventricular pacing in patients with normal and poor ventricular function at variable heart rates and posture. J Am Coll Cardiol 1983;1:636.
141. Morgan DE, Norman R, West RO, Burggraf G. Echocardiographic assessment of tricuspid regurgitation during ventricular demand pacing. Am J Cardiol 1986;58:1025–1029.

142. Reynolds DW, Olson EG, Burrow RD, et al. Mitral regurgitation during atrioventricular and ventriculoatrial pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1984;7:476.
143. Nakaoka H, Kitahara Y, Imataka K, et al. Atrial natriuretic peptide with artificial pacemakers. Am J Cardiol 1987;60:384–385.
144. Ellenbogen KA, Wood MA, Stambler BS. Pacemaker syndrome: clinical, hemodynamic and neurohumoral features. In: Barold SS, Mugica J, eds. New perspectives in cardiac pacing 3. Armonk, NY: Futura Publishing, 1993:85–112.
145. Alpert M, Curtis J, Sanfelippo J, et al. Comparative survival after permanent ventricular and dual-chamber pacing for patients with chronic high degree atrioventricular block with and without preexistent congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1986;7:925–932.
146. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. Am Heart J 1988;116:16–22.
147. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Candadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med 2000;342:1385–1391.
148. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al.Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med 2002;346:1854–1862.
149. Haskell RJ, French WJ. Optimum AV interval in dual-chamber pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 1986;9:670–675.
150. Janosik DL, Pearson AC, Buckingham TA, et al. The hemodynamic benefit of differential atrioventricular delay intervals for sensed and paced atrial events during physiologic pacing. J Am Coll Cardiol 1989;14:499–507.
151. Luceri RM, Brownstein SL, Vardeman L, Goldstein S. PR interval behavior during exercise: implications for physiological pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 1990;13:1719–1723.
152. Alt E, von Bibra H, Blomer H. Different beneficial AV intervals with DDD pacing after sensed or paced atrial events. J Electrophysiol 1987;1:250–256.
153. Reynolds DW, Olson EG, Burow RD, et al. Atrial vs. atrioventricular pacing: a hemodynamic comparison. Pacing Clin Electrophysiol 1985;8:148.
154. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, et al. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent pacing. Am Heart J 1995;129:1133.
155. Santomauro M, Fazio S, Ferraro S, et al. Fourier analysis in patients with different pacing modes. PACE 1991;14:1351.
156. Ausubel K, Boal BH, Furman S. Pacemaker syndrome: definition and evaluation. Clin Cardiol 1985;3:587–594.
157. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. Circulation 2000;101:869–877.
158. Gold MR, Brockman R, Peters RW, et al. Acute hemodynamic effects of right ventricular pacing site and pacing mode in patients with congestive heart failure

secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2000;85:1106–1109.
159. Gold MR, Shorofsky SR, Metcalf MD, et al. The acute hemodynamic effects of right ventricular septal pacing in patients with congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1997;79:679–681.
160. Bourke JP, Hawkins T, Keavey P, et al. Evolution of ventricular function during permanent pacing from either right ventricular apex or out ow tract following AV-junctional ablation for atrial fibrillation. Europace 2002;4:219–28.
161. Tse HF,Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. J Am Coll Cardiol 2002;40:1451–1458.
162. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL, et al. Comparison of right ventricular out ow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. Am J Cardiol 1997;79:209–212.
163. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X, et al. Right ventricular out ow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:1180–1186.
164. Lamas GA, Ellenbogen KA, Hennekens CH, Montanez A. Evidence base for pacemaker mode selection from physiology and randomized trials. Circulation 2004;109:443–451.
165. Schwaab B, Frohlig G, Alexander C, et al. In uence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 1999;33:317–323.
166. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation 2003;107:2932–2937.
167. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. J Am Coll Cardiol 2001;37:2093–2100.
168. Moss A, Zareba W, Hall W, et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877–883.
169. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA 2002;288:3115–3123.
170. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 1992;339:1318–1323.
171. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and b-adrenergic blocker therapy. Circulation 1992;85:2149–2161.
172. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, et al. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for

progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. Circulation 1994;90:2731–2742.
173. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. J Am Coll Cardiol 1997;29:435–441.
174. Simantirakis EN, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, et al.The effect of DDD pacing on ergospirometric parameters and neurohormonal activity in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1998;21:2269–2272.
175. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy related death: revisited in a large non-referral-based patient population. Circulation 2000;102:858–864.
176. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The pacing therapies for congestive heart failure study group. Circulation 1999;99:2993–3001.
177. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. Circulation 1999;99:1567–1573.
178. Saxon LA, Kerwin WF, DeMarco T, et al. Acute effects of AV synchronous biventricular pacing on left atrial to left ventricular activation/contraction sequence in dilated cardiomyopathy. J Cardiac Failure 1998;4:138.
179. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. J Am Coll Cardiol 2000;35:1121–1227.
180. Cazeau S, Gras D, Lazarus A, et al. Multisite stimulation for correction of cardiac asynchrony. Heart 2000;84:579–581.
181. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2002;39:1258–1263.
182. Wilkoff BL, Corey J, Blackburn G. A mathematical model of the cardiac chronotropic response to exercise. J Electrophysiol 1989;3:176–180.
183. Buckingham TA, Woodruff RC, Pennington DG, et al. Effect of ventricular function on the exercise hemodynamics of variable rate pacing. J Am Coll Cardiol 1988;11:1269.
184. Lau CP, Camm J. Role of left ventricular function and Doppler derived variables in predicting hemodynamic benefits of rate-responsive pacing. Am J Cardiol 1988;62:174.
185. Proctor EE, Leman RB, Mann DL, et al. Single-versus dual-chamber sensor-driven pacing: Comparison of cardiac outputs. Am Heart J 1991;122:728.
186. Sweeney MO, Shea JV, Fox V, et al. Randomized trial of a new minimal ventricular pacing mode in patients with dual chamber ICDs. PACE 2003;26:973.
187. Jutzy RV, Florio J, Isaeff DM, et al. Limitations of testing methods for evaluation of dual-chamber versus single-chamber adaptive rate pacing. Am J Cardiol 1991;61:1715.

188. Cappuci A, Boriani G, Speechia S, et al. Evaluation by cardiopulmonary exercise testing of DDDR versus DDD pacing. PACE 1992;15:1908.
189. Santini M, Aexidou G, Ansalone G, et al. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects, and modes of permanent cardiac pacing. Am J Cardiol 1990;65:729–735.
190. Bernstein AD, Daubert J-C, Fletcher RD, et al.The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate and multisite pacing. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25:260–264.
191. Levine PA, Sholder JA. Interpretation of Rate-Modulated, Dual-Chamber Rhythms: The Effect of Ventricular Based and Atrial Based Timing Systems on DDD and DDDR Rhythms. Sylmar, CA: Siemens-Pacesetter, 1990:1–20.
192. Floro J, Castellanet M, Florio J, Messenger J. DDI: a new mode for cardiac pacing. Clin Prog Pacing Electrophysiol 1984;2:255–260.
193. Hanich RF, Midei MG, McElroy BP, Brinker JA. Circumvention of maximum tracking limitations with a rate modulated dual chamber pacemaker. Pacing Clin Electrophysiol 1989;12:392–397.
194. Levine PA, Lindenberg BS, Mace RC. Analysis of AV universal (DDD) pacemaker rhythms. Clin Prog Pacing Electrophysiol 1984;2:54–70.
195. Levine PA. Normal and abnormal rhythms associated with dual-chamber pacemakers. Cardiol Clin 1985;3:595–616.
196. Furman S. Comprehension of pacemaker timing cycles. In: Furman S, Hayes DL, Holmes DR Jr, eds.A Practice of Cardiac Pacing. 2nd ed. Mount Kisco, NY: Futura, 1989:115–166.
197. Barold SS, Falkoff MD, Ong LS, Heinle RA. Timing cycles of DDD pacemakers. In: Barold SS, Mugica J, eds. New Perspectives in Cardiac Pacing. Mount Kisco, NY: Futura, 1988:69–119.
198. Barold SS. Management of patients with dual chamber pulse generators: central role of the pacemaker atrial refractory period. Learning Center Highlights 1990;5:8–16.
199. Furman S. Dual chamber pacemakers: upper rate behavior. Pacing Clin Electrophysiol 1985;8:197–214.
200. Barold SS, Falkoff MD, Ong LS, Heinle RA. Upper rate response of DDD pacemakers. In: Barold SS, Mugica J, eds. New Perspectives in Cardiac Pacing. Mount Kisco, NY: Futura, 1988:121–172.
201. Hayes DL, Osborn MJ. Pacing A. Antibradycardia devices. In: Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al., eds. Cardiology: Fundamentals and Practice (Vol 1, 2nd ed.). St. Louis: Mosby-Year Book, 1991:1014–1079.
202. Hayes DL. Programmability. In: Furman S, Hayes DL, Holmes DR Jr, eds. A Practice of Cardiac Pacing. 2nd ed. Mount Kisco, NY: Futura, 1989:563–596.
203. Batey RL, Calabria DA, Shewmaker S, Sweesy M. Crosstalk and blanking periods in a dual chamber (DDD) pacemaker: a case report. Clin Prog Electrophysiol Pacing 1985;3:314–318.
204. Barold SS, Ong LS, Falkoff MD, Heinle RA. Crosstalk of self-inhibition in dual-chambered pacemakers. In: Barold SS, ed. Modern Cardiac Pacing. Mount Kisco, NY: Futura, 1985:615–623.

205. Brandt J, Fahraeus T, Schuller H. Far-field QRS complex sensing via the atrial pacemaker lead. II. Prevalence, clinical significance and possibility of intraoperative prediction in DDD pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:1540–1544.
206. Barold SS, Belott PH. Behavior of the ventricular triggering period of DDD pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 1987;10:1237–1252.
207. Chorus II Model 6234, 6244 Dual Chamber Pulse Generator Physician's Manual. Minnetonka, MN: ELA Medical, 1994.
208. Daubert C, Ritter P, Mabo P, et al. Rate modulation of the AV delay in DDD pacing. In: Santini M, Pistolese M, Alliegro A, eds. Progress in Clinical Pacing 1990. New York: Elsevier, 1990:415–430.
209. Janosik DL, Pearson AC, Buckingham TA, Labovitz AJ, Redd RM. The hemodynamic benefit of differential atrioventricular delay intervals for sensed and paced atrial events during physiologic pacing. J Am Coll Cardiol 1989;14:499–507.
210. Mehta D, Gilmour S, Ward DE, Camm AJ. Optimal atrioventricular delay at rest and during exercise in patients with dual chamber pacemakers: a non-invasive assessment by continuous wave Doppler. Br Heart J 1989;61:161–166.
211. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M.The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. J Am Coll Cardiol 1999;33:16–20.
212. Levine PA, Hayes DL, Wilkoff BL, Ohman AE. Electrocardiography of Rate-Modulated Pacemaker Rhythms. Sylmar, CA: Siemens-Pacesetter, 1990.
213. Brunner-La Rocca HP, Rickli H, Weilenmann D, Duru F, Candinas R. Importance of ventricular rate after mode switching during low intensity exercise as assessed by clinical symptoms and ventilatory gas exchange. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:32–39.
214. Levine PA, Sholder JA, Young G. Automatic mode switching, is this optimal management of atrial fibrillation? In: Santini M, ed. Proceedings of the International Symposium on Progress in Clinical Pacing 1996, Rome, Italy, December 3–6, 1996. Armonk, NY: Futura Media Services, 1997:331–338.
215. Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? Br Heart J 1990;63:157–161.
216. Van Mechelen R, Ruiter J, de Boer H, Hagemeijer F. Pacemaker electrocardiography of rate smoothing during DDD pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1985;8:684–690.
217. Meta DDDR 1250H Multiprogrammable Minute Ventilation, Rate Responsive Pulse Generator with Telemetry Physician's Manual. Englewood, CO: Telectronics Pacing Systems, 1991.
218. Lau CP, Tai YT, Fong PC, Li JP, Chung FL. Atrial arrhythmia management with sensor controlled atrial refractory period and automatic mode switching in patients with minute ventilation sensing dual chamber rate adaptive pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15:1504–1514.
219. Israel CW, Lemke B (eds.). Modern concepts of automatic mode switching. Herzschrittmacher-therapie & Elektrophysiologie 1999;10 Suppl 1:I/1–I/80.

220. Frohlig G, Helwani Z, Kusch O, Berg M, Schieffer H. Bipolar ventricular far-field signals in the atrium. Pacing Clin Electrophysiol 1999;22:1604–1613.
221. Brandt J,Worzewski W. Far-field QRS complex sensing: prevalence and timing with bipolar atrial leads. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:315–320.
222. Fitts SM, Hill MR, Mehra R, Gillis AM, for the PA Clinical Trial Investigators. High rate atrial tachyarrhythmia detections in implantable pulse generators: low incidence of false-positive detections. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:1080–1086.
223. Barold SS, Sayad D, Gallardo I. Alternating duration of ventricular paced cycles during automatic mode switching of a DDDR pacemaker. J Interv Card Electrophysiol 2002;7:185–187.
224. Israel CW. Mode-switching algorithms: programming and usefulness [German]. Herz 2001;26:2–17.
225. Gelvan D, Crystal E, Dokumaci B, Goldshmid Y, Ovsyshcher IE. Effect of modern pacing algorithms on generator longevity: a predictive analysis. Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:1796–1802.
226. Wood MA. Trials of pacing to control ventricular rate during atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2004;10 Suppl 1:63–70.
227. Hayes DL, Higano ST. DDDR pacing: Follow-up and complications. In SS Barold, J Mugica (eds.), New Perspectives in Cardiac Pacing. 2. Mount Kisco, NY: Futura,1991:473–491.
228. Hayes DL,Higano ST, Eisinger G. Electrocardiographic manifestations of a dual-chamber, rate-modulated (DDDR) pacemaker. Pacing Clin Electrophysiol 1989;12:555–562.
229. Higano ST, Hayes DL, Eisinger G. Sensor-driven rate smoothing in a DDDR pacemaker. Pacing Clin Electrophysiol 1989;12:922–929.
230. Higano ST, Hayes DL. P wave tracking above the maximum tracking rate in a DDDR pacemaker. Pacing Clin Electrophysiol 1989;12:1044–1048.
231. Daubert C, Ritter P, Mabo P, Ollitrault J, Descaves C, Gouffault J. Physiological relationship between AV interval and heart rate in healthy subjects: applications to dual chamber pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1986;9:1032–1039.
232. Hayes DL. Endless-loop tachycardia: The problem has been solved? In: Barold SS, Mugica J, eds. New Perspectives in Cardiac Pacing. Mount Kisco, NY: Futura, 1988:375–386.
233. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. J Am Soc Nephrol. 1995;5(12):2024-31.
234. McGregor E, Jardine AG, Murray LS, Dargie HJ, Rodger RS, Junor BJ, McMillan MA,Briggs JD. Pre-operative echocardiographic abnormalities and adverse outcome following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 1998;13(6):1499-505.
235. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. J Clin Endocrinol Metab. 1994;78(6):1307-11.

236. Nakao K. Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. 3 Hypertens.1992;10:1111-4. 130
237. Ogawa Y, Itoh H, Nakao K. Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family.Clin Exp Pharmacol Physiol. 1995;22(1):49-53.
238. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction.Am J Cardiol. 1996;77(10):828-31.
239. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med. 1998;339(5):321-8.
240. Hirose S, Hagiwara H, Takei Y. Comparative molecular biology of natriuretic peptide receptors.Can J Physiol Pharmacol. 2001;79(8):665-71
241. Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. Peptides. 2005;26(6):1044-59.
242. Tse MY, Watson JD, Sarda IR, Flynn TG, Pang SC. Expression of B-type natriuretic peptide in atrial natriuretic peptide gene disrupted mice. Mol Cell Biochem. 2001;219(1-2):99-105.
243. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. Basic Res Cardiol. 2004;99(2):76-82
244. Brain natriuretic peptide: role in cardiovascular and volume homeostasis. Dhingra Roongsritong C, Kurtzman NA. Semin Nephrol. 2002;22(5):423-37.
245. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. Circulation. 2002;105(20):2392-7.
246. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. CMAJ. 2006; 175(6):611-7.
247. Moe GW. B-type natriuretic peptide in heart failure. Curr Opin Cardiol. 2006;21(3):208-14.
248. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. Circulation. 2002; 106(4):416-22.
249. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure. In: Zipes: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. St. Louis, MO: W.B. Saunders Company; 2005. Ch 21.
250. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2005;46(6):el-82.

251. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord 3, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg G, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Bhalla V, Herrmann HC, Aumont MC, McCullough PA; BNP Multinational Study Investigators. Impact of age, race, and sex on the ability of B- type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study.Am Heart J. 2004;147(6):1078-84.

252. Food and Drug Administration, HHS. Final rule.Clinical chemistry and clinical toxicology devices; classification of B-type natriuretic peptide test system. Fed Regist. 2001;66(40):12733-4.

253. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair 3, Wu AH, Tate 3, Pagani F, Christenson RH, Jaffe AS; Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays.Clin Chem. 2005;51(3):486-93.

254. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. J Am Coll Cardiol. 2003;42(4):728-35.

255. Valle R, Bagolin E, Canali C, Giovinazzo P, Barro S, Aspromonte N, Carbonieri E, Milani L. The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients.Eur J Echocardiogr. 2006;7(1):40-4.

256. Mottram PM, Haluska BA, Marwick TH. Response of B-type natriuretic peptide to exercise in hypertensive patients with suspected diastolic heart failure: correlation with cardiac function, hemodynamics, and workload. 2004;148(2):365-70.

257. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M, Redfield MM, Burnett JC Jr. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure.) Card Fail. 2002;8(3):149-54.

258. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee W, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. Circulation. 1996;93(11):1963-9.

259. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. Circulation.2003;107:2786-92.

260. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Grostfeldt G, Lagerqvist B, et at. N-terminal probrain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease.J Am Coll Cardiol. 2003;42(11):1909-16.

261. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. Heart Fail Rev. 2007;12(2):91-5.

262. de Lemos JA, McGuire DK,Drazner MH B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet. 2003;362(9380):316-22.

263. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. J Hypertens. 2004;11:1597-604.

264. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnea and ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail. 2004;6(3):301-8.

265. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults.JAMA. 2005;293(13):1609-16

266. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. Clin Chem. 2004;50(1):33-50.

267. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender.) Am Coll Cardiol. 2002;40(5):976-82

268. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen A, Tung R, Januzzi JL Jr. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. Am Heart J. 2005;149(4):744-50.

269. Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. Clin Chem Lab Med. 2004;42(8):942-4. 147. Lippi G, Fortunato A, Salvagno GL, Montagnana M, Soffiati G, Guidi GC. Influence of sample matrix and storage on BNP measurement on the Bayer Advia Centaur. 3 Clin Lab Anal. 2007;21(5):293-7.

270. Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, Macrae CA. Discordant atrial natriuretic paptide and brain natriuretic pewptide levels in lone atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2005;45:82-86.

271. Wang TJ, LarsonMG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2004:350:655-663.

272. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH. N-Terminal Pro-B-Typr Natriuretic Peptide Ia a Major Predictor oft he Development of Atrial Fibrillation. Circulation 2009;120:1768-74.

273. Rossi A, Enriqez-Sarano M, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study J Am Coll Cardiol. 2000;35:1256-1262.

274. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, McCord J. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspnoic patients: an analysis from the breathing non

properly multinational study. J am Coll Cardiol. 2005;46:838-844.

275. Lau CP, Tai YT, Fong PC. Atrial arrhythmias managementwith sensor controlled atrial refractory period and automatic mode switching in patients with minute ventilation sensing dual chamber rate adaptivepacemakers. PACE 1992;16:1504-1510.

276. Wood MA, Moskovljevic P, Stambler B. Comparison of bipolaratrial electrogram amplitude in sinus rhythm, atrial fibrillation, and atrial flutter. PACE 1996;19:150-156.

277. Leung SK, Lu CP, Lam CTF. Programed atrial sensitivity: A critical determinant in atrial fibrillation detection and optimal automatic mode switching. PACE 1998;21:2214-2219.

278. Berg M, Frolig G, Schwrdt H. Reliability o fan automatic sensing algorithm. PACE 1992;15:1880-1885.

279. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–988

280. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–1833

281. Strickberger SA , Ip J , Saksena S , Curry K , Bahnson TD , Ziegler PD . Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms . *Heart Rhythm* . 2005;2:125–131

282. Israel CW , Gronefeld G , Ehrlich JR , Li Y-G , Hohnloser SH . 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

283. Page RL , Wilkinson WE , Clair WK , McCarthy EA , Pritchett EL . Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia . *Circulation* . 1994;89:224–227

284. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke (Report of the Atrial Diagnostics ancillary study of the Mode Selection Trial (MOST)) . *Circulation* . 2003;107:1614–1619

285. Wood MA , Ellenbogen KA , Puererfellner H , Padeletti L , Ziegler P . Is atrial tachyarrhythmia burden correlated with quality of life . *Pacing Clin Electrophysiol* . 2003;26:1036

286. Bhandari AK, Anderson JL, Gilbert EM, et al. Correlation of symptoms with occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation: a transtelephonic monitoring study. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Am Heart J*. 1992;124:381–386

287. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, et al. Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program (ASAP) Investigators. Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation*. 2003;107:1141–1145

288. Defaye P, Dournaux F, Mouton E. Prevalence of supraventricular arrhythmias from

the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: the AIDA study. The AIDA Multicenter Study Group. Automatic Interpretation for Diagnosis Assistance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:250–255

289. Fauchier L, Briand F, Soto FX, et al. Management of atrial tachyarrhythmias: benefits of pacemaker diagnostics. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:233–238

290. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li Y-G, Hohnloser SH. 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

291. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–1833

292. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR. Asymptomatic or „silent“ atrial fibrillation. Frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. Circulation 2003;107:1141-5.

293. Wolk R, Kulakowski P, Karczmarewitz S, Krapisnki G, Makowska E, Czpiel a. The incidence of asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation in patients treated with propranolol or propafenone. Int J Cardiol 1996;54:207-11.

294. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV. 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.

295. Infeld B, Bowser DN, Gerraty RP, Voukelatos J, Grigg L, Mitchell PJ. Cerebral microemboli in atrial fibrillation detected by transcranial Doppler ultrasonography. Cerebrovasc Dis 1996;6:339-45

296. Kumral E, Balkir K, Uzuner N, Evyapan D, Nalbantgil S. Microembolic signal detection in patients with symptomatic and asymptomatic lone atrial fibrillation. Cerebrovasc Dis 2001;12:192-6.

297. Peterson P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. Stroke 1987;18:1098-100.

298. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR. Silent cerebral infarction in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Circulation 1995;92:2178-82.

299. Savelieva I, Paquette M, Dorian P, Luderitz B, Camm AJ. Quality of life in patients with silent atrial fibrillation. Heart 2001; 85:216-7

300. Zipes DP. Atrial fibrillation: a tachycardia induced atrial cardiomiopathy. Circulation 1997;95:562-4.

301. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic apid atrial pacing. Structural, functional and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. Circulation 1995;91:1588-95.

302. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management

(AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2001;347:1825-33.

303. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. J Am Coll Cardiol 2001; 37:371.
304. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. Heart 2001; 86:284.
305. 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.
306. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006; 27:949.
307. HISS RG, LAMB LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. Circulation 1962; 25:947.
308. 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.

10

POPIS KRATICA

A = potencijal atrija
ABS = acidobazni status
AEI = interval između ventrikulske stimulacije ili spontane aktivacije do atrijskog stimulusa
ALT = alanin-aminotransferaza
AP = alkalna fosfataza
ARP = refraktorni period atrija
AST = aspartat-aminotransferaza
AV = atrioventrikularni
AVI = programirani atrioventrikulski stimulacijski interval
BDG = blok desne grane
BLG = blok lijeve grane
CPK = kreatin fosfokinaza
DA = desni atrij
DAp = proksimalni desni atrij
DV = desni ventrikul
EFLV = ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

GUK = glukoza u krvi
H = potencijal Hisova snopa
HS = elektrogram Hisova snopa
KKS = kompletna krvna slika
KS = koronarni sinus
KSd = distalni koronarni sinus
KSp = proksimalni koronarni sinus
LDH = laktat dehidrogenaza
LRL = donja granica frekvencije
ms = milisekunde
MSR = maksimalna frekvencija senzora
MTR = maksimalna frekvencija slijeđenja (engl. tracking)
MV = mitralna valvula
NS = nije signifikantno
P = spontana atrijska depolarizacija
PV = pulmonalna valvula
PVARP = postventrikulski atrijski refrakterni period
R = spontana ventrikulska depolarizacija
RRAVD = frekvenciji prilagodljivi atrioventrikulski interval
RTG = rentgen
SN = sinusni čvor
SVT = supraventrikularna tahiaritmija
TV = trikuspidna valvula
URL = gornja granica frekvencije
V = potencijal ventrikula
VA = ventrikuloatrijsko
VAI = vremenski interval između ventrikulske stimulacije ili spontane akcije do atrijskog stimulusa
VES = ventrikularne ekstrasistole
VRP = ventrikulski refrakterni period

11

POPIS PRILOGA

11.1 Popis grafikona

Grafikon 4.1.14. Prisutnost hipertenzije kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora..... 103

Grafikon 4.1.16. Zastupljenost liječenja ACE inhibitorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24i mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora 107

Grafikon 4.1.17. Zastupljenost liječenja beta blokatorima kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora 109

Grafikon 4.1.22. Kumulativna stopa ventrikulske stimulacije (AS-VP + AP-VP) kroz prva 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija 119

Grafikon 4.1.24. Distribucija bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini P vala izmjerenog na 12 kanalnom elektrokardiogramu prije implantacije. 123

Grafikon 4.1.3. Prisutnost šećerne bolesti kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulator 81

Grafikon 4.1.5. Zastupljenost liječenja ACE inhibitorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora 85

Grafikon 4.1.7. Prisutnost ehokardiografski utvrđene dijastoličke disfunkcije (II ili III stupanj) utvrđen ehokardiografski na osnovi dijastoličkog utoka kroz mitralnu valvulu. 89

Grafikon 4.1.8. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o amplitudi atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u bipolarnom načinu..... 91

Grafikon 4.2.1. Box i Whiskers plot razlike u duljini P vala između skupine s fibrilacijom i bez fibrilacije nakon 3 mjeseca: Mann-Whitney U test, P<0,001..... 126

Grafikon 4.2.2. Box i Whiskers plot razlike u razini BMP-a između skupine s fibrilacijom i bez fibrilacije nakon 3 mjeseca od implantacije elektrostimulatora: Mann-Whitney U test, P=0,031 127

Grafikon 4.2.3. Box i Whiskers plot razlike u širini P vala između skupine s fibrilacijom i bez fibrilacije nakon 24 mjeseca: Mann-Whitney U test, P=0,032 128

Grafikon 4.1.1. Prisutnost asimptomatske fibrilacije atrija nakon tri mjeseca od implantacije te razdioba prema spolu..... 77

Grafikon 4.1.10. Kumulativna stopa ventrikulske stimulacije (AS-VP + AP-VP) kroz prva tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija 95

Grafikon 4.1.11. Kumulativna stopa atrijske stimulacije kroz prve tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija.... 97

Grafikon 4.1.12. Distribucija bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini P vala izmjerenog na 12 kanalnom elektrokardiogramu prije implantacije. 99

Grafikon 4.1.13. Prisutnost asimptomatske fibrilacije atrija nakon 24 mjeseca od implantacije te razdioba prema spolu..... 101

Grafikon 4.1.15. Prisutnost šećerne bolesti kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora 105

Grafikon 4.1.18. Vrijednost ehokardiografskog parametra elekcijske frakcije lijevog ventrikula kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca..... 111

Grafikon 4.1.19. Prisutnost ehokardiografski utvrđene dijastoličke disfunkcije (II ili III stupanj) utvrđen ehokardiografski na osnovi dijastoličkog utoka kroz mitralnu valvulu i povezanost s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije 113

Grafikon 4.1.2. Prisutnost hipertenzije kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulator 79

Grafikon 4.1.20. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o amplitudi atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u bipolarnom načinu..... 115

Grafikon 4.1.21. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u unipolarnom načinu..... 117

Grafikon 4.1.23. Kumulativna stopa atrijske stimulacije kroz prva 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija.. 121

Grafikon 4.1.4. Zastupljenost liječenja ACE inhibitorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora 83

Grafikon 4.1.9. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u unipolarnom načinu..... 93

Grafikon 4.3.1. Slikovni prikaz razine atrijskog natriuretičkog peptida prvi mjesec i 24 mjeseca nakon implantacije 130

Grafikon 4.4.1. Prediktori fibrilacije u 3. mjesecu: binarna logistička regresija 132

Grafikon 4.4.2. Prediktori fibrilacije u 24. mjesecu: binarna logistička regresija 134

11.2 Popis slika

Slika 1.1.-1. Anatomija provodnog sustava 5

Slika 1.1.-3. Drastičan primjer disfunkcije sinusnog čvora s asistoličkim pauzama preko 5 sekundi 15

Slika 1.1.-5. Totalni AV blok s ventrikulskom frekvencijom ispod 40/min. 18

Slika 1.1.-9. Bolesnik s blokom llijeve grane 20

Slika 1.2.-1. širenje akcijskog potencijala srčanim mišićem..... 23

Slika 1.2.2. Krivulja odnosa snage i duljine trajanja stimulusa. 24

Slika 1.2.-3. Akcijski potencijal definiran od strane elektrostimulatora promjenom napona u jedinici vremena 27

Slika 1.2.-4. Osnovni dijelovi elektrostimulatora 36

Slika 1.2.-4. Senzor promjene torakalne impedance 39

Slika 1.3.1. Tlak u femoralnoj arteriji. Lijevo: Tijekom atrijske stimulacije; Sredina: Fiziološka stimulacija. Desno: Tijekom ventrikulske stimulacije 40

Slika 1.3.-2. Usporedba udarnog volumena termodilucijskom metodom. Lijevo-tijekom fiziološke stimulacije; Desno-tijekom ventrikulske stimulacije 41

Slika 1.3.4. Srednji tlak u plućima (PCP) za vrijeme (lijevo) fiziološke stimulacije i (desno) za vrijeme ventrikulske stimulacije..... 42

Slika 1.4.-1. Refraktorni periodi..... 48

Slika 1.4.-2. Refraktorni period i vremenski ciklus elektrostimulacije 49

Slika 1.4.-3. Atrioventrikulski interval..... 50

Slika 1.4.-5. odgovor na iznenadnu bradikardiju (engl. rate drop response) 53

Slika 1.4.-6. Maksimalna frekvencija stimulacije 55

Slika 1.5.-1. Aminokiselinska sekvenca natrijuretskih peptida (ANP 28, BNP 32 i CNP 22)..... 58

Slika 1.5.-2. Slijed stvaranja BNP..... 60

11.3 Popis tablica

Tablica 4.1.1. Prisutnost asimptomatske fibrilacije atrija nakon tri mjeseca od implantacije te razdioba prema spolu..... 76

Tablica 4.1.10. Kumulativna stopa ventrikulske stimulacije (AS-VP + AP-VP) kroz prva tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija 94

Tablica 4.1.11. Kumulativna stopa atrijske stimulacije kroz prve tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija.... 96

Tablica 4.1.12. Distribucija bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini P vala izmjerenog na 12 kanalnom elektrokardiogramu prije implantacije. 98

Tablica 4.1.13. Prisutnost asimptomatske fibrilacije atrija nakon 24 mjeseca od implantacije te razdioba prema spolu..... 100

Tablica 4.1.14. Prisutnost hipertenzije kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora..... 102

Tablica 4.1.15. Prisutnost šećerne bolesti kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora 104

Tablica 4.1.16. Zastupljenost liječenja ACE inhibitorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24i mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora 106

Tablica 4.1.17. Zastupljenost liječenja beta blokatorima kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora 108

Tablica 4.1.18. Vrijednost ehokardiografskog parametra elekcijske frakcije lijevog ventrikula kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca..... 110

Tablica 4.1.19. Prisutnost ehokardiografski utvrđene dijastoličke disfunkcije (II ili III stupanj) utvrđen ehokardiografski na osnovi dijastoličkog utoka kroz mitralnu valvulu i povezanost s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije 112

Tablica 4.1.2. Prisutnost hipertenzije kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora..... 78

Tablica 4.1.20. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o amplitudi atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u bipolarnom načinu..... 114

Tablica 4.1.21. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u unipolarnom načinu..... 116

Tablica 4.1.22. Kumulativna stopa ventrikulske stimulacije (AS-VP + AP-VP) kroz prva 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija 118

Tablica 4.1.23. Kumulativna stopa atrijske stimulacije kroz prva 24 mjeseca od implantacije elektrostimulatora ovisno prisutnosti asimptomatske fibrilacije atrija.. 120

Tablica 4.1.24. Distribucija bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija 24 mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini P vala izmjerenog na 12 kanalnom elektrokardiogramu prije implantacije. 122

Tablica 4.1.3. Prisutnost šećerne bolesti kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija nakon tri mjeseca od implantacije elektrostimulatora..... 80

Tablica 4.1.4. Zastupljenost liječenja ACE inhibitorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora..... 82

Tablica 4.1.5. Zastupljenost liječenja beta blokatorom kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora..... 84

Tablica 4.1.6. Vrijednost ehokardiografskog parametra elekcijske frakcije lijevog ventrikula kod bolesnika s asimptomatskom fibrilacijom atrija tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca..... 86

Tablica 4.1.7. Prisutnost ehokardiografski utvrđene dijastoličke disfunkcije (II ili III stupanj) utvrđen ehokardiografski na osnovi dijastoličkog utoka kroz mitralnu valvulu. 88

Tablica 4.1.8. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o amplitudi atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u bipolarnom načinu..... 90

Tablica 4.1.9. Raspodjela bolesnika s i bez asimptomatske fibrilacije atrija, tri mjeseca nakon implantacije elektrostimulatora srca ovisno o širini atrijskog električnog potencijala izmjerenog intrakardijalno u unipolarnom načinu 92

Tablica 4.2.1. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između skupina bez fibrilacija i s fibrilacijama nakon 3 mjeseca: Mann-Whitney U test 124

Tablica 4.2.2. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između skupina bez fibrilacija i s fibrilacijama nakon 24 mjeseca: Mann-Whitney U test 125

Tablica 4.3.1. Dinamika razine natriuretičkih peptida prvi mjesec nakon implantacije u usporedbi s razinom dvije godine nakon implantacije 129

Tablica 4.4.1. Prediktori fibrilacije u 3. mjesecu: binarna logistička regresija 131

Tablica 4.4.2. Prediktori fibrilacije u 24. mjesecu: binarna logistička regresija 133

12

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 6. siječnja 1978. godine u Imotskom gdje sam završio osnovnu školu i prirodoslovno-matematičku gimnaziju. 1996. godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, a diplomirao u srpnju 2002. godine. Obvezatni pripravnički staž obavio u idućih godinu dana te državni ispit položio u srpnju 2003. godine. Specijalizaciju iz interne medicine započeo sam 2003. godine u Kliničkoj bolnici "Sestre Milosrdnice", a specijalistički sam ispit položio 26. veljače 2008 .godine. Od položenog specijalističkog ispita radim kao odjelni liječnik na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Interne klinike KB Sestre milosrdnice. Područje stručnog rada mi je osim interne medicine i opće kardiologije, aritmologija srčana elektrostimulacija. Na stručnom usavršavanju iz područja elektrostimulacije srca bio sam u kardiološkim centrima u Bratislavi, Slovačka i Debrecenu, Mađarska te na šest kratkih specijaliziranih tečajeva u Lozani, Švicarska i Frankfurt, Njemačka. 2010. godine završio sam Poslijediplomski studij – Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Aktivno sam sudjelovao na nizu domaćih i međunarodnih stručnih sastanaka i kongresa (četiri održana predavanja na međunarodnim kongresima). Objavio sam dvanaest članaka u citiranim publikacijama od toga četiri citiranih u CC te šest radova u necitiranim publikacijama.