SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Margarita Brida

Interatrijsko provođenje u bolesnika s izoliranom fibrilacijom atrija

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Anton Šmalcelj, specijalist interne medicine, subspecijalist kardiologije.

ZAHVALE

Zahvaljujem se svojem mentoru prof. dr. sc. Antonu Šmalcelju na pomoći oko planiranja istraživanje te provođenja njegovog dijela kao i pomoći oko pisanja konačne disertacije.

Također se zahvaljujem prof. dr.sc. Vladimiru Trkulji na radu na statističkoj analizi podataka kao i brojnim korisnim savjetima.

Naposljetku hvala svima koji su na bilo koji način pridonjeli nastajanju ove disertacije.

Rad posvećujem svojoj obitelji.

POPIS KRATICA

FA	fibrilacija atrija
LA	lijevi atrij
LV	lijevi ventrikl (klijetka)
CI	interval pouzdanosti (engl. Confidence Interval)
OR	omjer izgleda (engl. odds ratio)
EKG	elektrokardiogram
IAB	interatrijski blok
EMT	elektromehaničko vrijeme kondukcije (eng. atrial electromechanical conduction time)

POPIS SLIKA

SLIKA 1 Funkcionalni re-entry..... 9

SLIKA 2 Multipli re-entry valovi..... 10

SLIKA 3 Fokalni mehanizam FA..... 11

SLIKA 4 Parcijalni i uznapredovali IAB..... 18

SLIKA 5 Stupnjevanje IAB-a..... 19

SLIKA 6 Dvogrba morfologija P-vala tipična za parcijalni IAB…….. 20

SLIKA 7 Bifazična morfologija P-vala tipična za uznapredovali IAB……. 21

SLIKA 8 Vrijeme elektromehaničke kondukcije (EMT)..... 23

SLIKA 9 «Podešene» vrijednosti trajanja P-vala i razlike u zdravih i bolesnika s paroksizmalnom ili perzistentnom izoliranom FA..... 37

SLIKA 10 Odnos pojedinih svojstava P-vala i vjerojatnosti da se radi o izoliranoj FA..... 40

SLIKA 11 Odnos pojedinih parametara EMT i vjerojatnosti da se radi o izoliranoj FA..... 43

SLIKA 12 Odnos rastućih vrijednosti EMT-L i vjerojatnosti da se radi o izoliranoj FA za ljude s morfološki urednim i morfološki promjenjenim P-valom 46

SLIKA 13 Površine ispod ROC krivulja za EMT-L kao dijagnostički test za izoliranu FA ovisno o izgledu P-vala..... 47

POPIS TABLICA

TABLICA 1 Svojstva ispitanika..... 32

TABLICA 2 Vrijednosti elektrokardiografskih i ultrazvučnih pokazatelja interatrijskog provođenja u ispitanika..... 34

TABLICA 3 Svojstva bolesnika s izoliranom FA..... 35

TABLICA 4 Nezavisna združenost izolirane FA s karakteristikama interatrijskog bloka..... 38

TABLICA 5 «Podešene» razlike u EMT između zdravih te bolesnika s paroksizmalnom ili perzistentnom izoliranom FA..... 41

TABLICA 6 Multivarijantna analiza zavisne varijable izolirane FA..... 44

TABLICA 7 Procijena vjerojatnosti da se radi o izoliranoj FA..... 45

TABLICA 8 «Podešene» promjene u trajanju EMT za produljenje P-vala za 1 ms odnosno uz morfološke promjene P-vala..... 48

TABLICA 9 Nezavisna združenost nalaska IAB-a i perzistentne forme FA..... 49

SADRŽAJ

1. UVOD…… 1

1.1. Epidemiologija…….. 4

1.2. Prirodni tijek bolesti i poslijedice bolesti……... 4

1.3. Definicija i dijagnoza FA……. 6

1.4. Izolirana FA……. 6

1.5. Mehanizam nastanka FA..... 7

1.6. Intraatrijsko i interatrijsko provođenje..... 12

1.7. Usporenje brzine interatrijskog provođenja i interatrijski blok provođenja..... 14

1.8. Vrijeme elektromehaničke kondukcije atrija..... 22

1.9. Elektrofiziološka ispitivanja..... 24

2. HIPOTEZA..... 25

3. CILJ ISTRAŽIVANJA..... 26

4. ISPITANICI I METODE..... 27

4.1. Ispitanici..... 27

4.1.1. Bolesnici..... 27

4.1.2. Kontrolna skupina..... 28

4.2. Metode..... 28

4.2.1. Elektrokardiografija..... 28

4.2.2. Transtorakalni ultrazvuk srca..... 29

4.2.3. Statistička obrada podataka..... 30

5. REZULTATI..... 32

5.1. Karakteristike bolesnika..... 35

5.2. Elektrokardiografske karakteristike P-vala..... 36

5.3.Ultrazvučne karakteristike..... 41

5.4. Kombinacija između elektrokardiografskih i ultrazvučnih karakteristika provođenja..... 44

5.5. Odnos između svojstava P-vala i EMT..... 47

5.6. Odnos između nalaska bloka interatrijskog provođenja i perzistentne forme FA..... 48

6. RASPRAVA..... 50

7. ZAKLJUČAK..... 59

8. SAŽETAK..... 60

9. SUMMARY..... 61

10. LITERATURA..... 63

11. ŽIVOTOPIS..... 73

12. PRILOZI..... 74

1.UVOD

Fibrilacija atrija (FA) je najčešća postojana aritmija u kliničkoj praksi i najčešća aritmija koja dovodi do hospitalizacije. Radi se o supraventrikularnoj tahiaritmiji koja je karakterizirana nekoordiniranom atrijskom aktivacijom i posljedičnom deterioracijom mehaničke funkcije atrija.[1] Elektrokardiografski se bilježi izostanak P valova koji su zamijenjeni brzim oscilacijama ili fibrilatornim valovima koji variraju u amplitudi, morfologiji i trajanju. Ventrikulski odgovor je iregularan i često brz, međutim ovisi o očuvanosti atrioventrikulske kondukcije, tj. provođenja, nazočnosti akcesornih putova provođenja, kao i tonusu simpatičkog i parasimpatičkog utjecaja.[2]

Od fibrilacije atrija obolijeva 1-2% opće populacije što je gotovo 90000 ljudi u Republici Hrvatskoj, a za očekivati je da će se prevalencija FA udvostručiti tijekom sljedećih 50 godina, usporedno sa starenjem populacije.[3] Cijeloživotni rizik obolijevanja od FA je 25% u ljudi koji su doživjeli 40 godina.[4] FA se može javiti kao posljedica reverzibilnih uzroka poput akutnog alkoholnog unosa, stanja nakon kardiokirurškog zahvata, perikarditisa, miokarditisa, plućne embolije ili metaboličkih poremećaja kao što su hipertireoidizam ili feokromocitom. Međutim, većina bolesnika u podlozi ima kardiovaskularnu ili drugu kroniču bolest. Najčešći čimbenici rizika, bolesti i stanja, povezana sa fibrilacijom atrija su arterijska hipertenzija, ishemijska bolesti srca, valvularne srčane bolesti, zatajivanje srca, kardiomiopatije, kongenitalne srčane greške, poremećaj rada štitnjače, šećerna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, debljina te starenje. [5,6] Stoga je FA često električna manifestacija srčane bolesti u podlozi.

Nasuprot tome, postoji i tzv. «izolirana» (eng. lone) fibrilacija atrija koja tipično pogađa mlade i srednovječne odrasle kod kojih su isključene kardiopulmonalne bolesti uključujući i hipertenziju temeljem kliničkih i ehokardiografskih metoda.[7]

Klinički FA se dijeli u nekoliko podvrsta: novootkrivena, paroksizmalna, persistentna, dugovječna perzistentna i permanentna fibrilacija atrija. Novootkrivena FA je prva prezentacija aritmije u bolesnika, bez obzira na njezinu duljinu trajanja i simptome. Paroksizmalna fibrilacija predstavlja rekurentnu epizodu koja se spontano prekida obično već unutar 48 sati, a maksimalno unutar 7 dana. Perzistentna, sukladno navedenom, predstavlja FA u trajanju duljem od 7 dana, dok dugovječna perzistentna traje dulje od godinu dana. Permanentna fibrilacija atrija je ona u kojoj je FA prihvaćena kao osnovni ritam. [5]

FA je udružena s povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom te predstavlja preventabilni čimbenik razvoja tromboembolijskih incidenata. Dokazano je povezana sa peterostruko većim rizikom nastanka moždanog udara te trostruko većim rizikom od kongestivnog zatajivanja srca. Također, ishemijski moždani udar povezan s FA ima teže posljedice i na žalost češće recidive. Posljedično, mortalitet od moždanog udara povezanog sa FA je udvostručen, a bitno je i za naglasiti da se troškovi liječenja drastično povećavaju. [8]

Upravo zbog navednih rizika okosnicu terapije FA čine upravo lijekovi koji sprječavaju nastanak tromba. Do nedavno, jedini oralni antikoagulantni lijekovi na raspolaganju bili su antagonisti vitamina K (VKA), npr. lijek varfarin, koji iako učinkovit u spriječavanju stvaranja ugruška i prevenciji tromboembolizma ima mnoštvo ograničenja.[9] Danas su na raspolaganju i tzv. novi oralni antikoagulantni lijekovi (NOAC) kao alternativa terapiji dozi prilagođenog VKA.[10] S druge strane, dokazi o efektivnom spriječavanju moždanog udara s aspirinom u FA su vrlo slabi. Aspirin je i

potencijalno štetan s obzirom da njegov rizik od velikih krvarenja ili intrakranijalnog krvarenja nije bitno različit od oralnih antikoagulantnih lijekova (OAC), a učinkovitost je drastično manja. [11–13] Nema dokaza o smanjenju ukupne ili kardiovaskularne smrtnosti sa aspirinom ili antitrombocitnim lijekovima u FA populaciji. Monoterapiju aspirinom, danas se smatra, potrebno je ograničiti samo na one bolesnike koji odbijaju bilo kakav drugo oblik terapije spriječavanja nastanka ugruška.

Slijedeći bitan dio terapije čine lijekovi za kontrolu ritma odnosno frekvencije. Inicijalno zbrinjavanje nakon početka FA uvijek treba uključivati odgovarajuću profilaksu nastanka ugruška, ali i kontrolu frekvencije klijetke. Ukoliko je cilj obnova i održavanje sinusnog ritma, lijekovi za kontrolu frekvencije trebali bi se nastaviti tijekom inicijalnog praćenja, osim ako kontinuirani sinusni ritam nije prisutan. Cilj je adekvatna kontrola frekvencije klijetke ukoliko dolazi do ponovne pojave, rekurencije FA. Vjerojatnost održavanja sinusnog ritma veća je u početnom stadiju pojave FA. [5]

Uz lijekove koji spriječavaju nastanak ugruška i lijekove za kontrolu ritma i frekvencije, sve je više zastupljena i tzv. uzvodna terapija liječenja FA (eng. upstream therapy) koja se bazira na sprječavanju negativnog remodeliranja miokarda. [14–17] Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), blokatori angiotenzinskih receptora (ARBs), antagonisti aldosterona, statini i omega-3 polinezasićene masne kiseline (PUFAs) obično se nazivaju uzvodnom terapijom u FA.

Uz farmakološko zbrinjavanje bolesnika danas se prati učinkovitost zbrinjava FA na polju elektrofiziologije ablacijom, zatim perkutanim zatvaranjem aurikule lijevog atrija te i kiruškom ablacijom u bolesnika koji imaju indikaciju za takav vid liječenja.[5]

Zaključno, zbog svog golemog kliničkog značaja i još uvijek nedostatka zadovoljavajućeg liječenja FA je predmet aktivnih kliničkih i istraživačkih napora.

1.1. Epidemiologija

Broj bolesnika sa fibrilacijom atrija u kontinuiranom je porastu. Taj porast se prvenstveno povezuje sa starenjem populacije i napretkom u dijagnosticiranju bolesnika sa FA. [18,19] FA može biti prisutna i bez razvoja kliničke slike tzv. tiha FA (eng. silent FA) te tako ostati nedijagnosticirana. Također mnogi bolesnici sa FA neće nikada biti hospitalizirani. Zbog toga se smatra da je stvarna prevalencija FA u općoj populaciji blizu čak 2%. [3,20–25] Prevalencija FA se povećava sa dobi. Nadalje, muškarci imaju 1,5 puta veći rizik za razvoj FA u usporedbi sa ženama. [22] Za pojedince europskog podrijetla, životni rizik za razvoj FA nakon 40 godina starosti je 26% za muškarace i 23% za žene. [26] Incidencija FA poslijednja je dva desetljeća u porastu od 13%. [5] Predviđa se da će se učestalost FA udvostručiti do 2050 godine.

1.2. Prirodni tijek bolesti i posljedice bolesti

Fibrilacija atrija je progresivna bolest koja se početno prezentira kratkim, rijetkim epizodama koje tijekom godina postaju sve učestalije. Tijekom vremena, mnogi bolesnici će razviti dugovječnu formu dok će samo malo dio bolesnika bez rizičnih čimbenika ostati sa paroksizmalnom FA tijekom više desetljeća (2-3% AF bolesnika).[27] FA je povezana sa povećanim rizikom mortaliteta i morbiditeta uslijed moždanog udara i drugih tromboembolijskih događaja, zatajivanja srca, intolerancijom fizičkog napora, smanjenom kvalitetom života i disfunkcijom lijeve klijetke. [28–30]

Smrtnost u bolesnika sa FA je udvostručena neovisno o drugim prediktorima. Samo se antikoagulantna terapija pokazala učinkovitom u redukciji smrtnosti u bolesnika sa FA. [20,28,31] Zbog izostanka normalne kontrakcije atrija dolazi do usporenog protoka krvi kroz lijevi atrij (LA) te stvaranja trombogene sredine. Najčešće mjesto stvaranja tromba u FA je aurikula LA. Jednom kada nastane tromb u LA postoji mogućnost njegove mobilizacije i prelaska iz LA u lijevu klijetku te u aortu s izazivanjem tromboembolijskih komplikacija. [32] Svaki peti moždani udar povezan je sa FA u podlozi, a potrebno je uzeti u obzir i tzv. kriptogene moždane udare koji također jednim dijelom mogu pripadati nedijagnosticiranoj FA.[20,33,34] Također čini se da je rizik od moždanog udara sličan i u bolesnika sa paroksizmalnom formom FA kao i u onih s dugotrajnijim formama FA.[35] Smatra se da postoji i poveznica FA sa smanjenjem kognitivne funkcije, uključujući i vaskularnu demenciju uslijed malih, asimptomatskih embolija. [33] Danas postoje različite sheme procjene rizika od moždanog udara koje se temelje na poznatim rizičnim čimbenicima. Iako su takve sheme korisne u inicijalnoj, brzoj orjentaciji procjene rizika od moždanog udara u svakodnevnoj kliničkoj praksi, većina shema rigidno kategorizira rizik kao visok, umjeren i nizak te imaju relativno skromnu prediktivnu vrijednost za moždani udar.[36] Aktualne europske smjerenice naglašavaju bitnost rizika kao kontinuuma, umjesto njegove kategorizacije, i potiču detaljniji pristup u procjeni individualnog rizika.

Bolesnici s FA predstavljaju trećinu bolesnika hospitaliziranih radi poremećaja srčanog ritma. Također, kao posljedica neregularne, često brze frekvencije rada klijetke i gubitka atrijske kontrakcije te povećanog tlaka punjenja u zadnjem dijelu dijastole nerijetko dolazi i do disfunkcije lijeve klijetke. Zaključno, jasno je da je kvaliteta života i tolerancija fizičkog napora smanjena u bolesnika sa FA u odnosu na opću populaciju. [30]

1.3. Definicija i dijagnoza fibrilacije atrija

Klinički simptomi kao sto su palpitacija i intolerancija fizičkog napora trebaju pobuditi sumnju na FA. 12-kanalni elektrokardiogram (EKG) preporučuje se kao prvi korak za postavljanje dijagnoze. FA je definirana kao srčana aritmija, supraventrikularna tahiaritmija s nekoordiniranom atrijskom aktivacijom i poslijedično nedjelotvornom atrijskom kontrakcijom. EKG obilježja uključuju «apsolutno» nepravilne RR intervale, nepostojanje P valova i iregularnu atrijsku aktivnost. [5,26,37]

1.4. Izolirana fibrilacija atrija

Izolirana fibrilacija atrija definirana je kao FA koja se javlja u bolesnika mlađih od 60 godina bez poznate srčane bolesti u podlozi. [5] Molekularne osnove FA nisu poznate. Dijagnoza izolirane FA postavlja se temeljem isključivanja poznatih kardiovaskularnih i drugih bolesti povezanih sa nastankom FA. [38,39] Izolirana FA ima povoljniju prognozu u odnosu na FA u čijoj je podlozi strukturna bolesti srca te nizak kumulativni rizik za razvoj moždanog udara, koji se procjenjuje na 1,3% tijekom 15 godina. Vjerojatnost moždanog udara u mladih bolesnika s izoliranom FA povećava se sa starenjem i razvojem hipertenzije, naglašavajući važnost opetovanih procjena rizičnih čimbenika za moždani udar tijekom vremena.[5] Poslijednje europske smjernice upravo stavljaju naglasak na identifikaciju takozvanih istinski niskorizičnih bolesnika, tj. mladih i srednovječnih bolesnika sa izoliranom FA kojima nije neophodna antitrombocitna tj. antikoagulantna terapija, dok je antikoagulantnu terapiju potrebno razmotriti u svakog bolesnika sa jednim ili više čimbenika rizika za moždani udar.[27]

Danas ima sve više dokaza koji pokazuju da izolirana FA predstavlja prilično heterogenu skupinu bolesnika, s vrlo promjenjivim pojedinim profilima rizika zbog moguće prisutnosti različitih subkliničkih faktora rizika tj. finih promjena na staničnom ili molekularnom nivou. U bolesnika sa izoliranom FA dokumentirane su upalne i fibrozne promjene [40–43] te promjene u atrijskoj elektrofiziologiji [44] kao što su abnormalnosti provođenja i disfunkcija sinusnog čvora. [45] Također dokazano je da uz tradicionalne kardiovaskularne rizike postoje i drugi čimbenici koji također mogu biti povezani sa patogenezom aritmije kao što je pretilost, opstruktivna apneja za vrijeme spavanja, konzumacija alkohola, sportovi izdržljivosti, nasljedna komponenta i upala. [46–50] Iz tih razloga, postojanje istinski izolirane FA se u poslijednje vrijeme dovodi u pitanje. Danas se smatra da je njezina prevalencija, istinski izolirane FA, oko 2-3% [7,27,51] od ukupnog broja bolesnika sa FA.

1.5. Mehanizam nastanka FA

Mehanizmi koji dovode do nastanka i održavanja fibrilacije atrija do sada nisu u potpunosti razjašnjeni te danas postoje 3 glavne struje objašnjenja, hipoteza multiplih valova, reentry aktivnost i fokalni mehanizam. [37] Ovi mehanizmi ne moraju biti međusobno isključivi te mogu postojati u istog bolesnika. Da bi FA započela potreban je okidač, triger, dok je za njeno održavanje potreban supstrat.

Hipoteza multiplih valova

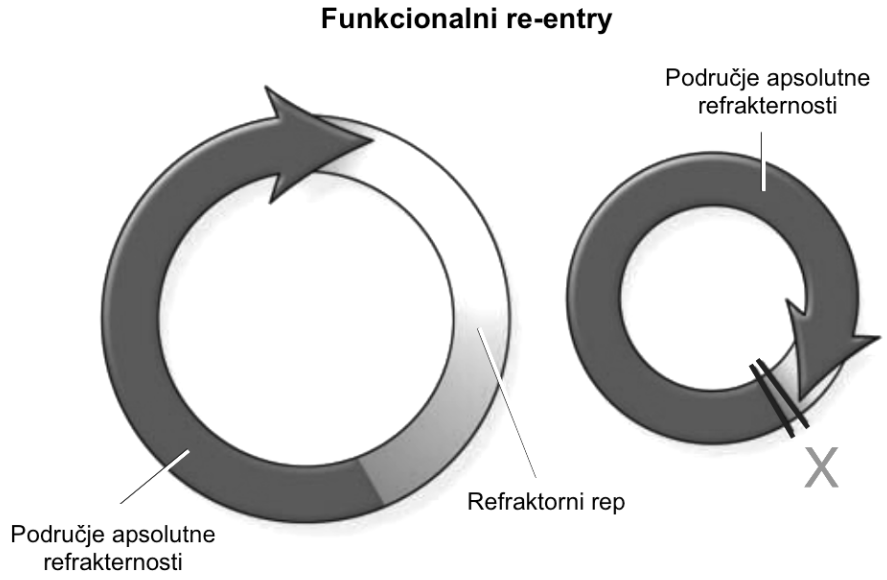
Hipotezu multiplih valova zasnovao je dr. Moe i njegovi suradnici još 1964 godine te kasnije eksperimentalno podržao dr. Allessi 1985 godine. Zasniva se na postojanju multiplih valova funkcionalnog reentry-a. Reentry predstavlja poremećaj propagacije

impulsa koji nastaje kada impuls opetovano putuje oko abnormalnog kruga. Reentry zahtjeva odgovarajući vremenski poticaj (triger) koji je u mogućnosti pronaći svoj put (supstrat) u krug gdje depolarizirajući val nikada neće susresti refraktorno tkivo. [52–54] Stabilnost se zasniva na postojanju kritičnog broja valova (eng.wavelets) koji putuju kroz atrij, spajaju se ili dijele i tako stvaraju nove valove koji dalje potiču fibrilaciju. [55] Duljina reentry strujnog vala definirana je kao umnožak refrakternog perioda i brzine provođenja. Poremećaj interatrijskog provođenja i/ili smanjenje refrakternog perioda rezultira kraćim valnim duljinama i manjom duljinom valova te dopušta postojanje većeg broja, multiplih valova unutar tkiva atrija i na taj način promovira FA. [56] Broj multiplih valova koji mogu koegzistirati unutar atrija je određen valnom duljinom impulsa i masom atrijskog tkiva (površinom atrija). [57]

Model reentry kruga sugerira da funkcionalni reentry krugovi prirodno zauzimaju najmanji mogući krug ili valnu duljinu. Tijekom određene brzine provođenja duljina kruga biti će najkraće vrijeme potrebno da se refrakterno tkivo oporavi. Duljina reentry vala ne može biti manja od valne duljine, jer će val naići na još uvijek refraktorno tkivo i ugasiti će se tzv. «zagristi vlastiti rep» (eng. bite its own tail) (Slika 1 i 2). Jednom kada postoji FA ona dalje uzroke skraćenje refraktornog perioda i na taj način potiče vlastito održavanje (eng. FA begets FA). [58]

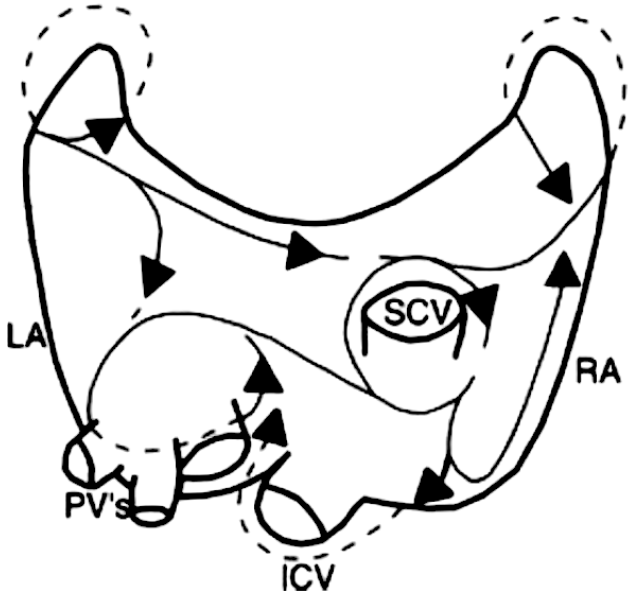
Nadalje FA uzrokuje remodeliranje atrija, a to uključuje električne, kontraktilne i strukturne promjene atrija.[59,60] U električnom remodeliranju uslijed značajnog ulaska Ca u miocite dolazi do adaptivnog mehanizma i smanjenja ekspresije Ca kanala na površini stanica. Ove promjene u konačnici dovode do smjanjenog ulaz Ca u stanicu što smanjuje trajanje akcijskog potencija i refrakternog perioda, te su stanice ranije spremne za ponovnu reaktivaciju. Dakle, adaptivni mehanizam koji odgovara na intracelularno opterećenje Ca u FA u konačnici dovodi do skraćenja atrijskog

refrakternog perioda i promiče funkcionalni re-entry i perpetuiranje FA. Također FA može pogodovati atrijskoj dilataciji uslijed gubitka kontraktilnosti i povećane popustivosti.



SLIKA 1. Funkcionalni re-entry.

Duljina reentry strujnog vala = brzina provođenja x refrakterni period. Ukoliko valna fronta prebrzo putuje ili je njegov refraktorni period predugačak, njezin vodeći kraj će «ugristi vlastiti rep» i ugasiti se. Time je određena najmanja moguća veličina kruga. Prilagođeno prema: Veenhuyzen GD, Simpson CS, Abdollah H. Atrial fibrillation. CMAJ 2004; 171: 755–60.



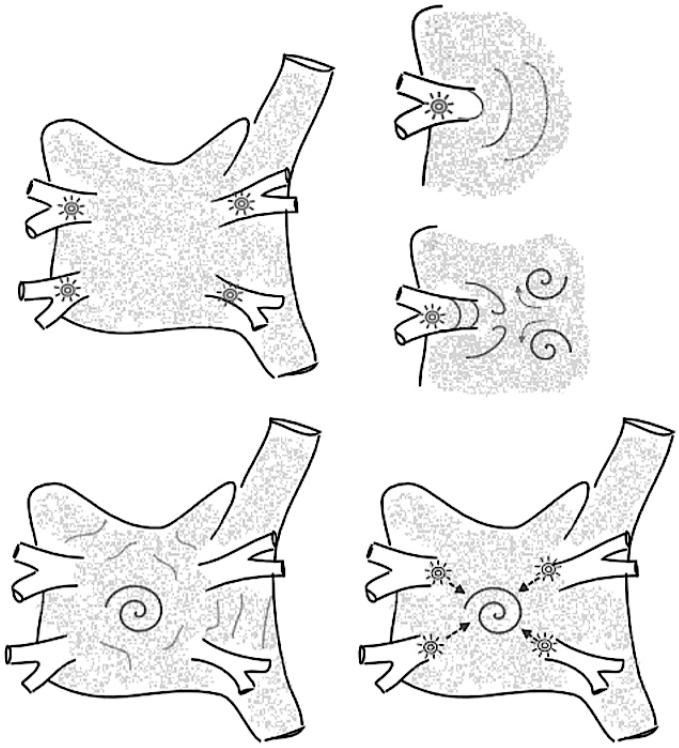
SLIKA 2. Multipli re-entry valovi.

Valovi nasumično aktiviraju tkivo koje je prethodno aktivirano od strane istog ili drugoga valića. Putovi provođenja variraju. Prilagođeno prema: Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. Circulation 1994; 89: 1665–80.[61]

Fokalni mehanizam

Fokalni mehanizam fibrilacije atrija temelji se na opservacijama dr. Haissaguerre i njegovih suradnika iz 1994 godine kako je FA često trigerirana iz žarišnog izvora koji je moguće eliminirati ablacijom.[5,62] U stanične fokalne mehanizme spadaju «okidačka» aktivnost i «re-entry». Plućne vene tj. mišićni rukavci plućnih vena [63] identificirani su kao najčešći izvor brzo izbijajućih atrijskih impulsa (Slika 3). [64,65] U bolesnika sa FA plućne vene pokazuju kraći refraktorni period, smanjeno provođenje i značajnu heterogenost provođenja u odnosu na druge dijelove atrija te tako mogu

biti izvor, triger okidačke aktivnosti, ali i promovirati reentry, supstrat za održavanje FA. [66–69]



SLIKA 3. Fokalni mehanizam.

Shematski prikaz koji ilustrira načina na koji fokalni trigeri dovode do inicijacije reentry rotora. Eventualno, remodeliranje atrija dovodi do dodatnih fokalnih žarišta i perpertuira reentry. Prilagođeno prema: Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a re. Heart Rhythm 2012; 9: 632–96.e21.

Obje glavne teorije mehanizma FA mogu objasniti poznate EKG značajke. Na elektrokardiogramu kao što je ranije objašnjeno FA je karakterizirana kaotičnim

atrijskim valovima. Moguće je zamisliti kako multipli valovi funkcionalnog re-entry-a koji kruže u atriju mogu proizvesti takvu sliku. Isto tako, vrlo brzo fokalno izbijanje uz nepravilno provođenje od izvora također može proizvesti sličnu sliku.

Kada je srčana bolest ili druga kronična bolest prisutna do nastanka aritmije prvenstveno dolazi zbog strukturnih promjena u atrijima kao što su dilatacija atrija i nastanak fibroznih promjena te one predstavljaju aritmogeni supstrat. Nasuprot tome, izolirana FA je vjerojatnije povezana sa elektrofiziološkim promjenama, okidačem u strukturno normalnim atrijima. To bi objašnjavalo zašto bolesnici sa istinski izoliranom FA imaju nizak rizik od moždanog udara, te najčešće paroksizmalni oblik koji rjeđe napreduje u perzistentni i permanentni oblik.[70]

Doprinos ovih mehanizama još uvijek ne razjašnjava u cijelosti nastanka FA u bolesnika sa ili bez strukturne bolesti srca. Danas se sve više smatra da fokalni mehanizam i hipoteza multiplih valova nisu međusobno isključive, dapače, da se vjerojatno nadopunjuju i postoje u istoga bolesnika. Jedinstvena teorija uključuje fokalnu, žarišnu tahikardiju koja nastaje prvenstveno u području plućnih vena te promovira remodeliranje atrija i time stvara supstrat za multiple valove reentry-a. Iz različitih studija proizlazi da je poremećaj brzine provođenja prisutno u oba koncepta.

1.6. Intraatrijsko i interatrijsko provođenje

Za razliku od klijetki u kojima nalazimo specijalizirane Purkinjeove stanice koje služe kao mreža brzog provođenja impulsa i jasno se razlikuju od drugih stanica miokarda, u atrijima provođenje nije povezano sa specifičnim provodnim stanicama i stanice koje provode impuls ne razlikuju se u morfologiji od ostalog atrijskog tkiva. Njihova arhitektonska organizacija u kontinuirane snopove paralelnih vlakana omogućava im

brže, a time i povlašteno svojstvo provođenja.[71] Putovi provođenja unutar atrija nazivaju se internodalni putevi, dok se putevi provođenje između desnog i lijevog atrija nazivaju interatrijski putevi.

Internodalni putevi

Internodalni putevi usmjereni su prema interatrijskom septumu i organizirani su u tri snopića: prednji, medijalni i stražnji.

Prednji i medijalni snopić smješteni su anteriorno u odnosu na fosu ovalis. Polazeći od sinusnog čvora ispred lumena vene kave superior, oni čine krug oko vene kave i dolaze do septuma gdje se spajaju u jedan snopić prije ulaska u gornji dio AV čvora. Stražnji snopić koji odgovara cristi terminalis, odvaja se od kraja posteriornog dijela sinusnog čvora te je usmjeren vertikalno prema dolje formirajući posteriorni rub interatrijskog septuma i završava u posteriornom dijelu AV čvora. [72]

Ova tri povlaštena puta provođenja kroz atrij, kao što je ranije pripomenuto, ne pripadaju posebnim specifičnim provodnim stanicama i ne razlikuju se od drugog septalnog tkiva atrija. Upravo njihova organizacijska svojstva u paralelna vlakna omogućuje im brzo provođenje i time prioritet u provođenju.

Interatrijski putevi

Tijekom sinusnog ritma najzastupljenije je provođenje impulsa iz desnog u lijevi atrij preko Bachmannova snopa.[73,74] Bachmannov snop ima privilegiranu situaciju radi blizine sinusnog čvora i njegove povezanosti s anteriornim internodalnim snopićem te preko vrha atrija povezuje desni i lijevi atrij.[75] On predstavlja prioritetni put provođenja impulsa koji je zastupljen u 2/3 slučajeva te se smatra «autocestom» brze interatrijske aktivacije. [76,77] Interatrijsko provođenje Bachmanovim snopom može biti također blokirano, analogno bloku provođenja koji nalazimo u Purkinjeovoj

intraventrikulskoj mreži. [78] Drugi rjeđi putevi provođenja impulsa iz desnog u lijevi atrij su u području fose ovalis, u području koronarnog sinusa i posteriorno u blizini desnih plućnih vena. [79,80]

P-val na standardnom EKG-u predstavlja atrijsku depolarizaciju. Odgovarajući put širenja atrijskog impulsa, njegovo provođenje u lijevi atrij te eventualni poremećaj njegovog provođenja između desnog i lijevog atrija može se identificirati, očitati iz P-vala u standardnom 12-kanalnom elektrokardiogramu.[81,82]

1.7. Usporenje brzine interatrijskog provođenja i interatrijski blok provođenja

Interatrijski blok (IAB) je prvi puta eksperimentalno opisan još 1916 godine.[73] Za razliku od drugih elektrokardiografskih abnormalnosti IAB je slabo percipiran i zanemaren u svakodnevnoj kliničkoj praksi unatoč njegovoj visokoj prevalenciji u populaciji. [83–87]

Interatrijski blok je definiran kao produljeno vrijeme kondukcije tj. provođenja, između desnog i lijevog atrija zbog usporenja ili bloka provođenja impulsa, najčešće, ali ne i isključivo, kroz Bachmanov snop, što rezultira u produljenju P vala na elektrokardiogramu. [88]

Iako je poznato da se učestalost IAB povećava s dobi [89–91], patogeneza IAB-a nije do sada razjašnjenja. IAB se pokazao kao učestali nalaz i rizični čimbenik u brojnim patološkim entitetima kardiovaskularnog sustava, kao što je uvećanje lijevog atrija,[92] povećana učestalost supraventrikulskih aritmija i fibrilacije atrija [93–99], sistemska embolija [100], ishemija miokarda i poremećaj elektromehaničke funkcije lijevog atrija. [85] Također IAB predstavlja rizični čimbenik za razvoj fibrilacije atrija u bolesnika sa teškim zatajivanjem srca i sa resinkronizacijskom terapijom kao i u bolesnika nakon

kavotrikuspidalne ablacije istmusa uslijed undulacije atrija. [101,102] Također duljina P-vala pokazala se kao nezavisni čimbenik povezan s kardiovaskularnim i drugim mortalitetom. [103]

Nekoliko studija identificiralo je korelaciju interatrijalnog bloka i reentry atrijskih aritmija, osobito FA .[104–106] U novonastalim FA učestalost interatrijalnog bloka, prema pojedinim istraživačima [104] iznosila je u općoj bolničkoj populaciji i do 52%, za razliku od 18% učestalosti u kontrolnoj skupini koja je zadržala sinus ritam tijekom trajanja prospektivne studije. Štoviše, rizik razvoja aritmije atrija je bio proporcionalno viši u pacijenata s kompletnim interatrijalnim blokom.[106] Konačno, nazočnost interatrijalnog bloka smatra se čimbenikom rizika pretvorbe paroksizmalne u perzistentnu i kroničnu formu FA. [105]

Prisustvo interatrijalnog bloka stvara aritmogeni supstrat za reentry, koji je jedan od mehanizama razvoja atrijalnih aritmija, osobito FA.[107] Kao što je ranije napomenuto, vjerojatnost da će okidač pokrenuti samoodržavajuću reentry aritmiju zahtijeva aritmogeni atrijski supstrat te ovisi o duljini reentry strujnog vala koji je definiran kao umnožak lokalnog (atrijalnog) efektivnog refrakternog perioda i brzine provođenja [108]. Poremećaj interatrijskog provođenja rezultira kraćim valnim duljinama pa se prema tome i broj koegzistirajućih strujnih valova u predmijevanom atrijskom prostoru povećava.

Također, interatrijski blok provođenja čini se da igra ulogu i u današnje vrijeme široko zastupljenom konceptu fokalne etiologije fibrilacije atrija. Studija koja se bavila mjerenjem duljine P vala i morfologijom istog u pacijenata u kojih je napravljena uspješna izolacija plućnih vena (PV) pokazala je značajno skraćenje i promjenu morfologije P vala nakon uspješne izolacije PV u odnosu na skupinu bolesnika u

kojih je došlo do povratka FA tijekom 16-mjesečnog praćenja nakon ablacije. U tih bolesnika nije uočena nikakva redukcija u trajanju P vala. [109]

Iz različitih studija proizlazi da je usporenje brzine provođenja prisutno u oba koncepta. Endokardijalne elektrofiziološke studije tijekom sinus ritma u pacijenata s paroksizmalnom FA su ponavljano pokazale kako su upravo poremećaji interatrijalne kondukcije zaslužni za indukciju i održavanje ove aritmije.[104,110]

Budući da su promjene interatrijalne kondukcije opisane i prije početka kliničke FA [104] njegovo postojanje se ne može isključivo pripisati atrijalnom remodeliranju kao posljedica fibrilacije. U poslijednjih nekoliko godina IAB se izdiferencirao kao posebni entitet, iako najčešće prisutan kod uvećanog atrija, nalazi se i neovisno o veličini atrija tj. u bolesnika sa normalno velikim atrijima. [111] Slično toj opservaciji, istraživanje na dvije grupe bolesnika koji su imali komparabilne veličine LA pokazala je da grupa sa IAB ima tromiji, usporeniji i slabije kontraktilan lijevi atrij čime se IAB može smatrati i potencijalnim markerom elektromehaničke disfunkcije lijevog atrija i rizikom za nastanak FA[112,113].

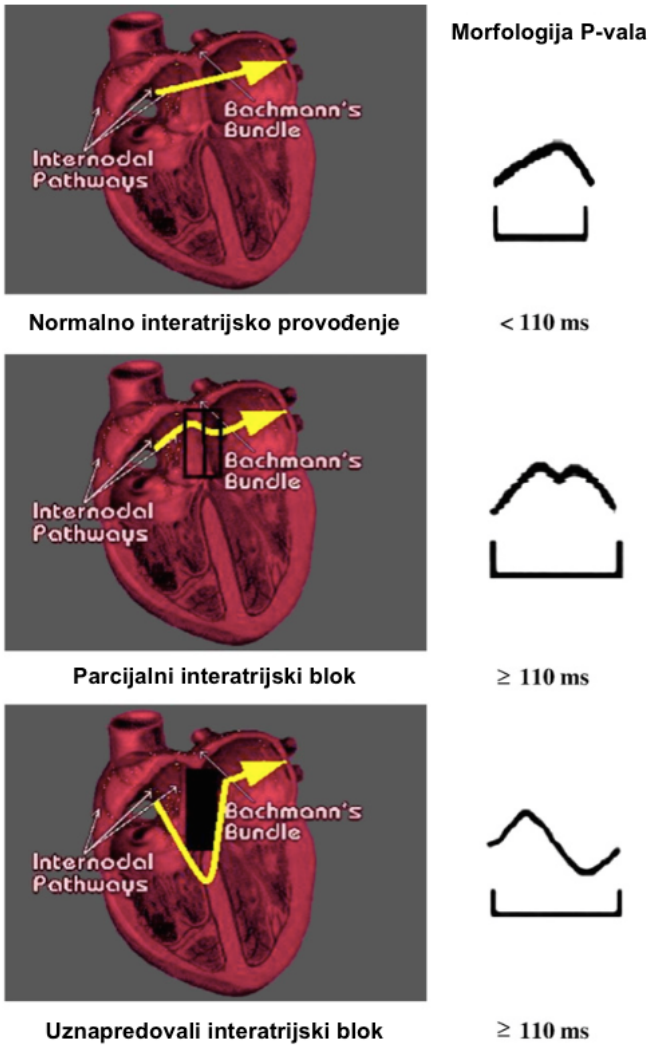
Općenito, duljina P vala je prihvaćena kao najpouzdaniji neinvazivni pokazatelj atrijskog provođenja te je njegovo produljenje povezano s pojavom fibrilacije atrija. [114] Budući da bilo koji odvod EKG-a može imati najdulji P val, evaluacija svih odvoda 12-kanalnog EKG-a je nužna kako bi se odredio najdulji P val [85], što je često zanemareno u kliničkim istraživanjima[115]. Normalno trajanje P-vala iznosi manje od 110 ms i predstavlja normalno vrijeme tranzicije impulsa generiranog u sinusnom čvoru i provedenog preko desnog u lijevi atrij.[116]

Interatrijski blok se definira kao produljeno interatrijsko vrijeme provođenja i manifestira se u 12 kanalnom EKG-u sa P-valom jednakim ili duljim od 110 ms. Do

IAB-a dolazi radi usporenog ili blokiranog provođenja impulsa prvenstveno preko Bachmannova snopa [88].

Kod parcijalnog IAB-a vrijeme kondukcije je usporeno, međutim još uvijek koristi najčešći put provođenja, a manifestira se sa širokim i često dvogrbim P-valom.[85]

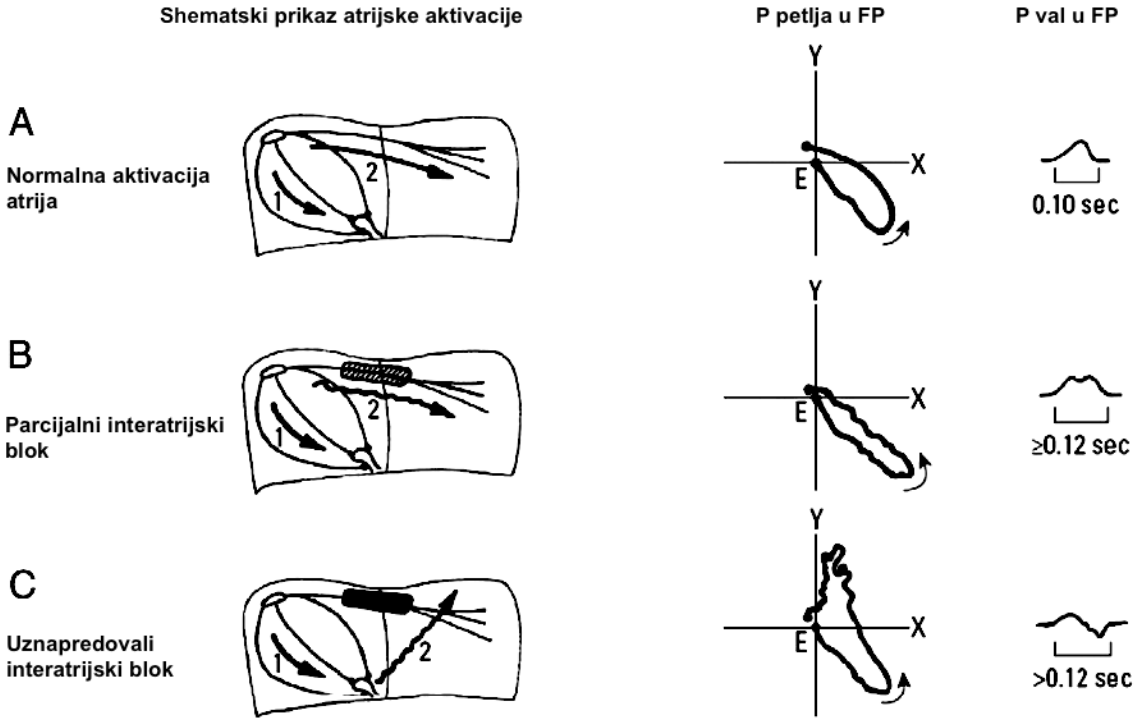
Kod uznapredovalog IAB-a (eng.advance) provođenje je u potpunosti blokirano najčešćim Bachmanovim snopom te sinusni impuls ne može prijeći u lijevi atrij uobičajenom rutom već kranio-kaudalnim smjerom aktivira lijevi atrij. Drugim riječima, impuls se spušta po desnom atriju u ortogonalnom smjeru prema AV čvoru nakon čega u obrnutom smjeru, prema superiorno, retrogradno aktivira lijevi atrij. [117] Uznapredovali IAB se manifestira produljenim P-valom na 120 ms ili više te uslijed retrogradnog aktiviranja lijevog atrija i bifazičnom morfologijom u inferiornom odvodima (Slika 4). [106]



SLIKA 4. Parcijalni i uznapredovali IAB.

Gornja slika, normalna interatrijska kondukcija, impuls generiran u sinusnom čvoru prelazi iz RA u LA. Normalna duljina P-vala pri tome iznosi manje od 110 milisekundi (ms). Srednja slika, kod parcijalnog IAB-a, impuls još uvijek prelazi iz RA u LA kao i kod normalne kondukcije, ali usporeno (P val iznosi dulje od 110 ms). Doljnja slika, kod uznapredovalog IAB-a, u potpunosti je blokiran impuls noramalnim putevima provođenja, te se spušta unutar RA prema AV čvoru, nakon čega u retrogradom smjeru aktivira LA što se uočava na EKG-u kao bifazičan (+,-) P val u inferiornim odvodima. Prilagođeno prema: Kitkungvan D, Spodick DH. Interatrial block: is it time for more attention? *J Electrocardiol* 2009. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2009.07.016. [118]

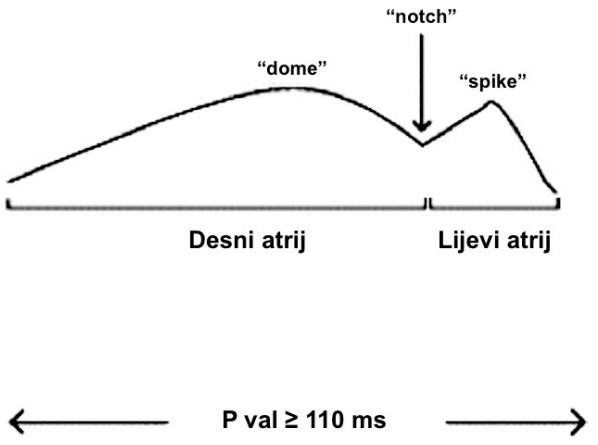
Kako bi se povećala specifičnost mjerenja i praktičnost u svakodnevnoj kliničkoj praksi (eng. bedside assesment) istraživači su u recentnom periodu počeli upotrebljavati duljinu P-vala veću ili jednaku od 120 ms kao definiciju IAB, što predstavlja 3 mm na standardnom EKG-u.[119,120] Prevalencija IAB ostala je usporediva sa prijašnjim studijama gdje je granična vrijednost iznosila 110 ms.[84,85,120,121] Tako se prema dogovoru istraživača IAB može također podjeliti na prvi , drugi i treći stupanj ili parcijalni i uznapredovali. Parcijalni je sinonim za blok prvog stupnja, dok uznapredovali blok odgovara drugom i trećem stupnju. [111] Drugi stupanj označava promjenjivu P-morfologiju, takozvani prijelazni stupanj dok u trećem stupnju imamo fiksni blok provođenja (Slika 5).



SLIKA 5. Dijagram atrijskog provođenja u normalnim okolnostim (a), prvi stupanj IAB (b) i treći stupanj bloka sa retrogradnom aktivacijom lijevog atrija (c). Prilagođeno prema: Bayés De Luna A, Platonov P, Cosio FG, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. J Electrocardiol 2012; 45: 445–51.

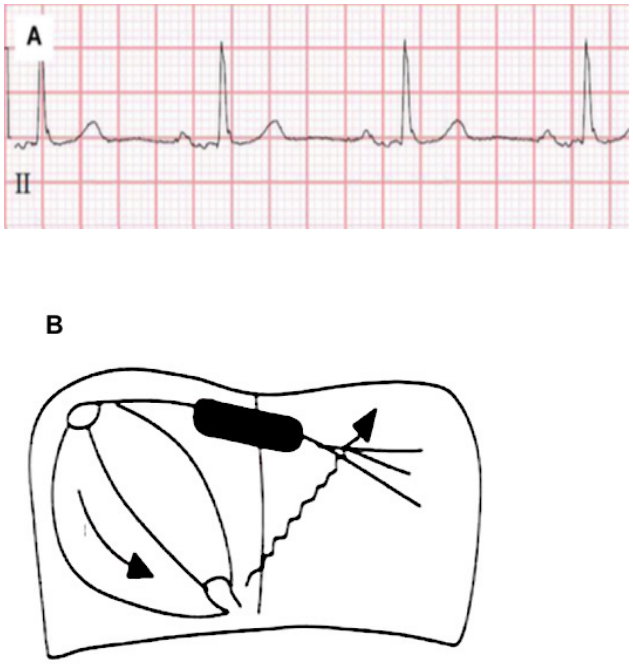
U izostanku signifikantnog produljenja P vala, što je zamjetno u pacijenata bez strukturne bolesti srca, morfologija P vala postaje važan izvor informacija glede propagacije atrijalne aktivacije te je studija koja je uključivala pacijente sa izoliranom FA zabilježila signifikantne razlike morfologije, a bez značajnog produljenja P vala u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom. [122,123]

Razlikujemo nekoliko morfoloških izmjena P-vala koji se povezuju sa promjenjenom intraatrijskom kondukcijom.[124] Dvogrbi izgled P- vala sa udubinom između učestalo se nalazi kod parcijalnog IAB-a, prvi dio P-vala predstavlja komponentu RA (eng. dome), udubljenje (eng. notch) predstavlja usporeno provođenje između atrija i drugi dio P-vala (eng.spike) predstavlja komponentu LA (Slika 6). [125] Nadalje, morfologija P-vala u V1 odvodu kod parcijalnog IAB često ima negativan ili bifazičan izgled (eng.P-terminal force). Negativna faza je rijetko vidljiva ukoliko nije povezana sa uvećanjem LA. [100,126]



SLIKA 6. Shematski prikaz dvogrbe morfologije P-vala učestalo vidljive kod parcijalnog IAB-a. Prilagođeno prema: Ariyarajah V, Apiyasawat S, Puri P, Spodick DH. Specific electrocardiographic markers of P-wave morphology in interatrial block. J Electrocardiol 2006; 39: 380–4.

Kod uznapredovalog bloka električni impuls je usmjeren u kranio-kaudalnom smjeru, uslijed fiksnog bloka normalnog puta provođenja, što se odražava na morfologiju P-vala sa bifazičnim izgledom u inferiornom odvodima (II, III, aVF) (Slika 7). Pri tome negativna terminalna sila u V1 odvodu je obično izraženija nego kod parcijalnog bloka.



SLIKA 7. (A) Tipičan primjer uznapredovalog IAB-a sa bifazičnom morfologijom P-vala u inferiornim odvodima i duljinom preko 120 ms. (B) Shematski prikaz atrijske aktivacije sa blokom provođenja u gornjem i srednjem dijelu interatrijskog septuma i retrogradnom aktivacijom LA preko mišićnih ogranaka u blizini koronarnog sinusa. Prilagođeno prema: Baranchuk A, Conde D, Enriquez A, de Luna AB. P-wave duration or P-wave morphology? Interatrial block: seeking for the Holy Grail to predict AF recurrence. Ann Noninvasive Electrocardiol 2014; 19: 406–8. [127]

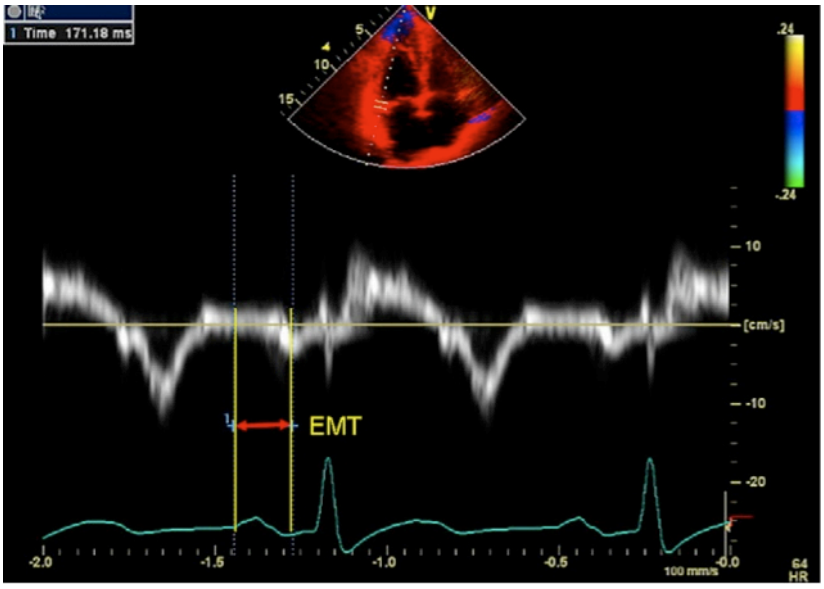
1.8. Vrijeme elektromehaničke kondukcije atrija

Pored mjerenja duljine i morfologije P vala, studija Parka i sur. prikazala je kliničku vrijednost mjerenja vremena elektromehaničke kondukcije atrija (EMT, engl. atrial electromechanical conduction time) transtorakalnom tkivnom Doppler ehokardiografijom kao valjanog pokazatelja atrijske kondukcije.[92] Vremenski interval od početka P vala na EKG-u do vrha kasnog dijastoličkog vala (a' val) definira se kao EMT. U usporedbi s kontrolama sa sinus ritmom, EMT je signifikantno produljen u pacijenata s dugotrajnom perzistentnom FA, a pokazao se i kao nezavisan prediktor održanja sinusnog ritma tijekom šestomjesečnog perioda praćenja nakon elektrokardioverzije. Iako trajanje P vala nije bilo značajno različito između pacijenata kod kojih je fibrilacija rekurirala u usporedbi s pacijentima koji su održali sinus ritam, EMT prikazan s lateralnog mitralnog anulusa je bio značajno produljen u pacijenata s rekurencijom. Nadalje druga istraživanja koja su ultrazvučno mjerila atrijski elektromehanički interval u bolesnika sa paroksizmalnom FA uz prisutne različite čimbenike rizika pokazala su da je EMT signifikantno produljen u odnosu na kontrolnu skupina. Također u određenog broja bolesnika učinjen je uz transtorakalni i transezofagusni ultrazvuk srca sa mjerenjem brzine protoka kroz aurikulu lijeve klijetke te je nađena obrnuto proporcionalna povezanost između duljine elektromehaničkog intervala i brzine protoka iz aurikule lijeve klijetke. Bolesnici s duljim intervalom imali su niže brzine protoka kroz aurikulu.[128] Veliko prospektivno istraživanje s preko 350 bolesnika u kojih je preoperativno učinjen ultrazvuk srca, a kasnije učinjena i kardio-kiruška operacija koronarnih premosnica pratila je bolesnike te zabilježila one koji su postoperativno razvili FA. Bolesnici sa postoperativnom aritmijom imali su slijedeće UZV promjene: nižu sistoličku funkciju, povećane volumene LA, produljen elektromehanički interval i reducirane maksimalne brzine A-

vala u transmitralnom protoku u odnosu na populaciju koja je ostala u sinusnom ritmu. EMT bio je najbolji nezavisni indikator pojave FA. [129]

EMT pokazuje vrlo dobru korelaciju s ukupnim vremenom atrijske kondukcije mjerenim pomoćnu tzv. uprosječenog signala EKG-a (eng. Signal-averaged SA-ECG)[130]. Međutim, nedostatak standardizacije ograničava njegovo rutinsko korištenje u kliničkoj praksi. Preliminarne studije sugeriraju da evaluacija atrijske funkcije pomoću ove ehokardiografske tehnike može imati značajne kliničke implikacije u predviđanju razvoja simptoma ili rizika od aritmije u različitim uvijetima. Opseg reverzibilnosti atrijskog remodeliranja nakon primjenjene različite terapije također bi se mogao pratiti ovom metodom.

Dodatna istraživanja su potrebna kako bi se ispitao značaj ove jednostavne i visoko reproducibilne metode atrijalne kondukcije kao prognostičkog pokazatelja u ostalim podtipovima FA, pa tako i izolirane forme.



SLIKA 8. Vrijeme elektromehaničke kondukcije mjereno pomoću tkivnog doplera. Prilagođeno prema: Park S-M, Kim Y-H, Choi J-I, Pak H-N, Kim Y-H, Shim W-J. Left Atrial Electromechanical Conduction Time Can Predict Six-Month Maintenance of Sinus Rhythm After Electrical Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation by Doppler Tissue Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 309–14.

1.9. Elektrofiziološka ispitivanja

U sinusnom ritmu atrijsko provođenje može se procijeniti i invazivnim dijagnostičkim metodama, mjereći vrijeme provođenja između dvije ili više elektroda.[131–133] Tipično, intraatrijsko vrijeme provođenja unutar desnog atrija se mjeri od početka P-vala, ili intrakardijalnog signala snimljenog u gornjem dijelu DA, do početka atrijske depolarizacije u području Hisova snopa. Normalne vrijednosti iznose između 30 i 60 ms. Interatrijsko vrijeme provođenja mjeri se od početka P vala ili depolarizacije gornjeg desnog atrija do početka depolarizacije lijevog atrija snimljenog na razini distalnog koronarnog sinusa. Normalne vrijednosti iznose između 60 i 85 ms. Ezofagusna elektroda može snimiti depolarizaciju lijevog atrija i time vrijeme interatrijskog provođenja, vrijednosti dobro koreliraju sa vrijednostima dobivenim sa elektrodom u distalnom dijelu koronarnog sinusa.[131] Takva mjerenja naime, daju grubu procijenu intraatrijskog i interatrijskog provođenja iz razloga što interatrijsko vrijeme provođenje reflektira totalnu atrijsku aktivaciju, a ne samo provođenje između različitih interatrijskih konekcija per se. S druge strane, sustav elektroanatomskog mapiranja ili mapiranje kompleksnim sustavom multiplih elektroda može procjeniti regionalnu atrijsku provodljivost u detalje. Takva ispitivanja nisu izvediva u rutinskoj kliničkoj praksi. [134–137]

2. HIPOTEZA

Poremećaj interatrijskog provođenja je patološki supstrat u bolesnika s izoliranom atrijskom fibrilacijom i može se potvrditi neinvazivnim i visoko reproducibilnim dijagnostičkim metodama.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Opći cilj istraživanja je istražiti zastupljenost poremećaja interatrijalne kondukcije u pacijenata s izoliranom (paroksizmalnom i perzistentnom) fibrilacijom atrija u odnosu na kontrolnu skupinu.

Specifični ciljevi su ispitati korelaciju duljine i morfologije P vala s vremenom elektromehaničke kondukcije atrija u pacijenata s izoliranom fibrilacijom atrija te analizirati utjecaj interatrijalnog bloka provođenja na pojavu perzistentne forme fibrilacije atrija.

4. ISPITANICI i METODE

Istraživanje je provedeno u cijelosti na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

4.1. Ispitanici

U ovoj studiji sudjelovalo je 83 bolesnika s izoliranom FA i 80 zdravih ispitanika koji su odgovarali prema spolu i dobi i služili kao kontrola. Svi ispitanici (bolesnici i kontrole) bili su odrasli (stariji od 18 godina), bijele rase i porijekom iz Republike Hrvatske. U istraživanje su uključeni redom, kako su se pojavljivali u stacionaru ili ambulanti Klinike od 2012 do veljače 2015 godine. Istraživanje se u cijelosti provelo u Klinici za srce i krvne žile, KBC Zagreb.

U svih ispitanika učinjen je 12-kanalni elektrokardiogram te transtorakalna ehokardiografija. U bolesnika s fibrilacijom atrija, ispitivanje se provelo tijekom sinusnog ritma odnosno najmanje 7 dana nakon uspješne kardioverzije u bolesnika s perzistentnim tipom.

Svim ispitanicima dano je usmeno i pismeno objašnjene istraživanja. Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak. Istraživanje je odobreno od etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb i etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

4.1.1. Bolesnici

Glavni kriterij uključivanja u skupinu bolesnika s izoliranom FA bila je elektrokardiografski dokumentirana epizoda FA, bez poznatih etioloških čimbenika za FA (tj. bez znakova arterijske hipertenzije, srčanog popuštanja, bolesti srčanih zalistaka, kardiomiopatije, kongenitalne srčane greške, koronarne bolesti, bolesti štitnjače, pretilosti, šećerne bolesti, kronične opstruktivne bolesti pluća, apneje u

spavanju i kronične bolesti bubrega).[7,60] Svi bolesnici s izoliranom FA podvrgnuti su neinvazivnoj kardiološkoj evaluaciji, uključujući ehokardiografiju. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s permanentnom fibrilacijom atrija, pušači te korisnici alkohola i droga. Bolesnicima je učinjen elektrokardiogram i transtorakalni UZV srca nakon što je prošlo minimalno 7 dana od uspostave sinusnog ritma kako bi se izbjegao utjecaj električnog remodeliranja. [138,139]

4.1.2. Kontrolna skupina

Kontrolnu su skupinu činili zdravi zaposlenici KBC-a Zagreb podvrgnuti sistematskom pregledu, kao i drugi zdravi korisnici usluga KBC-a Zagreb sa zdravim srcima i normalnim elektrokardiogramom i ehokardiogramom. Liječničkim pregledom nije nađenom znakova ili anamnestičkih podataka bolesti.

4.2. Metode

Visina ispitanika mjerena je Harpenderovim stadiometrom, a masa digitalnom vagom. Indeks tjelesne mase (BMI) izračunat je kao kvocijent mase u kilogramima i kvadrata visine u metrima. Krvni tlak mjeren je sfingomanometrom.

4.2.1. Elektrokardiografija

Elektrokardiografija je rutinska neinvazivna metoda koja se koristi kao zlatni standard za detekciju poremećaja srčanog ritma pa tako i fibrilacije atrija (nedostatak P valova, brze oscilacije izoelektrične linije varijabilne amplitude i morfologije uz nepravilan odgovor ventrikula). Kod svih ispitanika učinjen je standardni elektrokardiogram sa tri standardna, tri pojačana unipolarna i šest prekordijalnih odvoda (MAC 5500, General Electric Company, New York, SAD). Uvijet za postavljanje dijagnoze izolirane

fibrilacije atrija je nalaz valova fibrilacije u odsustvu P valova te nepravilni odgovor ventrikula. Nakon postavljanja dijagnoze, mjerenja su se provela tijekom trajanja sinus ritma. Maksimalno trajanje P vala izmjereno je mjerenjem najduljeg vala na standardnom 12-kanalnim elektrokardiogramom čija vrijednost je uprosječena kroz ≥5 konsekutivnih depolarizacija. Široki (>120 ms) i bifazični (+,-) P val u inferiornim odvodima (II, III, aVF) kategoriziran je kao kompletni (uznapredovali) interatrijalni blok. Parcijalni interatrijalni blok zabilježen je kada je trajanje P vala ≥110 ms uz eventualnu pojavu dvogrbih P valova. Dakle, zabilježila se duljina i morfologija P-vala. Voltaža P-vala je relativno niska, te su promjene manje izražene i eksplicitne u usporedbi s onima kod QRS kompleksa te je kod P-vala teže utvrditi različite karakteristične promjene. Upravo zato da bi se smanjila mogućnost pogreške, standardizacija EKG uređaja postavljena je na 50 mm/s i 2 mV/cm,a duljina P vala mjerila se manualno, kaliperom uz povećanje od 10 puta (lupom). [140]

4.2.2. Transtorakalni ultrazvuk srca

Ehokardiografija je najčešće upotrebljavana i sigurna metoda za detekciju strukturnih i funkcionalnih poremećaja srca. Komercijalno dostupan ehokardiografski sustav (GE Vivid 7, General Electric Company, New York, SAD) upotrebljen je radi konvencionalne, transtorakalne, dvodimenzionalne (2D) Doppler ehokardiografije. Standardni M-mode, 2D UZV i Doppler ehokardiografija učinjeni su u svih ispitanika kako bi se isključile bolesti srca i srčanih struktura te ispitale dimenzije kaviteta kao i funkcije valvula i miokarda. Standardni ehokardiografski protokol koji uključuje parasternalnu, apikalnu, subkostalnu i suprasternalnu projekciju je učinjen u svakog ispitanika. Smjernice Britanskog društva za ehokardiografiju smatrane su referentnim vrijednostima izmjerenih dimenzija i varijabli (http://www.bsecho.org). Tkivna Doppler ehokardiografija upotrebljena je za mjerenje vremena atrijske elektromehaničke

kondukcije (EMT) prema predloženoj metodologiji [92]. U apikalnom 4-komornom prikazu uzorak ispitivanja vrijednosti 5 mm pulsnog Dopplera postavljen je na razine septalnog mitralnog anulusa, lateralnog mitralnog anulusa i trikuspidnog anulusa. Vremenski interval od početka P vala na EKG-u do vrha kasnog dijastoličkog vala (a' val), definiran kao EMT, izmjeren je sa septalnog mitralnog anulusa, lateralnog mitralnog anulusa i trikuspidnog anulusa (EMT-S, EMT-L, EMT-T). Svi ehokardiografski parametri izmjereni su tri puta te potom uprosječeni.

4.2.3. Statistička obrada podataka

Podaci za bolesnike s izoliranom AF i kontrolne ispitanike sažeti su metodama deskriptivne statistike. S obzirom na opservacijsku prirodu studije, univarijatne («nepodešene») razlike između dvije skupine nisu određene, budući da nisu informativne. Za procjenu nezavisne združenosti («podešene» razlike), kontinuirane zavisne varijable analizirane su generalnom linearnom modelu, a razlike između skupina iskazane su kao razlika „podešenih" aritmetičkih srednjih vrijednosti. Binarne zavisne varijable (npr. „blok provođenja, da/ne"; „morfološki promijenjen P-val, da/ne") analizirane su u generaliziranom linearnom modelu (binarni logit), a razlike između skupina iskazane su kao „podešeni" omjeri šansi (*odds ratios*, ORs). Sve procijenjene razlike iskazane su 95% granicama pouzdanosti. Podaci su analizirani računalnim programom SAS for Windows 9.3 (SAS Inc., Cary, NC).

Broj ispitanika u skupini bolesnika s izoliranom AF i skupini kontrola određen je s ciljem da usporedba proporcija (koje za određenu snagu testa zahtijevaju veći broj individualnih opažanja nego razlike kontinuiranih varijabli) ima 80% snage detektirati kao statistički značajnu na razini alfa=0.05 razliku između dvije skupine od 15% do 20% u zastupljenosti bloka interatrijskog provođenja. Uz stopu od 5%, 10%, 15%, 20% ili 25% u zdravih kontrola, uzorak od po 80 ispitanika u svakoj skupini ima 80%

snage detektirati kao različitu proporciju od 18%, 26%, 34%, 40% ili 45% u skupini oboljelih (tj. razlike od 13% do 20%). Za bilo koju veću razliku, uzorak omogućuje >80% snage.

5. REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 163 ispitanika, 83 bolesnika sa izoliranom (paroksizmalnom i perzistentnom) fibrilacijom atrija i 80 zdravih kontrola. Tijekom istraživanja ispitanici su bili u stabilnom sinusnom ritmu i s krvnim tlakom normalnih vrijednosti.

Kao što je vidljivo iz tablice 1. nije bilo značajnih razlika između skupine sa izoliranom FA i kontrolne skupine prema kliničkim parametrima i uobičajenim ehokardiografskim parametrima, što je bila i namjera ovoga istraživanja i ujedno pokazatelj kvalitete kontrolne skupine.

U skupini bolesnika sa izoliranom FA bilo je 53% (44) muškaraca i 47% (39) žena. Prosječna životna dob ispitanika iznosila je 49 godina (23-60).

TABLICA 1. Svojstva ispitanika. Podaci su broj (%) ili medijan (minimum-maksimum).

	Izolirana FA (n=83)	Kontrole (n=80)
Udio muških	44 (53.0)	40 (50.0)
Dob (godine)	49 (23-60)	48 (24-60)
BMI (kg/m^2)	23.8 (19.8-25.9)	23.9 (19.9-26.0)
SBP (mmHg)	125 (110-139)	125 (110-139)
DBP (mmHg)	80 (68-88)	80 (68-88)
HR (bpm)	72 (51-110)	73 (51-110)
LVEF (%)	63.0 (55-70)	63.5 (55-75)
LVIDd (cm)	5.1 (4.7-5.6)	5.1 (4.7-5.6)
LA dijametar (cm)	3.9 (3.2-4.2)	3.6 (3.2-4.2)
>4.0 u M, ili > 3.8 u Ž	31 (37.4)	23 (28.8)
LA površina (cm^2)	18.8 (14.9-24.6)	18.8 (16.9-22.3)
>20 cm^2	18 (21.7)	13 (16.3)
LA volumen (mL)	48 (33-60)	47 (33-60)
>58 u M, ili >52 u Ž	10 (12.1)	8 (10.0)

E/e'	6.9 (4.0-10.8)	6.4 (3.6-10.9)
Normalan (<8)	52 (62.7)	58 (72.5)
8-15	31 (37.3)	22 (27.5)

Legenda tablice 1: BMI (eng. body mass index) indeks tjelesne mase; SBP (eng. systolic blood pressure) sistolički krvni tlak; DBP (eng. diastolic blood pressure) dijastolički krvni tlak; HR (eng. heart rate) srčana frekvencija; LVEF (eng. left ventricular ejection fraction) ejekcijska frakcija lijeve klijetke; LVIDd (eng. left ventricle internal dimension in diastole) dijametar lijeve klijetke; LA lijevi atrij, E/e' omjer brzine transmitralnog ranog dijastoličkog protoka (E) i tkivne brzine mjerene preko septalnog mitralnog anulusa (e').

Razlike između bolesnika s izoliranom FA i između zdravih ispitanika uočene su kod mjerenja duljine i morfologije P-vala na 12 kanalnom EKG-u i vremena elektromehaničke kondukcije (EMT) na transtorakalnom ultrazvuku srca. Navedene vrijednosti bile su numerički više u bolesnika s izoliranom FA nego u kontrolama (Tablica 2).

Trajanje P-vala bila je značajno dulje u bolesnika sa izoliranom FA u odnosu na kontrolu. U bolesnika sa izoliranom FA srednja vrijednost duljine P-val iznosila je 115 ms (85-140), dok je u kontrolnoj skupini duljina P-vala bila 98.5 ms (77-124).

Interatrijski blok, neovisno da li se radilo o parcijalnom ili kompletnom, zabilježio se u 67.5% (56) bolesnika s izoliranom FA u odnosu na kontrolnu skupinu gdje je iznosio 25% (20).

Nadalje, izgled P-vala, neovisno o njegovoj duljini, u bolesnika s izoliranom FA pokazao je morfološke promjene u čak 86.8% bolesnika (72) dok su iste promjene bile zastupljene u svega 13.8% (11) kontrola. Morfologija dvogrbog P-val zabilježena je u 53% bolesnika sa izoliranom FA, bifazičan P-val uočen je u 33.7% bolesnika sa

izoliranom FA, a tek 13,3 % bolesnika sa izoliranom FA nisu pokazali nikakvih promjena u izgledu P-vala.

Vrijeme elektromehaničke kondukcije (EMT) mjereno sa sva tri područja anulusa, trikuspidalni anulus (EMT-T), septalni (EMT-S) i lateralni (EMT-L) mitralni anulus, pokazalo se produljeno u bolesnika sa izoliranom FA u odnosu na zdravu kontrolu. Najznačajnija razlika uočena je mjerenjem EMT-L te je prosječno EMT-L u zdravoj, kontrolnoj skupini iznosilo je 99 ms (80-120) , dok je u bolesnika sa izoliranom FA bilo produljeno i iznosilo je 129 ms (98-160).

TABLICA 2. Vrijednosti elektrokardiografskih i ehokardiografskih pokazatelja interatrijskog provođenja bolesnika s izoliranom FA i kontrola. Vrijednosti su medijani (minimum-maksimum) i brojevi (%).

	Izolirana FA (n=83)	Kontrole (n=80)
P-val (ms)	115 (85-140)	98.5 (77-124)
Blok interarterijskog provođenja	56 (67.5)	20 (25.0)
Parcijalni	28 (33.7)	13 (16.3)
Uznapredovali	28 (33.7)	7 (8.8)
Morfološki izmijenjen P-val	72 (86.8)	11 (13.8)
Bifazičan	28 (33.7)	6 (7.5)
Dvogrbi	44 (53.0)	5 (6.3)
EMT-T (ms)	115 (89-141)	104.5 (87-121)
EMT-S (ms)	118 (89-146)	97 (77-118)
EMT-L (ms)	129 (98-160)	99 (80-120)

Legenda tablice 2: EMT (eng. atrial electromechanical conduction time) - elektromehaničko vrijeme kondukcije; EMT-T elektromehaničko vrijeme kondukcije izmjereno sa trikuspidalnog anulusa, EMT-S elektromehaničko vrijeme kondukcije mjereno na septumu, EMT-L elektromehaničko vrijeme kondukcije mjereno sa lateralnog mitralnog anulusa.

5.1. Karakteristike bolesnika

U skupini bolesnika sa izoliranom FA paroksizmalna forma zabilježena je kada je epizoda fibrilacije spontano terminirala unutar manje od 7 dana. Također epizoda FA koja je trajala dva dana ili kraće (<48h) i u tom periodu prekinuta elektokonverzijom ili farmakološki također se klasificirala kao paroksizmalni oblik. Perzistentna FA je prema definiciji ona koja je trajala dulje od 7 dana, te ukoliko se elektrokonverzija ili farmakološka konverzija primjenila nakon dva dana (>48h), ali unutar manje od 7 dana također se klasificirala kao perzistentan oblik. [37]

U skupini bolesnika 71.1% (59) bolovao je od paroksizmalnog oblika i 28.9% (24) od perzistentnog oblika FA. Konverzija fibrilacije atrija u sinusni ritam postignuta je spontano (6%), farmakološki (48,2%) ili elektrokonverzijom (45.8%). Zabilježena je terapija za kontrolu frekvencije i kontrolu ritma u svakog pojedinog bolesnika.

TABLICA 3. Svojstva bolesnika s izoliranom FA. Podaci su brojevi (%) (n=83).

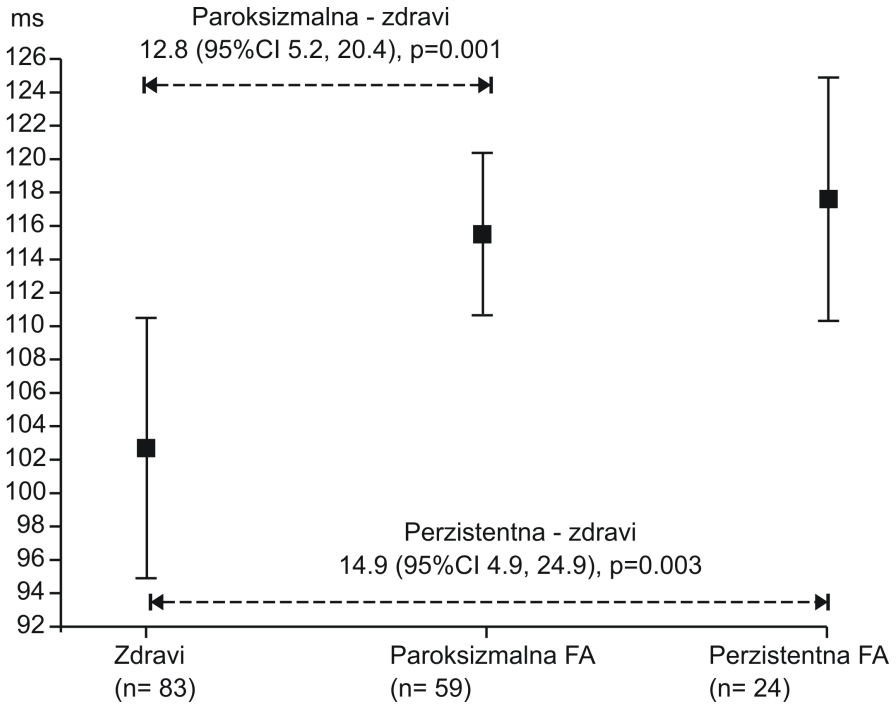
Paroksizmalna / perzistentna	59 (71.1) / 24 (28.9)
Konverzija spontana / farmakološka /elektrokonverzija	5 (6.0) / 40 (48.2) /38 (45.8)
Terapija: ništa/kontrola frekvencije /kontrola ritma/oboje	17 (20.5)/47 (56.6) / 4 (4.8) / 15 (18.1)
Lijekovi	
Ništa	17 (20.5)

Bisoprolol sam	42 (50.6)
Nebivolol sam	4 (4.8)
Karvedilol sam	1 (1.2)
Propafenon sam	4 (4.8)
Bisoprolol + amiodaron	11 (13.3)
Bisoprolol + propafenon	2 (2.4)
Nebivolol + amiodaron	1 (1.2)
Nebivolol + propafenon	1 (1.2)

5.2. Elektrokardiografske karakteristike P-vala

Trajanje P-vala

Razlika između bolesnika s FA i kontrolne skupine procijenjena je uz podešenje za dob, spol, frekvenciju srca, promjer lijevog atrija i primijenjenu terapiju (bez terapije, samo kontrola frekvencije, samo kontrola ritma ili oboje). Slika 9 sažima «podešene» srednje vrijednosti trajanja P-vala ovisno o prisustvu i tipu izolirane FA, te podešene razlike između bolesnika i zdravih kontrola: izolirana FA nezavisno je združena s duljim trajanjem P-vala, i kada se radi o paroksizmalnom (za oko 12.8 ms duljim) i kada se radi o perzistentnom obliku (za oko 14.9 ms duljim). Dob, spol, promjer lijevog atrija, frekvencija srca i tip terapije nisu nezavisno združeni s trajanjem P-vala.



SLIKA 9. «Podešene» srednje vrijednosti trajanja P-vala (crni kvadrati, s 95% granicama pouzdanosti, CI) u zdravih kontrola, te bolesnika s paroksizmalnom ili perzistentnom fibrilacijom atrija (FA) i razlike između njih (razlike s 95% granicama pouzdanosti i P-vrijednosti). Podešenje: dob, spol, frekvencija srca, vrsta terapije i najveći promjer lijevog

atrija (niti jedan od tih čimbenika nije bio nezavisno združen s trajanjem P-vala; sve P-vrijednosti >0.28).

Blok interatrijskog provođenja i morfološki izgled P-vala

Kako je naznačeno u tablici 2, 67.5% bolesnika s izoliranom FA imali su blok interatrijskog provođenja (parcijalni ili kompletan), nasuprot 25% zdravih kontrola. Uz podešenje za dob, spol, frekvenciju srca, primljenu terapiju (frekvencija/ritam) i promjer lijevog atrija, razlika između FA bolesnika i zdravih kontrola bila je izražena: oboljeli su imali 5 puta veću šansu da imaju blok od zdravih kontrola (podešeni OR=5, P=0.012), drugim riječima, izolirana FA je nezavisno združena s blokom

interatrijskog provođenja. Drugi čimbenici u modelu nisu bili nezavisno združeni s nalaskom bloka. Slično tome, značajno više bolesnika s izoliranom FA nego kontrolnih bolesnika imalo je morfološki promijenjen P-val: 86.8% vs. 13.8% (tablica 2). I ta je razlika, uz ista podešenja kao u analizi prisustva bloka, ostala značajna – izolirana FA je nezavisno združena s morfološkim promjenama P-vala (podešeni OR=14.9, P<0.001) (tablica 4).

TABLICA 4. Nezavisna združenost izolirane fibrilacije atrija (FA) i bloka interatrijskog provođenja, odnosno FA i morfološki izmijenjenog P-vala. Prikazani su podešeni* omjeri šanse (OR) s 95% granicama pouzdanosti (CI).

	Interatrijski blok		Morfološki promijenjen P-val	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Izolirana FA vs. zdravi	5.00 (1.49-18.2)	0.012	14.9 (3.74-71.4)	<0.001

*Svaki od ishoda analiziran je u zasebnom generaliziranom linearnom modelu (binarni logit) uz podešenje za: dob, spol, promjer lijevog atrija, frekvenciju srca i primijenjenu terapiju (frekvencija/ritam). Niti jedan to tih faktora niti u jednom modelu nije pokazano nezavisnu združenost s ishodima (sve P vrijednosti >0.185).

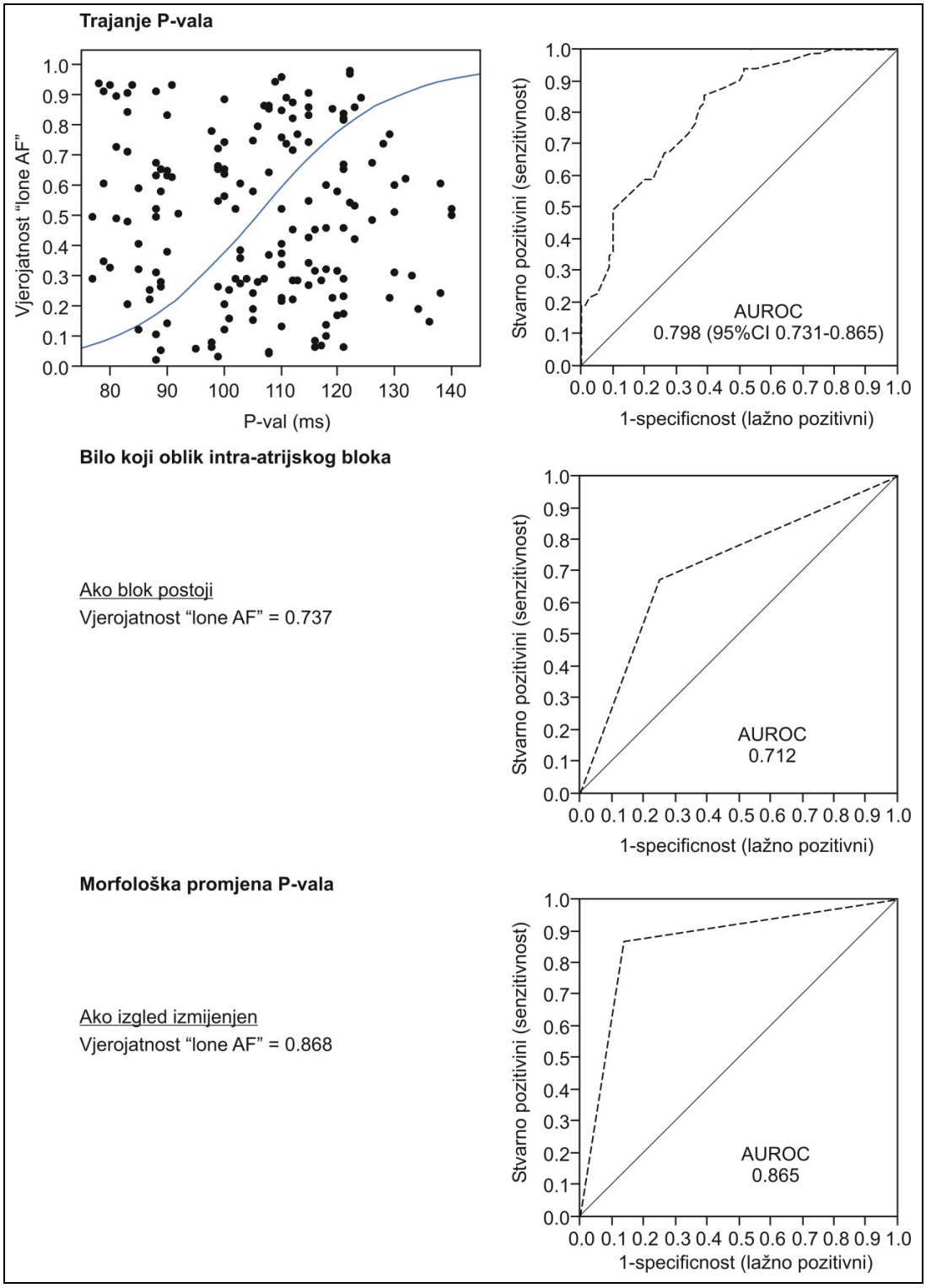
Razlikuju li svojstva P-vala (trajanje, morfologija, blok) bolesnike s izoliranom FA od zdravih kontrola?

Budući da je pokazana nezavisna združenost između promjena P-vala i izolirane FA, procijenjena je «sposobnost» EKG svojstava P-vala da «razlikuju» izoliranu FA od zdravog stanja. Slika 10 prikazuje odnos pojedinih svojstava P-vala (trajanje P vala, interatrijski blok i morfologija P-vala) i vjerojatnosti da se radi o izoliranoj FA.

Trajanje P vala. S porastom trajanja P-vala, raste vjerojatnost da se radi o izoliranoj FA. Vjerojatnost dostiže 85% pri vrijednostima oko 125 ms i više. Površina ispod ROC krivulje pri tome iznosi 80%, što odgovara dobroj diskriminativnosti.

Interatrijski blok (IAB). Uz nalaz IAB-a, neovisno da li je parcijalni ili kompletni, prema ovom istraživanju, vjerojatnost da postoji i izolirana FA iznosi 73.7%. Površina ispod ROC krivulje od 70% (AUROC 0.712) ukazuje da postojanje IAB osrednje razlikuje bolesnike od zdravih kontrola.

Morfologija P-vala. Uz nalaz izmijenjene morfologije P-vala (bifazični ili dvogrbi), vjerojatnost da postoji i izolirana FA iznosi 86.8%. Vrijednost AUROC oko 87% ukazuje na dobru diskriminativnost.



SLIKA 10. Odnos pojedinih EKG svojstava P-vala i vjerojatnosti da se radi o izoliranoj FA („lone AF“) (lijevo) i ROC krivulje (desno). AUROC – površina ispod ROC krivulje.

5.3. Ultrazvučne karakteristike

Od svih ultrazvučnih mjerenja, uočena je razlika u vremenu elektromehaničke kondukcije kod bolesnike s izoliranom FA u odnosu na kontrole.

TABLICA 5. Podešene* razlike (u milisekundama) u elektromehaničkom provođenju izmjerene s trikuspidalnog zalistka (EMT-T), septalnom mitralnog zalistka (EMT-S) i lateralnog mitralnog zalistka (EMT-L) između bolesnika s izoliranom fibrilacijom atrija (FA), paroksizmalnom ili perzistentnom te zdravih kontrola. Prikazani su svi efekti iz multivarijatnih modela s 95% granicama pouzdanosti (CI).

*Svaka od tri zavisne varijable analizirana je u zasebnom generalnom linearnom modelu s istim kovarijatama (naznačene u tablici).

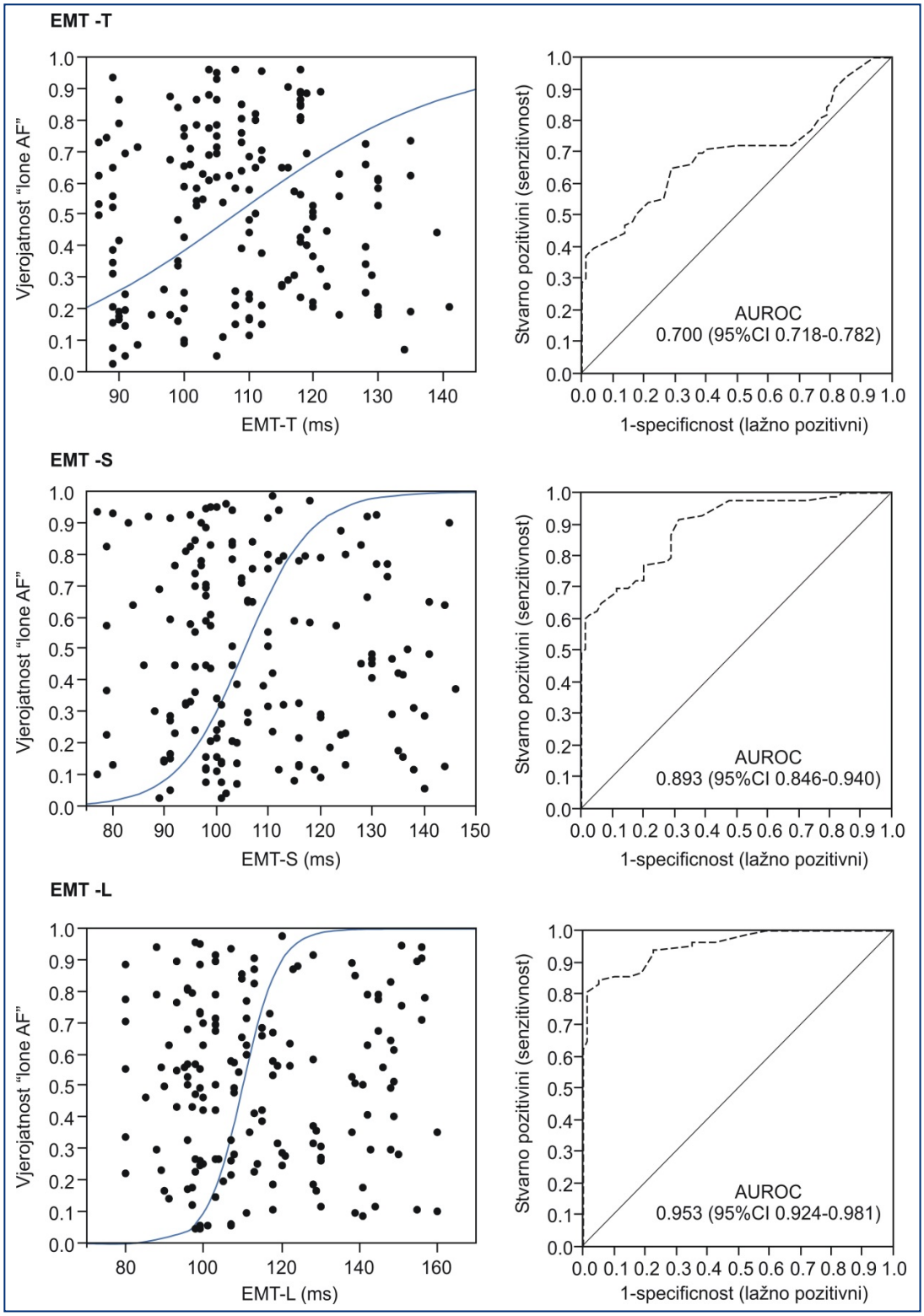
	EMT-T			**EMT-S**			**EMT-L**		
	Δ (95% CI)		P	Δ (95% CI)		P	Δ (95% CI)		P
Paroks. FA vs. zdravi	0.24 (-6.4, 6.8)		0.946	10.9 (4.5-17.3)		<0.001	18.7 (11.5, 26.0)		<0.001
Perz. FA vs. zdravi	2.8 (-5.9, 11.5)		0.532	16.3 (7.8, 24.7)		<0.001	27.7 (18.1, 37.2)		<0.001
Dob (za godinu)	0.02 (-0.20, 0.24)		0.841	-0.08 (-0.3, 0.1)		0.433	-0.16 (-0.4, 0.1)		0.193
Dijametar LA (za cm)	-0.53 (-7.9, 6.8)		0.885	2.6 (-4.5, 9.7)		0.477	-0.47 (-8.5, 7.5)		0.907
Frekv. (za 1/min)	-0.17 (-0.35, 0.0)		0.056	-0.24 (-0.4, -0.1)		0.006	-0.2 (-0.4, 0.0)		0.063

Sveukupno, postoji značajna razlika u elektrokardiografskim svojstvima P-vala i ehokardiografskim svojstvima elektromehaničkog provođenja, posebno mjerenog

preko lateralnom mitralnog anaulusa između bolesnika s izoliranom FA i zdravih kontrola.

Razlikuju li pokazatelji elektromehaničkog provođenja bolesnika s izoliranom FA od zdravih kontrola?

Budući da je pokazana nezavisna združenost između duljeg vremena elektromehaničkog provođenja i izolirane FA, procijenjeno je kako pojedini indikatori elektromehaničkog provođenja «razlikuju» izoliranu FA od zdravlja. Rezultati su sažeti u slici 11. S porastom vrijednosti svake od tri mjere vremena elektromehaničke kondukcije raste i vjerojatnost da se radi o izoliranoj FA. To je, međutim, daleko najizrazitije za EMT-L. Također, vrijednost EMT-L najbolje razlikuje izoliranu FA od zdravlja: površina ispod ROC krivulje zajedno s 95% granicama pouzdanosti >90%, što je karakteristika odlične diskriminativnosti.



SLIKA 11. Odnos pojedinih indikatora EMT i vjerojatnosti da se radi o izoliranoj FA (lijevo) i ROC krivulje (desno).

5.4. Kombinacija između elektrokardiografskih i ultrazvučnih karakteristika provođenja

U prethodnom odsječku, karakteristike P-vala (duljina, IAB, morfologija) i karakteristike UZV mjerenja (EMT-T, EMT-S, EMT-L) analizirane su zasebno. U ovoj analizi istraženo je da li postoji neka kombinacija navedenih parametara koja bi mogla posebno dobro diferencirati zdravu kontrolu od bolesnika sa izoliranom FA. Kombinacija morofologije P-vala i duljina EMT-L najbolje je diferencirala populaciju bolesnika sa izoliranom FA u odnosnu na zdrave kontrole.

Tablica 6 pokazuje «snagu združenosti» između morfološke promjene P-vala i izolirane FA uz «kontrolu» za trajanje EMT-L i združenosti duljeg EMT-L uz kontrolu za morfologiju P-vala i izoliranu FA. Združenost je izražena kao omjer šanse (OR) za izoliranu FA.

TABLICA 6. Multivarijatna analiza zavisne varijable izolirane FA (da ili ne). Konačni efekti u modelu probrani su «stepwise» i «backward» postupkom s kritičnim p=0.05 (Ponuđeno: dob, spol, frekvencija, trajanje P-vala, IAB, morfološki izgled P-vala, EMT-T, EMT-S, EMT-L).

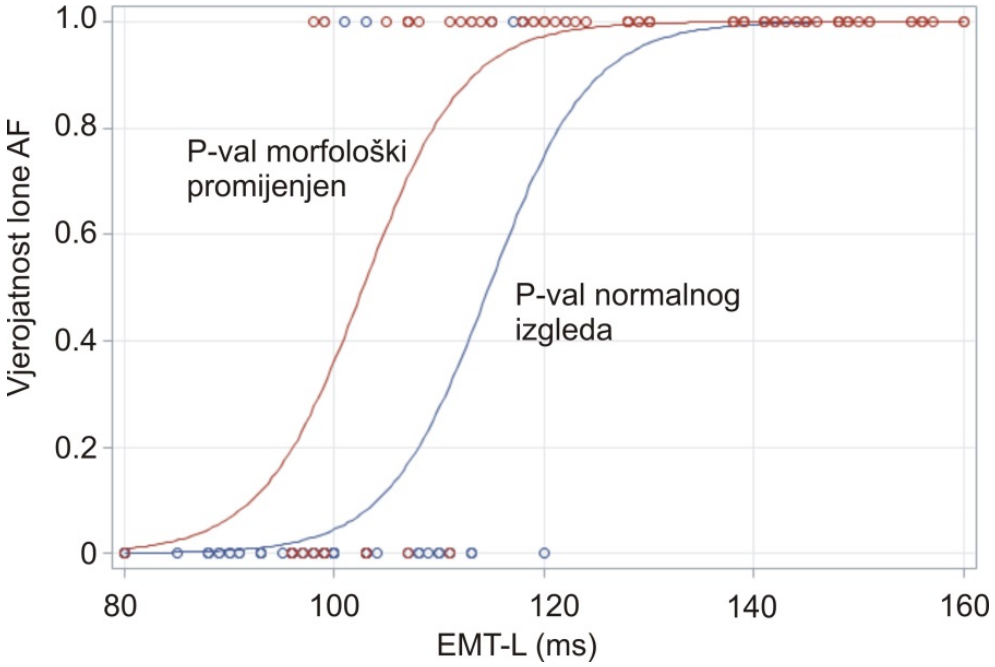
	OR (95% CI)	P
Morfološki promijenjen P-val vs.normalan	13.98 (3.72-52.4)	<0.001
EMT-L (za ms dulji)	1.25 (1.14-1.37)	<0.001

Iz modela sažetog u tablici 6 procjenjene su vjerojatnosti da se radi o izoliranoj FA na pojedinoj razini trajanja EMT-L, a u kombinaciji s normalnim ili morfološki promijenjenim P-valom. Te vjerojatnosti (s 95% CI) sažete su u tablici 7.

TABLICA 7. Procijenjena vjerojatnost (u postotcima) da se radi o izoliranoj FA za razne kombinacije trajanja EMT-L i morfološkog izgleda P-vala (iz modela u tablici 6).

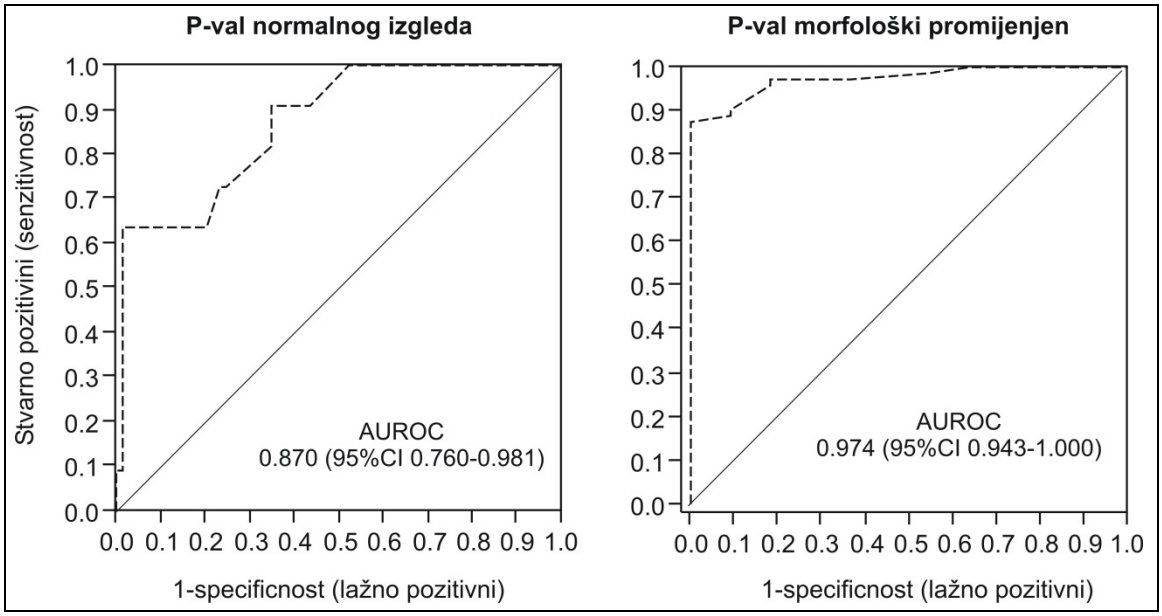
Trajanje EMT-L (ms)	P-val normalan	P-val bifazičan ili dvogrb
80	0.04 (0-0.78)	0.62 (0-6.99)
90	0.41 (0-2.99)	5.48 (1.08-23.7)
100	3.72 (1.13-11.6)	35.1 (15.8-60.8)
110	26.4 (13.9-44.5)	83.4 (63.7-93.5)
120	77.0 (49.6-91.9)	97.9 (89.8-99.6)
130	96.9 (80.6-99.6)	99.8 (97.3-99.9)
140	99.7 (94.2-99.9)	99.9 (99.3-100)
150	99.9 (98.4-100)	100
160	100	100

Vjerojatnost da se radi o izoliranoj FA izrazito raste s porastom EMT-L, te je posebno izražena pri trajanju EMT-L od 120 ms ili više. Veća vjerojatnost da se radi o izoliranoj FA počinje već pri nižim vrijednosti ukoliko postoje i morfološke promjene P-vala, tj. pri višim vrijednostima ukoliko je P-val normalnog izgleda. Raspon EMT-L od 80 do 160 ms jest raspon vrijednosti koji je zabilježene u ukupnom uzorku (bolesni i zdravi). Grafički prikaz tog odnosa daje slika 12.



SLIKA 12. Odnos rastućih vrijednosti EMT-L i vjerojatnosti da se radi o izoliranoj FA za ljude s morfološki urednim i ljude s morfološki promijenjenim P-valom.

»Sposobnost» EMT-L da razlikuje izoliranu FA od zdravlja prikazana je na slici 11. Slika 13 pokazuje da je ta diskriminativna sposobnost visoka i kad je P-val morfološki normalan (površina ispod ROC krivulje 87%), a posebno je visoka, gotovo 100%-tna, kad je P-val morfološki promijenjen (površina ispod ROC krivulje 97.4%).



SLIKA 13. Površine ispod ROC krivulja za EMT-L kao dijagnostički test za «lone FA» ovisno o izgledu P-vala.

5.5. Odnos između elektrokardiografskih svojstava P-vala (trajanje, morfologija) i elektromehaničkog provođenja

Za procjenu ovog odnosa, svaki od tri pokazatelja elektromehaničkog provođenja (EMT-T, EMT-S i EMT-L) analiziran je u zasebnom modelu. Nezavisne varijable od interesa bile su trajanje P-vala, odnosno morfološki izmijenjen P-val (da ili ne). Kako je sažeto u tablici 8, dulji P-val nezavisno je združen s duljim trajanjem sva tri pokazatelja elektromehaničkog provođenja – EMT-T (0.21 ms dulje za produljenje P-vala od 1 ms), EMT-S (za 0.26 ms dulje za produljenje P-vala od 1 ms), EMT-L (za 0.42 ms dulje, za produljenje P-vala za 1ms). Nalaz morfološki izmijenjenog P-vala nezavisno je združen s višim vrijednostima elektromehaničkog provođenja, međutim samo za EMT-L u ovom uzorku je ta združenost statistički značajna (tablica 8).

TABLICA 8. «Podešene»* promjene u trajanju elektromehaničkog provođenja određenog s trikuspidalnog zalistka (EMT-T), septalnog mitralnog zalistka (EMT-S) ili lateralnog mitralnog zalistka (EMT-L) za produljenje P-vala za 1 milisekundu, odnosno uz morfološki izmijenjen (u odnosu na neizmijenjen) P-val. Iznos promjene prikazan je s 95% granicama pouzdanosti.

	Promjena (u ms) za produljenje P-vala od 1 ms		Promjena (u ms) uz morfološki izmijenjen P-val (u odnosu na neizmijenjen)	
	Iznos (95% CI)	P	Iznos (95% CI)	P
EMT-T	0.21 (0.07, 0.34)	0.003	4.23 (-1.29, 9.76)	0.132
EMT-S	0.26 (0.13, 0.39)	<0.001	5.11 (-0.27, 10.5)	0.063
EMT-L	0.42 (0.27, 0.55)	<0.001	7.27 (1.17, 13.4)	0.019

*Svaka od tri zavisne varijable (EMT-T, EMT-S i EMT-L), analizirana je u zasebnom generalnom linearnom modelu u kojem je nezavisna varijabla od interesa trajanje P-vala, ili morfološki izmijenjen P-val. U svakom od modela, kovarijate su: dob, spol, frekevencija srca, prisustvo fibrilacije atrija, promjer lijevog atrija i primljena terapija (frekvencija/ritam).

5.6. Odnos između nalaska bloka interatrijskog provođenja i perzistentne forme FA

Uz podešenje za dob, spol, frekvenciju srca i dijametar lijevoga atrija, postojanje interatrijskog bloka (parcijalnog ili potpunog), nezavisno je združeno s prisustvom perzistentne forme atrijske fibrilacije – uz blok, šansa nalaska perzistentne forme je 3.41 puta veća nego kad bloka nema (P=0.020) (Tablica 9). U istoj analizi, očekivano, starija dob je nezavisno združena s većom šansom za nalazak perzistentne forme fibrilacije (tablica 9).

TABLICA 9. Nezavisna združenost nalaska interatrijskog bloka i perzistentne forme fibrilacije atrija. Rezultati su sažeti kao (podešeni) omjeri šanse (OR) s 95% granicama pouzdanosti (CI).

	OR (95% CI)	P
Interatrijski blok (vs. ne)	3.41 (1.23-10.4)	0.020
Dob (za godinu)	1.22 (1.11-1.40)	<0.001
Dijametar lijevog atrija (za 1 cm)	0.54 (0.08-3.53)	0.641
Frekvencija srca (za 1/min)	0.98 (0.93-1.02)	0.358
Ženski spol (vs. muški)	1.38 (0.52-3.68)	0.518

6. RASPRAVA

Glavni rezultati

Mjerenja provedena neivazivnim i visokoreproducibilnim metodama, pomoću 12-kanalnog elektrokardiograma i transtorakalnog ultrazvuka srca, pokazala su da bolesnici s izoliranom fibrilacijom atrija imaju značajne morfološke promjene u izgledu P-vala, značajno produljenu duljinu trajanja P-vala kao i značajno produljeno trajanje elektromehaničkog vremena kondukcije u odnosu na zdravu kontrolnu populaciju. Dobiveni rezultati sugeriraju da bolesnici sa izoliranom FA imaju u pozadini oslabljenu atrijsku kondukciju, tj. provođenje unatoč normalnoj veličini atrija.

Važnost u predviđanju FA i klasični čimbenici rizika za FA

Fibrilacija atrija je najčešća postojana aritmija u kliničkoj praksi i dovodi do povećanog morbiditeta i mortaliteta. Do povećanog morbiditeta dolazi uslijed promjenjene hemodinamike, atriventrikulske dissinkronije, progresivne atrijske i ventrikulske mehaničke disfunkcije i tromboembolijskih komplikacija. [141] Nadalje, FA ujedno dovodi do izrazito visoke utilizacije zdravstvenih usluga i predstavlja značajan financijski trošak zdravstvenom sustavu. [142,143]

Zbog navedenog velikog značaja, postoji izraziti interes u verificiranju čimbenika povezanih s nastankom i progresijom fibrilacije koji bi pomogli u daljnjem rasvjetljavanju ove bolesti. Do sada je dokazan značajan broj rizičnih čimbenika povezanih s nastankom fibrilacije kao što su valvularna bolest srca, hipertenzivna bolest srca, koronarna bolest, starenje, muški spol, šećerna bolest, zatajivanje srca, kardiomiopatije, kronična bubrežna bolest, hipertireoidizam itd. [144]

Znanje o rizičnim čimbenicima bitno je kako bismo identificirali potencijalne mogućnosti liječenja, pokušali smanjiti teret aritmije i odgoditi njezinu progresiju.

Danas postoje i modeli ocjene rizika za razvoj FA temeljene upravo na ovim ustanovljenim čimbenicima rizika (C-statistic 0.76).[145] Iako je do sada opisano mnogo čimbenika povezanih sa razvojem FA, oni ne mogu do kraja objasniti sve slučajeve njezinog nastanka. Čini se, naime da znatan broj još uvijek nije utvrđen te se poslijednjih godina sve više istražuju upravo novi potencijalni faktori koji utječu na pojavu ove aritmije. [146] Razumno je istraživanje na bolesnicima sa tzv. izoliranom FA upravo kako bi smo a priori uklonili poznate potencijalne uzroke nastanka FA.

Koliko izolirana je uistinu izolirana FA?

Izolirana FA («lone FA») predstavlja jedinstvenu podskupinu u kojoj izostaju poznati čimbenici rizika kao i bolesti kardiovaskularnog sustava. Dosadašnja istraživanja upućuju da i bolesnici s naizgled zdravim srcima, u kojih je rutinskim ultrazvučnim pregledom isključeno postojanje morfoloških i funkcionalnih promjena srca, ipak pokazuju različite abnormalnosti u odnosu na zdravu populaciju.

Tako su Frustaci i sur. pronašli abnormalne histološke nalaze atrija koji su uključivali mjesta s fibrozom i upalnim infiltratima u svih 12 uzoraka s izoliranom fibrilacijom atrija u odnosu na kontrole. Fibrozni djelovi karakterizirani su kao povišena koncentracija kolagena tipa 1.[40] Fibrozne promjene dokazane su i u drugim ispitivanjima, putem drugih dijagnostičkih metoda, odgođenom-pojačanom magnetskom rezonancijom srca i elektroanatomskim mapiranjem, te prema nekim istraživačima su čak slično zastupljene u bolesnika sa izoliranom FA kao i u bolesnika koji imaju pridružene komorbiditete, dok je njihova učestalost značajno niža u ispitanika sa sinusnim ritmom [42,147–149] Nadalje, Stiles i sur. proveli su elektrofiziološko istraživanje na 25 bolesnika sa paroksizmalnom izoliranom fibrilacijom atrija nakon što su konvertirani i proveli minimalno 7 dana u stabilnom sinusnom ritmu, te pronašli biatrijske abnormalnosti karakterizirane strukturnim

promjenama, međutim i promjenama provođenja i disfunkcijom sinusnog čvora. [45] Upravo radi ovakvih dokaza danas se postavlja pitanje da li uopće postoji izolirana fibrilacija atrija koja, kao što njezino ime sugerira, prema definiciji podrazumjeva izostanak rizičnih čimbenika i drugih srčanih bolesti u pozadini ili su ti čimbenici i bolesti već prisutne, međutim diskretne i time teško uočljive. [150] Sve više se smatra da postoji abnormalni atrijski supstrat odgovoran za nastanak FA u bolesnika s tzv. izoliranom formom.

Uloga vremena atrijske kondukcije u bolesnika sa izoliranom FA

Mehanizam nastanka fibrilacije atrija je izrazito kompleksan i još uvijek nedovoljno razjašnjen, a temelji se na dva osnovna koncepta - hipoteza multiplih valova i fokalni mehanizam. Fokalni mehanizam i hipoteza multiplih valova ne moraju biti međusobno isključive, te se moguće i nadopunjuju i koegzistiraju, a poremećaj brzine provođenja prisutno je u oba koncepta.

Iako je elektrofiziološka studija zlatni standard u mjerenju atrijskog provođenja, ona predstavlja invazivnu metodu koja nije prikladna u rutinskom mjerenju. U ovoj studiji cilj nam je bio istražiti zastupljenost poremećaja interatrijske kondukcije u bolesnika sa paroksizmalnom i perzistentnom fibrilacijom atrija jednostavnim metodama koje su upotrebljive u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Rezultati ovoga istraživanja pokazali su značajne kondukcijske abnormalnosti u bolesnika s tzv.izoliranom FA, karakterizirane promjenjenom morfologijom P vala, produljenim globalnim vremenom kondukcije koji predstavlja duljina P vala i produljenim vremenom elektromehaničkog provođenja.

Iako je poznat koncept da jednom nastala fibrilacija atrija potiče i stvara uvjete za daljnji nastavak i održavanje fibrilacije atrija dalje potičući električno, zatim i kontraktilno i strukturno remodeliranje, tzv. AF begets AF, [58,151–153] malo je vjerojatno

da električno remodeliranje predisponira prvotnom nastanku FA. Iz toga proizlazi da navedene promjene dobivene ovim istraživanjem bi mogle biti uzrok, a ne poslijedica same FA. Nadalje naše istraživanje je provedeno tijekom trajanja sinusnog ritma, nakon što je prošlo minimalno 7 dana od posljednje epizode fibrilacije upravo kako bi izbjegli posljedice električnog remodeliranja povezanog sa samom aritmijom. Električno remodeliranje je revezibilan proces koji se normalizira ubrzo nakon ponovnog uspostavljanja sinusnog ritma. Ispitivajući bolesnike u momentu koji nije povezan s samom aritmijom, pokazali smo da postoji usporenje atrijskog provođenja u tih bolesnika. Postavlja se pitanje da li je usporeno provođenje u bolesnika s izoliranom fibrilacijom atrija poslijedica ranije opisanih diskretnih fibroznih promjena u naizgled normalnim atrijima ili je pojava fibroze rezultat poremećene kondukcije i nastanka fibrilacije koja dalje potiče aritmiju i tako stvara začarani krug FA-fibroza-FA. Dodatnu kompleksnost istraživanju daje i činjenica da uzročno poslijedična veza između atrijske fibroze i fibrilacije atrija nije do danas jasno potvrđena [154] te nemaju svi bolesnici s paroksizmalnom izoliranom fibrilacijom atrija i fibrozne promjene atrija.

U ovom istraživanju dokazana je veza između promijenjenog atrijskog provođenja i izolirane forme fibrilacije atrija. Ta veza je najizrazitija u promijenjenoj morfologiji P-vala koju ima 86.8% bolesnika s izoliranom FA u odnosu na samo 13.8% zdrave populacije. Postojanje interatrijskog bloka provođenja, mjerenog pomoću duljine P-vala, također se pokazao učestalim u bolesnika sa izoliranom FA u odnosu na kontrolu, 67.5% vrs. 25%, međutim nije pokazao toliko snažnu povezanost i diskriminativnost kod bolesnika u odnosu na zdrave poput promjena u morfologiji P-vala.

Ove podatke moguće je objasniti činjenicom da promjene u izgledu P-vala (npr. dvogrbi P-val) koje predstavljaju smetnje i otežano provođenje između desnog i lijevog atrija vrlo vjerojatno prethodne nastanku interatrijskog bloka koji je slijedeći, uznapredovali stadij kondukcijskih poremećaja u kojem dolazi do potpunog bloka provođenja na razini Bachmanovog snopa. Kod dvogrbog P-vala, kondukcija preko najučestalijeg puta provođenja još je uvijek očuvana. Nadalje, kompletni IAB u literature je često povezan i s uvećanim lijevim atrijem i drugim kardiovaskularnim bolestima. [112,155–158] Upravo zbog toga moguće je objasniti da bolesnici sa izoliranom formom FA koji nemaju uvećanje atrija niti druge pridružene srčane rizike ne iskazuju u tolikoj mjeri drastične promjene kondukcije kao što je kompletni IAB, već diskretnije promjene. S druge strane, ipak potrebno je uočiti da i u ovih bolesnika učestalost IAB-a je češća nego u zdravoj populaciji. Ovaj nalaz u suglasju je sa ranijim istraživanjem u kojem su mladi bolesnici, starosti ispod 40 godina sa izoliranom FA pokazivali značajne razlike u morfologiji P-vala bez značajno produljenog samog vremena provođenja u odnosu na kontrolu, sugerirajući ponovno da ove promjene mogu biti uzrok, radije nego poslijedica atrijske fibrilacije.[44]

U ovom istraživanju ukupno trajanje P-vala bilo je produljeno u bolesnika s izoliranom FA u odnosu na zdrave, nadalje bolesnici s perzistentnom formom izolirane FA imali su dulje trajanje P-vala u odnosu na paroksizmalni tip. Moguće objašnjenje je u činjenici da je perzistenti oblik karakteriziran sa duljim trajanjem samih ataka fibrilacije, izraženijim kondukcijskim abnormalnostima, i time je tvrdokorniji za liječenje i sklon progresiji u kronični oblik. Promjene P-vala vrlo su vjerojatno zbog toga i izraženije u bolesnika sa perzistentnom formom.

Ultrazvučnim pregledom ispitanici su imali komparabilno velike atrije. Ipak, u bolesnika je uočeno značajno produljeno vrijeme atrijske elektromehaničke kondukcije (EMT) u odnosu na zdravu kontrolu. Ovaj nalaz bi se mogao interpretirati, kao što je i ranije napomenuto, saznanjem da sama FA dovodi do električnog i strukturnog remodeliranja, iako je mjerenje učinjeno izbjegavajući vremenski interval u kojem je električno remodeliranje prisutno. [159] S druge strane, produljeno EMT bi se također moglo izraziti kao neprepoznata srčana bolest u podlozi. Čini se kako je EMT produljeno u ranijim stadijima FA čak i bez dilatacije LA i moglo bi biti vrijednije u procjeni rizika od FA od mjerenja površine ili volumena samog lijevog atrija. Merkcx i sur. naveli su da je totalno vrijeme aktivacije atrija moguće odrediti pomoću tehnike tkivnog doplera upotrebljene u našem istraživanju te bi moglo pomoći u detekciji bolesnika s rizikom od razvoja FA. [160] Recentno istraživanje koje je mjerilo EMT te ga upotrijebilo u izračunu interatrijske, te desne i lijeve intratrijske elektromehaničke odgode pokazalo je također singnifikantnu razliku, tj. odgodu u aktivaciji između atrija i unutar lijevog atrija u odnosu na zdravu populaciju.[161]

U ovom istraživanju mjerenje EMT-L pokazalo je najsignifikantniju povezanost i diskiriminativnost između bolesnika s izoliranom FA u odnosu na kontrolu. S porastom duljine trajanja EMT-L vjerojatnost da se radi o bolesniku s FA raste. Ovaj tip istraživanja mogao bi nam pomoći da definiramo i tzv. “cut off” vrijednost iznad koje bi sa značajnom vjerojatnosti mogli sumnjati na FA. Sa obzirom na ograničenu veličinu ove studije bilo bi pretenciozno donositi zaključak o toj vrijednosti. Međutim, mogućnost oštro raste između 100 i 130 ms sa oko 4% na 96%., a izraženija je ukoliko se tim brojkama pridruže i morfološke promjene P-vala u elektrokardiogramu. Na temelju ovog istraživanja čini se razumno navesti da je duljina EMT-L povezana s mogućnošću razvoja fibrilacije. Prospektivna studija koja je pratila razvoj fibrilacije atrija u heterogenoj skupini bolesnika pokazala je da EMT predstavlja samostalan

čimbenik rizika za razvoj FA. [162] Nadalje produljeno EMT povezano je s rekurencijom FA nakon kateterske ablacije [163] te izrazito produljeno EMT, značajno dulje nego sto je u našem ispitivanju, nađeno je u bolesnika sa strukturnom bolesti srca kao što je mitralna stenoza gdje je između ostalog poslijedično i izrazito uvećan lijevi atrij. [164] Takav nalaz ukazuje da je u bolesnika sa fibrilacijom atrija i strukturno promjenjenim atrijima kondukcija naglašeno promjenjena. Ipak, kao što je uočeno u ovom istraživanju, kondukcija je promjenjena i u bolesnika bez očitih morfoloških promjena atrija. Bolesnici s strukturnom bolesti srca i uvećanim lijevim atrijem imaju naglašenije produljeno EMT nego što je to bilo u naših bolesnika sa izoliranom FA.

Konačno, postojanje interatrijskog bloka provođenja kao i starija životna dobu u ovom istraživanju nezavisno su združena s prisustvom perzistentne forme FA. Ovaj nalaz govori u prilog činjenici da usprkos relativno povoljnom dugotrajnom toku izolirane FA u odnosu na FA povezanu sa različitim klasičnim čimbenicima rizika i srčanim bolestima, progresija iz paroksizmalne u perzistentu formu može se povezati sa starenjem i u izoliranoj formi. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se dodatno razjasnili dobiveni rezultati.

Prednosti i nedostaci

Ova studija učinjena je u jednom centru na relativno malo broju ispitanika i uz jednu osobu koja je provodila mjerenja. Glavna limitacija ovog istraživanja je činjenica da je vrijeme kondukcije mjereno pomoću elektrokardiograma i tkivne dopler ehokardiografije dok zlatni standard mjerenja, elektrofiziološka studija nije učinjena u ovih ispitanika. Navedena glavna limitacija je ujedno i prednost ove studije koja je željela upravo na jednostavan i neinvazivan način doprinjeti istraživanju FA.

Limitacija ovog istraživanja je i njezin dizajn, ispitanici nisu prospektivno praćeni za buduće epizode i pojavu FA. Indikativno bi bilo pratiti osobito kontrole u kojih su

prisutne promjene P-vala i produljeno EMT te kroz vremenski interval zabilježiti da li će doći do pojave FA. Nadalje P-val je bio zabilježen pomoću standarnog 12-kanalnog elektrokardiograma i povećala, dok specifičnija metoda i zlatni standard u mjerenju duljine P-vala tzv. uprosječeni signal EKG-a (eng. Signal-averaged SA-ECG) nije upotrebljen. [165–169] SA-ECG do sada nije našao svoje mjesto u kliničkoj praksi, vrlo vjerojatno jer je relativno dugotrajan proces i zahtjeva poseban program. Konačno, zbog dizajna istraživanja nije moguće procjeniti specifični utjecaj različitih antiaritmika na mjerene parametre.

Značenje rezultata

Rezultati ovog istraživanja donose nove spoznaje o ulozi interatrijskog provođenja u izoliranoj FA te pridonose stvaranju novih hipoteza. Da bi se veza izmedu EMT i P-vala s jedne strane i izolirane FA s druge strane mogla cjelovito i pouzdano istražiti, potrebna su istraživanja na velikom broju ispitanika i u različitim populacijama. Postojanje IAB mogao bi predstavljati rizični čimbenik za razvoj FA u bolesnika sa naizgled zdravim srcima.

7. ZAKLJUČAK

Postoji povezanost između poremećaja kondukcije i izolirane forme FA. Ta povezanost mogla bi upućivati na ulogu ovog poremećaja u pretkliničkim faktorima rizika u patofiziologiji FA. Potrebna su daljnja istraživanja na većem broju ispitanika te elektrofiziološke studije kako bi se ta uloga razjasnila.

8. SAŽETAK

Pozadina: izolirana fibrilacija atrija (FA) predstavlja jedinstvenu podskupinu FA u kojoj naizgled izostaju poznati čimbenici rizika kao i bolesti kardiovaskularnog sustava.

Cilj: cilj ove studije bio je utvrditi da li postoje promjene interatrijskog provođenja mjerene neinvazivnim metodama, elektrokardiografski i ultrazvučno, u bolesnika sa izoliranom FA.

Ispitanici i metode: 83 bolesnika sa izoliranom FA i 80 zdravih kontrola uključeno je u istraživanje. Karakteristike P-vala na površinskom EKG-u i duljina atrijskog elektromehaničkog vremena provođenja (EMT) su zabilježene. EMT je mjeren kao vremenski interval od početka P-vala na EKG-u do vrha kasnog dijastoličkog vala sa septalnog i lateralnog mitralnog anulusa (EMT-S i EMT-L) i trikuspidnog anulusa (EMT-T) pomoću tkivne dopler ehokardiografije.

Rezultati: bolesnici s izoliranom fibrilacijom atrija imaju značajne morfološke promjene u izgledu P-vala (86.8% vrs.13.8%), produljenu duljinu trajanja P-vala (115 ms vrs. 98.5 ms) kao i značajno produljeno trajanje elektromehaničkog vremena kondukcije, osobito EMT-L (EMT-L 129 ms vrs. 99 ms), u odnosu na zdravu kontrolnu populaciju.

Zaključak: LA EMT je bio signifikantno produljen i morfologija P-vala značajno promjenjena u bolesnika s izoliranom FA u odnosu na zdravu populaciju, sugerirajući oslabljenu atrijsku kondukciju.

Ključne riječi: fibrilacija atrija, interatrijsko provođenje, interatrijski blok, vrijeme elektromehaničkog provođenja, elektrokardiografija, ehokardiografija, tkivna dopler ehokardiografija.

9. SUMMARY

Interatrial Conduction in Lone Atrial Fibrillation

Margarita Brida, 2016

Background: Isolated atrial fibrillation (AF) represents a unique subset of the AF in which known risk factors and cardiovascular diseases are not present.

Objective: The objective of this study was to determine whether there are changes in interatrial conduction, measured non-invasively with electrocardiogram (ECG) and with ultrasound, in patients with isolated AF.

Subjects and Methods: 83 patients with isolated FA and 80 healthy controls were included in the study. P-wave on the surface ECG and length of atrial electromechanical conduction time (EMT) were recorded. EMT is measured as the time interval from the start of the P-wave on the ECG to the peak late diastolic wave of the septal and lateral mitral annulus (EMT-S and EMT-L) and tricuspid annulus (EMT-T) using tissue Doppler echocardiography.

Results: Patients with isolated atrial fibrillation had significant morphological changes in the appearance of P-wave (86.8% vrs.13.8%), prolonged duration of P-wave (115 ms vrs. 98.5 ms) and significantly prolonged duration of atrial electromechanical conduction time (EMT), especially EMT-L (EMT-L 129 ms vrs. 99 ms), compared to a healthy control population.

Conclusion: LA EMT was significantly prolonged and P-wave morphology changed in patients with isolated FA in comparison to the healthy population, suggesting an impaired atrial conduction.

Key words: atrial fibrillation, interatrial conduction, interatrial block, electromechanical conduction time, electrocardiography, echocardiography, tissue Doppler echocardiography.

10. LITERATURA

1 Medi C, Hankey GJ, Freedman SB. Atrial fibrillation. *Med J Aust* 2007; **186**: 197–202.

2 Clinical Disorders of the Heart Beat, 3. izd. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971. .

3 Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; **86**: 516–21.

4 Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, *et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; **110**: 1042–6.

5 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; **31**: 2369–429.

6 Aronow WS. Etiology, Pathophysiology, and Treatment of Atrial Fibrillation. *Cardiol Rev* 2008; **16**: 181–8.

7 Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, *et al.* The Natural History of Lone Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 1987; **317**: 669–74.

8 Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; **33**: 2719–47.

9 Wilke T, Groth A, Mueller S, *et al.* Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost* 2012; **107**: 1053–65.

10 Lip GYH. What is the most effective and safest delivery of thromboprophylaxis in atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb* 2012; **42 Suppl 1**: 35–44.

11 Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2011; **8**: 602–6.

12 Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, *et al.* Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; **106**: 739–49.

13 Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; **106**: 34–44.

14 Savelieva I, Camm J. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *Am Heart J* 2007; **154**: 403–6.

15 Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, *et al.* Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1832–9.

16 Yin Y, Dalal D, Liu Z, *et al.* Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; **27**: 1841–6.

17 Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, Salinaro F, Fonte ML, Perlini S. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 24–9.

18 Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, *et al.* Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation: Epidemiology, Cost, and Implications for the Future. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; **58**: 105–16.
19 Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996; **131**: 790–5.
20 Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, *et al.* Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007; **28**: 2803–17.
21 Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract* 1997; **47**: 285–9.
22 Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, *et al.* Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; **114**: 119–25.
23 Naccarelli G V, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; **104**: 1534–9.
24 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; **285**: 2370–5.
25 Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; **27**: 949–53.
26 January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**: e1–76.
27 Jahangir A, Lee V, Friedman PA, *et al.* Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; **115**: 3050–6.
28 Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ V. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; **113**: 359–64.
29 Lip GY, Tse H-F. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 2007; **370**: 604–18.
30 Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; **119**: 448.e1–19.
31 Hylek EM, Go AS, Chang Y, *et al.* Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1019–26.
32 Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet (London, England)* 2009; **373**: 155–66.
33 Knecht S, Oelschläger C, Duning T, *et al.* Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; **29**: 2125–32.
34 Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; **31**: 967–75.
35 Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, *et al.* Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*

2007; **50**: 2156–61.
36 Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; **137**: 263–72.
37 Calkins H, Kuck KH, Cappato R, *et al.* 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a re. *Heart Rhythm* 2012; **9**: 632–96.e21.
38 Tello-Montoliu A, Hernández-Romero D, Sanchez-Martínez M, Valdes M, Marín F. Lone atrial fibrillation - a diagnosis of exclusion. *Curr Pharm Des* 2015; **21**: 544–50.
39 Potpara TS, Lip GYH. A brief history of 'lone' atrial fibrillation: from 'a peculiar pulse irregularity' to a modern public health concern. *Curr Pharm Des* 2015; **21**: 679–96.
40 Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; **96**: 1180–4.
41 Chung MK, Martin DO, Sprecher D, *et al.* C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; **104**: 2886–91.
42 Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, *et al.* Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2010; **7**: 1475–81.
43 Tondo C. Atrial fibrosis and lone atrial fibrillation: an ominous association from the beginning? *Heart Rhythm* 2010; **7**: 1482–3.
44 Holmqvist F, Olesen MS, Tveit A, *et al.* Abnormal atrial activation in young patients with lone atrial fibrillation. *Europace* 2011; **13**: 188–92.
45 Stiles MK, John B, Wong CX, *et al.* Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the 'second factor'. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: 1182–91.
46 Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace* 2008; **10**: 668–73.
47 Tucker NR, Clauss S, Ellinor PT. Common Variation in Atrial Fibrillation: Navigating the Path from Genetic Association to Mechanism. *Cardiovasc Res* 2016; : cvv283 – .
48 Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, *et al.* Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**: 917–21.
49 Ellinor PT, Yoerger DM, Ruskin JN, MacRae CA. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Hum Genet* 2005; **118**: 179–84.
50 Mont L, Sambola A, Brugada J, *et al.* Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; **23**: 477–82.
51 Weijs B, Pisters R, Nieuwlaat R, *et al.* Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. *Europace* 2012; **14**: 184–90.
52 Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; **67**: 200–20.
53 M. A. Allessie, W. J. E. P. Lammers, F. I. M. Bonke, J. Hollen. Experimental evaluation of moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. Cardiac

Electrophysiology and Arrhythmias (1985), pp. 265-276 Key: citeulike:10380603
54 Veenhuyzen GD, Simpson CS, Abdollah H. Atrial fibrillation. *CMAJ* 2004; **171**: 755–60.
55 Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; **62**: 395–410.
56 Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, *et al.* The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; **101**: 406–26.
57 Akyürek Ö, Sayin T, Dinçer I, Karaoguz R, Güldal M, Oral D. Lengthening of Intraatrial Conduction Time in Atrial Fibrillation and Its Relation with Early Recurrence of Atrial Fibrillation. Jpn Heart J. 2001 Sep;42(5):575-84.
58 Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; **92**: 1954–68.
59 Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; **54**: 230–46.
60 Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidel. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: e101–98.
61 Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; **89**: 1665–80.
62 Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, *et al.* A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; **95**: 572–6.
63 Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966; **34**: 412–22.
64 Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; **10**: 1525–33.
65 Weiss C, Gocht A, Willems S, Hoffmann M, Risius T, Meinertz T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; **25**: 1352–6.
66 Ehrlich JR, Cha T-J, Zhang L, *et al.* Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol* 2003; **551**: 801–13.
67 Chen Y-C, Pan N-H, Cheng C-C, Higa S, Chen Y-J, Chen S-A. Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; **20**: 1039–45.
68 Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000; **101**: 194–9.
69 Hocini M, Ho SY, Kawara T, *et al.* Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 2002; **105**: 2442–8.

70 Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace* 2008; **10**: 668–73.
71 van Campenhout MJH, Yaksh A, Kik C, *et al.* Bachmann's bundle: a key player in the development of atrial fibrillation? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; **6**: 1041–6.
72 James TN. The connecting pathways between the sinus node and a-v node and between the right and the left atrium in the human heart. *Am Heart J* 1963; **66**: 498–508.
73 Bachmann G. The inter-auricular time interval. *Am J Physiol 1916, vol.41, pp.309-320*.
74 De Ponti R, Ho SY, Salerno-Uriarte J a, Tritto M, Spadacini G. Electroanatomic analysis of sinus impulse propagation in normal human atria. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; **13**: 1–10.
75 Lemery R, Guiraudon G, Veinot JP. Anatomic description of Bachmann's bundle and its relation to the atrial septum. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 1482–5, A8.
76 Hayashi H, Lux RL, Wyatt RF, Burgess MJ, Abildskov JA. Relation of canine atrial activation sequence to anatomic landmarks. *Am J Physiol* 1982; **242**: H421–8.
77 Duytschaever M, Danse P, Eysbouts S, Allessie M. Is there an optimal pacing site to prevent atrial fibrillation?: an experimental study in the chronically instrumented goat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; **13**: 1264–71.
78 Bacharova L, Wagner GS. The time for naming the Interatrial Block Syndrome: Bayes Syndrome. *J Electrocardiol*; **48**: 133–4.
79 Tapanainen JM, Jurkko R, Holmqvist F, *et al.* Interatrial right-to-left conduction in patients with paroxysmal atrial fibrillation. DOI:10.1007/s10840-008-9359-2.
80 Jurkko R, Mäntynen V, Lehto M, *et al.* Interatrial conduction in patients with paroxysmal atrial fibrillation and in healthy subjects. *Int J Cardiol* 2010; **145**: 455–60.
81 Holmqvist F, Husser D, Tapanainen JM, *et al.* Interatrial conduction can be accurately determined using standard 12-lead electrocardiography: Validation of P-wave morphology using electroanatomic mapping in man. *Hear Rhythm* 2008; **5**: 413–8.
82 Antoni B de L. Clinical Electrocardiography: A Textbook, 4th Edition. .
83 Proietti R, Russo V, Sagone A, Viecca M, Spodick DH. [Interatrial block: an under-recognized electrocardiographic diagnosis with important clinical-therapeutic implications]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2014; **15**: 561–8.
84 Jairath UC, Spodick DH. Exceptional prevalence of interatrial block in a general hospital population. *Clin Cardiol* 2001; **24**: 548–50.
85 Asad N, Spodick DH. Prevalence of interatrial block in a general hospital population. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 609–10.
86 Ariyarajah V, Puri P, Spodick DH. Clinician underappreciation of interatrial block in a general hospital population. *Cardiology* 2005; **104**: 193–5.
87 Mehrzad R, Spodick DH. Interatrial block: a virtual pandemic requiring attention. *Iran J Med Sci* 2014; **39**: 84–93.
88 Bayes de Luna A. Clinical electrocardiography: a textbook. Electrocardiographic alterations due to atrial pathology. New York (NY): Futura Company, 1998.
89 Russo V, Marano M. Prevalence of Interatrial Block During Lifetime. *Heart Rhythm* 2015; published online Dec 29. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.12.041.
90 Gialafos E, Psaltopoulou T, Papaioannou TG, *et al.* Prevalence of Interatrial

Block in Young Healthy Men <35 Years of Age. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 995–7.
91 Ninios I, Pliakos C, Ninios V, Karvounis H, Louridas G. Prevalence of Interatrial Block in a General Population of Elderly People. .
92 Park S-M, Kim Y-H, Choi J-I, Pak H-N, Kim Y-H, Shim W-J. Left Atrial Electromechanical Conduction Time Can Predict Six-Month Maintenance of Sinus Rhythm After Electrical Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation by Doppler Tissue Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; **23**: 309–14.
93 Akyürek O, Sayin T, Dinçer I, Karaoguz R, Güldal M, Oral D. Lengthening of intraatrial conduction time in atrial fibrillation and its relation with early recurrence of atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 2001; **42**: 575–84.
94 Wu J-T, Long D-Y, Dong J-Z, *et al.* Advanced interatrial block predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Cardiol* 2015; published online Nov 20. DOI:10.1016/j.jjcc.2015.10.015.
95 Enriquez A, Conde D, Redfearn DP, Baranchuk A. Progressive interatrial block and supraventricular arrhythmias. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; **20**: 394–6.
96 Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, *et al.* P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Hear Rhythm* 2015; **12**: 1887–95.
97 Conde D, Baranchuk A, Bayés de Luna A. Advanced interatrial block as a substrate of supraventricular tachyarrhythmias: a well recognized syndrome. *J Electrocardiol* 2015; **48**: 135–40.
98 Conde D, Seoane L, Gysel M, Mitrione S, Bayés de Luna A, Baranchuk A. Bayés' syndrome: the association between interatrial block and supraventricular arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; **13**: 541–50.
99 Bacharova L, Wagner GS. The time for naming the Interatrial Block Syndrome: Bayes Syndrome. *J Electrocardiol* 2015; **48**: 133–4.
100 Pirinen J, Putaala J, Aro AL, *et al.* Resting 12-lead electrocardiogram reveals high-risk sources of cardioembolism in young adult ischemic stroke. *Int J Cardiol* 2015; **198**: 196–200.
101 Sadiq Ali F, Enriquez A, Conde D, *et al.* Advanced Interatrial Block Predicts New Onset Atrial Fibrillation in Patients with Severe Heart Failure and Cardiac Resynchronization Therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; **20**: 586–91.
102 Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, *et al.* New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key. *Europace* 2015; **17**: 1289–93.
103 Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM, *et al.* P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.09.020.
104 Agarwal YK, Aronow WS, Levy JA, Spodick DH. Association of interatrial block with development of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 882.
105 Abe Y, Fukunami M, Yamada T, *et al.* Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography: a prospective study. *Circulation* 1997; **96**: 2612–6.
106 Bayés de Luna A, Guindo J, Viñolas X, Martinez-Rubio A, Oter R, Bayés-Genís A. Third-degree inter-atrial block and supraventricular tachyarrhythmias. *Europace* 1999; **1**: 43–6.
107 Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, Cocina EG, Gómez-Sánchez MA, Tamargo L. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol*

1983; **51**: 122–30.
108 Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJJM, Rivard L. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis*; **48**: 9–28.
109 Ogawa M, Kumagai K, Vakulenko M, *et al.* Reduction of P-Wave Duration and Successful Pulmonary Vein Isolation in Patients with Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; **18**: 931–8.
110 Bayes de Luna A, Fort de Ribot R, Trilla E, *et al.* Electrocardiographic and vectorcardiographic study of interatrial conduction disturbances with left atrial retrograde activation. *J Electrocardiol* 1985; **18**: 1–13.
111 Bayés De Luna A, Platonov P, Cosio FG, *et al.* Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012; **45**: 445–51.
112 Goyal SB, Spodick DH. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am Heart J* 2001; **142**: 823–7.
113 Bayés de Luna A, Cladellas M, Oter R, *et al.* Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1988; **9**: 1112–8.
114 Stafford PJ, Turner I, Vincent R. Quantitative analysis of signal-averaged P waves in idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1991; **68**: 751–5.
115 Spodick DH, Ariyarajah V, Goldberg R. Interatrial block: correlation with P-terminal force. *Clin Cardiol* 2009; **32**: 181–2.
116 Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R, *et al.* Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. World Health Organizational/International Society and Federation for Cardiology Task Force Ad Hoc. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**: 1261–75.
117 Ariyarajah V, Asad N, Tandar A, Spodick DH. Interatrial block: pandemic prevalence, significance, and diagnosis. *Chest* 2005. DOI:10.1378/chest.128.2.970.
118 Kitkungvan D, Spodick DH. Interatrial block: is it time for more attention? *J Electrocardiol* 2009. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2009.07.016.
119 Ariyarajah V, Apiyasawat S, Spodick DH. Optimal P-Wave Duration for Bedside Diagnosis of Interatrial Block. .
120 Ariyarajah V, Frisella ME, Spodick DH. Reevaluation of the criterion for interatrial block. *Am J Cardiol* 2006; **98**: 936–7.
121 Frisella ME, Spodick DH. Confirmation of the prevalence and importance of a 12-lead investigation for diagnosis of interatrial block [corrected]. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 696–7.
122 Platonov PG, Carlson J, Ingemansson MP, *et al.* Detection of inter-atrial conduction defects with unfiltered signal-averaged P-wave ECG in patients with lone atrial fibrillation. *Europace* 2000. DOI:10.1053/eupc.1999.0072.
123 Platonov PG. Atrial conduction and atrial fibrillation: What can we learn from surface ECG? *Cardiol J* 2008; **15**: 402–7.
124 Baranchuk A, Bayés de Luna A. The P-wave morphology: what does it tell us? *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2015; **26**: 192–9.
125 Ariyarajah V, Apiyasawat S, Puri P, Spodick DH. Specific electrocardiographic markers of P-wave morphology in interatrial block. *J Electrocardiol* 2006; **39**: 380–4.
126 Chhabra L, Devadoss R, Chaubey VK, Spodick DH. Interatrial block in the modern era. *Curr Cardiol Rev* 2014; **10**: 181–9.
127 Baranchuk A, Conde D, Enriquez A, de Luna AB. P-wave duration or P-wave morphology? Interatrial block: seeking for the Holy Grail to predict AF

recurrence. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014; **19**: 406–8.
128 Chao T-F, Sung S-H, Wang K-L, *et al.* Atrial electromechanical interval can identify patients with paroxysmal atrial fibrillation and is associated with CHADS2 score and peak velocity of left atrial appendage. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; **22**: 1325–30.
129 Roshanali F, Mandegar MH, Yousefnia MA, Rayatzadeh H, Alaeddini F, Amouzadeh F. Prediction of Atrial Fibrillation via Atrial Electromechanical Interval After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation* 2007; **116**: 2012–7.
130 Roca M, Lancellotti P, Popescu BA, Piérard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications Echocardiographic assessment of la function. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300069.
131 Leier C V, Jewell GM, Magorien RD, Wepsic RA, Schaal SF. Interatrial conduction (activation) times. *Am J Cardiol* 1979; **44**: 442–6.
132 Josephson ME, Scharf DL, Kastor JA, Kitchen JG. Atrial endocardial activation in man. Electrode catheter technique of endocardial mapping. *Am J Cardiol* 1977; **39**: 972–81.
133 Simpson RJ, Amara I, Foster JR, Woelfel A, Gettes LS. Thresholds, refractory periods, and conduction times of the normal and diseased human atrium. *Am Heart J* 1988; **116**: 1080–90.
134 Roithinger FX, Cheng J, SippensGroenewegen A, *et al.* Use of electroanatomic mapping to delineate transseptal atrial conduction in humans. *Circulation* 1999; **100**: 1791–7.
135 Markides V, Schilling RJ, Ho SY, Chow AWC, Davies DW, Peters NS. Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation* 2003; **107**: 733–9.
136 Sun H, Velipasaoglu EO, Wu DE, *et al.* Simultaneous multisite mapping of the right and the left atrial septum in the canine intact beating heart. *Circulation* 1999; **100**: 312–9.
137 Daubert J-C, Pavin D, Jauvert G, Mabo P. Intra- and interatrial conduction delay: implications for cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; **27**: 507–25.
138 Khan IA. Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J* 2002; **144**: 11–22.
139 Barbosa EC, Benchimol-Barbosa PR, Bomfim A de S, Rocha PJ da, Boghossian SHC, Albuquerque DC de. Reversal atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing lone atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol* 2009; **93**: 213–20.
140 Emiroglu MY, Bulut M, Sahin M, *et al.* Assessment of atrial conduction time in patients with essential hypertension. *J Electrocardiol*; **44**: 251–6.
141 Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, *et al.* Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; **5**: 85–93.
142 Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, *et al.* Changing trends of hospital utilization in patients after their first episode of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008; **102**: 568–72.
143 Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; **4**: 313–20.
144 Vlachos K, Letsas KP, Korantzopoulos P, *et al.* Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives. *World J Cardiol* 2016; **8**:

267–76.
145 Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, *et al.* Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet (London, England)* 2009; **373**: 739–45.
146 Rienstra M, McManus DD, Benjamin EJ. Novel risk factors for atrial fibrillation: useful for risk prediction and clinical decision making? *Circulation* 2012; **125**: e941–6.
147 Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013; **34**: 2731–8.
148 Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**: 196–206.
149 Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, *et al.* Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004; **90**: 400–5.
150 Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, *et al.* Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 1715–23.
151 Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996; **94**: 2968–74.
152 Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 1998; **98**: 2202–9.
153 Lee SH, Lin FY, Yu WC, *et al.* Regional differences in the recovery course of tachycardia-induced changes of atrial electrophysiological properties. *Circulation* 1999; **99**: 1255–64.
154 de Oliveira IM, Oliveira BD, Scanavacca MI, Gutierrez PS. Fibrosis, myocardial crossings, disconnections, abrupt turns, and epicardial reflections: do they play an actual role in human permanent atrial fibrillation? A controlled necropsy study. *Cardiovasc Pathol*; **22**: 65–9.
155 Kitkungvan D, Spodick DH. Interatrial block: is it time for more attention? *J Electrocardiol*; **42**: 687–92.
156 Lorbar M, Levrault R, Phadke JG, Spodick DH. Interatrial block as a predictor of embolic stroke. *Am J Cardiol* 2005; **95**: 667–8.
157 Ariyarajah V, Apiyasawat S, Moorthi R, Spodick DH. Potential clinical correlates and risk factors for interatrial block. *Cardiology* 2006; **105**: 213–8.
158 Ariyarajah V, Puri P, Apiyasawat S, Spodick DH. Interatrial block: a novel risk factor for embolic stroke? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007; **12**: 15–20.
159 Weijs B, de Vos CB, Limantoro I, Cheriex EC, Tieleman RG, Crijns HJGM. The presence of an atrial electromechanical delay in idiopathic atrial fibrillation as determined by tissue Doppler imaging. *Int J Cardiol* 2012; **156**: 121–2.
160 Merckx KL, De Vos CB, Palmans A, *et al.* Atrial activation time determined by transthoracic Doppler tissue imaging can be used as an estimate of the total duration of atrial electrical activation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**: 940–4.
161 Calık AN, Ozcan KS, Cağdaş M, *et al.* Electromechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography is associated with the frequency of attacks in patients with lone atrial fibrillation. *Cardiol J* 2014; **21**: 138–43.
162 De Vos CB, Weijs B, Crijns GM, *et al.* Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new- onset atrial fibrillation. DOI:10.1136/hrt.2008.148528.
163 Chao T-F, Sung S-H, Wang K-L, *et al.* Associations between the atrial electromechanical interval, atrial remodelling and outcome of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation. DOI:10.1136/hrt.2010.212373.
164 Ozer N, Yavuz B, Can I, *et al.* Doppler tissue evaluation of intra-atrial and

interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**: 945–8.
165 Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, *et al.* Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave-triggered signal-averaged electrocardiogram. *Circulation* 1991; **83**: 162–9.
166 Guidera SA, Steinberg JS. The signal-averaged P wave duration: a rapid and noninvasive marker of risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1645–51.
167 Rosenheck S. Signal-averaged P wave in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; **20**: 2577–86.
168 Ishimoto N, Ito M, Kinoshita M. Signal-averaged P-wave abnormalities and atrial size in patients with and without idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 2000; **139**: 684–9.
169 Platonov P. Detection of inter-atrial conduction defects with unfiltered signal-averaged P-wave ECG in patients with lone atrial fibrillation. *Europace* 2000; **2**: 32–41.

11. ŽIVOTOPIS

Margarita Brida rođena je 29.12.1981 u Zagrebu gdje je završila osnovnu i srednju prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Istovremeno je pohađala i završila osnovnu i srednju muzičku školu. 30.06.2006 diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Krajem 2007. godine završila je pripravnički staž u Klinici za psihijatriju Vrapče u Zagrebu, položila državni ispit te postala specijalizant interne medicine na KBC Zagreb. 2008 godine upisala je doktorski poslijediplomski studij "Biomedicina i zdravstvo" na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Zagrebu. 2012 godine završila je specijalizaciju i postala specijalist interne medicine. 2016 završila je užu specijalizaciju iz kardiologije. Tijekom iste, 2016 godine bila je na usavršavanju u Kliničkom bolničkom centru Muenster u Njemačkoj u sklopu međunarodne stipendije iz kongenitalnih srčanih grešaka u odraslih bolesnika. Autor je i koautor nekoliko znanstvenih i stručnih radova.

12. PRILOZI

1. Obavijest za ispitanika
2. Suglasnost za sudjelovanje odraslog ispitanika u istraživanju

Obavijest za ispitanika

Poštovani / poštovana,

Pozivamo Vas da u svojstvu ispitanika sudjelujete u znanstvenom istraživanju čiji je glavni cilj istražiti povezanost interatrijskog provođenja s pojavom izolirane fibrilacije atrija (jedne od srčanih aritmija). Istraživanje se provodi u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb. Vaše sudjelovanje u istraživanju treba se temeljiti na jasnom razumijevanju ciljeva istraživanja i načina i postupaka za njegovo provođenje te mogućih koristi ili rizika za Vas kao ispitanika. Stoga Vas molimo da, prije donošenja odluke, pažljivo pročitate i proučite ovu obavijest, a ako u njoj naiđete na bilo kakve nejasnoće ili nepoznate riječi i izraze da o tome pitate istraživače i liječnike koji u istraživanju sudjeluju i dužni su Vam i spremni odgovoriti na svako pitanje.

OPIS KLJUČNOG PROBLEMA I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Fibrilacija atrija je najčešća kronična aritmija čija je ukupna prevalencija u općoj populaciji veća od 1 % . Ona kod starijih osoba dramatično povećava rizik nastanka moždanog udara, a uzrokuje i niz drugih posljedica kao što su osjećaj nepravilnog rada srca, bol i pritisak u prsima, umor, omaglice... Iako je do sada identificirano nekoliko faktora rizika za nastanak fibrilacije atrija, njeni pravi uzroci i dalje su nejasni. Očekujemo da će naš rad na ovom području pridonjeti boljem razumjevanju nastanka te aritmije u svrhu bolje prevencije i liječenja.

CILJ I SVRHA ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je ispitati povezanost između interatrijskog provođenja i izolirane fibrilacije atrija. U tu se svrhu mora isključiti postojanje drugih bolesti srca, izuzev same fibrilacije, učiniti UZV srca i elektrokardiogram.

ULOGA VAS KAO ISPITANIKA U ISTRAŽIVANJU

Navedeno istraživanje provodit će se u sklopu uobičajene obrade koja se vrši kod svih bolesnika s fibrilacijom atrija. Uvjet za ulazak u istraživanje je elektrokardiografski dokazana epizoda fibrilacije atrija bez drugih bolesti srca. Ispitanici u kojih je valvularna, ishemijska, hipertenzivna ili kakva druga bolest srca neće biti uključeni u istraživanje. Svim bolesnicima s fibrilacijom atrija biti će učinjen transtorakalni ultrazvuči pregled srca. U ispitivanje će biti uključeno i 80 zdravih

ispitanika kao kontrolna skupina. Svi će oni proći gore navedenu dijagnostičku obradu. Tijekom ispitivanja susretat ćete se s osobljem Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb.

KOJE SU ZA VAS MOGUĆE PREDNOSTI I KORISTI OD SUDJELOVANJA?

Bolesnicima i ispitanicima iz kontrolne skupine biti će učinjen transtorakalni ultrazvučni pregled srca. U slučaju detekcije strukturnih i funkcionalnih poremećaja srca, svakom će se ispitaniku preporučiti daljnja obrada i liječenje.

KOJI SU ZA VAS MOGUĆI RIZICI SUDJELOVANJA U ISTRAŽIVANJU?

Ne očekujemo da ćete u ovom istraživanju biti izloženi riziku. Eventualna pojava kontaktnog dermatitisa prilikom elektro i ehokardiografije ne predstavljaju po život opasna stanja i prolazne su prirode ne ostavljajući posljedice po zdravlje ispitanika.

POSTOJE LI DRUGI LIJEKOVI, DRUGE DIJAGNOSTIČKE METODE ILI DRUGI OPERATIVNI PRISTUPI?

U slučaju da ne pristajete na sudjelovanje u studiji, to neće utjecati na tijek liječenja Vaše bolesti. Biti ćete liječeni standardnim metodama prema pravilima struke.

MORATE LI SUDJELOVATI U ISTRAŽIVANJU?

Vi ćete u potpunosti slobodno i samostalno odlučiti hoćete li u ovom istraživanju sudjelovati ili ne. Vaše sudjelovanje je dragovoljno i u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga, imate se pravo bez ikakvih posljedica povući iz istraživanja. U tom slučaju ćete se nastaviti dalje liječiti na način koji je uobičajen za Vašu bolest. Ako odlučite prekinuti svoje sudjelovanje u istraživanju, lijepo Vas molimo da o tome na vrijeme obavijestite voditelja projekta i njegove suradnike.

POVJERLJIVOST I PRAVO UVIDA U DOKUMENTACIJU

Svi Vaši osobni podaci biti će pohranjeni i obrađivani u elektroničkom obliku, a voditelj projekta i njegovi suradnici su dužni u potpunosti poštivati propisane postupke za zaštitu osobnih podataka. U naše baze podataka Vi ćete biti uneseni prema inicijalima imena i prezimena. Vašu medicinsku dokumentaciju će pregledavati samo voditelji projekta, a Vaše ime nikada neće biti otkriveno trećim osobama. Pristup Vašoj dokumentaciji mogu imati i predstavnici Etičkog povjerenstva u ustanovi u kojoj se liječite (lokalno etičko povjerenstvo) te predstavnici Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta, koje je odgovorno za odobravanje i nadzor nad provođenjem ovog istraživanja.

ZA ŠTO ĆE SE KORISTITI PODACI DOBIVENI U OVOM ZNANSTVENOM ISTRAŽIVANJU?

Podaci dobiveni u ovom znanstvenom istraživanju mogu biti korisni u kliničkoj praksi, ali i u svrhu daljnjeg razvoja i unapređenja znanosti. Stoga se očekuje da se ti podaci objave u odgovarajućim znanstvenim časopisima i publikacijama. Pri tome će Vaš identitet ostati u potpunosti anoniman i zaštićen.

TKO JE ODOBRIO OVO ISTRAŽIVANJE?

Ovo istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu nakon temeljite analize dostavljenog prijedloga istraživanja i prateće dokumentacije. Istraživanje se provodi u skladu sa svim primjenljivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje istraživanja te sigurnost osoba koje u njemu sudjeluju, uključujući «Osnove dobre kliničke prakse» i «Helsinšku deklaraciju».

KOGA MOŽETE KONTAKTIRATI ZA DODATNE OBAVIJESTI I UPITE? Ako su Vam potrebne bilo kakve dodatne informacije, ili imate dodatnih pitanja, slobodno se obratite voditeljima istraživanja:

Ime i prezime voditelja: prof. dr. sc. Anton Šmalcelj

Adresa: Odjel prve kardiologije

Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb

Broj telefona: 01/2367489

Ime i prezime voditelja: Magarita Brida, dr. med.

Adresa: Odjel druge kardiologije

Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb

Broj telefona: 01/2367508

Suglasnost za sudjelovanje odraslog ispitanika u istraživanju

1. Potvrđujem da sam dana _____ u _____ pročitao/pročitala Obavijest za ispitanika za gore navedeno znanstveno istraživanje te sam imao/imala priliku postavljati pitanja.
2. Razumijem da je moje sudjelovanje dragovoljno i da se iz sudjelovanja u istraživanju mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica za moje zdravstveno stanje ili pravni status.
3. Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji pristup imaju samo odgovorne osobe, to jest voditelj istraživanja i njegovi suradnici te članovi Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se istraživanje obavlja i Etičkog povjerenstva koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje. Tim osobama dajem dopuštenje za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.
4. Pristajem da moj obiteljski liječnik (odnosno član obitelji) bude upoznat s mojim sudjelovanjem u navedenom znanstvenom istraživanju.
5. Želim i pristajem sudjelovati u navedenom znanstvenom istraživanju.

Ime i prezime ispitanika (upisati tiskanim slovima):
Vlastoručni potpis:
Mjesto i datum:
Ime i prezime osobe koja je vodila postupak Obavijesti za ispitanika i Suglasnosti za sudjelovanje:
Vlastoručni potpis:
Mjesto i datum: