

©Borgis

*Tomasz Zapolski, Anna Kamińska, Andrzej Wysokiński

Migotanie przedsionków a remodeling lewego przedsionka – patofizjologia i znaczenie rokownicze

Atrial fibrillation and left atrium remodelling – pathophysiology and prognostic implications

Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Wysokiński

Słowa kluczowe

lewy przedsionek, migotanie przedsionków, remodeling

Key words

left atrium, atrial fibrillation, remodeling

Streszczenie

Remodeling lewego przedsionka (LA) odzwierciedla całe spektrum przemian patofizjologicznych, które pojawiają się w odpowiedzi na zadziałanie specyficznego czynnika sprawczego. Znane są dwa podstawowe mechanizmy prowadzące do remodelingu LA: remodeling LA stymulowany przez szybkie rytmy przedsionkowe oraz remodeling LA powstający w konsekwencji niewydolności krążenia. Najczęściej występującym rodzajem przedsionkowych zaburzeń rytmu jest migotanie przedsionków (AF), które pozostaje w ścisłej relacji z niewydolnością krążenia, tworząc wzajemnie układ błędnego koła. Zmiany morfologiczne charakterystyczne dla remodelingu LA obejmują: makroskopowe zmiany strukturalne, nieprawidłowości histopatologiczne oraz zaburzenia na poziomie komórkowym. Podstawową cechą strukturalnego remodelingu LA jest poszerzenie jego jamy. Remodeling strukturalny LA idzie w parze z remodelingiem czynnościowym LA, co przejawia się głównie pogorszeniem kurczliwości LA i jego uszka (LAA). Głównym wskaźnikiem czynnościowego remodelingu LA jest zmniejszenie prędkości przepływu krwi w obrębie LAA. W procesie remodelingu LA występują także głębokie zmiany metaboliczne oraz zaburzenia neurohormonalne. W remodelingu LA ważną rolę odgrywają także zjawiska zapalenia ogólnoustrojowego, uszkodzenie miocytów przedsionka oraz włóknienie jego tkanki. Wszystkie wymienione elementy prowadzą w efekcie do złożonych nieprawidłowości elektrofizjologicznych. O ile rozstrzeń LA jest wyrazem remodelingu strukturalnego, to AF jest manifestacją remodelingu elektrycznego LA. Wyeliminowanie czynnika sprawczego może zainicjować proces naprawy, czyli wsteczny remodeling. W tej mierze znaczenie mają takie metody jak: kardiowersja, ablacja przeskórna oraz ablacja chirurgiczna. Niemniej ważne jest właściwe leczenie antyarytmiczne, antykoagulacyjne oraz leczenie uzupełniające. Kompleksowe postępowanie daje nadzieję na przynajmniej częściowe odwrócenie remodelingu LA, bowiem przerywając układ błędnego, koła sprzyja zmniejszeniu częstości występowania AF.

S u m m a r y

Left atrium remodeling reflects a spectrum of pathophysiological changes that have occurred in response to specific stressors. There are two main mechanisms of LA remodeling: atrial tachycardia-induced LA remodeling and heart failure-induced LA remodeling. The most common atrial tachyarrhythmia is atrial fibrillation (AF), which remains in close relation with heart failure creating a vicious circle system of each other. The morphological consequences of LA remodeling include: macroscopic structural changes, histopathological changes and abnormalities at the cellular level. A hallmark of LA structural remodeling is atrial dilatation. Structural remodeling is closely associated with impaired left atrium and left atrial appendage (LAA) which is expressed primarily by decreases their contractility. The main marker of LA functional remodeling is reduction of the blood flow velocity in the LAA. During remodeling process occur profound metabolic alternations and neurohormonal disturbances. In the process of LA remodeling a very important role plays systemic inflammation, myocyte damage and fibrosis. All these elements effectively lead to electrophysiological abnormalities of LA. Whereas atrial dilatation is the hallmark of structural remodeling, AF a the most common manifestation of LA electrical remodeling. Eliminate causative agents can initiate a process of healing or reverse remodeling. The importance here are such methods as cardioversion, percutaneous ablation and surgical ablation. No less important are antiarrhythmic therapy, anticoagulant and upstream therapy. Comprehensive procedure gives hope for at least a partial reversal of remodeling, for breaking the vicious circle arrangement helps reduce the incidence of AF.

Adres/address:

*Tomasz Zapolski
Katedra i Klinika Kardiologii UM
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin
tel. +48 (81) 724-42-55
fax +48 (81) 747-56-20
zapolia@wp.pl

WSTĘP

Termin „remodeling lewego przedsionka” obejmuje zależne czasowo zmiany adaptacyjne miocytów lewego przedsionka (ang. *left atrium* – LA) w odpowiedzi na zadziałanie czynnika zewnętrznego w celu utrzymania homeostazy (1). Znane są dwa mechanizmy inicjujące i podtrzymujące remodeling. Jednym z nich jest tachyarytmia, zwykle migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation* – AF), powodująca zwiększoną częstość depolaryzacji. Kluczowymi elementami drugiej ścieżki patofizjologicznej rozwoju remodelingu LA jest przeładowanie objętościowe oraz powiązane z nim patofizjologiczne przeciążenie ciśnieniowe, jak to ma miejsce w zespołach prowadzących do niewydolności serca. Mechanizmy te przeplatają się wzajemnie, tworząc mechanizm błędnego koła, co niejednokrotnie sprawia, zwłaszcza w stanach zaawansowanych, dużą trudność w ustaleniu adekwatnej w danej sytuacji klinicznej sekwencji patofizjologicznej (ryc. 1) (2).

PATOFIZJOLOGICZNE KONSEKWENCJE POSZERZENIA LEWEGO PRZEDSIONKA

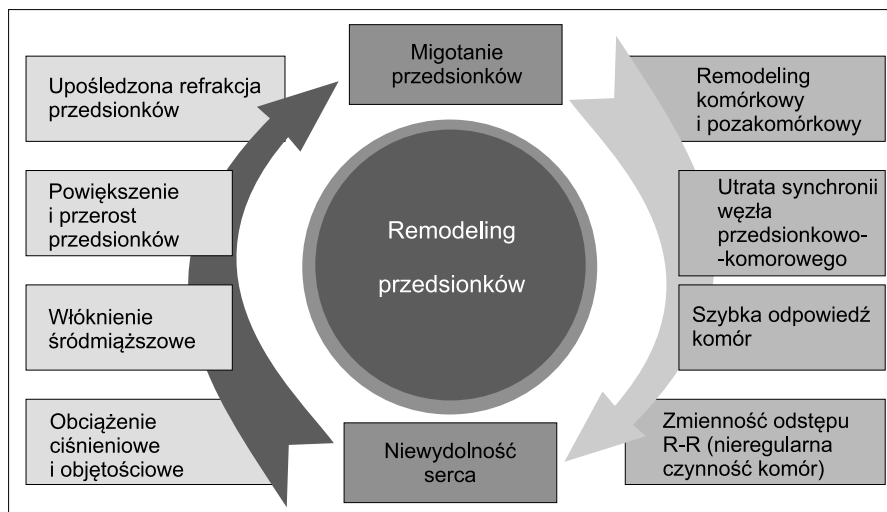
Odpowiedź na czynnik inicjujący remodeling może pojawiać się w różnym czasie, w zmiennym natężeniu oraz być odwracalna lub nie. Odpowiedź adaptacyjna może pojawiać się na poziomie jonowym lub genomu w krótkim, bo zaledwie 30-minutowym okresie od zadziałania stresora i jest wówczas odwracalna. W przypadku kiedy czynnik uszkodzający działa około 1 tygodnia, dochodzi do zmian na poziomie komórkowym. Zazwyczaj są to procesy odwracalne, gdyż polegają na hibernacji komórki (3). Kiedy czynnik sprawczy działa dłużej, przewlekłe (powyżej 5 tygodni), dochodzi do apoptozy i włóknienia, a więc zmian nieodwracalnych (4). Następstwa patofizjologiczne wchodzące w pojęcie remodelingu obejmują zarówno przemiany dotyczące wielkości i czynności LA, jak też procesy na poziomie tkankowym i komórkowym, prowadząc do konsekwencji metabolicznych i elektrofizjologicznych. Elementy te pozostają we wzajemnym powiązaniu, co

sprzyja propagowaniu i utrwalaniu się zachodzących zmian (ryc. 2) (4).

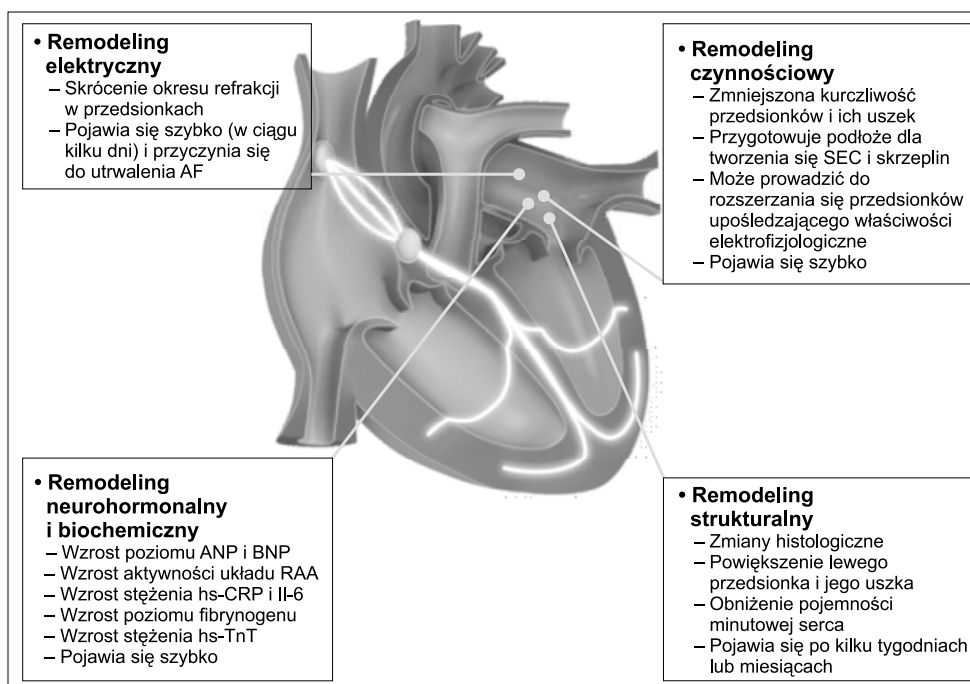
Remodeling makroskopowy LA

Od dawna wiadomo, że wielkość LA jest jedną z podstawowych zmiennych determinujących wystąpienie arytmii. Zakrojone na szeroką skalę klasyczne już badania Framingham wykazały, że zwiększenie wymiaru przednio-tylnego LA oceniane w prezentacji M-mode związane jest z blisko 40% wzrostem częstości występowania AF (5). Inne prace wykazały, że chorzy z wymiarem przednio-tylnym LA powyżej 5 cm ocenianym w M-mode, w czasie rytmu zatokowego charakteryzują się czterokrotnie większym ryzykiem rozwoju migotania przedsionków (6). Wykazano także, że objętość LA jest wykładnikiem powstawania AF u chorych z kardiomiopatią, a także pierwszego rozpoznanego napadu tej arytmii u osób w podeszłym wieku (7). To właśnie parametry objętościowe stały się obecnie powszechnie stosowanymi wskaźnikami powstawania bądź nawrotu arytmii. Wykazano bowiem, iż zależność pomiędzy wymiarami planimetrycznymi a objętością LA nie jest linearna (8). Co więcej, to właśnie objętość LA lepiej niż jego wymiary planimetryczne koreluje z różnymi zdarzeniami, w tym z rozwojem AF (7, 8). Objętość LA zależna jest jednak od wielu czynników. W celu obiektywizacji ocenianych wartości wprowadzono szereg metod jej indeksowania, spośród których wymienić należy wagę, wzrost, beztłuszczową masę ciała czy wreszcie najczęściej stosowaną powierzchnię ciała (9). Podstawowym parametrem stosowanym w badaniach jest wskaźnik objętości LA (ang. *left atrium volume index* – LAVI), który stanowi zindeksowaną do powierzchni ciała objętość LA.

Migotanie przedsionków w stosunku do zjawiska remodelingu pozostaje w układzie wzajemnego sprzężenia. Z jednej strony poszerzenie LA sprzyja mechanizmom ułatwiającym powstanie i podtrzymywanie arytmii, co nosi nazwę remodelingu elektrofizjologicznego. Niewątpliwie istnieje też działanie odwrotne,



Ryc. 1. Wzajemne oddziaływanie między migotaniem przedsionków i niewydolnością krążenia (zmodyfikowano wg 2).



Ryc. 2. Remodeling przedsionków (zmodyfikowano wg 4).

kiedy zaistnienie arytmii z przyczyn niejednokrotnie leżących poza układem krążenia prowadzi też do szeregu przemian strukturalnych (1). Podstawowym przejawem tego zjawiska na poziomie makroskopowym jest właśnie poszerzenie LA z pogorszeniem jego czynności, co czasem określane jest mianem kardiomiopatii przedsionkowej. Dowodem podkreślającym związek arytmii z wielkością LA jest potencjalna, przynajmniej częściowa możliwość odwrócenia tego zjawiska ze zmniejszeniem wielkości LA i poprawą jego kurczliwości w następstwie odwrócenia arytmii do rytmu zatokowego z odpowiednio długim i stabilnym utrzymywaniem się (10).

Makroskopowym przejawem remodelingu LA jest poszerzenie jego rozmiarów, co wyraża się zwiększoną objętością LA. Z matematycznego punktu widzenia nawet niewielkie czy umiarkowane zwiększenie objętości LA powoduje dramatyczny wzrost powierzchni jego jamy. Mając na uwadze, iż podstawowym warunkiem elektrofizjologicznym arytmii jest wydłużenie fali krążącej, umożliwiające zaistnienie zjawiska reentry, proces ten stwarza anatomiczne warunki dla łatwiejszego indukowania i utrwalania arytmii przedsionkowych, w tym głównie AF i trzepotania przedsionków (11).

Zmiany na poziomie tkankowym

Na poziomie tkankowym zmiany związane z remodelingiem strukturalnym zależą częściowo od mechanizmu indukującego remodeling. Jeśli przyczyną wyjściową jest AF, dominują zmiany o charakterze miolizy miocytów (12). W przypadku kiedy pierwotną przyczyną remodelingu jest niewydolność serca, a AF jest zjawiskiem wtórnym, zmiany towarzyszące poszerzeniu jamy LA polegają na nasilonym zwłóknieniu, a także

przeroście miocytów przedsionka (13). Dowodzą tego historyczne już badania wskazujące włóknienie jako podstawową przyczynę mechanicznej niewydolności LA, dające w efekcie obraz tzw. „sztywnego przedsionka” (14). Włóknienie przedsionka ma niewątpliwie kolosalne znaczenie w patogenezie AF, jak również powikłań związanych z tą arytmia. Wskazują na to badania przeprowadzone przy pomocy rezonansu magnetycznego przez grupę Daccareta i wsp. (15), potwierdzające wzmożone włóknienie tkanki przedsionka u chorych z AF. Badania te podkreślają jednocześnie kliniczne znaczenie włóknienia miokardium LA, konkludując, że stopień włóknienia stanowi niezależny czynnik zagrożenia udarem mózgu w tej grupie chorych (15).

Zmiany na poziomie komórkowym

W modelowym przykładzie remodelingu, jakim jest wystąpienie AF na poziomie komórkowym, początkowo obserwowane są zmiany dotyczące mitochondriów (3). Pojawiają się one już po około tygodniu utrzymywania się arytmii i charakteryzują się zwiększeniem długości oraz liczby tych struktur. Na uwagę zasługuje zwłaszcza zmiana w budowie włókien kurczliwych, w których prawidłowo dominują szybkie, ciężkie łańcuchy alfa-miozyny, podczas gdy w przypadkach przebudowy przedsionków związanej z niewydolnością serca zaczynają przeważać izomery ciężkich łańcuchów beta-miozyny, cechujące się wolnym tempem kurczenia. Tłumaczy to w prosty sposób zmniejszenie kurczliwości LA, towarzyszące poszerzeniu jego jamy, a jednocześnie stanowi elementarny wykładnik remodelingu. Następnie pojawiają się zmiany degeneracyjne polegające na obrzęku komórek, pyknozie jąder, co powoduje obumieranie komórek i w efekcie zmniejszenie ich liczby (4).

Czynnościowy remodeling przedsionka

Czynność LA można ująć w trzy zasadnicze fazy cyklu serca (16). W czasie skurczu lewej komory oraz okresu rozkurczu izowolumetrycznego LA stanowi rezerwar dla krwi napływającej z żył płucnych, generując energię w postaci ciśnienia, które umożliwi przepływ krwi w kolejnym etapie. W początkowym okresie rozkurczu lewej komory (ang. *left ventricle* – LV) zaczyna się druga faza czynności LA, kiedy stanowi on niejako kanał umożliwiający bierne, zgodne z gradientem ciśnień, przemieszczanie się krwi do LV po otwarciu zastawki mitralnej. Ostatni, trzeci etap jest zależny od aktywnej czynności skurczowej LA w końcowej fazie rozkurczu. Jest on o tyle istotny, że jak obliczono, zwiększa o około 20-30% objętość lewej komory. Czynność LA jako dodatkowej pompy wspomagającej czynność skurczową LV jest szczególnie ważna w sytuacjach jej upośledzonej z różnych przyczyn kurczliwości.

W przypadku AF wykładnikiem pogorszenia czynności mechanicznej jest zmniejszenie kurczliwości uszka LA (ang. *left atrium appendage* – LAA), przejawiające się zmniejszeniem prędkości przepływu przez uszko w miarę wydłużania się czasu trwania arytmii (17) oraz stopniowa poprawa kurczliwości LAA i całego LA w wyniku odwrócenia arytmii do rytmu zatokowego (10). Nieco inaczej sprawa ma się w przypadku przeciążenia objętościowego, kiedy powiększeniu jamy LA towarzyszy zazwyczaj postępujące upośledzenie kurczliwości ściany LA. Z jednej strony przekroczone zostają wtedy uwarunkowane prawem Franka-Starlinga korzystne relacje pomiędzy objętością a kurczliwością LA. Z drugiej zaś strony w wyniku opisanych poniżej zmian mikroskopowych LA, który jest jamą rozciągliwą i niskociśnieniową, staje się sztywny i napięty. Upośledzenie czynności LA jako pompy, a także zmniejszenie jego funkcji rezerwuarowej kompensowane jest poprzez nasilenie znaczenia przedsionka jako kanału bierne transportującego krew z żył płucnych do LV.

Następstwa metaboliczne

Następstwa biochemiczne stanowią wyjątkowo bogatą i niejednorodną paletę zmian towarzyszących remodelingowi. Po pierwsze zachodzą niekorzystne przemiany metaboliczne polegające na zmianie źródła pozyskiwania energii, jakim w warunkach prawidłowych jest β -oksydacja kwasów tłuszczowych na glikolizę (18). Powoduje to niedostatek energii, który stanowi czynnik stymulujący zarówno remodeling związany z niewydolnością serca, jak i ten zależny od tachyarytmii (18). Zmniejszona dostępność energii prowadzi bowiem do upośledzenia czynności skurczowej LA (19). Na poziomie komórkowym konsekwencją zaburzeń gospodarki energetycznej jest zmiana profilu izoform miozyny. Polega ona na zwiększeniu zawartości łańcuchów ciężkich β -miozyny, cechujących się wolnym tempem kurczenia i kosztem zmniejszenia izoformy α (19). Niedobór energii skutkuje także zaburzeniami w prawidłowym obrocie jonami Ca^{++} (20) oraz innych zależnych od adenylozotrójfosforanów kanałów jonowych (21).

Konsekwencje neurohormonalne

W powstawaniu remodelingu niewątpliwie kluczową rolę odgrywają zmiany neurohormonalne. Co więcej, stanowią one także ogniwo łączące zmiany morfologiczne i nieprawidłowości elektrofizjologiczne sprzyjające wyzwalaniu i podtrzymywaniu AF, stwarzając swoisty układ błędnego koła pomiędzy kardiomiopatią przedsionkową a zaburzeniami rytmu serca. Wykazano związek podwyższonego poziomu szeregu neurohormonów, włączając w to zwiększony poziom przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ang. *atrial natriuretic peptide* – ANP), mózgowego peptydu natriuretycznego (ang. *brain natriuretic peptide* – BNP), angiotensyny II i transformującego czynnika wzrostu β_1 (ang. *transforming growth factor- β_1* – TGF- β_1) (22).

Mechaniczne naprężanie LA stanowi najsilniejszy czynnik stymulujący zwiększoną sekrecję ANP, która jest wzmacniana przez endotelinę, a zmniejszana przez tlenek azotu (23). ANP jest bezpośrednim wazodylatorem, który obniża ciśnienie tętnicze, hamuje działanie reniny oraz wydzielanie endoteliny, przerost miocytów oraz syntezę kolagenu przez fibroblasty (24, 25). AF powoduje wzrost poziomu ANP, głównie w następstwie oddziaływania hemodynamicznego, co wskazuje, iż wzrost poziomu tego neurohormonu jest reakcją adaptacyjną na zmieniające się warunki hemodynamiczne w celu zapobiegania remodelingowi (26). Jednak wspomniany efekt kompensacyjny jest ograniczony w przypadku znacznego zwłóknienia LA i świadczy wówczas o dużym uszkodzeniu miokardium LA (26).

BNP jest wskaźnikiem remodelingu LA i LV. Zwiększona produkcja BNP zachodzi w odpowiedzi na wzrost naprężenia ściany serca w wyniku przeciążenia objętościowego lub/i ciśnieniowego. Warunki takie spełnione są w różnych fazach remodelingu związanego z AF. Peptydy natriuretyczne BNP i N-końcowy propeptyd natriuretyczny (ang. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* – NT-proBNP) są bardzo czułe na zmieniające się warunki hemodynamiczne. Widać to szczególnie w przypadkach napadowego AF, gdzie w czasie pierwszej doby epizodu poziom ich wzrasta ponad 3-krotnie (27). U chorych z AF ich stężenie koreluje z rodzajem, a więc czasem trwania arytmii. Najwyższą zawartością tych biomarkerów cechują się chorzy z utwalonym AF, nieco mniejszą chorzy z przetrwałym AF, a najniższe stężenie cechuje chorych z napadowym AF (27). Po kardiowersji elektrycznej AF obserwuje się szybkie obniżenie stężenia BNP, co może być początkiem, a zarazem markerem odwrotnego remodelingu. Można powiedzieć, że w pierwszej fazie zachodzi remodeling biochemiczny, który zapowiada remodeling strukturalny (28).

Angiotensyna II odgrywa kluczową rolę w patogenezie remodelingu związanego z AF poprzez stymulowanie zwłóknienia śródmiąższowego. Angiotensyna II działa za pośrednictwem dwóch specyficznych podtypów receptorów: typu 1 i typu 2. Oddziaływanie na receptory jest silne i ma zwykle przeciwstawny charakter. Działanie poprzez receptor typu 1 powodu-

je proliferację fibroblastów, przerost miocytów oraz apoptozę komórki (29). Wiążąc się z białkiem G, aktywuje układ kinaz proteinowych Erk₁/Erk₂ pobudzanych przez mitogeny. Aktywowane kinazy stymulują transkrypcję białek trigerujących specyficzne geny kodujące, z kolei białka regulatorowe oddziałują na białka odpowiedzialne za budowę, czynność oraz cykl komórek miokardium, wpływając w ten sposób na ich wzrost, proliferację i różnicowanie się (30). Pobudzenie receptora typu 1 powoduje także aktywację fosfolipazy C. Fosfolipaza C powoduje rozpad błonowego bifosfonianu fosfoinozytolu (PIP₂) na diacyloglicerol oraz 1,4,5-trójfosforan inozytolu (IP3). Diacyloglicerol aktywuje kinazę proteinową C, a IP3 powoduje uwolnienie wewnątrzkomórkowych jonów Ca⁺⁺ – obydwa są czynnikami stymulującymi remodeling (31). Angiotensyna II może także pośredniczyć w formowaniu się skrzepliny poprzez interakcję z receptorami dla tromboksanu (32) oraz mechanizmy zależne od tlenu azotu i prostacykliny (33).

Ważnym elementem w patogenezie włóknienia jest aldosteron. Jest on kluczowym składnikiem układu renina-angiotensyna-aldosteron. Jego wpływ na proces patologicznego włóknienia realizowany jest zarówno poprzez bezpośrednie stymulowanie fibroblastów (34), jak też pośrednio dzięki aktywacji metaloproteinaz macierzy komórkowej (35).

Angiotensyna II nasila też ekspresję TGF-β₁, która promuje ekspresję kolagenu typu I oraz kolagenu typu III, sprzyjając tym samym patologicznemu włóknieniu (31). TGF-β₁ z kolei zwiększa wytwarzanie angiotensyny II, nasilając produkcję czynników profibrotycznych na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego (36). Sercowa nadekspresja aktywności TGF-β₁ powoduje selektywne włóknienie przedsionków, nasila heterogeniczność przewodzenia, sprzyjając promocji AF (37).

Głównym efektem TGF-β₁ działania jest czynnik wzrostu tkanki łącznej (ang. *connective tissue growth factor* – CTGF), który wykazuje skoordynowaną ekspresję w tkankach łącznie z TGF-β₁. Zarówno angiotensyna II, jak i TGF-β₁ nasilają produkcję CTGF, przez co pobudzają fibroblasty do wzmożonej aktywności (38).

Kolejnym czynnikiem łączącym działanie angiotensyny II i TGF-β₁ jest czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (ang. *platelet-derived growth factor* – PDGF). Dzieje się tak dlatego, gdyż autofosforylacja receptorów dla PDGF pobudza kinazę białkową aktywowaną przez mitogeny oraz fosfolipazę C, wspomniane wcześniej drogi działania wspólne także dla angiotensyny II oraz TGF-β₁. Ten wspólny szlak przeprowadzania sygnału wydaje się leżeć u podstaw selektywnej aktywacji fibroblastów przedsionków i wyjaśniać, dlaczego to właśnie one znacznie bardziej od komórek podatne są na przebudowę zależną od włóknienia (39).

Wskaźniki uszkodzenia miokardium

Remodeling towarzyszący AF odzwierciedla się także w zmianach poziomu troponiny T o wysokiej czułości

(ang. *high sensitive troponin T* – hs-TnT). Biomarker ten jest stosowany powszechnie w diagnostyce ostrej choroby wieńcowej, a także służy do stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. O ile w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego wzrost poziomu hs-TnT jest wysoki, to niewielkie wzrosty tego wskaźnika związane są także z występowaniem niewydolności krążenia oraz zgonów sercowo-naczyniowych w populacji osób starszych, bez wcześniej rozpoznanej niewydolności serca (40). Jak wykazały badania Anegawy i wsp. (41) w ogólnej populacji poziom hs-TnT w surowicy krwi u osób z epizodami AF jest wyższy niż u osób bez tej arytmii. Przyczyna tego zjawiska nie jest znana, a pod uwagę branych jest kilka możliwości. Jedną z nich jest właśnie powolne uwalnianie niewielkich ilości hs-TnT z miocytów LA, które w przebiegu procesu remodelingu obumierają z następczym włóknieniem. Ten niewielki wzrost hs-TnT może też odzwierciedlać subkliniczne niedokrwienie mięśnia sercowego lub też być wynikiem przerostu miocytów w konsekwencji przeciążenia hemodynamicznego przedsionków, co w efekcie stymuluje wystąpienie arytmii. Bez wątpliwości przyczyną uwalniania niewielkich ilości hs-TnT może też być sytuacja odwrotna, jaką jest stymulowanie arytmii niedokrwieniem mięśnia sercowego, szczególnie w sytuacji AF z szybką akcją komór.

Znaczenie czynników zapalnych

W ostatnim czasie coraz większe znaczenie w powstawaniu zjawiska remodelingu przypisuje się stanowi zapalnemu. Wykazano bowiem, iż podwyższony jest poziom takich wskaźników stanu zapalnego jak: białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein* – CRP), czynnik martwicy nowotworów, interleukiny oraz cytokiny (42). Znaczenie zapalenia w patogenezie remodelingu podkreśla udowodniony związek pomiędzy objętością LA a poziomem CRP (42). Znany związek pomiędzy CRP a aktywacją metaloproteinaz za pośrednictwem wolnych rodników może tłumaczyć wpływ stanu zapalnego na włóknienie LA, a w konsekwencji poszerzenie i pogorszenie jego czynności mechanicznej. Niewątpliwie znaczenie zapalenia w patogenezie dysfunkcji LA może łączyć się z faktem, iż CRP nasila ekspresję receptorów końcowych produktów glikacji, będących stymulatorem sztywności tętnic i serca. Stanowi to podłoże stwierdzanej u chorych z cukrzycą rozstrzeni LA, łącznie z pogorszeniem jego kurczliwości (43).

Kwas moczowy od niedawna uznany jest jako prosty i niezależny wskaźnik zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Nie ustalono jednak jednoznacznie, czy jest on przyczyną zmian patogenetycznych układu krążenia, czy też jest tylko ich markerem. Bez wątpliwości pozostaje tylko fakt, iż pozostaje w ścisłym związku ze stresem oksydacyjnym i stanem zapalnym w wielu sytuacjach klinicznych (44). Pierwsze doniesienie dotyczące związku kwasu moczowego z AF ukazało się niedawno, bo w 2010 roku. Letsas i wsp. (45) wykazali, że istnieje związek pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a AF, szczególnie z arytmiami o długim cza-

sie trwania, choć związek z napadowym AF również był istotny. Co ciekawe, związek kwasu moczowego z AF był niezależny od stężenia hs-CRP, co jest tym ważniejsze, gdyż jak dotąd kwas moczowy rozpatrywano jako jeden z czynników zapalnych powiązanych ze wzrostem hs-CRP. Niewykluczone zatem, że kwas moczowy w sposób bardziej selektywny odzwierciedla stres oksydacyjny w ścianie LA, niezależnie od faktu, że pozostaje we wzajemnej relacji ze stanem zapalnym. Na poparcie tej tezy są już dowody z badań doświadczalnych, bowiem Dudley i wsp. (46) wykazali na modelu eksperymentalnym, iż podczas szybkiej stymulacji LA, w obrębie LAA wzrasta 4,4-krotnie aktywność oksydazy ksantynowej, która jest kluczowym enzymem w powstawaniu kwasu moczowego. Wzrasta także produkcja nadtlenu, a podanie allopurynolu, który jest inhibitorem oksydazy ksantynowej, wydatnie zmniejsza ich produkcję. Oksydaza ksantynowa zużywa tlen cząsteczkowy, prowadząc do powstawania wolnych rodników nadtlenujących, promując w ten sposób stres oksydacyjny. Stres oksydacyjny zaś poprzez nasilenie uszkodzenia komórek przedsionka, może nasilać proces remodelingu LA (47). Nadal jednak pozostaje niewyjaśnione, czy kwas moczowy aktywnie uczestniczy w remodelingu LA, czy też jest tylko prostym markerem procesów oksydacyjnych i zapalnych (45).

Następstwa elektrofizjologiczne

Konsekwencje elektrofizjologiczne stanowią bardzo szerokie zagadnienie. Istotne są przede wszystkim zmiany elektrofizjologiczne powodujące wystąpienie AF. Z drugiej zaś strony niewątpliwie niemniej ważne są przemiany właściwości elektrofizjologicznych komórek, sprzyjające utrwalaniu się lub nawrotom arytmii, a jednocześnie utrudniające przywrócenie rytmu zatokowego.

Dwa podstawowe mechanizmy elektrofizjologiczne leżące u podłoża AF to zjawisko fali nawrotnej oraz ektopowa aktywność wyzwalana (48). Pierwsza z tych patofizjologicznych możliwości wymaga jednoczesnego spełnienia trzech warunków: skrócenia okresu refrakcji, zwolnienia przewodzenia oraz wydłużenia szlaku przewodzenia. Pojawiające się w takich warunkach pobudzenie dodatkowe, jeśli natrafi na obecność bloku jednokierunkowego, ma szansę inicjacji fali nawrotnej i w konsekwencji AF. Refrakcja przedsionkowa zależy od czasu trwania potencjału czynnościowego komórki, ponieważ kanały Na^+ , które decydują o pobudliwości kardiomiocytów, są nieaktywne w fazie depolaryzacji i wymagają repolaryzacji co najmniej do poziomu -60mV , aby kanały mogły ponownie stać się aktywne. Czas trwania potencjału czynnościowego jest determinowany przez równowagę pomiędzy prądem dokomórkowym (głównie jony Ca^{++} , które dążą do utrzymania komórki w stanie depolaryzacji) a prądem odkomórkowym (głównie jony K^+ , które starają się utrzymać komórkę w stanie repolaryzacji). Elektryczny remodeling kanałów jonowych komórki przedsionka może powo-

dować skrócenie zarówno potencjału czynnościowego komórki, jak i jej okresu refrakcji. Utrwalona szybka aktywacja LA, jaka występuje w czasie AF, redukuje bowiem dokomórkowy prąd przez kanał Ca^{++} typu L oraz potęguje prąd odkomórkowy przez kanał K^+ (49). Działania te są głównymi czynnikami przyczyniającymi się do klinicznie znaczącej propagacji AF (50, 51).

Spowolnienie przewodzenia przedsionkowego może być wynikiem zmian w sarkolemmalnych kanałach jonowych Na^+ , połączeniach międzykomórkowych typu *gap junction* (koneksynach) lub zmianach w strukturze tkanki. Prawidłowe przewodzenie impulsu zależy od równowagi pomiędzy energią niezbędną dla przewodzenia, generowaną przez tkankę, oraz rozproszeniem tej energii w miarę jego przewodzenia przez tkankę. Źródłem energii dla przewodzenia jest faza 0 prądu Na^+ . Rozpraszanie energii jest zminimalizowane poprzez dobre sprzężenie elektryczne pomiędzy komórkami serca (zapewniają je kanały w obrębie połączeń typu *gap junction* charakteryzujące się niską opornością) oraz dużą odpornością na boczny wyciek prądu (ułatwia je organizacja wzajemnie połączonych w sposób ciągły kardiomiocytów na podobieństwo kabla elektrycznego). Szybka czynność przedsionków spowodowana przez AF burzy ten porządek poprzez supresję ekspresji przedsionkowej koneksyny-40 (52) oraz zmniejszenie ilości sarkolemmalnych kanałów Na^+ (53).

Trzeci z wymienionych elementów sprzyjających zawiązywaniu się i trwaniu fali nawrotnej to wydłużenie szlaków przewodzenia. Tutaj znaczenie mają głównie aspekty strukturalne związane głównie z powiększeniem LA oraz podłoże histopatologiczne, a zwłaszcza nasilone włóknienie. Jest to jednocześnie jasny dowód na łączność przyczynowo-skutkową pomiędzy remodelingiem strukturalnym a elektrycznym. Powiększenie LA występuje zarówno w remodelingu zależnym do szybkiej aktywacji LA podczas arytmii przedsionkowych, jak również jest konsekwencją przeciążenia objętościowego i ciśnieniowego charakterystycznego dla niewydolności serca (54). Wielkość LA jest podstawową determinantą występowania licznych fal nawrotnych (55), co zarazem wyjaśnia fakt, iż stanowi jeden z najistotniejszych czynników prognostycznych nawrotów i utrwalania się arytmii (56).

W przypadku AF na tle aktywności ektopowej kluczowym elementem remodelingu elektrofizjologicznego jest spontaniczne pobudzenie obszarów ektopowych w fazie depolaryzacji. Decydująca jest w tym przypadku szybkość narastania samoczynnej spoczynkowej depolaryzacji. Jeśli szybkość jej narastania w obszarze ektopowym jest mniejsza niż w węzle zatokowo-predsionkowym, aktywność ektopowa nie ujawnia się. W przeciwnym razie to komórki ektopowe przejmują wiodącą rolę i stają się źródłem pobudzeń przedwczesnych indukują AF. Elektrycznym podłożem tego zjawiska jest najprawdopodobniej wzrost ekspresji przedsionkowych kanałów jonowych f, które biorą udział w samoczynnej spoczynkowej depolaryzacji,

tw. *funny channel* (49). Zjawisko to dotyczy remodelingu związanego z tachyarytmią w przebiegu AF, jak też obserwowane jest w przypadku remodelingu zależnego od niewydolności serca.

Innym przejawem remodelingu elektrycznego manifestującego się aktywnością ektopową jest tzw. późna depolaryzacja następcza. Polega ona, jak wiadomo, na spontanicznej depolaryzacji po całkowitym zakończeniu repolaryzacji komórki miokardium. Jej przyczyną upatruje się w zaburzeniach w obrocie Ca^{++} , a szczególnie w stanach charakteryzujących się przeładowaniami jonami Ca^{++} (57).

Potencjalne znaczenie w patogenezie aktywności ektopowej mogą mieć także tzw. wczesne depolaryzacje następcze. Mimo że mechanizm ten udowodniono głównie w odniesieniu do arytmii komorowych, to jednak pojedyncze doniesienia wskazują, że może także dotyczyć arytmii przedsionkowych (58).

Remodeling elektryczny będący następstwem poszerzenia przedsionka związany z tachyarytmią różni się jednak od zmian elektrofizjologicznych towarzyszących poszerzeniu LA wynikających z przeciążenia objętościowego, czego modelowym przykładem jest niewydolność serca (tab. 1) (13). W tym przypadku nie dochodzi do skrócenia efektywnego okresu refrakcji czy zmian czasu trwania potencjału czynnościowego, a za główny mechanizm, sprzyjający indukcji i utrwalaniu się AF związany z rozstrzenią LA na tle przeciążenia objętościowego, uważa się aktywność wyzwalaną oraz opóźnione późne potencjały przedsionkowe (12). W tym względzie istotne znaczenie może mieć remodeling strukturalny. W przypadkach remodelingu związanego z arytmia, jego głównym podłożem jest mioliza komórek (59), a w przypadkach poszerzenia LA, będącego konsekwencją przeciążenia objętościowego, podłożem patomorfologicznym odpowiedzialnym za zmiany elektrofizjologiczne jest zwłóknienie. Nie należy jednak zapominać, że AF oraz niewydolność serca są schorzeniami o wzajemnie przenikającym się spektrum przyczyn i następstw, co niewątpliwie w znacznym stopniu uniemożliwia precyzyjne ustalenie mechanizmów remodelingu elektrycznego.

Tak jak zwiększenie LAVI jest markerem jego remodelingu strukturalnego, tak wyrazem remodelingu elektrycznego są pojawiające się arytmie, a szczególnie AF. AF jest arytmia, która ma tendencję do utrwalania się z biegiem czasu. Dowodem tego jest klasyczne już doświadczenie przeprowadzone przez Wijfielsa (60) na kozach, które wykazało, że dłuższa stymulacja prawego przedsionka powoduje dłuższe utrzymywanie się arytmii, a jednocześnie znacznie trudniej przywrócić jest rytm zatokowy. Dochodzi bowiem do proarytmicznych zmian w komórkach LA. Charakteryzują się one postępującym skracaniem czasu trwania potencjałów czynnościowych i okresów refrakcji, a także nieprawidłowym dostosowaniem się okresu refrakcji do zmieniającej się częstości akcji serca. Patologie elektrofizjologiczne zachodzące w czasie utrzymywania się AF, po ustaniu arytmii mogą przynajmniej częściowo wycofać się.

Tabela 1. Charakterystyka zmian elektrofizjologicznych w remodelingu elektrycznym związanym z migotaniem przedsionków oraz indukowanym niewydolnością serca (zmodyfikowano wg 13).

Rodzaj zmian	Migotanie przedsionków	Niewydolność serca
Zmiany jonowe przejsiowy odkomórkowy prąd potasowy (I_{to}) komponenta szybka wolnego prądu potasowego (I_{kr}) prąd wapniowy typu L (I_{Ca}) wymiennik sód/wapń (NCX) sód (Na)	↓ ⇒ ↓↓ ⇒ ↓	↓ ↓ ↓ ↑ ?
Zmiany elektrofizjologiczne długość fali okres refrakcji bezwzględnej lub efektywnej czas trwania potencjału czynnościowego szybkość przewodzenia rozkurczowy potencjał błonowy	↓ ↓ ↓ ↑ ?	↑ ⇒ lub ↑ ⇒ (małe częstości) ↑ (duże częstości) ↓ ↓
Mechanizm AF	liczne fale nawrotne	późna depolaryzacja następcza

ZNACZENIE ROKOWNICZE REMODELINGU LEWEGO PRZEDSIONKA ZWIĄZANEGO Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków

Już badania Framingham wykazały, że zwiększenie wymiaru przednio-tylnego LA przedsionka o 5 mm związane jest z 39% wzrostem zagrożenia rozwoju AF (5). Jak jednak wykazały dalsze analizy, z uwagi na fakt, iż zależność pomiędzy wymiarem LA a jego objętością nie jest linearna, to właśnie ona jest bardziej czułym, a zatem właściwszym w ocenie klinicznej wskaźnikiem predykcyjnym napadowego AF (7). Badania Stahrenberga i wsp. (61) wykazały, że LAVI jest większy u chorych z napadowym AF, a parametry pochodne określane jako LAVI/maksymalna prędkość przepływu końcoworozkurczowego oraz LAVI/maksymalna prędkość ruchu LA w Dopplerze tkankowym są niezależnymi wskaźnikami wystąpienia napadu arytmii. Z drugiej zaś strony wielkość LAVI jest istotnym wykładnikiem rokowniczym, wskazującym na szanse przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego po chirurgicznej ablacji AF metodą Maze (62).

Udar

Mając na uwadze patogenezę udaru mózgu na tle AF, nie jest zaskoczeniem, iż to właśnie wielkość LA jest jego markerem. Jednak podobnie jak przy przewidywaniu napadu AF, z uwagi na brak linearnej zależności pomiędzy wymiarem LA a jego objętością, to właśnie ona jest lepszym wskaźnikiem ryzyka udaru mózgu. Większa objętość LA wiąże się z dużym ryzykiem AF, co już jest wystarczającym czynnikiem

zwiększającym ryzyko udaru. Jak się jednak okazuje, nawet u chorych bez tej arytmii zwiększona objętość LA związana jest z częstszym występowaniem udaru mózgu, a jako graniczną wartość dla zagrożenia udarem ustalono $LAVI > 32 \text{ ml/m}^2$ (63). Badania Fatemy i wsp. (64) wykazały, że LAVI jest biomarkerem pierwszego w życiu udaru mózgu, a 3/4 badanych chorych miało wielkość $LAVI > 49 \pm 21 \text{ ml/m}^2$, co wskazuje na ogromne powiększenie objętości LA u chorych z udarem mózgu. Jeszcze czulszym markerem zagrożenia udarem są niedawno ustalone parametry LAVI określone jako LAVI/maksymalna prędkość przepływu końcowo-rozkurczowego oraz LAVI/maksymalna prędkość ruchu przedsionka w Dopplerze tkankowym, które pozwalają wykłuczają napadowe AF jako przyczynę udaru lub epizodu przejściowego niedokrwienia mózgu (61). Niezależnie od wielkości LA, również remodeling na poziomie tkankowym wyrażony jako stopień nasilenia włóknienia ściany przedsionka jest silnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu (15). Niewątpliwie włóknienie ściany LAA, poza brakiem uporządkowanej czynności mechanicznej związanej z samą arytmia, jest dodatkowym czynnikiem pogarszającym dynamikę przepływu przez tę strukturę. Może być zatem wyjaśnieniem dawno już ustalonej wartości prędkości przepływu przez uszko $< 20 \text{ cm/s}$ uznanej jako echokardiograficzny marker zagrożenia udarem mózgu.

INTERWENCJE TERAPEUTYCZNE WPŁYWAJĄCE NA REMODELING LEWEGO PRZEDSIONKA

Oddziaływanie farmakologiczne

Usunięcie czynnika powodującego powiększenie LA jest najważniejszym sposobem zapobiegania, a nawet odwrócenia zjawiska remodelingu (wsteczny remodeling). Jeśli chodzi o poszerzenie LA, opanowanie arytmii i przywrócenie rytmu zatokowego niewątpliwie prowadzi do zmniejszania wielkości jego jamy (10), a tym samym LAVI (62). W przypadkach przeciążenia objętościowego, jest to o wiele trudniejsze z uwagi na zazwyczaj stwierdzaną nieodwracalność przyczyny podstawowej, co nie znaczy, że sytuacje takie są wykluczone, a modelowym przykładem wydaje się być wyleczenie niewydolności nerek przez przeszczep narządu. W innych przypadkach możliwe są interwencje farmakologiczne i zabiegowe. Przesłanki teoretyczne wskazują, iż na wielkość LA mogą wpływać leki korzystnie modyfikujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory. W istocie wykazano, że stosowanie przez rok quinaprilu zmniejszyło LAVI o $9,7 \text{ ml/m}^2$ (65). Inne leki korzystnie modyfikujące układ renina-angiotensyna-aldosteron wpływają także na remodeling LA, czego wyrazem jest zmniejszenie nawrotów AF. Szczególnie korzystnie działa spironolakton, poprzez zmniejszenie pobudliwości przedsionka, zahamowanie konwersji angiotensyny I do angiotensyny II oraz spowolnienie procesu włóknienia LA. β -blokery mają potencjalnie podwójne korzystne działanie w prewencji i odwracaniu remodelingu, gdyż jako leki antyarytmiczne zapobiegają AF, a zatem remodelingowi zależnemu od tachyarytmii.

Z drugiej zaś strony poprzez korzystne oddziaływanie na funkcję rozkurczową i skurczową LV, szczególnie w przypadkach z jej upośledzeniem, mogą korzystnie modyfikować poszerzenie jamy LA, tworzące się na skutek niewydolności serca. W ostatnim okresie szczególnej uwagę zwrócono na potencjalne antyarytmiczne, a zatem i przeciweremodellingowe własności statyn, które dzięki swojemu bogatemu korzystnemu plejotropowemu oddziaływaniu, zmniejszają reakcje zapalne i dysfunkcję śródbłonna, co ma odgrywać istotną rolę w patogenezie remodelingu przedsionków.

Elektroterapia i leczenie operacyjne

Wielkość LA zmniejsza się w przypadku kardiowersji elektrycznej oczywiście tylko w przypadku utrzymania rytmu zatokowego przez dłuższy okres czasu. Xiong i wsp. (66) stwierdzili brak różnic w wymiarach LA przed kardiowersją elektryczną i bezpośrednio po niej. Jednak pomiary wykonane po miesiącu utrzymania się rytmu zatokowego wykazały istotne zmniejszenie wymiaru przednio-tylnego LA. Badania Luchi i wsp. (67) również potwierdziły, iż utrzymywanie się rytmu zatokowego po umiarowieniu związane jest z istotnym zmniejszeniem wymiarów LA w stosunku do pomiaru przed kardiowersją elektryczną i po niej (odpowiednio: $3,8 \pm 0,6 \text{ cm}$; $4,0 \pm 0,7 \text{ cm}$; $4,0 \pm 0,6 \text{ cm}$). Co więcej, dostrzegli oni, że zmniejszeniu wymiarów LA towarzyszy zwiększenie ruchów przegrody międzyprzedsionkowej. Manning i wsp. (68) dowiedli, że po kardiowersji elektrycznej dochodzi do zmniejszenia wymiarów LA, jednak nawrót arytmii niweczy te korzystne przemiany.

Istotne zmniejszenie wymiarów LA obserwowano także po skutecznej ablacji arytmii. Badania Topsis i wsp. (69) wykazały, że ablacja opornego na leczenie farmakologiczne AF spowodowała w perspektywie 3-miesięcznej obserwacji istotne zmniejszenie objętości LA z 59 do 50 ml u chorych, którzy utrzymali rytm zatokowy, podczas gdy u chorych z nieskutecznym wynikiem ablacji nastąpiło dalsze poszerzenie jego objętości z 63 do 68 ml. U 57 chorych z objawowym, opornym na leczenie farmakologiczne AF, skutecznie przywrócono rytm zatokowy u 68%, co pozwoliło na zmniejszenie wymiaru przednio-tylnego LA z $4,5 \pm 0,3 \text{ cm}$ do $4,2 \pm 0,2 \text{ cm}$; $p < 0,001$ (69). Co ciekawe u chorych, u których nie udało się uzyskać SR, zaszły zmiany przeciwne, manifestujące się zwiększeniem wymiaru przednio-tylnego LA z $4,5 \pm 0,3 \text{ cm}$ do $4,8 \pm 0,3 \text{ cm}$ w czasie 3-miesięcznej obserwacji. Zmniejszenie wymiarów liniowych LA odbiło się także na zmniejszeniu jego pola powierzchni ocenianego w projekcji konuszkowej czterojamowej. Miarą tego było zmniejszenie pola powierzchni LA z $29,4 \pm 5,1 \text{ cm}^2$ bezpośrednio po kardiowersji elektrycznej do $26,7 \pm 4,6 \text{ cm}^2$ po 6-miesięcznej obserwacji. Dane te są zbliżone do obserwacji Renat i wsp. (70), gdzie u chorych z przetrwałym AF po przywróceniu rytmu zatokowego, w czasie 11-miesięcznej obserwacji bez nawrotu arytmii nastąpiło zmniejszenie pola powierzchni LA z $28,7 \pm 2,8 \text{ cm}^2$ do

21,7 ± 2,1 cm², co stanowiło redukcję o 24%. Natomiast chorzy, u których przywrócono rytm zatokowy, lecz w toku 11-miesięcznej obserwacji mieli nawroty AF, osiągnęli niewielkie, bo zaledwie 7%, lecz statystycznie istotne zmniejszenie pola powierzchni LA. We wspomnianych badaniach wykazano także, że u chorych z napadowym nawracającym AF, po ablacji podłoża arytmii w przypadku jej całkowitej skuteczności, możliwa jest duża, bo 19% redukcja pola powierzchni LA (z 23,5 ± 4,8 cm² do 19,0 ± 3,8 cm²), podczas gdy u osób z niecałkowitą eliminacją podłoża arytmii, a w konsekwencji z rzadszymi, ale pojawiającymi się epizodami AF, zmniejszenie pola powierzchni LA osiąga zaledwie 5% chorych. Wyniki te świadczą o tym, że remodeling LA stymulują nawet krótkotrwałe epizody AF, a jego stopień zależny jest od czasu utrzymania się arytmii. Z drugiej zaś strony obserwacje te podkreślają korzystne znaczenie przywrócenia rytmu zatokowego dla odwrócenia remodelingu niezależnie od rodzaju AF, nawet w sytuacji nawrotów arytmii w trakcie obserwacji. Świadczą one bowiem o współistnieniu wstecznego remodelingu strukturalnego ze wstecznym remodelingiem elektrycznym. A zatem wsteczny remodeling elektryczny z czasem może doprowadzić do wygaszenia podłoża arytmii, co stanowi pośredni dowód na możliwość odwrócenia także niekorzystnych zmian elektrofizjologicznych podtrzymujących i promujących arytmie.

Procedury kardiochirurgiczne, takie jak ablacja metodą Maze, również sprzyjają zmniejszeniu wielkości LA, łącznie z korzystnymi przemianami biochemicznymi (62).

PODSUMOWANIE

Remodeling LA związany z AF jest zjawiskiem złożonym i niewątpliwie odbywa się na wielu płaszczyznach. Manifestuje się przemianami strukturalnymi, których głównym markerem jest LAVI, będący jednocześnie obiektywnym wskaźnikiem rokowniczym zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z tą arytmie. Remodeling strukturalny idzie w parze z niekorzystnymi konsekwencjami hemodynamicznymi, których główną miarą jest zmniejszenie prędkości przepływu przez LAA, co stanowi jednocześnie podstawowy wskaźnik ryzyka zagrożenia udarem mózgu. Obydwa parametry są ważnymi elementami w ocenie chorego z AF, a ich monitorowanie umożliwia badanie echokardiograficzne, w tym zwłaszcza echokardiografię przezprzełykową.

Zmiany strukturalne i czynnościowe znajdują swoje odbicie w licznych nieprawidłowościach biochemicznych, które można zgrupować w trzech panelach. Zmiany właściwości elektrycznych komórek będące wyrazem remodelingu elektrycznego są modyfikowane przy pomocy leków antyarytmicznych oraz zabiegów elektrofizjologicznych, w tym głównie kardiowersji elektrycznej oraz ablacji podłoża arytmii dokonywanej różnymi, coraz lepszymi metodami. Nieprawidłowości układu krzepnięcia i związane z tym następstwa są przedmiotem zainteresowania ciągle rozwijającej się terapii antykoagulacyjnej. I wreszcie cała gama następstw metabolicznych, neurohormonalnych oraz podłoża zapalne AF, to pole do popisu dla szeroko rozumianego farmakologicznego leczenia uzupełniającego (ang. *upstream therapy*).

PIŚMIENNICTWO

- Nattel S: Electrophysiologic remodeling: are ion channels static players or dynamic movers? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1553-1556.
- Maisel WH, Stevenson LW: Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91 (suppl.): 2D-8D.
- Ausma J, Litjens N, Lenders MH et al.: Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 2083-2084.
- Van Gelder IC, Hemels MEW: The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006; 8: 943-949.
- Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D: Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89: 724-730.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al.: Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-2461.
- Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR et al.: Left atrial volume important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *May Clin Proc* 2001; 76: 467-475.
- Tani T, Tanabe K, Ono M et al.: Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 644-648.
- Pritchett AM, Jacobson SJ, Mahoney DW et al.: Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1036-1043.
- Zapolski T, Wysokiński A: Atrial cardiomyopathy as a consequence of atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2002; 57: 84-86.
- Wysokiński A, Zapolski T: Przydatność wybranych parametrów echokardiograficznych w prognozowaniu nawrotu migotania przedsionków. *Pol Arch Med Wew* 2001; 6: 1153-1161.
- Ausma J, Wjffels M, Thone F et al.: Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96: 3157-3163.
- Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM: Structural and Functional remodeling of the left atrium. Clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1-11.
- Mehta S, Charbonneau F, Fitchett DH et al.: The clinical consequences of a stiff left atrium. *Am Heart J* 1991; 122: 1184-1191.
- Daccarett M, Badger TJ, Akoum N et al.: Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 831-838.
- Pagel PS, Kehl F, Gare M et al.: Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 2003; 98: 975-994.
- Zapolski T, Wysokiński A: Migotanie przedsionków. Wpływ czasu trwania na wielkość lewego przedsionka i funkcję jego uszka. *Kardiologia* 1998; 49: 197-202.
- Barger PM, Kelly DP: Fatty acid utilization in the hypertrophied and failing heart: Molecular regulatory mechanisms. *Am J Med Sci* 1999; 318: 36-42.
- Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA: Left atrial mechanical and biochemical adaptation to pacing induced heart failure. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 469-474.
- Yang Y, Chen X, Margulies K et al.: L-type Ca²⁺ channel alpha 1c subunit isoform switching in failing human ventricular myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 973-984.
- Cha Y-M, Dzeja PP, Shen WK et al.: Failing atrial myocardium: energetic deficits accompany structural remodeling and electrical instability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1313-H1320.
- Tsioufis C, Stogiannos P, Taxiarchou E et al.: The interplay between hemodynamic load, brain natriuretic peptide and left atrial size in the early stages of essential hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 965-972.

23. Dietz JR: Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 8-17.
24. Franco V, Chen YF, Oparil S et al.: Atrial natriuretic peptide dose-dependently inhibits pressure overload-induced cardiac remodeling. *Hypertension* 2004; 44: 746-750.
25. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A et al.: Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1820-1826.
26. Yoshihara F, Nishikimi T, Sasako Y et al.: Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation: plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the MAZE procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 288-294.
27. Menue C, Wahbi K, Vermillet A et al.: N-terminal-proBrain natriuretic peptide measurement at presentation to identify patients with recent onset of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2012; 154: 208-209.
28. Zapolski T: Wsteczny remodeling układu sercowo-naczyniowego. Znaczenie wskaźnika objętości lewego przedsionka oraz wskaźnika sztywności aorty (Reverse remodeling of cardio-vascular system. The value of Left Atrium Volume Index and Aortic Stiffness Index). *Uniwersytet Medyczny, Lublin* 2013: 1-362.
29. Hunyady L, Catt KJ: Pleiotropic AT₁ receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 953-970.
30. Goette A, Staack T, Rocken C et al.: Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669-1677.
31. Khan R, Sheppard R: Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 2006; 118: 10-24.
32. Brown NJ, Vaughan DE: Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv Intern Med* 2000; 45: 419-429.
33. Pawlak R, Chabielska E, Matys T et al.: Thiol depletion prevents venous thrombosis in rats by nitric oxide/prostacyclin-dependent mechanism: relation to the antithrombotic action of captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 503-509.
34. Thai H, Castellano L, Juneman E et al.: Pretreatment with angiotensin receptor blockade prevents left ventricular dysfunction and blunts left ventricular remodeling associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114: 1933-1939.
35. Rude MK, Duhanev T-AS, Kuster GM et al.: Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes. *Hypertension* 2005; 46: 555-561.
36. Rosenkranz S: TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 423-432.
37. Verheule S, Sato T, Everett T IV et al.: Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by over-expression of TGF-beta1. *Circ Res* 2004; 94: 1458-1465.
38. Ahmed MS, Øie E, Vinge LE et al.: Connective tissue growth factor: a novel mediator of angiotensin II-stimulated cardiac fibroblast activation in heart failure in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 393-404.
39. Burstein B, Libby E, Calderone A, Nattel S: Atrial fibroblasts are different from ventricular: a potential contributor to atrial-ventricular remodeling differences? *Circulation* 2008; 117: 1630-1641.
40. De Filippi CR, de Lemos JA, Christenson RH et al.: Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010; 304: 2494-2502.
41. Anegawa T, Kai H, Adachi H et al.: High-sensitive troponin T is associated with atrial fibrillation in a general population. *Int J Cardiol* 2012; 156: 98-100.
42. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L et al.: Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005; 95: 764-767.
43. Zapolski T, Wysokiński A: Czynność lewego przedsionka u chorych z cukrzycą typu 2. *Pol Przegl Kardiol* 2008; 10: 115-121.
44. Strazzulo P, Puig JG: Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 409-414.
45. Letsas KP, Korantzopoulos P, Filippatos GS et al.: Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 209-213.
46. Dudley SC, Hoch NE, McCann LA et al.: Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation* 2005; 112: 1266-1273.
47. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA: The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 115: 135-143.
48. Nattel S, Burstein B, Dobrev D: Atrial remodeling and atrial fibrillation. Mechanisms and implications. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2008; 1: 62-73.
49. Nattel S, Maguz A, Le Bouter S, Zeh YH: Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev* 2007; 87: 425-456.
50. Yue L, Feng J, Gaspo R et al.: Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 81: 512-525.
51. Cha TJ, Ehrlich JR, Chartier D et al.: Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation* 2006; 113: 1730-1737.
52. van der Velden HM, Ausma J, Rook MB et al.: Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 476-486.
53. Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S: Tachycardia-induced changes in Na⁺ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 81: 1045-1052.
54. Shi Y, Ducharme A, Li D et al.: Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2001; 52: 217-225.
55. Zou R, Kneller J, Leon LJ, Nattel S: Substrate size as a determinant of fibrillatory activity maintenance in a mathematical model of canine atrium. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2005; 289: H1002-H1012.
56. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS et al.: Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976; 53: 273-279.
57. Yeh YH, Wakili R, Qi X et al.: Calcium handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2008; 1: 93-102.
58. Burashnikov A, Antzelevitch C: Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. *Circulation* 2003; 107: 2355-2360.
59. Stambler BS, Fenelon G, Shepard RK et al.: Characterization of sustained atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 499-507.
60. Wijffels MCEF, Kirchoff CJHJ, Dorland R, Allesie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.
61. Stahrenberg R, Edelmann F, Haase B et al.: Transthoracic echocardiography to rule out paroxysmal atrial fibrillation as a cause of stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2011; 42: 3643-3645.
62. Song BG, Cho SJ, Lee SY et al.: Atrial mechanical function after Maze procedure for atrial fibrillation concomitant with mitral valve surgery. *Korean Circ J* 2008; 38: 606-611.
63. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB et al.: Left atrial volume index in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1008-1014.
64. Fatema K, Bailey KR, Petty GW et al.: Increased left atrial volume index: potent biomarker for first-ever ischemic stroke. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1107-1114.
65. Tsang TS, Barnes ME, Abhayaratna WP et al.: Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. *Am J Cardiol* 2006; 97: 916-920.
66. Xiong C, Sonnhag C, Nylander E, Wrangle B: Atrial and ventricular function after cardioversion of atrial fibrillation. *Br Heart J* 1995; 74: 254-260.
67. Iuchi A, Oki T, Fukuda N et al.: Changes in transmittal and pulmonary venous flow velocity patterns after cardioversion of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996; 131: 270-275.
68. Manning WJ, Leeman DE, Gotch R, Come PC: Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 617-623.
69. Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K et al.: Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1220-1222.
70. Renat P, Lafitte S, Jais P et al.: Reverse remodeling of left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 2896-2903.