

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:  
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΚΟΛΠΙΚΩΝ ΕΚΤΑΚΤΩΝ  
ΣΥΣΤΟΛΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟ  
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ Η ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ  
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΧΡΗΣΤΟΣ ΓΩΓΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ  
ΙΟΥΝΙΟΣ 2020**

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ**  
**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ**  
**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

**Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Χρήστου Γώγου**

**Εξεταστική Επιτροπή**

- Γκατζούλης Κωνσταντίνος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη, Καθηγήτρια
- Τούσουλης Δημήτριος, Καθηγητής

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της .....για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου του Χρήστου Γώγου, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του του Χρήστου Γώγου με τίτλο: «**Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΚΟΛΠΙΚΩΝ ΕΚΤΑΚΤΩΝ ΣΥΣΤΟΛΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ Η ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ**», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους ..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους .....Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής :

Γκατζούλης Κωνσταντίνος, Αναπ. Καθηγητής, Επιβλέπων, \_\_\_\_\_

Κυρίτση Ελένη, Καθηγήτρια \_\_\_\_\_

Τούσουλης Δημήτριος, Καθηγητής \_\_\_\_\_

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Εισαγωγή .....	6
----------------	---

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>1.ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ .....</b>	<b>9</b>
----------------------------------	----------

1.1 Ορισμός και επιδημιολογία.....	9
1.2 .Ταξινόμηση,συμπτωματολογία και φυσική εξέταση .....	10
1.3 Αίτια.....	11
1.4 Παθοφυσιολογία.....	13
1.5 Επιπτώσεις.....	15
1.6. Θεραπεία.....	17

### **2. ΕΚΤΑΚΤΕΣ ΚΟΛΠΙΚΕΣ ΣΥΣΤΟΛΕΣ ΚΑΙ ΡΙΠΕΣ ΕΚΤΑΚΤΩΝ ΚΟΛΠΙΚΩΝ ΣΥΣΤΟΛΩΝ ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ (SVR<sub>s</sub>)**

2.1 Ορισμός - Αίτια - Διάγνωση- Αντιμετώπιση .....	22
--	----

### **3. ΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ (ESUS)**

3.1 Ορισμός .....	25
3.2 Αίτια.....	26
3.3. Θεραπεία.....	26

### **4. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΚΤΑΚΤΩΝ ΚΟΛΠΙΚΩΝ ΣΥΣΤΟΛΩΝ, ΤΩΝ SV<sub>runs</sub>, ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ.....**

27

<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>31</b>
--------------------------	-----------

ΣΚΟΠΟΣ.....	32
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	32
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	35
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ .....	37
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	38
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....	43
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	43
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ .....	44
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ .....	45
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	46

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Επεμβατική Καρδιολογία», το οποίο είχα την ευκαιρία να παρακολουθήσω. Μέσα από τις πρώτες αυτές γραμμές θα ήθελα να ευχαριστήσω τους επιστημονικά υπεύθυνους του προγράμματος, κο Δημήτριο Τούσουλη, Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, τον κο Κωνσταντίνο Τούτουζα Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και την κα Ελένη Κυρίτση, Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω προς τον εμπνευστή της παρούσας εργασίας και του θέματός κ. Ηλία Ζάρβαλη καρδιολόγο/ Ηλεκτροφυσιολογό του ΓΝΘ Παπαγεωργίου. Επίσης, τους κ. Γίομπστ Ρούντολφ Διευθυντή Νευρολόγο του ΓΝΘ Παπαγεωργίου, κα Φωτεινή Δαβόρα ειδικευόμενη Νευρολογίας του ΓΝΘ Παπαγεωργίου και κο Παντελεήμων Παντελίδη για την πολύτιμη καθοδήγησή και βοήθεια τους καθ' όλη την πορεία και εκπόνηση της έρευνας.

Ευχαριστώ, επιπλέον, τους επιβλέποντες κα Ελένη Κυρίτση, Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και κο Κωνσταντίνο Γκατζούλη Αν. Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, για την καίρια συμβολή τους στη διαμόρφωση της παρούσας εργασίας και το γνήσιο ενδιαφέρον που επέδειξαν για το ολοκληρωμένο τελικό της αποτέλεσμα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ξεχωριστά το διδακτικό επιστημονικό προσωπικό του προγράμματος για την παρουσίαση εξαιρετικών διαλέξεων, καθώς και το διοικητικό προσωπικό (κα Σοφία Κοντού και κα Μαρία Τούσουλη) που μέσα σε αντικειμενικά αντίξοες συνθήκες στάθηκαν δίπλα σε κάθε φοιτητή.

Χρήστος Γώγος Ιούνιος 2020

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο συχνά εμφανιζόμενη αρρυθμία, ταξινομείται στις υπερκοιλιακές αρρυθμίες και αποτελεί ένα από τα πιο συχνά αίτια νοσηλειών. [1]

Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται με την ηλικία και ταυτόχρονα θεωρείται μια εξελισσόμενη νόσος. Από επιδημιολογικές μελέτες, έχει υπολογιστεί ότι πάσχει περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού, ενώ αντίθετα σε ηλικίες άνω των 80 ετών υπολογίζεται ότι το ποσοστό αυτό ξεπερνά το 10%. [2]

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες εμβολικών αγγειακών επεισοδίων (ΑΕΕ). Στη συνήθη διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με ΑΕΕ περιλαμβάνεται και η 24ωρη(τουλάχιστον) καταγραφή του ρυθμού με Holter κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η διαγνωστική απόδοση της παραπάνω εξέτασης για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΕΕ δεν είναι γνωστή. Επιπλέον, οι σημασία των έκτακτων κολπικών συστολών (ΕκΣ) και των ριπών βραχείας διάρκειας (<30 δευτερολέπτων ) κολπικών έκτακτων συστολών (SVRs) στη μετέπειτα παρουσία κολπικής μαρμαρυγής είναι ένα θέμα που εμφανίζεται με ολοένα και μεγαλύτερη συχνότητα στην διεθνή βιβλιογραφία.

Η ΚΜ διπλασιάζει τον κίνδυνο θανάτου ανεξαρτήτως αιτίας, διπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και παράλληλα επταπλασιάζει τον κίνδυνο για ΑΕΕ. [1]

Η πλειοψηφία των ασθενών αναφέρουν αίσθημα παλμών. Επίσης, συχνά οι ασθενείς μπορεί να παραπονοούνται για αίσθημα δύσπνοιας, κόπωσης ή θωρακικού άλγους. Ωστόσο, όχι σπάνια, ένα μέρος των ασθενείς δηλώνουν ασυμπτωματικοί (συνήθως οι ηλικιωμένοι ή αυτοί με χρόνια ΚΜ). Ταυτόχρονα, σε ένα μέρος των ασθενών αυτών, το πρώτο σύμπτωμα μπορεί να είναι η εκδήλωση ενός ΑΕΕ ή περιφερειακής εμβολής. Τέλος, μερικοί είναι δυνατόν να παρουσιάσουν εικόνα πνευμονικού οιδήματος, το οποίο μπορεί να προκληθεί από ΚΜ με ταχεία κοιλιακή συχνότητα .

Από τη κλινική εξέταση, η ΚΜ εμφανίζει ακανόνιστο καρδιακό

σφυγμό, με διακύμανση στην ένταση του πρώτου καρδιακού τόνου, καθώς και της αρτηριακής πίεσης. [3]

**Σκοπός** της μελέτης είναι η εκτίμηση της αυξημένης κολπικής δραστηριότητας (ΑΚΔ) στο Holter 24ωρου, στην μετέπειτα παρουσία ΚΜ στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με κρυπτογενές ΑΕΕ

Στο γενικό μέρος αναλύεται η επιδημιολογία και η παθοφυσιολογία της κολπικής μαρμαήυγης, της άρρυθμης κολπικής δραστηριότητας (ΑΚΔ) αλλά και τους κρυπτογενούς ΑΕΕ . Στο ειδικό μέρος περιγράφεται ο σκοπός, το υλικό και η μέθοδος, η στατιστική ανάλυση και τα αποτελέσματα με τη συζήτηση και τα συμπεράσματα της μελέτης.

Στο τέλος του παρόντος παρατίθεται η περίληψη της διπλωματικής εργασίας στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 1. ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

### 1.1 Ορισμός και επιδημιολογία

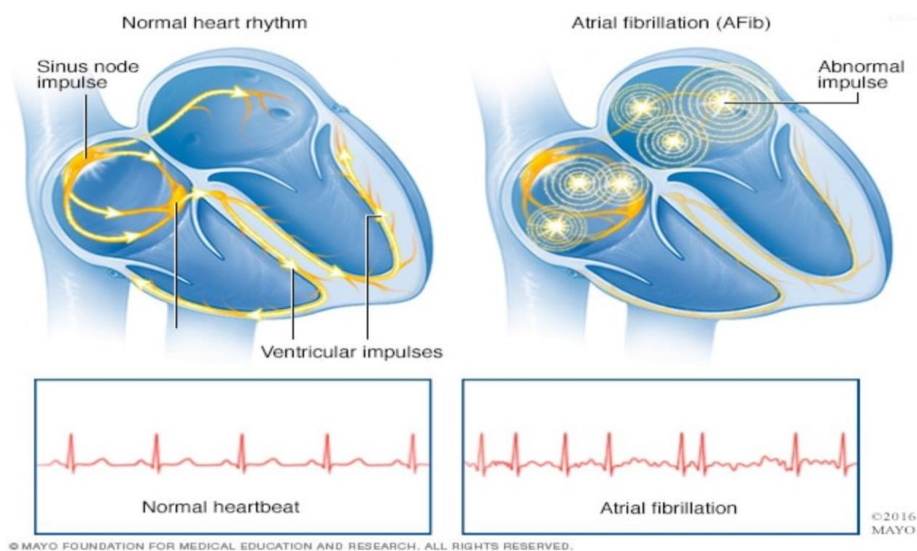
Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο συχνά εμφανιζόμενη αρρυθμία, ταξινομείται στις υπέρκοιλιακές αρρυθμίες και παράλληλα αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια νοσηλειών .

Η διάγνωση της βασίζεται από το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), καθώς παρατηρείται ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (άνισα R-R διαστήματα), πλήρη απουσία κυμάτων p και συνολική διάρκεια άνω των 30 δευτερολέπτων. Επίσης, αρκετά συχνά παρατηρούνται μαρμαρυγικά κύματα f. (εικόνα 1)

Ο επιπολασμος της νόσου αυξάνεται με την ηλικία και ταυτόχρονα θεωρείται μια εξελισσόμενη νόσος. Από επιδημιολογικές μελέτες, έχει υπολογιστεί ότι πάσχει περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού, ενώ αντίθετα σε ηλικίες άνω των 80 ετών υπολογίζεται ότι το ποσοστό αυτό ξεπερνά το 10%. Συνεχείς όμως καταγραφές ΗΚΓ έχουν αναδείξει ότι τα περισσότερα από τα επεισόδια δεν καταγράφονται μέσω των συμβατικών καταγραφών ΗΚΓ, ανεβάζοντας το πραγματικό ποσοστό στο 2%. Οι άνδρες νοσούν συχνότερα από τις γυναίκες. Ενδέχεται μέχρι το 2040 να αυξηθεί το ποσοστό των ασθενών με ΚΜ, κυρίως λόγω της αναμενόμενης αύξησης του προσδόκιμου ζωής καθώς και της παχυσαρκίας. Η ΚΜ διπλασιάζει τον κίνδυνο θανάτου ανεξαρτήτως αιτίας, διπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και παράλληλα επταπλασιάζει τον κίνδυνο για ΑΕΕ. [1]

Η πλειοψηφία των ασθενών αναφέρουν αίσθημα παλμών. Επίσης, συχνά οι ασθενείς μπορεί να παραπονιούνται για αίσθημα δύσπνοιας, κόπωσης ή θωρακικού άλγους. Ωστόσο, όχι σπάνια, ένα μέρος των ασθενών μπορεί να δηλώνουν ασυμπτωματικοί (συνήθως ηλικιωμένοι). Ταυτόχρονα, σε ένα μέρος των ασυμπτωματικών ασθενών, το πρώτο σύμπτωμα μπορεί να είναι η εκδήλωση ενός ΑΕΕ ή περιφερειακής εμβολής. Τέλος, μερικοί ασθενείς είναι δυνατόν να παρουσιάσουν εικόνα οξέος πνευμονικού οιδήματος, το οποίο μπορεί να προκληθεί μετά από εμφάνιση ΚΜ με ταχεία κοιλιακή συχνότητα .

Από την κλινική εξέταση, η ΚΜ εμφανίζει ακανόνιστο καρδιακό σφυγμό, με διακύμανση στην ένταση του πρώτου καρδιακού τόνου, καθώς και της αρτηριακής πίεσης . [3]



ΕΙΚΟΝΑ 1 ( Αριστερά απεικονίζεται φλεβοκομβικός ρυθμός) (Δεξιά απεικονίζεται κολπική Μαρμαρυγή) (MAYO CLINIC)

## 1.2 Τύποι κολπικής μαρμαρυγής

### •Πρωτοεμφανιζόμενη ή Πρωτοδιαγνωσθείσα κολπική Μαρμαρυγή

•Παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή ορίζεται ως η ΚΜ η οποία αυτοτερματίζεται εντός 7 ημερών ή ως η ΚΜ η οποία τερματίζεται ιατρογενώς εντός του χρονικού διαστήματος των 48 ωρών .

•Εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή ορίζεται ως η ΚΜ η οποία εμμένει πέρα των 7 ημερών ή η ΚΜ η οποία τερματίζεται ιατρογενώς μετά τις 48 ώρες και πριν τις 7 ημέρες από την έναρξη της .

•Χρόνια εμμένουσα Κολπική μαρμαρυγή ορίζεται ως ΚΜ που έχει διάρκεια μεγαλύτερη από 1 έτος .

•Μόνιμη ή Χρόνια Κολπική μαρμαρυγή ορίζεται ως η ΚΜ στην οποία έχει ληφθεί κοινή απόφαση από τον ασθενή και τον θεράποντα ιατρό, ότι δεν θα επιχειρηθεί προσπάθεια ανάταξης σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Τέλος, εφόσον αλλάξει η απόφαση για ανάταξη, τότε θα πρέπει να ανάταξινομηθεί[2].

### **1.3.Συμπτωματολογία - Κλινική εικόνα-φυσική εξέταση**

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων αναφέρουν αίσθημα παλμών. Συχνά οι ασθενείς μπορεί να παραπονιούνται για αίσθημα δύσπνοιας, κόπωσης ή θωρακικού άλγους. Ωστόσο, όχι σπάνια, ένα μέρος των ασθενών δηλώνουν ασυμπτωματικοί (συνήθως οι ηλικιωμένοι ή αυτοί με χρόνια ΚΜ). Ταυτόχρονα, σε ένα μέρος των ασθενών αυτών, το πρώτο σύμπτωμα μπορεί να είναι η εκδήλωση ενός ΑΕΕ ή περιφερειακής εμβολής. Τέλος, μερικοί ασθενείς είναι δυνατόν να παρουσιάσουν εικόνα πνευμονικού οίδηματος, το οποίο μπορεί να προκληθεί από ΚΜ με ταχεία κοιλιακή συχνότητα .

Από τη κλινική εξέταση, η ΚΜ εμφανίζει ακανόνιστο καρδιακό σφυγμό, με διακύμανση στην ένταση του πρώτου καρδιακού τόνου, καθώς και της αρτηριακής πίεσης . [3]

### **1.4. Αίτια εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής**

Η αιτιολογία της ΚΜ θεωρείται πολυπαραγοντική. Ορισμένα αίτια είναι παροδικά, αντιθέτως ορισμένα εξελίσσονται σε βάθος χρόνου. Διάφορες καταστάσεις λειτουργούν ως υπόστρωμα ή/και ως εκλυτικοί παράγοντες για την εμφάνιση της αρρυθμίας, με συνδυασμό ενός ή περισσότερων, όπως :

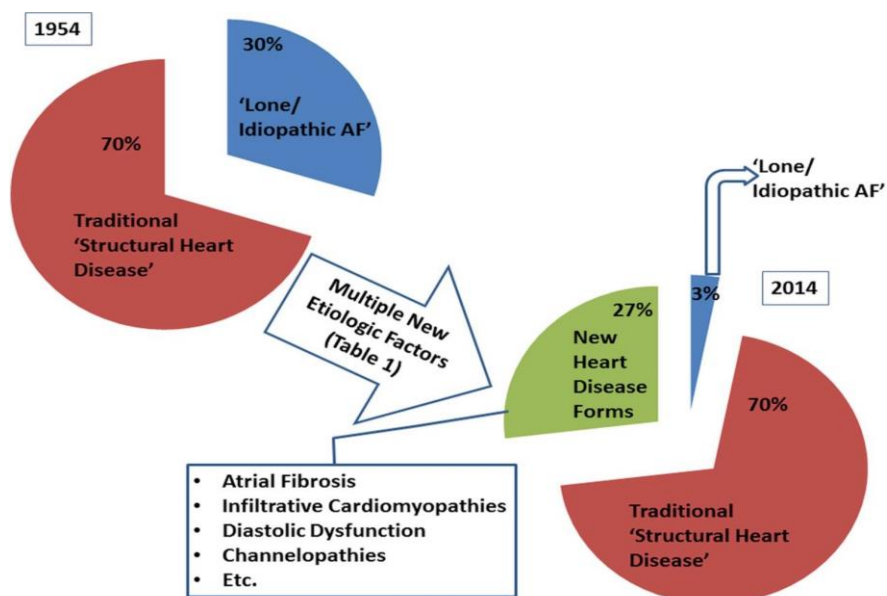
- Υπέρταση
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Στεφανιαία νόσος
- Βαλβιδοπάθειες
- Μυοκαρδιοπάθειες
- Περικαρδίτιδα
- Μυοκαρδίτιδα
- Πνευμονική Εμβολή
- Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις
- Διαταραχές του θυρεοειδούς αδένος
- Υπνική άπνοια (όλο και πιο συχνά αναδύεται ως αίτιο τα τελευταία χρόνια)
- Λήψη αλκοόλ (Holiday Heart syndrome )
- Λήψη ενεργειακών ποτών και καφεΐνης
- Διαφορά φάρμακα ή ουσίες (κοκαΐνη,αμφεταμίνες, β2διεγέρτες,

ιβαμπραδίνη, ινότηροπα, αμινοφυλλίνη, κυτταροστατικά) [4],[5]

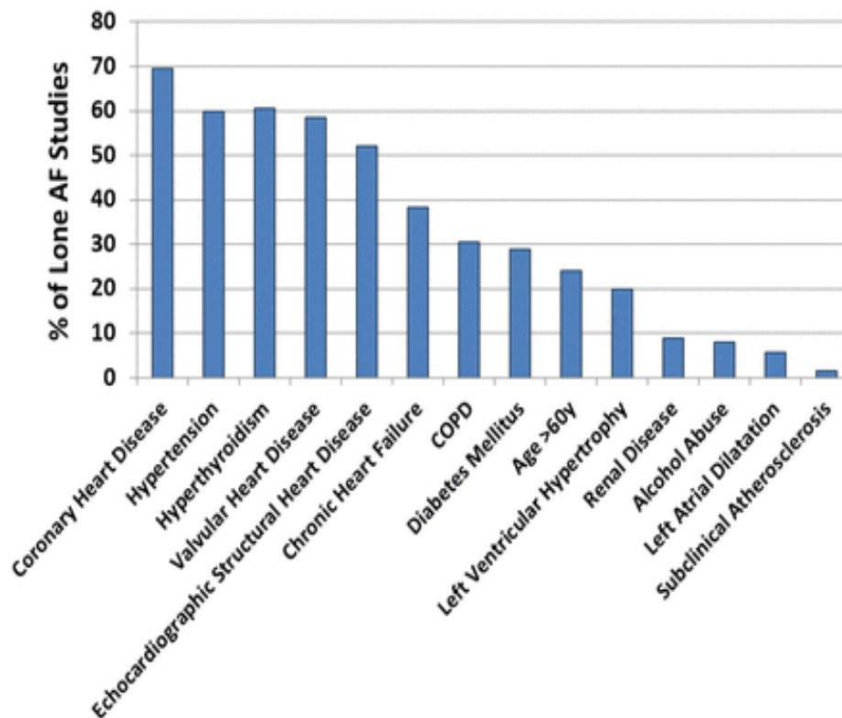
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (σύνδρομο “Τάχυ-βράδυ”)
- Πνευμονοπάθειες (Το 15% των ασθενών με ΧΑΠ πάσχει από ΚΜ)
- Παχυσαρκία (25% πάσχουν από ΚΜ)

-Παρασυμπαθητικοτονία (vagal atrial fibrillation) η οποία παρατηρείται συνήθως κατά τις βραδινές ώρες ή/ και μετά από μεγάλα γεύματα. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να πυροδοτηθεί μετά από φλεβοκομβική παύση [6].

Μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 20-40% των περιπτώσεων πάσχει από “ιδιοπαθή” (lone) ΚΜ. Η ιδιοπαθής ΚΜ σχετίζεται με διάφορες ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές, όπως για παράδειγμα οι έκτοπες εστιακές εκπολώσεις από τις πνευμονικές φλέβες. Τα τελευταία χρόνια το συγκεκριμένο ποσοστό αμφισβητείται και θεωρείται ότι είναι ακόμη χαμηλότερο. Θεωρείται επίσης ότι συχνά υποκρύπτονται άλλες παθήσεις όπως για παράδειγμα διάφορες καναλοπάθειες (εικόνα 2,3). Σ’ αυτές περιλαμβάνονται το σύνδρομο Brugada, το σύνδρομο μακρού QT διαστήματος (long QT syndrome-LQTS), το σύνδρομο βραχέος QT (short QT syndrome-SQTS), η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia - CPVT) και το σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης (early repolarization syndrome - ERS) [7].



**EIKONA 2 ( JACC 2014 D G.Wyse et al.) (Αιτιολογία ΚΜ)**



**EIKONA 3** ( JACC 2014 D. G. Wyse et al.) ( Αίτια ΚΜ)

### 1.5 Παθοφυσιολογία κολπικής μαρμαρυγής

Η ΚΜ χαρακτηρίζεται από την απουσία της κολπικής συστολής, η οποία έχει βρεθεί ότι συμβάλει στο 20% της καρδιακής παροχής. Η παραπάνω απουσία μπορεί να παραμείνει για αρκετές εβδομάδες μετά την ανάταξη της ΚΜ (atrial stunning) [8]. Η κολπική συχνότητα συνήθως κυμαίνεται στις 300-600 σφύξεις/ λεπτό. Η “λίμναση” του αίματος έχει αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα θρομβογόνος και ταυτόχρονα αυξάνει τις πιθανότητες για ΑΕΕ και περιφερειακά έμβολα, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score). Συχνότερη εντοπιση των θρόμβων, θεωρείται το ωτίο του αριστερού κόλπου.

Για την γένεση της ΚΜ απαιτείται η παρουσία ενός πυροδότη ταυτόχρονα με το δομικό υπόστρωμα. Παθοφυσιολογικά έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες, όπως η θεωρία των πολλαπλών κυματιδίων, της μικρό-επανεισόδου, της πυροδοτούμενης δραστηριότητας, καθώς και η έκτοπη δραστηριότητα εντός των πνευμονικών φλεβών.

Μελέτες έχουν δείξει ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα διαδραματίζει μείζονα ρόλο στην παθογένεια της ΚΜ. Στους περισσότερους ασθενείς η αύξηση του συμπαθητικού θεωρείται υπεύθυνη για την πυροδότηση της

αρρυθμίας, ιδιέτερα σε ασθενείς με δοκιμή καρδιακή νόσο. Αντίθετα, το παρασυμπαθητικό σύστημα ίσως να διαδραματίζει μεγαλύτερο ρόλο σε ασθενείς με μονήρη (Lone) ΚΜ. [9]

Ένας επιπλέον παράγοντας ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο, είναι ο άξονας ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Δεκάδες μελέτες έχουν δείξει ότι μέσω της ενεργοποίησής του, προάγεται η ίνωση στον αριστερό κόλπο και αυξάνεται η φλεγμονή. Επιπλέον, έχει άμεση επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, με αποτέλεσμα όλα τα παραπάνω να σχετίζονται με την ηλεκτρική και δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων (atrial remodeling), καθώς και στην έκφραση διαφόρων προθρομβωτικών παραγόντων[10].

Το οξειδωτικό stress, το μονοξείδιο του αζώτου (NO), οι παράγοντες TNF-α και TGF-β1 αντίστοιχα, η απόπτωση καθώς και η φλεγμονή μέσω των ελεύθερων ριζών, πιθανώς να αλληλεπιδρούν στον παραπάνω μηχανισμό. Δημιουργώντας αντίστοιχα με τη σειρά τους ένα φαύλο κύκλο [11] [12].

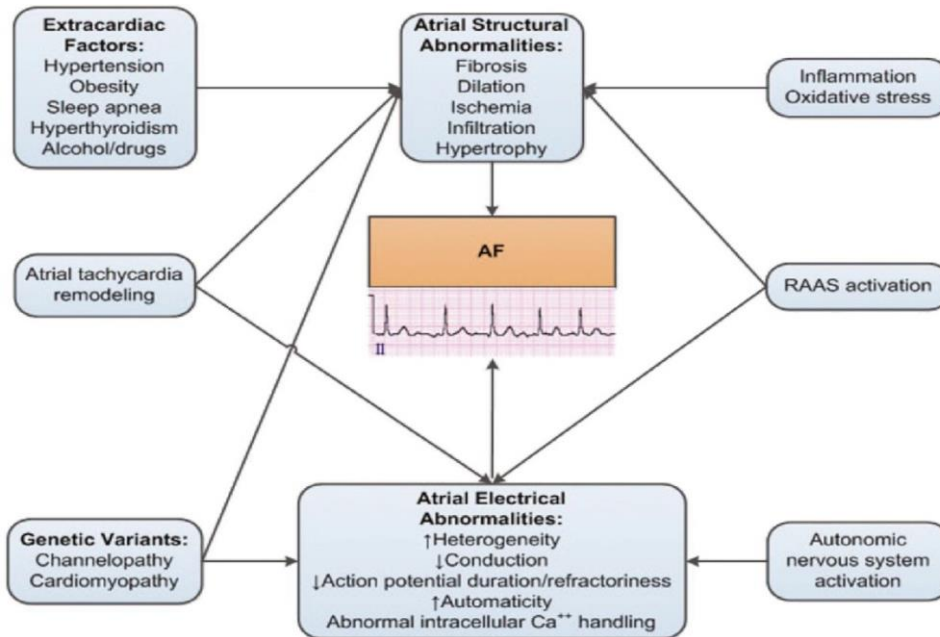
Η αυξημένη κολπική δραστηριότητα και αυτή με τη σειρά της συμμετέχει στη πυροδοτήση της ΚΜ (θα αναφερθούμε αναλυτικότερα στο παρακάτω κεφάλαιο).

Η ΚΜ με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση προκαλεί υπερφόρτωση ενδοκυτταρίου Ca<sup>+</sup>, με αποτέλεσμα τη βράχυνση του δυναμικού ενέργειας των κολπικών μυοκυττάρων.

Όλοι οι μηχανισμοί που αναφέρθηκαν παραπάνω προκαλούν την κολπική αναδιαμόρφωση (atrial remodeling), δομική καθώς και ηλεκτρική. Η κολπική αναδιαμόρφωση υποστρέφει σε μεγάλο βαθμό μετά από επιτυχή ανάταξη ή ablatio της ΚΜ [13] (Εικόνα 4)

Η γενετική επιστήμη τις τελευταίες 2 δεκαετίες, έχει παρουσιάσει μεγάλη πρόοδο όσον αφορά την ανακάλυψη νέων γονιδίων, με αποτέλεσμα να έχουν καταγράψει διάφοροι πολυμορφισμοί και μεταλλάξεις. Μεταλλάξεις στα γονίδια των διαύλων K<sup>+</sup> έχουν ενοχοποιηθεί σε ένα ποσοστό ασθενών με ΚΜ (όπως το KCNQ1, KCNE2, KCNJ2, KCNH). Επιπλέον, μεταλλάξεις στο γονίδιο SCN5A που κωδικοποιεί το δίαυλο ιόντων Na<sup>+</sup>, μεταλλάξεις των γονιδίων του κολπικού νατριουρητικού

πεπτιδίου, καθώς και μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν κοννεξίνες[14].



**ΕΙΚΟΝΑ 4 ( JACC -2014 AHA Guideline for the Management of Patients with AF) Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έναρξης και διατήρησης ΚΜ.**

### 1.6 Επιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής

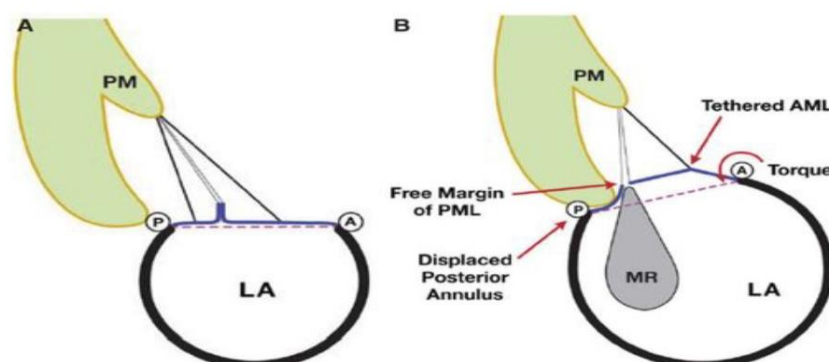
Η ΚΜ επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και παράλληλα αυξάνει τις νοσηλείες. Η κυριότερη επίπτωση της ΚΜ, είναι ο αυξημένος κίνδυνος για ΑΕΕ που διατρέχουν οι συγκεκριμένοι ασθενείς. Παράλληλα η αύξηση των νοσηλειών που προκαλείται λόγω ΚΜ, αποτελεί ένα “αγκάθι” για το σύστημα υγείας. Ένα επιπλέον πρόβλημα με συνέπεια να επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΚΜ, είναι οι παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή, καθώς όχι σπάνια μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε θάνατο. Οι σοβαρές παρενέργειες συνήθως που μπορούν να εκδηλωθούν είναι η αιμορραγία από τα αντιπηκτικά, η πνευμονική ίνωση από την αμιοδαρόνη, η βραδυαρρυθμία από τους β-αναστολείς καθώς και η προαρρυθμία που μπορεί να προκληθεί από τα

ανταρρυθμικά (κυρίως σε ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο) [15] [16].

Οι κύριες αιμοδυναμικές επιπτώσεις που μπορεί να οφείλονται στη ΚΜ, είναι η απώλεια του κολπικού λακτίσματος, το οποίο ειδικά σε ασθενείς με ελαττωμένη διαστολική πλήρωση, μειώνει μέχρι και το 30% της καρδιακής παροχής. Επιπλέον η ταχεία κοιλιακή συχνότητα προκαλεί μία ατελή πλήρωση των κοιλιών και μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και ταυτόχρονα σε επιδείνωση της υπάρχουσας ισχαιμίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ενώ όχι σπάνια μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε αιμοδυναμική αστάθεια. [17] [18]

Ένα φαινόμενο που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ και ταχεία κοιλιακή συχνότητα είναι η ταχυμυοκαρδιοπάθεια. Χαρακτηρίζεται από μια μορφή συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας και υπερηχογραφικά παρουσιάζει διάχυτες υποκινήσιες των τοιχωμάτων. Το συγκεκριμένο φαινόμενο ωστόσο, είναι δυνητικά αναστρέψιμο λίγες εβδομάδες έπειτα από ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό. [19] [20] [21]

Επίσης, μία άλλη αιμοδυναμική επίπτωση της ΚΜ αποτελεί η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Την τελευταία δεκαετία όλο και πιο συχνά δημοσιεύονται μελέτες, οι οποίες υποστηρίζουν ότι προκαλείται κολπική αναδιαμόρφωση και αύξηση των διαστάσεων των κόλπων. Αυτό έχει ως συνέπεια να προκαλείται διάταση και μετατόπιση του μιτροειδικού δακτυλίου, με επακόλουθο τη λειτουργική ανεπάρκεια της βαλβίδας (εικόνα 5) [22] [23] [24][25].



### **ΕΙΚΟΝΑ 5 (ΚΟΛΠΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΜΕΣΩ ΚΜ )**

Circulation: Cardiovascular Imaging. 2017;10 from V.Delgado & J.Ba





## 1.7 Θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής

Η θεραπευτική προσέγγιση στους ασθενείς με ΚΜ, αρχικά στοχεύει στη μείωση της θνητότητας και ταυτόχρονα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών. [1].

### **Αντιπηκτική αγωγή**

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής καθώς και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, οι ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ αρχικά πρέπει να ταξινομούνται σχετικά με τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο που διατρέχουν. Αυτό επιτυγχάνεται με το σύστημα **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score**, καθώς πλέον χρησιμοποιείται ευρέως στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Όσο υψηλότερο είναι το score, τόσο ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος πρέπει να θεωρείται υψηλότερος. Στο συγκεκριμένο σκορ συμπεριλαμβάνονται γνωστοί παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, όπως η ηλικία, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, το ιστορικό θρομβοεμβολής, το φύλο (θήλυ) και η αγγειακή νόσος. [26] (εικόνα 6)

Στους ασθενείς με σκορ 0 ή 1 (λόγω γυναικείου φύλου) αντενδείκνυται η λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Αντίθετα, ασθενείς με σκορ μεγαλύτερο ή ίσο του 2 πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Οι ασθενείς με σκορ =1, η λήψη αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί σχετική ένδειξη και ταυτόχρονα συχνό αντικείμενο έρευνας και αντιπαράθεσης [27], [28]. Επιπλέον, σε όλους τους ασθενείς με ΚΜ πρέπει να συνεκτιμάται ο αιμορραγικός κίνδυνος. Ο παράπανω κίνδυνος εκτιμάται με το HAS-BLED Score. Η συγκεκριμένη κλίμακα διαβάθμισης περιλαμβάνει γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες για αιμορραγία, όπως η υπέρταση, η νεφρική και η ηπατική ανεπάρκεια, το ιστορικό ΑΕΕ, ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας, το ασταθές INR, η αυξημένη ηλικία (>65 ετών), η λήψη φαρμάκων (όπως αντιαιμοπεταλιακά ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) και η κατάχρηση αλκοόλ [29].

<b>CHADS2 – VASc Score</b>		
<b>C</b>	Congestive Heart Failure	<b>1</b>
<b>H</b>	Hypertension (>140/90 mmHg)	<b>1</b>
<b>A</b>	Age $\geq$ 75	<b>2</b>
<b>D</b>	Diabetes Mellitus	<b>1</b>
<b>S<sub>2</sub></b>	Prior TIA or stroke	<b>2</b>
<b>V</b>	Vascular disease (MI, aortic plaque etc)	<b>1</b>
<b>A</b>	Age 65-74	<b>1</b>
<b>Sc</b>	Sex category (Female = 1 pt)	<b>1</b>

ΕΙΚΟΝΑ 6 **CHA2DS2-VASc score**

Τα αντιπηκτικά τα οποία χρησιμοποιούνται για τη πρόληψη της ΚΜ ταξινομούνται σε 2 βασικές κατηγορίες :

- 1) Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (κουμαρινικά αντιπηκτικά )
- 2) Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά NOACS

Οι **ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ** (βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη και κουμαδίνη) επιδρούν στον καταρράκτη της πήξης, ανταγωνιζόμενοι τους διάφορους παράγοντες όπως II, VI, IX και X. Χρησιμοποιούνται πάνω από μισό αιώνα για την πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Η ασενοκουμαρόλη (Sintrom) αποτελεί τον μοναδικό εκπρόσωπο της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων στην Ελλάδα. Κύριο μειονέκτημα της χρήσης τους αποτελεί ο συχνός έλεγχος της αντιπηκτικής τους δράσης, η οποία συχνά επηρεάζεται από διάφορες καταστάσεις όπως η χρήση διαφόρων φαρμάκων και η λήψη διαφόρων τροφών (κυρίως λαχανικά). Η μέτρηση της αντιπηκτικής τους δράσης επιτυγχάνεται με τη μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (INR) και με θεραπευτικό στόχο τη τιμή 2-3. Το συγκεκριμένο μειονέκτημα οδήγησε τους επιστήμονες στην ανακάλυψη μιας νέας κατηγορίας από του στόματος αντιπηκτικών, χωρίς ταυτόχρονα να χρήζει η ανάγκη μέτρησης του χρόνου προθρομβίνης [30].

Τα **NOACS** ταξινομούνται σε αναστολείς της θρομβίνης και σε άμεσους αναστολείς του παράγοντα πήξεως Χα. Κύριος εκπρόσωπος των αναστολέων θρομβίνης είναι η νταμπιγκατράνη (Pradaxa), ενώ οι αναστολείς του παράγοντα πήξεως Χα εκπροσωπούνται, από τη ριβαροξαμπάνη (Xarelto), την απιξαμπάνη (Eliquis) και την εντοξαμπάνη (δεν κυκλοφορεί στην Ευρώπη).

Η σταθερή και προβλέψιμη αντιπηκτική τους δράση, σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες, τα καθιστά πιο ασφαλή και αποτελεσματικά σε σύγκριση με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά [31],[32],[33],[34]. Απόλυτη αντένδειξη στη χορήγηση τους αποτελούν οι μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες, η στένωση μιτροειδούς (μέτρια προς σοβαρή), η βιολογική βαλβίδα (κυρίως το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο μετά την αντικατάσταση), η κύηση, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η νεφρική ανεπάρκεια πρότελικου και τελικού σταδίου. Ωστόσο, σύμφωνα με νεότερα δεδομένα η χορήγηση απιξαμπάνης σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, ίσως να είναι ασφαλής. [35] [36]

Η κυρία παρενέργεια όλων των αντιπηκτικών είναι οι αιμορραγίες. Ωστόσο, έχουν εγκριθεί και κυκλοφορούν τα αντίδοτα των κουμαρινικών αντιπηκτικών (Vitamin K), της νταμπιγατράνης (Idarucizumab) και της ριβαροξαμπάνης (Adexanet ). Επιπλέον, σύντομα αναμένεται να λάβει έγκριση το αντίδοτο της αμπιξαμπάνης.[37] [38]

Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική επιλογή, διότι από πρόσφατες μελέτες έχει προκύψει ότι αυξάνει τις αιμορραγίες και ταυτόχρονα τη θνητότητα (μελέτη BRIDGE) [39]. Αντιαιμοπεταλιακά όπως η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη δεν θα πρέπει να χορηγούνται για την πρόληψη ΑΕΕ. Τέλος, η επεμβατική **σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου** θα μπορούσε να δικαιολογηθεί σε ασθενείς με αντέδειξη στα αντιπηκτικά .

### **Έλεγχος συχνότητας**

Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας αποτελεί έναν από τους κυρίους θεραπευτικούς στόχους. Οι **β-αναστολείς** αποτελούν τη πρώτη θεραπευτική επιλογή. Ως εναλλακτική επιλογή συστήνονται οι μη-διυδροπυρηνικοί **αναστολείς ασβεστίου** (όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη), ωστόσο η χορήγηση τους δεν συστήνεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως. Αντίθετα, η χορήγηση των β-αναστολέων και των ανταγωνιστών ασβεστίου πρέπει να αποφεύγεται σε καταστάσεις οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, ιδίως σε αιμοδυναμική αστάθεια, κυρίως λόγω της αρνητικής ινότροπης δράσης που προκαλούν.

Η **διγοξίνη** αποτελεί μία πολύ καλή θεραπευτική επιλογή, ειδικότερα σε συνδυασμό με β-αναστολείς σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπροσθέτως, σε καταστάσεις καρδιακής κάμψης μπορεί να αποτελέσει την πρώτη επιλογή. Αποτελεί ένα φάρμακο με θετική ινότροπη δράση, ωστόσο την «Αχίλλειο πτέρνα» του αποτελεί ο τοξικός δακτυλιδισμός. Μελέτες έχουν δείξει ότι μειώνει τις νοσηλείες και παράλληλα βελτιώνει τα συμπτώματα, εντούτοις αυξάνει τη θνητότητα [40], με συνέπεια να υπάρχει η τάση πλέον να χορηγείται σε μικρότερες δόσεις, με στόχο τα επίπεδα του φαρμάκου να κυμαίνονται σε 0.5-0.9 ng/ml [41].

Η χορήγηση **αμιοδαρόνης** ή η **κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου** με ταυτόχρονη εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη αποτελούν την ύστατη λύση σε περιπτώσεις συμπτωματικών ασθενών, με ανεπαρκή έλεγχο της καρδιακής συχνότητας, παρόλο τη μέγιστη ανεκτή δόση των ανώτερων φαρμάκων [42].

Σύμφωνα με τη μελέτη RACE II, ο στόχος πρέπει να τίθεται σε <80 bpm στην ηρεμία και <110 bpm στη μέτρια κόπωση. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας θέτουν ως στόχο στην ηρεμία <110bpm (Ένδειξη IIA level of evidence B). Αντίθετα, οι Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν πιο αυστηρό έλεγχο συχνότητας <80bpm. (Ένδειξη IIA level of evidence B)[42].

### **Έλεγχος ρυθμού**

Μελέτες όπως η AFFIRM και η RACE, δεν ανέδειξαν διαφορά στην πρόγνωση σε σχέση με τον τρόπο αντιμετώπισης της αρρυθμίας (έλεγχος συχνότητας ή έλεγχος ρυθμού) . [43] [44]

Για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού πρέπει να στοχεύουμε κυρίως σε περιπτώσεις, όταν η ΚΜ προκαλεί συμπτώματα ή καρδιακή ανεπάρκεια. Τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές αποτελούν τα αντιαρρυθμικά φάρμακα, η ηλεκτρική ανάταξη, η επεμβατική κατάλυση (ablatio) καθώς και η χειρουργική κατάλυση (MAZE) .

Ασθενείς με ΚΜ και έναρξη της συμπτωματολογίας εντός των 48 ωρών, η ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό μπορεί να επιχειρηθεί άνευ λήψεως αντιπηκτικής αγωγής, ιδιαίτερα σε άτομα χαμηλού κινδύνου για εμβολικό επεισόδιο. Σε αντίθετη περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τουλάχιστον για 1 μήνα αντιπηκτική αγωγή και έπειτα να επιχειρείται ανάταξη, διότι κυρίως ενέχει ο κίνδυνος πρόκλησης ΑΕΕ. Μετά από επιτυχή

ανάταξη, η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής για 1 μήνα τουλάχιστον θεωρείται επιβεβλημένη, κυρίως λόγω της καθυστερημένης αποκατάστασης της κολπικής συστολής (atrial stunning)[42]. Ωστόσο, τα περισσότερα επεισόδια αυτοτερματίζονται λίγες ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων[45]. Η χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων στην εποχή μας είναι ευρέως διαδεδομένη. Σε περιπτώσεις χορήγησης τους για πρώτη φορά, θεωρείται προτιμότερο να χορηγούνται σε νοσοκομειακό περιβάλλον, ιδιαίτερα λόγω του κινδύνου πρόκλησης προαρρυθμίων. Η αποτελεσματικότητά τους ποικίλλει ανά κατηγορία. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα στη κλινική πράξη είναι η αμιωδαρόνη, η σοταλόλη, η βερνακαλάντη, η φλεκαϊνίδα και η προπαινόνη. Η σοταλόλη, η προπαινόνη και η φλεκαϊνίδα χορηγούνται από το στόμα και σε εξωτερική βάση (pill in the pocket) [46]. Πλεονέκτημα τους η ταχεία τους δράση, ωστόσο η προαρρυθμική τους δράση, καθιστά απαγορευτική τη χορήγηση τους σε ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο.

Η αμιωδαρόνη θεωρείται αποτελεσματικότερη σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιαρρυθμικά φάρμακα, ωστόσο μειονέκτημα της θεωρείται η βραδεία δράση της καθώς και η τοξικότητά της σε διάφορα όργανα και ιστούς. Πλεονέκτημα της, ότι δύναται να χορηγηθεί με μεγαλύτερη ασφάλεια σε ασθενείς με δομική καρδιοπάθεια. Κύρια αιτία (σε αντίθεση με τα υπόλοιπα αντιαρρυθμικά) θεωρείται η ομοιογενή παράταση που προκαλείται στο έπαρμα QT [47].

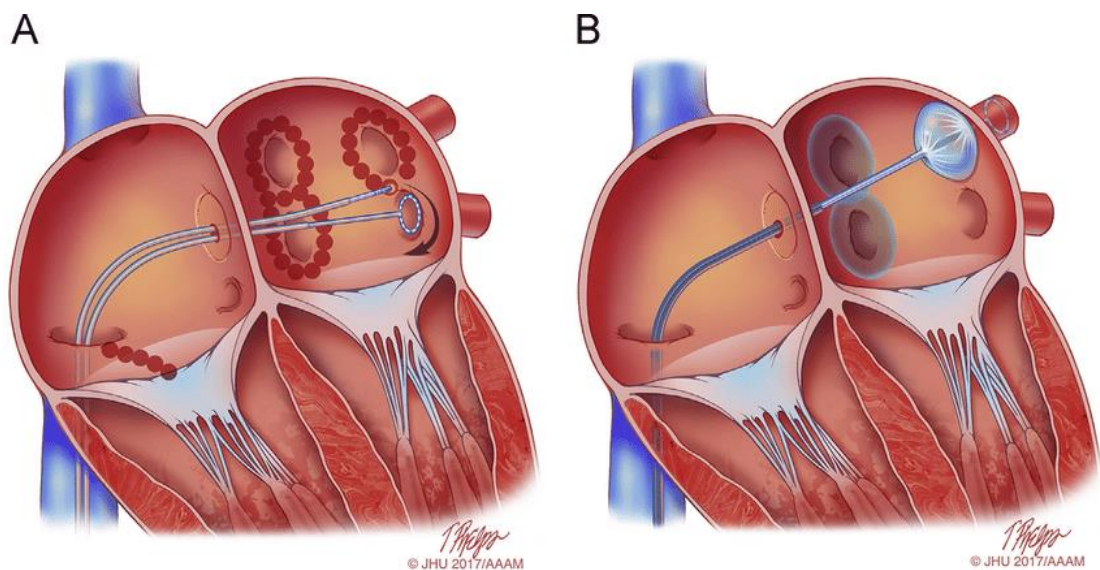
### **Ηλεκτρική καρδιοανάταξη**

Υπολογίζεται ότι η αποτελεσματικότητα της ηλεκτρικής καρδιοανάταξης πλησιάζει το 90%. Η απινίδωση (συγχρονισμένη) επιτυγχάνεται σε ελεγχόμενο περιβάλλον και μετά από χορήγηση καταστολής (συνήθως προποφόλη, μιδαζολάμη ή κεταμίνη). Σύμφωνα με μελέτες οι διφασικοί απινιδιστές χρησιμοποιούν λιγότερη ενέργεια από τους μονοφασικούς, με αποτέλεσμα να θεωρούνται ασφαλέστεροι. [48]

Τέλος, η απινίδωση θεωρείται αποτελεσματικότερη όταν συγχορηγείται με αμιωδαρόνη προ της ανάταξης [49]. Αντίθετα, σε τοξικό δακτυλιδισμό και σε καταστάσεις ηλεκτρολυτικών διαταραχών πρέπει να αποφεύγεται, διότι είναι πιθανό να εκφυλιστεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

### **Επεμβατική αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής**

Την τελευταία 20ετία έχουν αναπτυχθεί διάφοροι μέθοδοι κατάλυσης με καθετήρα, καθώς εστιάζουν στην απομόνωση των πνευμονικών φλεβών. Για την κατάλυση της χρησιμοποιείται υψίσυχο ρεύμα (RFA), ωστόσο τελευταία έχουν αναπτυχθεί και άλλες τεχνικές, όπως η κρυοκατάλυση (cryoballoon ablation). Η επεμβατική κατάλυση έχει ένδειξη σε συμπτωματικούς ασθενείς, έπειτα από αποτυχία της φαρμακευτικής αγωγής για διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού. Επιπλέον, αποτελεί ένδειξη σε ασθενείς με προκληθείσα καρδιακή ανεπάρκεια λόγω ΚΜ. Από το σύνολο των ασθενών το 70% παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών. Περίπου του 1-2% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσουν διάφορες επιπλοκές. Μείζονες επιπλοκές της ο επιπωματισμός, η στένωση πνευμονικής φλέβας, το κολποοισοφαγικό συρίγγιο, ο τραυματισμός φρενικού νεύρου και το ΑΕΕ [50] [51] [52] (εικόνα 7).



**ΕΙΚΟΝΑ 7** (Ablatio κολπικής μαρμαρυγής) (2017 Johns Hopkins University, AAM )

### Χειρουργική αντιμετώπιση κολπικής μαρμαρυγής

Οι ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για άλλη αιτία (όπως για παράδειγμα μιτροειδοπάθεια), ταυτόχρονα θεωρούνται υποψήφιοι για χειρουργική κατάλυση της ΚΜ. Για τον σκοπό αυτό εφαρμόζονται διάφορες χειρουργικές τεχνικές όπως η τροποποιημένη επέμβαση Maze. Παρά ταύτα, η καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση της ΚΜ τυγχάνει περιορισμένης εφαρμογής. [53]



## 2. ΕΚΤΑΚΤΕΣ ΚΟΛΠΙΚΕΣ ΣΥΣΤΟΛΕΣ ΚΑΙ ΡΙΠΕΣ ΕΚΤΑΚΤΩΝ ΚΟΛΠΙΚΩΝ ΣΥΣΤΟΛΩΝ ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ( SVRs)

### 2.1 Ορισμός -αιτία -διάγνωση-αντιμετώπιση

Οι έκτακτες κοιλιακές συστολές (ΕκΣ) αποτελούν έκτακτα ερεθίσματα προερχόμενα από τους κόλπους. Το φαινόμενο κατά το οποίο παρατηρούνται ΕκΣ μετά από κάθε φυσιολογική συστολή, ονομάζεται κοιλιακή διδυμία. Σε περίπτωση εμφάνισης δυο συνεχόμενων ΕκΣ ονομάζονται ζεύγος.

Αντίθετα, όταν εμφανίζονται τρεις συνεχόμενες ή παραπάνω, τότε μιλάμε για ριπή έκτακτων συστολών (εικόνα 10).

Αρκετοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, ενώ αντίθετα ένα μέρος των ασθενών παραπονιούνται για συμπτώματα όπως, “φτερούγισμα”, “αίσθημα παλμών” ή “χτύπημα”. Τα συνήθη **αιτία** είναι :

- Άγχος
- Κάπνισμα
- Φάρμακα ή ουσίες (β2 διεγέρτες, κοκαΐνη, αμινοφυλλίνη, αλκοόλ, καφεΐνη)
- Υπομαγνησισαιμία, υποκαλιαιμία
- Πνευμονοπάθειες και υπνική άπνοια [54]
- Υπέρταση
- Δομική καρδιακή νόσος

Ωστόσο, στη πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται κάποιο προφανές αίτιο. Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι ο αυτοματισμός, η επανείσοδος και η πυροδοτούμενη δραστηριότητα. Η διάγνωση των ΕκΣ βασίζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Εκτός από τη παρουσία τυπικής μορφολογίας ΕκΣ, σπανιότερα μπορεί να παρουσιαστεί με διαφορετική μορφολογία όπως υπό **μορφή p και αποκλεισμού του QRS** (εικόνα 8) και υπό μορφή **αλλοδρομίας** [55]. (Εικόνα 9)

Οι ΕκΣ και τα επεισόδια SVRs σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν χρίζουν ειδικής θεραπείας. Αρχικά, συστήνεται η αλλαγή του τρόπου ζωής όπως, η αποφυγή λήψης αλκοόλ και καφεΐνης, απώλεια σωματικού βάρους, αντιμετώπιση του άγχους και η σωματική άσκηση. Αντίθετα, σε ασθενείς με εμμένουσα συμπτωματολογία παρόλο τα παραπάνω μέτρα, μπορούν να χορηγηθούν β-αναστολείς ή αντιαρρυθμικά κλάσης Ic. Ωστόσο, δεν ανταποκρίνεται το σύνολο των ασθενών στις παραπάνω θεραπευτικές επιλογές. Σε σπάνιες περιπτώσεις με μη ανεκτά

συμπτώματα και ανθεκτικά στη φαρμακευτική αγωγή, ίσως συστηθεί **ablation** της υπεύθυνης περιοχής [56]



**ΕΙΚΟΝΑ 8 (ΕΚΤΑΚΤΗ ΑΠΟΚΛΕΙΟΜΕΝΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΣΥΣΤΟΛΗ)**



**ΕΙΚΟΝΑ 9 (Εκς υπό μορφή RBBB )**



**ΕΙΚΟΝΑ 10 ( SVRs)**

### 3. ΕΜΒΟΛΙΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ (ESUS)

#### 3.1 Ορισμός

Το 2014 εισήχθη ένας νέος ορισμός για μια υποομάδα των κρυπτογενών ΑΕΕ. Ο ορισμός αυτός περιλαμβάνει τα μη κενотоπιώδη (non lacular) ΑΕΕ, καθώς συχνά θεωρούνται καρδιοεμβολικής προέλευσης[57]. Τα εμβολικά εγκεφαλικά απροσδιόριστης προέλευσης (ESUS) αποτελούν μια νέα κλινική οντότητα η οποία τείνει να αντικαταστήσει τη ταξινόμηση TOAST[58]. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το 9-25 % των ΑΕΕ ταξινομούνται στα ESUS. Επομένως, τα διαγνωστικά κριτήρια των ESUS είναι :

- ΑΕΕ τα οποία απεικονίστηκαν με CT και MRI εγκεφάλου ως μη κενотоπιώδη ( μη κενотоπιώδες ορίζεται το έμφρακτο το οποίο, η διαμέτρος του ξεπερνά το 1,5 cm στη CT ή τα 2cm στην MRI ) .
- Απουσία στενώσεων >50% σε ενδοκρανιακές και εξωκρανιακές αρτηρίες. (Απαιτείται πάντα η διενέργεια triplex καρωτίδων )
- Απουσία μείζονος σημασίας παραγόντων κινδύνου για έμβολα καρδιακής αιτιολογίας όπως: ΚΜ, κοιλιακός πτερυγισμός, ενδοκαρδιακοί θρόμβοι προσθετικές βλάβες, μυξώμα ή άλλοι ενδοκαρδιακοί όγκοι, στένωση μιτροειδούς, πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός 4 εβδομάδων, κλάσμα εξωθήσεως <30% και ενδοκαρδίτιδα (απαιτείται η τοποθέτηση Holter τουλάχιστον για 24h και διαθωρακικού ή διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος καρδιάς )
- Απουσία άλλων ειδικών αιτιών (χρήση διαφόρων φαρμάκων, αγγειόσπασμος, αρτηρίτιδες ή διαχωρισμός ). [59] [60]

Η βασική διαφορά μεταξύ της ταξινόμησης TOAST και των ESUS είναι ότι στα πρώτα δεν έχει ολοκληρωθεί ο έλεγχος και τα αίτια μπορεί να είναι δυο ή περισσότερα. Τα ESUS προτείνουν έναν πιο ακριβή ορισμό, καθώς υποχρεωτικά πρέπει να έχει διενεργηθεί μια σειρά βασικού ελέγχου προσπαθώντας να δώσουν έμφαση στα non lacular (αναφέρονται παραπάνω), ωστόσο παρόλο τον αρχικό έλεγχο δεν ανευρέθηκε η κυρία αιτία [61].

### 3.2 Αίτια

Μια κύρια αιτία που μπορεί να υποκρύπτεται είναι η παροξυσμική **κολπική μαρμαρυγή**. Γι' αυτό τον λόγο, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, συστήνουν συνεχή ΗΚΓ καταγραφή για τουλάχιστον 72 ώρες (Class I, Level B) ενώ όλο και πιο συχνά προτείνεται από τους ειδικούς η τοποθέτηση ILR (Class IIa, Level B).

Το **ανοιχτό ωοειδές τρήμα (PFO)** αποτελεί άλλο ένα αίτιο των ESUS. Ωστόσο, ανευρίσκεται περίπου στο 25% του γενικού πληθυσμού και αποτελεί και η σύγκλειση του αποτελεί σημείο έρευνας και αντιπαράθεσης για το ποια κατηγορία ασθενών είναι η καταλληλότερη [62].

Άλλη πιθανή αιτία των ESUS μπορεί επίσης να αφορά αθηρωματική νόσο η οποία δεν προκαλεί σημαντικού βαθμού στένωση, όπως για παράδειγμα **η αθηρωμάτωση της αορτής, οι στενώσεις των καρωτίδων ή του σπονδυλοβασικού συστήματος σε βαθμό <50%**, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις εξελκωμένης αθηρωματικής πλάκας[63].

Επιπλέον, η **θρόμβοφιλία, τα κακοήθη νεοπλάσματα**, η νοσος Fabry καθώς και άλλα **συστηματικά νοσήματα μπορεί να αποτελούν αιτία των ESUS**. [59]

### 3.3 Θεραπεία

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν 2 μεγάλες μελέτες (η NAVIGATE-ESUS και η RE-SPECT ESUS), με παρόμοιο σχεδιασμό, όπου συνέκριναν τη χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών έναντι της ασπιρίνης σε ασθενείς με ESUS. Στη πρώτη μελέτη συγκρίθηκαν ασθενείς με λήψη 15mg ριβαροξαμπάνης μια φορά ημερησίως έναντι ασπιρίνης. Στη δεύτερη μελέτη συγκρίθηκαν ασθενείς με νταμπιγκατράνη 150mg ή 110mg 2 φορές ημερησίως έναντι της ασπιρίνης. Ωστόσο καμία από τις δυο μελέτες δεν ανέδειξε όφελος, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκαν αυξημένα αιμορραγικά επεισόδια έναντι της ασπιρίνης. [64] [65]

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ESUS συστήνεται η χορήγηση μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

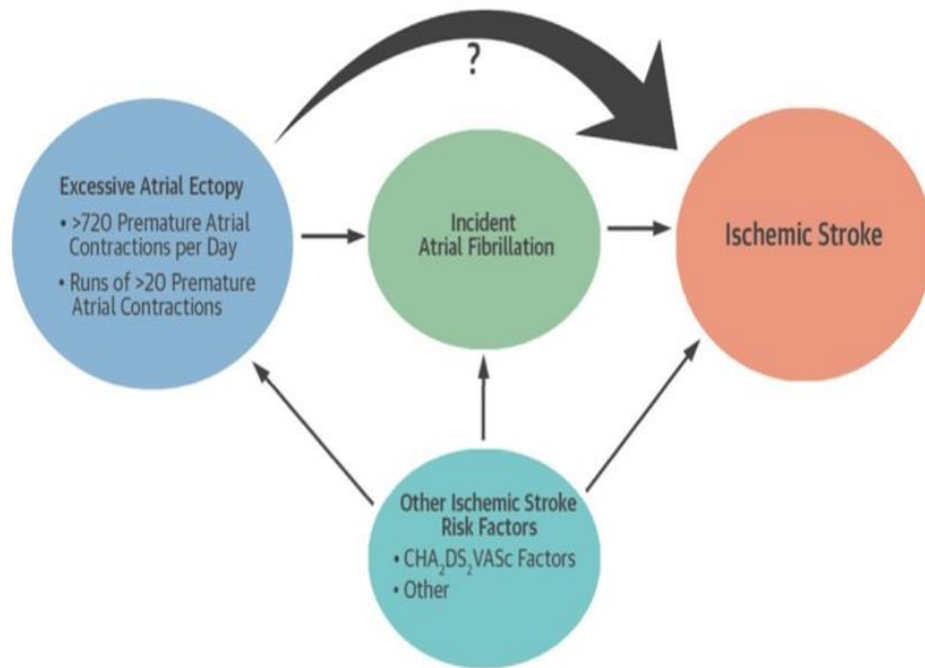
Αντίθετα, σε ασθενείς με ανοιχτό PFO και υποτροπιάζον κρυπτογενές

ΑΕΕ, η σύγκλιση του ανοιχτού ωειδούς τμήματος (σε επιλεγμένους ασθενείς) αποτελεί μια καλή θεραπευτική επιλογή [66].

#### **4.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΚΤΑΚΤΩΝ ΚΟΛΠΙΚΩΝ ΣΥΣΤΟΛΩΝ, ΤΩΝ SVRs,ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΕΕ .**

Για πολλές δεκαετίες οι ΕκΣ θεωρούνταν ένα "αθώο" ηλεκτροφυσιολογικό φαινόμενο. Επιπλέον, σε Σουηδική μελέτη (n1760) είχε βρεθεί ότι το 99% του γενικού πληθυσμού παρουσιάζει τουλάχιστον 1 ΕκΣ το 24ώρο [67]. Το 1998 για πρώτη φορά ο Haïssagueerre και συν μελέτησαν 45 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και έδειξαν ότι με στοχευμένη κατάλυση της έκτοπης κολπικής δραστηριότητας (67% των ασθενών) μπορεί να μειωθεί το φορτίο της ΚΜ [68]. Η συγκεκριμένη μελέτη είχε ως αποτέλεσμα, οι ΕκΣ πλέον να θεωρούνται ως ένας πυροδοτικός μηχανισμός της ΚΜ. Το 2000 για πρώτη φορά οι Engström και συν από τη Σουηδία μελέτησαν 402 άνδρες ηλικίας 68 ετών με Holter 24ώρου και έδειξαν ότι η έκτοπη κολπική δραστηριότητα αποτελεί έναν μείζονα προγνωστικό δείκτη για ΑΕΕ [69]. Παρόμοια αποτελέσματα ανευρέθηκαν σε μεταγενέστερες μελέτες, ως συνέπεια η έκτοπη κολπική δραστηριότητα σε ορισμένους ασθενείς να θεωρείται προάγγελος ΚΜ. Ως κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός έχει προτάθει η κολπική μυοπάθεια, οι παράγοντες κινδύνου και η διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος (εικόνα 11).

Συμπερασματικά, η ανεύρεση υποκλινικής ΚΜ σε ασθενείς με ΑΕΕ, πλέον αποτελεί πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς.



**EIKONA 11** (JACC vol. 66, No. 3, 2015 July 21, 2015:232–41)

Αλληλεπίδραση μεταξύ των γνωστών παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ, της έκτοπης κοιλιακής δραστηριότητας, της κοιλιακής μυοπάθειας και του αυτόνομου νευρικού συστήματος.







## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΚΟΛΠΙΚΩΝ ΕΚΤΑΚΤΩΝ ΣΥΣΤΟΛΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ Η ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ**

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ). Στη συνήθη διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με ΑΕΕ περιλαμβάνεται και η 24ωρη καταγραφή ρυθμού με Holter κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η διαγνωστική απόδοση της παραπάνω εξέτασης για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΕΕ δεν είναι γνωστή. Επιπλέον, Η σημασία των έκτακτων κολπικών συστολών και των ριπών βραχείας διάρκειας (<30 δευτερολέπτων) κολπικών έκτακτων συστολών στη μετέπειτα παρουσία κολπικής μαρμαρυγής αποτελεί ένα θέμα το οποίο εμφανίζεται με ολοένα και μεγαλύτερη συχνότητα στη διεθνή βιβλιογραφία.

### **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της αυξημένης κολπικής δραστηριότητας (ΑΚΔ) στο Holter 24ωρου, στη μετέπειτα παρουσία κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με κρυπτογενές ΑΕΕ.

### **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

#### **Δείγμα της μελέτης**

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 124 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν τη περίοδο 2014-2015 ως ΑΕΕ στη Νευρολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» και εξήλθαν από το νοσοκομείο ως κρυπτογενές ΑΕΕ.

## **Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη**

Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη ασθενείς με:

> Ιστορικό ΚΜ/ Κολπικού πτερυγισμού/ Κολπικής ταχυκαρδίας ή ανεύρεση των παραπάνω αρρυθμιών είτε στο ΗΚΓ νοσηλείας, είτε στο Holter 24 ώρου το οποίο τοποθετήθηκε κατά τη νοσηλεία .

> Μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες

> Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας (LVEF) <40 %

> Πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (εντός 4 εβδομάδων)

> Ενδοκαρδιακούς όγκους ή θρόμβους

> Ενεργό νεοπλασματική νοσο

> Μεσοκολπική επικοινωνία ή ανοιχτό ωοειδές τρήμα

> Θρομβοφιλία ή ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση

> Αυτοάνοσα νοσήματα

> Λήψη θρομβογόνων φαρμάκων όπως (αντισυλληπτικά φάρμακα, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κοκαΐνη, ερυθροποιητίνη, αντινεοπλασματικά, ανδρογόνα )

> Μετρίου ή σοβαρού βαθμού στένωση μιτροειδούς βαλβίδας

> Ανεύρεση στενώσεων >50% σε ενδοκρανιακές ή/και εξωκρανιακές αρτηρίες

## **Μεθοδολογία**

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρατήρησης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 124 ασθενείς, με νοσηλεία τη περίοδο 2014-2015 ως κρυπτογενές ΑΕΕ.

Στο σύνολο των ασθενών το ΑΕΕ είχε τεκμηριωθεί απεικονιστικά με αξονική ή/ και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.

Ως καταληκτικό σημείο ορίστηκε η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) (απουσία κυμάτων p, ακανόνιστα R-R διαστήματα και διάρκειας > 30 sec). Η παρακολούθηση των ασθενών έγινε τηλεφωνικά και/ή με επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία της Καρδιολογικής Κλινικής με ΗΚΓ 12 απαγωγών.

Από το Holter 24ώρου το οποίο είχε τοποθετηθεί κατά τη νοσηλεία τους, καταγράφηκαν οι έκτακτες κολπικές συστολές/ώρα (PACs/h) καθώς και τα επεισόδια βραχείας διάρκειας (<30 sec) ριπών κολπικών έκτακτων συστολών. Μετρήθηκε η διάρκεια σε δευτερόλεπτα και εκτιμήθηκε η διάρκεια του μεγαλύτερου επεισοδίου (longest SVR), με σκοπό την ανεύρεση συσχέτισης μεταξύ των ασθενών που παρουσίασαν ΚΜ (ομάδα AF) και αυτών που δεν παρουσίασαν ΚΜ (ομάδα non-AF). Επιπλέον, καταγράφηκαν και συγκρίθηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών αλλά και προδιαθεσικοί παράγοντες για ΑΕΕ όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, αλλά και το CHA2DS2- VASc score.

Ως έκτακτες συστολές ορίστηκαν οι πρώιμες υπερκοιλιακές συστολές με πρωιμότητα < 25% του προηγούμενου R-R . Ενώ οι ΕκΣ με αλλοδρομία (με p και ευρύ QRS) και οι έκτακτες αποκλειόμενες κολπικές συστολές (μη αγώμενο p') επίσης καταγράφηκαν ως ΕκΣ.

Ως επεισόδια βραχείας διάρκειας ριπών κολπικών έκτακτων συστολών (SVR) ορίστηκαν, τα 3 ή περισσότερα συνεχή εκτακτοσυστολικά κολπικά ερεθίσματα .

Στο σύνολο των ασθενών είχε διενεργηθεί διαθωρακικό υπερηχογράφημα, triplex καρωτίδων και είχαν μετρηθεί διάφοροι δείκτες για θρομβοφιλία. Ο συνήθης έλεγχος για θρομβοφιλία περιελάμβανε το ινοδωγόνο, την έλλειψη πρωτεΐνης C και S, την έλλειψη αντιθρομβίνης, τη μετάλλαξη του παράγοντα V-Leiden, τη μετάλλαξη του γονιδίου προθρομβίνης G20210A, τα αντιφωσφολιπιδαιμικά αντισώματα καθώς και την υπερομοκυστειναιμία.

Ως κρυπτογενές ορίστηκε το ΑΕΕ από το οποίο δεν ανευρέθηκε κάποιο αίτιο από τον ανωτέρω κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

Το ΗΚΓ 12 απαγωγών το οποίο χρησιμοποιήθηκε στο follow-up των ασθενών, έγινε με ηλεκτροκαρδιογράφο τύπου atria 3100 της Budrick (Cardiac science, Washington, USA) .

Το Holter 24ώρου (3 απαγωγών) το οποίο τοποθετήθηκε κατά τη νοσηλεία των ασθενών, ήταν τύπου Aria (Del Mar Medical Systems, Irvine, CA) .

## **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Τα δεδομένα κωδικοποιήθηκαν και μορφοποιήθηκαν ώστε να καταστούν κατάλληλα για περαιτέρω στατιστική επεξεργασία. Για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν συχνότητες και ποσοστά, ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές που εμφάνιζαν μη κανονική κατανομή, διάμεσες τιμές (medians) και ενδοτεταρτημοριακά εύρη (Interquartile range, IQR), ως μέθοδοι περιγραφικής ανάλυσης (descriptive statistics). Σε περίπτωση συνεχών, κανονικών κατανομών, γίνεται χρήση του μέσου όρου (mean) και της τυπικής απόκλισης (Standard

deviation, SD).

Συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών ελέγχθηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας  $\chi^2$  (chi-square test) ή της δοκιμασίας Fisher (Fisher's Exact test) εφόσον κάθε μία από τις δύο συγκρινόμενες μεταβλητές είχε δύο επίπεδα και παραβίαζε τις προϋποθέσεις για τη διενέργεια δοκιμασίας  $\chi^2$ . Κατανομές δύο συνεχών μεταβλητών συγκρίθηκαν με τη χρήση της μη παραμετρικής δοκιμασίας Mann-Whitney U.

Μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης εφαρμόστηκαν για την ανάδειξη της συνδυαστικής επίδρασης των υπό μελέτη παραγόντων στην εμφάνιση AF. Διενεργήθηκαν πολλαπλά δοκιμαστικά μοντέλα με την εισαγωγή διάφορων μεταβλητών, μετά από έλεγχο αυτών που εμφάνιζαν συγγραμικότητα (collinearity). Υπολογίσθηκαν τα προσαρμοσμένα odds ratios (adjusted OR).

Τέλος, πραγματοποιήθηκε καμπύλη "Receiver operating characteristic" (ROC curve) για την ανάδειξη της προβλεπτικής (διαγνωστικής) αξίας των μεταβλητών "PACs/h" και "longest SVR" όσον αφορά την εμφάνιση AF.

## **ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Στη παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που διέπουν την έρευνα σε ανθρώπους και δόθηκε η σχετική άδεια από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τον σκοπό της έρευνας και έδωσαν προφορικά τη συγκατάθεσή τους.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 124 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη οι 35 (28.2%) ήταν γυναίκες. Από το σύνολο των 111 ασθενών που επέζησαν (89,5%), οι 13 (10.5%) εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή (AF). Η διάμεση ηλικία του δείγματος ήταν 56 (IQR = 49 – 61.75) έτη και διέφερε μεταξύ των ασθενών με AF (ομάδα AF) και χωρίς AF (ομάδα non-AF), με διάμεσες τιμές: 60 vs. 54 έτη, αντίστοιχα ( $p=0.01$ ).

Τα δημογραφικά στοιχεία και οι παράμετροι υπό μελέτη για το σύνολο του δείγματος, καθώς και για τις επί μέρους ομάδες AF και non-AF αναλύονται στον Πίνακα 1.

Συνολικά, 27 (21.8%) ασθενείς ήταν καπνιστές, επίσης 27 (21.8%) ασθενείς έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, 68 (54.8%) είχαν δυσλιπιδαιμία και 78 (62.9%) υπέρταση. Τα χαρακτηριστικά αυτά δε διέφεραν μεταξύ των ομάδων AF και non-AF ( $p>0.05$ , για όλες τις συγκρίσεις). Η διάμεση τιμή του CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ήταν 3 (IQR = 3 – 4), χωρίς να διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων ( $p=0.252$ ). Το σύνολο των ασθενών εμφάνισε διάμεση τιμή 0.42 (0.04 – 1.29) για τις PACs/h, ο αριθμός των οποίων διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων AF και non-AF (medians: 23.96 vs. 0.21, αντίστοιχα,  $p<0.001$ ).

Η διάμεση τιμή του “longest SVR” ήταν για το σύνολο του δείγματος 0 (IQR=0), καθώς η πλειονότητα των περιπτώσεων (95 ασθενείς, 76.6%) δεν παρουσίασε. Το ίδιο ισχύει και για την επί μέρους ομάδα non-AF (median=0, IQR=0), ενώ η ίδια τιμή διέφερε σημαντικά για την AF ομάδα (median=3, IQR=0.75 – 5,  $p<0.001$ ). Οι Εικόνες 1 και 2 απεικονίζουν, με τη μορφή θηκογραμμάτων (box plots), τις διαφορές στις μεταβλητές “PACs/h” και “longest SVR” για τις ομάδες AF και non-AF. Αναδείχθηκε η συσχέτιση μεταξύ “PACs/h” και “longest SVR” (Spearman’s rho = 0.535,  $p<0.001$ ), ώστε μόνο μία μεταβλητή εισήχθη σε μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, και συγκεκριμένα η “PACs/h”.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, πολλαπλά μοντέλα έδειξαν την ισχυρή, ανεξάρτητη the subsequent presence of atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. της εμφάνισης AF με τη μεταβλητή “PACs/h” ( $p\leq 0.001$ ), ενώ καμία από τις υπόλοιπες υπό μελέτη μεταβλητές δε φάνηκε να συσχετίζεται ανεξάρτητα.

Σε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης που περιελάμβανε τις μεταβλητές “PACs/h”, “CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc”, “Ηλικία”, “Φύλο”, το προσαρμοσμένο odds ratio (adjusted OR) για την εμφάνιση AF με κάθε μεταβολή του “PACs/h” ήταν 1.48 (95% CI = 1.16, 1.87). Μελέτη ROC έδειξε ότι για τις μεταβλητές “PACs/h” και “longest SVR”, το 99.2% και 84.2% της επιφάνειας ήταν κάτω από την καμπύλη (“are under curve”), αντίστοιχα, καθιστώντας τες ισχυρούς διαγνωστικούς δείκτες για AF (Εικόνα 3).

**Πίνακας 1.** Τα βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος, παράμετροι υπό μελέτη, καθώς και για τις επί μέρους ομάδες AF και non-AF .

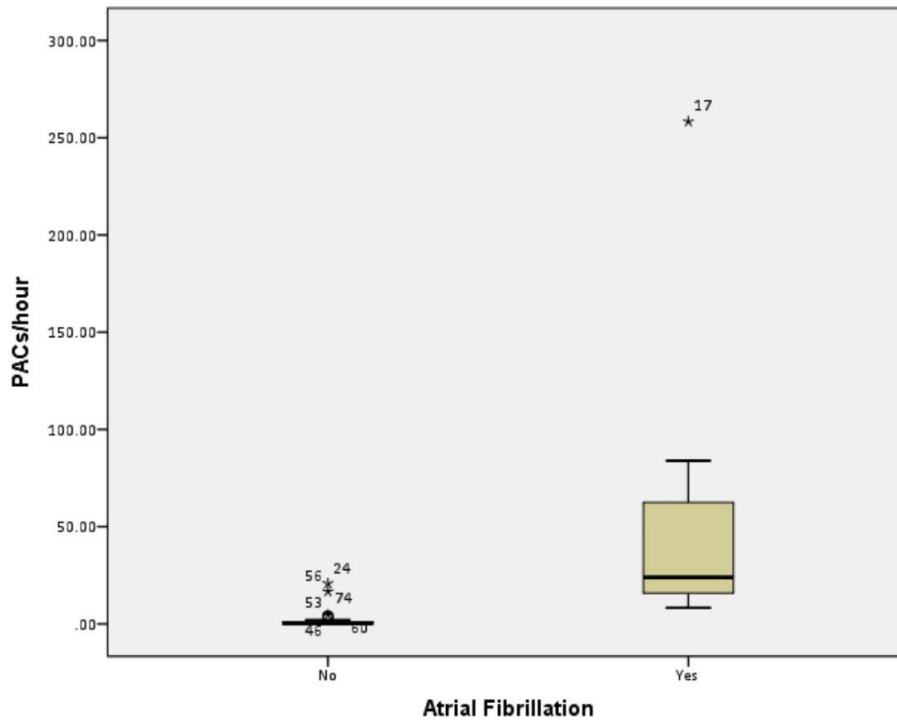
Parameter	Total (n=124)	AF**		p value
		Yes (n=13)	No (n=98)	
<b>Gender (Female)</b>	35 (28.2%)	4 (30.8%)	24 (24.5%)	0.624
<b>Age, years</b>	56 (49 – 61.75)	60 (56 – 67.5)	54 (48 – 60)	0.010*
<b>Smoking (yes)</b>	27 (21.8%)	5 (38.5%)	19 (19.4)	0.116
<b>Diabetes Mellitus (yes)</b>	27 (21.8%)	2 (15.4%)	21 (21.4%)	0.613
<b>Dyslipidemia (yes)</b>	68 (54.8%)	5 (38.5%)	54 (55.1%)	0.259
<b>Hypertension (yes)</b>	78 (62.9%)	9 (69.2%)	59 (60.2%)	0.530
<b>CHA2DS2-VASc</b>	3 (3 – 4)	4 (3 – 4)	3 (3 – 4)	0.252
<b>PACs/h</b>	0.42 (0.04 – 1.29)	23.96 (15.42 – 62.5)	0.21 (0 – 1.09)	<0.001*
<b>Longest SVR, sec</b>	0 (0 – 0)***	3 (0.75 – 5)	0 (0 – 0)****	<0.001*

\*(PACs/h: Αριθμός έκτακτων κολπικών συστολών/ ώρα,  
 Longest SVR: μεγαλύτερο διάστημα ριπών έκτακτων κολπικών συστολών σε δευτερόλεπτα κατά τη διάρκεια του 24 ώρου, AF: κολπική μαρμαρυγή)

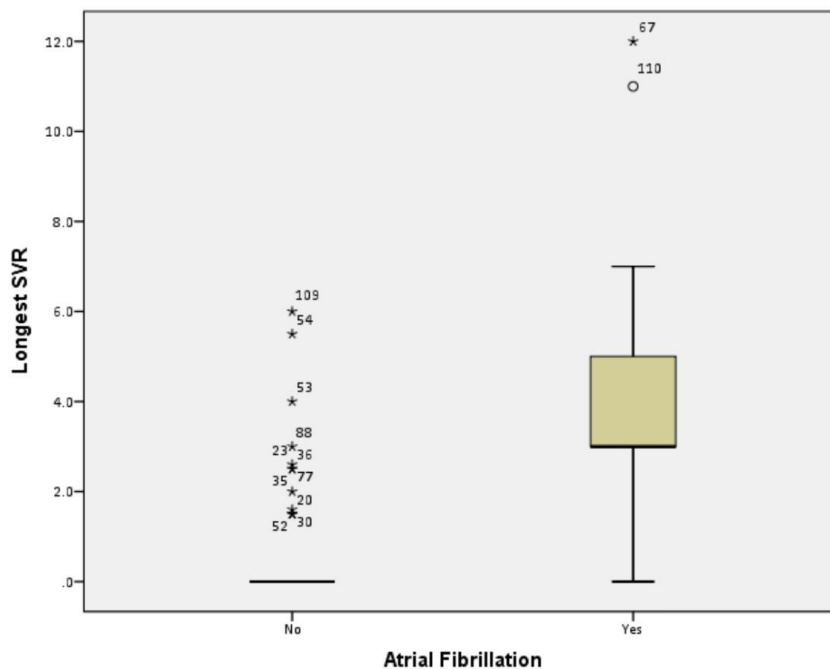
**Πίνακας 2.** Πολλαπλά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης

<b>Factors included</b>	<b>Adjusted OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p value</b>
<i>Model 1: "PACs/h"</i>			
Intercept	0.01	0, 0.06	<0.001
PACs/h	1.41	1.19, 1.67	<0.001
<i>Model 2: "Longest SVR"</i>			
Intercept	0.04	0.01, 0.11	<0.001
Longest SVR	2.18	1.5, 3.18	<0.001
<i>Model 3: "PACs/h", "Longest SVR"</i>			
Intercept	0	0, 1.73	0.062
PACs/h	1.78	1, 3.16	0.051*
Longest SVR	3.99	0.71, 22.34	0.115*
<i>Model 4: "PACs/h", "CHA2DS2-VASc"</i>			
Intercept	0.13	0, 13.61	0.389
PACs/h	1.52	1.19, 1.95	<0.001
CHA2DS2-VASc	0.35	0.06, 2.24	0.268
<i>Model 5: "PACs/h", "CHA2DS2-VASc", "Age"</i>			
Intercept	0	0, 283.16	0.226
PACs/h	1.48	1.18, 1.85	<0.001
CHA2DS2-VASc	0.41	0.08, 2.18	0.294
Age	1.13	0.9, 1.42	0.305
<i>Model 6: "PACs/h", "CHA2DS2-VASc", "Age", "Gender"</i>			
Intercept	0	0, 2126.43	0.269
PACs/h	1.48	1.16, 1.87	0.001
CHA2DS2-VASc	0.37	0.06, 2.17	0.273
Age	1.17	0.88, 1.54	0.278
Gender	0.24	0.01, 4.74	0.345

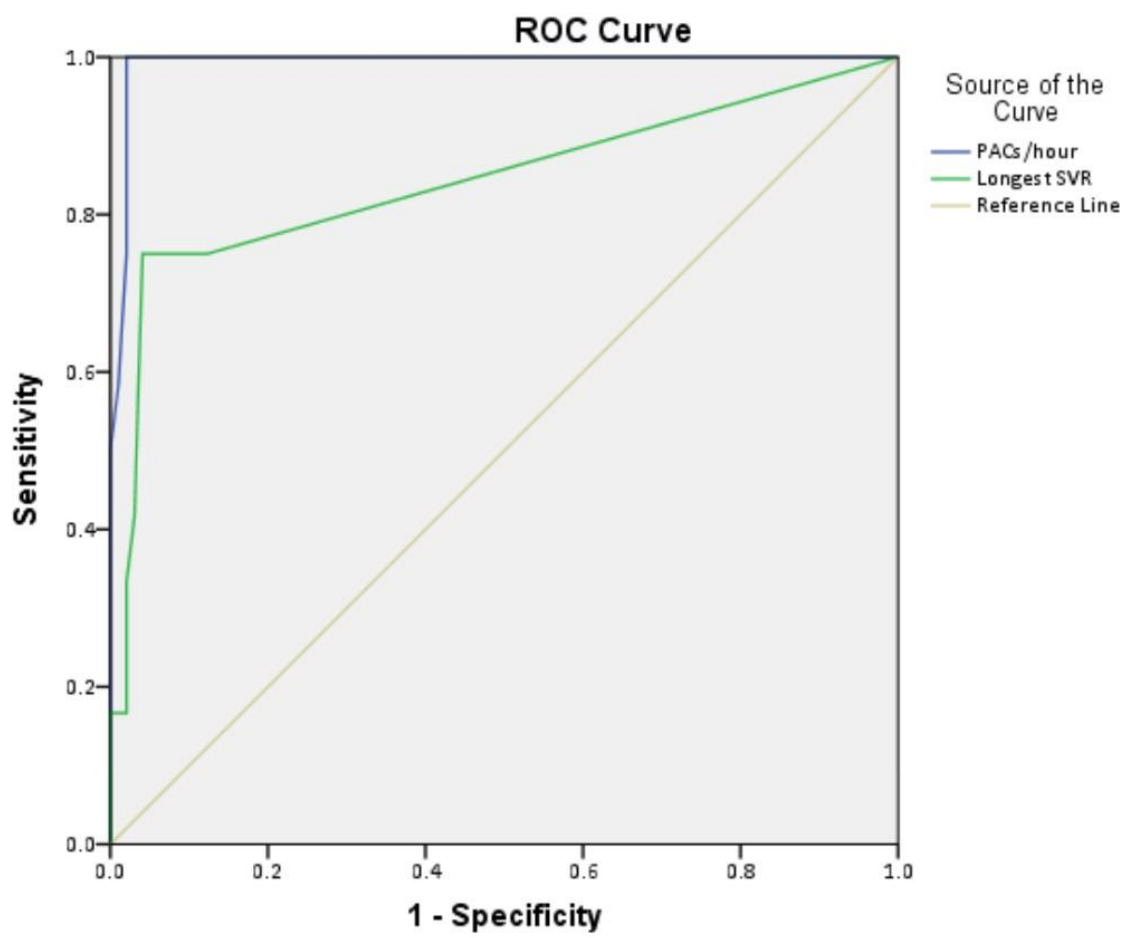




**Εικόνα 1.** Θηκόγραμμα (boxplot) απεικόνισης των διαφορών της μεταβλητής “PACs/h” μεταξύ των ομάδων AF και non-AF.



**Εικόνα 2.** Θηκόγραμμα (boxplot) απεικόνισης των διαφορών της μεταβλητής “longest SVR” μεταξύ των ομάδων AF και non-AF.



Εικόνα 3. Καμπύλη ROC

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι μετά από μέση περίοδο παρακολούθησης 5 ετών το 10,5% των ασθενών με κρυπτογενές ΑΕΕ ανέπτυξε Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ). Επιπλέον, η ανεύρεση έκτοπης κολπικής δραστηριότητας στο Holter 24ώρου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, αποτέλεσε έναν μείζονα προγνωστικό δείκτη για μελλοντική εμφάνιση ΚΜ. Οι ασθενείς με ΚΜ (AF group) παρουσίασαν σημαντικά αυξημένο αριθμό PACs/h και παράλληλα αυξημένη διάρκεια SVR έναντι της επιμέρους ομάδας των ασθενών που δεν ανέπτυξαν ΚΜ (non-AF group) (23.96 vs 0.21,  $p < 0.001$  και 3 sec vs 0 sec,  $p < 0.001$ ).

Παρόμοια αποτελέσματα συσχέτισης μεταξύ της έκτοπης κολπικής δραστηριότητας και των αγγειακών ισχαιμικών επεισοδίων έχουν δημοσιευτεί στο παρελθόν και σε άλλες μελέτες. Το 2010 ο Binici και συν. χρησιμοποίησαν δεδομένα από τη γνωστή μελέτη «Copenhagen Holter Study». Μελέτησαν 678 μεσήλικες ασθενείς (χωρίς ιστορικό ΚΜ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων) στους οποίους είχε τοποθετηθεί 48h Holter. Μετά από μέση παρακολούθηση 6,3 ετών, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο κολπικής δραστηριότητας παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ, ΚΜ ή θάνατο [70]. Το 2015 οι Larsen και συν. «έριξαν μια δεύτερη μάτια» στη μελέτη «Copenhagen Holter Study» καθώς αρχικά παρέτειναν τον χρόνο παρακολούθησης (σε 14,3 έτη) και συσχέτισαν τα σκληρά καταλυτικά σημεία με το CHA2DS2-VASc score. Κύριο αποτέλεσμα ήταν η ανάδειξη μιας πολυσύνθετης συσχέτισης μεταξύ του φορτίου της έκτοπης κολπικής δραστηριότητας, της ΚΜ και των γνωστών παραγόντων κινδύνου [71].

Οι S.Kochhäuser και συν. από τη Γερμανία δημοσίευσαν μια σειρά 70 ασθενών με κρυπτογενές ΑΕΕ (μόνο τα non lacunar συμπεριλήφθησαν) στους οποίους αρχικά τοποθετήθηκε Holter 24h και έπειτα ένας εμφυτεύσιμος καταγραφέας βρόγχος (ILR) με διάρκεια παρακολούθησης 2 έτη. Εν τέλη, οι 12 παρουσίασαν ΚΜ, ενώ ανεδείχθη ότι ασθενείς με  $14.1 \text{ ΕκΣ/h}$  και  $\text{SVruns} > 0,2\text{s}$  παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΚΜ. Επιπλέον συγκρίθηκαν υπερηχογραφικοί δείκτες, όπως οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου, χωρίς να αναδειχθεί στατιστικά σημαντική διαφορά. Μοναδικός περιορισμός της συγκεκριμένης μελέτης θεωρήθηκε ο μικρός αριθμός των ασθενών. [72]

Το 2011 ο Boon-Hor Chong και συν. μελέτησαν 428 ασθενείς μέσω Holter 24h, οι οποίοι παρουσίαζαν επεισόδια ζάλης, αισθήμα παλμών ή συγκοπής. Αρχικά, κατηγοριοποιήθηκαν σε 2 ομάδες αναλόγως τον αριθμό των ΕκΣ. Στην πρώτη ομάδα ανήκαν οι ασθενείς με  $\text{ΕκΣ} > 100/\text{ημέρα}$ , ενώ στη δεύτερη ομάδα αυτοί με  $\text{ΕκΣ} < 100/\text{ημέρα}$ . Μετά από 6,1 έτη παρακολούθησης η πρώτη ομάδα παρουσίασε αυξημένη επίπτωση ΚΜ (29%) έναντι της δεύτερης ομάδας (9%) [73]. Περιορισμός της συγκεκριμένης μελέτης θεωρείται ότι συμπεριλήφθηκαν μόνο συμπτωματικοί ασθενείς, με αποτέλεσμα να είναι πιθανότερο να υποκρύπτεται ΚΜ [73]. Επίσης, παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε η μελέτη EMBRACE [74]. Τέλος, το 2018 οι J.C.L. Himmelreich και συν. από την Ολλανδία, δημοσίευσαν μια ανασκόπηση 33 μελετών στην οποία συμπεριλήφθηκαν 198.831 ασθενείς με Holter 24-48h. Με αποτέλεσμα, η εκτακτοσυστολική κολπική αρρυθμία, να αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη ανάπτυξης ΚΜ και ΑΕΕ. Επιπλέον, η ανεύρεση τουλάχιστον 1 ΕκΣ στο ΗΚΓ 12-απαγωγών συσχετίστηκε με μελλοντική

εμφάνιση ΚΜ. [75].

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης τα οποία συμβαδίζουν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, αναδεικνύοντας την προγνωστική αξία της έκτοπης κολπικής δραστηριότητας στην εμφάνιση της ΚΜ σε ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ. Η υποκλινική ΚΜ θα πρέπει να θεωρείται ως ένα από τα κύρια αίτια των κρυπτογενών ΑΕΕ. Η 24ώρη καταγραφή ρυθμού δύναται να εντοπίσει ΚΜ μόνο στο 1-5% των ασθενών με ΑΕΕ [76], [77]. Η πιθανότητα ανεύρεσης υποκλινικής ΚΜ εξαρτάται απόλυτα από τη διάρκεια καταγραφής καρδιακού ρύθμου. Ωστόσο, στη καθ' ημέρα κλινική πράξη δεν εφαρμόζεται για οικονομικούς λόγους κυρίως και συνήθως περιοριζόμαστε στη τοποθέτηση 24h Holter. Η τοποθέτηση καταγραφών ρυθμού μεγαλύτερης διάρκειας έχει δείξει ότι βελτιώνει τις πιθανότητες ανίχνευσης υποκλινικής ΚΜ, με αποτέλεσμα να τροποποιείται πρόωρα η φαρμακευτική αγωγή και να μειώνεται η πιθανότητα υποτροπής ΑΕΕ. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, πλέον αναφέρουν ότι πρέπει να τοποθετείται Holter ρυθμού, τουλάχιστον 72 ωρών σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ (Class I, evidence B), ενώ η ένδειξη εμφύτευσης ILR έχει αυξηθεί σε IIa [78]. Παρόλο το αυξημένο κόστος των ανωτέρω συσκευών, η τοποθέτηση τους αποδεικνύεται ολοένα και περισσότερο "cost- effective" λόγω της πρωιμότερης ανίχνευσης της ΚΜ.

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός πρόκλησης ΑΕΕ στους συγκεκριμένους ασθενείς δεν είναι ξεκάθαρος. Ωστόσο, η κολπική μυοπάθεια, οι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ και η διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος φαίνεται να διαδραματίζουν μείζονα ρόλο στην πυροδότηση της εκτακτοσυστολικής κολπικής αρρυθμίας, στη μετέπειτα έναρξη ΚΜ και στην πρόκληση ΑΕΕ, δημιουργώντας ταυτόχρονα έναν φαύλο κύκλο [71].

Η παραπάνω μελέτη παρόλη την αναδρομικότητα της και το σχετικά μικρό αριθμό ασθενών, εμφανίζει ένα βασικό πλεονέκτημα έναντι των υπολοίπων μελετών. Συγκεκριμένα, παρουσιάζει χαμηλή διάμεση ηλικία ασθενών (56 έτη) η οποία πιθανώς να οφείλεται στην τακτική που ακολουθείται από τις Νευρολογικές κλινικές της χώρας μας όπου νοσηλεύονται ασθενείς < 65 ετών. Αυτό είχε ως συνέπεια, οι ασθενείς της μελέτης να παρουσιάζουν χαμηλό CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score με διάμεση τιμή 3 (IQR = 3 – 4) (όλοι οι ασθενείς λόγω ΑΕΕ είχαν ως αφετηρία score 2 ή 3 αν είναι γυναίκες).

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει ότι η ανεύρεση αυξημένης κολπικής δραστηριότητας στο Holter 24ώρου σε ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ, αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη μελλοντικής εμφάνισης ΚΜ στη 5 ετία. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Ο κύριος περιορισμός της μελέτης είναι η αναδρομικότητά της και ο σχετικά μικρός αριθμός των ασθενών. Επίσης δεν κατέστη δυνατόν να συγκριθούν οι ασθενείς με κενотоπιωδές (lacunar) και μη- κενотоπιωδες (non lacunar) ΑΕΕ, καθώς πλέον τα πρώτα θεωρούνται συνήθως καρδιοεμβολικής αιτιολογίας και αποτελεί ένα από τα πιο φλέγοντα ζητήματα της βιβλιογραφίας [79].

Ένας επιπλέον περιορισμός της μελέτης είναι ότι στους ασθενείς της μελέτης τοποθετήθηκε Holter 24ώρου, ενώ αντιθέτως σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες πρέπει να τοποθετείται Holter μεγαλύτερης διάρκειας[78].

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης τα οποία συμβαδίζουν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η ανεύρεση αυξημένης κολπικής δραστηριότητας σε ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ, αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Οι παραπάνω ασθενείς πρέπει να διερευνώνται μεθοδικά για την ανίχνευση πιθανής υποκλινικής κολπικής μαρμαρυγής είτε μέσω τοποθέτησης εξωτερικών συσκευών καταγραφής ρυθμού μεγαλύτερης διάρκειας από το σύνηθες Holter 24ώρου, είτε μέσω εμφύτευσης συσκευών μακροχρόνιας παρακολούθησης του ρυθμού (loop recorders) .

## Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΚΟΛΠΙΚΩΝ ΕΚΤΑΚΤΩΝ ΣΥΣΤΟΛΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ Η ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η κολπική μαρμαρυγή (KM) αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ).

**Σκοπός:** Η προγνωστική αξία της αυξημένης κολπικής δραστηριότητας (ΑΚΔ) στην μετέπειτα παρουσία κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ.

**Υλικό και Μέθοδος:** Μελετήθηκαν αναδρομικά 124 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν τη χρονική περίοδο 2014-2015 ως κρυπτογενές ΑΕΕ. Στο Holter 24ώρου το οποίο είχε τοποθετηθεί κατά τη νοσηλεία τους, καταγράφηκαν οι έκτακτες κολπικές συστολές/ώρα (PACs/h) και τα επεισόδια βραχείας διάρκειας (<30 sec) ριπών κολπικών έκτακτων συστολών. Μετρήθηκε η διάρκεια σε δευτερόλεπτα και εκτιμήθηκε η διάρκεια του μεγαλύτερου επεισοδίου (longest SVR). Ως τελική έκβαση ορίστηκε η εμφάνιση KM.

**Αποτελέσματα:** Παρακολουθήθηκαν 124 ασθενείς με μέση περίοδο παρακολούθησης 5 έτη, εκ των οποίων οι 35 (28.2%) ήταν γυναίκες. Από το σύνολο των 111 ασθενών που επέζησαν (89,5%), οι 13 (10.5%) εμφάνισαν KM. Η διάμεση ηλικία ήταν 56 (IQR = 49 – 61.75) έτη και διέφερε μεταξύ των ασθενών με KM (ομάδα AF) και χωρίς KM (ομάδα non-AF), (60 vs. 54 έτη, αντίστοιχα,  $p=0.01$ ). Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά (κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση) δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων ( $p>0.05$ ). Η διάμεση τιμή του CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ήταν 3 (IQR = 3 – 4), χωρίς να διαφέρει για τις δύο ομάδες ( $p=0.252$ ). Το σύνολο των ασθενών εμφάνισε 0.42 (IQR = 0.04 – 1.29) PACs/h, ο αριθμός των οποίων διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων AF και non-AF (23.96 vs. 0.21, αντίστοιχα,  $p<0.001$ ). Από σύνολο των ασθενών το (76.6%) δεν είχε καμία SVR, όπως επίσης και από την ομάδα non-AF. Αντίθετα, η ομάδα AF εμφάνισε σημαντικά μεγαλύτερη “longest SVR” (3, IQR=0.75 – 5,  $p<0.001$ ). Αναδείχθηκε η συσχέτιση μεταξύ “PACs/h” και “longest SVR” ( $p<0.001$ ).

Πολλαπλά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης έδειξαν την ισχυρή, ανεξάρτητη συσχέτιση της AF με τις μεταβλητές “PACs/h” και “longest SVR” ( $p\leq 0.001$ ). Μελέτη ROC ανέδειξε τη σημαντική διαγνωστική αξία των μεταβλητών “PACs/h” και “longest SVR” όσον αφορά στην KM.

**Συμπεράσματα:** Η ανεύρεση (ΑΚΔ) στο Holter 24ώρου σε ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ, αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη μελλοντικής εμφάνισης KM στην 5ετία

**Λέξεις-κλειδιά:** κολπική μαρμαρυγή, έκτακτες κολπικές συστολές, κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Holter 24ώρου



# THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EXCESSIVE SUPRAVENTRICULAR ECTOPIC ACTIVITY FOR DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CRYPTOGENIC STROKE

## ABSTRACT

**Objective:** Atrial fibrillation (AF) is a leading preventable cause of ischemic stroke. The aim of this study was the prognostic role of Excessive supraventricular ectopic activity (ESVEA) in the subsequent presence of atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke.

**Design and method:** We retrospectively evaluated 124 patients who were hospitalized during 2014 and 2015 with cryptogenic stroke. The premature atrial complexes/ hour (PACs/h) and the longest supraventricular run (<30sec) (longest SVR) have been recorded, from the 24-Hour Holter monitoring during their hospitalization. As primary outcome has been defined the presence of subsequent AF.

**Results:** One hundred and twenty-four patients were studied during a mean 5 years follow-up. The median age was 56 (IQR = 49 – 61.75) years and 35 (28,8%) were women. The mean age of AF group was 60 years vs. 54 years in non-AF group ( $p=0,01$ ). There was no difference between the remaining variables (smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension) of the two groups ( $p>0,05$ ). The median value of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score was 3 (IQR = 3 – 4) and was similar in the two groups ( $p=0,252$ ). The AF group had significant more number of PACs/h, than the non-AF group (23.96/ h vs. 0.21/ h,  $p<0,001$ ). No episodes of SVR was recorded in 76,6% of all patients and in all non-AF group patients. In contrast, the AF group had significantly longer “longest SVR” (3 sec. IQR=0.75 – 5,  $p<0,001$ ). The association between PACs/h and “longest SVR” ( $p<0,001$ ) has been showed.

Different multiple logistic regression models demonstrated the strong independent correlation between AF and the variables “PACs/h” and “longest SVR” ( $p\leq 0,001$ ). ROC curve demonstrated the significant diagnostic value of “PACs/h” and “longest SVR” variates regarding AF .

**Conclusions:** The presence of ESVEA measured with 24h-Holter in patients with cryptogenic stroke, is associated with increased risk of AF.

**Keywords:** atrial fibrillation, premature atrial complexes, cryptogenic stroke, 24-Hour Holter



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Δ.Τσιαχρής, Π.Δηλαβέρης. Αρρυθμίες : Κολπική μαρμαρυγή. Εις: Καρδιολογία Δ.Τούσουλης, Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης. Σελ. 631-644
2. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart*. 2003;89(8):939-943.
3. Heidt ST, Kratz A, Najarian K, et al. Symptoms In Atrial Fibrillation: A Contemporary Review And Future Directions. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(1):1422.
4. van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2117-2124.
5. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2014;100(19):1506-1510.
6. Carpenter A, Frontera A, Bond R, Duncan E, Thomas G. Vagal atrial fibrillation: What is it and should we treat it?. *Int J Cardiol*. 2015; 201:415-421.
7. Wyse DW et al. Lone Atrial Fibrillation Does it Exist?. *J Am of Cardiol* 2014 :1715–23
8. Grimm RA et al. Left Atrial Appendage “Stunning” After Electrical Cardioversion of Atrial Flutter: An Attenuated Response Compared With Atrial Fibrillation as the Mechanism for Lower Susceptibility to Thromboembolic Events .*J Am Coll Cardiol* 1997; 29:582–9
9. JL Huang, ZC Wen, WL Lee et al. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 1998;66:275-283
10. Fauchier L, Groote PD. Atrial fibrillation and renin–angiotensin–aldosterone system: believe it or not . *Europace* (2011) 13, 297–298
11. Goette A, Arndt M, Rocken C, et al. Calpains and cytokines in fibrillating human atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283: 264-72.
12. Rizos I, Tsiodras S, Rigopoulos A, et al. IL-2 serum levels variations in recent onset atrial fibrillation are related with cardioversion outcome. *Cytokine* 2007 40(3):157-164

13. Staerk L. et al. Atrial Fibrillation Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation Research*. 2017; 120:1501–1517
14. Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20):e009884.
15. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo". *New England Journal of Medicine*. 1991 324 (12): 781–788.
16. Siddoway LA (2003). "Amiodarone: guidelines for use and monitoring". *American Family Physician*. 68 (11): 2189–96
17. Clark DM et al. Hemodynamic Effects of an Irregular Sequence of Ventricular Cycle Lengths During Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 1039–45
18. Middlekauf HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*. 1991;84(1):40-48.
19. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher J, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563-570
20. Shinbane J., Wood M., Jeusen D. et al Tachycardia-induced cardiomyopathy a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:709-715
21. Ellis ER, Josephson ME. "Heart failure and tachycardia-induced cardiomyopathy". *Current Heart Failure Reports*. 2013 4: 296–306
22. Gertz ZM, Raina A, Saghy et al .Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:1474–1481
23. Silbiger JJ. Does left atrial enlargement contribute to mitral leaflet tethering in patients with functional mitral regurgitation? Proposed role of atrio-genic leaflet tethering. **Echocardiography**. 2014; 31:1310–1311
24. Kagiya N, Hayashida A, Toki M, Fukuda S, Ohara M, Hirohata A, Yamamoto K, Isobe M, Yoshida K. Insufficient leaflet remodeling in patients with atrial fibrillation: association with the severity of mitral regurgitation. **Circ Cardiovasc Imaging**. 2017; 10:e00545

25. Jeroen J. Bax. Atrial Functional Mitral Regurgitation Mitral Annulus Dilatation to Insufficient Leaflet Remodeling. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10
26. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:860-5
27. Lip GY, Nielsen PB, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Atrial fibrillation patients categorized as “not for anticoagulation” according to the 2014 Canadian Cardiovascular Society algorithm are not “low risk”. *Can J Cardiol*. 2015; 31:24–28.
28. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012; 107:1172–1179
29. Lip, Gregory Y.H.; Frison, Lars; Halperin, Jonathan L.; Lane, Deirdre A. (2011). "Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation". *Journal of the American College of Cardiology*. 57 (2): 173–80.
30. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B et al. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulant in the community. *Lancet* 1998;352:1167– 1171.
31. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.; Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
32. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hack W et al Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
33. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981 - 992.
34. Giugliano RP Ruff CT Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093-2104
35. J.Steffel et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2018) 39, 1330–139
36. Hylek E. Apixaban for End-Stage Kidney Disease. *Circulation* 2018; 138:1534–1536

37. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373:2413-2424
38. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373:511-520
39. Douketis JD et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation ( BRIDGE trial ) *N Engl J Med* 2015; 373:823-833
40. Lopes RD et al. On behalf of the ARISTOTLE Investigators. Digoxin And Mortality in Patients With Atrial Fibrillation With and Without Heart Failure: Does Serum Digoxin Concentration Matter? As presented during ACC Sessions 2017, March 2017.
41. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
42. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) : Rate control. *European Heart Journal* (2016) 37, 2893–2962
43. Wyse DE, Waldo AI, Di Mateo JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study*. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1.825-1.833.
44. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical cardioversion (RACE) study. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1.834-1.840
45. Nikki A.H.A. Pluymaekers et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation .*N Engl J Med* 2019; 380:1499-1508
46. P. Alboni et al. Outpatient Treatment of Recent-Onset Atrial Fibrillation with the “Pill-in-the-Pocket” Approach *N Engl J Med* 2004; 351:2384-2391
47. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, et al. (1976). "Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent". *Am. J. Cardiol.* **38** (7): 934–44
48. N. Gall et al. Electrical Cardioversion for AF—The State of the Art . *Pacing and clinical Electrophysiol.* 2007 30 (4)
49. C Boos, J Ritzema, R S More . A short course of oral amiodarone improves sinus

- rhythm maintenance post-cardioversion for atrial fibrillation. *Heart* 2004;90:1063–1064
50. European Heart Rhythm Association (EHRA), European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS), American College of Cardiology (ACC). HRS/ EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007
  51. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659.
  52. Lubitz SA, Fischer A, Fuster V. Catheter ablation for atrial fibrillation. *BMJ* 2008; 336: 819.
  53. Prasad S, Maniar H, Camillo C et al. (2003). "The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures". *J Thorac Cardiovasc Surg.* **126** (6): 1822–8.
  54. Kawano Y et al. Association between obstructive sleep apnea and premature supraventricular contractions. *Journal of cardiology* 63 (2014) 69-72
  55. Goldberger's Clinical Electrocardiography. 9th edition. Ιατρικές εκδόσεις ΛΙΤΣΑΣ, Σελ. 122-125
  56. Manolis AS, Estes NA 3rd. Supraventricular tachycardia. Mechanisms and therapy. *Arch Intern Med.* 1987;147(10):1706-1716.
  57. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB et. al (April 2014). "Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct". *The Lancet. Neurology.* **13** (4): 429–38
  58. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (January 1993). "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment". *Stroke.* **24** (1): 35–4
  59. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ (April 2017). "Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update". *Stroke.* **48** (4): 867–872
  60. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Manios E, Spengos K, Michel P, Vemmos K (January 2015). "Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis". *Stroke.* **46** (1): 176–81.

61. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Vemmu A, Koroboki E, et al. "Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis". *Stroke*. **46** **2015**, (8): 2087–93.
62. Mohammad K. Mojadidi, Muhammad O. Zaman, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *JACC* (2018) 71 ( 9 ) :1035-1043
63. Γ. Νταϊός . Εμβολικά εγκεφαλικά απροσδιόριστης προέλευσης. Μια νέα κατηγορία ασθενών με ΑΕΕ. Ειδικό άρθρο. *Heart Vessels & Brain | ΙΟΥΛΙΟΣ - ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2015*. Σελ.87-91
64. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE et al.; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. **N Engl J Med**. 2018; 378:2191–2201.
65. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, et al. RE-SPECT ESUS: Dabigatran versus acetylsalicylic acid for stroke prevention in patients with embolic stroke of undetermined source [2018]. **Int J Stroke** 10:1309-12
66. M. Mojadidi, M. O. Zaman, I. Y. Elgendy et. al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:1035–43
67. Conen D, Adam M, Roche F, Barthelemy JC et. al. . Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation*. 2012 Nov;126(19):2302-8.
68. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659–66.
69. Gunnar Engström, Bo Hedblad, Steen Juul-Möller et al. Cardiac Arrhythmias and Stroke Increased Risk in Men With High Frequency of Atrial Ectopic Beats. *Stroke*. 2000;31: 2925-2929 .
70. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010;121:1904–11
71. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:232–41.
72. S. Kochhäuser, Dirk G. Dechering, R. Dittrich et al. Supraventricular Premature Beats and Short Atrial Runs Predict Atrial Fibrillation in Continuously Monitored Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke*.

2014;45:884-886

73. Boon-Hor Chong, Vincent Pong, Kwok-Fai Lam et. al. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *EP Europace* 2012 ;14, : 942–7
74. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, et al; for the EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial brillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014; 370:2467–2477.
75. Himmelreich JCL, Lucassen WAM, Heugen M, et al. Frequent premature atrial contractions are associated with atrial brillation, brain ischaemia, and mortality: a systematic review and meta- analysis. *Europace* 2018.
76. Schaer B, Zellweger M, Cron T, Kaiser C, Osswald S. Value of Routine Holter Monitoring for the Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Cerebral Ischemic Events. *Stroke.* 2004;35:e68 – e70.
77. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2004;35:1647–1651
78. Kirchhof S. Benussi D. Kotecha D. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2016) 37, 2893–2
79. Ntaios G, Papavasileiou V, Millionis H, Makaritsis K, Manios E, Spengos K, et al. Embolic strokes of undetermined source in the athens stroke registry: A descriptive analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2015; 46:176-181
80. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bern- stein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial f i brillation. *N Engl J Med.* 2014; 370:2478-2486

