

Agnieszka Bartczak

**MIKROWOLTOWA NAPRZEMIENNOŚĆ ZAŁAMKA T
U DOROSŁYCH PACJENTÓW
PO CAŁKOWITEJ KOREKCJI TETRALOGII FALLOTA**

ROZPRAWA DOKTORSKA

PROMOTOR

dr hab. n. med. Olga Trojnarzka

**I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

Poznań 2012

*Pracę dedykuję moim Rodzicom i Najbliższym
wdzięczna za ogromne wsparcie,
motywację i wyrozumiałość*

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów	4
1. Wstęp	6
1.1. Tetralogia Fallota – opis wady i sposobów jej leczenia	6
1.2. Nagły zgon sercowy u pacjentów po operacji tetralogii Fallota	9
1.3. Nagły zgon sercowy w ogólnej populacji kardiologicznej	11
1.4. Wybrane nieinwazyjne metody stosowane w ocenie zagrożenia nagłym zgonem sercowym	12
1.5. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T	14
2. Cel pracy	17
3. Materiał i metody	18
3.1. Materiał	18
3.2. Protokół badania	19
3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe	19
3.2.2. Badania laboratoryjne	20
3.2.3. Badanie mikrowoltowej naprzemiennosci załamka T	20
3.2.4. Badanie echokardiograficzne	23
3.2.5. Spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne	24
3.2.6. Całodobowe badanie EKG metodą Holtera	25
3.2.7. Badanie spiroergometryczne	26
3.3. Obliczenia statystyczne	27
4. Wyniki	29
4.1. Charakterystyka badanych grup	29
4.1.1. Dane demograficzne i kliniczne analizowanej grupy badanej i analizowanej grupy kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami	31
4.1.2. Wybrane parametry echokardiograficzne w analizowanej grupie badanej i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami	32
4.1.3. Wybrane parametry elektrokardiograficzne w analizowanej grupie badanej i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami	33
4.1.4. Badanie elektrokardiograficzne metodą Holtera – parametry zmienności rytmu zatokowego w analizowanej grupie badanej i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami	34

4.1.5. Parametry badania spiroergometrycznego i stężenie BNP w surowicy krwi w analizowanej grupie badanej i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami	35
4.1.6. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T w analizowanej grupie badanej i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami	37
4.2. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T (MTWA) a komorowe zaburzenia rytmu oraz wybrane zjawiska związane z procesem arytmogenezy	38
4.2.1. Dane demograficzne i kliniczne analizowanej grupy badanej oraz ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA	38
4.2.2. Występowanie arytmii komorowej w analizowanej grupie badanej oraz jej porównanie w zależności od zjawiska MTWA	40
4.2.3. Wybrane parametry badania echokardiograficznego w analizowanej grupie badanej oraz ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA	40
4.2.4. Wybrane parametry elektrokardiograficzne w analizowanej grupie badanej oraz ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA	42
4.2.5. Badanie elektrokardiograficzne metodą Holtera – parametry zmienności rytmu zatokowego w analizowanej grupie badanej oraz ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA	43
4.2.6. Ocena wydolności wysiłkowej w analizowanej grupie badanej oraz jej porównanie w zależności od zjawiska MTWA	43
4.3. Analiza czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowego wyniku badania MTWA	46
4.3.1. Ocena czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia dodatniego wyniku badania MTWA	46
4.3.2. Ocena czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia nieujemnego wyniku badania MTWA	47
5. Dyskusja	49
6. Wnioski	60
7. Streszczenie	61
8. Piśmiennictwo	67

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BNP	mózgowy peptyd natriuretyczny typu B (ang. brain natriuretic peptide)
EDV	objętość późnorozkurczowa (ang. enddiastolic volume)
EKG	badanie elektrokardiograficzne
ESV	objętość końcowoskurczowa (ang. endsystolic volume)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second)
FVC	natężona pojemność życiowa płuc (ang. forced vital capacity)
HR	częstość pracy serca (ang. heart rate)
HRV	zmiennosc rytmu zatokowego (ang. heart rate variability)
ICD	kardiowerter defibrylator (ang. implantable cardioverter defibrillator)
LVEDD	wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricle enddiastolic diameter)
LVEF	frakcja wyrzucania lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction)
MTWA	mikrowoltowa naprzemienność załamka T (ang. microvolt T-wave alternans)
nsVT	nieutrwalony częstoskurcz komorowy (ang. nonsustained ventricular tachycardia)
NYHA	skala oceny niewydolności serca (ang. New York Heart Association)
NZS	nagły zgon sercowy
pNN50	odsetek liczby odstępów RR różniących się o więcej niż 50 ms od sąsiednich względem liczby wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego w ciągu doby (ang. percentage of differences between consecutive intervals exceeding 50ms)
PR	niedomykalność płucna (ang. pulmonary regurgitation)
RAD	prawogram (ang. right axis deviation)
RAP	ciśnienie w prawym przedsionku (ang. right atrium pressure)
RER	współczynnik wymiany oddechowej (ang. respiratory exchange ratio)
reVSD	rezydualny ubytek w przegrodzie międzykomorowej (ang. residual ventricular septal defect)
rMSSD	pierwiastek kwadratowy ze średniej z sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR (ang. square root of mean sum of squared differences between consecutive RR intervals)

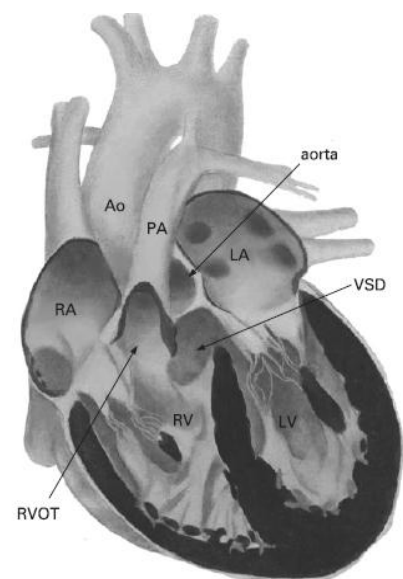
RRmax	skurczowe ciśnienie tętnicze na szczycie wysiłku
RV-PA gradient	gradient ciśnień między prawą komorą a tętnicą płucną (ang. right ventricle- pulmonary artery gradient)
RVEDD	wymiar końcoworozkurczowy prawej komory (ang. right ventricle enddiastolic diameter)
RVOT	droga odpływu prawej komory (ang. right ventricle outflow tract)
RVSP	ciśnienie końcowoskurczowe w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure)
SDANN	odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach zapisu (ang. standard deviation of the average RR interval calculated over 5 minutes periods)
SDNN	odchylenie standardowe czasów trwania wszystkich odstępów między kolejnymi załamkami R (RR) (ang. standard deviation of RR interval)
SDNNI	średnia z odchyleń standardowych odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach (ang. the mean of the standard deviation of RR interval calculated over 5 minutes periods)
SO ₂	saturation krwi
sVT	utrwalony częstoskurcz komorowy (ang. sustained ventricular tachycardia)
ToF	tetralogia Fallota (ang. tetralogy of Fallot)
VCO ₂	wytwarzanie dwutlenku węgla w badaniu spiroergometrycznym
VE/VCO ₂ slope	wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej w badaniu spiroergometrycznym
VO ₂	pochłanianie tlenu w badaniu spiroergometrycznym
VPB	przedwczesne pobudzenie komorowe (ang. ventricular premature beat)
wws	wady wrodzone serca

1. WSTĘP

1.1. Tetralogia Fallota – opis wady i sposobów jej leczenia.

Anomalia anatomiczna serca zwana współcześnie tetralogią Fallota (ang. tetralogy of Fallot, ToF) opisana została po raz pierwszy przez Nielsa Stensona już w roku 1671. Dokładny jej opis przedstawił William Hunter z St. Georges Hospital Medical School w Londynie w 1784r. jako: „połączenie umożliwiające przepływ krwi z prawej komory do tętnicy płucnej, które powinno być wielkości palca, nie jest większe niż gęsie pióro, pomiędzy komorami jest ubytek, wielki na kciuk, umożliwiający swobodną komunikację pomiędzy obu komorami. Większa część krwi z prawej komory przedostaje się przez niego do aorty, tracąc tym samym wszystkie korzyści, które powinna była uzyskać dzięki aktowi oddychania”. Dopiero sto lat później, bo w roku 1888, Etienne-Luis Fallot przedstawił konsekwencje hemodynamiczne wady w *L'anatomie pathologique de la maladie blue*, a Maude Abbott w 1924 roku w swoim pionierskim atlasie wad wrodzonych serca (wws) usystematyzowała wszystkie te obserwacje patofizjologiczne jako zespół czworaczy - tetralogię, którą połączyła z nazwiskiem francuskiego badacza (1). Tetralogia Fallota stanowi około 3%-10% wws, w tym około 75% wad sinicznych, obserwowana jest jednakowo często u obu płci (2-4). Występowanie tej anomalii anatomicznej w 6% powiązane bywa z mikrodelecją q11 chromosomu 21 – tworząc postać źle rokującą, tzw. zespół Di Georga (5).

Najistotniejszą cechą anatomiczną ToF jest przemieszczenie części odpływowej przegrody międzykomorowej serca w kierunku dogłowym i do przodu, co powoduje niedorozwój stożka prawej komory i zwężenie jej drogi odpływu oraz powstanie dużego nierestrykcyjnego, tzw. nieosiowego ubytku międzykomorowego (ang. ventricular septal defect, VSD) typu malalignment i w rezultacie różnego stopnia przemieszczenie aorty w prawo (dekstrapozycja aorty)(Ryc.1). Zwężenie drogi odpływu prawej komory (ang. right ventricle outflow tract, RVOT) powodowane jest również przerostem beleczek przegrodowo-brzeżnych oraz przerostem i zwłóknieniem wsierdza, jak i towarzyszącymi anomaliami budowy zastawki płucnej oraz pnia płucnego. Zwężenie często dwupłatkowej, zwłókniałej zastawki płucnej obserwowane jest w około 75% przypadków. W skrajnych przypadkach



Ryc.1. Budowa serca w tetralogii Fallota.

hemodynamicznie sprawna zastawka płucna nie istnieje, co powoduje istotną niedomykalność płucną. Zastawka ta może też być zarośnięta tworząc tzw. tetralogię Fallota z atrezią płucną. Obie te sytuacje anatomiczne powodują odmienną historię naturalną wady, ich rokowanie nie jest porównywalne do typowego zespołu czworaczego, stąd pacjenci nimi obarczeni rzadko osiągają wiek dojrzały. U chorych z ToF pień płucny jest często istotnie węższy niż u osób zdrowych, hipoplastyczna tętnica płucna w około połowie przypadków bywa dodatkowo zwężona nadzastawkowo. Charakterystyczne są również zwężenia obwodowych naczyń płucnych, zwłaszcza po stronie lewej, zazwyczaj w miejscu połączenia z więzadłem tętniczym. Lewa komora serca charakteryzuje się często zmniejszoną objętością wyrzutową, czego przyczyny upatruje się w zmniejszonym „powrocie” krwi z płuc oraz wynikającym z dekstropozycji aorty napływie do tego naczynia również krwi z prawej komory serca. Nie bez znaczenia dla funkcji obu komór jest unaczynienie wieńcowe. Tętnice epikardialne są bowiem zazwyczaj poszerzone i kręte, a zjawisko to narasta wraz ze stopniem hipertrofii prawej komory. Odmienna może też być topografia naczyń wieńcowych, u około 5% dzieci z ToF gałąź zstępująca przednia odchodzi od prawej zatoki wieńcowej. W nielicznych przypadkach lewa tętnica wieńcowa odchodzi od prawej krzyżując drogę odpływu prawej komory, co ma dodatkowo istotne znaczenie dla wykonującego zabieg kardiochirurga. W nielicznych przypadkach wadzie tej towarzyszą inne anomalie anatomiczne, a wśród nich najczęstsze są mnogie ubytki międzykomorowe, całkowity wspólny kanał przedsionkowo-komorowy, przetrwały przewód Botalla czy podzastawkowe zwężenie aortalne, w sposób oczywisty wpływając na jej przebieg naturalny (3,4,6).

Efekt hemodynamiczny wady jest wynikiem proporcji zwężenia drogi odpływu prawej komory do wielkości ubytku międzykomorowego. Ciśnienia w obu komorach są wyrównane. Ciężkie zwężenie znacznie upośledza napływ krwi do płuc powodując jednocześnie międzykomorowy przeciek prawo-lewy i zaawansowaną sinicę. Niewielkie zwężenie RVOT powoduje, że przeciek ten staje się prawo-lewym głównie w czasie wysiłku (tzw. różowy Fallot).

Ze względu na rozległość i zaawansowanie zmian w drodze odpływu prawej komory rozróżnia się 6 podstawowych typów omawianej wady (7). Od izolowanego podzastawkowego zwężenia stożka bez zwężenia pnia płucnego, co pozwala na wczesną jednoetapową korekcję wady, poprzez różnego stopnia zwężenie zastawkowe i hipoplazję pnia płucnego, rozległą hipoplazję drogi odpływu prawej komory lub dominujące zwężenie płucne do, w skrajnej postaci, zarośnięcia drogi odpływu prawej komory, wymagające bardziej złożonych i rozległych metod chirurgicznych umożliwiających napływ krwi do krążenia płucnego.

Fakt rozpoznania ToF jest już jednoznacznym wskazaniem do wykonania zabiegu operacyjnego lub interwencyjnego. Dane historyczne wskazują, iż 25% obarczonych tą wadą nieleczonych operacyjnie dzieci ginie w pierwszym roku życia, 40% umiera w ciągu trzech lat, a jedynie 5% dożywa swoich 40 urodzin (8). Tak dramatyczny przebieg choroby, której objawy pod postacią nasilonej sinicy pojawiają się zazwyczaj po zamknięciu przewodu tętniczego, zainspirował Hellen Taussig do wykreowania sztucznego połączenia systemowo-płucnego, które zostało po raz pierwszy wykonane przez Alfreda Blalocka w roku 1944 i w swej zmodyfikowanej postaci stosowane jest do dnia dzisiejszego. Pierwszego zabiegu korekcji anatomicznej wady dokonał Walton Lillehei w 1954r. stosując metodę krążenia skrzyżowanego z krążeniem matki. Wynalezienie w tym samym czasie oksygenatora umożliwiło zaniechanie tej dramatycznej metody i rozpowszechnienie operacji naprawczych, z których pierwsza wykonana była przez Johna Kirklina w 1959r. Już pięć lat później zabieg ten po raz pierwszy w Polsce przeprowadził profesor Jan Moll (2,9).

Współcześnie sprawą dyskusyjną jest wybór czasu i metody wykonania zabiegu, co zależne jest od stanu klinicznego niemowlęcia i anatomii krążenia płucnego. Choć niektórzy autorzy propagują wczesną jednoetapową korekcję wady niezależnie od wieku (10), większość wykonuje ją pomiędzy 3 a 6 miesiącem życia (11-13). Wcześniejsze zabiegi niosą bowiem za sobą ryzyko konieczności dłuższej intensywnej opieki pooperacyjnej, późniejsze natomiast powikłania, wynikające z przeciążenia ciśnieniowego i objęściowego komór oraz długotrwałej, powodującej zwłóknienie miokardium, sinicy. Bezpiecznym wydaje się postępowanie przyjęte w Instytucie Pediatrii Centrum Zdrowia Dziecka, gdzie noworodki i niemowlęta wymagające interwencji kardiochirurgicznej przed 3 miesiącem życia operowane są dwuetapowo. W pierwszym etapie wykonywane jest zmodyfikowane zespolenie typu Blalock-Taussig, a gdy zachodzi konieczność wykonuje się poszerzenie balonowe lub implantację stentu w drogę odpływu prawej komory (11). Korekcję zwaną całkowitą należy wykonać najpóźniej do drugiego roku życia (1,3,9,13). Istotnym elementem determinującym powodzenie zabiegu i jego rokowanie jest występująca w 50% do 70% przypadków konieczność stosowania poszerzenia przepierścieniowego i implantacji łąty. Początkowo stosowano w tym celu łątę z dakronu lub osierdzia własnego pacjenta, obecnie implantowany jest najczęściej homografit płucny. Omawiana operacja kardiochirurgiczna polega na zniesieniu podzastawkowego oraz śródkomorowego zwężenia drogi odpływu prawej komory, poszerzeniu zastawki płucnej poprzez jej plastykę, poszerzeniu istniejących zwężeń tętnic płucnych aż do wnęk płuc oraz zamknięciu ubytku międzykomorowego. Zniesienie zwężenia podzastawkowego osiąga się poprzez resekcję belek mięśniowych oraz zwłókniałego wsierdzia okolicy stożka. W celu uniknięcia późniejszego upośledzenia wydolności serca i zaburzeń rytmu wskazany jest jak najmniejszy

zakres wentrikulotomii. U tych pacjentów, u których jest to możliwe, stosuje się dojście przez prawy przedsionek i zastawkę trójdzielną, a liczba tak wykonanych zabiegów wzrasta (13). Wyniki wczesne owych zabiegów są coraz bardziej zadowalające, ze śmiertelnością nieprzekraczającą 3% (12,14). Z biegiem lat pojawiają się natomiast powikłania późne. Zabieg korekcji całkowitej, jak większość wykonanych u pacjentów z wws, nie jest bowiem zabiegiem definitywnie leczącym (15-18). Nieuniknione są pozostałości anatomiczne wady, do których należą rezydualne zwężenie drogi odpływu prawej komory, obwodowe zwężenia płucne, jak i powikłania pooperacyjne - głównie niedomykalność płucna. Konieczna jest zatem umiejętność przewidzenia możliwości pojawienia się owych komplikacji, stąd tak ważne jest monitorowanie tej grupy chorych w wieku dorosłym. Pacjenci dorośli to dzisiaj ci, którzy operowani byli przed wielu laty, metodami już często aktualnie niestosowanymi. Wieloletnie obserwacje pozwalają bowiem na gromadzenie danych umożliwiających modyfikacje leczenia.

Najistotniejszym hemodynamicznie powikłaniem jest *niedomykalność płucna*, obserwowana najczęściej u chorych operowanych metodą infundibulektomii z wszyciem łąty przepierścieniowej (19-26). Odległą konsekwencją fali tej niedomykalności jest *rozstrzeń prawej komory* (2-4,18,27), której nasileniu sprzyjają też dodatkowe czynniki hemodynamiczne zwiększające jej obciążenie objętościowe, jakimi są niedomykalność zastawki trójdzielnej i rezydualny przeciek międzykomorowy. Na kształt i funkcję prawej komory wpływa również zwłóknienie miokardium i rozległość wentrikulotomii (2,28-32). Efektem wymienionych powikłań jest niewydolność prawej komory, niepozostająca bez wpływu na *funkcję komory lewej*, obie komory są bowiem anatomicznie zintegrowane (1,33-36). U części chorych *niedomykalność aortalna* powoduje rozstrzeń komory lewej (37,38). U większości obserwowany jest blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB), a rokowanie pogarsza obecność zaburzeń przewodnictwa (2,4,39). Powyższe fakty tłumaczą upośledzenie tak skurczowej jak i rozkurczowej komponenty pracy obu komór, wiodącej nieuchronnie do *niewydolności wysiłkowej* (40-43). Niewydolności serca towarzyszy zazwyczaj liczna *arytmia nadkomorowa* (33,44). *Arytmia komorowa* stanowi natomiast przyczynę najgroźniejszego z powikłań, jakim jest nagły zgon sercowy (NZS) (31,45-49).

1.2. Nagły zgon sercowy u pacjentów po operacji tetralogii Fallota.

Ze względu na obserwowane w ciągu ostatnich dziesięcioleci liczne modyfikacje technik kardiochirurgicznych, populacja dorosłych pacjentów po operacjach wws jest pod względem patofizjologicznym bardzo zróżnicowana. Chorzy operowani przed czterdziestu

laty prezentują inne powikłania pooperacyjne, tym samym różnią się rokowniczo od tych, którzy poddani zostali zabiegowi w ostatnim dziesięcioleciu (2,15,16,50). W efekcie, w ciągu ostatnich 25 lat, śmiertelność ogólna w tej grupie pacjentów zmniejszyła się aż o 34%. Postęp ten widoczny jest najbardziej przed pierwszym rokiem życia, stąd szczyt umieralności przesunął się na wiek dojrzały (51). Wieloletnie obserwacje wskazują natomiast, iż względnie stałe jest ryzyko NZS, których częstość waha się od 15% do 25% śmiertelności całkowitej (17,52-54). Szacunki te opierają się jednak na trudnych do obiektywizacji danych (zgony pozaszpitalne, brak danych anatomopatologicznych) oraz na nie zawsze jednakowej definicji NZS.

Współcześnie jako nagły zgon sercowy określa się śmierć spowodowaną jakąkolwiek chorobą serca, która zdarzyła się na oddziale ratunkowym, w szpitalu lub w drodze do niego i nastąpiła w czasie krótszym niż jedna godzina od pojawienia się objawów. Mianem tym określana jest również niespodziewana śmierć bez obecności świadków, jeśli nie znaleziono innej specyficznej pozasercowej jej przyczyny. NZS następuje w rezultacie migotania/trzepotania komór, asystolii lub, istotnie rzadziej, innych przyczyn pozaarytmicznych (55).

Pośród wszystkich pacjentów po operacji wrodzonych wad serca NZS obserwowane i opisane były najwcześniej u chorych po korekcji całkowitej ToF. Przypisywano je pierwotnie zaawansowanym zaburzeniom przewodnictwa, co w późniejszych badaniach nie zostało potwierdzone (56). Pierwsza obserwacja tych chorych, poczyniona w ciągu pięciu lat od zabiegu operacyjnego, opublikowana w 1979r. przez Garsona i wsp. (57), zwróciła już uwagę na arytmiczny charakter zgonów. Koncepcja ta znajduje swoje potwierdzenie w badaniach elektrofizjologicznych (58-60). Nawiązuje do niej też większość publikowanych w późniejszych latach analiz częstości i przyczyn śmiertelności w tej populacji pacjentów (47,53,61-63). Chociaż badania te różniły się liczebnością, wiekiem pacjentów i długością obserwacji, opisywana w nich częstość NZS była zbliżona i w ciągu 20-25 lat od momentu operacji wynosiła około 2% na dekadę. Z przytoczonych liczb wynika, iż zgony te zdarzają się u ludzi młodych, co w sposób szczególny skłania do poszukiwania czynników ryzyka tego dramatycznego wydarzenia, uzasadniających implantację kardiowertera defibrylatora (ang. implantable cardioverter defibrillator, ICD) w prewencji pierwotnej. Badania Khairy'ego i wsp. (64) wykazały bowiem, iż częstość adekwatnych wyładowań wszczepionych w ten sposób urządzeń u omawianych chorych wynosząca 7,7%/rok jest wyższa od obserwowanej w kardiomiopatii przerostowej (5,0%/rok) (65).

Pośród licznych sugerowanych czynników ryzyka złośliwej arytmii komorowej i w konsekwencji NZS istotne znaczenie ma niedomykalność płucna (ang. pulmonary

regurgitation, PR) (19-22,24) powodująca powiększenie i upośledzenie wydolności prawokomorowej (23,25,26,48,60), upośledzenie funkcji skurczowej i rozkurczowej komory lewej (33,45,64), wydłużenie czasu trwania zespołu QRS \geq 180ms, odstępów QT, JT i ich dyspersji (QTd i JTd) (17,48,49,66), zmienność rytmu zatokowego (ang. heart rate variability, HRV) (67,68). Nie bez znaczenia są wiek pacjenta (45,69,70), wiek w czasie operacji (45,47,61), wykonanie operacji paliatywnej (45,64), zastosowanie łąty przepierścieniowej (14,47), liczba reoperacji (45,47). Mnogość przedstawionych czynników świadczy o złożoności problemu, w patogenezie złośliwej arytmii i NZS uczestniczą bowiem zjawiska kliniczne typowe dla omawianej wady i wykonanej operacji kardiochirurgicznej, lecz u ich podłoża leżą, jak u wszystkich chorych na serce, typowe dla arytmogenezy zjawiska patofizjologiczne.

1.3. Nagły zgon sercowy w ogólnej populacji kardiologicznej.

Według amerykańsko-europejskich wytycznych dotyczących problematyki komorowych zaburzeń rytmu w USA rejestrowanych jest 450.000 przypadków NZS rocznie, co stanowi około 13% wszystkich zgonów naturalnych. Bezpośrednia przyczyna tego zdarzenia jest często trudna do jednoznacznego ustalenia, przyjmuje się jednak współcześnie, iż u podłoża 75%-80% przypadków leży złośliwa arytmia komorowa pod postacią trzepotania/migotania komór (55). Najobszerniejsze jak dotąd opracowanie badań holterowskich 157 pacjentów, którzy zmarli w czasie całodobowego monitorowania EKG, wykonane przez Bayesa de Lunę i wsp. (71) wykazało, iż w 83% przypadków przyczyną zgonu była arytmia komorowa, a jedynie u 17% badanych - bradyarytmia. Dane te ciągle nie są wystarczające do określenia pierwotnej przyczyny nagłej śmierci sercowej. Komorowe zaburzenia rytmu mogą bowiem przerodzić się w asystolię, a ta, w innej sytuacji klinicznej, w hemodynamicznie istotną złośliwą arytmie komorową. Zapewne nie bez znaczenia jest substrat anatomiczny omawianych zjawisk, badania autopsyjne wykonane u nagle zmarłych osób uważanych za zdrowe wykazały, że aż 95% z nich miało jednak organiczne uszkodzenie serca, u 65% stwierdzono miażdżycę naczyń wieńcowych, u 14% wrodzoną wadę serca, a u 11% zapalenie mięśnia sercowego (72). Choć więc przyczyny NZS nie są do końca jasne, eksperci są jednak zgodni, iż zasadnicze znaczenie patognomoniczne ma złośliwa arytmia komorowa, stąd tak ważne są poszukiwania czynników ją wyzwalających. Dowiedziono, że w tym złożonym procesie uczestniczą zjawiska hemodynamiczne będące konsekwencją obciążenia objętościowego i ciśnieniowego, niedokrwienie mięśniówki serca, zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne, zmiany napięcia układu autonomicznego, w konsekwencji zaburzenia transportu jonów przez błonę komórkową miokardium, nie bez

znaczenia jest proarytmiczne działanie leków. W efekcie każdy z przytoczonych czynników może prowadzić do śmierci komórek miokardium, w rezultacie do zwłóknienia i przebudowy elektrycznej mięśniówki serca, dając substrat do niehomogennego przewodzenia bodźców mogących prowadzić do groźnej arytmii komorowej.

1.4. Wybrane nieinwazyjne metody stosowane w ocenie zagrożenia nagłym zgonem sercowym.

Poszukiwanie czynników ryzyka nagłego zgonu sercowego, umożliwiające jego pierwotną profilaktykę, opiera się na wykorzystaniu metod oceniających zjawiska wynikające z przedstawionego łańcucha patofizjologicznego.

Oczywistym jest stwierdzenie, iż śmiertelność wzrasta w miarę spadku wydolności serca. Przyczyną ponad połowy zgonów u pacjentów z niewydolnością krążenia jest złośliwa arytmia komorowa, stąd w większości badań nad stratyfikacją ryzyka NZS i w konsekwencji wskazań do implantacji ICD podstawową metodą doboru analizowanych pacjentów jest ocena funkcji skurczowej lewej komory (73-76). W pracach tych wartością graniczną jest szacowana echokardiograficznie frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction, LVEF) nieprzekraczająca 30%-40%. Analiza chorych z niedokrwienną [ABCD-LVEF \leq 40% (75), MADIT II- LVEF \leq 30% (76)], jak również nieniedokrwienną niewydolnością serca (SCD-HeFT- LVEF \leq 35%) (74) wykazała, iż implantacja ICD w prewencji pierwotnej u chorych z tak istotnie upośledzoną funkcją skurczową lewej komory przynosi istotne korzyści. Zależności takiej nie stwierdzono natomiast w badaniu DINAMIT (LVEF \leq 35%) (77). Przyjmując za punkt wyjścia fakt, iż implantacja ICD zabezpiecza jedynie przed zgonem arytmicznym, zmniejszenie ogólnej liczby NZS w badanych populacjach potwierdza arytmiczny charakter tych zgonów. Ocena stopnia upośledzenia wydolności serca określona za pomocą funkcji wyrzutowej lewej komory nie zawsze zgodna jest z oceną w skali New York Heart Association (NYHA). Wiadomo bowiem, że niewydolność serca jest procesem patofizjologicznie złożonym, w którym funkcja skurczowa komory jest ważnym, lecz nie jedynym czynnikiem sprawczym. Chociaż więc ryzyko NZS jest większe u pacjentów z niską frakcją wyrzutową, to bezwzględna częstość tego zdarzenia jest większa u osób z umiarkowanym jej upośledzeniem. Może to wynikać z większej ich liczebności, zasiewa jednak pewne wątpliwości co do znaczenia stratyfikacyjnego tego parametru (78,79). Niewydolność serca jest bowiem zespołem znacznie bardziej złożonym i składa się na nią wiele zjawisk mogących generować arytmie komorową, jak wzrost katecholaminemii, reninemii, hiponatremia, podwyższone stężenie hormonów natriuretycznych czy też

zaburzenia elektrolitowe i kwasowo-zasadowe będące rezultatem stosowanej farmakoterapii (78-82). Najbardziej rozpowszechnioną i powtarzalną, lecz subiektywną oceną upośledzenia wydolności serca jest skala NYHA (74,76,77,80). Obiektywizacja oceny tego zjawiska możliwa jest jedynie za pomocą badania spiroergometrycznego. Test ten ma ponadto udowodnione znaczenie rokownicze dla incydentów NZS (83-85). Uznany parametrem w ocenie niewydolności serca jest stężenie BNP (hormonu natriuretycznego typu B). Jego wartości wzrastają w niewydolności lewokomorowej (80,81,84), prawokomorowej (43,86), w sinicy i nadciśnieniu płucnym (87). Udowodniono bezpośredni związek rokowniczy między tym hormonem a wystąpieniem złośliwej arytmii komorowej i NZS (88,89)

Czas trwania zespołu QRS odzwierciedla czas całkowitej aktywności elektrycznej wewnątrz- jak i międzykomorowej. Udowodniono, że jest ona dłuższa u pacjentów z niewydolnością serca (78,79,90). Badacze amerykańscy stwierdzili ponadto, iż wydłużenie czasu trwania $QRS \geq 120$ ms, którą to wartość przyjęto jako graniczną dla prawidłowego przewodzenia bodźców, zwiększa istotnie całkowitą śmiertelność oraz częstość NZS w tej grupie chorych, szczególnie przy frakcji wyrzutowej lewej komory $\leq 30\%$ (90). Zjawiska takiego nie potwierdziło badanie MADIT II, w którym u chorych z kardiomiopatią niedokrwienną nie obserwowano większych korzyści z implantacji ICD u pacjentów z wydłużonym zespołem QRS (76). Podobne były rezultaty badań przeprowadzonych w populacji z kardiomiopatią nieniedokrwienną - SCD-HeFT (74), DEFINITE (91). Choć więc wolne przewodzenie z towarzyszącą zwiększoną dyspersją repolaryzacji sprzyja groźnej arytmii komorowej, to ocena czasu trwania QRS jako nieinwazyjnego wskaźnika zagrożenia złośliwą arytmia komorową i nagłym zgonem nie jest obecnie jednoznacznie zalecana (55).

Niehomogenność propagacji bodźców w miokardium, będąca przyczyną arytmii komorowej, odzwierciedlana jest przez wydłużenie odstępu QT obrazującego całkowity czas depolaryzacji i repolaryzacji komórek oraz odstępu JT – odzwierciedlającego czas ich repolaryzacji. Wartości te zmieniają się wraz z częstością serca, stąd konieczna jest ich indeksacja względem odcinka RR (QTc i JTc), której sposób został opisany w metodyce pracy. Istnieją badania wskazujące negatywne znaczenie wydłużenia tych parametrów na śmiertelność ogólną oraz NZS u chorych z niewydolnością serca (92). Opublikowano też jednak rezultaty analiz niepotwierdzających takiej zależności w tej populacji (76,93). Rozbieżności te wynikać mogą z trudności metodologicznych polegających na wyborze odpowiedniego zapisu EKG oraz dużej zmienności oceny tych parametrów przez tego samego, jak i różnych badaczy (79).

Zaburzenie równowagi pomiędzy układem współczulnym a przywspółczulnym oceniane jest za pomocą analizy czasowej zmienności rytmu zatokowego (HRV) obrazującej

ich wpływ na czynność węzła zatokowo-przedsionkowego. Na podstawie całodobowego zapisu EKG analizowana jest zmienność pomiędzy kolejnymi pobudzeniami zatokowymi. Uzyskiwane w ten sposób parametry tzw. krótkoterminowej zmienności (rMSSD, pNN50) modulowane są przez nerw błędny, pozostałe - SDNN i SDANN przez wzmożone napięcie współczulne, które poprzez zaburzenia propagacji fali depolaryzacji miocytów zwiększa ryzyko komorowych zaburzeń rytmu (94). Sposób obliczania owych parametrów opisano w dalszej części pracy. Zmienność rytmu zatokowego zależna jest od typowej dla niewydolności serca tachykardii. Istnieją prace wskazujące na negatywne rokowniczo znaczenie parametrów HRV na śmiertelność ogólną jak i NZS, lecz ich wartość nie jest jednak jeszcze potwierdzona (78,79,95).

Częstość i stopień zaawansowania arytmii komorowej może być monitorowana za pomocą całodobowego zapisu elektrokardiograficznego. Obecność utrwalonego częstoskurczu komorowego (ang. sustained ventricular tachycardia, sVT) świadczy o ryzyku NZS (55,71). O znaczeniu rokowniczym licznej ekstrasystolii komorowej (ang. ventricular premature beats, VPB) pojawiającej się częściej niż 10 uderzeń na godzinę ($VPB \geq 10/h$) oraz nieutrwalonego częstoskurczu komorowego (ang. nonsustained ventricular tachycardia, nsVT) donoszą natomiast badania wykonane jedynie u osób z chorobą serca. DEFINITE (91) dowodzi, że chorzy z nieniedokrwienną niewydolnością serca i obecnością $VPB \geq 10/h$ oraz nsVT w badaniu holterowskim odnoszą większą korzyść z implantacji ICD niż pacjenci bez tej arytmii. Podobne rezultaty w populacji pacjentów po zawale serca stwierdzono w badaniu GISSI-II (96). Czułość znaczenia rokowniczego obecności $VPB \geq 10/h$ oraz nsVT nie jest wprawdzie wysoka, sięga od 31% do 70% (78,91,96), lecz wspólne amerykańsko-europejskie wytyczne dotyczące arytmii komorowej i zapobiegania NZS (55) zalecają jednak rozważenie wykonania całodobowego monitorowania elektrokardiograficznego (klasa zaleceń IIb), a wskazanie to dotyczy chorych ze strukturalnie uszkodzonym sercem.

1.5. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T.

Sekwencyjne skracanie i wydłużanie czasu trwania potencjału czynnościowego obserwowane w kolejnych pobudzeniach komórki miokardium, wynikające ze zmienności okresu jej repolaryzacji, manifestujące się odmiennością amplitudy i morfologii załamka T (ang. microvolt T-wave alternans, MTWA), charakteryzuje niestabilność elektryczną mięśnia sercowego (97). Przyczyna takiego zjawiska nie jest do końca poznana. Zakłada się, że u jego podstawy leży pojawiające się przy przyspieszeniu akcji serca zaburzenie wewnątrzkomórkowego obrotu jonami wapnia. Zaburzenia transportu jonów dotyczą również

graniczących ze sobą komórek, tym sposobem uwielokrotniając czasową niehomogenność procesu repolaryzacji, co w konsekwencji stwarza substrat dla arytmogenezy (98). W uszkodzonym mięśniu sercowym zjawisko MTWA pojawia się przy istotnie mniejszych wartościach częstości rytmu zatokowego (ang. heart rate, HR) niż u osób zdrowych. Wartością graniczną jest HR <110/min. (99). Analiza obecności zjawiska MTWA możliwa jest od lat dziewięćdziesiątych poprzedniego wieku, gdy postęp technologiczny umożliwił zastosowanie komputerowej analizy widmowej elektrokardiogramu (97). To co było teoretycznym założeniem, czyli związek pomiędzy elektryczną niestabilnością miokardium a arytmia komorową, udowodnione zostało przez Rosenbauma i wsp. (98) w 1994r. Badacze ci stwierdzili bowiem, iż obecność MTWA była niezależnym czynnikiem ryzyka złośliwej arytmii komorowej wyindukowanej w czasie badania elektrofizjologicznego. Założono więc, że metoda ta może być użyteczna w stratyfikacji nagłego zgonu sercowego, a owa koncepcja jest weryfikowana w wielu pracach klinicznych przeprowadzanych u chorych zaawansowaną niedokrwieną jak i nieniedokrwieną niewydolnością serca (73,75,76,99-102).

Najszerzej stosowaną metodą oceny naprzemienności załamka T jest analiza spektralna następujących po sobie pobudzeń uzyskana przy zastosowaniu algorytmu szybkiej transformacji Fouriera opracowanego w Massachusetts Institute of Technology (103). Większość wykonywanych współcześnie badań MTWA przeprowadzanych jest według klasycznego protokołu Bloomfielda i wsp. (99) za pomocą systemu Cambridge Heart, Bedford.

Ze względów metodologicznych, polegających na konieczności uzyskania określonej częstości serca bez licznej arytmii komorowej lub okresowego migotania przedsionków, czy zaburzeń przewodzenia elektrycznego przy zwiększonych oporach skóry, powtarzalność wyników badania MTWA jest umiarkowana i nie przekracza 75%. Wyłączenie z interpretacji tzw. rezultatów nieokreślonych (dokładny sposób interpretacji badań omówiony zostanie w metodyce pracy) istotnie tę wartość powiększyło (104). Obowiązujące amerykańsko-europejskie rekomendacje zalecają stosowanie MTWA jako jeden ze sposobów określania wskazań do implantacji ICD w prewencji pierwotnej (klasa rekomendacji IIa) (55).

Nie opublikowano jak dotąd prac dotyczących znaczenia zjawiska spektralnego MTWA u dorosłych chorych po operacji tetralogii Fallota. Znane mi są jedynie dwa badania wykonane na populacji pediatrycznej, z których jedna skupiała dzieci z wieloma różnymi anomaliami anatomicznymi serca (105,106). Duża częstość nagłych zgonów obserwowanych w populacji młodych osób będących po korekcy operacyjnej tetralogii Fallota

skłania do poszukiwania potencjalnych wskaźników uzasadniających prewencję pierwotną, pośród których MTWA może mieć swoje uzasadnione miejsce.

2. CEL PRACY

Celem pracy jest określenie częstości występowania spektralnego MTWA u dorosłych pacjentów po operacji tetralogii Fallota oraz ocena współistnienia tego zjawiska ze złośliwą i potencjalnie złośliwą arytmia komorową, jak i z innymi zjawiskami demograficznymi oraz klinicznymi, które są prawdopodobnymi czynnikami ryzyka złośliwej arytmii komorowej i nagłego zgonu sercowego w badanej populacji.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Materiał.

Grupę badaną stanowiło 102 pacjentów (46 mężczyzn) w wieku 18-62 lat (średnio $31,2 \pm 8,3$ lat) pozostających pod opieką Poradni Wad Wrodzonych Serca u Dorosłych przy I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Na podstawie dostępnej dokumentacji i danych z wywiadu ustalono czas i metody wykonanych zabiegów. Wszyscy chorzy w wieku 1-25 lat (średnio $6,2 \pm 4,3$ lat) poddani zostali całkowitej korekcji wady, co miało miejsce 11-49 lat temu (średnio $25 \pm 6,5$ lat). Metodę prawostronnej wentrikulotomii zastosowano u 96 (94,1%) pacjentów, łąkę w drodze odpływu prawej komory wszczepiono u 61 (59,8%) chorych. Operację paliatywną – zespolenie systemowo-płucne typu Blalock-Taussig wykonano u 30 (29,4%) badanych w wieku 0,5-6 lat (średnio $2,5 \pm 1,7$ lat). Reoperację (w tym zabiegi interwencyjne) wykonano u 13 (12,7%) chorych będących w wieku 1-39 lat (średnio $16,4 \pm 9,8$ lat). Rodzaje ponownych zabiegów były następujące: plastykę zastawki trójdzielnej wykonano u 2 chorych, u kolejnych dwóch wszczepiono homograft płucny, protezę mechaniczną w ujście trójdzielne i mitralne implantowano u jednej pacjentki, u kolejnej protezę mechaniczną jedynie w ujście trójdzielne. Plastyka tętnicy płucnej wykonana została u czterech chorych, u jednego z nich dokonano dodatkowo zamknięcia płucnych kolaterali naczyniowych. Zamknięcie rezydualnego ubytku międzykomorowego (reVSD) konieczne było u dwóch pacjentów, a u jednego wykonanie zabiegu Bentalla.

Osiemnastu (17,6%) pacjentów stosowało leki z grupy β -blokerów, 18 (17,6%) osób potwierdziło uzależnienie od tytoniu. Hipercholesterolemię obserwowano u 8 (7,8%) badanych.

U trojga pacjentów z powodu zespołu MAS spowodowanego migotaniem komór wszczepiono w przeszłości kardiowerter defibrylator.

Kryterium włączenia do badania:

- obecność rytmu zatokowego w spoczynkowym badaniu elektrokardiograficznym.

Przyjęto następujące kryteria wyłączenia z badania:

- utrwalone migotanie przedsionków,
- stała elektryczna stymulacja serca,

- stężenie kreatyniny w surowicy krwi $>140\mu\text{mol/l}$,
- istotne choroby układu oddechowego,
- stężenie aminotransferazy asparaginianowej – AST i aminotransferazy alaninowej – ALT w surowicy przekraczające dwukrotną wartość normy,
- nadczynność tarczycy,
- upośledzenie intelektualne uniemożliwiające współpracę,
- brak zgody chorego na uczestnictwo w badaniu.

Grupę kontrolną stanowiło 45 zdrowych osób dobranych pod względem płci i wieku (23 mężczyzn) w wieku 18-65 lat (średnio $30,6\pm 9,1$ lat).

Wszystkie osoby wyraziły świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu. Protokół badawczy został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała Nr 523/11).

3.2. Protokół badania.

U wszystkich pacjentów wykonano:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- badania laboratoryjne,
- badanie mikrowoltowej naprzemienności załamka T (MTWA),
- badanie echokardiograficzne,
- spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne,
- 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera,
- test spiroergometryczny.

3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe.

Na podstawie dokładnie przeprowadzonego badania podmiotowego ustalono stopień wydolności fizycznej pacjenta określając go w skali NYHA (ang. New York Heart Association, NYHA) oraz ewentualne odczuwane przez chorego poczucie zaburzeń rytmu serca i związanych z tym objawów klinicznych, jak i rodzaj stosowanych leków.

W badaniu przedmiotowym szczególną uwagę skupiono na zjawiskach akustycznych nad sercem i polami płucnymi. Saturację (wysycenie) tlenem hemoglobiny krwi tętniczej określono za pomocą pulsoksymetru zakładanego na opuszkę palca.

3.2.2. Badania laboratoryjne.

Wszystkim pacjentom oznaczono:

- poziom mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (ang. brain natriuretic peptide, BNP) przy użyciu zestawu Abbot AxSYN Immunoassay System, krew żylną pobierano na czczo, po 20 minutach odpoczynku w pozycji leżącej,
- poziom cholesterolu o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol– LDL-C), hipercholesterolemię zdefiniowano jako LDL-C > 3,5mmol/l (107).

Badania laboratoryjne zostały wykonane w Centralnym Laboratorium Medycznym Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu.

3.2.3. Badanie mikrowoltowej naprzemienności załamka T (MTWA).

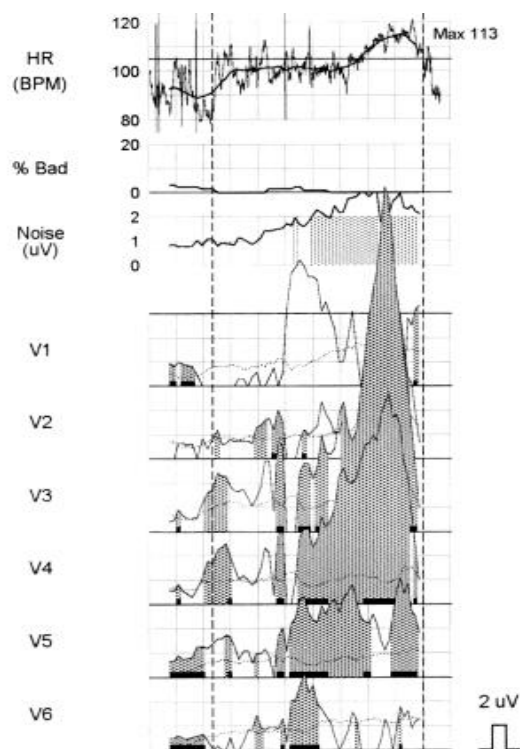
U wszystkich pacjentów wykonano badanie mikrowoltowej naprzemienności załamka T (MTWA) metodą analizy spektralnej przy użyciu systemu Cambridge Heart (CH2000) oraz elektrod wysokiej rozdzielczości Microvolt Alternans Sensors CH, rejestrujących niskoszumowy sygnał EKG oraz impedancję i aktywność oddechową. Badani kontynuowali dotychczasowe leczenie farmakologiczne, w tym terapię lekami z grupy β blokerów (73,76,101,108,109).

Opór skóry w miejscu przyczepu elektrod w standardowych odprowadzeniach przedsercowych (V1-V6) oraz ortogonalnych w konfiguracji Franka (X, Y, Z, VM) zmniejszano za pomocą delikatnej abrazyj naskórka taśmą Red Dot 3M; Mineapolis, USA. Stopniowane obciążenie wysiłkiem na bieżni ruchomej dostosowywano indywidualnie do możliwości pacjenta, starając się uzyskać stopniowy i kontrolowany wzrost częstości pracy serca (ang. heart rate, HR) w zakresie 100-110 uderzeń/minutę przez 2,5 minuty oraz w zakresie 110-120 uderzeń/minutę przez 1,5 minuty.

Bezpośrednio po badaniu, niezależnie od automatycznej interpretacji, każdy zapis analizowany był przez dwóch badaczy i klasyfikowany według standardowych kryteriów przyjętych przez Bloomfielda i wsp. (99).

Test MTWA uznawano jako pozytywny, jeśli przy $HR \leq 110/\text{min}$ pojawiał się istotny elektrycznie alternans, trwający ponad 1 minutę, który w zapisie wolnym od artefaktów utrzymywał się nieprzerwanie wraz z dalszym wzrostem częstości pracy serca. Istotny elektrycznie alternans charakteryzował się następującymi cechami:

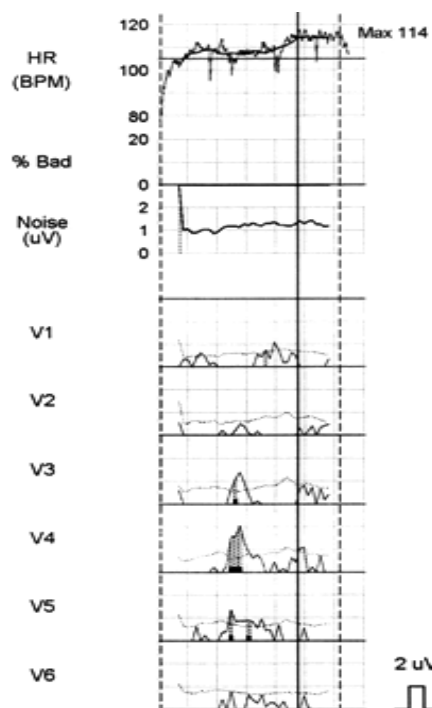
- napięcie alternansu $V_{\text{alt}} \geq 1,9 \mu\text{V}$ oraz stosunek mocy alternansu do odchylenia standardowego mocy tła $K_{\text{score}} \geq 3$,
- jest obecny w co najmniej jednym odprowadzeniu ortogonalnym (X,Y,Z,VM) lub w co najmniej dwóch sąsiednich odprowadzeniach przedsercowych (V1-V6) (Ryc.2).



Ryc.2. Pozytywny zapis MTWA.

Wynik MTWA interpretowano jako negatywny (Ryc.3), gdy istotny elektrycznie alternans nie pojawił się do momentu osiągnięcia $HR \leq 110/\text{min}$, a część badania przy $HR \geq 105/\text{min}$ trwała co najmniej 1 minutę i była wolna od artefaktów. Za poprzednimi autorami (99,108) przyjęto, iż kluczowy dla interpretacji zapisu przedział $HR = 106-110/\text{min}$ trwający ponad 1 minutę jest wystarczająco długi, aby istotny alternans był w stanie się uwidocznić.

W przeciwnym wypadku wynik MTWA uznawano za prawidłowy.

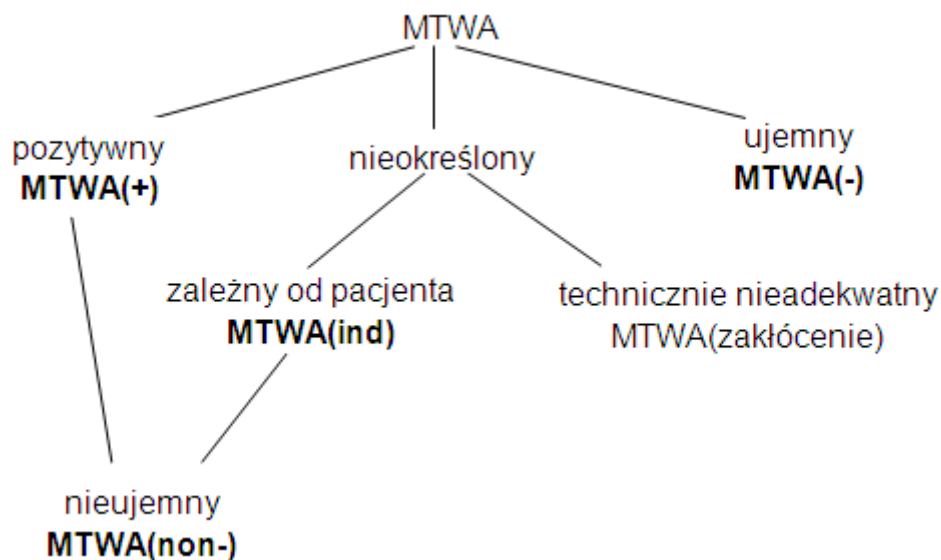


Ryc.3. Negatywny zapis MTWA.

Test klasyfikowano jako nieokreślony, jeśli zapis nie spełniał kryteriów dodatniego ani ujemnego MTWA. Przyjmując założenia Kaufman i wsp. (108) nieokreślone zapisy MTWA podzielono ze względu na przyczynę na następujące grupy:

- a) zapis technicznie nieadekwatny [MTWA(zakłócenia)] spowodowany:
- zakłóceniami związanymi z pracą mięśni szkieletowych,
 - niemożnością utrzymania HR w przedziale pomiędzy 105 a 110/min przez co najmniej 1 minutę, uniemożliwiającą dokładną interpretację zapisu w tej części badania,
- b) zapis nieadekwatny z przyczyn zależnych od pacjenta [MTWA(ind)] spowodowany:
- liczbą dodatkowych pobudzeń komorowych (z ang. „bad beats”) przekraczającą 10% wszystkich zarejestrowanych podczas testu zespołów QRS,
 - obecnością nieprzetrwałego alternansu (z ang. „unsustained MTWA”) spełniającego wymagane parametry elektryczne, trwającego ponad 1min, lecz zanikającego pomimo dalszego wzrostu częstości pracy serca,
 - niemożnością osiągnięcia HR=105/min.

Wszystkie badania z wynikiem nieokreślonym powtarzano tego samego dnia, a rezultat testu powtórnego uznawano za ostateczny. Rezultaty nieokreślone z powodu zakłóceń technicznych [MTWA(zakłócenia)] wyłączone z dalszej analizy. Testy pozytywne [MTWA(+)] oraz nieokreślone z przyczyn zależnych od pacjenta [MTWA(ind)] zaliczono do wspólnej grupy nieujemnych [MTWA(non-)]. Sposób klasyfikacji wyników MTWA zastosowany w niniejszej pracy przedstawiony jest na poniższym schemacie:



W dalszej analizie porównywano rezultaty badań uzyskane w podgrupach z dodatnim i ujemnym wynikiem MTWA oraz w podgrupach charakteryzujących się MTWA ujemnym i nieujemnym.

3.2.4. Badanie echokardiograficzne.

Przezskatkowe badanie echokardiograficzne wykonano aparatem Vivid 7 GE Medical System przy użyciu głowicy sektorowej o częstotliwości 2,5 MHz, w lewobocznym ułożeniu pacjenta, w prezentacji dwuwymiarowej (2D) i M-mode z zastosowaniem metody doplera spektralnego i kolorowego, zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego opracowanymi wspólnie z Europejskim Towarzystwem Echokardiograficznym (110,111).

Wymiar końcoworozkurczowy prawej komory [ang. right ventricle enddiastolic diameter, RVEDD (mm)] oceniono ze zmodyfikowanej projekcji koniuszkowej czterojamowej, celowanej na ocenę prawej komory (ang. right ventricle - focused view), mierząc część przypośrednią tej komory w jej najszerszym miejscu.

Obecność niedomykalności zastawki pnia płucnego (ang. pulmonary regurgitation, PR) rejestrowano w projekcji przymostkowej w osi krótkiej, za pomocą metody doplera znakowanego kolorem. Stopień niedomykalności płucnej analizowano z zastosowaniem doplerowskiej metody fali ciągłej w sposób opisany przez Wei Li i wsp. (112). Stosując sygnał ciągły oceniano czas trwania fali niedomykalności, zaczynając od okresu wczesnego diastole aż do wyrównania ciśnień pomiędzy prawą komorą a pniem płucnym. Całkowity czas rozkurczu mierzono od końca fali napływu do aorty (jednoznaczny z rozpoczęciem przepływu wstecznego do prawej komory) do rozpoczęcia kolejnej fali przepływu z komory do tętnicy płucnej. Stopień niedomykalności płucnej określał stosunek czasu trwania fali niedomykalności do całkowitego czasu rozkurczu. Niedomykalność kwalifikowano jako łagodną, jeśli jej spektrum obserwowane było przez cały okres rozkurczu, umiarkowaną, gdy wyrównanie ciśnień występowało w czasie późnego diastole, ciężką, gdy czas trwania płucnej fali zwrotnej kończył się we wczesnym okresie rozkurczu. W niniejszym badaniu niedomykalność płucną uznano jako istotną, jeśli spełniała ona kryterium fali co najmniej umiarkowanej.

Gradient ciśnień pomiędzy prawą komorą a tętnicą płucną [ang. right ventricle-pulmonary artery gradient, RV-PA gradient (mmHg)] oceniano stosując projekcję przymostkową w osi krótkiej, w drodze odpływu prawej komory na wysokości zastawki płucnej, na podstawie prędkości przepływu uzyskanej doplerowską metodą fali ciągłej z wykorzystaniem uproszczonego wzoru Bernoulliego.

Na podstawie pomiaru maksymalnej prędkości (ang. velocity, v) fali zwrotnej trójdzielnej, ocenionej metodą doplera fali ciągłej z zastosowaniem skróconego wzoru

Bernoulliego, określono wartości końcowoskurczowego ciśnienia w prawej komorze [ang. right ventricular systolic pressure, RVSP (mmHg)] uwzględniając ciśnienie w prawym przedsionku (ang. right atrium pressure, RAP), którego szacunkowe wartości mieściły się pomiędzy 5-15 mmHg, co kalkulowano w zależności od szerokości żyły głównej dolnej oraz zmian jej wymiaru podczas głębokiego wdechu:

$$RVSP \text{ (mmHg)} = 4v^2 + RAP$$

Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory [ang. left ventricle enddiastolic diameter, LVEDD (mm)] oceniano w prezentacji dwuwymiarowej, w projekcji przymostkowej w osi długiej na poziomie mitralnych nici ścięgnistych, pomiary wykonywano synchronicznie z początkiem zespołu QRS elektrokardiogramu.

Frację wyrzutową lewej komory [ang. left ventricle ejection fraction, LVEF (%)] oszacowano w projekcji koniuszkowej czterojamowej i dwujamowej wykorzystując dwupłaszczyznową metodę Simpsona, polegającą na obrysowaniu granicy wsierdzia lewej komory w końcowych fazach skurczu (objętość końcowoskurczowa, ang. end systolic volume, ESV) i rozkurczu (objętość końcoworozkurczowa, ang. end diastolic volume, EDV) oraz na wyznaczeniu osi długiej komory. W obliczeniach skorzystano ze wzoru:

$$EF \text{ (\%)} = (EDV - ESV) / EDV$$

Obecność rezydualnego przecieku na poziomie przegrody międzykomorowej (ang. residual ventricular septal defect, reVSD) oceniono za pomocą doplera znakowanego kolorem jak i spektralnego, metodą fali ciągłej z projekcji czterojamowej oraz krótkiej naczyniowej.

3.2.5. Spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne.

U wszystkich chorych wykonano spoczynkowe 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne (EKG) z przesuwem papieru 25mm/s i cechą 1mV, którego analiza dokonana została przez dwóch niezależnych badaczy (55,113). Oceniono następujące parametry elektrokardiograficzne:

- oś elektryczną serca, przyjmując jako prawogram (ang. right axis deviation, RAD) oś zespołów QRS mieszczącą się w zakresie +90 do +180 stopni,
- czas trwania zespołu QRS, odstępu QT oraz JT dokonując pomiaru w odprowadzeniu, w którym wartości te były najdłuższe, a ich początek i koniec najlepiej widoczne,

- dyspersję odstępu QT (QTd) oraz JT (JTd) wyznaczono na podstawie analizy 12-odprowadzeniowego badania jako różnicę pomiędzy najdłuższą a najkrótszą wartością odstępu QT jak i JT tego samego pobudzenia,
- skorygowaną względem częstości pracy serca wartość odstępu QT (QTc) oszacowano według wzoru Bazetta:

$$QTc = QT/RR^{1/2}$$

- skorygowaną względem częstości rytmu serca wartość odstępu JT (JTc) obliczono na podstawie wzoru:

$$JTc = JT/RR^{1/2}$$

(RR- oznacza czas trwania odstępu pomiędzy kolejnymi załamkami R).

3.2.6. Całodobowe badanie EKG metodą Holtera.

W dniu badania u wszystkich osób wykonano 24-godzinny zapis EKG metodą Holtera (system CardioScan12.0 Premier, wersja 12.4.0040a, Oxford). Zanalizowano również dostępne w dokumentacji medycznej wcześniejsze zapisy holterowskie.

Na podstawie uzyskanych zapisów dokonano klasyfikacji występujących komorowych zaburzeń rytmu wyodrębniając:

- utrwalony częstoskurcz komorowy (ang. sustained ventricular tachycardia, sVT),
- nieutrwalony częstoskurcz komorowy (ang. non-sustained ventricular tachycardia, nsVT),
- liczną ekstrasystolią komorową (ang. ventricular premature beat, VPB).

Zgodnie z wytycznymi AHA/ACC/ESC z 2006r. (55) częstoskurcz komorowy określany był jako utrwalony (sVT), jeśli trwał dłużej niż 30s lub był niestabilny hemodynamicznie, jeśli fakt ten był odnotowany w dokumentacji medycznej chorego. Nieutrwalony częstoskurcz komorowy (nsVT) zdefiniowano jako obecność ≥ 3 kolejnych pobudzeń komorowych, samoustępujących w ciągu mniej niż 30s, o częstotliwości przekraczającej 100 uderzeń/min. Jako liczną ekstrasystolię komorową przyjęto wartość VPB ≥ 10 /godzinę.

Na podstawie podziału dotyczącego chorych ze strukturalnie uszkodzonym sercem, zaproponowanego przez Biggera (55,114), przyjęto następujące kryteria istotności arytmii komorowej pojawiającej się w badaniu holterowskim:

- złośliwa arytmia komorowa - utrwalony częstoskurcz komorowy (sVT),

- potencjalnie złośliwa arytmia komorowa - nieutralony częstoskurcz komorowy (nsVT) oraz VPB \geq 10/godzinę.

Przeprowadzone badanie wykazało, iż u części pacjentów obserwowano więcej niż jeden rodzaj owej arytmii, w związku z tym utworzona została grupa chorych, u których występował jakikolwiek rodzaj arytmii komorowej (VPB \geq 10/h / nsVT / sVT).

We wszystkich badaniach holterowskich oceniano następujące parametry czasowe zmienności rytmu zatokowego (ang. heart rate variability, HRV):

- SDNN (ang. standard deviation of RR interval) – odchylenie standardowe czasów trwania wszystkich odstępów między kolejnymi załamkami R (RR),
- SDANN (ang. standard deviation of the average RR interval calculated over 5 minutes periods) – odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach zapisu,
- SDNNI (ang. the mean of the standard deviation of RR interval calculated over 5 minutes periods) – średnią z odchyleń standardowych odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach,
- rMSSD (ang. square root of mean sum of squared differences between consecutive RR intervals) – pierwiastek kwadratowy ze średniej z sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR,
- pNN50 (ang. percentage of differences between consecutive intervals exceeding 50 ms) – odsetek liczby odstępów RR różniących się o więcej niż 50 ms od sąsiednich względem liczby wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego w ciągu doby.

Interpretacji parametrów czasowej zmienności rytmu zatokowego dokonano zgodnie z obowiązującymi zaleceniami ESC (94).

3.2.7. Badanie spiroergometryczne.

U 85 chorych wykonano maksymalny test wysiłkowy na bieżni ruchomej według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a (poprzez dodanie do standardowego protokołu Bruce'a etapu wstępnego trwającego 3 minuty z przesuwem bieżni 1,7km/h i 5% nachyleniem), limitowanego wystąpieniem objawów zmęczenia i/lub duszności. W grupie kontrolnej przeprowadzono maksymalny test wysiłkowy według standardowego protokołu Bruce'a. Wszystkich badanych motywowano do kontynuowania wysiłku do czasu uzyskania wartości współczynnika wymiany oddechowej (RER) przekraczającej jeden. Zapis elektrokardio-

graficzny był rejestrowany w sposób ciągły przez cały czas trwania badania, co dwie minuty wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego krwi za pomocą sfigmomanometru.

W trakcie badania oceniano pochłanianie tlenu (VO_2) (ml/kg/min i l/min), wytwarzanie dwutlenku węgla (VCO_2) (l/min) oraz wentylację minutową (VE) mierzone w sposób ciągły metodą „oddech za oddechem” za pomocą przystawki metaboliczno-spiroergometrycznej Vmax29 Sensor Medics. Analizowano również wskaźnik VE/ VCO_2 slope, który odzwierciedla stopień wzrostu wentylacji przypadający na jednostkę wzrostu produkcji dwutlenku węgla, uzyskany w wyniku analizy regresji liniowej, wyliczany automatycznie przez program obliczeniowy Vmax29. Przed każdym testem kalibrowano przepływomierz i analizator gazów standardową mieszaniną gazową.

Każde badanie poprzedzono spirometrią spoczynkową, w której oceniano natężoną pojemność życiową płuc (FVC), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV1) oraz wartości wymienionych wskaźników przedstawione jako odsetek normy z uwzględnieniem płci, wieku, wzrostu i masy ciała. Do analizy wybierano najwyższe wartości z 3-4 powtórzeń.

U dwojga pacjentów, ze względu na ograniczenia fizyczne i intelektualne uniemożliwiające sprawną współpracę, nie wykonano badania spiroergometrycznego.

3.3. Obliczenia statystyczne.

Dane mierzalne na skali interwałowej opisano średnią arytmetyczną z odchyleniem standardowym (rozkład normalny) lub medianą z pomiarami minimalnym i maksymalnym (rozkład nienormalny). Zgodność z rozkładem normalnym sprawdzono testem Shapiro-Wilka. Gdy potwierdzono zgodność z rozkładem normalnym, do porównania dwóch grup zastosowano test t-Studenta w modelu zmiennych niezależnych (dla homogenicznych wariancji) lub test Welcha (dla heterogenicznych wariancji). Homogeniczność wariancji badano testem Levena. Gdy nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym, zastosowano testy nieparametryczne – do porównania dwóch grup test U Manna-Whitneya.

Parametr na skali porządkowej (klasyfikacja NYHA) opisano medianą, wartością minimalną i maksymalną. Do porównań grup zastosowano wyżej wymienione testy nieparametryczne.

Parametry kategoryjne opisano liczebnością i odpowiadającą wartością procentową. Dla tabel 2 na 2 zastosowano test χ^2 z poprawką Yatesa lub test dokładny Fishera.

Przy pomocy jedno- i wielo-wymiarowego modelu regresji logistycznej obliczono ilorazy szans z przedziałami ufności dla czynników ryzyka zaistnienia dodatniego i nieujemnego wyniku MTWA. Ze względu na zbyt małe liczebności analizowanych podgrup nie udało się wyznaczyć wielowymiarowego modelu regresji logistycznej dla wszystkich wprowadzonych parametrów.

Przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA v9.0 i StatXact-8.

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka badanych grup.

W Tabeli 1 przedstawiono dane demograficzne i kliniczne wszystkich osób włączonych do badania.

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna grupy badanej i kontrolnej.

	Grupa badana (n=102)	Grupa kontrolna (n=45)
Mężczyźni (%)	46 (45,1)	23 (51,1)
Wiek (lata) mediana (min-max)	30 (18-62)	29 (18-65)
BMI (kg/m²) mediana (min-max)	21,6 (16,2-37,2)	22,9 (17,3-32,1)
NYHA > I (%)	13 (12,7)	0 (0,0)
SO₂ (%) mediana (min-max)	100 (97-100)	100 (99-100)
Hipercholesterolemia (%)	8 (7,8)	5 (11,1)
Palacze (%)	18 (17,6)	9 (20,0)
Wiek w czasie operacji (lata) mediana (min-max)	5 (1-25)	-
Czas od operacji (lata) mediana (min-max)	23 (11-49)	-
Operacja paliatywna (%)	30 (29,4)	-
Wiek w czasie operacji paliatywnej (lata) mediana (min-max)	2 (0,5-6)	-
Prawostronna wentrikulotomia (%)	96 (94,1)	-
Łata przepierścieniowa (%)	61 (59,8)	-
Reoperacja (%)	13 (12,7)	-
Wiek w czasie reoperacji (lata) mediana (min-max)	16 (1-39)	-
βbloker (%)	18 (17,6)	-

BMI- wskaźnik masy ciała; NYHA- klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; SO₂- saturacja krwi; prawostronna wentrikulotomia- pacjenci operowani metodą prawostronnej wentrikulotomii; łąta przepierścieniowa- pacjenci operowani z użyciem łąty przepierścieniowej; βbloker- pacjenci stosujący leki z grupy βblokerów.

U wszystkich pacjentów włączonych do badania przeprowadzono badanie MTWA, którego rezultaty przedstawia Tabela 2. Wynik pozytywny - MTWA(+) uzyskano u 13 (12,7%) chorych, negatywny - MTWA(-) u 64 (62,7%) badanych oraz nieokreślony z przyczyn zależnych od pacjenta - MTWA(ind) u 10 (9,8%) z nich. U 15 (14,7%) pacjentów nieokreślony rezultat MTWA spowodowany był zakłóceniami technicznymi. W grupie kontrolnej MTWA(+) występowało u jednego pacjenta (2,2%), MTWA(-) u 42 (93,4%), MTWA(ind) u żadnego z nich, a MTWA nieokreślone spowodowane zakłóceniami technicznymi u 2 (4,4%). Chorych z obu grup, u których stwierdzono nieokreślone rezultaty MTWA, których przyczyną były zakłócenia techniczne, wyeliminowano z dalszych badań. W ten sposób stworzono tzw. analizowaną grupę badaną liczącą 87 osób oraz czterdzieści trzy osobową analizowaną grupę kontrolną.

Połączenie podgrup pacjentów z dodatnimi oraz nieokreślonymi, wynikającymi z przyczyn zależnych od pacjenta, rezultatami badania MTWA [MTWA(+) + MTWA(ind)] umożliwiło w obu analizowanych grupach utworzenie odrębnej nieujemnej kategorii MTWA(non-). Stanowiło ją 23 (22,5%) chorych z grupy badanej oraz 1 (2,2%) spośród osób zdrowych.

Tabela 2. Częstość występowania dodatniego, nieokreślonego, nieokreślonego z powodu zakłóceń, nieujemnego i ujemnego wyniku badania MTWA w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej.

	Grupa badana (n=102)	Grupa kontrolna (n=45)
MTWA(+) (%)	13 (12,7)	1 (2,2)
MTWA(ind) (%)	10 (9,8)	0 (0,0)
MTWA(zakłócenia) (%)	15 (14,7)	2 (4,4)
MTWA(non-) (%)	23 (22,5)	1 (2,2)
MTWA(-) (%)	64 (62,7)	42 (93,4)

MTWA- mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA(+)- wynik dodatni; MTWA(ind)- wynik nieokreślony z przyczyn zależnych od pacjenta; MTWA(zakłócenia)- wynik nieokreślony z powodu zakłóceń technicznych; MTWA(non-)- wynik nieujemny; MTWA(-)- wynik ujemny.

4.1.1. Dane demograficzne i kliniczne analizowanej grupy badanej i analizowanej grupy kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami.

Porównanie danych demograficznych oraz klinicznych pomiędzy analizowaną grupą badaną i analizowaną grupą kontrolną nie wykazało istotnych różnic w zakresie płci, wieku, BMI, hipercholesterolemii ani też uzależnienia od nikotyny. W analizowanej grupie badanej znacząco częściej obserwowano upośledzenie wydolności serca NYHA > I (11 (12,6%) vs 0 (0,0%), $p < 0,00001$), jak i mniejsze utlenowanie krwi tętniczej – SO_2 [100% (min-max 97-100) vs 100% (min-max 99-100), $p = 0,0024$] (Tabela 3).

Tabela 3. Charakterystyka demograficzna i kliniczna analizowanej grupy badanej, analizowanej grupy kontrolnej oraz porównanie pomiędzy obiema grupami.

	Grupa badana analizowana (n=87)	Grupa kontrolna analizowana (n=43)	Grupa badana analizowana vs Grupa kontrolna analizowana p
Mężczyźni (%)	41 (47,1)	22 (51,1)	0,80
Wiek (lata) mediana (min-max)	30 (18-62)	28 (18-65)	0,67
BMI (kg/m²) mediana (min-max)	21,9 (16,2-37,2)	23,0 (17,3-32,0)	0,49
NYHA > I (%)	11 (12,6)	0 (0,0)	<0,00001
SO₂ (%) mediana (min-max)	100 (97-100)	100 (99-100)	0,0024
Hipercholesterolemia (%)	7 (8,0)	5 (11,6)	0,63
Palacze (%)	16 (18,4)	9 (20,9)	0,57
Wiek w czasie operacji (lata) mediana (min-max)	6 (1-21)	-	-
Czas od operacji (lata) mediana (min-max)	24 (11-49)	-	-
Operacja paliatywna (%)	26 (29,9)	-	-
Wiek w czasie operacji paliatywnej (lata) mediana (min-max)	2 (1-6)	-	-
Prawostronna wentrikulotomia (%)	82 (94,2)	-	-
Łata przepierścieniowa (%)	46 (52,9)	-	-
Reoperacja (%)	11 (12,6)	-	-
Wiek w czasie reoperacji (lata) mediana (min-max)	15 (1-39)	-	-
βbloker (%)	15 (17,2)	-	-

BMI- wskaźnik masy ciała; NYHA- klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; SO_2 - saturacja krwi; prawostronna wentrikulotomia- pacjenci operowani metodą prawostronnej wentrikulotomii; łąta przepierścieniowa- pacjenci operowani z użyciem łąty przepierścieniowej; βbloker- pacjenci stosujący leki z grupy βblokerów.

4.1.2. Wybrane parametry echokardiograficzne w analizowanej grupie badanej i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami.

W analizowanej grupie badanej wymiar końcoworozkurczowy prawej komory (RVEDD) był istotnie większy niż w grupie kontrolnej [38mm (min-max 30-61) vs 32mm (min-max 26-41), $p < 0,00001$], podobnie gradient pomiędzy prawą komorą a pniem płucnym (RV-PA) [15mmHg (min-max 4-56) vs 5mmHg (min-max 1-10) $p < 0,00001$] oraz ciśnienie końcowoskurczowe w prawej komorze (RVSP) [39mmHg (min-max 16-72) vs 26mmHg (min-max 14-34), $p < 0,00001$]. Parametry charakteryzujące lewą komorę nie różniły się pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 4).

Tabela 4. Wybrane parametry echokardiograficzne w analizowanej grupie badanej oraz w analizowanej grupie kontrolnej i porównanie między tymi grupami.

	Grupa badana analizowana (n=87)	Grupa kontrolna analizowana (n=43)	Grupa badana analizowana vs Grupa kontrolna analizowana p
RVEDD (mm) mediana (min-max)	38 (30-61)	32 (26-41)	<0,00001
PR (%)	41 (47,1)	-	-
RV-PA gradient (mmHg) mediana (min-max)	15 (4-56)	5 (1-10)	<0,00001
RVSP (mmHg) mediana (min-max)	39 (16-72)	26 (14-34)	<0,00001
LVEDD (mm) średnia±SD	43±5,4	42±5,3	0,67
LVEF (%) mediana (min-max)	63,0 (53,0-72,0)	66,0 (60,0-73,0)	0,87
reVSD (%)	6 (6,9)	-	-

RVEDD- końcoworozkurczowy wymiar prawej komory (ang. right ventricle enddiastolic diameter); PR- pacjenci z niedomykalnością płucną co najmniej umiarkowanego stopnia (ang. pulmonary regurgitation); RV-PA gradient- gradient pomiędzy prawą komorą a pniem płucnym (ang. right ventricle-pulmonary artery gradient); RVSP- ciśnienie końcowoskurczowe w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure); LVEDD- końcoworozkurczowy wymiar lewej komory (ang. left ventricle enddiastolic diameter); LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction); reVSD- obecność rezydualnego VSD (ang. residual ventricular septal defect).

4.1.3. Wybrane parametry elektrokardiograficzne w analizowanej grupie badanej i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami.

Porównanie analizowanej grupy badanej do analizowanej grupy kontrolnej wykazało istotne statystycznie różnice w zakresie wszystkich parametrów spoczynkowego badania elektrokardiograficznego. Odchylenie osi elektrycznej serca w prawo (RAD) stwierdzano istotnie częściej w analizowanej grupie badanej [75 (86,2%) vs 6 (13,9%), $p < 0,00001$], w grupie tej istotnie dłuższy był czas trwania zespołu QRS [170ms (min-max 80-200) vs 90ms (min-max 60-110), $p < 0,00001$], czas trwania odstępu QT i JT [odpowiednio 400ms (min-max 340-520) vs 360ms (min-max 300-420), $p < 0,00001$ oraz 240ms (min-max 170-350) vs 220ms (min-max 180-330), $p = 0,0003$], czas trwania skorygowanego odstępu QT i JT [odpowiednio QTc: 464,8ms (min-max 365,1-587,9) vs 405,5ms (min-max 302-498), $p < 0,00001$ oraz JTc: 275,3ms (min-max 205,9-391,3) vs 254,5ms (min-max 223,6-385,8) $p = 0,004$], większa była dyspersja odstępów QT i JT [odpowiednio QTd: 60ms (min-max 20-100) vs 30ms (min-max 10-50) $p < 0,00001$ oraz JTd: 50ms (min-max 20-100) vs 30ms (min-max 10-60) $p < 0,00001$] (Tabela 5).

Tabela 5. Wybrane parametry elektrokardiograficzne w analizowanej grupie badanej oraz w analizowanej grupie kontrolnej i porównanie między obiema grupami.

	Grupa badana analizowana (n=87)	Grupa kontrolna analizowana (n=43)	Grupa badana analizowana vs Grupa kontrolna analizowana p
RAD (%)	75 (86,2)	6 (13,9)	<0,00001
QRS (ms) mediana (min-max)	170 (80-200)	90 (60-110)	<0,00001
QT (ms) mediana (min-max)	400 (340-520)	360 (300-420)	<0,00001
QTc (ms) mediana (min-max)	464,8 (365,1-587,9)	405,5 (302-498)	<0,00001
QTd (ms) mediana (min-max)	60 (20-100)	30 (10-50)	<0,00001
JT (ms) mediana (min-max)	240 (170-350)	220 (180-330)	0,0003
JTc (ms) mediana (min-max)	275,3 (205,9-391,3)	254,5 (223,6-385,8)	0,004
JTd (ms) mediana (min-max)	50 (20-100)	30 (10-60)	<0,00001

RAD- odchylenie osi elektrycznej serca w prawo $> +90^\circ$; QRS- czas trwania zespołu QRS; QT- czas trwania odstępu QT; QTc- odstęp QT skorygowany wg równania Bazetta; QTd- dyspersja odstępu QT; JT- czas trwania odstępu JT; JTc- odstęp JT skorygowany wg równania Bazetta; JTd- dyspersja odstępu JT.

4.1.4. Badanie elektrokardiograficzne metodą Holtera - parametry zmienności rytmu zatokowego w analizowanej grupie badanej i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami.

Jak wynika z Tabeli 6 wartości odchylenia standardowego średnich wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach zapisu (SDANN) w analizowanej grupie badanej były istotnie niższe niż w analizowanej grupie kontrolnej [120ms (min-max 54-228) vs 134ms (min-max 92-222), $p=0,05$], lecz różnica ta pozostaje na granicy istotności statystycznej. Pozostałe parametry HRV nie różniły się pomiędzy porównywanymi podgrupami.

Tabela 6. Parametry czasowej zmienności rytmu zatokowego (HRV) w analizowanej grupie badanej oraz w analizowanej grupie kontrolnej i porównanie między obiema grupami.

	Grupa badana analizowana (n=87)	Grupa kontrolna analizowana (n=43)	Grupa badana analizowana vs Grupa kontrolna analizowana p
SDNN (ms) mediana (min-max)	136 (64-237)	149 (101-227)	0,09
SDANN (ms) mediana (min-max)	120 (54-228)	134 (92-222)	0,05
SDNNI (ms) mediana (min-max)	53 (23-105)	57 (34-116)	0,19
rMSSD (ms) mediana (min-max)	34 (16-87)	34 (14-91)	0,45
pNN50 (%) mediana (min-max)	11 (1-39)	12 (0-52)	0,67

SDNN- odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego; SDANN- odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach zapisu; SDNNI- średnia z odchyłeń standardowych odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach zapisu; rMSSD- pierwiastek kwadratowy ze średniej z sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR; pNN50- odsetek różnic między sąsiadującymi odstępami RR przekraczających 50ms.

Całodobowe badanie elektrokardiograficzne wykonane u ludzi zdrowych, należących do grupy kontrolnej, nie wykazało obecności licznej arytmii komorowej oraz nieutrwalonego jak i utrwalonego częstoskurczu komorowego. Będąca przedmiotem pracy arytmia komorowa obserwowana w analizowanej grupie badanej zostanie przedstawiona w dalszej części pracy.

4.1.5. Parametry badania spiroergometrycznego i stężenie BNP w surowicy krwi w analizowanej grupie badanej i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami.

Dane zawarte w Tabeli 7 wykazują, iż stężenie BNP w surowicy krwi analizowanych pacjentów było znamienne wyższe niż u ludzi zdrowych [35,6pg/ml (min-max 6,2-271,2) vs 16,7pg/ml (min-max 3,3-98,1), $p=0,00006$].

Grupa badana charakteryzowała się istotnie mniejszymi parametrami spirometrycznymi: FVC [3,8l (min-max 1,6-6,1) vs 4,5l (min-max 3,1-7,7), $p=0,002$], odsetek wartości należnej FVC [(88,9±16,7% vs 102,2±9,5%, $p<0,00001$], podobne różnice uzyskano w ocenie FEV1 (3,1±0,8l vs 3,7±0,7l, $p<0,00001$) jak i %FEV1 (84,1±15,5% vs 97,9±9,6%, $p<0,00001$).

Wykonany test spiroergometryczny wykazał ponadto, iż pochłanianie tlenu na szczycie wysiłku (VO_2) w grupie badanej analizowanej było istotnie niższe niż w kontrolnej [25,7ml/kg/min (min-max 14,1-45) vs 32,1ml/kg/min (min-max 20,9-47,8), $p=0,0003$], co stanowiło (67,3±12,8% vs 89,5±13,1% wartości należnej, $p<0,00001$). Podobną różnicę zaobserwowano w wartościach pochłaniania tlenu na szczycie wysiłku wyrażonego w l/min: w analizowanej grupie badanej [1,6l/min (min-max 0,7-3,2) vs 2,2l/min (min-max 1,1-5), $p=0,00007$], co stanowiło [64,0% (min-max 37,0-119,0) vs 89,0% (min-max 62,0-115,0) wartości należnej, $p<0,00001$]. W grupie badanej stwierdzono również upośledzoną odpowiedź chronotropową: częstość pracy serca na szczycie wysiłku (HR max) była bowiem istotnie niższa niż w analizowanej grupie kontrolnej (171,4±19/min vs 177,7±11,5/min, $p=0,02$), co stanowiło [95,0% (min-max 68,0-122,0) vs 100,0% (min-max 82,0-113,0) wartości należnej], $p=0,009$].

Analizowana grupa badana charakteryzowała się znamienne niższym od osób zdrowych skurczowym ciśnieniem tętniczym zmierzonym na szczycie wysiłku (RR max) [150mmHg (min-max 100-200) vs 180mmHg (min-max 140-200), $p<0,00001$]. Wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej (VE/VCO_2 slope) w populacji badanej był istotnie wyższy niż w kontrolnej [32 (min-max 21-66) vs 26,9 (min-max 21,3-36,4), $p<0,00001$]. Znamienne niższy natomiast, był u badanych współczynnik oddechowcy (RER) [1,03 (min-max 0,95-1,19) vs 1,09 (min-max 1,0-1,5), $p=0,0001$].

Tabela 7. Parametry badania spiroergometrycznego oraz poziom BNP w surowicy krwi w analizowanej grupie badanej oraz w analizowanej grupie kontrolnej i porównanie między obiema grupami.

	Grupa badana analizowana (n=85)	Grupa kontrolna analizowana (n=43)	Grupa badana analizowana vs Grupa kontrolna analizowana p
BNP (pg/ml) mediana (min-max)	35,6 (6,2-271,2)	16,7 (3,3-98,1)	0,00006
FVC (l) mediana (min-max)	3,8 (1,6-6,1)	4,5 (3,1-7,7)	0,002
%FVC średnia±SD	88,9±16,7	102,2±9,5	<0,00001
FEV1 (l) średnia±SD	3,1±0,8	3,7±0,7	<0,00001
%FEV1 średnia±SD	84,1±15,5	97,9±9,6	<0,00001
VO₂ (ml/kg/min) mediana (min-max)	25,7 (14,1-45)	32,1 (20,9-47,8)	0,0003
%VO₂ średnia±SD	67,3±12,8	89,5±13,1	<0,00001
VO₂ (l/min) mediana (min-max)	1,6 (0,7-3,2)	2,2 (1,1-5)	0,00007
%VO₂ mediana (min-max)	64,0 (37,0-119,0)	89,0 (62,0-115,0)	<0,00001
HR max (/min) średnia±SD	171,4±19	177,7±11,5	0,02
%HR max mediana (min-max)	95,0 (68,0-122,0)	100,0 (82,0-113,0)	0,009
RR max (mmHg) mediana (min-max)	150 (100-200)	180 (140-200)	<0,00001
VE/VCO₂ slope mediana (min-max)	32 (21-66)	26,9 (21,3-36,4)	<0,00001
RER mediana (min-max)	1,03 (0,95-1,19)	1,09 (1,0-1,5)	0,0001

BNP- stężenie peptydu natriuretycznego typu B w surowicy krwi; FVC- natężona pojemność życiowa płuc; %FVC- natężona pojemność życiowa wyrażona jako odsetek wartości należnej dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała; FEV1- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; %FEV1- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako odsetek wartości należnej dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała; VO₂- szczytowe pochłanianie tlenu; %VO₂- szczytowe pochłanianie tlenu wyrażone jako odsetek wartości należnej dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała; HR max- częstość pracy serca na szczycie wysiłku; %HR max- częstość pracy serca na szczycie wysiłku wyrażona jako odsetek maksymalnej wartości należnej dla wieku; RR max- skurczowe ciśnienie tętnicze na szczycie wysiłku; VE/VCO₂ slope- wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; RER- współczynnik oddechowy.

4.1.6. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T w analizowanej grupie badanej i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie między obiema grupami.

Jak to przedstawiono w Tabeli 8 pozytywny rezultat badania MTWA(+) występował u 13 (14,9%) pacjentów spośród analizowanej grupy badanej, podczas gdy u osób zdrowych wynik taki obserwowano zaledwie w jednym przypadku (2,3%) ($p=0,03$). Wynik nieokreślony prezentowało 10 (11,5%) chorych, a w grupie kontrolnej żadna z osób biorących udział w badaniu ($p=0,03$). W konsekwencji, do podgrupy nieujemnej MTWA(non-) zakwalifikowano 23 (26,4%) pacjentów z analizowanej grupy badanej i 1 (2,3%) spośród analizowanych osób zdrowych ($p=0,0005$). Ujemny rezultat badania - MTWA(-) występował istotnie rzadziej w analizowanej grupie badanej niż w analizowanej grupie kontrolnej: 64 (73,6%) vs 42 (97,7%), $p=0,0006$.

Tabela 8. Częstość występowania dodatniego, nieokreślonego, nieujemnego oraz ujemnego wyniku badania MTWA w analizowanej grupie badanej oraz w analizowanej grupie kontrolnej i porównanie między obiema grupami.

	Grupa badana analizowana (n=87)	Grupa kontrolna analizowana (n=43)	Grupa badana analizowana vs Grupa kontrolna analizowana p
MTWA(+) (%)	13 (14,9)	1 (2,3)	0,03
MTWA(ind) (%)	10 (11,5)	0 (0,0)	0,03
MTWA(non-) (%)	23 (26,4)	1 (2,3)	0,0005
MTWA(-) (%)	64 (73,6)	42 (97,7)	0,0006

MTWA- mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA(+)- wynik dodatni; MTWA(ind)- wynik nieokreślony z przyczyn zależnych od pacjenta; MTWA(non-)- wynik nieujemny; MTWA(-)- wynik ujemny.

4.2. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T (MTWA) a komorowe zaburzenia rytmu oraz wybrane zjawiska związane z procesem arytmogenezy.

4.2.1. Dane demograficzne i kliniczne analizowanej grupy badanej oraz ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA.

Zawarte w Tabeli 9 dane wskazują, iż zarówno pośród pacjentów z MTWA(+) jak i MTWA(non-) dominuje płeć męska, przy czym różnica w stosunku do podgrupy MTWA(-) jest znamienna statystycznie jedynie w pierwszym przypadku [11 (84,6%) vs 26 (40,6%), $p=0,005$]. Porównanie liczebności mężczyzn pomiędzy podgrupami MTWA(non-) i MTWA(-) pozostaje na granicy istotności statystycznej [15 (65,2%) vs 26 (40,6%), $p=0,05$]. Analizowani pacjenci charakteryzujący się dodatnim i nieujemnym zjawiskiem MTWA nie różnili się od tych, u których owo zjawisko nie występowało pod względem wieku, BMI, stopniem upośledzenia wydolności serca wyrażonym w skali NYHA, saturacją krwi (SO_2), częstością hipercholesterolemii, uzależnienia od papierosów i stosowania leków z grupy β blokerów.

Podobny był ich wiek operacji oraz ewentualnej reoperacji jak i czas, który od operacji (i reoperacji) upłynął. Chorzy ci nie różnili się częstością zastosowania w czasie zabiegu łąty przezpierścieniowej. Pacjenci z dodatnim MTWA mieli natomiast częściej wykonywany poprzedzający operację zasadniczą zabieg paliatywny [7 (53,9%) vs 16 (25,0%), $p=0,05$], lecz różnica ta była na granicy istotności statystycznej.

Tabela 9. Charakterystyka demograficzna i kliniczna analizowanej grupy badanej i podgrup różniących się rezultatem MTWA oraz porównanie pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA dodatnim a ujemnym oraz pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA nieujemnym a ujemnym.

	Grupa badana analizowana (n=87)	MTWA (+) (n=13)	MTWA (ind) (n=10)	MTWA (-) (n=64)	MTWA (non-) (n=23)	MTWA (+) vs MTWA (-) p	MTWA (non-) vs MTWA (-) p
Mężczyźni (%)	41 (47,1)	11 (84,6)	4 (40,0)	26 (40,6)	15 (65,2)	0,005	0,05
Wiek (lata) mediana (min-max)	30 (18-62)	27 (23-42)	35,5 (26-58)	29 (18-62)	30 (23-58)	0,7	0,32
BMI (kg/m²) mediana (min-max)	21,9 (16,2-37,2)	23,7 (18,8-33,8)	21,3 (18,6-28,9)	21,8 (16,2-37,2)	22,2 (18,6-33,8)	0,32	0,56
NYHA > I (%)	11 (12,6)	1 (7,7)	3 (30,0)	7 (10,9)	4 (17,4)	0,34	0,14
SO₂ (%) mediana (min-max)	100 (97-100)	100 (97-100)	100 (97-100)	100 (97-100)	100 (97-100)	0,68	0,39
Hipercholesterolemia (%)	7 (8,0)	1 (7,7)	1 (10,0)	5 (7,8)	2 (8,7)	0,56	0,38
Palacze (%)	16 (18,4)	3 (23,1)	3 (30,0)	10 (15,6)	6 (26,1)	0,35	0,55
Wiek w czasie operacji (lata) mediana (min-max)	6 (1-21)	5 (2-12)	8 (2-21)	5 (1-16)	7 (2-21)	0,65	0,09
Czas od operacji (lata) mediana (min-max)	24 (11-49)	22 (19-30)	25 (18-49)	24 (11-46)	23 (18-49)	0,49	0,98
Operacja paliatywna (%)	26 (29,9)	7 (53,8)	3 (30,0)	16 (25,0)	10 (43,5)	0,05	0,11
Wiek w czasie operacji paliatywnej (lata) mediana (min-max)	2 (1-6)	2 (0,5-6)	5 (2-9)	2 (0,5-9)	3 (0,5-9)	0,94	0,54
Prawostronna wentrikulotomia (%)	82 (94,2)	12 (92,3)	9 (90,0)	61 (95,3)	21 (91,3)	0,44	0,63
Łata przezpiersienniowa (%)	46 (52,9)	8 (61,5)	6 (60,0)	32 (50,0)	14 (60,9)	0,54	0,46
Reoperacja (%)	11 (12,6)	3 (23,1)	0 (0,0)	8 (12,5)	3 (13,0)	0,38	1,0
Wiek w czasie reoperacji (lata) mediana (min-max)	15 (1-39)	16 (15-39)	-	15 (1-20)	16 (15-39)	0,35	0,35
βbloker (%)	15 (17,2)	4 (30,8)	3 (30,0)	8 (12,5)	7 (30,4)	0,11	0,06

MTWA- mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA(+)- wynik dodatni; MTWA(ind)- wynik nieokreślony; MTWA(-)- wynik ujemny; MTWA(non-)- wynik nieujemny; BMI- wskaźnik masy ciała; NYHA- klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; SO₂- saturacja krwi; prawostronna wentrikulotomia- pacjenci operowani metodą prawostronnej wentrikulotomii; łata przezpiersienniowa- pacjenci operowani z użyciem łaty przezpiersienniowej; βbloker- pacjenci stosujący βbloker.

4.2.2. Występowanie arytmii komorowej w analizowanej grupie badanej oraz jej porównanie w zależności od zjawiska MTWA.

Analiza częstości występowania arytmii złośliwej (sVT) u chorych z dodatnim i nieujemnym zjawiskiem MTWA nie wykazała różnic w stosunku do jej występowania u pacjentów, u których nie obserwowano tego zjawiska - MTWA(-). Nieutralny częstoskurcz komorowy (nsVT) występował natomiast istotnie częściej w podgrupie chorych z MTWA(+) niż MTWA(-) [3 (23,1%) vs 1 (1,6%), p=0,01], różnica pomiędzy częstością występowania tej formy zaburzeń rytmu pomiędzy MTWA(non-) a MTWA(-) była na granicy istotności statystycznej [3 (13,0%) vs 1 (1,6%), p=0,05]. Częstość występowania potencjalnie złośliwej arytmii komorowej [nsVT / VPB>10/h] była większa u chorych z MTWA(non-) niż z MTWA(-) [8 (34,8%) vs 9 (14,1%), p=0,05], lecz różnica ta osiągnęła granicę znamienności statystycznej. Identyczne wyniki uzyskano porównując częstość występowania jakiegokolwiek z analizowanych form arytmii, co wynika z faktu, iż kilka jej postaci obserwowanych było u jednego pacjenta (Tabela 10).

Tabela 10. Częstość występowania potencjalnie złośliwej i złośliwej arytmii komorowej w analizowanej grupie badanej i w podgrupach różniących się wynikiem MTWA oraz porównanie pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA dodatnim a ujemnym oraz pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA nieujemnym a ujemnym.

	Grupa badana analizowana (n=87)	MTWA (+) (n=13)	MTWA (ind) (n=10)	MTWA (-) (n=64)	MTWA (non-) (n=23)	MTWA (+) vs MTWA (-) p	MTWA (non-) vs MTWA (-) p
sVT (%)	3 (3,4)	1 (7,7)	1 (10,0)	1 (1,6)	2 (8,7)	0,31	0,16
nsVT (%)	4 (4,6)	3 (23,1)	0 (0,0)	1 (1,6)	3 (13,0)	0,01	0,05
nsVT (%) / VPB>10/h (%)	17 (19,5)	4 (30,8)	4 (40,0)	9 (14,1)	8 (34,8)	0,216	0,05
sVT (%) / nsVT (%) / VPB>10/h (%)	17 (19,5)	4 (30,8)	4 (40,0)	9 (14,1)	8 (34,8)	0,216	0,05

MTWA- mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA(+)- wynik dodatni; MTWA(ind)- wynik nieokreślony; MTWA(-)- wynik ujemny; MTWA(non-)- wynik nieujemny; sVT- utrwalony częstoskurcz komorowy; nsVT- nieutralny częstoskurcz komorowy; VPB>10/h- liczna ekstrasystolia komorowa przekraczająca 10 przedwcześnie pobudzeń komorowych na godzinę.

4.2.3. Wybrane parametry badania echokardiograficznego w analizowanej grupie badanej i ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA.

Jak przedstawiono w Tabeli 11 wymiar końcoworozkurczowy prawej komory (RVEDD) był istotnie większy u pacjentów z MTWA(+) jak i MTWA(non-) niż u tych, u których

nie obserwowano zjawiska MTWA: odpowiednio [42mm (min-max 33-61) vs 37mm (min-max 30-53), p=0,009] oraz [41mm (min-max 32-61) vs 37mm (min-max 30-53), p=0,005]. Podgrupy te różniły się również częstością występowania istotnej niedomykalności płucnej (PR), która obserwowana była istotnie częściej u pacjentów z MTWA(+) w porównaniu do MTWA(-) [9 (69,2%) vs 25 (39,1%), p=0,045] oraz u chorych z MTWA(non-) w porównaniu do MTWA(-) [16 (69,6%) vs 25 (39,1%), p=0,015]. Pozostałe ocenione parametry echokardiograficzne: końcowoskurczowe ciśnienie w prawej komorze (RVSP), różnica ciśnień pomiędzy prawą komorą a pniem płucnym (RV-PA gradient), końcoworozkurczowy wymiar lewej komory (LVEDD), frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) oraz częstość obecności rezydualnego ubytku w przegrodzie międzykomorowej (reVSD) nie różniły się istotnie pomiędzy porównywanymi podgrupami.

Tabela 11. Wybrane parametry badania echokardiograficznego w analizowanej grupie badanej i w podgrupach różniących się wynikiem MTWA oraz porównanie pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA dodatnim a ujemnym oraz pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA nieujemnym a ujemnym.

	Grupa badana analizowana (n=87)	MTWA (+) (n=13)	MTWA (ind) (n=10)	MTWA (-) (n=64)	MTWA (non-) (n=23)	MTWA (+) vs MTWA (-) p	MTWA (non-) vs MTWA (-) p
RVEDD (mm) mediana (min-max)	38 (30-61)	42 (33-61)	39,5 (32-50)	37 (30-53)	41 (32-61)	0,009	0,005
PR (%)	41 (47,1)	9 (69,2)	7 (70,0)	25 (39,1)	16 (69,6)	0,045	0,015
RV-PA gradient (mmHg) mediana (min-max)	15 (4-56)	26 (8-35)	12 (6-28)	15 (4-56)	17 (6-35)	0,36	0,73
RVSP (mmHg) mediana (min-max)	39 (16-72)	50 (30-63)	34,5 (29-52)	38 (16-72)	42 (29-63)	0,14	0,68
LVEDD (mm) średnia±SD	43±5,4	45±7,5	43±2,6	42,5±5,3	44,2±5,9	0,14	0,22
LVEF (%) mediana (min-max)	63,0 (53,0-72,0)	62,0 (56,0-69,0)	62,0 (59,0-67,0)	63,0 (53,0-72,0)	62,0 (56,0-69,0)	0,72	0,98
reVSD (%)	6 (6,9)	1 (7,7)	1 (10,0)	4 (6,3)	2 (8,7)	1,0	0,87

MTWA- mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA(+)- wynik dodatni; MTWA(ind)- wynik nieokreślony; MTWA(-)- wynik ujemny; MTWA(non-)- wynik nieujemny; RVEDD- końcoworozkurczowy wymiar prawej komory (ang. right ventricle enddiastolic diameter); PR- pacjenci z niedomykalnością płucną co najmniej umiarkowanego stopnia (ang. pulmonary regurgitation); RV-PA gradient- gradient pomiędzy prawą komorą a pniem płucnym (ang. right ventricle-pulmonary artery gradient); RVSP- ciśnienie końcowoskurczowe w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure); LVEDD- końcoworozkurczowy wymiar lewej komory (ang. left ventricle enddiastolic diameter); LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction); reVSD- obecność rezydualnego VSD (ang. residual ventricular septal defect).

4.2.4. Wybrane parametry elektrokardiograficzne w analizowanej grupie badanej i ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA.

Jak to wynika z Tabeli 12 istotne statystycznie różnice pomiędzy podgrupami, różniącymi się rezultatem badania MTWA, zaobserwowano jedynie w zakresie pomiarów dyspersji odcinka QT (QTd), porównanie podgrupy MTWA(+) z MTWA(-) wykazało: [80ms (min-max 45-100) vs 50ms (min-max 20-100), p=0,004], a MTWA(non-) z MTWA(-): [60ms (min-max 30-100) vs 50ms (min-max 20-100), p=0,04]. Pozostałe parametry: częstość występowania odchylenia osi elektrycznej serca w prawo (RAD), czas trwania zespołu QRS, odstępów QT i JT, QTc, JTc oraz dyspersja odstępów JT (JTd) nie różniły się pomiędzy podgrupami.

Tabela 12. Wybrane parametry elektrokardiograficzne w analizowanej grupie badanej i w podgrupach różniących się wynikiem MTWA oraz porównanie pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA dodatnim a ujemnym oraz pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA nieujemnym a ujemnym.

	Grupa badana analizowana (n=87)	MTWA (+) (n=13)	MTWA (ind) (n=10)	MTWA (-) (n=64)	MTWA (non) (n=23)	MTWA (+) vs MTWA (-) p	MTWA (non-) vs MTWA (-) p
RAD (%)	75 (86,2)	11 (84,6)	9 (90,0)	55 (85,9)	20 (87,0)	1,0	1,0
QRS (ms) mediana (min-max)	170 (80-200)	180 (140-200)	170 (130-190)	170 (80-200)	170 (130-200)	0,21	0,15
QT (ms) mediana (min-max)	400 (340-520)	400 (360-500)	400 (360-520)	420 (340-480)	400 (360-520)	0,82	0,34
QTc (ms) mediana (min-max)	464,8 (365,1-587,9)	464,8 (425,8-577,4)	466,2 (400,0-561,7)	463,4 (365,1-587,9)	464,8 (400-577,4)	0,6	0,71
QTd (ms) mediana (min-max)	60 (20-100)	80 (45-100)	60 (30-100)	50 (20-100)	60 (30-100)	0,004	0,04
JT (ms) mediana (min-max)	240 (170-350)	230 (210-320)	230 (180-350)	250 (170-350)	230 (180-350)	0,83	0,45
JTc (ms) mediana (min-max)	275,3 (205,9-391,3)	257,1 (223,9-377,1)	266,9 (212,1-371)	278,7 (205,9-391,3)	262,6 (212,1-377,1)	0,34	0,46
JTd (ms) mediana (min-max)	50 (20-100)	60 (40-100)	50 (40-100)	50 (20-100)	60 (40-100)	0,34	0,41

MTWA- mikrowoltowa naprzemienność załamek T; MTWA(+)- wynik dodatni; MTWA(ind)- wynik nieokreślony; MTWA(-)- wynik ujemny; MTWA(non-)- wynik nieujemny; RAD- odchylenie osi elektrycznej serca w prawo >+90°; QRS- czas trwania zespołu QRS; HR- częstość pracy serca; QT- czas trwania odstępów QT; QTc- odstęp QT skorygowany wg równania Bazetta; QTd- dyspersja odstępów QT; JT- czas trwania odstępów JT; JTc- odstęp JT skorygowany względem częstości serca; JTd- dyspersja odstępów JT.

4.2.5. Badanie elektrokardiograficzne metodą Holtera - parametry zmienności rytmu zatokowego w analizowanej grupie badanej i ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA.

Porównanie parametrów zmienności rytmu zatokowego HRV (SDNN, SDANN, SDNNI, rMSSD, pNN50) nie wykazało różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami pacjentów, różniącymi się rezultatem badania MTWA (Tabela 13).

Tabela 13. Parametry zmienności rytmu zatokowego (HRV) w analizowanej grupie badanej i w podgrupach różniących się wynikiem MTWA oraz porównanie pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA dodatnim a ujemnym oraz pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA nieujemnym a ujemnym.

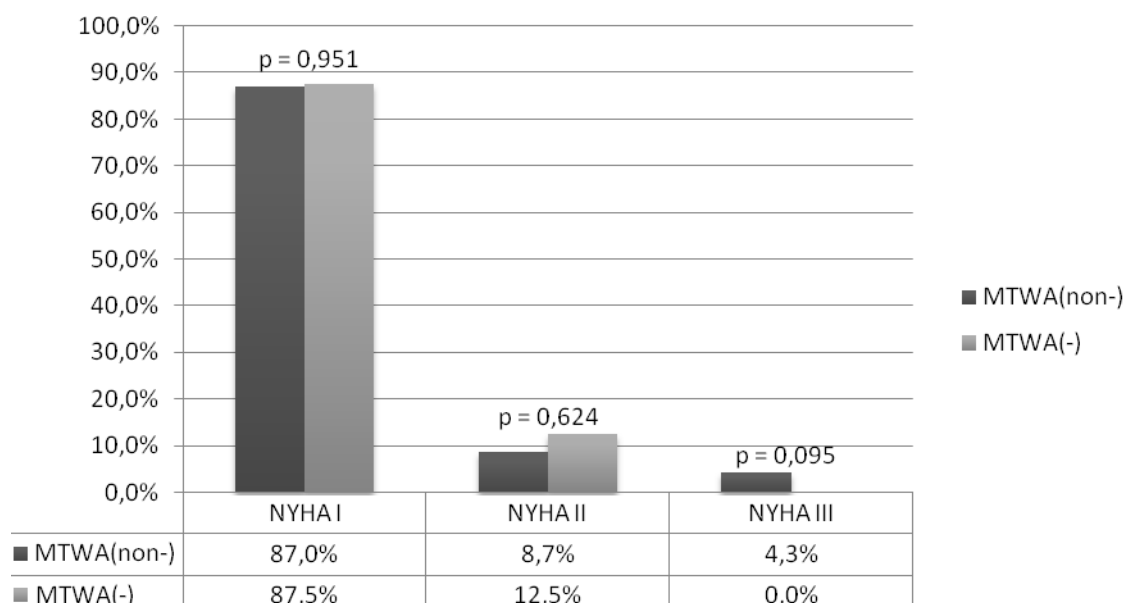
	Grupa badana analizowana (n=87)	MTWA (+) (n=13)	MTWA (ind) (n=10)	MTWA (-) (n=64)	MTWA (non-) (n=23)	MTWA (+) vs MTWA (-) p	MTWA (non-) vs MTWA (-) p
SDNN (ms) średnia±SD	140,4±36,7	137,9±32,4	128,3±22,0	142,8±39,2	133,7±28,2	0,67	0,31
SDANN (ms) mediana (min-max)	120 (54-228)	121 (80-208)	122 (82-145)	120 (54-228)	121 (80-208)	0,92	0,71
SDNNI (ms) mediana (min-max)	53 (23-105)	51 (32-100)	45,5 (38-79)	56 (23-105)	50 (32-100)	0,96	0,36
rMSSD (ms) mediana (min-max)	34 (16-87)	36 (16-59)	28,5 (19-54)	35,5 (18-87)	29 (16-59)	0,45	0,20
pNN50 (%) mediana (min-max)	11 (1-39)	12 (1-34)	7 (1-27)	12 (1-39)	9 (1-34)	0,50	0,22

MTWA- mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA(+)- wynik dodatni; MTWA(ind)- wynik nieokreślony; MTWA(-)- wynik ujemny; MTWA(non-)- wynik nieujemny; SDNN- odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego; SDANN- odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach zapisu; SDNNI- średnia z odchyłek standardowych odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach zapisu; rMSSD- pierwiastek kwadratowy ze średniej z sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR; pNN50- odsetek różnic między sąsiadującymi odstępami RR przekraczających 50ms.

4.2.6. Ocena wydolności wysiłkowej w analizowanej grupie badanej oraz jej porównanie w zależności od zjawiska MTWA.

Jak to przedstawia Rycina 4, częstość ujemnego i nieujemnego zjawiska MTWA określona w podgrupach, charakteryzujących się określonym stopniem wydolności w skali NYHA, nie różni się.

Ryc. 4. Częstość występowania MTWA(non-) i MTWA(-) w zależności od stopnia niewydolności serca określonego w skali NYHA.



MTWA- mikrowoltowa naprzemienność załamka T; MTWA(non-)- wynik nieujemny; MTWA(-)- wynik ujemny; NYHA- klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association.

Porównanie wybranych parametrów spiroergometrycznych pomiędzy analizowanymi podgrupami wykazało istotnie mniejsze szczytowe pochłanianie tlenu (VO_2 ml/kg/min) w podgrupie MTWA(non-) niż MTWA(-): [23,6ml/kg/min (min-max 16,5-38,1) vs 26,9ml/kg/min (min-max 14,1-45), $p=0,01$]. Istotnie mniejsza była również procentowa wartość szczytowego pochłaniania tlenu - $\%VO_2$ (l/min) u pacjentów z MTWA(+) vs MTWA(-) jak i chorych z MTWA(non-) vs MTWA(-), i wartości te przedstawiają się odpowiednio: [59,5% (min-max 42,0-78,0) vs 66,0% (min-max 37,0-119,0), $p=0,03$] oraz [60,0% (min-max 42,0-78,0) vs 66,0% (min-max 37,0-119,0), $p=0,04$]. Na granicy istotności statystycznej była różnica wartości VE/ VCO_2 slope pomiędzy podgrupami z MTWA(non-) i MTWA(-) [35,5 (min-max 25-66) vs 31 (min-max 21-50), $p=0,05$]. Pozostałe uzyskane wyniki testu spiroergometrycznego: natężona pojemność życiowa - FVC ($\%FVC$), natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa - FEV1 ($\%FEV1$), maksymalna częstość serca na szczycie wysiłku - HR max ($\%HR$ max), wartości skurczowego ciśnienia tętniczego zmierzonego na szczycie wysiłku (RR max) oraz wartości współczynnika oddechowego (RER) nie różniły się pomiędzy porównywanymi podgrupami (Tabela 14).

Tabela 14. Wybrane parametry spiroergometryczne oraz poziom BNP w surowicy krwi w analizowanej grupie badanej i w podgrupach różniących się wynikiem MTWA oraz porównanie pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA dodatnim a ujemnym oraz pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA nieujemnym a ujemnym.

	Grupa badana analizowana (n=85)	MTWA (+) (n=12)	MTWA (ind) (n=10)	MTWA (-) (n=63)	MTWA (non-) (n=22)	MTWA (+) vs MTWA (-) p	MTWA (non-) vs MTWA (-) p
BNP (pg/ml) mediana (min-max)	35,6 (6,2-271,2)	34,2 (9,2-195,4)	53,5 (29,9-134,2)	35,2 (6,2-271,2)	49,6 (9,2-195,4)	0,9	0,38
FVC (l) średnia±SD	3,8±1,0	3,8±0,6	3,3±0,7	3,9±1,1	3,6±0,7	0,67	0,15
%FVC średnia±SD	88,9±16,7	82,3±15,1	89,5±17,8	90,1±16,8	85,6±16,4	0,143	0,283
FEV1 (l) średnia ± SD	3,1±0,8	3,1±0,5	2,7±0,6	3,1±0,8	2,9±0,6	0,92	0,26
%FEV1 średnia±SD	84,1±15,5	79,3±13,9	84,1±12,7	85,0±16,2	81,4±13,3	0,25	0,36
VO₂ (ml/kg/min) mediana (min-max)	25,7 (14,1-45)	23,6 (20-35,4)	22,9 (16,5-38,1)	26,9 (14,1-45)	23,6 (16,5-38,1)	0,07	0,01
%VO₂ średnia±SD	67,3±12,8	61,8±10,7	67,8±9,4	68,3±13,5	64,5±10,3	0,12	0,24
VO₂ (l/min) średnia±SD	1,7±0,6	1,7±0,4	1,4±0,5	1,8±0,6	1,6±0,5	0,84	0,14
%VO₂ mediana (min-max)	64,0 (37,0-119,0)	59,5 (42,0-78,0)	64,0 (48,0-76,0)	66,0 (37,0-119,0)	60,0 (42,0-78,0)	0,03	0,04
HR max (/min) mediana (min-max)	172 (122-226)	182,5 (123-202)	166 (122-178)	171 (139-226)	175 (122-202)	0,10	0,92
%HR max mediana (min-max)	95,0 (68,0-122,0)	99,0 (71,0-109,0)	91,5 (68,0-100,0)	94,0 (79,0-122,0)	97,0 (68,0-109,0)	0,08	0,54
RR max (mmHg) średnia±SD	150,1±23,6	161,3±22,9	137,5±15,5	149,9±24	150,4±22,9	0,14	0,93
VE/VCO₂ slope mediana (min-max)	32 (21-66)	35,5 (25-44)	35,5 (26-66)	31 (21-50)	35,5 (25-66)	0,19	0,05
RER mediana (min-max)	1,03 (0,95-1,19)	1,04 (1,0-1,09)	1,05 (1,0-1,13)	1,02 (0,95-1,19)	1,04 (1,0-1,13)	0,60	0,90

MTWA- mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA(+)- wynik dodatni; MTWA(ind)- wynik nieokreślony; MTWA(-)- wynik ujemny; MTWA(non-)- wynik nieujemny; BNP- poziom peptydu natriuretycznego typu B w surowicy krwi; FVC- natężona pojemność życiowa płuc; %FVC- natężona pojemność życiowa wyrażona jako odsetek wartości należnej dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała; FEV1- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; %FEV1- natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako odsetek wartości należnej dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała; VO₂- szczytowe pochłanianie tlenu; %VO₂- szczytowe pochłanianie tlenu wyrażone jako odsetek wartości należnej dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała; HR max- częstotliwość pracy serca na szczycie wysiłku; %HR max- częstotliwość pracy serca na szczycie wysiłku wyrażona jako odsetek maksymalnej wartości należnej dla wieku; RR max- maksymalna wartość skurczowego ciśnienia tętniczego w czasie badania; VE/VCO₂ slope- wskaźnik wzmoczonej wentylacji wysiłkowej; RER- współczynnik oddechowy.

4.3. Analiza czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowego wyniku badania MTWA.

4.3.1. Ocena czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia dodatniego wyniku badania MTWA.

W celu oceny czynników zwiększających szansę wystąpienia MTWA(+) wyznaczono jednowymiarowy model regresji logistycznej, do której włączono wybrane dane demograficzne i kliniczne (płeć, wiek obecny oraz w czasie operacji, reoperacji czy ewentualnego chirurgicznego leczenia paliatywnego, czas który od tych zabiegów upłynął, częstość wykorzystania łąty przezpięścieniowej, BMI, wydolność układu krążenia w skali NYHA, saturację krwi, użycie β blokerów), obecność złośliwej i potencjalnie złośliwej arytmii komorowej, wybrane parametry EKG: prawogram, czas trwania zespołu QRS, dyspersję odstępów QT i JT; badane parametry zmienności rytmu zatokowego (SDNN, SDANN, SDNNI, rMSSD, pNN50), parametry echokardiograficzne: końcoworozkurczowy wymiar prawej i lewej komory, gradient pomiędzy prawą komorą a pniem płucnym, obecność co najmniej umiarkowanego stopnia niedomykalności płucnej, frakcję wyrzutową lewej komory, obecność reVSD oraz ciśnienie końcowoskurczowe w prawej komorze, a także wyznaczone parametry badania spiroergometrycznego (FVC, FEV1, VO_2 , HR max, RR max, VE/ VCO_2 , RER). Za pomocą tego modelu stwierdzono, że płeć męska jest czynnikiem najbardziej zwiększającym prawdopodobieństwo pojawienia się MTWA(+) (OR=8,04 p=0,012). Kolejnym parametrem, ponad trzykrotnie zwiększającym szansę wystąpienia tego zjawiska jest chirurgiczne leczenie paliatywne wady (OR=3,5 p=0,049). Prawdopodobieństwo zaistnienia zjawiska MTWA zwiększają również: dyspersja odstępów QT (QTd) (OR=1,05 p=0,006) jak i końcoworozkurczowy wymiar prawej komory (RVEDD) (OR=1,14 p=0,006) (Tabela 15).

Tabela 15. Jednowymiarowa analiza czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia dodatniego wyniku badania MTWA.

	OR (95% przedział ufności)	p
Mężczyźni (%)	8,04 (1,602-40,3)	0,012
Operacja paliatywna (%)	3,5 (1,004-12,2)	0,049
RVEDD (mm)	1,14 (1,039-1,262)	0,006
QTd (ms)	1,05 (1,016-1,095)	0,006

RVEDD- końcoworozkurczowy wymiar prawej komory (ang. right ventricle enddiastolic diameter), QTd- dyspersja odstępów QT.

Jak przedstawiono w Tabeli 16, w wielowymiarowym modelu regresji logistycznej, czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo dodatniego MTWA są płeć męska (OR=10,05 p=0,023) oraz dyspersja odstępów QT (QTd) (OR=1,06 p=0,033).

Tabela 16. Wielowymiarowa analiza czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia dodatniego wyniku badania MTWA.

	OR 95% przedział ufności	p
Mężczyźni (%)	10,05 (1,395-79,45)	0,023
Operacja paliatywna (%)	3,3 (0,65-16,51)	0,146
QTd (ms)	1,06 (1,004-1,112)	0,033
RVEDD (mm)	1,03 (0,901-1,178)	0,657

QTd- dyspersja odstępów QT; RVEDD- końcoworozkurczowy wymiar prawej komory (ang. right ventricle enddiastolic diameter).

4.3.2. Ocena czynników zwiększających prawdopodobieństwo nieujemnego wyniku badania MTWA.

Czynnikiem o największym znaczeniu, zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia nieujemnego wyniku MTWA w jednowymiarowym modelu regresji logistycznej, jest istotna niedomykalność płucna - PR (OR=3,57 p=0,017). Obecność złośliwej i/lub potencjalnie złośliwej arytmii komorowej (sVT/nsVT/VPB>10/h) zwiększa szansę pojawienia się MTWA(non-) ponad trzykrotnie (OR=3,26 p=0,04). Prawdopodobieństwo to zwiększa również powiększenie wymiaru końcoworozkurczowego prawej komory (RVEDD) (OR=1,11 p=0,010), zwiększenie dyspersji odstępów QT (QTd) (OR=1,03 p=0,024) jak i spadek wartości szczytowego pochłaniania tlenu (VO₂ ml/kg/min) (OR=0,91 p=0,044) oraz wzrost wskaźnika wzmożonej wentylacji VE/VCO₂ slope (OR=1,08 p=0,037) (Tabela 17).

Dane zawarte w Tabeli 18 wskazują natomiast, iż spośród parametrów znamienych w badaniu jednowymiarowym, żaden z nich nie zwiększa prawdopodobieństwa nieujemnego MTWA w modelu wielowymiarowej regresji logistycznej.

Tabela 17. Jednowymiarowa analiza czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia nieujemnego wyniku badania MTWA.

	OR 95% przedział ufności	p
PR (%)	3,57 (1,267-10,04)	0,017
sVT (%) / nsVT (%) / VPB>10/h (%)	3,26 (1,057-10,05)	0,040
RVEDD (mm)	1,11 (1,025-1,202)	0,010
VE/VCO₂ slope	1,08 (1,005-1,167)	0,037
QTd (ms)	1,03 (1,004-1,059)	0,024
VO₂ (ml/kg/min)	0,91 (0,825-0,997)	0,044

QTd- dyspersja odstępu QT; RVEDD- końcoworozkurczowy wymiar prawej komory (ang. right ventricle enddiastolic diameter); PR- pacjenci z niedomykalnością płucną co najmniej umiarkowanego stopnia (ang. pulmonary regurgitation); sVT- utwalony częstoskurcz komorowy; nsVT- nieutrwalony częstoskurcz komorowy; VPB>10/h- liczna ekstrasystolia komorowa przekraczająca 10 przedwcześnie pobudzeń komorowych na godzinę; VO₂- szczytowe pochłanianie tlenu; VE/VCO₂ slope- wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej.

Tabela 18. Wielowymiarowa analiza czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia nieujemnego wyniku badania MTWA.

	OR 95% przedział ufności	p
PR (%)	1,79 (0,444-7,22)	0,41
VE/VCO₂ slope	1,07 (0,98-1,175)	0,123
RVEDD (mm)	1,06 (0,952-1,186)	0,27
QTd (ms)	1,02 (0,997-1,059)	0,074
VO₂ (ml/kg/min)	0,95 (0,855-1,056)	0,35
sVT (%) / nsVT (%) / VPB>10/h (%)	0,93 (0,180-4,78)	0,93

QTd- dyspersja odstępu QT; RVEDD- końcoworozkurczowy wymiar prawej komory (ang. right ventricle enddiastolic diameter); PR- pacjenci z niedomykalnością płucną co najmniej umiarkowanego stopnia (ang. pulmonary regurgitation); sVT- utwalony częstoskurcz komorowy; nsVT- nieutrwalony częstoskurcz komorowy; VPB>10/h- liczna ekstrasystolia komorowa przekraczająca 10 przedwcześnie pobudzeń komorowych na godzinę; VO₂- szczytowe pochłanianie tlenu; VE/VCO₂ slope- wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej.

5. DYSKUSJA

Współczesna wiedza o czynnikach ryzyka NZS i zasadności implantacji kardiowertera-defibrylatora oparta jest na obszernych, prospektywnych badaniach wykonywanych w szczególnie zagrożonych grupach pacjentów z niedokrwienną jak i nieniedokrwienną niewydolnością serca (73,74,76,79). Udowodniono w nich, iż prewencja pierwotna NZS uzasadniona jest, gdy częstość tego zdarzenia przekracza 3,5% rocznie, co stwierdzono w badaniu SCD-HeFT (74). Częstość ta jest bowiem najmniejsza spośród obserwowanych we wszystkich analizach dowodzących pozytywnego znaczenia stratyfikacji chorych i wszczepienia ICD. W mechanizmie nagłej śmierci sercowej ginie natomiast w ciągu roku jedynie 0,15-0,2% pacjentów po operacji ToF (69,115-117). Przedstawione wartości procentowe, choć w porównaniu do cytowanych badań, wydają się być bardziej optymistyczne, nie powinny jednak zmniejszać czujności diagnostycznej w stosunku do tej młodej grupy chorych. Uznane znaczenie w określaniu ryzyka złośliwej arytmii komorowej i w konsekwencji NZS u analizowanych chorych ma badanie elektrofizjologiczne (69,116,118,119). Wartość rokownicza, a stąd i zasadność zastosowania tej metody diagnostycznej, istotnie wzrasta, gdy wykonywana jest w wyselekcjonowanej grupie pacjentów, dlatego tak bardzo istotne jest poszukiwanie nieinwazyjnych metod określania czynników ryzyka NZS (117). Ze względu jednak na przedstawiony niewielki roczny odsetek zdarzeń, poprawnie zaprojektowane badanie prospektywne w tej populacji trwać musi około dziesięciu lat i, jak dotąd, nie zostało opublikowane. Wiedza o czynnikach ryzyka NZS u, jak już wspomniano, niejednorodnej pod względem patofizjologicznym grupy chorych po operacji całkowitej ToF, opiera się więc na rejestrach i badaniach retrospektywnych. W żadnym z nich nie zanalizowano dotychczas znaczenia MTWA w tej grupie pacjentów.

W poddanej analizie badawczej populacji dorosłych pacjentów po operacji ToF 14,9% grupy prezentowało dodatni wynik badania MTWA, 11,5% wynik nieokreślony, a 73,6% - ujemny. Rozkład procentowy rezultatów wykonanego przeze mnie badania różnił się istotnie od uzyskanego w grupie kontrolnej, gdzie odsetek dodatnich wyników wynosił 2,3%, ujemnych 97,7%, a u żadnej z osób nie stwierdzono wyniku nieokreślonego. W nielicznych pracach, które zamieszczają takie dane, dodatnie MTWA u osób zdrowych obserwowane bywa równie rzadko, bo u 2,1%-5,0%, a wynik nieokreślony u 6%-16,7% (120,121). Grimm i wsp. (121) wyszczególnili dodatkowo podgrupę zdrowych osób, którzy nie przekroczyli 45 roku życia, czyli porównywalną wiekowo do badanej przeze mnie grupy kontrolnej, w której pozytywne MTWA występowało jedynie u 2% i taki sam był również odsetek osób z nieokreślonym wynikiem tego badania.

Częstość testu pozytywnego u analizowanych przeze mnie pacjentów jest porównywalna do uzyskanych w dwóch, jak dotychczas jedynych, dostępnych opublikowanych badaniach wykonanych u pacjentów po operacji ToF. Cheung i wsp. (106) donoszą o 14,2% dodatnich wyników MTWA spośród 49 dzieci po operacji tej wady serca, Alexander i wsp. (105) odnotowują odsetek zbliżony - 14,0% pozytywnych wyników tego testu, uzyskanych w grupie 50 dzieci z wws, spośród których 22 było obarczonych tą anomalią anatomiczną. Nie było możliwości porównania wyników nieokreślonych, które cytowani autorzy stwierdzili u 37% i 28% badanych, zawierały one bowiem również rezultaty nieokreślone wynikające z przyczyn technicznych, które w mojej pracy zostały wyłączone z analizy.

Odsetek wyników pozytywnych spektralnego MTWA w analizowanej grupie pacjentów po operacji ToF był natomiast niższy niż w publikowanych badaniach prospektywnych skupiających, będących w szóstej-siódmej dekadzie życia, pacjentów z zaawansowaną, tak niedokrwienną jak i nieniedokrwienną niewydolnością serca, w których jego wartość sięgała aż 27%-51% (73,75,76,108,109,122). Badani przeze mnie chorzy byli bowiem znacznie młodsi, większość z nich była w czwartej dekadzie życia i w istotnie lepszej kondycji klinicznej, zaledwie 11 z nich (12,6% analizowanej grupy) było w czynnościowej klasie NYHA>I.

Badania nad zjawiskiem spektralnego MTWA w ogólnej populacji kardiologicznej dowiodły, iż test ten ma bardzo duże, bo sięgające 95,0%-99,8%, znaczenie predykcyjne wykluczające wystąpienia złośliwej arytmii komorowej i NZS w ciągu jednego roku od jego wykonania (75,76,98,100-102,108). Opublikowano jednak również prace niepotwierdzające takiej zależności (109,123). W pionierskiej pracy dowodzącej znaczenia obecności zjawiska MTWA Rosenbaum i wsp. (98) wnioskowali jedynie na podstawie pozytywnych rezultatów badania. Współcześnie dominuje pogląd, iż w szacowaniu prawdopodobieństwa wystąpienia NZS znaczenie prognostyczne dodatnich jak i nieokreślonych (jedynie tych zależnych od pacjenta) wyników badania MTWA jest porównywalne. Poza nielicznymi (109), większość badaczy łączy je zatem w grupę tzw. rezultatów MTWA nieujemnych inaczej zwanych MTWA nieprawidłowymi (75,76,100,101,108) i taką właśnie podgrupę wyodrębniłam również w mojej pracy. Stanowiło ją 26,4% analizowanej populacji, podobnie więc jak w przypadku wyników pozytywnych, istotnie mniej niż w cytowanych badaniach pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca, gdzie nieprawidłowy wynik MTWA występował u 66%-71% z nich.

Jednym z założeń mojej pracy było określenie współistnienia zjawiska MTWA i obserwowanej u chorych po operacji ToF arytmii komorowej. W analizowanej populacji

złośliwa postać owej arytmii, jakim jest utrwalony częstoskurcz komorowy (sVT), obserwowany był rzadko, bo jedynie u trojga pacjentów, co stanowiło 3,4% grupy, a odsetek ten był porównywalny do opisywanych przez innych autorów. W obszernym wieloośrodkowym badaniu Gatzoulis i wsp. (47) stwierdzili tę formę zaburzeń rytmu u 4,2% spośród 793 badanych. Inni szacowali częstość sVT na 3,0%-9,0% (31,124-126). W badaniu Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC) (45) skupiającym 556 pacjentów w średnim wieku około 37 lat, złośliwą arytmie komorową zarejestrowano aż u 14,2% analizowanej grupy. W badaniu tym zaobserwowano jednak, iż częstość arytmii komorowej dramatycznie narastała po 45 roku życia pacjenta, a mediana wieku badanych przez mnie chorych wynosiła zaledwie 30 lat, co może tłumaczyć mniejszą częstość owej arytmii. Nieutrwalony częstoskurcz komorowy (nsVT) obserwowany był u 4 badanych przez mnie chorych (4,6% grupy), co stanowiło wartość nieco mniejszą od opisywanej przez innych autorów, wynoszącą 8,0%-14,9% (35,64,126,127). Według amerykańsko-europejskich wytycznych AHA/ACC/ESC z 2006r. (55) u chorych ze strukturalnie uszkodzonym sercem jako arytmie potencjalnie złośliwą, kwalifikuje się nsVT, jak również liczną ekstrasytolię komorową (VPB>10/h), i te postaci arytmii stwierdzane były u 17 (19,5%) spośród analizowanych pacjentów.

Przeprowadzona przez mnie analiza nie wykazała różnic w częstości występowania złośliwej arytmii komorowej (sVT) pomiędzy grupami różniącymi się obecnością lub też niewystępowaniem zjawiska MTWA. Co za tym idzie, ta forma arytmii nie miała też żadnego wpływu na prawdopodobieństwo zaistnienia nieprawidłowego MTWA. Potencjalnie złośliwe komorowe zaburzenia rytmu (nsVT) obserwowane były natomiast istotnie częściej u pacjentów z dodatnim zjawiskiem MTWA, poszerzenie analizy statystycznej o grupę chorych z nieokreślonym wynikiem MTWA zmniejszyło jednak siłę znamienności tej różnicy. U chorych cechujących się nieujemnym zjawiskiem MTWA częściej też obserwowano wszystkie analizowane rodzaje arytmii komorowej, lecz różnice te były na granicy istotności statystycznej. Obecność złośliwej, jak i potencjalnie złośliwej arytmii komorowej (często występowały one u tego samego pacjenta), zwiększała wprawdzie szansę nieprawidłowego MTWA, lecz analiza wieloczynnikowa wykazała, iż znaczenie to nie było istotniejsze niż innych branych pod uwagę czynników. Na podstawie powyższych danych nie można więc potwierdzić współistnienia arytmii komorowej i nieprawidłowego zjawiska MTWA w badanej populacji. Chociaż więc Khairy i wsp. (64) zaobserwowali, iż obecność nsVT jest czynnikiem ryzyka adekwatnych wyładowań ICD, co z pewnymi ograniczeniami może sugerować ryzyko NZS, to jednak większość autorów jest zdania, iż rezultat badania holterowskiego nie ma znaczenia w stratyfikacji ryzyka tych zdarzeń w badanej populacji (47,117,126,127). Może to

tłumaczyć niewspółistnienie nieprawidłowego MTWA, potencjalnego wskaźnika groźnej arytmii komorowej z ową arytmia u analizowanych chorych.

Poszukiwanie czynników ryzyka NZS nie ogranicza się jednak do monitorowania samej arytmii, udowodniono, iż istotne znaczenie prognostyczne ma wiele związanych z nią patofizjologicznie cech demograficznych i klinicznych, spośród których wybrane zostały przeze mnie zanalizowane w kontekście ich potencjalnego współistnienia ze zjawiskiem MTWA.

U badanych dorosłych pacjentów po operacji ToF dodatni wynik MTWA obserwowany był istotnie częściej u mężczyzn, płeć męska była też czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo zaistnienia tego zjawiska. Podobną zależność zaobserwowali Bloomfield i wsp. (101), nie potwierdzili jej natomiast inni autorzy (73,109). Moja obserwacja wykazująca potencjalny związek płci męskiej i powikłań arytmicznych nawiązuje do danych literaturowych. Wykonane przez Khairy'ego i wsp. (45) wielośrodkowe badanie populacji pacjentów po operacji ToF wykazało bowiem, iż w tej grupie chorych arytmia komorowa występuje częściej właśnie u mężczyzn. Istnieją doniesienia potwierdzające znaczenie płci męskiej w występowaniu groźnej arytmii komorowej i NZS w populacji dorosłych z wws (17,118,119), co zgodne jest też z ogólnymi obserwacjami populacyjnymi, z których wynika iż NZS, zwłaszcza te występujące u ludzi młodych, zdarzają się około dwukrotnie częściej u mężczyzn. Relacje te zmieniają się w wieku późniejszym, gdy w okresie menopauzalnym u kobiet zanika „ochronne” działanie estrogenów (55).

Chociaż, co oczywiste, wiek zwiększa prawdopodobieństwo arytmii (55), aktualny wiek badanych przeze mnie pacjentów nie różnił się pomiędzy grupami charakteryzującymi się odmiennymi wynikami testu MTWA. Rokowanie u osób z wws zależy bowiem głównie od stopnia zaawansowania anomalii anatomicznej serca. Pomędzy tymi podgrupami nie stwierdzono też różnic w wieku w czasie operacji jak i czasowej odległości od zabiegu. Większość autorów dowodzi wprawdzie, iż wczesna operacja całkowita ToF zapobiega groźnej arytmii komorowej i tym samym zmniejsza ryzyko NZS (28,45,46,53,70,125). Istnieją jednak prace niepotwierdzające takiej zależności (31,33,127).

Jak to wykazałam w moim badaniu, u pacjentów z dodatnim wynikiem MTWA, istotnie częściej wykonywano w przeszłości operację paliatywną, ponadto zabieg ten okazał się być też czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo dodatniego MTWA. Paliatywne, tętnicze połączenie systemowo-płucne powoduje bowiem przewlekłe obciążenie objętościowe i ciśnieniowe obu komór, jednocześnie nie zapobiegając konsekwencjom długotrwałej sinicy, co powoduje zwłóknienie i przebudowę miokardium, stwarzające substrat dla komorowych zaburzeń rytmu oraz upośledzenia wydolności serca (2,4,45,64). Znaczenie tego łańcucha

patofizjologicznego na częstość złośliwej arytmii komorowej zostało potwierdzone jedynie w części wieloletnich obserwacji (45,70,128), inne prace natomiast ich nie potwierdzają (31,33,47,63,127), co dowodzi złożoności konsekwencji patofizjologicznych tego zabiegu wykonywanego u dzieci z różnym stopniem zaawansowania wady. W patogenezie komorowych zaburzeń rytmu, w analizowanej populacji, uczestniczyć ma również rozległość zwłóknienia w bliźnie po wentrikulotomii prawostronnej, jak i powstałego w wyniku wykonanych reoperacji, sprzyjającego generowaniu arytmogennego krążenia re-entry (2,4). Znaczenie takiej zależności potwierdziła za pomocą badania z użyciem rezonansu magnetycznego Babu-Narajan i wsp. (28), a inni autorzy wnioski takie postawili po wieloletnich obserwacjach omawianych pacjentów (14,31,49). Przeprowadzona przeze mnie analiza nie wykazała jednak, by podgrupy charakteryzujące się odmiennymi rezultatami wyników testu MTWA, różniły się liczebnością wykonanych zabiegów kardiochirurgicznych, co może korespondować z obserwacją Gatzoulisa i wsp. (31), którzy nie potwierdzili zależności złośliwej arytmii komorowej od rodzaju zabiegów naprawczych wady.

Autorzy ci udowodnili natomiast, iż istotne przekraczające 180 ms wydłużenie czasu trwania zespołu QRS, stanowi w tej populacji istotny czynnik ryzyka owej arytmii. W cytowanej pracy (31) przedstawili założenia teorii mechanoelektrycznej, zasadzającej się na spostrzeżeniu, że 9 spośród 178 obserwowanych dorosłych pacjentów po operacji ToF prezentujących złośliwą arytmie komorową i tak znaczne poszerzenie zespołu komorowego w EKG miało też zaawansowaną rozstrzeń prawej komory, czego efektem jest wydłużenie czasu depolaryzacji i repolaryzacji miokardium, stwarzającego substrat dla komorowych zaburzeń rytmu. Późniejsza obszerna praca tego zespołu (793 pacjentów z 6 ośrodków klinicznych) (47) jak i doniesienia innych autorów (26,33,45,70,129), tezę tę potwierdzają, podkreślając również negatywne rokownicze znaczenie narastania czasu trwania zespołu QRS w trakcie obserwacji. Wielu badaczy nie opisuje jednak takich jednoznacznych zależności (67,68,130,131), czego przyczyna zostanie zanalizowana w dalszej części pracy. Szczegółowa analiza zjawisk pobudzenia elektrycznego miokardium w tej populacji wskazuje również na związane z arytmie negatywne znaczenie rokownicze wydłużenia odstępu QT (49,66) i skorygowanego co do częstości akcji serca - QTc (49), dyspersji depolaryzacji-repolaryzacji - QTd (66,126) oraz obrazującego głównie repolaryzację odstępu JT (66), JTc (49) i JTd (66,126). Badania te, oparte na precyzyjnych pomiarach zapisów elektrokardiograficznych obarczone są jednak zawsze pewnym błędem metody, w efekcie istnieją też prace nie potwierdzające takich zależności (28,67,129,132).

Czas trwanie zespołu QRS oraz wszystkich pozostałych analizowanych parametrów elektrokardiograficznych u badanych przeze mnie pacjentów po operacji ToF był istotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej. Porównanie pomiędzy badanymi podgrupami pacjentów

charakteryzujących się zjawiskiem MTWA wykazało natomiast istotną różnicę jedynie w zakresie parametru odzwierciedlającego dyspersję depolaryzacji-repolaryzacji QTd. Parametr ten okazał się być też czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo nieprawidłowego MTWA. Współistnienie obu tych zjawisk elektrokardiograficznych może więc poszerzyć możliwości stratyfikacji ryzyka NZS. Według Gatzoulisa i wsp. (66) $QTd > 75\text{ms}$ jest bowiem, w analizowanej populacji, niezależnym czynnikiem rokowniczym złośliwej arytmii komorowej.

Zaburzenie równowagi pomiędzy układem współczulnym a przywspółczulnym znajduje swoje odzwierciedlenie w parametrach zmienności rytmu zatokowego (HRV) (94). Opublikowano badania dowodzące, iż ich wartości u chorych po operacji ToF są skrócone i wskazują na wzrost ryzyka arytmii komorowej (67,68,133). Porównanie parametrów HRV pomiędzy badanymi przez mnie pacjentami a grupą kontrolną wykazało skrócenie jedynie SDANN, wskazując na dominację współczulną, a wynik ten jest zbliżony do rezultatów innych badań wykonanych w naszym ośrodku (132,134). Porównanie parametrów zmienności rytmu zatokowego w podgrupach chorych charakteryzujących się odmiennym rezultatem badania MTWA nie potwierdziło jednak istotnych różnic w zakresie żadnego z nich. Fakt ten może wynikać z braku różnic w napięciu układu autonomicznego, lecz pewne znaczenie może mieć też wykonanie operacji kardiochirurgicznej powodującej częściowe uszkodzenie owego unerwienia serca (135).

Zasadniczą przyczyną arytmii komorowej u dorosłych chorych po operacji ToF jest jednak, jak o tym pisze wielu autorów, niedomykalność płucna (19-26,61,136). Nie budzą więc zaskoczenia wyniki mojego badania, w którym wykazałam iż powikłanie to występowało istotnie częściej wśród chorych z nieprawidłowym MTWA. W tej samej podgrupie obserwowano też bardziej zaawansowaną rozstrzeń prawej komory, zjawisko będące konsekwencją owej niedomykalności a w sposób przyczynowy związane też z upośledzeniem wydolności serca w tej grupie chorych. Niedomykalność płucna, jak i powiększenie prawej komory, okazały się ponadto czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo nieprawidłowego MTWA w badanej populacji. Przedstawione dane wskazują na fakt, iż nieprawidłowe MTWA współistnieje z zasadniczymi dla arytmogenezy powikłaniami klinicznymi charakteryzującymi pacjentów po operacji całkowitej ToF.

W początkowym okresie rozwoju kardiochirurgii dziecięcej trud operatorów skoncentrowany był na jak najskuteczniejszym zmniejszeniu zwężenia drogi odpływu prawej komory, co okazało się działaniem niezasadnym. W niedługim jednak czasie stwierdzono bowiem, że będąca efektem takiego postępowania chirurgicznego niedomykalność płucna powoduje znacznie groźniejsze powikłania kliniczne pod postacią arytmii, upośledzenia

wydolności fizycznej i w konsekwencji wzrostu śmiertelności. Czynnikiem zwiększającym ową niedomykalność jest stosowanie łąty przezpierścieniowej, poszerzającej drogę odpływu prawej komory (w mojej pracy częstość jej użycia we wszystkich porównywanych podgrupach była zbliżona) (3,4,32,47).

Analiza patofizjologii prawej komory wymaga znajomości jej budowy i funkcji. Kształtem przypomina stożek, jak „rogał” otaczający komorę lewą. W miokardium prawej komory dominują włókna podłużne, a wszystko to powoduje, iż skurcz tej jamy serca, od drogi napływu do infundibulum, porównywany jest do ruchu perystaltycznego (27). Z tego powodu ocena tej jamy serca, za pomocą klasycznej echokardiografii dwuwymiarowej, nie jest precyzyjna (111). W badaniach pacjentów po operacji ToF coraz szersze zastosowanie znajdują więc zaawansowane tkankowe techniki echokardiograficzne, „złotym standardem” jest jednak ocena za pomocą rezonansu magnetycznego (16,28-30,32,34,137). Ze względu na koszt i mniejszą jeszcze dostępność tej metody diagnostycznej większość współczesnych badań niedomykalności płucnej w analizowanej populacji opiera się jednak, podobnie jak w mojej pracy, na badaniu echokardiograficznym. Spośród znanych mi metod opartych na analizie dopplerowskiej relacji pomiędzy szerokością fali zwrotnej do czasu jej deceleracji, okresu półtrwania oraz przepływu zwrotnego w tętnicy płucnej (138), wybrałam tę, opracowaną przez Li i wsp. (112), opartą na relacjach czasowych przepływu owej fali zwrotnej w okresie diastole. Niedoskonałości metodologiczne mogą więc wpływać na wnioskowanie patofizjologiczne w omawianej grupie chorych. Z tego też zapewne powodu w literaturze dostępne są prace niepotwierdzające znaczenia niedomykalności płucnej w procesie wyzwalania groźnej arytmii komorowej a w konsekwencji NZS (112,131), większość badaczy taką zależność jednak potwierdza (21,24-26,124,139,140). U chorych po operacji ToF niedomykalność płucna jest według Gatzoulisa i wsp. (47) niezależnym czynnikiem ryzyka arytmii komorowej. Khairy i wsp. (64) dowodzą, iż jej obecność zwiększa częstość adekwatnych wyładowań ICD, a Marie i wsp. (141) potwierdzają znaczenie niedomykalności płucnej przy skuteczności indukowania monomorficznego częstoskurczu komorowego w czasie badania elektrofizjologicznego. W efekcie powodowanego niedomykalnością obciążenia objętościowego powiększa się bowiem prawa komora, co wtórnie powoduje niedomykalność trójdzielną, potęgującą owo obciążenie, dalsze powiększenie prawej komory, zwiększenie napięcia ścian i w końcu jej niehomogenność elektryczną uczestniczącą w procesie arytmogenezy (1,3,125,126,131). Takie zaawansowanie zmian hemodynamicznych nie występuje u nielicznych chorych z tzw. restrykcyjną, działającą jak sztywny konduit, prawą komorą (31). U pozostałych, narastająca z czasem rozstrzeń prawej komory, nakazuje rozpatrzenie wymiany zastawki płucnej, problemem nierozwiązanym jest natomiast moment takiej interwencji. Ważne jest bowiem,

by nastąpiła ona jeszcze przed nieodwracalnym uszkodzeniem tej komory serca. Według Therrien i wsp. (22) zabieg ten ma szansę przynieść pozytywne rezultaty, gdy objętość końcoworozkurczowa prawej komory $<170\text{ml/m}^2$, Oosterchof i wsp. (25) wyznaczają tę granicę na $<160\text{ml/m}^2$. Wprawdzie nie wszyscy badacze donoszą o zmniejszeniu tej jamy serca w okresie pooperacyjnym (139), to jednak obszerna metaanaliza przeprowadzona przez Cheung i wsp. (21) oparta na 15 badaniach skupiających 595 pacjentów wykazała, iż wykonanie tego zabiegu powoduje zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej jak i końcowoskurczowej prawej komory. Na efekt ten wpływa dodatkowo poszerzenie działań chirurgicznych, polegających na wycięciu aneurysmatycznej części infundibulum, lecz ich znaczenie jest jednak niejednoznaczne. Część badaczy dowodzi, iż resekcja tej części drogi odpływu powoduje istotne zmniejszenie wielkości prawej komory oraz częstości niedomykalności płucnej w dalszej obserwacji (25), inni natomiast takiej zależności nie obserwują (142). Wykonanie infundibulektomii lub plikacji części aneurysmatycznej wpływa też na obserwowaną po operacji dynamikę zmian czasu trwania zespołu QRS. Uszkodzenie biegnących w tych okolicach włókien bodźcoprzewodzących zmniejszać może bowiem spodziewane jego skrócenie (20,24,26). Odmianą koncepcję prezentują Uebing i wsp. (143). Powołując się na badania elektrofizjologiczne, które potwierdziły, iż złośliwa arytmia komorowa ma swoje źródło w zwłókniałych szlakach bodźcoprzewodzących drogi odpływu prawej komory, twierdzą, że skrócenie czasu komorowego pobudzenia elektrycznego jest bezpośrednim efektem resekcji tej części infundibulum dokonywanej zazwyczaj w czasie wymiany niedomykalnej zastawki płucnej. Najistotniejszy spadek częstości arytmii komorowej obserwowany jest jednak, gdy w czasie tej operacji wykonuje się dodatkowo badanie elektrofizjologiczne i, jeśli jest wskazany, zabieg ablacji (24). Należy więc przyjąć, iż nie tylko efekt hemodynamiczny zabiegu wymiany zastawki płucnej, lecz również rozległość i sposób jego wykonania, ma wpływ na dalsze rokowanie. Dowodem tego jest opisywany przez niektórych badaczy brak redukcji częstości złośliwej arytmii komorowej i NZS, pomimo uzyskania poprawy w zakresie parametrów prawokomorowych (20,26). Ghai i wsp. (33) dowodzą ponadto, że w patogenezie tych fatalnych zjawisk klinicznych uczestniczy również komora lewa, zaobserwowali oni bowiem, iż upośledzenie jej funkcji skurczowej jest niezależnym czynnikiem ryzyka NZS. Autorzy ci są zdania, iż pierwotna przyczyna złośliwej arytmii, jak to wynika z przytaczanych badań, leży po stronie prawej, ale jej efekt kliniczny zależny jest również od hemodynamiki lewokomorowej. Koncepcja ta znajduje swoje potwierdzenie także w innych analizach (35,131,144), najdobitniej jednak w obszernym badaniu AARCC (45), w którym dowiedziono, iż niezależnym czynnikiem ryzyka złośliwej arytmii komorowej jest upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory. Dowodem na taki łańcuch patofizjologiczny jest praca Khairy'ego i wsp. (64), którzy

zaobserwowali zależność częstości adekwatnych wyładowań ICD od wzrostu końcoworozkurczowego ciśnienia w lewej komorze przekraczającego 12 mmHg.

Wykonane przeze mnie porównanie wielkości końcoworozkurczowej jak i funkcji lewej komory pomiędzy badanymi pacjentami a grupą kontrolną nie wykazało istotnych różnic. Wprawdzie w literaturze dostępne są prace prezentujące odmienne rezultaty (32,35,145), to jednak te uzyskane w niniejszej pracy są zgodne tak z wynikami innych autorów (26,28,137), jak i z badaniami wykonanymi w poprzednich latach w naszym ośrodku (36,41). Przeprowadzona analiza nie wykazała też różnic w zakresie parametrów dotyczących lewej komory pomiędzy podgrupami chorych charakteryzującymi się odmiennymi rezultatami badania MTWA. Grupy te nie różniły się ponadto częstością związanego z jej anatomią rezydualnego ubytku międzykomorowego, co zgodne jest z obserwacją Lucrona i wsp. (70) nieświadczających zależności występowania tego powikłania na częstość złośliwej arytmii komorowej.

Niniejsza praca potwierdziła natomiast, iż u badanych pacjentów po operacji ToF istotnie upośledzona jest wydolność wysiłkowa, co wykazano za pomocą badania spiroergometrycznego jak i oceny stężenia BNP w surowicy krwi, a obserwacja ta jest zgodna z wieloma innymi pracami (41-43,146,147).

Patogeneza niewydolności serca w tej grupie chorych, podobnie jak w całej populacji dorosłych z wws, jest złożona (82). Istotne znaczenie ma, jak to już zasygnalizowano, zaburzenie funkcji komór wynikające ze zwłóknienia miokardium w efekcie przedoperacyjnej sinicy, nieadekwatnej protekcji śródoperacyjnej czy nieprawidłowego ukrwienia wieńcowego. Nie bez znaczenia jest przewlekłe obciążenie objętościowe, powodowane, jak wspomniano, niedomykalnością płucną oraz trójdzielną. W jej efekcie dochodzi również do lewostronnego uwypuklenia przegrody międzykomorowej upośledzającego napływ do lewej komory. Ponadto, z powodu restrykcyjnej dysfunkcji płuc, upośledzona jest wymiana tlenowa (40,43,148). Wreszcie, zaburzenia hemodynamiczne powodują reakcję neurohormonalną pod postacią wzrostu katecholaminemii, reninemii, hiponatremii jak i stężenia hormonów natriuretycznych (79-81). Złożoność patofizjologii niewydolności serca u chorych po operacji ToF została dowiedziona przez Kippsa i wsp. (147), którzy stwierdzili brak jakichkolwiek zależności pomiędzy pogarszającymi się, z czasem obserwacji, parametrami spiroergometrycznymi a wszystkimi, analizowanymi również w niniejszej pracy, charakteryzującymi ich cechami demograficznymi i klinicznymi. Upośledzenie wydolności serca ma jednak niezaprzeczalnie negatywne znaczenie rokownicze. Wykonana przez Dillera i wsp. (83) analiza wykazała, iż stopień zaawansowania niewydolności serca u pacjentów z wws zwiększa ryzyko ich hospitalizacji i śmiertelności, w tym, stwierdzanej

u 8% badanej grupy, śmiertelności nagłej. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami cytowanych już obszernych prac przeprowadzonych w populacji pacjentów z niedokrwieną oraz nieniedokrwieną niewydolnością serca, u których ryzyko NZS jest wysokie (73,74,76,79,91).

Wykonane przeze mnie badanie wykazało, iż pacjenci po operacji ToF, u których stwierdzono nieprawidłowe zjawisko MTWA, nie różnili się stopniem subiektywnej skali NYHA od chorych z ujemnym wynikiem tego badania. Większość, bo aż 76 (87,4%) spośród analizowanych przeze mnie pacjentów, była w pierwszej klasie wg NYHA. Do tak dobrej oceny wydolności fizycznej dorosłych z wws należy jednak podchodzić z pewną ostrożnością, chorzy ci bowiem obarczeni chorobą serca od urodzenia akceptują istniejący stan, zazwyczaj nie spostrzegając jego upośledzenia (43,82,148). Wprawdzie opublikowano badania dokumentujące znaczenie prognostyczne skali NYHA dla NZS w szerokiej populacji dorosłych z wws (83,149), to w grupie pacjentów po operacji ToF relacje pomiędzy stopniem wydolności serca, ocenionym w skali NYHA, a arytmia komorową nie są jednoznaczne (28,131), co zapewne wiązać należy z mniejszą liczebnością pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca w tej grupie chorych.

Niniejsza praca wykazała również brak istotnych różnic w stężeniu BNP w surowicy krwi pomiędzy pacjentami charakteryzującymi się odmiennymi rezultatami badania MTWA, co może być związane z typowym dla tego parametru biochemicznego bardzo dużym rozrzutem oznaczanych wartości, uniemożliwiającym wnioskowanie statystyczne przy mniejszych liczebnie grupach. Wykonana przez Scotta i wsp. (89) obszerna metaanaliza (3543 pacjentów) wykazała bowiem, iż hormon ten ma negatywne znaczenie rokownicze nie tylko na zaawansowanie niewydolności serca, ale i na częstość złośliwej arytmii komorowej.

Chorzy z nieprawidłowym MTWA charakteryzowali się natomiast, mniejszą od pozostałych, podstawową konsumpcją tlenu - VO_2 i $VO_2\%$ i jednocześnie podwyższonym wskaźnikiem wentylacji do perfuzji (VE/VCO_2 slope). Ponadto te parametry spiroergometryczne zwiększały prawdopodobieństwo zaistnienia nieprawidłowego MTWA w analizowanej populacji. Zależności te są zbieżne z wynikami badania Tsai i wsp. (119), którzy dowiedli znaczenia predykcyjnego upośledzonej konsumpcji tlenu na występowanie złośliwej arytmii komorowej w wws.

Chociaż więc wyniki przeprowadzonego przeze mnie badania nie udokumentowały bezpośredniej zależności nieprawidłowego MTWA ze złośliwą arytmia komorową, to jednak u analizowanych chorych po operacji ToF, wykazały ścisły związek tego parametru z niewydolnością serca, relacji o uznanej wartości prognostycznej dla arytmii komorowej i w konsekwencji NZS w pozostałej populacji kardiologicznej (73,74,76,79,91). Rezultaty

niniejszej pracy wykazały też związek nieprawidłowego MTWA ze zjawiskami hemodynamicznymi, mogącymi prowadzić do upośledzenia wydolności serca, jakimi są niedomykalność płucna, powiększenie prawej komory, jak i wykonanie operacji paliatywnej w przeszłości oraz ze związaną z niewydolnością serca dyssynchronią rozprzestrzeniania się impulsów elektrycznych w miokardium (QTd). Powyższe fakty sugerują zasadność zastosowania badania MTWA jako nieinwazyjnej metody oceny ryzyka złośliwej arytmii komorowej i nagłego zgonu sercowego u dorosłych po operacji ToF. Ze względu jednak na małą liczebność i różnorodność patofizjologiczną tej grupy chorych oraz jej relatywnie młody wiek potwierdzenie znaczenia rokowniczego tego parametru wymaga dalszej obserwacji.

6. WNIOSKI

U dorosłych pacjentów po operacji tetralogii Fallota nieprawidłowe MTWA występuje częściej niż w populacji zdrowej.

Obecność nieprawidłowego MTWA nie jest wprawdzie związana z występowaniem złośliwej arytmii komorowej, lecz szansa jego pojawienia się wzrasta u chorych, u których stwierdzone są zjawiska kliniczne, mogące sprzyjać letalnej arytmii, jakimi są niewydolność serca oraz, wiodące do niej, niedomykalność płucna, powiększenie prawej komory i wykonanie operacji paliatywnej w przeszłości. Prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowego MTWA jest też większe u mężczyzn.

Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T może mieć więc potencjalne znaczenie w określeniu ryzyka nagłego zgonu sercowego u dorosłych pacjentów po operacji tetralogii Fallota, potwierdzenie tej tezy wymaga jednak dalszej obserwacji.

7. STRESZCZENIE

Wstęp: Tetralogia Fallota (ToF) stanowi 10% wad wrodzonych serca (wws) i jest najczęstszą siniczą wws spotykaną u dorosłych. U podłoża jej powstania leży nieprawidłowy rozwój przegrody stożka prawej komory powodujący powstanie ubytku międzykomorowego typu malalignment, zawężenie drogi odpływu prawej komory, a w konsekwencji jej przerost oraz dekstrapozycję aorty. Fakt rozpoznania ToF jest już jednoznacznym wskazaniem do wykonania zabiegu operacyjnego lub interwencyjnego. Zabieg operacyjny nie jest jednak nigdy całkowitym wyleczeniem, a chorzy często prezentują jego późne powikłania jak i pozostałości wady, z których najistotniejsza jest niedomykalność płucna prowadząca do rozstrzeni prawej komory i upośledzenia jej funkcji, a w konsekwencji do powstania substratu dla arytmogenezy. Pośród wws to właśnie w ToF najwcześniej zaobserwowano i opisano nagły zgon sercowy. Znane są już wskazania do prewencji wtórnej tego dramatycznego wydarzenia, natomiast ciągle poszukiwane są nieinwazyjne czynniki ryzyka nagłego zgonu sercowego, które umożliwią jego pierwotną profilaktykę. Pośród licznych sugerowanych czynników ryzyka złośliwej arytmii komorowej i w konsekwencji nagłego zgonu sercowego istotne znaczenie mają niedomykalność płucna, upośledzenie funkcji lewej komory, ocena wydolności wysiłkowej w skali NYHA, parametry depolaryzacji i repolaryzacji ocenione w badaniu EKG (QRS, QT, QTc, QTd, JT, JTc, JTd), analiza zmienności rytmu zatokowego w holterowskim badaniu EKG oraz całodobowego zapisu elektrokardiograficznego. Jednym z nowych i coraz częściej stosowanych badań w ocenie zagrożenia nagłą śmiercią sercową pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną i nieniedokrwienną jest analiza spektralna mikrowoltowej naprzemienności załamka T (MTWA). Obecność tego zjawiska elektrokardiograficznego cechuje niestabilne elektrycznie miokardium będące substratem dla arytmii komorowej w mechanizmie reentry. Nie opublikowano jak dotąd prac dotyczących znaczenia zjawiska spektralnego MTWA u dorosłych chorych po operacji tetralogii Fallota.

Celem pracy jest określenie częstości występowania spektralnego MTWA u dorosłych pacjentów po operacji tetralogii Fallota oraz ocena współistnienia tego zjawiska ze złośliwą i potencjalnie złośliwą arytmia komorową, jak i z innymi zjawiskami demograficznymi oraz klinicznymi, które są prawdopodobnymi czynnikami ryzyka złośliwej arytmii komorowej i nagłego zgonu sercowego w badanej populacji.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 102 pacjentów (46 mężczyzn) w wieku 18-62 lat. Na podstawie dostępnej dokumentacji ustalono czas i metody przeprowadzonych zabiegów. Wszystkim pacjentom wykonano badanie echokardiograficzne, spoczynkowe badanie EKG, test spiroergometryczny, zanalizowano zmienność rytmu zatokowego i całodobowe monitorowanie EKG, a także oceniono stopień wydolności fizycznej w skali

NYHA oraz oznaczono stężenie BNP. Każda osoba włączona do badania została poddana analizie spektralnej mikrowoltowej naprzemienności załamka T w trakcie stopniowanego obciążenia wysiłkiem na bieżni ruchomej. Wyniki klasyfikowano jako pozytywne [MTWA(+)], nieokreślone, ujemne [MTWA(-)] i nieujemne [MTWA(non-)] (obejmujące dodatnie i nieokreślone z przyczyn zależnych od pacjenta [MTWA(ind)]). Rezultaty nieokreślone z powodu zakłóceń technicznych [MTWA(zakłócenia)] wyłączono z dalszej analizy. Grupę kontrolną stanowiło 45 zdrowych osób (23 mężczyzn) w wieku 18-65 lat.

Wyniki: MTWA(+) uzyskało 13 (14,9%) badanych, MTWA(ind) 10 (11,5%) chorych, MTWA(-) 64 (73,6%) pacjentów. Częstość MTWA(+) w grupie badanej była istotnie większa niż w grupie kontrolnej (1 (2,3%), $p=0,03$). Liczba mężczyzn w grupie MTWA(+) była istotnie większa niż w MTWA(-) (84,6% vs 40,6%, $p=0,005$). Porównanie liczebności mężczyzn pomiędzy podgrupami MTWA(non-) i MTWA(-) pozostało na granicy istotności statystycznej ($p=0,05$). Pacjenci MTWA(+) mieli częściej, choć na granicy istotności statystycznej, wykonywany zabieg paliatywny ($p=0,05$). Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania utrwalonego częstoskurczu komorowego (sVT) pomiędzy analizowanymi podgrupami. Nieutrwalony częstoskurcz komorowy (nsVT) występował istotnie częściej w podgrupie chorych MTWA(+) niż MTWA(-) (23,1% vs 1,6%, $p=0,01$), natomiast różnica pomiędzy MTWA(non-) a MTWA(-) była na granicy istotności statystycznej (13,0% vs 1,6%, $p=0,05$). Wymiar końcoworozkurczowy prawej komory (RVEDD) u pacjentów MTWA(+) i MTWA(non-) był istotnie większy niż u MTWA(-) odpowiednio [42mm (min-max 33-61) vs 37mm (min-max 30-53), $p=0,009$ oraz 41mm (min-max 32-61) vs 37mm (min-max 30-53), $p=0,005$]. Niedomykalność płucna (PR) występowała znamienne częściej w grupie MTWA(+) i MTWA(non-) niż u pacjentów MTWA(-) odpowiednio (69,2% vs 39,1%, $p=0,045$ oraz 69,6% vs 39,1%, $p=0,015$). W badaniu EKG jedynie dyspersja QTd istotnie różniła grupy MTWA(+) i MTWA(non-) od pacjentów MTWA(-) odpowiednio [80ms (min-max 45-100) vs 50ms (min-max 20-100), $p=0,004$ oraz 60ms (min-max 30-100) vs 50ms (min-max 20-100), $p=0,04$]. Parametry zmienności rytmu zatokowego i poziom BNP nie różniły się pomiędzy podgrupami. W badaniu spiroergometrycznym szczytowe pochłanianie tlenu [VO_2 (ml/kg/min)] u pacjentów MTWA(-) było istotnie większe niż w grupie MTWA(non-) [26,9ml/kg/min (min-max 14,1-45) vs 23,6ml/kg/min (min-max 16,5-38,1), $p=0,01$], również procentowa wartość szczytowego pochłaniania tlenu [$VO_2\%$ (l/min)] była znamienne większa u pacjentów MTWA(-) w porównaniu do grup MTWA(+) i MTWA(non-) odpowiednio [66,0% (min-max 37,0-119,0) vs 59,5% (min-max 42,0-78,0), $p=0,03$ oraz 66,0% (min-max 37,0-119,0) vs 60,0% (min-max 42,0-78,0), $p=0,04$]. Na granicy istotności statystycznej była różnica wartości VE/VCO₂ slope pomiędzy podgrupami MTWA(non-) i MTWA(-) ($p=0,05$). Jednoczynnikowa regresja logistyczna wykazała iż płeć męska jest czynnikiem najbardziej

zwiększającym prawdopodobieństwo pojawienia się MTWA(+) (OR=8,04), szansę tą zwiększają także chirurgiczne leczenie paliatywne wady (OR=3,5), powiększenie RVEDD (OR=1,14), wydłużenie QTd (OR=1,05). Wielowymiarowy model regresji logistycznej potwierdził znaczenie płci męskiej (OR=10,5) i wydłużenia QTd (OR=1,06) na szansę wystąpienia MTWA(+). Analiza jednoczynnikowej regresji logistycznej wykazała, że prawdopodobieństwo MTWA(non-) najbardziej wzrasta wraz z obecnością istotnej PR (OR=3,57). Obecność złośliwej i potencjalnie złośliwej arytmii komorowej (VPB>10/h / nsVT / sVT) (OR=3,26), powiększenie RVEDD (OR=1,11), wzrost VE/VCO₂ slope (OR=1,08) i wydłużenie QTd (OR=1,03) oraz spadek wartości szczytowego pochłaniania tlenu (VO₂ ml/kg/min) (OR=0,91) również istotnie zwiększają szansę wystąpienia nieprawidłowego badania MTWA.

Wnioski: U dorosłych pacjentów po operacji tetralogii Fallota nieprawidłowe MTWA występuje częściej niż w populacji zdrowej. Obecność nieprawidłowego MTWA nie jest wprawdzie związana z występowaniem złośliwej arytmii komorowej, lecz szansa jego pojawienia się wzrasta u chorych, u których stwierdzone są zjawiska kliniczne, mogące sprzyjać letalnej arytmii, jakimi są niewydolność serca oraz, wiodące do niej, niedomykalność płucna, powiększenie prawej komory i wykonanie operacji paliatywnej w przeszłości. Prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowego MTWA jest też większe u mężczyzn. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T może mieć więc potencjalne znaczenie w określeniu ryzyka nagłego zgonu sercowego u dorosłych pacjentów po operacji tetralogii Fallota, potwierdzenie tej tezy wymaga jednak dalszej obserwacji.

ABSTRACT

Background: Tetralogy of Fallot (ToF) accounts for up to 10% of congenital heart defects (CHD) and is the most common cyanotic CHD in adults. Faulty development of right ventricle outlet septum results in malalignment ventricular septal defect, right ventricle outflow tract obstruction leading to right ventricle hypertrophy and aorta dextraposition. The diagnosis of ToF itself is an unarguable indication for surgical or interventional treatment. However, reparative surgery never leads to a complete cure, patients often present its late sequelae and anatomical residua, of which pulmonary regurgitation resulting in right ventricle dilation, deterioration of its function and arrhythmogenic substrate formation is the most important. Out of all CHD sudden cardiac death was first observed and described in ToF. Indications for secondary prevention of this dramatic event are already known, however noninvasive markers for primary prevention of sudden cardiac death are continuously being investigated. Among numerous suggested factors of malignant ventricular arrhythmia and sudden cardiac death of great importance are pulmonary regurgitation, deterioration of left ventricle function, exercise intolerance according to NYHA functional class, depolarisation and repolarisation parameters evaluated in ECG (QRS, QT, QTc, QTd, JT, JTc, JTd), heart rate variability and 24-hour Holter monitoring. Spectral analysis of microvolt T-wave alternans (MTWA) emerges as a new and increasingly used tool for sudden cardiac death risk stratification in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Presence of this electrocardiographic phenomenon features electrically instable myocardium vulnerable to ventricular arrhythmia on basis of reentry mechanism. To our knowledge no articles have been published on the role of spectral MTWA phenomenon in adults after ToF repair so far.

The aim of this study is to evaluate the incidence of spectral MTWA in adults after ToF repair and to determinate its association with malignant and potentially malignant ventricular arrhythmia and other demographical and clinical factors which are potential risk factors of malignant ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in studied population.

Material and methods: Studied group included 102 patients (46 men) aged 18-62 years. Time and type of performed surgeries were obtained from medical records. All patients underwent echocardiographic examination, resting 12-lead ECG, cardiopulmonary exercise test, heart rate variability analysis, 24-hour Holter monitoring, assessment of NYHA functional class and BNP level. Every patient was submitted to spectral microvolt T-wave analysis during graded treadmill exercise test. The results were classified as positive [MTWA(+)], indeterminate, negative [MTWA(-)] and nonnegative [MTWA(non-)] (containing positive and indeterminate caused by patient factors [MTWA(ind)]). Indeterminate results

caused by technical factors [MTWA(noise)] were excluded from further analysis. Control group included 45 healthy volunteers (23 men) aged 18-65 years.

Results: MTWA was positive in 13 (14,9%) patients, indeterminate in 10 (11,5%) and negative in 64 (73,6%). Incidence of MTWA(+) was significantly higher in analysed group than in controls (1 (2,3%), $p=0,03$). Male gender dominated in MTWA(+) group in comparison to MTWA(-) patients (84,6% vs 40,6%, $p=0,005$). The number of males in MTWA(non-) cohort compared to MTWA(-) subgroup reached borderline of statistical significance ($p=0,05$). Palliative surgery was more often performed in MTWA(+) patients, although the comparison reached borderline of statistical significance ($p=0,05$). No difference in sustained ventricular tachycardia (sVT) incidence between analysed subgroups was found. Nonsustained ventricular tachycardia (nsVT) occurred statistically more often in MTWA(+) than in MTWA(-) patients (23,1% vs 1,6%, $p=0,01$), however the difference between MTWA(non-) and MTWA(-) subgroups reached borderline of statistical significance (13,0% vs 1,6%, $p=0,05$). Right ventricle enddiastolic diameters (RVEDD) were significantly higher in MTWA(+) and MTWA(non-) cohorts compared to MTWA(-) patients [42mm (min-max 33-61) vs 37mm (min-max 30-53), $p=0,009$ and 41mm (min-max 32-61) vs 37mm (min-max 30-53), $p=0,005$, respectively]. Pulmonary regurgitation (PR) was present statistically more often in MTWA(+) and MTWA(non-) patients than in MTWA(-) subgroup (69,2% vs 39,1%, $p=0,045$ and 69,6% vs 39,1%, $p=0,015$, respectively). In 12-lead ECG the only variable that statistically differed MTWA(+) and MTWA(non-) cohorts from MTWA(-) subgroup was QT dispersion (QTd) [80ms (min-max 45-100) vs 50ms (min-max 20-100), $p=0,004$ and 60ms (min-max 30-100) vs 50ms (min-max 20-100), $p=0,04$, respectively]. Heart rate variability parameters and BNP level did not differ between analysed subgroups. Peak oxygen consumption [VO_2 (ml/kg/min)] values obtained in cardiopulmonary exercise test were significantly higher in MTWA(-) patients than in MTWA(non-) patients [26,9ml/kg/min (min-max 14,1-45) vs 23,6ml/kg/min (min-max 16,5-38,1), $p=0,01$, respectively], also percentage of predicted peak oxygen consumption [$VO_2\%$ (l/min)] was statistically higher in MTWA(-) than in MTWA(+) and MTWA(non-) subgroups [66,0% (min-max 37,0-119,0) vs 59,5% (min-max 42,0-78,0), $p=0,03$ and 66,0% (min-max 37,0-119,0) vs 60,0% (min-max 42,0-78,0), $p=0,04$, respectively]. The difference of VE/ VCO_2 slope values between MTWA(non-) and MTWA(-) reached borderline of statistical significance ($p=0,05$). Univariate logistic regression indicated male gender to be the most powerful factor increasing probability of MTWA(+) (OR=8,04), also palliative surgery in the past (OR=3,5), right ventricle enddiastolic diameter enlargement (OR=1,14) and prolongation of QT dispersion (OR=1,05) proved statistically substantial. On multivariate logistic regression male gender (OR=10,5) and prolongation of QT dispersion (OR=1,06) demonstrated statistically significant in probability of MTWA(+)

occurrence. Univariate logistic regression proved the strongest association between significant pulmonary regurgitation and incidence of MTWA(non-) (OR=3,57). Other factors increasing chance of MTWA(non-) occurrence were presence of malignant and potentially malignant arrhythmia (VPB>10/h / nsVT / sVT) (OR=3,26), right ventricle enddiastolic enlargement (OR=1,11), rise in VE/VCO₂ slope values (OR=1,08), prolongation of QT dispersion (OR=1,03) and decrease in peak oxygen consumption values [VO₂ (ml/kg/min)] (OR=0,91).

Conclusions: In adults after tetralogy of Fallot repair abnormal MTWA occurs more often than in healthy population. Presence of abnormal MTWA is not associated with incidence of malignant ventricular arrhythmia, however its probability rises with potential risk factors of lethal ventricular arrhythmia including pulmonary regurgitation, right ventricle enlargement, performing palliative surgery in the past and resulting heart failure. Incidence of abnormal MTWA is higher in men. Microvolt T-wave alternans may have potential significance in sudden cardiac death risk stratification in adults after tetralogy of Fallot repair, however it needs further observation.

8. PIŚMIENICTWO

1. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet*. 2009;374:1462-71.
2. Perloff JK, Child JS, Aboulhosn JA. *Congenital Heart Disease in Adults*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 2008.
3. Huehnergath KV, Gurvitz M, Stout KK, Otto CM. Repaired tetralogy of Fallot in the adult: monitoring and management. *Heart*. 2008;94:1663-1669.
4. Shinebourne EA, Babu-Narayan SV, Carvalho JS. Tetralogy of fallot: from fetus to adult. *Heart*. 2006;92:1353-1359.
5. Gioli-Pereira L, Pereira AC, Bergara D, Mesquita S, Lopes AA, Krieger JE. Frequency of 22q11.2 microdeletion in sporadic non-syndromic tetralogy of Fallot cases. *Int J Cardiol*. 2008;126:374-378.
6. Kalra N, Klewer SE, Raasch H, Sorrell VL. Update on tetralogy of Fallot for the adult cardiologist including a brief historic and surgical perspective. *Congenital Heart Dis*. 2010;5:208-219.
7. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. *Cardiac Surgery*. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone Inc. 1993.
8. Bertranou EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, Turner ME, Kirklin JW. Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 1978;42:458-466.
9. Skalski J, Religa Z. *Kardiochirurgia dziecięca*. Katowice, „Śląsk” Wydawnictwo Naukowe. 2003.
10. Castaneda A, Jonas R, Mayer J, Hanley F. *Cardiac surgery of the neonate and infant*. W.B. Saunders Comp. 1994.
11. Dohlen G, Chaturvedi RR, Benson LN, Ozawa A, Van Arsdell GS, Fruitman DS, Lee KJ. Stenting of the right ventricular outflow tract in the symptomatic infant in tetralogy of Fallot. *Heart*. 2009;95:142-147.
12. Van Arsdell GS, Maharaj GS, Tom J, Rao VK, Coles JG, Freedom RM i wsp. What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot? *Circulation*. 2000;102(suppl3):III123–III129.
13. Karl TR. Tetralogy of Fallot: Current surgical perspective. *Ann Pediatr Card*. 2008;1(2):93-100.
14. Park CS, Lee JR, Lim HG, Kim WH, Kim YJ. The long-term result of total repair for tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38:311-317.
15. Trojnarowska O. Adolescents with congenital heart diseases. *Cardiol J*. 2010;17:11-19.
16. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N i wsp. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). The task force on the management of grown-up congenital heart

- disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-2957.
17. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, van Dijk AP i wsp. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010;31:1220-1229.
 18. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1-8.
 19. Eyskens B, Brown SC, Claus P, Dymarkowski S, Gewillig M, Bogaert J i wsp. The influence of pulmonary regurgitation on regional right ventricular function in children after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:341-345.
 20. Gengaskul A, Harris L, Bradley TJ, Webb GD, Williams WG, Siu SC i wsp. The impact of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair: a matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:462-468.
 21. Cheung EW, Wong WH, Cheung YF. Meta-analysis of pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2010;106:552-557.
 22. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb GD. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol*. 2005;95:779-782.
 23. Henkens IR, van Straten A, Schaliij MJ, Hazekamp MG, de Roos A, van der Wall EE i wsp. Predicting outcome of pulmonary valve replacement in adult tetralogy of Fallot patients. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:907-911.
 24. Therrien J, Siu SC, Harris L, Dore A, Niwa K, Janousek J i wsp. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2001;103:2489-2494.
 25. Oosterhof T, van Straten A, Vliegen HW, Meijboom FJ, van Dijk AP, Spijkerboer AM i wsp. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;116:545-551.
 26. Harrild DM, Berul CI, Cecchin F, Geva T, Gauvreau K, Pigula F, Walsh EP. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact on survival and ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119:445-451.
 27. Warnes CA. Importance of the right ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1903-1910.
 28. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlouros PA i wsp. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of Fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation*. 2006;113:405-413.
 29. Wald RM, Haber I, Wald R, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Effects of regional dysfunction and late gadolinium enhancement on global right ventricular function and

- exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2009;119:1370-1377.
30. Greutmann M, Tobler D, Biaggi P, Mah ML, Crean A, Oechslin EN, Silversides CK. Echocardiography for assessment of right ventricular volumes revisited: a cardiac magnetic resonance comparison study in adults with repaired tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:905-911.
 31. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechano-electrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation*. 1995;92:231-237.
 32. Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JC i wsp. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2044-2052.
 33. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1675-1680.
 34. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1068-1074.
 35. Tzemos N, Harris L, Carasso S, Subira LD, Greutmann M, Provost Y i wsp. Adverse left ventricular mechanics in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2009;103:420-425.
 36. Trojnarska O, Siwińska A, Szyszka A, Ochotny R, Cieśliński A. Czynność skurczowa i rozkurczowa lewej komory serca a niedomykalność zastawki pnia płucnego u dorosłych pacjentów po całkowitej korekcji tetralogii Fallota. *Folia Cardiol*. 2003;10(5):675-681.
 37. Trojnarska O, Siwińska A, Mularek-Kubzdela T, Szyszka A, Cieśliński A. Niedomykalność aortalna u dorosłych pacjentów po całkowitej korekcji tetralogii Fallota. *Kardiologia Pol*. 2003;59:488-491.
 38. Niwa K, Siu SC, Webb GD, Gatzoulis MA. Progressive aortic root dilatation in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2002;106(11):1374-1378.
 39. Trojnarska O, Łanocha M, Pyda M, Wachowiak- Baszyńska H. Zaburzenia przewodnictwa i bodźcotwórczości u dorosłych pacjentów po korekcji całkowitej tetralogii Fallota. *Folia Cardiol*. 2006;13(2):147-153.

40. Fredriksen PM, Therrien J, Veldtman G, Ali Warsi M, Liu P, Thaulow E, Webb G. Aerobic capacity in adults with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2002;12:554-559.
41. Trojnarska O, Mularek-Kubzdela T, Szyszka A, Oko-Sarnowska Z, Cieśliński A. Wydolność fizyczna dorosłych pacjentów w odległej obserwacji po korekcji całkowitej tetralogii Fallota. *Folia Cardiol*. 2003;10(6):791-799.
42. Trojnarska O, Gwizdała A, Łanocha M, Bryl W, Cieśliński A. Spiroergometryczna ocena wydolności wysiłkowej u dorosłych pacjentów po korekcji całkowitej tetralogii Fallota. *Folia Cardiol*. 2005;12(11):765-774.
43. Trojnarska O, Szyszka A, Gwizdała A, Siniawski A, Oko-Sarnowska Z, Chmara E i wsp. The BNP concentrations and exercise capacity assessment with cardiopulmonary stress test in patients after surgical repair of Fallot's tetralogy. *Int J Cardiol*. 2006;110:86-92.
44. Trojnarska O, Szyszka A, Oko-Sarnowska Z, Kaźmierczak E, Wachowiak-Baszyńska H, Ochotny R. Nadkomorowe zaburzenia rytmu u dorosłych pacjentów po całkowitej korekcji tetralogii Fallota. *Folia Cardiol*. 2004;11(2):153-159.
45. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opatowsky AR, Mongeon FP, Kay J i wsp. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation*. 2010;122:868-875.
46. Lip GYH, Singh PS. Arrhythmias in adults following repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2001;88:936-940.
47. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C i wsp. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicenter study. *Lancet*. 2000;356:975-981.
48. Steeds RP, Oakley D. Predicting late sudden death from ventricular arrhythmia in adults following surgical repair of tetralogy of Fallot. *QJM*. 2004;97:7-13.
49. Sarubbi B, Pacileo G, Ducceschi V, Russo MG, Iacono C, Pisacane C i wsp. Arrhythmogenic substrate in young patients with repaired tetralogy of Fallot: role of abnormal ventricular repolarization. *Int J Cardiol*. 1999;72:73-82.
50. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115:163-172.
51. Khairy P, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1149-1157.
52. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2000;86:1111-1116.

53. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:245–251.
54. Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI. Causes of late deaths after pediatric cardiac surgery: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1263–1271.
55. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M i wsp. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e385-484.
56. Deanfield JE, Ho SY, Anderson RH, McKenna WJ, Allwork SP, Hallidie-Smith KA. Late sudden death after repair of tetralogy of Fallot: a clinicopathologic study. *Circulation.* 1983;67:626–631.
57. Garson A Jr, Nihill MR, McNamara DG, Cooley DA. Status of the adult and adolescent after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation.* 1979;59:1232–1240.
58. Nanthakumar K, Masse´S, Poku K, Silversides CK, Chauhan VS, Mariani JA i wsp. Intraoperative high-density global mapping in adult-repaired tetralogy of Fallot altered left ventricular and right ventricular activation and implications for resynchronization strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2002;11:2044–2052.
59. Silka MJ, Bar-Cohen Y. Patients with congenital heart disease and a systemic ventricular ejection fraction less than 30% should undergo prophylactic implantation of an implantable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:298–306.
60. Walsh EP. Interventional electrophysiology in patients with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115:3224–3234.
61. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM i wsp. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med.* 1993;329:593–599.
62. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1374–1383.
63. Nørgaard MA, Lauridsen P, Helvind M, Pettersson G. Twenty-to-thirty-seven-year follow-up after repair for tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:125–130.

64. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Viswanathan S, Barlow A, Gatzoulis MA i wsp. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2008;117:363-370.
65. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP i wsp. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:365–373.
66. Gatzoulis MA, Till JA, Redington AN. Depolarization-repolarization inhomogeneity after repair of tetralogy of Fallot. The substrate for malignant ventricular tachycardia? *Circulation*. 1997;95:401-404.
67. Butera G, Bonnet D, Sidi D, Kachaner J, Chessa M, Bossone E i wsp. Patients operated for tetralogy of fallot and with non-sustained ventricular tachycardia have reduced heart rate variability. *Herz*. 2004;29:304-309.
68. Folino AF, Russo G, Bauce B, Mazzotti E, Daliento L. Autonomic profile and arrhythmic risk stratification after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am Heart J*. 2004;148:985-989.
69. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marçon F i wsp. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation*. 2004;109:1994-2000.
70. Lucron H, Marcon F, Bosser G, Lethor JP, Marie PY, Brembilla-Perrot B. Induction of sustained ventricular tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 1999;83:1369-1373.
71. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*. 1989;117:151-159.
72. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation*. 2000;102:649-654.
73. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, Woelfel A, Gursoy S, Peterson BJ i wsp. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (microvolt T wave alternans testing for risk stratification of post-myocardial infarction patients) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1607-1615.
74. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, i wsp; SCD-HeFT Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.
75. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JH, Sethuraman B i wsp. The ABCD (alternans before cardioverter defibrillator) trial. Strategies using T-wave

- alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:471–479.
76. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Parides M, Davidenko J, Kaufman ES i wsp. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II conundrum. *Circulation*. 2004;110:1885-1889.
 77. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R i wsp. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481–2488.
 78. Kusmirek SL, Gold MR. Sudden cardiac death: the role of risk stratification. *Am Heart J*. 2007;153:S25-S33.
 79. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS i wsp. AHA/ACC/HRS scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *Circulation*. 2008;118:1497-1518.
 80. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-1140.
 81. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M i wsp. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002;106:92-99.
 82. Bolger AP, Gatzoulis MA. Towards defining heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2004;97:15-23.
 83. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS i wsp. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112:828-835.
 84. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD i wsp. Cardiopulmonary exercise test for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J*. 2000;21:154-161.
 85. Baravelli M, Fantoni C, Rogiani S, Farina S, Anzà C, Caltabiano V i wsp. Combined prognostic value of peak O₂ uptake and microvolt level T-wave alternans in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2007;121(1):23-29.
 86. Trojnarska O, Szyszka A, Gwizdała A, Oko-Sarnowska Z, Katarzyński S, Siniawski A i wsp. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise testing with type

- B natriuretic peptide concentrations in adult patients with patent atrial septal defect. *Cardiology*. 2006;106:154-160.
87. Trojnarska O, Gwizdała A, Katarzyński S, Katarzyńska A, Oko-Sarnowska Z, Grajek S, Kramer L. The BNP concentrations and exercise capacity assessment with cardiopulmonary stress test in cyanotic adult patients with congenital heart diseases. *Int J Cardiol*. 2010;139:241-247.
 88. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur H J*. 2008;29:2388–2442.
 89. Scott PA, Barry J, Roberts PR, Morgan JM. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(10):958-966.
 90. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN; Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143:1085–1091.
 91. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP i wsp.; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151–2158.
 92. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1749-1766.
 93. Brooksby P, Batin PD, Nolan J, Lindsay SJ, Andrews R, Mullen M i wsp. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. The United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-HEART). *Eur Heart J*. 1999;20(18):1335-1341.
 94. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-1065.
 95. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA i wsp. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study (Atherosclerosis Risk In Communities). *Circulation*. 2000;102:1239-1244.

96. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L i wsp. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation*. 1993;87:312-322.
97. Nearing BD, Huang AH, Verrier RL. Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T wave. *Science*. 1991;252:437-440.
98. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1994;330:235-241.
99. Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and classification of microvolt T-wave alternans tests. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:502-512.
100. Van der Avoort CJ, Filion KB, Dendukuri N, Brophy JM. Microvolt T-wave alternans as a predictor of mortality and severe arrhythmias in patients with left-ventricular dysfunction: a systemic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disord*. 2009;9:5.
101. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, Namerow PB, Parides MK, Curtis AB i wsp. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:456-463.
102. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomez JA. Microvolt T-Wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:75-82.
103. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation*. 1988;77:110-121.
104. Cutler MJ, Rosenbaum DS. Risk stratification for sudden cardiac death: is there a clinical role for T wave alternans? *Heart Rhythm*. 2009;6:S56-S61.
105. Alexander ME, Cecchin F, Huang KP, Berul CI. Microvolt t-wave alternans with exercise in pediatrics and congenital heart disease: limitations and predictive value. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:733-741.
106. Cheung MM, Weintraub RG, Cohen RJ, Karl TR, Wilkinson JL, Davis AM. T wave alternans threshold late after tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:657-661.
107. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. W: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart disease*. 6th edition. W.B.Saunders 2001, p.890-931.
108. Kaufman ES, Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Costantini O, Cohen RJ, Bigger JT Jr. „Indeterminate“ microvolt T-wave alternans tests predict high risk

- of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1399-1404.
109. Jackson CE, Myles RC, Tsorlalis IK, Dalzell JR, Spooner RJ, Rodgers JR i wsp. Profile of microvolt T-wave alternans testing in 1003 patients hospitalized with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:377-386.
 110. Lang RM, Bierig M, Devereux RB i wsp. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiography*. 2005;18:1440-1463.
 111. Rudski LR, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K i wsp. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiography*. 2010;23:685-713.
 112. Li W, Davlouros PA, Kilner PJ, Pennell DJ, Gibson D, Henein MY i wsp. Doppler-echocardiographic assessment of pulmonary regurgitation in adults with repaired tetralogy of Fallot: comparison with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 2004;147:165-172.
 113. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part IV: The ST segment, T and U waves, and QT interval. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:982-991.
 114. Bigger JT Jr. Definition of benign versus malignant ventricular arrhythmias: targets for treatment. *Am J Cardiol*. 1983;52(6):47C-54C.
 115. Silka MJ, Bar-Cohen Y. A contemporary assessment of the risk for sudden cardiac death in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:452-460.
 116. Khairy P. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in patients with tetralogy of Fallot: a Bayesian perspective. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:292-293.
 117. Bricker JT. Sudden death and tetralogy of Fallot. Risks, markers, and causes. *Circulation*. 1995;92:158-159.
 118. Tanel RE. Preventing sudden death in the adult with congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13:327-335.
 119. Tsai SF, Chan DP, Ro PS, Boettner B, Daniels CJ. Rate of inducible ventricular arrhythmia in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2010;106:730-736.

120. Weber S, Thillmanns H, Waldecker B. Prevalence of TWA in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:49-52.
121. Grimm W, Liedtke J, Müller H-H. Prevalence of potential noninvasive arrhythmia risk predictors in healthy, middle-aged persons. *ANE.* 2003;8(1):37–46.
122. Gold MR, Ip JH, Costantini O, Poole JE, McNulty S, Mark DB i wsp. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction. Primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation.* 2008;118:2022-2028.
123. Chow T, Kareiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T i wsp. Microvolt T-wave alternans identified patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:50-58.
124. Harrison DA, Harris L, Siu SC, MacLoughlin CJ, Connelly MS, Webb GD i wsp. Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997;30(5):1368-1373.
125. Balaji S, Lau YR, Case CL, Gillette PC. QRS prolongation is associated with inducible ventricular tachycardia after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 1997;80:160-163.
126. Daliento L, Rizzoli G, Menti L, Baratella MC, Turrini P, Nava A, Dalla Volta S. Accuracy of electrocardiographic and echocardiographic indices in predicting life threatening ventricular arrhythmias in patients operated for tetralogy of Fallot. *Heart.* 1999;81:650-655.
127. Cullen S, Celermajer DS, Franklin RCG, Hallidie-Smith KA, Deanfield JE. Prognostic significance of ventricular arrhythmia after repair of tetralogy of Fallot: a 12-year prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1151-1155.
128. d'Udekem Y, Ovaert C, Grandjean F, Gerin V, Cailteux M, Shango-Lody P i wsp. Tetralogy of Fallot: transannular and right ventricular patching equally affect late functional status. *Circulation.* 2000;102:III116-III122.
129. Berul CI, Hill SL, Geggel RL, Hijazi ZM, Marx GR, Rhodes J i wsp. Electrocardiographic markers of late sudden death risk in postoperative tetralogy of Fallot children. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997;8:1349-1356.
130. Brillì S, Aggeli C, Gatzoulis K, Tzonou A, Hatzos C, Pitsavos C i wsp. Echocardiographic and signal averaged ECG indices associated with non-sustained ventricular tachycardia after repair of tetralogy of Fallot. *Heart.* 2001;85:57-60.
131. Ortega M, Triedman JK, Geva T, Harrild DM. Relation of left ventricular dyssynchrony measured by cardiac magnetic resonance tissue tracking in repaired tetralogy of Fallot to ventricular tachycardia and death. *Am J Cardiol.* 2011;107(10):1535-1540.

132. Trojnarska O, Siwińska A, Wachowiak-Baszyńska H, Mularek-Kubzdela T, Ochotny R, Cieśliński A. Zaburzenia rytmu serca oraz zmienność rytmu zatokowego i dyspersja odstępu QT a niedomykalność zastawki pnia płucnego i czas trwania zespołu QRS u dorosłych chorych po całkowitej korekcji tetralogii Fallota. *Folia Cardiol.* 2003;10(2):185–193.
133. Daliento L, Folino AF, Menti L, Zanco P, Baratella MC, Volta SD. Adrenergic nervous activity in patients after surgical correction of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:2043-2047.
134. Trojnarska O, Wachowiak-Baszyńska H, Ochotny R, Cieśliński A. Zaburzenia rytmu, dyspersja odstępu QT i zmienność rytmu zatokowego u dorosłych chorych po korekcji tetralogii Fallota. *Folia Cardiol.* 2001;8(6):673-678.
135. Ohuchi H, Negishi J, Miyake A, Sakaguchi H, Miyazaki A, Yamada O. Long-term prognostic value of cardiac autonomic nervous activity in postoperative patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2011;151:296-302.
136. Le Gloan L, Khairy P. Management of arrhythmias in patients with tetralogy of Fallot. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26:60-65.
137. Kempny A, Diller GP, Orwat S, Kaleschke G, Kerckhoff G, Bunck ACh i wsp. Right ventricular-left ventricular interaction in adults with tetralogy of Fallot: a combined cardiac magnetic resonance and echocardiographic speckle tracking study. *Int J Cardiol.* 2012;154(3):259-264.
138. Hoffman P. Od tetralogii Fallota do zespołu pooperacyjnej niedomykalności płucnej. *Kardiol Dopl.* 2011;10(6):14-24.
139. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, Liu PP, Williams WG, Webb GD. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: are we operating too late? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1670-1675.
140. Westhoff-Bleck M, Girke S, Breymann T, Lotz J, Pertschy S, Tutarel O i wsp. Pulmonary valve replacement in chronic pulmonary regurgitation in adults with congenital heart disease: impact of preoperative QRS-duration and NT-proBNP levels on postoperative right ventricular function. *Int J Cardiol.* 2011;151(3):303-306.
141. Marie PY, Marcon F, Brunotte F, Briançon S, Danchin N, Worms AM i wsp. Right ventricular overload and induced sustained ventricular tachycardia in operatively “repaired” tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 1992;69:785–789.
142. Geva T, Gauvreau K, Powell AJ, Cecchin F, Rhodes J, Geva J i wsp. Randomized trial of pulmonary valve replacement with and without right ventricular remodeling surgery. *Circulation.* 2010;122:S201-S208.

143. Uebing A, Gibson DG, Babu-Narayan SV, Diller GP, Dimopoulos K, Goktekin O i wsp. Right ventricular mechanics and QRS duration in patients with repaired tetralogy of Fallot: implications of infundibular disease. *Circulation*. 2007;116:1532-1539.
144. Broberg CS, Aboulhosn J, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Khairy P i wsp. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2011;107:1215-1220.
145. Tobler D, Crean AM, Redington AN, Van Arsdell GS, Caldarone CA, Nanthakumar K i wsp. The left heart after pulmonary valve replacement in adults late after tetralogy of Fallot repair. *Int J cardiol*. 2011;[Epub ahead of print].
146. Koch AME, Zink S, Glöckler M, Seeliger T, Dittrich S. Plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Int J Cardiol*. 2010;143:130-134.
147. Kipps AK, Graham DA, Harrild DM, Lewis E, Powell AJ, Rhodes J. Longitudinal exercise capacity of patients with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2011;108:99-105.
148. Trojnarska O. Heart failure in the adult patient with congenital heart disease. *Cardiol J*. 2007;14:127-136.
149. Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, Garqiulo G, Muller J, Derrick G i wsp. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 pts. *Eur Heart J*. 2010;31:3073-3083.