

Katarzyna Małaczyńska-Rajpold

**Ocena podłoża i morfologii
częstoskurczu komorowego
u chorych po zawale serca
w oparciu o badanie rezonansu
magnetycznego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor

Prof. UM dr hab. n. med. Krzysztof Błaszcyk

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

Poznań 2015

Serdecznie dziękuję

Panu Profesorowi Krzysztofowi Błaszykowi
*za pomoc, poświęcony czas i cenne wskazówki w trakcie
przygotowywania tej pracy.*

Dziękuję także

Panu Profesorowi Stefanowi Grajkowi,
*Kierownikowi I Kliniki Kardiologii UM w Poznaniu,
za inspirację tematyką pozawałowego uszkodzenia
mięśnia sercowego,*

Pani Profesor Małgorzacie Pydzie,
*Kierownik Pracowni Rezonansu Magnetycznego
I Kliniki Kardiologii UM w Poznaniu,
bez której merytorycznego wsparcia praca ta nie mogłaby
powstać*

*oraz **Rodzicom**, dzięki którym medycyna stała się moją
służbą, pasją i drogą zawodową.*

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów i pojęć.....	5
1. Wstęp	7
1.1. Epidemiologia nagłego zgonu sercowego	7
1.2. Definicja i klasyfikacja częstoskurczu komorowego	8
1.3. Etiologia i mechanizm powstawania częstoskurczu komorowego	8
1.3.1. Blizna pozawałowa i „strefa szara”	10
1.4. Diagnostyka częstoskurczu komorowego	12
1.4.1. Badanie elektrofizjologiczne serca	12
1.4.2. Diagnostyka obrazowa – rezonans magnetyczny serca	12
1.5. Leczenie częstoskurczu komorowego	13
1.5.1. Prewencja wtórna	13
1.5.2. Prewencja pierwotna	14
2. Cel pracy	17
3. Materiał i metody	18
3.1. Grupy badane	18
3.2. Metoda badania	19
3.2.1. Dane kliniczne.....	19
3.2.2. Badanie rezonansu magnetycznego serca	19
3.2.3. Badanie elektrofizjologiczne serca	23
3.3. Metody analizy statystycznej	24
4. Wyniki.....	25
4.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.....	25
4.2. Ocena mięśnia sercowego w badaniu rezonansu magnetycznego.....	27
4.3. Ocena morfologiczna częstoskurczów komorowych w badaniu elektrofizjologicznym	33
4.4. Morfologia częstoskurczu komorowego a przebudowa mięśnia sercowego po zawale serca ..	35
5. Omówienie wyników i dyskusja	38
5.1. Dane demograficzne i kliniczne	38
5.2. Morfologia i funkcja serca po zawale w badaniu rezonansu magnetycznego	40
5.3. Charakterystyka blizny pozawałowej a częstoskurcz komorowy	43
5.3.1. Wysepki tkanki heterogennej w bliźnie pozawałowej	45
5.4. Morfologia częstoskurczu komorowego a przebudowa lewej komory po zawale serca	47
5.5. Morfologia częstoskurczu komorowego a blizna pozawałowa	48
5.6. Ograniczenia i krytyka badania	51

5.7. Podsumowanie	51
6. Wnioski	53
7. Streszczenie w języku polskim.....	54
8. Streszczenie w języku angielskim (Abstract)	56
9. Bibliografia.....	58

Wykaz stosowanych skrótów i pojęć

ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitor*)

ARB – bloker receptora dla angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*)

AUC – pole pod krzywą ROC (ang. *area under curve*)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, by-passy (ang. *coronary artery bypass grafting*)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

CL – długość cyklu (ang. *cycle length*)

CMR – rezonans magnetyczny serca (ang. *cardiac magnetic resonance*)

EAM – mapowanie elektro-anatomiczne (ang. *electroanatomical mapping*)

Entrainment – stymulacja serca typu *entrainment* (ang.) – oznacza przejęcie impulsu bądź jego sprzężenie

EP – badanie elektrofizjologiczne serca (ang. *electrophysiological study*)

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*)

FWHM – metoda szerokości połówkowej (ang. *full width at half maximum*)

GZ – strefa szara (ang. *grey zone*)

HR – częstotliwość rytmu serca (ang. *heart rate*)

ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. *implantable cardioverter-defibrillator*)

LAD – tętnica zstępująca przednia (ang. *left anterior descending artery*)

LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. *left bundle branch block*)

LCx – tętnica okalająca (ang. *left circumflex artery*)

LGE – późne wzmocnienie po podaniu gadoliny (ang. *late gadolinium enhancement*)

LVEDV – objętość końcoworozkurczowa lewej komory (ang. *left ventricle end-diastolic volume*)

LVEDVI – indeks objętości końcoworozkurczowej lewej komory (ang. *left ventricle end-diastolic volume index*)

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*)

LVESV – objętość końcowoskurczowa lewej komory (ang. *left ventricle end-systolic volume*)

LVESVI – indeks objętości końcowoskurczowej lewej komory (ang. *left ventricle end-systolic volume index*)

LVM – masa lewej komory (ang. *left ventricle mass*)

LVMI – indeks masy lewej komory (ang. *left ventricle mass index*)

MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist)

NICM – kardiomiopatia rozstrzeniowa na tle innym niż niedokrwienne (ang. *non-ischemic cardiomyopathy*)

NYHA – klasyfikacja niewydolności serca zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

RBBB – blok prawej odnogi pęczka Hisa (ang. *right bundle branch block*)

RCA – prawa tętnica wieńcowa (ang. *right coronary artery*)

RF – energia o częstotliwości fal radiowych (ang. *radiofrequency energy*)

ROC – narzędzie do oceny poprawności klasyfikatora poprzez łączny opis jego czułości i swoistości (ang. *receiver operating characteristic*)

SCA – nagłe zatrzymanie krążenia (ang. *sudden cardiac arrest*)

SCD – nagły zgon sercowy (ang. *sudden cardiac death*)

SCMR – Towarzystwo Sercowo-Naczyniowego Rezonansu Magnetycznego (ang. *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

SV – objętość wyrzutowa lewej komory (ang. *stroke volume*)

SVI – indeks objętości wyrzutowej lewej komory (ang. *stroke volume index*)

VF – migotanie komór (ang. *ventricular fibrillation*)

VT – częstoskurcz komorowy (ang. *ventricular tachycardia*)

WMSI – wskaźnik kurczliwości odcinkowej ścian lewej komory (ang. *wall motion score index*)

1. Wstęp

1.1. Epidemiologia nagłego zgonu sercowego

Nagły zgon sercowy (ang. *sudden cardiac death*, SCD) jest to najważniejszy kliniczny, jak również społeczny problem systemu ochrony zdrowia. Mimo znacznego obniżenia śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego na przestrzeni ostatnich lat, nadal pozostają one najczęstszą przyczyną zgonu w krajach wysoko rozwiniętych. Około połowę z nich niezmiennie stanowią zgony nagłe, których źródłem są bradyarytmie i tachyarytmie komorowe (1,2).

Szacuje się, że rocznie około 0,1-0,2% populacji ogólnej umiera w mechanizmie nagłej śmierci sercowej definiowanej najczęściej jako zgon występujący w ciągu 1 godziny od początku objawów. W USA jest to ok. 300-350 tysięcy osób każdego roku. W Europie odsetek ten jest podobny (3–5). W Polsce nie dysponujemy takimi danymi, bowiem epidemiologia tego zjawiska niestety dotychczas nie była tak wnikliwie badana, niemniej jednak wysoka zapadalność na chorobę wieńcową pozwala przypuszczać, że skala tego zjawiska jest porównywalna. Jeszcze ćwierć wieku temu Bayés de Luna i wsp. (6) oceniali, iż tachyarytmie komorowe stanowiły 83,4% przyczyn nagłego zgonu sercowego. Rozwój kardiologii sprawił, iż aktualnie w rejestrach dotyczących pozaszpitalnego SCD, odsetek ten waha się pomiędzy 23-50% (7–10). Widoczna jest też wyraźna dysproporcja pomiędzy kobietami a mężczyznami w średnim wieku (24 vs. 42%) ze względu na protekcję hormonalną u kobiet przed menopauzą (9). Ponadto stwierdzono istotnie różny kliniczny profil występowania SCD wśród rasy czarnej (pacjenci byli młodszy, częściej chorowali na cukrzycę, nadciśnienie i przewlekłą chorobę nerek) i białej (11).

Wśród tachyarytmii komorowych odpowiedzialnych za nagłe zatrzymanie serca (ang. *sudden cardiac arrest*, SCA) wymienić należy migotanie komór (ang. *ventricular fibrillation*, VF) i częstoskurcz komorowy (ang. *ventricular tachycardia*, VT) – występujące najczęściej oraz częstoskurcz pęczkowy i częstoskurcz typu *torsade de pointes* – występujące znacznie rzadziej. Migotanie komór to arytmia, która cechuje się brakiem uporządkowanej aktywności elektrycznej (12). Z tego powodu próby znalezienia skutecznych metod prewencji zarówno pierwotnej, jak i wtórnej, ograniczyły się w zasadzie do wszczepiania kardiowerterów-

defibrylatorów (ang. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD), pozostawiając farmakoterapię na odległej drugiej pozycji, a jedynie sporadycznie zdołano zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu VF za pomocą ablacji RF, eliminując tzw. czynnik spustowy, bądź wyzwalający, czyli trigger SCD (13,14). Inaczej przedstawia się sprawa prewencji i leczenia częstoskurczu komorowego.

1.2. Definicja i klasyfikacja częstoskurczu komorowego

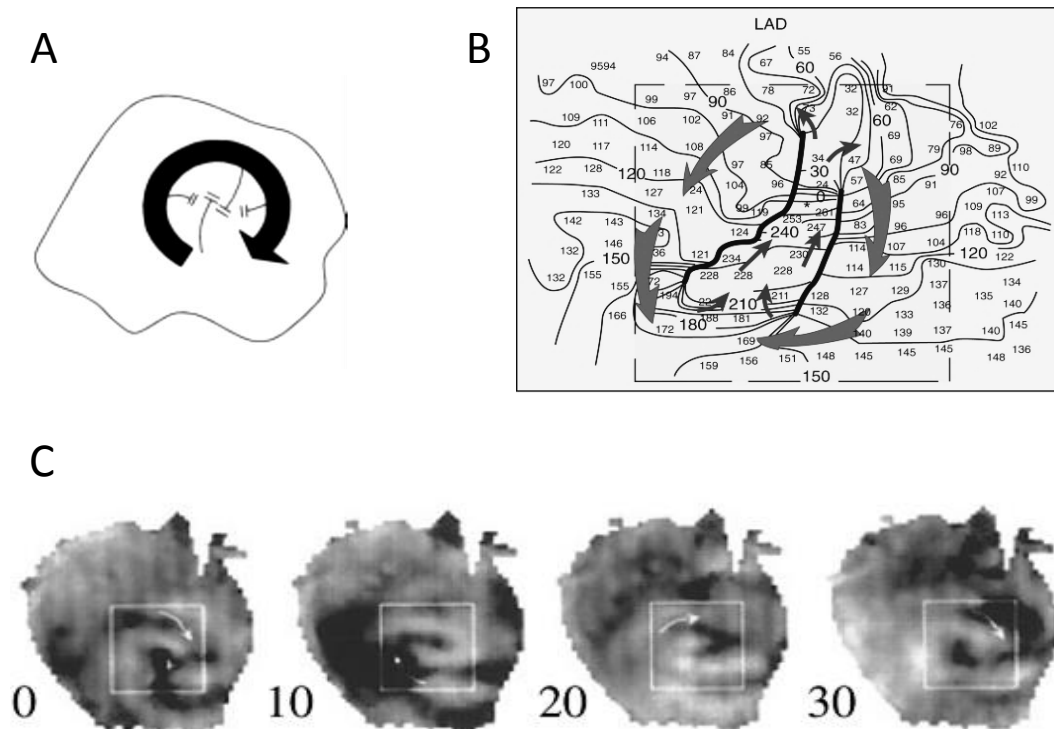
Częstoskurcz komorowy (VT) jest to zaburzenie rytmu serca obejmujące trzy lub więcej, kolejno po sobie występujących pobudzeń o częstotliwości nie mniejszej niż 100/min, powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa (4,5,15). Ze względu na czas trwania arytmii możemy wyróżnić formę nieutrwaloną (<30 s) oraz utrwaloną VT (≥ 30 s lub gdy niestabilność hemodynamiczna wymaga interwencji wysokonapięciowej przed upływem 30 s trwania częstoskurczu). W obrazie elektrokardiograficznym VT występuje jako mono-, pleo- lub polimorficzna arytmia (odpowiednio: z jednakowym kształtem zespołu QRS, z co najmniej dwiema morfologiami zespołu QRS występującymi po sobie oraz z różną morfologią zespołów QRS).

Klinicznie częstoskurcz komorowy może manifestować się bardzo szerokim spektrum objawów – od niemej, tzw. łagodnej arytmii, której obecności często pacjent nie jest świadomy, poprzez niestabilność hemodynamiczną pod postacią stanu przedomdleniowego, aż do omdlenia i nagłego zatrzymania krążenia włącznie w tzw. złośliwej formie VT. U tych chorych VT jest często przyczyną nagłego zgonu sercowego, ponieważ dłużej trwający VT degeneruje do VF, a następnie do asystolii (16).

1.3. Etiologia i mechanizm powstawania częstoskurczu komorowego

Częstoskurcz komorowy zwykle powstaje w chorobowo zmienionym mięśniu i/lub w uszkodzonym układzie bodźcoprzewodzącym serca. Najczęściej występuje u osób z chorobą wieńcową (80%), zwłaszcza po przebytych zawałach serca, oraz w przebiegu pierwotnych kardiomiopatii (10-15%). Znacznie rzadziej jego przyczyną są wady zastawkowe, choroby rozrostowe, zapalne i degeneracyjne, wrodzone wady serca oraz nieprawidłowości

elektrofizjologiczne i zaburzenia neurohumoralne, a także szereg innych, jeszcze rzadszych przyczyn (1,5). Wyróżniamy dwa mechanizmy powstawania VT – zjawisko krążącego pobudzenia (ang. *reentry*) często związane z blizną oraz mechanizm ogniskowy VT (15).



Rycina 1.1. Formy mechanizmu *reentry* na podłożu funkcjonalnym: A - model przodzącego obwodu (ang. *leading circle model*), B – model figury 8 w anizotropowym miokardium (ang. *figure-of-8 reentry model in anisotropic myocardium*) – mapa czasów aktywacji [ms] z liniami jednoczesnej aktywacji (izochrony); obszary bloku czynnościowego wyznaczają czarne linie; pętla *reentry* składa się z dwóch fal pobudzenia krążących po łukach bloku czynnościowego, łączących się w wspólny kanał zwolnionego przewodzenia, C - model spiralnej fali (ang. *spiral wave model*) – widoczny jest rozkład potencjałów błonowych w czterech odstępach czasowych [ms] w trakcie jednego obrotu pętli *reentry* na powierzchni lewej komory. Na podstawie: Rubart M, Zipes DP. Genesis of Cardiac Arrhythmias: Electrophysiological Considerations. Braunwald's Heart Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008 (92).

Określono niezbędne warunki do powstania i utrzymania fali krążącego pobudzenia w niehomogennej tkance: 1) jednokierunkowy blok przewodzenia, 2) dośrodkowy obszar niepobudliwej tkanki, wokół której krąży fala pobudzenia, 3) obecność zdolnej do pobudzenia tkanki poprzedzającej czoło fali krążącego pobudzenia (ang. *excitable gap*) wspomaganie zwolnieniem szybkości przewodzenia impulsu lub skróceniem okresu refrakcji.

Postulowanym rodzajem reentry w VT jest model figury 8 (ang. *figure-of-8 model*). Powodowany jest przemieszczaniem fali pobudzenia w kierunku zgodnym i przeciwnym do ruchu wskazówek zegara wokół funkcjonalnego bloku przewodzenia (17). Występowanie

tego mechanizmu wykazano w przedsionkach i komorach serca. W modelu spiralnej fali (ang. *spiral wave model*) (18) szerząca się fala pobudzenia rozprzestrzenia się dwuwymiarowo bądź jest zjawiskiem trójwymiarowym, może się przemieszczać lub migrować. Stacjonarna spiralna fala miałaby być odpowiedzialna za powstawanie monomorficznego częstoskurczu komorowego, natomiast migrująca za powstawanie częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes (19).

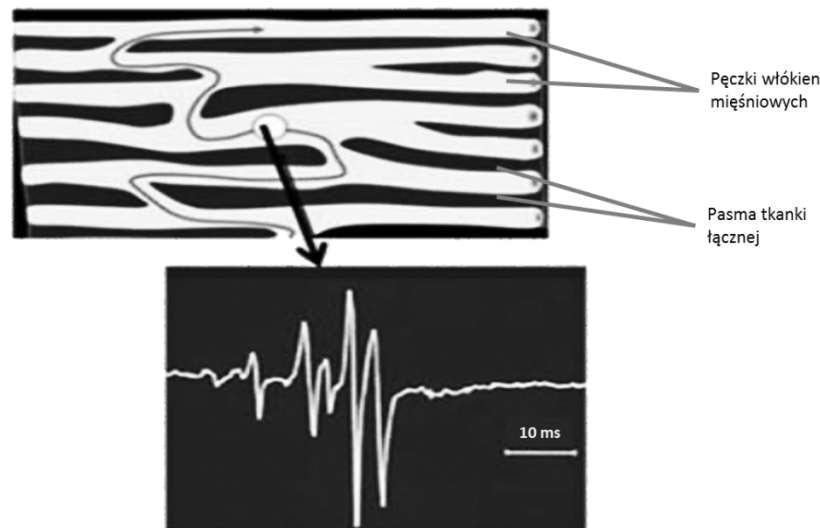
Najczęstszą przyczyną obecności blizny w mięśniu sercowym jest przebyty zawał serca, ale mogą ją także stanowić zmiany w miokardium towarzyszące innym chorobom serca, takim jak arytmogenna kardiomiopatia prawokomorowa, sarkoidoza, kardiomiopatia rozstrzeniowa czy blizna po operacji kardiochirurgicznej. Przerost mięśnia sercowego, jego niedokrwienie oraz proces zapalny mogą stanowić zarówno czynnik usposabiający, jak i podłoże częstoskurczu komorowego.

1.3.1. Blizna pozawałowa i „strefa szara”

U chorych po zawale serca substratem morfologicznym częstoskurczu jest blizna pozawałowa, a dokładniej tkanka heterogenna otaczająca bliznę pozawałową – tzw. strefa szara (ang. *grey zone*) lub strefa graniczna (ang. *border zone*) (20,21). Tworzą ją komórki, które dzięki odpowiednio wczesnej reperfuzji nie uległy całkowicie martwicy, jednak doszło już do uszkodzenia mikrokrążenia, a w następstwie do zmiany właściwości elektrofizjologicznych określonego obszaru tkanki. W takiej tkance arytmia powstaje najczęściej w mechanizmie pętli *reentry*, która zawiązuje się dookoła blizny pozawałowej, wykorzystując zwolnienie przewodzenia w obrębie strefy granicznej oraz niehomogenność refrakcji na przekroju tkanki otaczającej bliznę pozawałową od wsierdzia do nasierdzia (22,23). Sama blizna natomiast zbudowana jest z tkanki łącznej (włóknistej), która izoluje elektrycznie obszary pobudliwe i dlatego możliwe jest utworzenie wokół lub wewnątrz niej pętli pobudzenia krążącego.

Włókna mięśniowe, którymi przebiega pętla *reentry*, zlokalizowane są najczęściej w warstwie podwsierdziowej, ale mogą także znajdować się środkowej warstwie miokardium czy też w okolicy nasierdziowej. W początkowym okresie po zawale serca w wyniku przebudowy kanałów sodowego i wapniowego dochodzi do redukcji prądu sodowego i wapniowego w przetrwałych kardiomiocytach, jednakże po dłuższym czasie potencjał czynnościowy tych

komórek wraca do normy (24). Niestety przewodzenie pomiędzy miocytami i pęczkami miocytów pozostaje jednak nadal utrudnione ze względu na zwiększoną ilość kolagenu i tkanki łącznej w macierzy pozakomórkowej, zmniejszoną liczbę połączeń komórkowych oraz zmianę ich rozmieszczenia, konfiguracji i funkcji (25).



Rycina 1.2. Schemat "zygzagowatego" rozchodzenia się pobudzenia w zmienionym chorobowo mięśniu sercowym (powyżej). Zapis wewnątrzsercowy rozfragmentowanego potencjału będącego wynikiem zaburzonego przewodzenia w poprzek ściany mięśnia sercowego (poniżej). Na podstawie: Aliot i wsp. *Europace* 2009(11): 771–817 (15) oraz De Bakker i wsp. *Circulation* 1993(88):915–26 (26).

Przetrwałe włókna i komórki mięśniowe bywają połączone ze sobą bocznie w miejscach, gdzie uszkodzone jest perimysium¹. Powoduje to „zygzakowate” rozchodzenie się pobudzenia w poprzek ściany serca (rycina 1.2), z jednoczesnym wydłużeniem czasu przewodzenia impulsu przez rozgałęzienia i ponowne łączenie ze sobą pęczków kardiomiocytów (15,26).

Stopień zwolnienia przewodzenia międzykomórkowego jest związany z typem zwłóknienia w bliźnie. Niejednolite, plamiste obszary włóknienia pomiędzy pasmami przetrwałych kardiomiocytów powodują większe zwolnienie przewodzenia niż zwłóknienie rozsiane (25,27–29).

Powyższe cechy blizny pozawałowej przyczyniają się do powstawania cieśni, kanałów i obszarów zwolnionego przewodzenia, które ułatwiają zawiązywanie pętli częstoskurczu komorowego (30,31).

¹ Perimysium (*łac.-gr.*) – warstwa tkanki łącznej otaczająca pęczki włókien mięśniowych

1.4. Diagnostyka częstoskurczu komorowego

1.4.1. Badanie elektrofizjologiczne serca

Badanie elektrofizjologiczne serca (EP) jest kluczowe dla potwierdzenia mechanizmu i lokalizacji częstoskurczu komorowego. Arytmię wyzwała się najczęściej za pomocą protokołu programowanej stymulacji komór wg Wellensa (32). Elementy pętli *reentry* VT można zidentyfikować stymulacją typu *entrainment*. Stosuje się ją w celu określenia „przejęcia” częstoskurczu w miejscu stymulacji za pomocą nieznacznie szybszej częstotliwości stymulacji, uzyskania zgodności mapowania stymulacyjnego i sprzężenia pierwszego pobudzenia po stymulacji (ang. *post pacing interval*, PPI) odpowiadającego częstotliwości częstoskurczu i odstępowi lokalnego potencjału w miejscu stymulacji. W badaniu EP blizna identyfikowana jest jako obszary niskonapięciowe na mapie woltażowej systemu elektro-anatomicznego 3D, z obecnością rozfragmentowanych potencjałów w zapisie wewnątrzsercowym (33).

Substratem dla pętli *reentry* są obszary zwolnionego przewodzenia, obszary z obecnością jednokierunkowego bloku przewodzenia, które umożliwiają zawiązanie pętli, a także obszary braku przewodzenia, które niejako wyznaczają drogę pętli częstoskurczu (23,34,35).

Stałe obszary braku przewodzenia obecne zarówno w czasie częstoskurczu, jak i w rytmie zatokowym, to pierścienie zastawek przedsionkowo-komorowych i obszary zbitej, niepobudliwej tkanki włóknistej serca (trójkąt włóknisty prawy i lewy). Stanowią one anatomiczne granice przewodzenia. Z drugiej strony istnieją obszary czynnościowego bloku przewodzenia, które pojawiają się tylko w trakcie częstoskurczu i wynikają z dłuższego czasu refrakcji względem długości cyklu częstoskurczu. Są one podłożem dla wielokrotnych pętli *reentry* i tłumaczą pleomorfizm oraz naprzemienność zespołów QRS w częstoskurczu komorowym.

1.4.2. Diagnostyka obrazowa – rezonans magnetyczny serca

Trudno jest jednoznacznie określić, dlaczego w pewnych obszarach strefy szarej powstaje arytmia komorowa, a w innych nie. Różni badacze podejmowali próby wyjaśnienia tego problemu zarówno w oparciu o zjawiska elektrofizjologiczne, jak i charakterystykę tkankową. Badanie późnego wzmocnienia kontrastowego (ang. *late gadolinium enhancement*, LGE)

w rezonansie magnetycznym serca (ang. *cardiac magnetic resonance*, CMR) wydaje się być metodą o dużym potencjale wsparcia w tym zakresie dla klinicznej elektrofizjologii serca (36). Okazuje się bowiem, że cieśń czy kanał częstoskurczu jako zjawisko elektrofizjologiczne może mieć odzwierciedlenie w obrazie morfologicznym mięśnia sercowego po zawale w badaniu CMR. Estner i wsp. (13) w badaniu na świniami opisali obecność wąskich pasm (cieśni) tkanki heterogennej widocznych w LGE-CMR, które korelowały z substratem arytmii w mapowaniu elektro-anatomicznym. Ashikaga i wsp. dodatkowo zidentyfikowali miejsca „przebiecia się” pętli częstoskurczu do warstwy epikardium (15). Wydaje się zatem, że to właśnie takie miejsca mogą stanowić kluczowe, anatomiczne elementy podłoża częstoskurczu komorowego (14), a ich identyfikacja może ułatwić wybór miejsca skutecznej aplikacji energii o długości fal radiowych (RF) podczas zabiegu ablacji substratu VT. Do podobnych wniosków doszli także Andreu i wsp., którzy stwierdzili, że integracja obrazów LGE z mapą elektro-anatomiczną ułatwia znalezienie cieśni częstoskurczu komorowego i zwiększa skuteczność ablacji (37–39). Powyższe przesłanki uświadamiają nam, iż rola badania CMR zarówno w określaniu przyczyn, jak i kwalifikacji do leczenia VT u chorych po zawale serca nie jest ostatecznie poznana.

1.5. Leczenie częstoskurczu komorowego

W ostatnich dekadach ogromne zmiany dokonały się w sposobie leczenia częstoskurczu komorowego, głównie za sprawą wyników dużych badań klinicznych, rozwoju wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów oraz postępów w ablacji RF. W terapii tej arytmii wyróżniamy postępowanie w sytuacjach nagłych oraz prewencję nawrotów.

1.5.1. Prewencja wtórna

Zapobieganie nawrotom groźnego dla życia częstoskurczu komorowego było przedmiotem wielu badań klinicznych. Mimo iż opublikowane w roku 1989 wstępne wyniki badania CAST (40) podważyły stosowanie szeregu leków antyarytmicznych w profilaktyce groźnych dla życia arytmii komorowych, próbowano znaleźć inne, bardziej skuteczne leki. W opublikowanym w tym samym roku badaniu ESVEM (41,42), w którym porównywano skuteczność antyarytmiczną siedmiu różnych leków włączonych w oparciu o badanie elektrofizjologiczne serca bądź badanie holterowskie, nie stwierdzono istotnych różnic

między tymi dwiema strategiami postępowania, jednakże ewidentnie korzystniej przedstawiał się wpływ sotalolu na występowanie nawrotów VT, śmiertelność z powodu arytmii oraz śmiertelność całkowitą (43,44). Z kolei w badaniu CASCADE u pacjentów po SCA nie wynikającym z świeżego zawału serca istotną przewagą nad innymi lekami antyarytmicznymi wykazał się amiodaron (45,46). Dopiero kolejne badania CASH, MADIT, AVID i CIDS (47–50), w których jako alternatywę dla farmakoterapii antyarytmicznej zastosowano ICD, udowodniły istotną wyższość tych urządzeń nad konwencjonalną wówczas terapią farmakologiczną. Od tego czasu rozpoczęła się tak zwana „era ICD”.

Niezależnie od rozwoju elektroterapii rozwijała się elektrofizjologia serca i coraz szerzej stosowano ablację RF jako metodę eliminacji częstoskurczu komorowego. W 1993 roku Stevenson i wsp. po raz pierwszy opisali specyficzne miejsca wolnego przewodzenia pętli *reentry* VT (miejsca „przejęcia” impulsu z opóźnieniem czasu S-QRS, ang. *entrainment with concealed fusion*), później zwane obszarem cieśni VT (ang. *isthmus sites*), która jest wrażliwym obszarem i przeważnie celem aplikacji prądu RF (35). W początkowych latach od tego odkrycia identyfikacja cieśni VT oraz pozostałych elementów pętli pobudzenia krążącego była możliwa tylko przy zastosowaniu klasycznych metod elektrofizjologicznych (*entrainment*). Później rozwinęły się różne trójwymiarowe systemy elektro-anatomiczne (CARTO, NavX, Ensite itp.), dzięki którym mapowanie poszczególnych elementów pętli *reentry* stało się znacznie wygodniejsze i umożliwiło całościowe spojrzenie na rozkład potencjałów w obrębie komory. Miejsce ablacji RF w prewencji wtórnej SCD u pacjentów po zawale serca jest, obok wszczepienia ICD, bardzo istotne i dotyczy przede wszystkim nawracających częstoskurczów komorowych, niezależnie od skuteczności terapii ICD, a nawet jako alternatywa dla farmakoterapii antyarytmicznej (15).

1.5.2. Prewencja pierwotna

Częstość występowania częstoskurczu komorowego jako przyczyny SCA obniżyła się znacząco na przestrzeni lat – z 62% (6) do 12% (7). Związane jest to z poznaniem etiopatogenezy i czynników ryzyka tej arytmii, a w konsekwencji wprowadzeniem skutecznych metod zmniejszających ryzyko jej wystąpienia.

Złotym standardem i jednocześnie najskuteczniejszą aktualnie metodą leczenia pierwszego epizodu częstoskurczu komorowego jest interwencja wszczepionego w prewencji pierwotnej

SCD kardiowertera-defibrylatora. Wynika to z przeprowadzonego w latach 90. badania MADIT II, dzięki któremu możliwe było zmniejszenie śmiertelności z powodu arytmii komorowych po przebytych zawale serca poprzez wyłonienie grupy chorych zagrożonych tym zaburzeniem rytmu według kryterium, jakim jest obniżona (poniżej 35%) frakcja wyrzutowa lewej komory (51). Badanie to wykazało istotną wyższość ICD w zapobieganiu arytmiom komorowym nad lekami antyarytmicznymi. Wszczepialny kardiowerter-defibrylator dysponuje dwoma sposobami przerywania groźnej arytmii komorowej – terapią nisko- i wysokoenergetyczną. Przez terapię niskoenergetyczną należy rozumieć szybką stymulację komory (ang. *antitachycardia pacing*, ATP) zarezerwowaną wyłącznie dla przerywania VT – niestety nie zawsze skuteczną. Natomiast terapia wysokoenergetyczna, czyli wyładowanie ICD (defibrylacja) służy zarówno do przerywania VT, jak i VF, i jej skuteczność jest bardzo wysoka.

Nieustalona jest dotąd rola ablacji RF w prewencji pierwotnej SCD. Pojawiają się jednak pojedyncze doniesienia o korzystnym wpływie profilaktycznej ablacji wyindukowanych częstoskurczów komorowych u kandydatów do wszczęcia ICD w celu zmniejszenia ryzyka adekwatnych wyładowań (52,53).

Tak szerokie zastosowanie ICD jako formy prewencji przyniosło szereg korzyści, ale niestety również i negatywnych konsekwencji związanych z powikłaniami, uszkodzeniem wszczepionych urządzeń czy nieadekwatnymi wyładowaniami. Pewien ich odsetek można zaakceptować, skoro stawką jest ludzkie życie. Jednak ogromny entuzjizm nad urządzeniami ICD osłabł nieco na początku XXI wieku, kiedy to zaczęły napływać informacje o zaburzeniach lękowych i depresyjnych u pacjentów z ICD. I choć nie umniejszyło to ich roli w prewencji pierwotnej i wtórnej SCD, pojawiły się dylematy diagnostyczne i terapeutyczne. Dotyczyły one m.in. wieloletniej obserwacji pacjentów, którzy nigdy nie mieli adekwatnego wyładowania. Część z nich ucierpiała natomiast z powodu różnych problemów z urządzeniem: nieadekwatnych wyładowań, odelektrodowego zapalenia wsierdza, wielokrotnych zabiegów naprawczych. Również liczne adekwatne wyładowania ICD w czasie burzy elektrycznej nie pozostawały bez wpływu na jakość życia pacjentów. Innym dylematem stało się pytanie – czy należy wymienić urządzenie, w którym wyczerpała się bateria, a nigdy nie było adekwatnego wyładowania? Pytanie to do dziś pozostaje bez odpowiedzi. Wydaje się zatem, że niska frakcja wyrzutowa jest kryterium niewystarczającym do efektywnej oceny

ryzyka SCD i powoduje zbyt częste wszczepianie ICD w stosunku do realnego zagrożenia w tej grupie pacjentów, co naraża pacjentów na działania niepożądane (3,54).

Z drugiej strony natomiast pozostają pacjenci z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, którzy giną z powodu groźnych komorowych zaburzeń rytmu, ponieważ w świetle aktualnych wytycznych nie mieli wskazań do zabezpieczenia ICD w prewencji pierwotnej SCD. Trwają zatem poszukiwania innych metod i kryteriów diagnostycznych, które pozwoliłyby na lepszą selekcję chorych mogących odnieść korzyść z wszczepienia ICD.

2. Cel pracy

U chorych po zawale serca nagłe zgony sercowe z powodu groźnych arytmii komorowych wstępują częściej niż w populacji ogólnej. Udowodniono, iż istotnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia częstoskurczu komorowego w tej grupie chorych jest znacznie obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (poniżej 35%). Jednak arytmia ta pojawia się także u chorych z niewielkim czy umiarkowanym upośledzeniem kurczliwości lewej komory. Podejmowane są próby zdefiniowania innych parametrów, dzięki którym możliwe będzie bardziej precyzyjne wyłanianie chorych faktycznie zagrożonych tą arytmia, m. in. w oparciu o badanie rezonansu magnetycznego serca. Szereg prób oceny substratu częstoskurczu komorowego w tym badaniu nie przyniósł jak dotąd wśród badaczy jednoznacznych konkluzji.

Celem pracy była ocena w oparciu o rezonans magnetyczny u chorych po zawale serca:

1. wpływu przebudowy lewej komory po zawale serca na występowanie i morfologię częstoskurczu komorowego;
2. wpływu wielkości i morfologii blizny pozawałowej na występowanie częstoskurczu komorowego;
3. wpływu wielkości i lokalizacji blizny pozawałowej na morfologię częstoskurczu komorowego.

3. Materiał i metody

3.1. Grupy badane

Badaniem objęto 48 pacjentów w wieku od 44 do 81 lat hospitalizowanych w Szpitalu Klinicznym *Przemienienia Pańskiego* w I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2012-2015.

Głównym kryterium włączenia do badania był przebyty zawał serca stwierdzony na podstawie kart informacyjnych dostarczonych przez chorego z wcześniejszych hospitalizacji, rozpoznany zgodnie z uniwersalną definicją zawału serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) (55). Poniżej przedstawiono ogólne kryteria włączenia i wyłączenia z badania.

Ogólne kryteria włączenia:

- Wiek powyżej 18 r.ż.,
- Pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu,
- Przebyty zawał serca.

Ogólne kryteria wyłączenia:

- Obecność przeciwwskazań do wykonania rezonansu magnetycznego:
 - Ciężka i schyłkowa niewydolność nerek,
 - Obecność wszczepionych elementów z metali będących przeciwwskazaniem do badania rezonansu magnetycznego serca,
 - Klaustrofobia,
 - Głuchota,
- Obecność ICD wszczepionego po lewej stronie u pacjentów po przebytym zawale serca ściany przedniej i bocznej,
- Istotna organiczna wada zastawkowa serca,
- Inne choroby mięśnia sercowego (zapalne, naciekowe, spichrzeniowe itp.)
- Cięża.

Grupę badaną VT(+) (n=24) stanowili pacjenci, u których wystąpił utrwalony częstoskurcz komorowy, udokumentowany w zapisie EKG/Holter-EKG, co najmniej 40 dni po przebytym

zawale serca, a grupę kontrolną VT(-) (n=24) – pacjenci, u których nie występowały kołatania serca i nie obserwowano arytmii komorowych w monitorowaniu EKG. Grupa kontrolna została dobrana pod kątem wieku, płci i lokalizacji przebytych zawałów.

Badanie było prowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską (56). Protokół badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – uchwała nr 483/12 z aneksem nr 806/15 oraz 370/15 dotycząca badania pacjentów z wszczepionym urządzeniem do elektroterapii serca.

3.2. Metoda badania

3.2.1. Dane kliniczne

Z badania podmiotowego uzyskano dane kliniczne takie jak: wiek, wzrost, masa ciała, choroby współistniejące, stosowane leki antyarytmiczne, klasa objawów niewydolności serca wg NYHA. W ocenie klinicznej uwzględniono także rutynowo wykonywane badanie echokardiograficzne. Na podstawie kart informacyjnych z wcześniejszych hospitalizacji chorego potwierdzających przebyty zawał serca (koronarografia w okresie okołozawałowym) ustalono tętnice odpowiedzialne za przebyty zawał oraz wiek zawału (czas w latach od wystąpienia pierwszego zawału serca). Na podstawie koronarografii z okresu do 6 miesięcy przed hospitalizacją ustalono drożność naczynia dozawałowego (naczynie drożne/niezwązione istotnie, gdy zwężenie nie przekracza 50% średnicy w pniu lewej tętnicy wieńcowej lub 70% średnicy w pozostałych naczyniach lub jest ono zaopatrzone pomostem aortalno-wieńcowym). Dane oceniano pod względem występowania lub braku określonych cech (dane jakościowe) lub też przyjmowania określonej wartości (dane ilościowe).

3.2.2. Badanie rezonansu magnetycznego serca

U wszystkich pacjentów włączonych do badania wykonano rezonans magnetyczny serca z wykorzystaniem aparatu 1.5T Magnetom Avanto, Siemens (Erlangen, Niemcy) w Pracowni Rezonansu Magnetycznego I Kliniki Kardiologii UM w Poznaniu.

Na podstawie badania ocenione zostały wielkości poszczególnych jam serca, funkcja lewej komory oraz zwłóknienie (blizna po zawałach) mięśnia sercowego. Do oceny funkcji wykorzystano obrazy typu *cine* (*Steady State Free Precession*) w projekcji 2-, 3-, i 4-jamowej

oraz serię obrazów w projekcji w krótkiej osi od podstawy do koniuszka. Grubość warstwy wynosiła 8 mm, rozdzielczość 2x2 mm, rozdzielczość czasowa 25 klatek/cykl. Metodą wolumetryczną (57) przy pomocy oprogramowania QMass MR 7.6 Enterprise Solution, Medis (Leiden, Holandia) zostały wyznaczone następujące parametry:

- frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF),
- objętość końcowoskurczowa lewej komory (ang. *left ventricular end-systolic volume*, LVESV),
- objętość końcoworozkurczowa lewej komory (ang. *left ventricular end-diastolic volume*, LVEDV),
- objętość wyrzutowa lewej komory (ang. *stroke volume*, SV),
- masa mięśnia sercowego lewej komory (ang. *left ventricle mass*, LVM).

LVESV, LVEDV, SV i LVM były następnie indeksowane powierzchnią ciała pacjenta – odpowiednio jako:

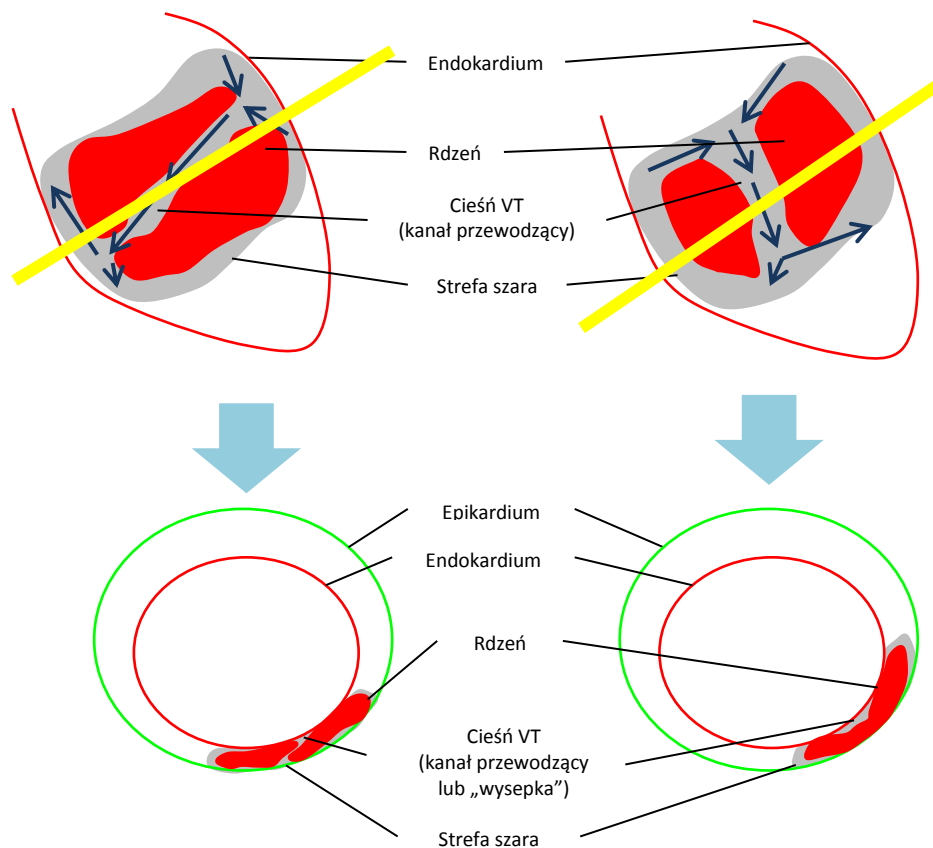
- indeks objętości końcowoskurczowej lewej komory (ang. *left ventricular end-systolic volume index*, LVESVI),
- indeks objętości końcoworozkurczowej lewej komory (ang. *left ventricular end-diastolic volume index*, LVEDVI),
- indeks objętości wyrzutowej (ang. *stroke volume index*),
- indeks masy mięśnia sercowego (ang. *left ventricle mass index*).

Za pomocą wskaźnika kurczliwości odcinkowej (ang. *wall motion score index*, WMSI) oceniono kurczliwość odcinkową lewej komory w podziale na 17 segmentów (58). Indywidualnie dla każdego segmentu przypisano określoną liczbę punktów: normokineza – 1, hipokineza – 2, akineza – 3 i dyskineza – 4 punkty. WMSI obliczono według wzoru:

$$\text{WMSI} = \frac{\text{suma punktów odpowiadających kurczliwości poszczególnych segmentów}}{\text{liczba ocenianych segmentów}}$$

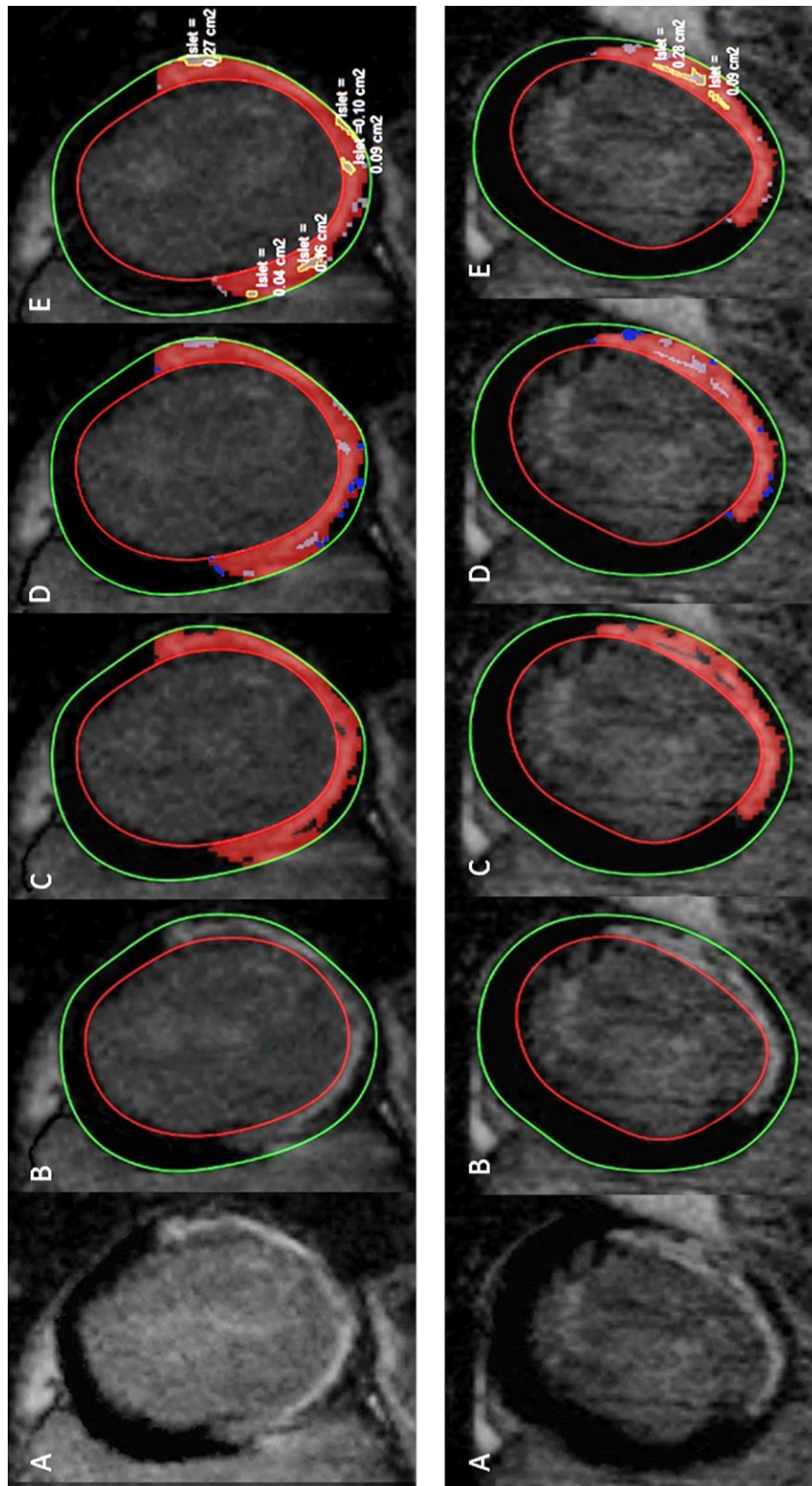
WMSI wyznaczono dla całej lewej komory oraz osobno dla segmentów, w których zwłóknienie obejmowało więcej niż 25% masy segmentu.

Do oceny zwłóknienia wykorzystano obrazy późnego wzmocnienia kontrastowego (ang. *Late Gadolinium Enhancement, LGE*) wykonane 10-15 min po podaniu gadolinowego środka kontrastowego (0,1 mmol/kg). Grubość warstwy, jak w przypadku obrazów *cine*, wynosiła 8 mm, rozdzielczość 1,5×2mm. Na podstawie obrazów LGE przy pomocy oprogramowania QMass MR 7.6 Enterprise Solution, metodą zaproponowaną przez Yana i wsp. (59), wyznaczono obszar zwłóknienia mięśnia sercowego (bliznę po zawale) jako strefę o intensywności sygnału dwóch odchyżeń standardowych (ang. *standard deviation, SD*) powyżej intensywności sygnału zdrowego mięśnia sercowego. Następnie wyznaczony został rdzeń strefy zwłóknienia (zawału) jako obszar o intensywności sygnału co najmniej 3 SD powyżej intensywności sygnału zdrowego mięśnia sercowego. Tzw. „strefa szara” (ang. *grey zone, GZ*), czyli tkanka heterogenna, wyznaczona została jako strefa w obrębie zwłóknienia o intensywności sygnału między 2 a 3 SD. Wielkość poszczególnych obszarów została przedstawiona jako wartość procentowa masy lewej komory oraz masy blizny. W przekrojach poprzecznych przez lewą komorę zidentyfikowano także tzw. „wysepki”, które zdefiniowano jako obszary tkanki heterogennej (o intensywności sygnału między 2 a 3 SD) znajdujące się w obrębie rdzenia zawału lub przylegające do niego od strony wsierdzia



Rycina 3.1. Konceptcja identyfikacji wysepek tkanki heterogennej w bliznie pozawałowej w badaniu rezonansu magnetycznego (przekrój przez lewą komorę: u góry – w osi długiej, na dole – w osi krótkiej, w płaszczyźnie wyznaczonej przez żółtą linię).

bądź nasierdzia i jednocześnie nie mające połączenia ze zdrowym mięśniem sercowym. Wyznaczono całkowitą wielkość wszystkich wysepek, liczbę wysepek oraz wielkość najmniejszej i największej wysepki.



Rycina 3.2. Identyfikacja wysepek w obszarze zawalu – przekrój przez lewą komorę w osi krótkiej u dwóch pacjentów z częstoskurczem komorowym, po zawale ściany dolnej i dolno-bocznej (powyżej) oraz ściany dolno-bocznej (poniżej) – późne wzmocnienie po podaniu gadoliny: A – obraz nieopracowany, B – kontury wsierdzia (linia czerwona) i nasierdzia (linia zielona), C – rdzeń błizny pozawałowej (kolor czerwony), D – strefa szara (kolor niebieski), E – wyseпки tkanki heterogenicznej w obrębie rdzenia zawalu.

3.2.3. Badanie elektrofizjologiczne serca

Badanie EP przeprowadzono w Pracowni Elektrofizjologii Serca I Kliniki Kardiologii UM w Poznaniu według standardowego schematu badania stosowanego u chorych z rozpoznaniem częstoskurczu komorowego. Standardowy zapis powierzchniowy EKG oraz zapis potencjałów wewnątrzsercowych udokumentowany był na nośniku pamięci magnetycznej elektrofizjologicznego zestawu BARDA (BARD Lab System™ PRO EP Recording; C. R. Bard Inc.; USA). Analiza zapisu EKG i potencjałów wewnątrzsercowych dokonywana była z równoczesnych zapisów co najmniej 20 kanałów z przesuwem w zakresie od 25 do 200 mm/s.

W czasie badania EP oceniany był rodzaj prowadzącego rytmu oraz podstawowe parametry elektrofizjologiczne, takie jak: częstotliwość rytmu, czas trwania zespołu QRS, odstępu RR, oś elektryczna zespołu QRS w płaszczyźnie czołowej oraz morfologia zespołów QRS.

W celu wyindukowania częstoskurczu komorowego dla jego dokładnej analizy zastosowano powszechnie przyjęty protokół programowanej stymulacji komór wg Wellensa (32). Protokół ów obejmuje stymulację wierzchołka prawej komory, w trzech podstawowych szybkościach stymulacji (długość cyklu, ang. *cycle length*, CL) – 600, 500 i 400 ms z dodaniem maksymalnie trzech dodatkowych impulsów o skracanym sprzężeniu. W przypadku niewyindukowania częstoskurczu tym protokołem badanie rozszerzano o podanie agonistów receptorów adrenergicznych, takich jak izoprenalina, a następnie powtarzano podstawowy protokół przy częstotliwości rytmu serca przyspieszonej do ok. 120/min.

Wszystkie pomiary z badania EP dokonane były z zapisów o przesuwie 200 mm/s. Badanie elektrofizjologiczne miało na celu potwierdzenie etiologii komorowej częstoskurczu oraz ocenę poniższych parametrów:

- liczbę wyindukowanych częstoskurczów komorowych,
- częstotliwość rytmu (ang. *heart rate*, HR)
- długość cyklu [ms] (ang. *cycle length*, CL),
- morfologia zespołów QRS,
- szerokość zespołów QRS [ms],
- oś elektryczna zespołu QRS częstoskurczu w płaszczyźnie czołowej [°].

Na podstawie odchylenia osi elektrycznej zespołu QRS analizowane zapisy pogrupowano zgodnie z przyjętymi zasadami analizy EKG (60,61) na:

- oś prawidłowa: od -30° do $+90^\circ$,
- prawogram: od $+90^\circ$ do $+180^\circ$,
- lewogram: od -30° do -90° ,
- oś nieokreślona: od $+180^\circ$ do -90° .

3.3. Metody analizy statystycznej

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania STATISTICA 10 (Stat Soft, Inc., Tulsa, OK, USA) oraz PQStat 1.6.0 (PQStat Software, Poznań, Polska).

Dane ilościowe przedstawiono, jako średnią arytmetyczną wraz z odchyleniem standardowym. Zgodność z rozkładem normalnym oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Porównania zmiennych ilościowych dokonano za pomocą testu parametrycznego t-Studenta lub Manna-Whitneya (w przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym) oraz wykonano analizę wariancji testem ANOVA Kruskala-Wallisa.

Różnice dotyczące cech opisanych w skali nominalnej zbadano, stosując testy Chi-kwadrat oraz test Fishera-Freemana-Haltona (w zależności od liczności w tabeli wielodzzielczej).

Wszystkie hipotezy weryfikowano na poziomie istotności $p=0,05$.

Zmienne, których poziom istotności w analizie jednowymiarowej osiągnął wartość $p \leq 0,05$, włączono do analizy wieloczynnikowej. Wszystkie modele regresji logistycznej miały ocenioną jakość (test Hosmera-Lemeshowa oraz współczynniki determinacji – r^2), istotność statystyczną całego modelu (test ilorazu wiarygodności – LR) oraz konkretnych zmiennych w modelu (test Walda). Wykreślono krzywą ROC (ang. *receiver operating characteristic*) czułości i swoistości przeanalizowanych modeli z wyznaczeniem punktu odcięcia i oceną pola powierzchni pod krzywą (ang. *area under curve*, AUC).

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej

Do analizy włączono 48 pacjentów w dwóch grupach po 24 osoby. Średnia wieku wynosiła 63 lata w grupie VT(+) oraz 64,3 w grupie VT(-); różnica ta nie była istotna statystycznie. Rozkład płci w obu grupach był jednakowy i przeważała płeć męska (96%). Średnia wartość BMI w obu grupach, wynosząca odpowiednio 27,9 oraz 27,3 kg/m², wskazuje na nadwagę u większości pacjentów. Pacjenci nie różnili się istotnie pod względem klasy niewydolności serca wg NYHA, natomiast grupa VT(+) charakteryzowała się znacznie dłuższym odstępem czasu od wystąpienia pierwszego zawału serca (15,8 vs. 7,1 lat, p=0,002).

Tabela 4.1. Charakterystyka kliniczna i demograficzna grup badanych.

	Grupa VT(+) n=24	Grupa VT(-) n=24	p	p (wartość)
Wiek [lata]	63,0±11,4	64,3±7,6	NS	0,65
BMI [kg/m²]	27,9±4,3	27,3±3,8	NS	0,97
Mężczyźni/kobiety	23 (96)/1 (4)	23 (96)/1 (4)	NS	1,00
Klasa wg NYHA [I/II/III]	7/11/6	8/10/6	NS	0,83
Wiek zawału [lata]	15,8±8,4	7,1±6,7	p<0,05	0,002
Leki				
Amiodaron	12 (50)	6 (25)	NS	0,14
Sotalol	2 (8)	0 (0)	NS	0,49
Beta-bloker	17 (71)	22 (92)	NS	0,14
ACEI/ARB	22 (92)	18 (75)	NS	0,24
MRA	17 (71)	13 (54)	NS	0,37
Statyna	22 (92)	24 (100)	NS	0,49
Choroby współistniejące				
Nadciśnienie tętnicze	20 (83)	18 (75)	NS	0,72
Cukrzyca	8 (33)	7 (29)	NS	1,00
Migotanie przedsionków	5 (21)	9 (38)	NS	0,34
Choroby tarczycy	4 (17)	2 (8)	NS	0,67
Przewlekła choroba nerek	10 (42)	5 (21)	NS	0,21
CABG	9 (38)	10(42)	NS	1,00
ICD	4 (17)	0 (0)	NS	0,11

odpowiednio: średnia ± SD lub n (%)

BMI – indeks masy ciała, **CABG** – pomostowanie aortalno-wieńcowe, **ICD** – wszczepialny kardiowerter-defibrylator, **ACEI** – inhibitor konwertazy angiotensyny, **ARB** – bloker receptora angiotensyny, **MRA** – antagonist receptoru mineralokortykoidowego

Najczęściej występującą chorobą współistniejącą było nadciśnienie tętnicze w obu grupach (odpowiednio: 83 i 75%). Bezpośrednią rewaskularyzację mięśnia sercowego przeżyło w grupie VT(+) 38%, a w grupie VT(-) 42% pacjentów.

W farmakoterapii antyarytmicznej pacjenci stosowali głównie beta-blokery i amiodaron. Mimo iż amiodaron stosowany był częściej w grupie VT(+) niż VT(-), a beta-blokery odwrotnie, różnice te nie były istotne statystycznie. Dane kliniczne charakteryzujące obie grupy przedstawiono w tabeli 4.1. Z wyjątkiem wieku zawału serca nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

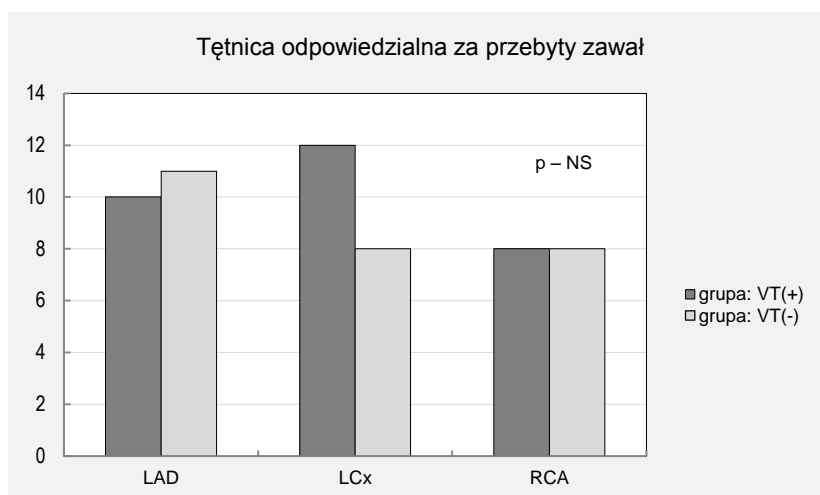
W badaniu echokardiograficznym stwierdzono, iż w grupie VT(+) istotnie większa była wielkość lewej komory ($6,4 \pm 0,9$ cm vs. $5,9 \pm 0,6$ cm, $p=0,038$). Pod względem pozostałych parametrów echokardiograficznych grupy nie różniły się istotnie. Wyniki badania echokardiograficznego przedstawia tabela 4.2.

Tabela 4.2. Charakterystyka echokardiograficzna grup badanych.

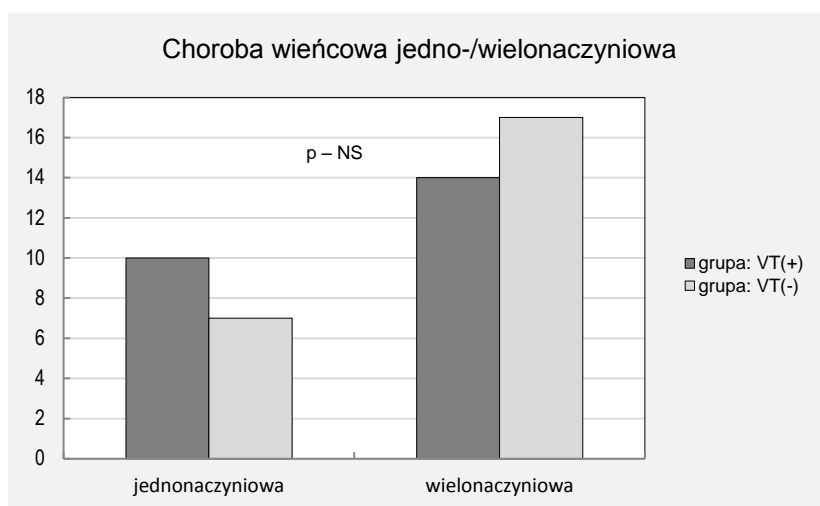
	Grupa VT(+) n=24	Grupa VT(-) n=24	p
Lewa komora [cm]	6,44±0,94	5,90±0,65	0,038
Lewy przedsionek [cm]	4,66±0,62	4,42±0,90	NS
Prawa komora [cm]	2,95±0,40	3,04±0,58	NS
Ściana tylna [cm]	1,03±0,21	1,08±0,17	NS
Przegroda międzykomorowa [cm]	1,03±0,17	1,14±0,21	NS
LVEF [%]	34,3±10,8	36,9±13,2	NS

odpowiednio: średnia ± SD; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

Grupy badane nie różniły się także istotnie pod względem lokalizacji przeżytych zawałów serca, tętnic odpowiedzialnych za przeżyty zawał (rycina 4.1) oraz liczby zajętych naczyń wieńcowych (rycina 4.2). Więcej niż jeden zawał przeżyło 5 pacjentów z grupy VT(+) oraz 3 pacjentów z grupy VT(-). Na podstawie koronarografii wykonanej w okresie do 6 miesięcy przed hospitalizacją stwierdzono, iż u 21 (88%) pacjentów w grupie badanej i u 20 (83%) pacjentów w grupie kontrolnej naczynia dozawałowe były otwarte w wyniku leczenia za pomocą pierwotnej angioplastyki wieńcowej [14 (58%) w grupie VT(+); 12 (50%) w grupie VT(-)] lub zabezpieczone drożnym grafem [7 (29%) w grupie VT(+); 8 (33%) w grupie VT(-)].



Rycina 4.1. Tętnice odpowiedzialne za przebyty zawał (LAD – tętnica zstępująca przednia, LCx – tętnica okalająca, RCA – prawa tętnica wieńcowa) w grupie z częstoskurczem komorowym (n=24) i bez (n=24).



Rycina 4.2. Choroba wieńcowa jedno- lub wielonaczyniowa w grupie z częstoskurczem komorowym (n=24) i bez (n=24).

4.2. Ocena mięśnia sercowego w badaniu rezonansu magnetycznego

W badaniu rezonansu magnetycznego oceniono wymiary poszczególnych jam i ścian serca, a także objętość końcowoskurczową i końcoworozkurczową lewej komory, frakcję wyrzutową oraz kurczliwość segmentów. Wyniki przedstawiono w tabeli 4.3. Zakres wartości referencyjnych przekroczyły średnie wartości pomiarów LVEDVI oraz LVESV w grupie VT(+), a także LVESV w grupie VT(-). Wielkość lewej komory serca, liczba segmentów dyskinetycznych oraz wskaźnik kurczliwości odcinkowej lewej komory były istotnie wyższe w grupie VT(+) i były jedynymi parametrami różnicującymi grupę badaną i grupę kontrolną.

Pozostałe parametry, w tym także frakcja wyrzutowa lewej komory, były porównywalne w obu grupach.

Tabela 4.3. Wymiary i objętości jam serca w badaniu rezonansu magnetycznego w grupach badanych.

	Grupa VT(+) n=24	Grupa VT(-) n=24	p
Wymiary			
Prawa komora [cm]	2,94±0,48	2,79±0,39	NS
Lewa komora [cm]	6,77±1,02	6,06±0,89	0,01
Przegroda międzykomorowa [cm]	1,04±0,20	1,04±0,18	NS
Ściana tylna [cm]	0,74±0,20	0,85±0,21	NS
Lewy przedsionek [cm]	4,28±0,93	4,03±0,73	NS
Objętości			
LVEDV [ml]	235,4±90,6	194,4±76,9	NS
LVEDVI [ml/m²]	121,5±43,3	99,8±38,9	NS
LVESV [ml]	161,8±79,4	126,0±71,5	NS
LVESVI [ml/m²]	81,7±38,6	64,9±36,3	NS
SV [ml]	77,9±27,5	68,5±25,6	NS
SVI [ml/m²]	39,8±15,1	35,0±13,2	NS
LVEF [%]	35,2±12,3	36,8±15,2	NS
Masa			
LVM [g]	184,2±54,0	182,0±64,1	NS
LVMi [g/m²]	92,7±23,8	93,3±32,1	NS
Kurczliwość segmentów [n segmentów]			
Normokineza	5,7±3,5	6,8±4,1	NS
Hipokineza	6,3±2,8	6,8±3,3	NS
Akineza	1,6±1,4	1,4±1,5	NS
Dyskineza	2,4±2,1	1,0±1,2	0,017
WMSI	2,04±0,43	1,78±0,37	0,036

odpowiednio: średnia ± SD;

LVEDV – objętość końcoworozkurczowa lewej komory, **LVEDVI** – indeks objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory, **LVESV** – objętość końcowoskurczowa lewej komory, **LVESVI** – indeks objętości końcowoskurczowej lewej komory, **SV** – objętość wyrzutowa lewej komory, **SVI** – indeks objętości wyrzutowej lewej komory, **LVEF** – frakcja wyrzutowa lewej komory, **LVM** – masa mięśnia lewej komory, **LVMi** – indeks masy mięśnia lewej komory, **WMSI** – wskaźnik kurczliwości odcinkowej lewej komory

W dalszej analizie obrazów rezonansu magnetycznego serca w sekwencjach późnego wzmocnienia kontrastowego po podaniu gadoliny przeprowadzono dokładną ocenę blizny pozawałowej z uwzględnieniem jej wielkości i struktury. Grupa badana i kontrolna nie różniły się istotnie pod względem masy mięśnia lewej komory, wielkości obszaru zwłóknienia (blizny pozawałowej), strefy szarej oraz obszarów blizny ze zwłóknieniem >75%. Obliczono także

wskaźnik kurczliwości segmentów, w których obecne było zwłóknienie – także bez istotnej różnicy pomiędzy grupami. Dane charakteryzujące bliznę pozawałową przedstawiono w tabeli 4.4.

Tabela 4.4. Charakterystyka blizny pozawałowej w grupach badanych w badaniu rezonansu magnetycznego.

	Grupa VT(+) n=24	Grupa VT(-) n=24	p
Masa blizny [g]	43,6±29,7	32,2±22,8	NS
% LVM	25,8±14,7	20,1±14,5	NS
Masa strefy szarej [g]	4,4±2,5	4,2±3,2	NS
% LVM	2,6±1,2	2,5±1,9	NS
% blizny	12,2±6,2	18,2±18,9	NS
Masa obszarów blizny ze zwłóknieniem >75% [g]	30,4±27,1	19,6±20,3	NS
% LVM	17,9±13,6	12,4±13,0	NS
% blizny	63,3±23,6	50,1±25,7	NS
WMSI dla segmentów ze zwłóknieniem >25%	2,34±0,56	2,25±0,73	NS

odpowiednio: średnia ± SD;

LVM – masa mięśnia lewej komory, **WMSI** – wskaźnik kurczliwości odcinkowej lewej komory

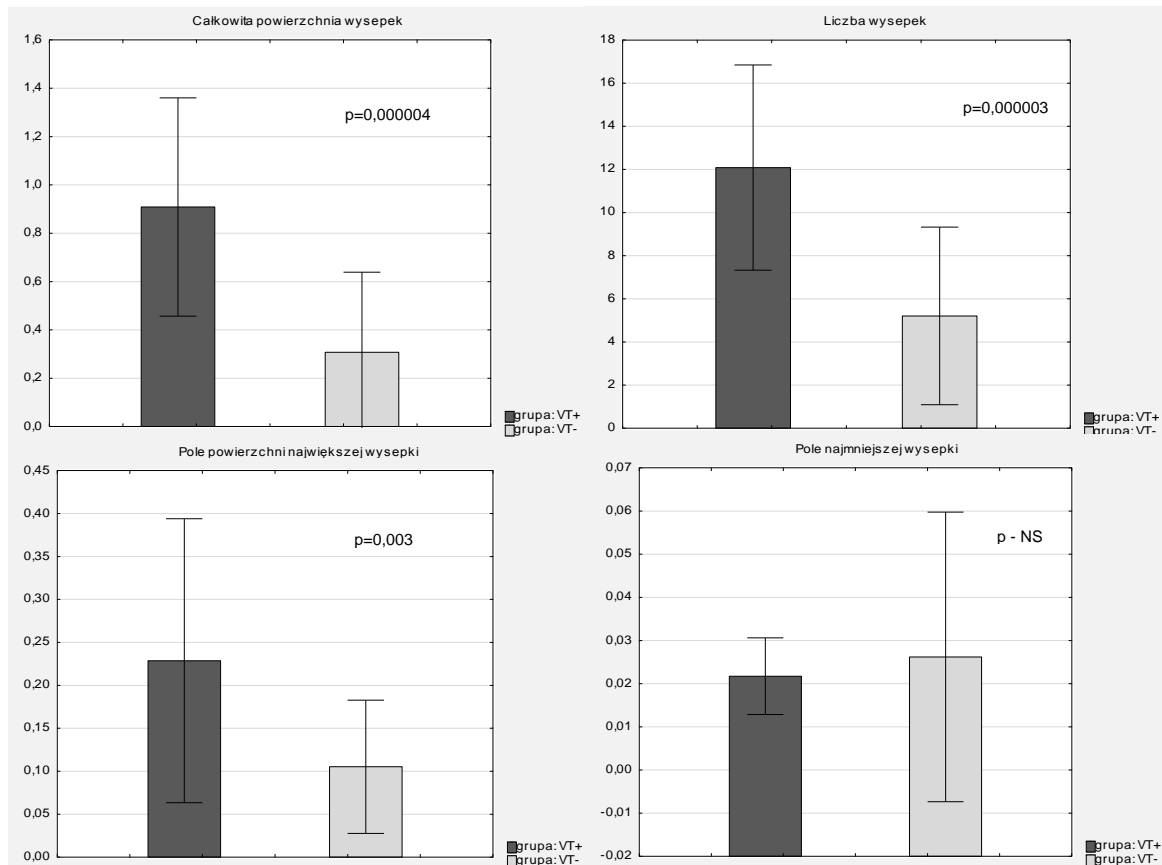
Ponadto przeanalizowano każdy z 17 segmentów mięśnia lewej komory serca pod kątem grubości zwłóknienia względem grubości ściany serca (przezściennność). W grupie VT(+) obserwowano istotnie więcej segmentów ze zwłóknieniem <75% grubości ściany, a dokładnie w zakresie 25-75%. Liczbę segmentów z przezściennością blizny określoną w kwartylach przedstawia tabela 4.5.

Tabela 4.5. Liczba segmentów z różnym stopniem zajęcia przez bliznę zawałową w grupach badanych w badaniu rezonansu magnetycznego.

	Grupa VT(+) n=24	Grupa VT(-) n=24	p
≥75%	1,5±2,2	1,0±1,9	NS
<75%	7,5±2,1	5,7±2,6	0,014
50-75%	1,4±0,9	0,7±0,9	0,013
25-50%	2,1±1,0	1,4±1,4	0,019
<25%	4,0±2,1	3,6±1,8	NS

odpowiednio: średnia ilość segmentów ± SD

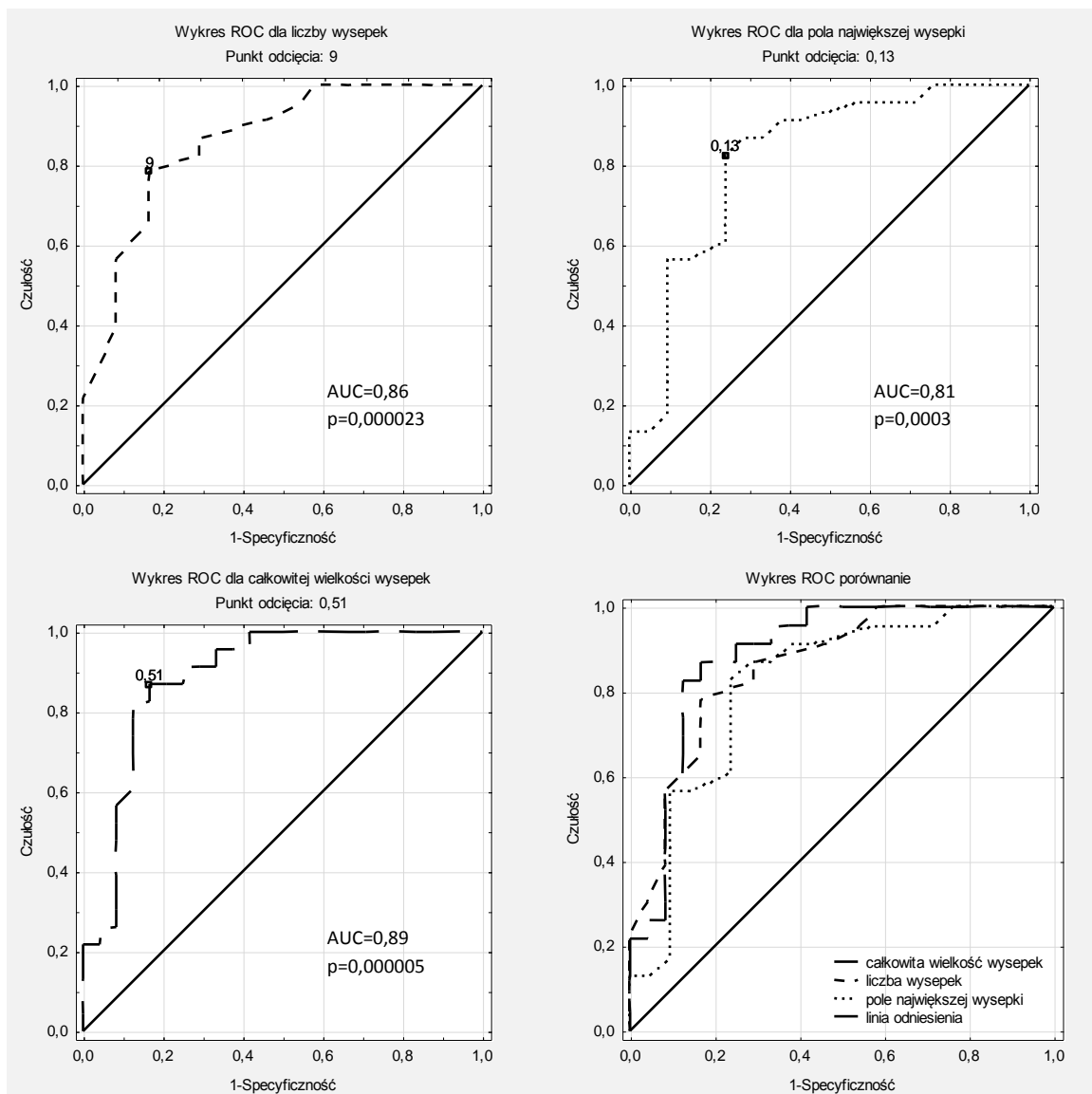
W dalszej kolejności analizowano obrazy z rezonansu magnetycznego pod kątem występowania wysepek tkanki heterogennej w obrębie blizny lub przylegających do niej od strony wierzchołka lub nasierdza. Stwierdzono, iż w grupie VT(+) zarówno całkowita (sumaryczna) wielkość wszystkich wysepek, jak i ich liczba, a także powierzchnia największej znalezionej wysepki, są istotnie wyższe. Powyższą obserwację przedstawia rycina 4.3.



Rycina 4.3. Charakterystyka jakościowa i ilościowa wysepek heterogennego mięśnia sercowego w obrębie blizny pozawałowej w grupie badanej i grupie kontrolnej (pole powierzchni wyrażono w cm^2).

W analizie jednoczynnikowej obliczono iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) wystąpienia częstoskurczu komorowego dla tych parametrów wysepek, które różnicowały istotnie grupę VT(+) i VT(-). Dla całkowitej wielkości wysepek – OR wyniósł 1,04 (CI 1,02-1,07), dla liczby wysepek OR – 1,42 (CI 1,17-1,73), a dla pola największej wysepki OR – 1,16 (CI 1,01-1,27).

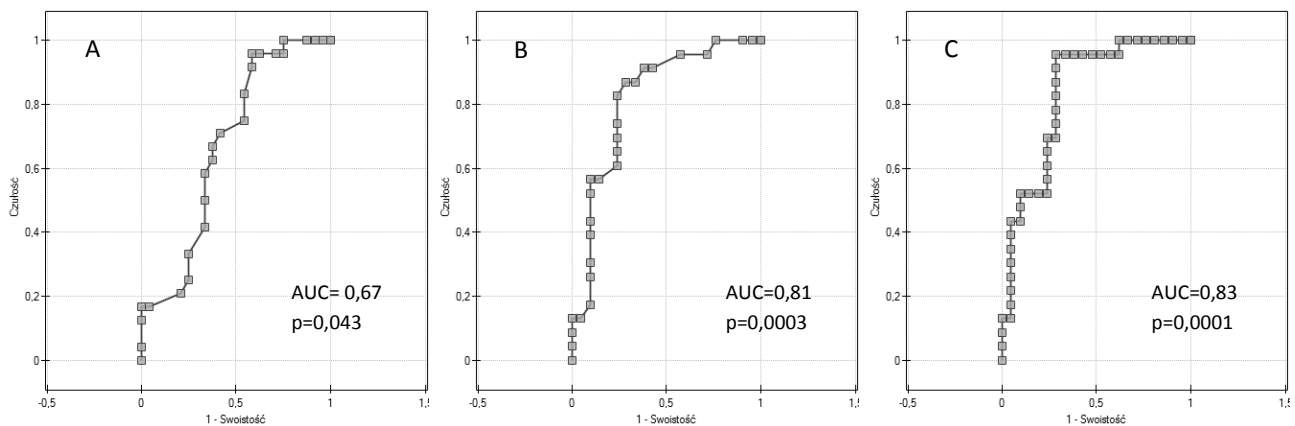
Wykreślono krzywe ROC czułości i specyficzności. Przy punkcie odcięcia dla całkowitej wielkości wysepek równym 0,51 czułość wyniosła 87%, a swoistość 83%. Punkt odcięcia dla liczby wysepek wyniósł 9 przy czułości 78% i swoistości 83%, a dla pola największej wysepki 0,13 (czułość – 83%, swoistość – 76%). Wydaje się zatem, że całkowita wielkość wysepek jest najlepszym parametrem predykcyjnym wystąpienia częstoskurczu komorowego (rycina 4.4).



Rycina 4.4. Krzywe ROC czułości i specyficzności dla parametrów opisujących wysepki tkanki heterogennej w obrębie rdzenia błizny pozawałowej: całkowita wielkość wysepek, liczba wysepek i pole największej wysepki oraz porównanie wszystkich trzech krzywych (AUC – pole pod krzywą, ang. *area under curve*).

Do analizy wieloczynnikowej włączono zmienne, które były istotne w modelu jednoczynnikowym i nie były ze sobą skorelowane – wielkość lewej komory, WMSI i liczbę segmentów dyskineetycznych oraz całkowitą wielkość wysepek, liczbę wysepek i pole największej wysepki. Istotny okazał się jedynie model oparty na wielkości LK i polu

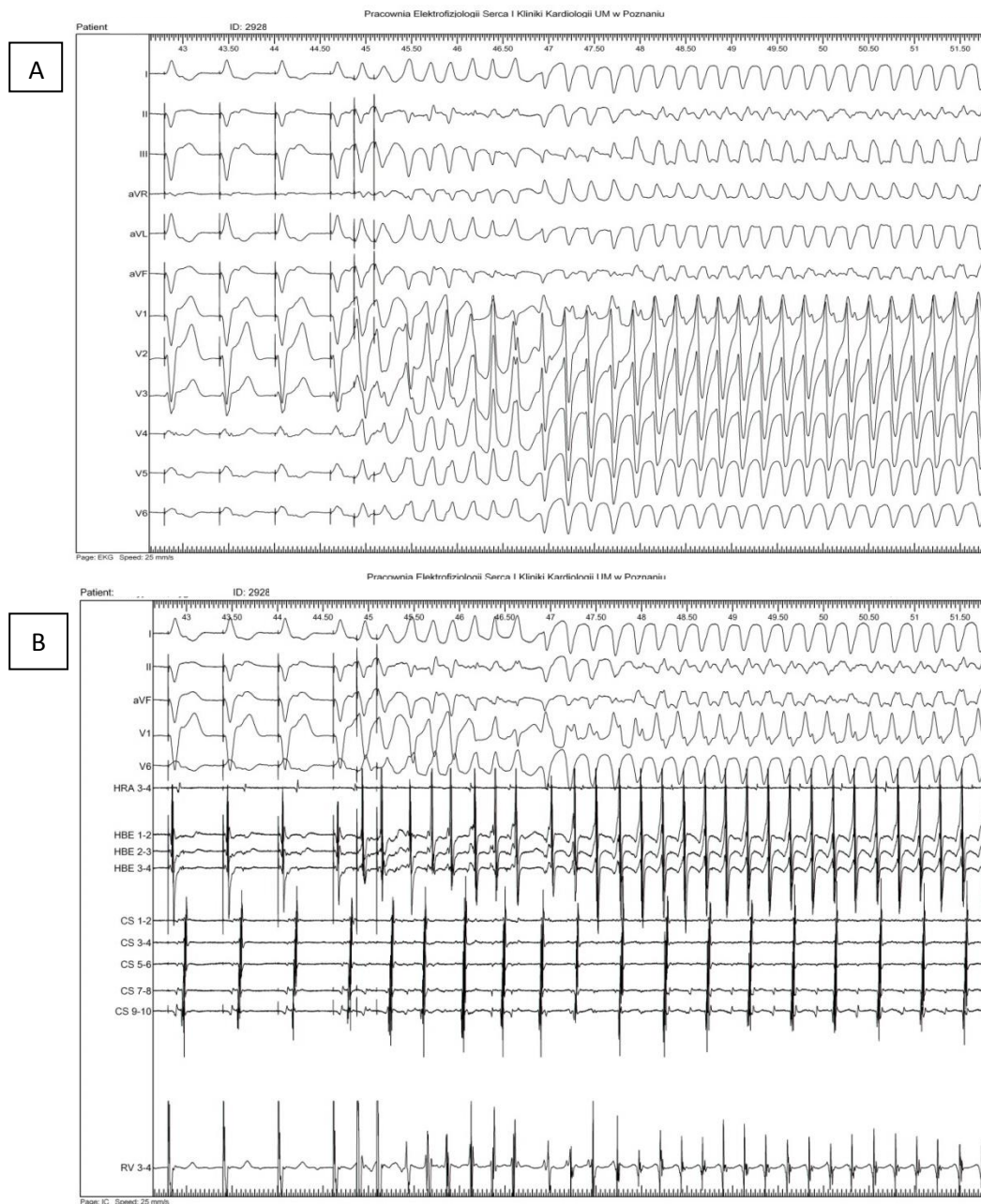
największej wysepki z $p=0,045$. Spowodowało to zwiększenie pola pod krzywą ROC (ang. *area under curve*, AUC) z 0,67 dla LK i 0,81 dla wielkości największej wysepki, do 0,83 (mimo utraty istotności LK). Ostatecznie jednak model wieloczynnikowy nie okazał się znacząco lepszym predyktorem częstoskurczu komorowego niż model jednoczynnikowy uwzględniający tylko wielkość największej wysepki (rycina 4.5).



Rycina 4.5. Krzywe ROC dla poszczególnych modeli regresji logistycznej: a – dla wielkości lewej komory (LK); b – dla wielkości największej wysepki; c – dla modelu wieloczynnikowego: wielkości LK i największej wysepki (AUC – pole pod krzywą, ang. *area under curve*)

4.3. Ocena morfologiczna częstoskurczów komorowych w badaniu elektrofizjologicznym

Do analizy włączono 29 częstoskurczów komorowych. U 4 pacjentów w trakcie badania elektrofizjologicznego serca wyindukowano częstoskurcze o więcej niż jednej morfologii. U 13 pacjentów wykonano ablację RF substratu arytmii. Przykładowy zarejestrowany zapis wyindukowanego częstoskurczu komorowego przedstawia rycina 4.6.



Rycina 4.6. Przykładowy zarejestrowany zapis wyindukowanego częstoskurczu komorowego o morfologii bloku prawej odnogi pęczka Hisa i osią zespołu QRS odchyloną w prawo u pacjenta po zawale serca: a – elektrokardiogram powierzchniowy, b – elektrokardiogram wewnątrzsercowy (przesuw papieru 25 mm/s).

Arytmia manifestowała się szerokim spektrum objawów – omdlenie wystąpiło w 8 przypadkach (28%), stan przedomdleniowy w 7 (24%), a prawie połowa częstoskurczów była dobrze tolerowana przez pacjentów. Średnia częstotliwość arytmii wynosiła 170,6 QRS/minutę. Dominowała morfologia bloku prawej odnogi pęczka Hisa – RBBB (62%) z odchyleniem osi elektrycznej serca w lewo (34%).

Tabela 4.6. Charakterystyka 29 częstoskurczów komorowych obserwowanych w grupie badanej (n=24).

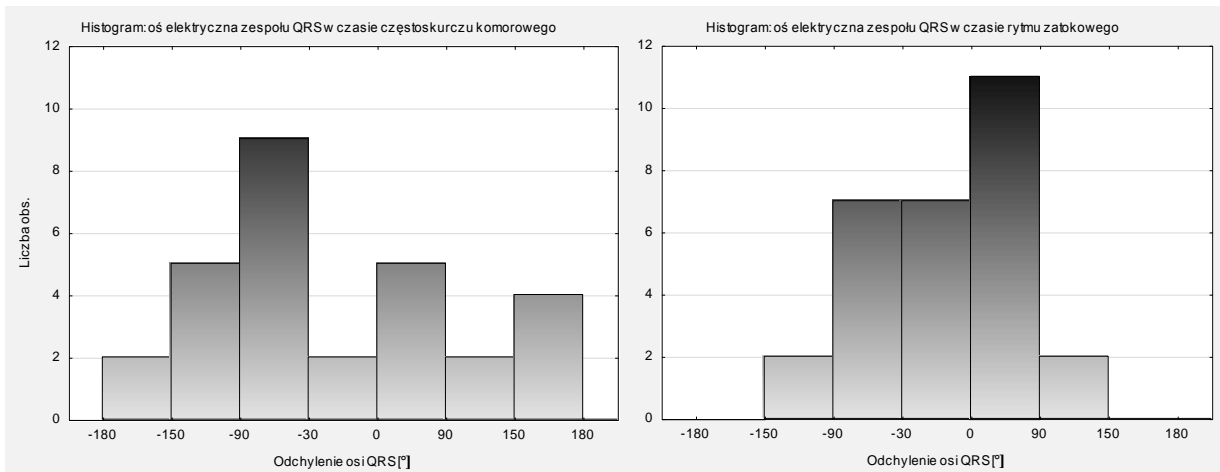
	VT n=29	Rytm zatokowy n=29
Objawy		
Omdlenie	8 (28)	
Stan przedomdleniowy	7 (24)	
Dobrze tolerowany	14 (48)	
Częstotliwość [QRS/min]	170,6±47,8	57,9±10,1
Długość cyklu [ms]	378,6±100,6	1069,2±188,7
Szerokość QRS [ms]	174,5±21,1	133,2±28,6
Oś QRS [°]	-9,7±103,1	2,8±54,2
Zmiana osi QRS [°]	100,0±72,7	
Morfologia		
LBBB	11 (38)	12 (41)
Lewogram patologiczny	4 (14)	4 (14)
Oś prawidłowa	4 (14)	7 (24)
Prawogram	1 (3)	1 (3)
Oś nieokreślona	2 (7)	
RBBB	18 (62)	7 (24)
Lewogram patologiczny	5 (17)	5 (17)
Oś prawidłowa	3 (10)	0 (0)
Prawogram	5 (17)	2 (7)
Oś nieokreślona	5 (17)	
IRBBB		5 (17)
ILBBB		1 (3)
Prawidłowa morfologia		4 (14)

odpowiednio: średnia ± SD lub n (%);

LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa; **RBBB** – blok prawej odnogi pęczka Hisa; **ILBBB** – niezupełny blok lewej odnogi pęczka Hisa; **IRBBB** – niezupełny blok prawej odnogi pęczka Hisa

Średnia oś serca w trakcie częstoskurczu mieściła się w obszarze normogramu z niewielkim odchyleniem w lewo: -9,7°, i była zmieniona o średnio 100° w stosunku do osi QRS

poszczególnych pacjentów w czasie rytmu zatokowego. Histogramy odchylenia osi QRS w częstoskurczu komorowym i w rytmie zatokowym pokazują jednak, że w czasie częstoskurczu komorowego przeważnie była ona poza zakresem prawidłowym (22 przypadki – 75%), a prawidłowa była częściej w czasie rytmu zatokowego (18 przypadków – 62%) (rycina 4.7). Średnia szerokość zespołu QRS wynosiła 174,5 ms. Charakterystykę morfologiczną częstoskurczów komorowych przedstawia tabela 4.6.



Rycina 4.7. Histogramy odchylenia osi elektrycznej zespołu QRS w płaszczyźnie czołowej w czasie częstoskurczu komorowego i w rytmie zatokowym.

4.4. Morfologia częstoskurczu komorowego a przebudowa mięśnia sercowego po zawale serca

Wyniki z badania rezonansu magnetycznego skorelowano z pomiarami opisującymi częstoskurcze komorowe. Uzyskano szereg współczynników korelacji (r), z których istotne okazały się zależności częstotliwości rytmu i długości cyklu częstoskurczu od objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej oraz ich indeksów, jednak współczynniki determinacji (r^2) świadczą o niewielkim wpływie ww. parametrów z CMR na parametry VT. Korelacje przedstawia tabela 4.7 i rycina 4.8.

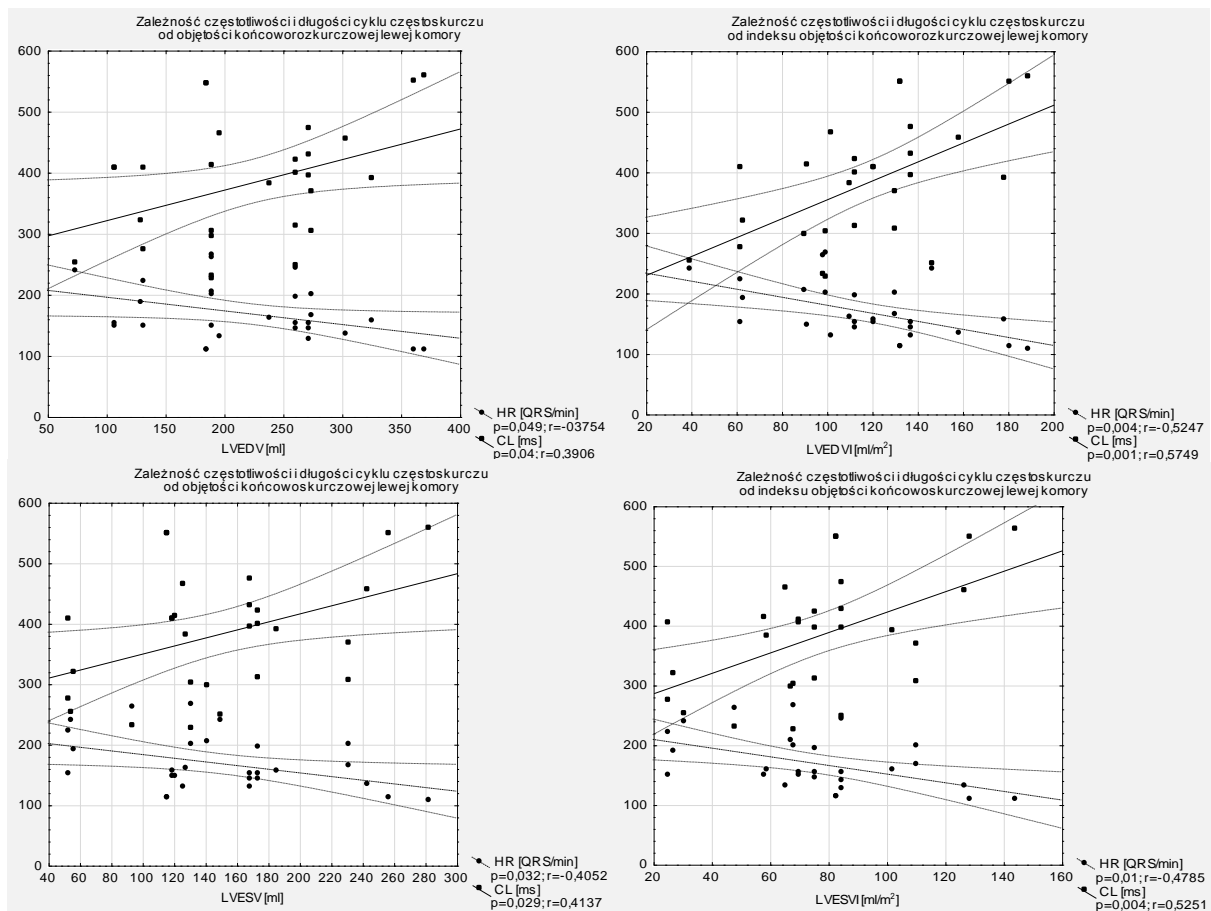
Nie stwierdzono istotnej zależności parametrów częstoskurczu komorowego od wielkości blizny pozawałowej czy strefy szarej (tabela 4.7).

Tabela 4.7. Zależności wybranych parametrów częstoskurczów komorowych od parametrów charakteryzujących bliznę pozawałową i funkcję lewej komory.

	HR		CL		Szerokość QRS		Oś QRS		Zmiana osi QRS	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Masa blizny	-0,02	0,91	0,02	0,92	-0,18	0,36	-0,34	0,07	0,35	0,07
% LVM	-0,05	0,78	0,06	0,76	-0,07	0,94	-0,22	0,25	0,15	0,46
Masa strefy szarej	0,21	0,29	-0,23	0,23	0,07	0,73	-0,09	0,66	0,22	0,25
% LVM	0,13	0,51	-0,12	0,54	0,14	0,49	0,05	0,78	-0,07	0,71
% blizny	0,16	0,41	-0,17	0,36	0,07	0,74	0,32	0,10	-0,27	0,16
Masa obszarów blizny ze zwłóknieniem >75%	-0,04	0,85	0,04	0,82	-0,19	0,34	-0,32	0,09	0,27	0,16
% LVM	-0,07	0,71	0,08	0,69	-0,12	0,53	-0,26	0,18	0,16	0,41
% blizny	0,001	0,99	0,02	0,93	-0,01	0,94	-0,15	0,45	0,06	0,76
LVEF	0,15	0,45	-0,16	0,42	-0,07	0,73	0,10	0,60	-0,20	0,30

r – współczynnik korelacji;

HR – częstotliwość rytmu częstoskurczu; CL – długość cyklu częstoskurczu, LVM – masa mięśnia lewej komory, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory



Rycina 4.8. Zależność częstotliwości i długości cyklu częstoskurczu od objętości końcowoskurczowych i końcoworozkurczowych lewej komory w badaniu rezonansu magnetycznego.

W analizie parametrów częstoskurczów komorowych w zależności od obszaru mięśnia sercowego objętego zawałem stwierdzono, że – gdy naczyniem dozawałowym była prawa tętnica wieńcowa, częstoskurcze charakteryzowały się istotnie niższą częstotliwością rytmu i jednocześnie dłuższym cyklem. Średnie wartości powyższych parametrów wyznaczono dla tych częstoskurczów komorowych, które wystąpiły u pacjenta po przebyciu jednego zawału serca, aby porównać tylko substrat (bliznę pozawałową) z obszaru jednej tętnicy wieńcowej. Powyższe obserwacje przedstawia tabela 4.8.

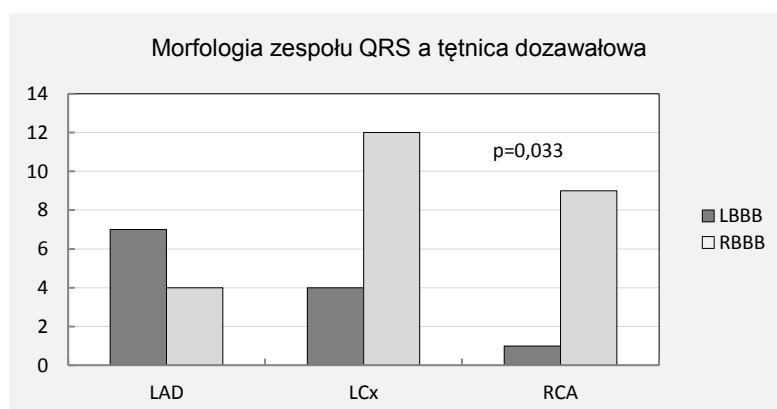
Tabela 4.8. Wybrane parametry częstoskurczów komorowych w zależności od tętnicy dozawałowej w porównaniu do wielkości blizny pozawałowej u pacjentów, którzy przebyli tylko jeden zawał serca.

	LAD n=8	LCx n=9	RCA n=4	p
Częstotliwość [QRS/min]	193,6±40,0 *†	187,9±46,2 *‡	130,3±23,5 †‡	0,049
Długość cyklu [ms]	321,6±66,9 †	336,9±81,1 ‡	476,0±80,8 †‡	0,009
Szerokość QRS [ms]	172,1±21,8	173,0±19,5	192,5±30,2	NS
Oś QRS [°]	-65,4±76,5	40,8±98,5	31,0±101,2	0,065
Zmiana osi QRS [°]	83,9±60,4	103,0±83,5	78,0±51,9	NS
Wielkość blizny [g]	42,3±16,3 *	24,4±13,7 *	30,0±13,7	0,008

odpowiednio: średnia ± SD; * LAD vs LCx, † LAD vs RCA, ‡ LCx vs RCA

LAD – tętnica zstępująca przednia, LCx – tętnica okalająca, RCA – prawa tętnica wieńcowa

Przeanalizowano także wpływ obszaru przebitego zawału z dorzecza poszczególnych tętnic wieńcowych na obecność morfologii bloku prawej bądź lewej odnogi pęczka Hisa w trakcie częstoskurczu komorowego. LBBB występował istotnie częściej, gdy przebyty zawał dotyczył tętnicy zstępującej przedniej, natomiast RBBB dominował u pacjentów po zawale z obszaru tętnicy okalającej i prawej tętnicy wieńcowej (rycina 4.9).



Rycina 4.9. Morfologia zespołu QRS w czasie częstoskurczu komorowego a tętnica dozawałowa (LAD – tętnica zstępująca przednia, LCx – tętnica okalająca, RCA – prawa tętnica wieńcowa).

5. Omówienie wyników i dyskusja

W 2007 roku Ashikaga i wsp. w eksperymencie na świnia domowych po wyindukowanym zawale serca udowodnili obecność wąskich pasm i wysp żywego mięśnia sercowego stanowiących substrat dla wielu morfologii częstoskurczu komorowego już po pierwszym epizodzie niedokrwienia mięśnia sercowego (62). Cieśń pętli *reentry* charakteryzowały stosunkowo niewielkie obszary żywego miokardium ograniczone przez bliznę pozawałową lub strefę graniczną. Podobne kanały dużo wcześniej zidentyfikowali elektrofizjolodzy (35). Były to wąskie pasma tkanki pobudliwej, przebiegające pomiędzy obszarami niepobudliwymi (blizna pozawałowa, pierścienie zastawek, trójkąty włókniste serca). W przedstawionej pracy podjęto próbę oceny, czy identyfikacja takich obszarów w badaniu rezonansu magnetycznego serca mogłaby stanowić czynnik predykcyjny wystąpienia częstoskurczu komorowego.

Ocenie poddano pacjentów po zawale serca, hospitalizowanych z powodu wystąpienia utrwalonego częstoskurczu komorowego, w porównaniu z grupą kontrolną – po zawale serca, bez arytmii komorowej. W badaniu rezonansu magnetycznego stwierdzono, że blizna pozawałowa charakteryzowała się obecnością wysepek tkanki heterogennej, których istotnie większą liczbę i powierzchnię obserwowano w grupie chorych z częstoskurczem komorowym. Występowaniu VT sprzyjała także większa liczba segmentów lewej komory ze zwłóknieniem w zakresie 25-75% grubości ściany. Określono ponadto wpływ lokalizacji przebytego zawału serca na morfologię VT. Poniżej omówiono uzyskane wyniki.

5.1. Dane demograficzne i kliniczne

Porównując dane kliniczne grupy badanej w I Klinice Kardiologii UM w Poznaniu (tabela 4.1) z grupą ocenianą przez Perez-David i wsp. w jednym z pierwszych badań o podobnej tematyce (63) oraz grupą Boyé i wsp. (64) i grupą Fernández-Armenty (65), można zauważyć podobieństwa i różnice. Liczebność grupy z częstoskurczem komorowym była najwyższa w prezentowanym badaniu i wynosiła $n=24$, natomiast w badaniu Perez-David $n=18$, w badaniu Boyé $n=16$, a w badaniu Fernández-Armenty $n=21$ pacjentów. Grupy różniły się pod względem wieku (odpowiednio: 63 ± 11 vs 66 ± 8 vs 73 ± 10 vs 65 ± 10 lat).

Natomiast rozkład płci był podobny – dominowali mężczyźni (odpowiednio: 96% vs 83% vs 91%). Różnica wartości frakcji wyrzutowej lewej komory w niniejszym badaniu była największa w porównaniu do grupy Boyé (34±11% vs 28±6%). Natomiast pod względem klasy objawów niewydolności serca wg NYHA w grupie hiszpańskiej więcej, a w grupie niemieckiej mniej pacjentów prezentowało klasę I (50% w grupie Perez-David vs 33% w badaniu własnym i 12% w grupie Boyé). W zakresie leków antyarytmicznych pacjenci w I Klinice Kardiologii w nieco mniejszym odsetku byli leczeni beta-blokerami (odpowiednio: 71% vs 88%, 94% i 95%), natomiast istotnie częściej stosowali amiodaron (odpowiednio: 50% vs 17%, 19% i 29%). Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca występowały w przedstawionym badaniu w podobnym odsetku jak w grupie Boyé i wsp. Nieco rzadziej stwierdzano migotanie przedsionków. Porównanie parametrów klinicznych wybranych grup przedstawia tabela 5.1.

Tabela 5.1. Dane kliniczne pacjentów z częstoskurczem komorowym w prezentowanej pracy w porównaniu z wynikami innych (63–65).

	Grupa VT(+) n=24	Grupa VT n=18	Grupa VT n=16	Grupa VT n=21
	Małaczyńska-Rajpold	Perez-David (63)	Boyé (64)	Fernández-Armenta (65)
Wiek [lata]	63±11	66±8	73±10	65±10
BMI [kg/m ²]	28±4	-	27±3	-
Mężczyźni/kobiety	23(96) / 1(4)	15(83) / 3(17)	-	19(91) / 2(9)
Wiek zawału [lata]	16±8	-	10±7	18±8
Klasa wg NYHA				
I	8(33)	9(50)	2(12)	-
II	11(46)	6(33)	10(63)	-
III	5(21)	3(17)	4(25)	-
LVEF [%]	34±11	32±10	28±6	38±13
Beta-blokery	17(71)	16(88)	15(94)	20(95)
Amiodaron	12(50)	3(17)	3(19)	6(29)
Nadciśnienie tętnicze	20(83)	-	13(81)	-
Cukrzyca	8(33)	-	6(38)	5(24)
Migotanie przedsionków	5(21)	2(11)	6(38)	-

odpowiednio: średnia ± SD lub n(%)

Wstępna ocena echokardiograficzna pacjentów w niniejszym badaniu (tabela 4.2) wykazała powiększenie lewej komory zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej, choć istotnie większa była ona w grupie pacjentów z częstoskurczem komorowym (6,4±0,9 cm vs 5,9±0,7 cm). Podobną obserwację odnotował Fernández-Armenta (6,1±0,7 cm).

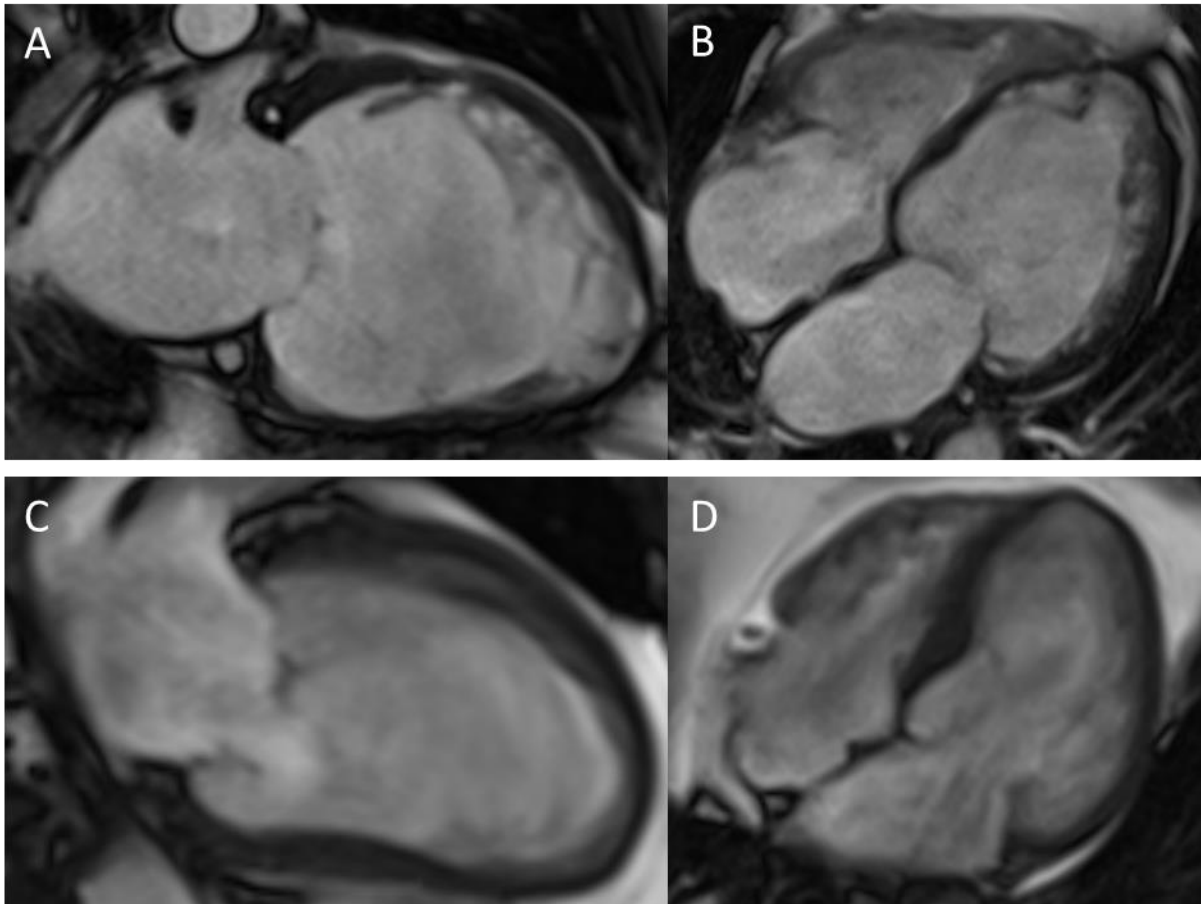
Powiększenie lewej komory było niewątpliwie związane z jej wieloletnią przebudową po przeżytym zawale serca.

Analizując lokalizację zawału w obszarze unaczynienia poszczególnych tętnic wieńcowych oraz stopień zaawansowania choroby niedokrwiennej serca (rycina 4.1 i 4.2), nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Ogółem zawał ściany dolnej i dolno-bocznej przebyło w grupie badanej 14 (58%) pacjentów. Według innych autorów zajmujących się tą problematyką odsetek ten był nieco wyższy i wahał się pomiędzy 67% a 77% (63,65). W porównaniu do grupy Fernàndeza-Armenty w niniejszym badaniu obserwowano znacznie wyższy odsetek naczyń dozawałowych drożnych (58% vs 24%). Jest to obserwacja bardzo istotna z punktu widzenia przebudowy serca po zawale. Pierwsze prace dotyczące wpływu zawału na przebudowę lewej komory dowodziły bowiem, że zależy ona w dużej mierze od wielkości blizny i jej przezścienności (66,67). A zatem zarówno szybkość, jak i trwałość otwarcia tętnicy dozawałowej wpływa korzystnie na przebudowę pozawałową i rokowanie chorych, ponieważ zmniejszają one ryzyko rozprzestrzenienia się martwicy na całą grubość ściany serca (68–70).

5.2. Morfologia i funkcja serca po zawale w badaniu rezonansu magnetycznego

Badania morfologiczne nad przebudową serca po zawale toczą się od wielu lat. Już w pierwszych badaniach na szczurach opisywano zmiany zachodzące w mięśniu sercowym po epizodzie ostrego niedokrwienia, stwierdzając ubytek kardiomiocytów, zwiększenie wymiaru lewej komory, ścieńczenie ściany serca oraz ubytek kapilar w obszarze zawału (71–73). Późniejsze badania serc ludzkich post-mortem obejmowały głównie badania histopatologiczne z oceną morfometryczną (74,75). Dostarczyły one informacji na temat funkcji serca po zawale, która stanowi wypadkową procesów toczących się w obszarze martwicy (gojenie, formowanie blizny) oraz procesów przebiegających w pozostałych jej częściach, skutkujących asynergią skurczu, zwiększoną objętością i kulistością lewej komory oraz kompensacyjnym wzrostem jej masy mięśniowej (76,77). Obecnie zmiany aż do poziomu tkankowego w aspekcie czynnościowo-morfologicznym możemy oceniać

przyżyciowo, ponieważ dysponujemy badaniem rezonansu magnetycznego, dzięki któremu możliwe stało się śledzenie zmian w sercu powstałych na skutek zawału.



Rycina 5.1. Widoczna wyraźna różnica kształtu lewej komory (LK) w badaniu rezonansu magnetycznego w sekwencji SSFP (*Steady State Free Precession*): LK powiększona, kulista u pacjenta z częstoskurczem komorowym (A – w projekcji 2-jamowej, B – w projekcji 4-jamowej) oraz LK powiększona, bez zmiany kształtu u pacjenta bez częstoskurczu komorowego (C – w projekcji 2-jamowej, D – w projekcji 4-jamowej).

W prezentowanej pracy w badaniu rezonansu magnetycznego, podobnie jak w badaniu echokardiograficznym, u większości pacjentów stwierdzono powiększenie lewej komory – istotnie bardziej nasilone w grupie VT(+). Powiększenie lewej komory wyrażało się także podwyższonymi parametrami objętości końcoworozkurczowej, końcowoskurczowej oraz ich indeksów, choć nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną (tabela 4.3). Porównując te wskaźniki z pomiarami w grupie Perez-David i Boyé (63,64), można zauważyć rozbieżności – wartości te były niższe w prezentowanej pracy – odpowiednio LVESV: 162 ± 79 ml vs 184 ± 88 ml, a LVEDV: 235 ± 91 ml vs 256 ± 86 ml vs 286 ± 123 ml. Należy jednak zauważyć, iż odchylenia standardowe powyższych parametrów są bardzo duże. Świadczy to o niemałych rozbieżnościach w obrębie grup i przemawia za tym, iż

arytmia komorowa dotyczy pacjentów charakteryzujących się dużym zróżnicowaniem wymiarów i objętości jam serca pomiędzy sobą. W tym rozumieniu nie są one zatem przydatnymi parametrami do wyodrębniania chorych zagrożonych częstoskurczem komorowym.

Warto jednak podkreślić fakt, że grupa chorych z częstoskurczem komorowym różniła się istotnie od grupy bez częstoskurczu w zakresie wymiaru lewej komory, ale nie w zakresie jej objętości (rycina 5.1). Może to świadczyć o tym, że na występowanie VT wpływała nie tyle sama wielkość lewej komory (wyrażona parametrami objętości), ale także jej kształt (wyrażony wymiarem lewej komory w stałym miejscu pomiaru). Większy wymiar lewej komory w grupie pacjentów z VT przemawia za jej bardziej kulistym kształtem, choć potwierdzenie tej hipotezy wymagałoby dodatkowo oceny przynajmniej wymiaru podłużnego lewej komory.

Istotnym parametrem różnicującym grupę z częstoskurczem komorowym i bez częstoskurczu był ponadto wskaźnik kurczliwości odcinkowej lewej komory – wynosił on w grupie VT(+) $2,04 \pm 0,43$, a w grupie VT(-) $1,78 \pm 0,37$ (tabela 4.3). Na podstawie analizy zaburzeń kurczliwości poszczególnych segmentów wydaje się, że największy wpływ na tak istotną różnicę WMSI miała większa liczba segmentów dyskinetycznych w grupie z częstoskurczem komorowym. W prospektywnym badaniu u pacjentów poddawanych wszczępieniu ICD Di Bella i wsp. (78) w ponad trzyletniej obserwacji ze złożonym punktem końcowym (zgon sercowy lub adekwatna interwencja ICD) stwierdzili, że WMSI $>1,7$ sam w sobie był niezależnym predyktorem ww. zdarzeń sercowych, a w powiązaniu z innymi dwoma markerami – rozległością LGE $>12,7\%$ oraz LVEDVI $>105 \text{ ml/m}^2$ w CMR – stanowiły czynnik bardzo niekorzystny rokowniczo, przy obecności którego 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosiło jedynie 60%. Tak wysoki WMSI wynika z obecności dużej liczby segmentów akinetycznych i dyskinetycznych, w których martwica obejmuje znaczną część lub nawet całkowitą grubość ściany. W takich segmentach dochodzi do ścieńczenia i rozciągnięcia ściany, co w konsekwencji zmienia rozkład naprężeń, powoduje asynergię skurczu i w dłuższej perspektywie skutkuje powiększeniem się lewej komory (79). Ten długotrwały proces prawdopodobnie promuje formowanie się substratu częstoskurczu komorowego i tłumaczy, dlaczego arytmia ta pojawia się dopiero wiele lat po zawale serca.

Co ciekawe, w przedstawionym badaniu nie zaobserwowano istotnej różnicy w wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory, która jak dotąd stanowi jedyne kryterium (LVEF poniżej 35%) selekcji chorych zagrożonych arytmia komorową po zawale serca (4,5). Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że występowanie VT w tej grupie pacjentów jest uwarunkowane przede wszystkim obecnością blizny, która jednak nie zawsze powoduje tak znaczne upośledzenie globalnej kurczliwości lewej komory. Dlatego wciąż poszukuje się innego parametru, który pozwoli wyłonić chorych zagrożonych VT przy zachowanej LVEF, aby także im można było zaoferować wszczępienie ICD, zmniejszając tym samym ryzyko zgonu.

5.3. Charakterystyka blizny pozawałowej a częstoskurcz komorowy

Blizna po zawale mięśnia sercowego jest najczęstszą przyczyną powstawania częstoskurczu komorowego (15). Zmiany w tkance mięśniowej, jakie zachodzą po przebytych epizodzie ostrego niedokrwienia, są możliwe do zobrazowania różnymi metodami. Rezonans magnetyczny serca ma możliwość dostarczania najwyższej rozdzielczości obrazów blizny pozawałowej w sekwencjach późnego wzmocnienia po podaniu gadoliny. Od kilku lat prowadzone są badania mające na celu ustalenie roli rezonansu magnetycznego w stratyfikacji ryzyka po zawale serca. W latach 2007-2009 były to badania, które wykazywały istotną wartość wielkości blizny pozawałowej jako czynnika prognostycznego po zawale serca (80–83). Wówczas jednak opierano się wyłącznie na wizualnej ocenie wielkości blizny i wydaje się, że te badania mają dziś mniejszą wartość. Późniejsze badania, włącznie z tu prezentowanym, wykorzystywały już metody półautomatycznej kwantyfikacji obszarów LGE z wykorzystaniem dodatkowego oprogramowania. Nadal jednak, wobec sprzecznych doniesień różnych badaczy nie udało się ustalić jednoznacznej roli CMR w szacowaniu ryzyka SCD. Ponadto z patofizjologicznego punktu widzenia nie ma podstaw, aby podejrzewać, że wielkość blizny pozawałowej sama w sobie ma wpływ na wystąpienie groźnej dla życia arytmii komorowej.

Potwierdzono to w przedstawionym badaniu, przeprowadzając dokładną analizę ilościową blizny pozawałowej. Wartości względne i bezwzględne masy blizny, masy strefy szarej oraz masy segmentów ze zwłóknieniem >75% nie różnicowały istotnie pacjentów z częstoskurczem i bez częstoskurczu (tabela 4.4). Podobnej obserwacji dokonała

Perez-David (63). Odmienne wyniki uzyskał natomiast Boyé i wsp. (64), którzy stwierdzili, iż względna masa blizny (%LVM) oraz względna i bezwzględna masa obszarów ze zwłóknieniem pełnościenne są istotnie wyższe w grupie chorych z częstoskurczem komorowym. Uznali oni także względną masę obszarów pełnościennej blizny jako niezależny czynnik predykcyjny niekorzystnych zdarzeń arytmicznych. Także Di Bella i wsp. (78) obserwowali różnicę we względnej, a Lønborg i wsp. (84) w całkowitej masie zwłóknienia pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną. Jednakże trzej ostatni badacze wykorzystywali inną metodę wyznaczania obszaru blizny – Boyé posługiwał się metodą szerokości połówkowej (ang. *full width at half maximum*, FWHM), Di Bella używał pięciu odchyłeń standardowych (>5SD), a Lønborg stosował metodę ważoną do wyznaczania obszaru blizny pozawałowej. Ze względu na fakt, iż wszystkie te metody są nadal w fazie oceny wiarygodności, grupa ekspertów Towarzystwa Sercowo-Naczyniowego Rezonansu Magnetycznego (ang. *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, SCMR) w wytycznych dotyczących post-processingu badań CMR wymienia wszystkie te metody jako alternatywne, nie rekomendując na razie żadnej z nich szczególnie (57). Te różnice metodologiczne mogą jednak tłumaczyć odmienne wyniki pomiaru rozległości blizny u różnych badaczy.

Dalsze implikacje różnic w metodologii zauważalne są w ocenie przezścienności blizny pozawałowej. W 2011 roku Boyé i wsp. przedstawili wyniki badania, w którym dowodzili, że można przewidzieć wystąpienie groźnej dla życia arytmii u pacjentów z blizną pozawałową stanowiącą co najmniej 43% grubości ściany serca w obrazach LGE w CMR. W tym samym roku Scott i wsp. dowodzili, że liczba segmentów ze zwłóknieniem >75% stanowi czynnik predykcyjny arytmii komorowej (85). W niniejszym badaniu natomiast stwierdzono, że pacjenci z częstoskurczem komorowym charakteryzowali się obecnością większej ilości segmentów ze zwłóknieniem w zakresie 25-75% (tabela 4.5). Wydaje się więc, że zarówno duża przezściennosc (>75% grubości ściany), jak i mała (<25% grubości ściany), nie wiążą się ściśle z arytmogেনnością. Natomiast Di Bella i wsp. nie zaobserwowali takiej prawidłowości pomiędzy grupami. Wyniki zatem nie są spójne. Wydaje się więc, że dopóki nie zostanie ustalona metoda referencyjna służąca do wyznaczania obszaru blizny, trudno będzie porównywać badania nad wielkością obszaru zwłóknienia po zawale serca. Prawdopodobnie jednak, że niepełnościenne zwłóknienie może sprzyjać występowaniu częstoskurczów

komorowych ze względu na zaburzenia propagacji fali pobudzenia oraz niehomogenność refrakcji w pozostałym, żywotnym obszarze ściany serca.

5.3.1. Wysepki tkanki heterogennej w bliźnie pozawałowej

W 1993 roku Stevenson i wsp. po raz pierwszy opisali obecność obszarów wolnego przewodzenia (ang. *areas of slow conduction*) w obrębie blizny pozawałowej, którymi przebiega pobudzenie pętli *reentry* w trakcie częstoskurczu komorowego (35). W późniejszych latach, stosując system elektro-anatomiczny 3D, wolnoprzewodzące obszary z rozfragmentowanym wewnątrzsercowym sygnałem zaobserwowano na mapie potencjałowej lewej komory i nazwano je kanałami (ang. *conducting channels*) lub cieśniami (86,87). Charakteryzowały się one zwolnionym przewodzeniem w stosunku do zdrowego mięśnia sercowego i były dość wyraźnie oddzielone od obszarów braku przewodzenia w obrębie zbitej tkanki włóknistej blizny pozawałowej. W 2013 roku Lin i wsp. opisali obecność podobnych cieśni/kanałów utworzonych przez tkankę heterogenną widoczną w obrazach LGE w CMR (88).

W niniejszym badaniu podczas analizy jakościowej i ilościowej blizny pozawałowej zaobserwowano obecność obszarów tkanki heterogennej w obrębie rdzenia blizny lub przylegających do niego od strony wsierdzia lub nasierdzia, jako ograniczone obszary o nieregularnym kształcie. Nazwano je „wysepkami”, a następnie dokonano ich oceny ilościowej. Stwierdzono, że w grupie pacjentów z częstoskurczem komorowym całkowita wielkość wysepek, ich liczba oraz pole powierzchni największej wysepki były istotnie wyższe (rycina 4.3). Punkty odcięcia wyznaczone dla powyższych parametrów na podstawie krzywych ROC charakteryzowały się wysoką czułością i swoistością w przewidywaniu wystąpienia częstoskurczu komorowego (rycina 4.4). Na podstawie jednostkowych ilorazów szans stwierdzono także, że im większa liczba wysepek oraz im większe pole największej wysepki, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii. Obecność powyżej dziewięciu wysepek u czterech pacjentów z grupy kontrolnej może wskazywać na zagrożenie arytmią komorową w przyszłości. Zwłaszcza, że średni wiek zawału w tej grupie był niższy niż w grupie z częstoskurczem komorowym. Wydaje się zatem, że powyższe parametry mogłyby być przydatne w wyłanianiu pacjentów zagrożonych wystąpieniem arytmii komorowej.

Koncepcja wysepek jest w rzeczywistości rozszerzeniem hipotezy kanałów tkanki heterogennej w obrębie rdzenia blizny pozawałowej. BOWIEM W STANDARDOWYM BADANIU REZONANSU MAGNETYCZNEGO SERCA DYSPONUJEMY OBRAZAMI W KONKRETNÝCH PRZEKROJACH SERCA – warunkiem więc uchwycenia takiego kanału jest natrafienie na jego przekrój podłużny w danej projekcji (rycina 2.1). Losowość tego zjawiska jest dużym mankamentem tej metody. Żeby dokładnie zobrazować przebieg kanału tkanki heterogennej w obrębie lewej komory konieczna jest trójwymiarowa rekonstrukcja na podstawie intensywności sygnału poszczególnych warstw miokardium od wsierdza do nasierdza. Takie analizy wykonali dotychczas jedynie badacze z grupy profesora Josepa Brugada (38,65), używając do tego dodatkowego własnego oprogramowania niedostępnego w wersji komercyjnej. Za pomocą tej metody, w nieopublikowanym jeszcze badaniu, Acosta i wsp. dowodzili, że kanały takie można zidentyfikować już w ostrej fazie zawału serca i na tej podstawie oceniać ryzyko wystąpienia groźnych arytmii komorowych (89). Natomiast Andreu i wsp. próbowali nałożyć mapy intensywności sygnału w CMR na mapy elektroanatomiczne (ang. *electroanatomical map*, EAM) i ocenić zbieżność lokalizacji kanałów zwolnionego przewodzenia w EAM i kanałów tkanki heterogennej w obrębie blizny pozawałowej widocznej w CMR (38). Stwierdzili oni, że trójwymiarowa rekonstrukcja lewej komory ułatwia identyfikację kanałów częstoskurczu komorowego przed planowaną ablacją RF. Na razie jednak jest to metoda skomplikowana, czasochłonna i powszechnie niedostępna.

Tymczasem identyfikacja wysepek tkanki heterogennej jest możliwa na podstawie standardowego badania CMR. Umożliwia ona włączenie do analizy wszystkich obszarów, które stanowią potencjalny substrat dla arytmii komorowych, niezależnie od rodzaju użytej projekcji i przekroju lewej komory. Narzędzie to można byłoby wykorzystać do skringu chorych po zawale serca w celu wyselekcjonowania chorych zagrożonych VT, którym można by wówczas wszczepić ICD jako pierwotną prewencję SCD. Dalszych badań wymagałoby jednak ustalenie odpowiednich ram czasowych wykonania takiego skringu.

5.4. Morfologia częstoskurczu komorowego a przebudowa lewej komory po zawale serca

Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory w pierwszych miesiącach po zawale serca wynika z zaburzeń kurczliwości odcinkowej na tle postępującej apoptozy miocytów, ich przerostu oraz upośledzenia kurczliwości i przekazywania sygnałów zapalnych (90). Dopiero później przebudowa lewej komory w następstwie jej zmienionej kinetyki i wpływu cytokin na pozostałą, „zdrową” część miokardium skutkuje powiększeniem lewej komory i obniżeniem kurczliwości globalnej, co jest istotnym czynnikiem ryzyka groźnej dla życia arytmii i jednocześnie obliguje do zabezpieczenia takiego chorego przed SCD za pomocą ICD (51).

W niniejszym badaniu parametry kliniczne i morfologiczne częstoskurczu komorowego były zbliżone do wyników uzyskiwanych przez innych badaczy. Prawie połowa zarejestrowanych arytmii była dobrze tolerowana przez pacjentów, co jest charakterystyczne dla częstoskurczu związanego z blizną (4). Niewiele jest jednak w literaturze badań nad morfologią częstoskurczu komorowego po zawale serca w powierzchniowym zapisie EKG. W stosunku do badania Coumela i wsp. (91), porównującego morfologię częstoskurczu komorowego po zawale serca z idiopatycznym VT, stwierdzono podobieństwo wyników niniejszego badania w zakresie szerokości zespołu QRS (tu: 175 ± 21 ms vs Coumel: 171 ± 32 ms) oraz rozkładu odchylenia osi elektrycznej QRS w płaszczyźnie czołowej – w znacznej większości częstoskurczów oś ta była poza zakresem prawidłowym (tu: 76% vs Coumel: 74%) (tabela 4.6 i rycina 4.7).

W przedstawionej pracy zaobserwowano także związek częstotliwości i długości cyklu częstoskurczu z objętością końcowoskurczową i końcoworozkurczową lewej komory oraz ich indeksami (rycina 4.8). Relatywnie najsilniejszą korelację stwierdzono pomiędzy długością cyklu częstoskurczu i indeksem objętości końcoworozkurczowej lewej komory – chociaż współczynnik determinacji wyniósł w niej jedynie 33%. W pozostałych zaobserwowanych zależnościach współczynniki determinacji były niższe, co świadczy o niezbyt silnym wpływie LVEDV, LVESV i LVESVI na częstotliwość i długość cyklu częstoskurczu. Podobne zależności nie były dotychczas opisywane w literaturze. Wydaje się jednak, że wynikają one z prostego prawa fizyki – zależności prędkości (v będącej jej pochodną – częstotliwości) od czasu (czyli długości cyklu) i drogi, która jest tym dłuższa, im większe jest serce.

5.5. Morfologia częstoskurczu komorowego a blizna pozawałowa

Morfologia zespołu QRS w zapisie EKG jest ściśle związana z miejscem powstawania impulsu elektrycznego oraz kierunkiem rozchodzenia się fali pobudzenia. Na podstawie 12-odprowadzeniowego EKG możemy uzyskać informacje na temat średniego wektora elektrycznego zespołu QRS, a także ocenić w przybliżeniu kierunki rozchodzenia się pobudzenia w obrębie komór w poszczególnych płaszczyznach oraz w układzie przestrzennym. Na morfologię zespołu QRS mają także wpływ różne zjawiska w mięśniu sercowym, które zmieniają właściwości elektryczne poszczególnych komórek, a w konsekwencji całej tkanki. Jedną z najczęstszych przyczyn takiej zmiany jest zawał serca, w którym początkowa martwica, a w procesie gojenia apoptoza miocytów i ich zastąpienie tkanką łączną, powodują brak lub upośledzenie aktywności elektrycznej komórek w tym obszarze. Lokalizacja blizny pozawałowej, wokół której zawiązuje się pętla pobudzenia krążącego częstoskurczu komorowego może mieć zatem istotny wpływ na morfologię zespołu QRS w czasie arytmii. Natomiast od kierunku krążenia fali *reentry* zależy oś elektryczna zespołu QRS. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż dany kanał częstoskurczu może przewodzić dwukierunkowo, dlatego możliwe jest obserwowanie u jednego pacjenta częstoskurczu komorowego o odmiennych morfologiach QRS, nie tylko w płaszczyźnie czołowej. Specyficzny rodzaj *reentry* w VT, tzw. model figury 8, powodowany przemieszczaniem fali pobudzenia w kierunku zgodnym i przeciwnym do ruchu wskazówek zegara wokół 2 łuków funkcjonalnego bloku przewodzenia, dodatkowo wpływa na zmianę morfologii VT (15,92). Z drugiej strony niehomogenność blizny pozawałowej i związana z nią obecność kanałów częstoskurczu może prawdopodobnie skutkować różnymi morfologiami zespołu QRS, które mogą mieć jednakową oś elektryczną, jeżeli mają wspólną cieśń.

Wiele prac wskazuje, że niehomogenność i anizotropia stanowią istotny element powstawania arytmii (26,92–94). Teoria spiralnej fali – jako mechanizmu reentry VT jest jedną z koncepcji (rycina 1.1). Przyciąganie i odpychanie spiralnej fali w niehomogennym obszarze tkanki z przewodzeniem anizotropowym stanowi ciekawą koncepcję obejmującą zmianę kierunku i jednocześnie podtrzymywanie krążącej fali pobudzenia (95). Przestrzenna orientacja komórek wzdłuż długiej osi definiuje najszybsze przyciąganie fal spiralnych. W omawianym zjawisku przesunięcie kierunku fali pobudzenia (ang. *spiral wave drift*) występuje w obecności liniowego gradientu nasilenia anizotropii. W opisanych modelach,

sposób szerzenia fali pobudzenia w płaszczyźnie horyzontalnej przyrównywano do kształtu litery S (96). Spiralne fale, a szczególnie jej tzw. przypięcie (ang. *pinning*) nawet do milimetrowej wielkości przeszkody (zmienionej elektrofizjologicznie tkanki serca), były wskazywane jako czynnik stabilizujący krążącą falę pobudzenia (95,96). Teoria spiralnej fali stanowi ciekawą koncepcję tłumaczącą jej dryfowanie bądź jej zbaczanie z pierwotnego kierunku w czasie częstoskurczu (95). Spiralne fale mogą działać jako centra stabilizujące krążące pobudzenie (przykładowo *reentry* VT) przed ustaniem krążenia impulsu po obwodzie przy kolizji z obszarem nieprzewodzącej tkanki np. z pierścieniem zastawki serca. Tym samym może to zapobiegać spontanicznemu przerwaniu częstoskurczu.

W literaturze wykazano (95), że spiralne fale mają tendencję do stabilizacji w obszarze o niskiej gotowości do sprzęgania. Te miejsca korespondują z obszarami lokalnego włóknienia, co powoduje także zmianę lokalnych właściwości przewodzenia tkanki (26). Natomiast zjawisko lokalnego włóknienia mięśnia sercowego, obserwowane często po zawale serca, może tłumaczyć większą tendencję do stabilności pozawałowego częstoskurczu komorowego. Spiralne fale z kolei mogą stanowić istotny cel dla wykonania skutecznego zabiegu ablacji RF np. częstoskurczu komorowego. Niestety w chwili obecnej nie dysponujemy metodą obrazowania opisanego zjawiska w czasie zabiegu ablacji RF.

W 2011 roku Woie i wsp. stwierdzili odwrotną zależność długości cyklu od całkowitej masy blizny pozawałowej (97). Dwa lata później tę obserwację potwierdzili Alexandre i wsp. Zaproponowali oni schemat programowania stref częstoskurczu w ICD na podstawie wielkości blizny (98). W niniejszym badaniu jednak nie stwierdzono żadnej zależności pomiędzy parametrami częstoskurczu komorowego (HR, CL czy osi zespołu QRS) a wielkością blizny pozawałowej, strefy szarej, obszarów zwłóknienia >75% czy wysepek (tabela 4.7). Po raz kolejny wynika to najprawdopodobniej z różnic metody wyznaczania obszaru blizny – Woie i Alexandre stosowali różne metody, z których żadna nie znalazła się wśród rekomendowanych przez SCMR w przeciwieństwie do metody zastosowanej w niniejszym badaniu (57).

Zaobserwowano natomiast wpływ lokalizacji zawału w obszarze poszczególnych tętnic wieńcowych na morfologię zespołu QRS w czasie rytmu zatokowego i w trakcie częstoskurczu komorowego (rycina 4.9). Zmiana morfologii zespołu QRS w czasie rytmu

zatokowego wypływa przede wszystkim ze stopnia niedokrwienia/martwicy odnóg pęczka Hisa, który po wygojeniu zawału powoduje trwałą, nieodwracalną zmianę morfologii QRS. Wynika to z anatomii oraz unaczynienia układu bodźco-przewodzącego – prawa odnoga pęczka Hisa unaczyniona jest przez lewą tętnicę wieńcową, natomiast lewa odnoga pęczka Hisa zarówno przez lewą, jak i przez prawą tętnicę wieńcową (99). Natomiast morfologia zespołu QRS w trakcie częstoskurczu komorowego wynika z położenia przestrzennego blizny pozawałowej, a obecny blok odnogi jest blokiem czynnościowym, wynikającym z krążenia pobudzenia w określonym obszarze komory (w okolicy blizny pozawałowej) i przewodzenia go do pozostałej części komory „z komórki na komórkę”. Na przykład blizna po zawale ściany dolnej, która, będąc substratem VT, najczęściej skutkuje morfologią RBBB w czasie arytmii, może pochodzić zarówno z obszaru unaczynienia RCA (wtedy w czasie rytmu zatokowego najczęściej nie występuje RBBB), jak i LCx (wówczas w czasie rytmu zatokowego może być obecny RBBB), w zależności od typu anatomicznego z dominacją prawej bądź lewej tętnicy wieńcowej.

Ponadto lokalizacja zawału w grupie pacjentów z częstoskurczem komorowym miała także wpływ na częstotliwość rytmu, długość cyklu VT oraz szerokość zespołu QRS (tabela 4.8). Istotnie „wolniejsze” były częstoskurcze związane z blizną po zawale z zakresu unaczynienia prawej tętnicy wieńcowej. Wynika to z wielkości pętli *reentry*, która jak należałoby sądzić, jest największa (najdłuższa) w zawałach z obszaru prawej tętnicy wieńcowej. Nie można jednak tego wytłumaczyć wielkością blizny pozawałowej, która nie jest największa w tej lokalizacji. Być może jednak jest bardziej homogenna niż w przypadku pozostałych lokalizacji i wówczas pętla częstoskurczu krąży wokół większych obszarów lub nawet całej blizny. W dostępnej literaturze nie ma niestety dokładnej charakterystyki elektrokardiograficznej częstoskurczów komorowych w zależności od lokalizacji zawału serca. Wydaje się jednak, że VT w tej lokalizacji z uwagi na niższą częstotliwość jest lepiej tolerowany przez pacjentów i tym samym może wiązać się z mniejszym ryzykiem SCD. Weryfikacja tej hipotezy wymagałaby jednak bardziej szczegółowych badań w tym zakresie.

5.6. Ograniczenia i krytyka badania

Głównym ograniczeniem niniejszego badania była stosunkowo nieduża liczebność grup badanych, choć i tak była ona jedną z wyższych w porównaniu do innych badań o zbliżonej tematyce (63–65). Wynika to z trudności w zgromadzeniu takich pacjentów pod opieką ośrodka referencyjnego. Większość z nich po pierwszym epizodzie VT ma wszczepiany kardiowerter-defibrylator w prewencji wtórnej SCD w ośrodku niższej referencji, a do ośrodka wyższej referencji trafia dopiero, gdy arytmia nawraca pomimo leczenia farmakologicznego.

Do badania byli włączani również pacjenci z ICD. Utrudnieniem u takich chorych była obecność ICD wszczepionego po lewej stronie, która często uniemożliwiała precyzyjną ocenę w CMR pacjentów po zawale ściany przedniej i bocznej z uwagi na obecność artefaktów i tym samym brak możliwości wiarygodnej oceny blizny. Z tego powodu kilku chorych zostało wykluczonych z badania.

Ograniczeniem badania jest także brak odległej obserwacji klinicznej pacjentów. Dotyczy to zwłaszcza grupy kontrolnej, w której czas od wystąpienia pierwszego zawału serca był znacznie krótszy niż w grupie badanej, a zatem być może pacjenci ci nadal są zagrożeni wystąpieniem częstoskurczu komorowego ze względu na obecność potencjalnego substratu arytmii, jakim jest blizna pozawałowa.

5.7. Podsumowanie

W niniejszym badaniu porównywano pacjentów po zawale serca z częstoskurczem komorowym oraz bez VT pod względem charakteru blizny pozawałowej w badaniu rezonansu magnetycznego, a także pod względem innych parametrów klinicznych, mogących różnicować te grupy. Analizowano także morfologię częstoskurczu komorowego w zależności od morfologii i lokalizacji blizny pozawałowej.

W grupie chorych z częstoskurczem komorowym stwierdzono obecność wysepek tkanki heterogennej w obrębie blizny pozawałowej oraz istotnie bardziej powiększoną lewą komorę. Liczba wysepek, ich całkowita powierzchnia oraz pole największej wysepki cechowały się wysoką czułością i swoistością w wyodrębnianiu grupy z VT po zawale serca.

Wydaje się zatem, że, mogłyby one stanowić proste narzędzie do selekcji chorych mogących odnieść korzyść z wszczepienia ICD niezależnie od frakcji wyrzutowej lewej komory, która nie różnicowała istotnie grup badanych. Zastosowanie tego parametru w celu kwalifikacji chorych do implantacji ICD wymaga jednak dalszych badań z udziałem większej grupy pacjentów oraz przedłużonej obserwacji klinicznej.

Ponadto zaobserwowano, że po zawale serca w obszarze unaczynienia prawej tętnicy wieńcowej rzadko występował całkowity blok odnogi w czasie rytmu zatokowego, a częstoskurcze komorowe w tej lokalizacji miały mniejszą częstotliwość rytmu. Prawdopodobnie więc ta lokalizacja zawału może wiązać się z mniejszym ryzykiem SCD, jednak ta hipoteza wymaga weryfikacji w odrębnym badaniu.

6. Wnioski

1. U pacjentów po zawale serca w badaniu rezonansu magnetycznego ocena ilościowa wysepek tkanki heterogennej w obrębie blizny pozawałowej umożliwia wyłonienie chorych z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia częstoskurczu komorowego.
2. Częstsze występowanie częstoskurczu komorowego po zawale serca stwierdza się u pacjentów z większą liczbą segmentów lewej komory ze zwłóknieniem w zakresie 25-75% grubości ściany serca w badaniu rezonansu magnetycznego.
3. Przebudowa lewej komory po zawale serca powodująca zmianę jej kształtu z podłużnego na kulisty może wiązać się z częstszym występowaniem częstoskurczu komorowego.
4. Lokalizacja przebytego zawału serca w obszarze unaczynienia poszczególnych tętnic wieńcowych wpływa na niektóre parametry częstoskurczu komorowego, takie jak częstotliwość rytmu i długość cyklu, a także obecność morfologii bloku prawej bądź lewej odnogi pęczka Hisa.

7. Streszczenie w języku polskim

Wstęp: U chorych po zawale serca nagły zgon sercowy (SCD) z powodu groźnych arytmii komorowych wstępuje częściej niż w populacji ogólnej. Jedną z przyczyn SCD jest utrwalony częstoskurcz komorowy (VT), który może degenerować do migotania komór. Istotnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia częstoskurczu komorowego w tej grupie chorych jest znacznie obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (poniżej 35%), dlatego takim pacjentom wszczepia się kardiowerter-defibrylator (ICD) w prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego. Częstoskurcz komorowy pojawia się jednak również u chorych z niewielkim lub umiarkowanym upośledzeniem kurczliwości lewej komory, ponieważ nawet mała blizna po zawale serca może stanowić podłoże dla arytmii. W świetle aktualnych wytycznych nie są oni zabezpieczani ICD. Podejmowane są próby znalezienia, m. in. w oparciu o badanie rezonansu magnetycznego serca, innych niż obniżona frakcja wyrzutowa parametrów, dzięki którym możliwa będzie lepsza selekcja chorych zagrożonych częstoskurczem komorowym.

Cel pracy: Celem badania była ocena wpływu przebudowy lewej komory po zawale serca na występowanie i morfologię częstoskurczu komorowego oraz wpływu wielkości i morfologii blizny pozawałowej na występowanie częstoskurczu komorowego, a także wpływu wielkości i lokalizacji blizny pozawałowej na morfologię i częstotliwość częstoskurczu komorowego.

Materiał i metody: Badaniem objęto grupę 48 pacjentów w wieku 44-81 lat (46 mężczyzn i 2 kobiety), po przebytych zawale serca, hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Do grupy badanej VT(+) (n=24) włączono chorych z udokumentowanym w zapisie EKG, utrwalonym częstoskurczem komorowym. W grupie kontrolnej VT(-) (n=24) znaleźli się pacjenci bez arytmii komorowej w monitorowaniu EKG.

U wszystkich chorych wykonano badanie rezonansu magnetycznego serca (CMR) celem oceny blizny pozawałowej jako potencjalnego substratu arytmii, a u chorych z VT ponadto badanie elektrofizjologiczne serca w celu dokładnej oceny liczby i morfologii zespołów QRS częstoskurczów komorowych.

Wyniki: Grupy badane nie różniły się istotnie pod względem parametrów klinicznych i demograficznych, takich jak wiek, płeć, klasa czynnościowa wg NYHA, leczenie antyarytmiczne oraz choroby współistniejące. Stwierdzono natomiast znaczącą różnicę czasu od wystąpienia pierwszego zawału serca między grupami (15,8±8,4 vs 7,1±6,7 lat; p=0,002).

Zarówno w badaniu echokardiograficznym, jak i w badaniu rezonansu magnetycznego serca, nie obserwowano różnicy w wartości frakcji wyrzutowej lewej komory, stwierdzono natomiast, że powiększenie lewej komory (obecne w obu grupach) było istotnie bardziej nasilone w grupie VT(+), przy braku różnic w zakresie objętości końcowoskurczowych i końcoworozkurczowych lewej komory. W grupie z częstoskurczem komorowym obserwowano także istotnie wyższy wskaźnik kurczliwości odcinkowej ($2,04 \pm 0,43$ vs $1,78 \pm 0,37$; $p=0,036$) oraz większą liczbę segmentów dyskinetycznych ($2,4 \pm 2,1$ vs $1,0 \pm 1,2$; $p=0,017$). Wielkość blizny pozawałowej i strefy szarej w badaniu CMR nie różniły się istotnie pomiędzy grupami, natomiast w grupie VT(+) obserwowano większą liczbę segmentów ze zwłóknieniem 25-75% grubości ściany serca. W bliźnie pozawałowej stwierdzono obecność wysepek tkanki heterogennej, których liczba, całkowita wielkość i pole największej wysepki były istotnie większe w grupie z częstoskurczem komorowym i stanowiły czynnik predykcyjny wystąpienia VT. Ponadto obserwowano zależność częstotliwości rytmu i długości cyklu VT od objętości lewej komory – najsilniejszą dla indeksu objętości końcoworozkurczowej. Zauważono także, że po zawale z obszaru unaczynienia prawej tętnicy wieńcowej częstoskurcze komorowe miały niższą częstotliwość i najczęściej morfologię bloku prawej odnogi pęczka Hisa, natomiast po zawale z obszaru unaczynienia lewej tętnicy wieńcowej VT przyjmował morfologię zarówno bloku prawej, jak i lewej odnogi pęczka Hisa.

Wnioski: 1) U pacjentów po zawale serca w badaniu rezonansu magnetycznego w obrębie blizny pozawałowej stwierdzono obecność wysepek tkanki heterogennej, których ocena ilościowa umożliwiła wyłonienie chorych z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia częstoskurczu komorowego. 2) Częstsze występowanie częstoskurczu komorowego po zawale serca stwierdzano u pacjentów z większą liczbą segmentów lewej komory ze zwłóknieniem w zakresie 25-75% grubości ściany serca. 3) Lokalizacja przebitego zawału serca w obszarze unaczynienia poszczególnych tętnic wieńcowych wpływała na niektóre parametry częstoskurczu komorowego, takie jak częstotliwość rytmu i długość cyklu, a także obecność morfologii bloku prawej bądź lewej odnogi pęczka Hisa.

8. Streszczenie w języku angielskim (Abstract)

Introduction: In patients after myocardial infarction (MI) sudden cardiac death (SCD) is more frequent than in the general population. Sustained ventricular tachycardia (VT), as one of the possible causes of SCD, is dangerous, because it may rapidly degenerate into ventricular fibrillation. Low ejection fraction of the left ventricle (below 35%) is a proved factor predicting ventricular arrhythmic events, therefore implanting a cardioverter-defibrillator (ICD) in such patients is compulsory for primary prevention of SCD. However, VT may also appear in patients with mild or moderate impairment of left ventricular contractility, because even a small scar after MI may be a substrate for ventricular arrhythmia. According to current guidelines such patients are not secured with ICD. Efforts are made to find other parameters, which could help in better selection of patients at risk of ventricular arrhythmia.

Aim of the study: The aim of the study was to evaluate the influence of left ventricular remodeling after MI based on the occurrence and morphology of ventricular tachycardia, the influence of the size and morphology of the post-infarction scar on the occurrence of VT, as well as the influence of the size and location of post-infarction scar on the morphology and the rate of VT.

Material and methods: A group of 48 patients, aged 44-81 y (46 male, 2 female), after MI were enrolled to the study. Patients with documented ventricular tachycardia were recruited to the study group – VT(+) (n=24), whereas patients with no ventricular arrhythmia in ECG monitoring – were directed to the control group – VT(-) (n=24).

Every patient had cardiac magnetic resonance performed (CMR) to evaluate the post-infarction scar, which may be a possible substrate for arrhythmia. In addition patients with VT had electrophysiological study performed to precisely assess the number and morphology of VT.

Results: The examined groups did not differ significantly in clinical and demographical parameters, such as age, sex, functional class according to NYHA, antiarrhythmic pharmacotherapy and comorbidities. However, there was a significant difference in the infarct age between the two groups ($15,8 \pm 8,4$ vs $7,1 \pm 6,7$ y; $p=0,002$). In the echocardiography as well as in the CMR a significant difference in left ventricular ejection

fraction was not observed between the groups, but left ventricle enlargement was greater in the VT(+) group and was not associated with significant differences in end-systolic and end-diastolic volumes. In patients with VT the wall motion score index was significantly higher $2,04 \pm 0,43$ vs $1,78 \pm 0,37$; $p=0,036$) and there was a higher number of dyskinetic segments ($2,4 \pm 2,1$ vs $1,0 \pm 1,2$; $p=0,017$). Scar and border zone sizes did not distinguish patients with or without VT, but in the VT group there was a greater number of segments with fibrosis forming on 25-75% of the ventricular wall. In the scar core islets of heterogeneous myocardium were revealed. The number, total area and biggest islet area were significantly higher in the VT(+) group and were influencing predisposition to VT. Furthermore a correlation between VT rate, cycle length and left ventricular volumes was found – the strongest for left ventricular end-diastolic volume. Moreover, slower VT rate and right bundle branch block morphology were observed after MI located in the area of the right coronary artery blood supply, whereas after MI originating from the left coronary artery either the right or the left bundle branch block was found.

Conclusions: 1) Among patients with prior MI islets of heterogeneous myocardium within or adjacent to the scar core were revealed. Identification and quantification of such islets may be a useful parameter for distinguishing patients with preserved LVEF and a high risk of ventricular tachycardia. 2) In patients with post-myocardial infarction scar extent within 25-75% of the wall's thickness was associated with a higher incidence of VT. 3) The location of the scar in the area of particular coronary arteries' blood supply influenced some parameters of VT such as tachycardia rate and cycle length as well as the right or the left bundle branch block morphology.

9. Bibliografia

1. Myerburg RJ, Interian A, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of Sudden Cardiac Death and Profiles of Risk. *Am J Cardiol.* 1997;80(5):10–9.
2. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden Cardiac Death: Epidemiology, Transient Risk, and Intervention Assessment. *Ann Intern Med.* 1993;119:1187–97.
3. Katriotis DG, Josephson ME. Sudden cardiac death and implantable cardioverter defibrillators: two modern epidemics? *Europace.* 2012;14(6):787–94.
4. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC / AHA / ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace.* 2006;8(9):746–837.
5. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm JA, et al. Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2015;DOI:10.1093/eurheartj/ehv316.
6. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq J-F. Ambulatory sudden cardiac death - mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989;117(1):151–9.
7. Nehme Z, Andrew E, Bray JE, Cameron P, Bernard S, Meredith IT, et al. The significance of pre-arrest factors in out-of-hospital cardiac arrests witnessed by emergency medical services: A report from the Victorian Ambulance Cardiac Arrest Registry. *Resuscitation.* 2014;88:35–42.
8. Sjøholm H, Hassager C, Lippert F, Winther-Jensen M, Hartvig-Thomsen J, Friberg H, et al. Factors Associated With Successful Resuscitation After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Temporal Trends in Survival and Comorbidity. *Ann Emerg Med.* 2014;65(5):523–31.

9. Safdar B, Stolz U, Stiell IG, Cone DC, Bobrow BJ, DeBoehr M, et al. Differential Survival for Men and Women from Out-of-hospital Cardiac Arrest Varies by Age: Results from the OPALS Study. *Acad Emerg Med*. 2014;21(12):1503–11.
10. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Powell JL, Aufderheide TP, Lowe R, et al. Regional Variation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Incidence and Outcome. *J Am Med Assoc*. 2011;300(12):1423–31.
11. Reinier K, Nichols GA, Huertas-Vazquez A, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Stecker EC, et al. Distinctive Clinical Profile of Blacks Versus Whites Presenting With Sudden Cardiac Arrest—Clinical Perspective. *Circulation*. 2015;132(5):380–7.
12. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation*. 1983;67(6):1356–67.
13. Haïssaguerre M, Shoda M, Jaïs P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*. 2002;106(8):962–7.
14. Szumowski L, Sanders P, Walczak F, Hocini M, Jaïs P, Kepski R, et al. Mapping and ablation of polymorphic ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1700–6.
15. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, et al. EHRA/HRS expert consensus on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*. 2009;11(6):771–817.
16. Huikuri H V, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. 2001;345:1473–82.
17. El-Sherif N, Smith RA, Evans K. Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. *Circ Res*. 1981;49(1):255–65.

18. Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res*. 1993;72(3):631–50.
19. Winfree AT. Theory of spirals. Zipes DP, Jalife J (red) *Cardiac Electrophysiology From cell to bedside*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990. p. 270.
20. Estner HL, Zviman MM, Herzka D, Miller F, Castro V, Nazarian S, et al. The critical isthmus sites of ischemic ventricular tachycardia are in zones of tissue heterogeneity, visualized by magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm*. 2011;8(12):1942–9.
21. Nakahara S, Tung R, Ramirez RJ, Michowitz Y, Vaseghi M, Buch E, et al. Characterization of the arrhythmogenic substrate in ischemic and nonischemic cardiomyopathy implications for catheter ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2355–65.
22. Bogun F, Krishnan S, Siddiqui M, Good E, Marine JE, Schuger C, et al. Electrogram characteristics in postinfarction ventricular tachycardia: effect of infarct age. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):667–74.
23. Downar E, Harris L, Mickleborough LL, Shaikh N, Parson ID. Endocardial mapping of ventricular tachycardia in the intact human ventricle: evidence for reentrant mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(4):783–91.
24. Baba S, Dun W, Cabo C, Boyden PA. Remodeling in cells from different regions of the reentrant circuit during ventricular tachycardia. *Circulation*. 2005;112(16):2386–96.
25. Kléber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev*. 2004;84(2):431–88.
26. De Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. “Zigzag” course of activation. *Circulation*. 1993;88(3):915–26.

27. De Bakker J, van Capelle F, Janse M, Wilde A, Coronel R, Becker A, et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 1988;77(3):589–606.
28. Glukhov A, Fedorov V, Lou Q. Transmural dispersion of repolarization in failing and nonfailing human ventricle. *Circ Res*. 2010;106(5):981–91.
29. Almeshmadi F, Joncas SX, Nevis I, Zahrani M, Bokhari M, Stirrat J, et al. Prevalence of myocardial fibrosis patterns in patients with systolic dysfunction: prognostic significance for the prediction of sudden cardiac arrest or appropriate implantable cardiac defibrillator therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):593–600.
30. Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2003;108(6):704–10.
31. Hsia HH, Lin D, Sauer WH, Callans DJ, Marchlinski FE. Anatomic characterization of endocardial substrate for hemodynamically stable reentrant ventricular tachycardia: Identification of endocardial conducting channels. *Heart Rhythm*. 2006;3(5):503–12.
32. Wellens H, Brugada P, Stevenson W. Programmed electrical stimulation of the heart in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: what is the significance of induced arrhythmias and what is the. *Circulation*. 1985;72:1–7.
33. Stevenson WG, Weiss JN, Wiener I, Rivitz SM, Nademanee K, Klitzner T, et al. Fractionated endocardial electrograms are associated with slow conduction in humans: evidence from pace-mapping. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(2):369–76.
34. Harris L, Downar E, Mickleborough L, Shaikh N, Parson I. Activation sequence of ventricular tachycardia: endocardial and epicardial mapping studies in the human ventricle. *J Am Coll Cardiol*. American College of Cardiology Foundation; 1987;10(5):1040–7.
35. Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency

- ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88(1):1647–70.
36. Halperin HR, Nazarian S. Magnetic resonance identification of the ventricular tachycardia critical isthmus: finding the needle in the haystack. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):195–7.
 37. Andreu D, Berruezo A, Ortiz-Pérez JT, Silva E, Mont L, Borràs R, et al. Integration of 3D electroanatomic maps and magnetic resonance scar characterization into the navigation system to guide ventricular tachycardia ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(5):674–83.
 38. Andreu D, Ortiz-Pérez JT, Fernández-Armenta J, Guiu E, Acosta J, Prat-González S, et al. 3D delayed-enhanced magnetic resonance sequences improve conducting channel delineation prior to ventricular tachycardia ablation. *Europace*. 2015;17(6):938–45.
 39. Andreu D, Ortiz-Pérez JT, Boussy T, Fernández-Armenta J, de Caralt TM, Perea RJ, et al. Usefulness of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in identifying the ventricular arrhythmia substrate and the approach needed for ablation. *Eur Heart J*. 2014;35(20):1316–26.
 40. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;321(6):406–12.
 41. The ESVEM Trial: Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring for selection of antiarrhythmic therapy of ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*. 1989;79:1354–60.
 42. Klein RC. Comparative efficacy of sotalol and class I antiarrhythmic agents in patients with ventricular tachycardia or fibrillation: results of the Electrophysiology Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) Trial. *Eur Heart J*. 1993;14 Suppl.H:78–84.

43. Mason J. A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med.* 1993;329(7):445–51.
44. Mason J. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med.* 1993;329(7):452–8.
45. Cardiac Arrest in Seattle: Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation (the CASCADE study). *Am J Cardiol.* 1991;67(7):578–84.
46. Greene HL. The CASCADE study: Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of Cardiac Arrest in Seattle. *Am J Cardiol.* 1993;72(16):F70–4.
47. Moss AJ, Jackson Hall W, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Artery Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933–40.
48. McAnulty J, Halperin B, Kron J, Larsen G, Raitt M, Swenson R, et al. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1576–83.
49. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation.* 2000;101(11):1297–302.
50. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000;102(7):748–54.
51. Moss AJ, Zareba W, Jackson Hall W, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877–83.
52. Hayashi T, Fukamizu S, Hojo R, Komiyama K, Tanabe Y, Tejima T, et al. Prophylactic catheter ablation for induced monomorphic ventricular tachycardia in patients with

- implantable cardioverter defibrillators as primary prevention. *Europace*. 2013;15(10):1507–15.
53. Kuck K-H, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacrétaz E, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2010;375(9708):31–40.
 54. Lenarczyk R. Wszczepialny automatyczny kardiowerter – defibrylator: czy wciąż broń obusieczna? *Kardiologia Polska*. 2012;70(12):1276.
 55. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, White HD, Zealand N, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551–67.
 56. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Med Assoc*. 2013;310(20):2191–4.
 57. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):1–19.
 58. Plonska-Gosciniak E, Kostkiewicz M, Pasowicz M, Miszański-Jamka T, Szyszka A, Lipiec P, et al. Choroba wieńcowa - Obrazowanie żywotności mięśnia sercowego, część 2: Zastosowanie badań radioizotopowych. Stanowisko grupy ekspertów polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń. *Kardiologia Polska*. 2012;70(8):857–65.
 59. Yan AT, Shayne AJ, Brown K a., Gupta SN, Chan CW, Luu TM, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*. 2006;114(1):32–9.
 60. Baranowski R, Wojciechowski D, Maciejewska M. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych. *Kardiologia Polska*. 2010;68(supl. IV):335–89.

61. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):1003–11.
62. Ashikaga H, Sasano T, Dong J, Zviman MM, Evers R, Hopenfeld B, et al. Magnetic resonance-based anatomical analysis of scar-related ventricular tachycardia: implications for catheter ablation. *Circ Res.* 2007;101(9):939–47.
63. Perez-David E, Arenal A, Rubio-Guivernau JL, del Castillo R, Atea L, Arbelo E, et al. Noninvasive identification of ventricular tachycardia-related conducting channels using contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chronic myocardial infarction: comparison of signal intensity scar mapping and endocardial voltage mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):184–94.
64. Boyé P, Abdel-Aty H, Zacharzowsky U, Bohl S, Schwenke C, van der Geest RJ, et al. Prediction of life-threatening arrhythmic events in patients with chronic myocardial infarction by contrast-enhanced CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(8):871–9.
65. Fernández-Armenta J, Berruezo A, Andreu D, Camara O, Silva E, Serra L, et al. Three-dimensional architecture of scar and conducting channels based on high resolution ce-CMR: Insights for ventricular tachycardia ablation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2013;6(3):528–37.
66. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 1977;56(5):786–94.
67. Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation.* 1987;75(1):299–306.
68. Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M, Res J, Verheugt FWA, Krauss XH, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: Limitation of infarct size and improved survival. *Journal of the American College of Cardiology.* 1986. p. 717–28.

69. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: Patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*. 2002;106(18):2351–7.
70. Araszkievicz A, Grajek S, Lesiak M, Prech M, Pyda M, Janus M, et al. Effect of impaired myocardial reperfusion on left ventricular remodeling in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;98(6):725–8.
71. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial response to infarction in the rat. Morphometric measurement of infarct size and myocyte cellular hypertrophy. *Am J Pathol*. 1985;118(3):484–92.
72. Olivetti G, Capasso JM, Meggs LG, Sonnenblick EH, Anversa P. Cellular basis of chronic ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Circ Res*. 1991;68(3):856–69.
73. Anversa P, Olivetti G, Capasso JM. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991;68(14):7D – 16D.
74. Prech M, Grajek S, Lesiak M, Mularek-Kubzdela T, Marszałek A, Paradowski S, et al. Przerost lewej komory po zawale serca. Analiza morfometryczna obszaru przebytego zawału wolnej ściany lewej komory serca. *Pol Arch Med Wewn*. 2004;112(5):1289–96.
75. Prech M, Grajek S, Marszałek A, Filas V, Lesiak M, Oko-Sarnowska Z, et al. Przebudowa lewej komory i odbudowa strefy zawału. Morfometryczna ocena zależności między masą lewej komory, wielkością miocytów, gęstością naczyń mikrokrążenia i włóknieniem. *Pol Arch Med Wewn*. 2006;116(4):930–7.
76. Grajek S, Lesiak M, Pyda M, Mularek T, Zając M, Paradowski S, et al. Przerost lewej komory po zawale serca. Wyniki pośmiertnej analizy morfometrycznej w zależności od poprzedzających objawów klinicznych. *Kardiologia Pol*. 1994;40(1):21–6.
77. Grajek S. Patofizjologia przebudowy serca. *Przebudowa serca*, red A Szyszka. Gdańsk: Via Medica; 2001. p. 1–30.

78. Di Bella G, Siciliano V, Aquaro GD, Molinaro S, Lombardi M, Carerj S, et al. Scar extent, left ventricular end-diastolic volume, and wall motion abnormalities identify high-risk patients with previous myocardial infarction: A multiparametric approach for prognostic stratification. *Eur Heart J*. 2013;34(2):104–11.
79. Heyndrickx GR, Wijns W, Melin JA. Regional wall motion abnormalities in stunned and hibernating myocardium. *Eur Heart J*. 1993;14 Suppl A:8–13.
80. Ørn S, Manhenke C, Anand IS, Squire I, Nagel E, Edvardsen T, et al. Effect of Left Ventricular Scar Size, Location, and Transmurality on Left Ventricular Remodeling With Healed Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1109–14.
81. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TAM, Kokocinski T, Poldermans D, Lamb HJ, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;100(6):930–6.
82. Kelle S, Roes SD, Klein C, Kokocinski T, de Roos A, Fleck E, et al. Prognostic Value of Myocardial Infarct Size and Contractile Reserve Using Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1770–7.
83. Kwon DH, Halley CM, Carrigan TP, Zysek V, Popovic ZB, Setser R, et al. Extent of Left Ventricular Scar Predicts Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy Patients With Significantly Reduced Systolic Function. A Delayed Hyperenhancement Cardiac Magnetic Resonance Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):34–44.
84. Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H, Holmvang L, Jørgensen E, Helqvist S, et al. Final infarct size measured by cardiovascular magnetic resonance in patients with ST elevation myocardial infarction predicts long-term clinical outcome: an observational study. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2013;14(4):387–95.
85. Scott PA, Morgan MJ, Carroll N, Murday DC, Roberts PR, Peebles CR, et al. The extent of left ventricular scar quantified by late gadolinium enhancement MRI is associated

- with spontaneous ventricular arrhythmias in patients with coronary. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2011;4(3):324–30.
86. De Chillou C, Lacroix D, Klug D, Magnin-Poull I, Marquié C, Messier M, et al. Isthmus characteristics of reentrant ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation.* 2002;105(6):726–31.
 87. Arenal A, Del Castillo S, Gonzalez-Torrecilla E, Atienza F, Ortiz M, Jimenez J, et al. Tachycardia-related channel in the scar tissue in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardias: Influence of the voltage scar definition. *Circulation.* 2004;110(17):2568–74.
 88. Lin L-Y, Su M-YM, Chen J-J, Lai L-P, Hwang J-J, Tseng C-D, et al. Conductive channels identified with contrast-enhanced MR imaging predict ventricular tachycardia in systolic heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1152–9.
 89. Acosta J, Penela D, Andreu D, Fernández-Armenta J, De Caralt T, Mont L, et al. Identification of the arrhythmogenic substrate in acute phase of STEMI. *Eur Abstr Suppl.* 2015;17(Suppl.3):iii89.
 90. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res.* 2004;94(12):1543–53.
 91. Coumel P, Leclercq JF, Attuel P, Maisonblanche P. The QRS morphology in post-myocardial infarction ventricular tachycardia. A study of 100 tracings compared with 70 cases of idiopathic ventricular tachycardia. *Eur Heart J.* 1984;5(10):792–805.
 92. Rubart M, Zipes DP. Genesis of Cardiac Arrhythmias: Electrophysiological Considerations. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 753–60.
 93. Saffitz JE, Corr PB, Sobel BE. Arrhythmogenesis and ventricular dysfunction after myocardial infarction. Is anomalous cellular coupling the elusive link? *Circulation.* 1993;87(5):1742–5.

94. Saffitz JE, Kanter HL, Green KG, Tolley TK, Beyer EC. Tissue-specific determinants of anisotropic conduction velocity in canine atrial and ventricular myocardium. *Circ Res*. 1994;74(6):1065–70.
95. Cabo C, Boyden PA. Computational Analyses in Ion Channelopathies Heterogeneous gap junction remodeling stabilizes reentrant circuits in the epicardial border zone of the healing canine infarct : a computational study. *Physiology*. 2007;11201:2606–16.
96. Kuklik P, Sanders P, Szumowski L, Zebrowski JJ. Attraction and repulsion of spiral waves by inhomogeneity of conduction anisotropy - A model of spiral wave interaction with electrical remodeling of heart tissue. *J Biol Phys*. 2013;39(1):67–80.
97. Woie L, Eftestøl T, Engan K, Kvaløy JT, Nilsen DWT, Ørn S. The heart rate of ventricular tachycardia following an old myocardial infarction is inversely related to the size of scarring. *Europace*. 2011;13(6):864–8.
98. Alexandre J, Saloux E, Lebon A, Dugué AE, Lemaitre A, Roule V, et al. Scar extent as a predictive factor of ventricular tachycardia cycle length after myocardial infarction: Implications for implantable cardioverter- defibrillator programming optimization. *Europace*. 2014;16(2):220–6.
99. Hadziselimović H. Vascularization of the conducting system in the human heart. *Acta Anat (Basel)*. 1978;102(2):105–10.