

Atriyal Fibrilasyonun Elektrofizyolojik Temelleri

Dr. Özgür Aslan, Dr. Sema Güneri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet : Atriyal fibrilasyonun elektrofizyolojik mekanizmaları neredeyse yüz yıldır merak ve iddia konusu olmuştur. Atriyal fibrilasyonu başlatan mekanizma yüksek hızda elektriksel uyarılar çıkaran tek otomatik bir odak (örn. pulmoner venler) olabileceği gibi atriyum içindeki bir makro- ya da daha çok mikro- "reentran devre" /ler de olabilir. Belli bir odakla ilişkili mekanizmanın AF'lerin en azından özel bir bölümünden sorumlu olduğu artık gösterilmiştir. Atriyumlarda kısmen depolarize olmuş hücreler, fibrozis, iletim anormallikleri, refrakterliğin kısılması ve refrakterliğin dispersiyonunun artması gibi kimi anatomik ve elektrofizyolojik özellikler AF gelişmesi için zemin hazırlayabilirler. Otonom sinir sistemi, yaşlanma, atriyumun büyümesi gibi etmenler bu elektrofizyolojik özellikleri etkileyip değiştirebilir. AF belli elektrofizyolojik koşulların varlığında devamlılığını sürdürebilir. AF tekrarlayan kereler oluştuğunda ya da yeterli bir süre devam edebildiğinde kendi kendisinin devamlılığını sağlamasına zemin oluşturduğu düşünülen yeni değişiklikler gözlenir. Atriyumun elektrofizyolojik ve anatomik özelliklerinde ortaya çıkan bu değişiklikler atriyumun AF'ye bağlı yeniden biçimlenmesi olarak anılır.

Başlatıcı mekanizma ne olursa olsun AF'nin devamlılığını sağlayan mekanizmanın çok sayıda reentran halkacık ("multiple wavelet reentry") olduğu konusunda hemen hemen bir görüş birliği vardır. Sonuçta; farklı mekanizmalarla başlayabilen, devam etmesi için belli koşullar gereken ve EKG'de benzer bulgularla karşımıza çıkan farklı atriyal fibrilasyon tipleri olduğu düşünülebilir. (*Anadolu Kardiyol Derg, 2002;3: 244-252*)

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, elektrofizyolojik mekanizmalar

Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF), aritmilerin en sık nedenidir ve genel popülasyonda %0.4, hastane popülasyonunda %4 ve kalp yetersizliği olgularında %25-40 oranında görülür (1).

Atriyal fibrilasyonun mekanizmasının incelenmesi 1900'lü yılların başlarına dek uzanır. Başlangıçta fokal mekanizmalar üzerinde durulurken giderek "reentry" mekanizması kabul görmüştür (2, 3). Son yıllarda ise fokal mekanizmalar yeniden öne çıkarılmaktadır (4, 5).

Bu yazıda, temel elektrofizyolojik mekanizma olarak fokal ve reentran mekanizmaları destekleyen çeşitli görüşlerin gözden geçirilmesi, AF mekanizmaları için zemin oluşturabilecek yapısal-hücreselektrofizyolojik özellikler ve bu özelliklerin AF'nin

başlayabilmesi ve devamlılığındaki potansiyel rollerinin incelenmesi ve tartışılması amaçlanmıştır.

Hızlı uyarılar oluşturan odak? / "reentry"

Atriyal fibrilasyonun uyarı oluşumunda bir artış / anormallikle mi yoksa "reentry" ile mi ilişkili olduğu sorusu uzun yıllardır sorula gelmiştir. Çeşitli dönemler boyunca bunlardan biri diğerine göre öne çıkmış ancak daha sonra yeniden diğer mekanizma üstünde durulmuştur. Moe ve Abildskov'un 1950 li yıllardaki çalışmaları (5) ile atriyal fibrilasyonun "çok sayıda halkacığın oluşturduğu reentry (multipl wavelet reentry) " sayesinde devam ettiği gösterilmiştir. Daha sonraki yıllarda bu konuda bir görüş birliğine varılmış gibi görünse de özellikle 90'lı yıllarda "artmış otomatisme" nedeniyle belli bir odaktan sürekli ve hızlı uyarı oluşumunun, AF'nin en azından bir bölümünün sorumlu mekanizması olabileceği kabul edilmeye başlamıştır.

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr. Özgür Aslan
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı, İnciraltı, 35340 İZMİR
e-mail: ozguraslan@deu.edu.tr.

Winterberg 1906'da Lewis ise 1912'de "Bir ya da daha fazla odakta hızlı fokal aktivite"nin atriyal fibrilasyondan sorumlu olduğunu iddia etmişlerdir (4). Mines 1913'te, izole kardiyak preparatlarda "circus movement reentry"yi göstermiş ve Garrey 1914'te fibrilasyonun doğasında "bir dizi halkaya benzer kompleks devrede değişken karakterli ve değişken yerleşimli blokların" bulunduğunu yazmıştır (4). "Circus movement" teorisi 1947 yılına değin gündemdeki yerini korumuş; ancak bu yılda Scherf, fokal olarak atriyumda akonitin uyguladığında AF oluşturmayı başarmıştır (4). Daha sonra Moe ve ark. tarafından yapılan deneylerde; akonitin atriyum apendiksine uygulandıktan sonra oluşan AF'nin, atriyum klempe edildiği zaman apendikte hızlı ve düzenli bir ritim olarak devam ettiği, atriyumun geri kalan kısmında sona erdiği gösterilmiş ve bu durum fokal mekanizmayı desteklemiştir (5). Ne var ki, AF hızlı atriyal uyarı ya da apendikse uygulanan faradik şoklarla oluşturulduğunda, apendiks klempe edilirse fibrilasyonun apendikte sonlandığı ancak geri kalan atriyumda devam ettiği ortaya konmuştur. Gene böyle oluşturulmuş AF'lerde vagal uyarı ya da asetilkolin uygulamasıyla refrakter periyod kısaltılmazsa aritminin genellikle kısa süreli olduğu gösterilmiş ve bu bulguları Moe ve Abildskov'u "multipl wavelet reentry" hipotezini tarif etmeye götürmüştür (5). Bu hipoteze göre; "...fibrilasyon, refrakter doku grupları ve adacıkları çevresinde miyokard boyunca rasgele gezinen bir dizi bağımsız dalgacık sayesinde sürer gider", "...fibrilasyonun sürebilmesi için çok sayıda birbirinden bağımsız reentran halkanın birbirini izleyen her eksitasyonda pozisyon, biçim, büyüklük ve sayıca değişmesi zorunludur", "fibrilasyon aktivitesinin yayılabilmesi için kritik bir miyokard dokusu gereklidir.." ve "...fibrilasyonun kendiliğinden sonlanması ortamdaki ortalama dalgacık sayısına bağlıdır" (2, 5). Moe'nun hipotezi, Allesie ve ark. tarafından atriyal fibrilasyon sırasında çok sayıda atriyal alandan kayıt yapılarak doğrudan test edilmiş ve çok sayıda birbirinden bağımsız reentry dalgacıklarının varlığı gösterilmiştir (6). Fibrilasyonun devam edebilmesi için her iki atriyumda bulunması gereken kritik dalgacık sayısının 3 ila 6 arasında olması gerektiği tahmin edilmiştir. Gerek hayvanlarda gerekse insanlarda daha sonra yapılan çalışmalar bu bulguları büyük ölçüde doğrulamıştır (7, 8). Bu önemli çalışmalarda genel olarak iki tip reentran eksitasyon gözlenmişti: 1) Dokunun onu daha önce uyaran aynı dalga kümesi ile yeniden uyarıldığı "leading circle reentry".

Bu durumda reentran devreler çoğu kez durağan değil doku boyunca yer değiştiren özelliktedirler. 2) Yayılmakta olan bir dalga kümesinin çok kısa bir süre önce başka bir dalgacık tarafından uyarılmış olan bir alanı yeniden uyardığı "random reentry" (7).

İzole insan atriyum preparatlarında yapılan daha yakın tarihli araştırmalar, dolaşarak ilerleyen ("meandering") tek bir fonksiyonel reentran dalga kümesinin hızlı ve düzensiz atriyal aktiviteler oluşturduğunu ve bu mekanizmanın da AF'den sorumlu olabileceğini gösterdi (9).

Görünen o ki "reentry"nin tek, stabil bir mikro-reentran devre, stabil ya da dolana dolana ilerleyen tek makro-reentran devre ya da çok sayıda dalgacık ("multiple wavelet") "reentry"si gibi çeşitli formları hızlı, düzensiz atriyal elektriksel aktiviteye neden olabilmektedir.

Yukarıda sayılan ve çoğu reentran mekanizmayı temel alan araştırmaların yanında, insanlardan son 10 yılda elde edilen veriler bazı atriyal fibrilasyon olgularında (görece genç, yapısal kalp hastalığı olmayan sık tekrarlarla seyreden "lone" AF olguları) AF'nin sorumlu mekanizmasının çok hızlı elektriksel uyarı üreten bir odak olabileceğini ortaya koydu (10-13). Bu konudaki bilgiler aslında atriyal fibrilasyonun nasıl başladığını açıklayabilecek mekanizmalardan birini de işaret etmiş oldu. Atriyal fibrilasyonun bir kez başladıktan sonra kendi kendisinin devamlılığını sağlayabilecek elektrofizyolojik değişikliklerin gelişmesine neden olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler ilerleyen bölümlerde tartışılacaktır.

Atriyal fibrilasyonu başlattığı ya da tetiklediği gösterilen aktivitelerin esas olarak pulmoner venlerden (11, 12), daha az olarak da vena kava superior (14) ya da Marshall ligamanından (15) kaynaklanan odaksal bir aktivite artışı olduğu düşünülmektedir

Chen ve ark. pulmoner ven kaynaklı ektopek uyarıların elektrofizyolojik özelliklerini ayrıntılarıyla inceleyip bunların özelliklerinin atriyumun elektrofizyolojik özelliklerinden farklı olduğunu gösterdiler (12). Öte yandan, pulmoner ven aktivitesinin AF'nin sadece başlatıcısı olarak değil sürekliliğinde de merkezi bir rol oynadığı öne sürülmektedir (16). Kronik AF'li hastalarda cerrahi (17) ya da kateter ablasyonu yoluyla (18, 19) pulmoner ven izolasyonu yapıldığında küratif sonuçlar alındığı bildirilmiştir, ki bu gözlemler AF'ye bağlı gelişen atriyal yeniden biçimlenmenin fokal kaynak ortadan kaldırıldığında ya da anatomik substrat bir biçimde değiştirildiğinde geri dönebileceğini düşündürmektedir.

Atriyal fibrilasyonu başlatan odağın pulmoner venlerden kaynaklandığını gösteren Bordeaux grubu, bu tip AF'de temel mekanizmanın anormal otomatisme veya tetiklenmiş aktivite olabileceğini öne sürmektedir (3, 11).

Başlatıcı mekanizma ne olursa olsun olguların çoğunda AF'nin devamlılığından sorumlu mekanizma "multiple wavelet reentry" gibi görünmektedir.

Atriyal fibrilasyon için olası hücrel-anatomik ve elektrofizyolojik zemin (Tablo 1).

Fibrilasyondaki insan atriyumlarından elde edilen izole preparatları inceleyen ilk çalışmalarda dinlenme-membran potansiyelleri azalmış ve aksiyon potansiyeli çıkış hızları düşük hücrelerle sıkça karşılaşıldığı bildirilmiştir (20 – 22) . Böyle kısmen depolarize olmuş hücrelerin iletimi yavaşlatacağı, bunun da "re-entry" olasılığının artmasına katkıda bulunacağı öne sürülmüştür. Ayrıca, bu gibi hücrelerde "post-repolarizasyon refrakterliği" olarak anılan uyarılabilirliğin toparlanmasının repolarizasyonun tamamlanmasından sonraya kalmasının, refrakterliğin dağılımında anormalliklere yol açarak reentry için zemin hazırlayabileceği de düşünülmüştür. Daha sonraki dönemlerde yayınlanan çalışmalarda böyle az polarize olmuş hücrelerin çok da sık görülmediği bildirilmiştir (23).

Normal insanlarda gözlenen hızla bağlı refrakterlik değişikliklerinin atriyal fibrilasyonlu hastalarda olmadığı ya da azaldığı yani, kalp hızının azalmasıyla (döngünün uzamasıyla) birlikte refrakter periyodun uzamadığı ve 800-1000 ms döngü uzunluğunda normal insan atriyumlarına göre fibrilasyonlu atriyumların refrakter periyodlarının çok daha kısa olduğu gösterilmiştir (24–26). Sinüs ritmindeki olgu-

lardan elde edilen hücrelerin aksiyon potansiyelinin daha çok belirgin bir platosunun bulunduğu, atriyal fibrilasyonlu hücrelerin %97'sinde ise bu platonun kaybolduğu ve aksiyon potansiyelinin üçgen biçiminde olduğu ortaya konmuş (24) ve bu durum genişlemiş atriyumlardan elde edilen preparatlarda da gösterilmiştir (27) . Genişlemiş atriyum hücrelerinde hem dışa doğru geçici akımlarda (Ito) hem de L-tipi kalsiyum akımlarında azalma saptanmış ancak kalsiyum akımlarındaki azalmanın daha fazla olduğu saptanmıştır (27). Böylece, kalsiyum akımlarındaki azalmanın tek başına azalması halinde aksiyon potansiyelinin uzamasına neden olabilecek olan dışa doğru geçici akımlara (Ito) baskın hale geldiği, bu yolla da aksiyon potansiyelinin kısalmasına ve platonun kaybolmasına neden olduğu düşünülmüştür.

Atriyumun refrakter periyodunun kısalması ve refrakterliğin hızla bağlı değişimlerinin azalması atriyal fibrilasyon gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (24). Ancak bu elektrofizyolojik özelliklerin fibrilasyonun nedeni olmaktan çok sonucu olabileceği de akılda bulundurulmalıdır ki bu konu ilerleyen bölümlerde biraz daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Atriyal fibrilasyona özgü bir histolojik anormallik bulunmamakla birlikte atriyum miyokardının yama biçiminde odaksal dejenerasyonu ve fibrozis AF'li olgularda sık görülen değişikliklerdir (28). Bu lezyonlar, sonraki bölümlerde tartışılacak olan yaşlanma durumunda görülen değişiklikleri düşündürmektedir ve aslında refrakterliğin heterojenliğini daha da artıran yapısal değişiklikler gibi kabul edilebilir.

Atriyal fibrilasyonun oluşumu ve belki de devamlılığı için alt yapıyı oluşturabilecek olan bütün bu atriyal elektrofizyolojik özellikler atriyum içinde homojen olarak bulunmaz ve çeşitli faktörlerden etkilenir. Bunların bir özeti Tablo 2 'de gösterilmiştir. Bunlar

Tablo 1: Atriyal fibrilasyonda "reentry" mekanizması için olası hücrel-anatomik ve elektrofizyolojik zemin

- Kısmen depolarize olmuş hücreler ve bu nedenle yavaşlamış iletim
 - o Azalmış dinlenme membran potansiyeli
 - o Çıkış hızları düşük ve üçgen biçimli aksiyon potansiyeli
- "Post-repolarizasyon refrakterliği"
- Refrakterliğin dağılımında anormallikler
- Hızla bağlı refrakterlik değişikliklerinin olmaması
- Çok kısa refrakter periyodu olan atriyum dokuları
- Atriyumun genişlemesi
 - o L-tipi kalsiyum akımlarında azalma
 - o Aksiyon potansiyel süresinin kısalması
- Yaşlanma ve Fibrozis
 - o Hücreler-arası elektriksel eşleşmede bozulma
 - o Hücreler-arası kollajen septalar
- Refrakterliğin dispersiyonunda artış

arasında özellikle otonom sinir sisteminin rolü önemlidir. AF'ü inceleyen birçok modelde AF'nin indüklenmesi için vagal uyarı yapılmıştır (5, 6). Vagal uyarının etkileri atriyum miyokardının her yerinde tek tip homojen değildir (29, 30). Coumel, AF'daki otonom sinir sisteminin rolü için şu özeti yapmıştır: "...otonom sinir sisteminin intra-atriyal iletme etkisi homojen olmayabilir ve refrakterliğin atriyumdaki dağılımını değiştirebilir", "...vagal ve sempatik sinirler birbirlerini etkileyebilir" "...vagal ve sempatik etkiler farklı zamanlarda ortaya çıkar" (31). Coumel, ayrıca vagal etkilerin normal atriyumlarda daha belirgin olduğunu ve etkinin refrakterliğin kısalması biçiminde ortaya çıktığını; adrenerjik etkilerin ise hasta atriyumlarda ön planda olduğunu ve burada etkinin otomatik aktivite artışı veya mikro-reentry biçiminde sonuçlandığını öne sürmüş ve klinik AF tablolarını vagal ve adrenerjik AF olmak üzere iki gruba ayırmıştır (31).

Atriyumun büyümesi/genişlemesi -yaşlanma- fibrozis ve AF

Boyden ve ark. köpeklerde yaptıkları araştırmalarında atriyumun genişlemesinin önemine dikkat çekmiş ve bu durumun, dalga boyu değişmeden kalabildiği zaman bile çok sayıda reentran devrenin birlikte bulunmasına olanak sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (32). İnsanlardaki atriyal fibrilasyonun, atriyumun genişlemesinden miyokardiyal liflerde kopukluklara ve fonksiyonel iletim gecikmelerine uzanan çok çeşitli anormalliklerin değişken bir kombinasyonu ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Atriyum dilatasyonu kronik AF'li olgularda oldukça sık görülen bir durumdur ve çoğu kez bu duruma kas liflerinde kopukluklar ve fibrozis eşlik eder. Genişlemiş boyut ile bozulmuş yapının kombinasyonu potansiyel olarak iletim yavaşlamasını ve fibrilasyondaki gibi kompleks bir "reentry" gelişmesinin zeminini hazırlar (33). Atriyum büyüklüğü ile iletim yeteneğinin korelasyonunu

Tablo 2: AF oluşumu için homojen olmayan atriyal elektrofizyolojik özellikleri etkileyebilen faktörlerden bazıları.

- Otonom sinir sistemi
- Hipotermi
- Hipoksi
- İskemi
- Volüm yükü
- Gerilme
- Yaşlanma
- Alkol

inceleyen kimi çalışmalar, sıklıkla AF ile ilişkili olan EKG'deki atriyal büyüme görünümünün genişlemeden çok intra-atriyal iletim anormalliklerini yansıtır olabileceğini öne sürmüşlerdir (34, 35). EKG'de inferior derivasyonlarda bifazik p dalgasıyla karakterize "inter-atriyal iletim bloğu" görüntüsünün saptanması önemlidir; çünkü bu durumun AF sıklığıyla çok yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). Buna karşın AF'li pek çok olgunun EKG'sinde atriyum büyümesi ya da iletim anormalliği bulgusu yoktur.

Paroksizmal AF'de de, özellikle hasta sinüs sendromlu olgularda atriyal fibrozis ve kas lifi dizilişinde sorunlar olduğu bildirilmiştir (33). Paroksizmal AF'li olguların atriyumlarında sinüs ritmi sırasında yapılan elektrofizyolojik incelemelerin ele alındığı bir derlemede özellikle sağ atriyumda yaygın olmak üzere, geniş aktivasyon süreli, fragmente defleksiyonlar biçiminde anormal atriyal elektrogramlar saptandığı ve bu tür atriyal elektrogramların AF sıklığı ile yakın bir ilişki gösterdiği vurgulanmıştır (37, 38). Ayrıca, paroksizmal AF'li hastalarda programlı atriyal uyarı yapıldığında normal bireylere göre daha fazla tekrarlayıcı atriyal yanıtlar, fragmente atriyal aktivite ve intra-atriyal iletim gecikmeleri gözlenmiştir (38). Bunlara ek olarak, tıpkı kronik AF'lilerde olduğu gibi, bu olgularda da çok daha kısa atriyal refrakter periyod ölçümleri ve refrakterlik dispersiyonunda belirgin artış elde edilmiştir (37).

Atriyal fibrilasyon tipik olarak bir yaşlılık hastalığıdır: atriyal fibrilasyonlu insanların %70 civarındaki bölümü 65-85 yaş arasındadır (39). Artan yaşla birlikte yan-yana lif bağlantılarındaki elektriksel eşleşmenin bozulduğu ve kollajen septaların geliştiği bildirilmiştir (40).

Fibrozis, yalnızca yavaş, homojen olmayan iletimle değil aynı zamanda refrakterliğin dispersiyonunda bir artışla da sonuçlanır, çünkü iyi eşleşmiş hücrelerde repolarizasyon sırasında hücreler arasındaki elektriksel akım zaten kısa süreli olan aksiyon potansiyellerini uzatarak ve uzun süreli olanları kısaltarak repolarizasyondaki dispersiyonu azaltma eğilimi gösterir. Hücresel eşleşmenin bozulması aksiyon potansiyel süreleri arasında zaten var olan farklılığı açığa çıkarır.

Atriyal erken uyarılar, "dalga boyu" kavramı ve atriyal fibrilasyon

Atriyumun anatomik ve elektrofizyolojik özelliklerinin fibrilasyonun başlaması ve yayılmasında ne

ölçüde rolü olduğu henüz çok kesin değildir. Atriyumun yapısal ve elektrofizyolojik özelliklerindeki olası bir heterojenite erken uyarıların iletiminde tek yönlü blokların oluşma olasılığını artırabilir, bu nedenle de "reentry"nin başlamasında önemli bir rol oynadığı düşünülür (41). Miyokardın mikro-yapısı ve anizotropik özellikleri de uyarının homojen olmayan, kesintili biçimde yayılmasına neden olabilir (42, 43). Bu yapısal heterojenite ile birlikte refrakter periyod, eksitabilite, kardiyak liflerin pasif elektriksel eşleşmesi gibi elektrofizyolojik özelliklerdeki dispersiyon (dağınıklık olarak tanımlanabilir) bir erken uyarının iletiminin bölgesel olarak bloklanmasına (yerel iletim bloğu) neden olabilir. "Reentry"nin oluşabilmesi için bu yerel iletim bloğundan başka ikinci bir koşulun gerçekleşmesi gerekir. Blok alanının çevresinden dolaşan uyarının iletim zamanı, blok hattının proksimalindeki liflerin eksitabilitelerini kazanabilmelerine olanak verecek kadar uzun olmalıdır. İşte uyarının dalga boyu burada önem kazanır. "Dalga boyu"; refrakter periyod süresince depolarizasyon dalgası tarafından katedilen mesafe olarak tanımlanmış ve "dalga boyu = iletim hızı X refrakter periyod" olarak formüle edilmiştir (44). İletim hızı ne kadar yavaşsa ve refrakter periyod ne kadar kısaysa, "reentry" o kadar kolay oluşabilirken çok kısa dalga boyları fibrilasyon gibi daha kompleks reentry formlarının oluşmasını kolaylaştırır.

Reentran aritmilerin indüklenebilirliği büyük ölçüde atriyal uyarının dalga boyuna bağlıdır. Erken uyarının dalga boyu uzun olduğunda, "reentry"nin oluşması için çok geniş bir iletim bloğu alanı gereklidir. Öte yandan erken uyarının dalga boyu ne kadar kısaysa (ister iletimin yavaşlamasından, isterse refrakterliğin kısalmışından, ya da her ikisinden dolayı olsun) görece küçük iletim bloğu alanları reentry için yeterli olacaktır.

Atriyal fibrilasyonun devamlılığı için gezinen kritik sayıda dalgacık olması gerektiğinden fibrilasyonun yayılması için de dalga boyu önem taşır (44). Fibrilasyon sırasındaki dalga boyu görece uzunsa daha az sayıda dalgacık atriyumu dolaşabilecektir ve fibrilasyon kendi kendine sonlanacaktır. Dalga boyu kısa olduğunda ise daha çok sayıda dalgacık bulunabilecek ve fibrilasyon daha uzun sürebilecektir. Dalga boyunda anlamlı bir uzama en etkili olarak refrakter periyodun uzatılması ve iletim hızının artırılmasıyla elde edilebilir. Bu bileşenlerden birine etkili ilaçların çoğu diğerine negatif etki yaptığından antifibrilatuar etkiler sınırlı kalmaktadır (45).

Refrakterliğin dispersiyonu ve AF

Refrakterliğin dispersiyonu yaşlı olgularda ve atriyal fibrilasyonlu hastalarda artmıştır (46). Dokunun yeni gelen uyarıya yanıtız kaldığı dönem olan refrakterlik atriyum miyokardı boyunca değişkenlik gösterir. Bu durum refrakterliğin dispersiyonu olarak tanımlanır (47) ve normal miyokardiyumda da vardır. Michelucci ve ark. refrakterliğin dispersiyonuna ilişkin bilgileri şöyle özetlemişlerdir: "Refrakterliğin dispersiyonunda bir artış temel aritmojenik faktörlerden bir tanesidir ve işlevsel olarak, iletim ve dalga boyu gibi atriyumun diğer elektrofizyolojik özellikleriyle doğrudan ilişkilidir. Refrakterliğin ve iletimin dispersiyonu ve dağılımı statik (örn. yaşlanma ve hastalık) ya da dinamik (örn. otonom sinir sistemi, gerilme, erken uyarılar, ilaçlar) bir biçimde değiştirilebilir ve statik ya da dinamik bu etmenler AF'nin ortaya çıkışı için birlikte iş görebilirler" (47).

Yukarıda AF'li olgularda daha sık görüldüğünden söz edilen kısmen depolarize olmuş hücrelerde, bu hücrelerin toparlanma kinetiklerindeki belirgin gecikmeden dolayı, post-repolarizasyon refrakterliği söz konusudur. Böyle hücreler hasta atriyumda homojen olarak dağılmış olmadıklarından refrakterliğin homojen olmama durumunu daha da artırabilirler. Homojen olmayan refrakterlik ve iletim hızının bir sonucu olarak bir atriyal dokuda farklı dalga boylarının oluşması mümkündür. Bu durumda, erken uyarılar refrakterliğin ve iletim hızının dispersiyonunu iyice artırıp sonuçta AF'ye neden olabilirler.

Atriyumun genişlemesi ve fibrozisten başka gerilme de elektrofizyolojik değişikliklere neden olabilir. Gerilme atriyumun her yerinde aynı sonuçları doğurmayabilir. Atriyumun ince segmentleri krista terminalis gibi kalın segmentlerden daha fazla gerilebildiğinden bu segmentlerdeki refrakterlik sürelerine de farklı etkileri olabilir bu da refrakterliğin dispersiyonunu artırabilir (48). Akut gerilmenin kronik gerilmeyle benzer etkiler yapıp yapmadığı bilinmemektedir.

AF'nin devamlılığı/"atriyumun yeniden biçimlenmesi"/"AF begets AF"

Kronik AF tablosundan önce sıklıkla paroksizmal AF atakları olduğu bilinir (49). Paroksizmal AF'den kronik AF'ye değişimin altta yatan etiyolojik sürecin daha da ilerlemesinden kaynaklanabileceği ya da bizzat fibrilasyonun kendisinin ilerleyici miyokardiyal değişiklikler yapmasının sonucu olabileceği düşünül-

mektedir (13). Kimi elektrofizyolojik özelliklerin, devamlılığı olan ya da en azından yeterince uzun sürmüş AF'lerde gözleendiğinden yukarıda söz etmiştik. Fibrilasyonun devam edebilmesi için gerekli koşullar ve uzun süren AF dönemleriyle birlikte atriyumun yeniden biçimlenmesi sonucu gelişen ve atriyal fibrilasyonun devamlılığından sorumlu olabileceği düşünülen elektrofizyolojik değişikliklerin bir özeti Tablo 3.'te sunulmuştur.

Uzun süren atriyal fibrilasyonun kendi kendisinin devamlılığını sağladığı 1968'de Bailey tarafından gözlenmiş ve AF'nin yaygın bir kas atrofisine yol açtığı, böylece AF'nin geri dönüşsüz hale geldiği bildirilmişti (50). Wijffels ve ark., aralıklarla hızlı atriyal pacing yapılarak AF indüklendiğinde, atriyal refrakterliğin hıza adaptasyonunu kaybetmesine ve kışalmasına neden olduğunu ve sonuçta da AF'nin hız, indüklenebilirlik ve stabilitesinin artmasına yol açtığını gösterdiler (26). Hızlı atriyal pacinge maruz kalan atriyumların giderek büyüdüğü de gösterilmiştir (51). Tekrarlayan kereler oluşturulan atriyal fibrilasyon ya da sürekli hızlı atriyal pacing, nedeni ne olursa olsun hızlı atriyal aktivite uzun süreli olduğunda gelişen bu anatomik ve elektrofizyolojik değişiklikler AF'nin AF'ye yol açtığı ("AF begets AF") biçiminde yorumlanmıştır (26, 51-53).

Taşikardiyle oluşan elektriksel yeniden biçimlenmenin yani aksiyon potansiyelinde kışalma ve fizyolojik hız uyumunun kaybının, gösterilmesinden kısa bir süre sonra bu aritmojenik sürecin iyonik mekanizmaları çeşitli araştırmacılar tarafından açıklanmaya başlanmıştır (52). Aksiyon potansiyelinin süresi ve atriyumun refrakterliğindeki sözü edilen kışalmanın nedeninin L-tipi kalsiyum akımlarındaki azalma olduğuna inanılmaktadır (52). Bu durum, atriyumun aksiyon potansiyelindeki kışalmayı ve aksiyon potansiyel süre-

sinin fizyolojik hız uyumundaki kaybı açıklar (52). Aksiyon potansiyelinde kışalma ve fizyolojik hız uyumunun kaybı ilk 24 saatte ortaya çıkmaktadır. Elektriksel yeniden biçimlenmenin tamamlanması ise AF'nin ilk günlerinde gerçekleşmekte ve refrakter periyod yeni kararlı durumuna yaklaşık 2-3 gün sonra ulaşmaktadır Ritim sinüse dönse bile değişiklikler uzun süre devam edebilmekte ve kronik atriyal fibrilasyon gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak kronikleşme sürecinde başka etmenlerin de rolü olması gerektiği düşünülmektedir çünkü tekrarlayan AF indüklendikten kısa bir süre sonra refrakter periyod kararlı bir duruma gelirken AF'nin kalıcı hale gelmesi için birkaç hafta daha geçmesi gerekmektedir (26). Uzun bir süre geçtikten sonra ise, olasılıkla atriyumun geniş ölçüde anatomik-yapısal yeniden-biçimlenmesinden sonra, bu kez de sinüs ritminin sürdürülmesi zorlaşmaktadır. Atriyal aksiyon potansiyeli kışalmasının kalıcı AF gelişimindeki tek etmen olmadığı düşünülmektedir (54). Atriyal fibrilasyonun sürekli hale gelmesi için gereken uzun zaman süreci ve tekrarlayan AF dönemlerinin birikici etkileri, güçlü biçimde çok daha yavaş bir "ikinci faktör"ün rol aldığını düşündürmektedir (55, 56). Atriyal fibrilasyonun ilk günlerinden sonra refrakter periyodla birlikte ve atriyal kontraktilete de 3-5 gün içinde yeni bir kararlı durum oluşuncaya kadar ilerleyici bir azalma ortaya çıkarken AF'ye bağlı bu elektriksel ve kontraktil yeniden biçimlenmenin geri dönüşü de birkaç gün sürer (55). İnsanlarda uzun süren (aylar-yıllar) AF'den sonra bile elektriksel yeniden biçimlenme birkaç gün içinde tümüyle geri dönebilirken (57) AF süresine bağlı olarak kışalma işlevinin toparlanması için birkaç ay gerekebilmektedir (58). Kontraktil yeniden biçimlenmenin geri dönüşündeki bu gecikme, uzun süren AF'lerde L-tipi kalsiyum akımının "down"-regülasyo-

Tablo 3: Fibrilasyonun devam edebilmesi için gerekli koşullar ve uzun süren atriyal fibrilasyon olgularında gözlenen elektrofizyolojik değişiklikler.

| Fibrilasyonun devam edebilmesi için gerekli koşullar | Gelişen elektrofizyolojik değişiklikler |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• ERP' de ilerleyici kışalma• Refrakterliğin dispersiyonunda artış• Kalsiyum kanallarının rolü• Kritik atriyal doku gereksinimi• Kritik sayıda "dolaşan dalgacık" gereksinimi• "Dalga boyu" hipotezi | <p>Hızlı atriyal aktivitenin uzun süreli olduğu durumlarda</p> <ul style="list-style-type: none">• AP süresi kışalır• Atriyal refrakter periyod kışalır <p>Kronik hızlı pacing ile</p> <ul style="list-style-type: none">• Geçici dışa akım ve L-tipi kalsiyum akımları azalır (diğer akımlar pek etkilenmez)• AP süresi ve Refrakter periyod kışalır• Refrakter periyodun hız uyumunun bozulması (büyük ölçüde L-tipi kalsiyum akımında azalmayla ilişkili)• Sinüs nodu fonksiyonlarında baskılanma |

nundan başka mekanizmaların iş gördüğünü düşünmektedir. AF'nin kalıcı hale gelmesi birkaç hafta sürmektedir (55). AF'nin kalıcı hale gelmesiyle kontraktıl yeniden biçimlenmenin geri dönebilmesi arasındaki bu paralellik her iki süreçte de elektriksel yeniden biçimlenme dışında başka mekanizmaların ya da daha önce sözü edildiği gibi "ikinci faktörler" in söz konusu olabileceğini akla getirmektedir. Bu mekanizmaların birisi belki de en önemlisi olasılıkla atriyal miyositlerin yapısal yeniden biçimlenmesidir. Bir ile 4 hafta arasında "gap-junctional" yeniden biçimlenme olarak tarif edilen (59) konneksin dağılımında azalma ve heterojenleşme ile miyolizis (60) gibi diğer değişiklikler gözlenir. Atriyal fibrilasyon 1 aydan daha fazla sürdüğünde tüm bu değişiklikler artarak devam eder ve 4 ay sonra toplam atriyal bağ doku miktarı değişmemesine karşın atriyal hücreler iyice büyüdüğünden miyosit başına düşen bağ doku miktarı artmıştır. Uzun süren AF'nin neden olduğu yapısal değişiklikler, elektriksel yeniden biçimlenme tümüyle geri dönmesine karşın, uzun süre sabit kalırken (61) örneğin konneksin ekspresyonu ancak sinüs ritmi sağlandıktan haftalar sonra normalleşir.

Sonuçta, AF'nin elektro-anatomik substratını, dalga boyundaki azalma (refrakterliğin kısalması ve iletimin yavaşlaması) ve üniform olmayan doku anizotropisi (zig-zag iletim) nedeniyle küçük boyutlu intra-atrilyal devrelere olanak veren genişlemiş bir atriyumun oluşturduğu kabul edilebilir (54).

Sonuç

Atriyal fibrilasyonu başlatan mekanizma yüksek hızda elektriksel uyarılar çıkaran tek otomatik bir odak (örn. pulmoner venler) olabileceği gibi atriyum içindeki bir makro- ya da daha çok mikro- "reentran devre" /ler de olabilir. Belli bir odakla ilişkili mekanizmanın AF'ları en azından özel bir bölümünden sorumlu olduğu artık gösterilmiştir.

Atriyumlarda kısmen depolarize olmuş hücreler, fibrozis, iletim anormallikleri, refrakterliğin kısalması ve refrakterliğin dispersiyonunun artması gibi kimi anatomik ve elektrofizyolojik özellikler AF gelişmesi için zemin hazırlayabilirler. Otonom sinir sistemi, yaşlanma, atriyumun büyümesi gibi etmenler bu elektrofizyolojik özellikleri etkileyip değiştirebilir. AF belli elektrofizyolojik koşulların varlığında devamlılığını sürdürebilir.

Başlatıcı mekanizma ne olursa olsun AF'nin devamlılığını sağlayan mekanizmanın çok sayıda reent-

ran halkacık ("multiple wavelet reentry") olduğu konusunda hemen hemen bir görüş birliği vardır. Sonuçta; farklı mekanizmalarla başlayabilen, devam etmesi için belli koşullar gereken ve EKG'de benzer bulgularla karşımıza çıkan farklı atriyal fibrilasyon tipleri olduğu düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Camm AJ. Preface. In Murgatroyd FD, Camm AJ, editors: Nonpharmacological Treatment of Atrial Fibrillation. Armonk, NY: Futura Publ.Co; 1997.
2. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1962;140:183-8.
3. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P. Toward a mechanism based understanding of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:600-1 .
4. Janse MJ. Mechanism of atrial fibrillation. In Zipes DP and Jalife J, editors. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Third Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2000. pp 476-81.
5. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J 1959;58:59-70.
6. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife J editors. Cardiac Arrhythmias. New York: Grune&Stratton; 1985. pp 265-76.
7. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allesie MA. High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. Circulation 1994;89:1665-80.
8. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL, Boineau JP. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. Circ Res 1992; 71:1254-67.
9. Ikeda T, Czer L, Trento A, et al. Induction of meandering functional reentrant wave front in isolated human atrial tissues. Circulation 1997;96:3013-20.
10. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, et al. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: a report of three cases. J Cardiovasc Electrophysiol 1994;5:743-51.
11. Haissaguerre M Jais P, Shah D, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998;339:659-66.
12. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. Electrophysiological characteristics, pharmacological responses and effects of radiofrequency ablation. Circulation 1999;100:1879-86.

13. Zipes DP. Atrial Fibrillation: a tachycardia induced atrial cardiomyopathy. *Circulation* 1997;95:562-4.
14. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328-35.
15. Kim DT, Lai AC, Hwang C, et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1324-7.
16. Chen PS, Wu, TJ, Hwang C, et al. Thoracic veins and the mechanisms of non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:295-301.
17. Sueda T, Imai K, Oshii O, Orihashi K, Watari M, Okada K. Efficacy of pulmonary vein isolation for the elimination of chronic atrial fibrillation in cardiac valvular surgery. *Thorac Surg* 2001;71:1189-93.
18. Pappone C, Rosanio S, Oreta G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619-28.
19. Kumagai Ki Yasuda T, Tojo H, et al. Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial fibrillation originating from the pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1823-7.
20. Hordof AJ, Edie R, Malm JR, eHoffman BF, Rosen MR. Electrophysiological properties and response to pharmacologic agents of fibers from diseased human atria. *Circulation* 1976;54:774-9.
21. Ten Eick RE, Singer DH. Electrophysiological properties of diseased human atrium: low diastolic potentials and altered cellular response to K⁺. *Circ Res* 1979;44:545-57.
22. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultra structure. *Circ Res* 1983;52:188-99.
23. Le Heuzey J Y, Boutjdir M, Gagey S et al, Cellular aspects of atrial vulnerability. In Attuel P, Coumel P, Janse MJ (Eds). *The Atrium in Health and Disease*. Mount Kisco, NY, Futura Publ.Co 1989, pp 81-94.
24. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, et al. Failure in rate adaptation of the atrial refractory period: Its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol* 1982;2:179-97.
25. Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T, et al. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atria: Factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:1095-100.
26. Wijffels MC, Van der Zee L, Dorland R, et al. Atrial fibrillation shortens the duration and inverses the physiological rate-adaptation of the monophasic action potential duration in the goat. *Circulation* 1996; 94:1-556.
27. Le grand B, Hatem S, Deroubaix E, Couetil JP, Coraboeuf E. Depressed transient outward and calcium current in dilated human atria. *Cardiovasc Res* 1994;28:548-56.
28. James TN. Diversity of histopathologic correlates of atrial fibrillation. In Kulbertus HE, Olsson SB, Schlepfer M (Eds). *Atrial Fibrillation*. Lndger-Soner Pub Molndal, Sweden 1981, p13.
29. Alessi R, Nusynowitz M, Abildskov JA, et al. Nonuniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period. *Am J Physiol* 1958;194:406.
30. Zipes DP, Mihalck MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation on atrial refractoriness. *Cardiovasc Res* 1974;8:647-55.
31. Coumel P. Autonomic arrhythmogenic factors in paroxysmal atrial fibrillation. In Olsson SB, Allesie MA, Campbell RWF, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies*. New York: Futura Pub Co.: 1994. pp 171-80.
32. Boyden PA, Tilley LP, Pham Td, et al. Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis. *Am J Cardiol* 1982;49:1896-908.
33. Cosio FG. Intra-atrial conduction and atrial fibrillation. In Olsson SB, Allesie MA, Campbell RWF, editors: *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies*. New York: Futura Pub Co.; 1994, pp 51-65.
34. Josephson ME, Kastor JA, Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement: electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 1977;39:967-72.
35. Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K, et al. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation* 1991;84:1662-8.
36. Bayes de Luna A, Cladellas M, Oter R, et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1988; 9:1112-8.
37. Hashiba K, Centurion OA, Shimizu A. Electrophysiological characteristics of human atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996;131:778-89.
38. Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, et al. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation: slow conduction of premature impulses – a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983;51:122-30.
39. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
40. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: evidence for electrical uncoupling of side to side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 1986;58:356-71.
41. Waldo AL. Atrial fibrillation following open heart surgery. In Olsson SB, Allesie MA, Campbell RWF. editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies*. New York: Futura Pub Co.; 1994. pp 211-23.

42. Spach MS, Miller WT, Geselowitz DB, Barr RC, Kootsey JM, Johnson EA. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents.. *Circ Res* 1981;48:39-54.
43. Spach MS, Kootsey JM, Sloan JD. Active modulation of electrical coupling between cardiac cells of the dog: a mechanism for transient and steady state variations in conduction velocity. *Circ Res* 1982;51:347-62.
44. Allesie MA, Konings K, Kirchhof C. Mapping of atrial fibrillation. . In Olsson SB, Allesie MA, Campbell RWF (Eds): *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies*. Futura Pub Co., New York, 1994, pp 37-49.
45. Wang Z, Page P, Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation: importance of use dependent effects on refractoriness. *Circulation* 1993;88:1030-44.
46. Misier AR, Opthof T, Van Hemel NM, et al. Increased dispersion of "refractoriness" in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1531-5.
47. Michelucci A, Padeletti L, Porciani MC, et al. Dispersion of refractoriness and atrial fibrillation. In Olsson SB, Campbell RWF, Allesie MA (Eds): *Atrial fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies*. Armonk NY, Futura Pub Co. 1994, pp 81-107.
48. Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:833-42.
49. Alpert JS, Petersen P, Godtfredsen J. Atrial fibrillation: natural history, complications and management. *Ann Rev Med* 1988;39:41-52.
50. Bailey GWH, Braniff BA, Hancock EW, et al. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968;69:13-20.
51. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-95.
52. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;81:512-25.
53. Zipes DP. Electrophysiological remodeling of the heart owing to rate. *Circulation* 1997;95:1745-8.
54. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
55. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
56. Todd DM, Walden AP, Fynn SP, Hobbs WJ, Garrat CJ. Repetitive one-month periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102-II:154-5.
57. Yu WC, Lee SH, Tai CT, et al. Reversal of atrial remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res* 1999;42:470-6.
58. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1535-40.
59. Van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in goat. *Cardiovasc Res* 2000;46:476-86.
60. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:691-8.
61. Everett TH, Li H, Mangrum JM, et al. Electrical, morphological and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:1454-60.