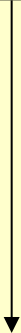


Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları Pulmoner Ven Tetikleyicileri

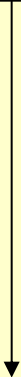
Dr.Ömer Akyürek
Ankara Üniversitesi

Aritmilerin Ortak Hikayesi

İnisiyasyon



Transizyon

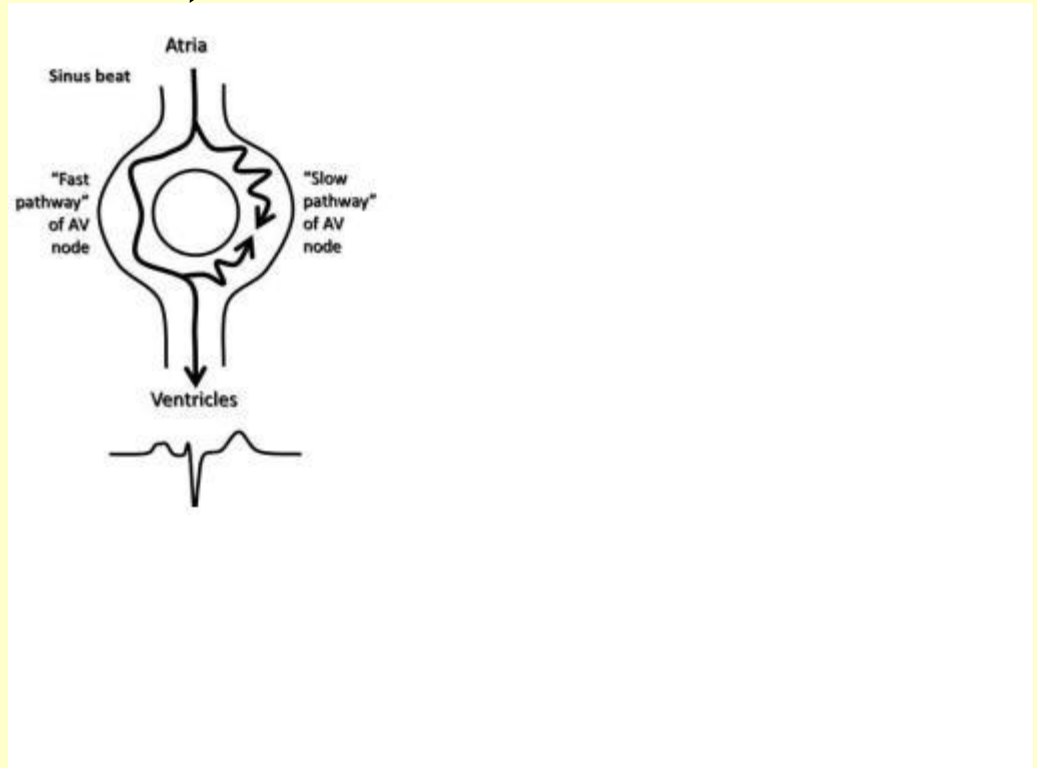


İdame

AVNRT

İnisiyasyon

Ektopik bir odaktan burst ya da prematür atım

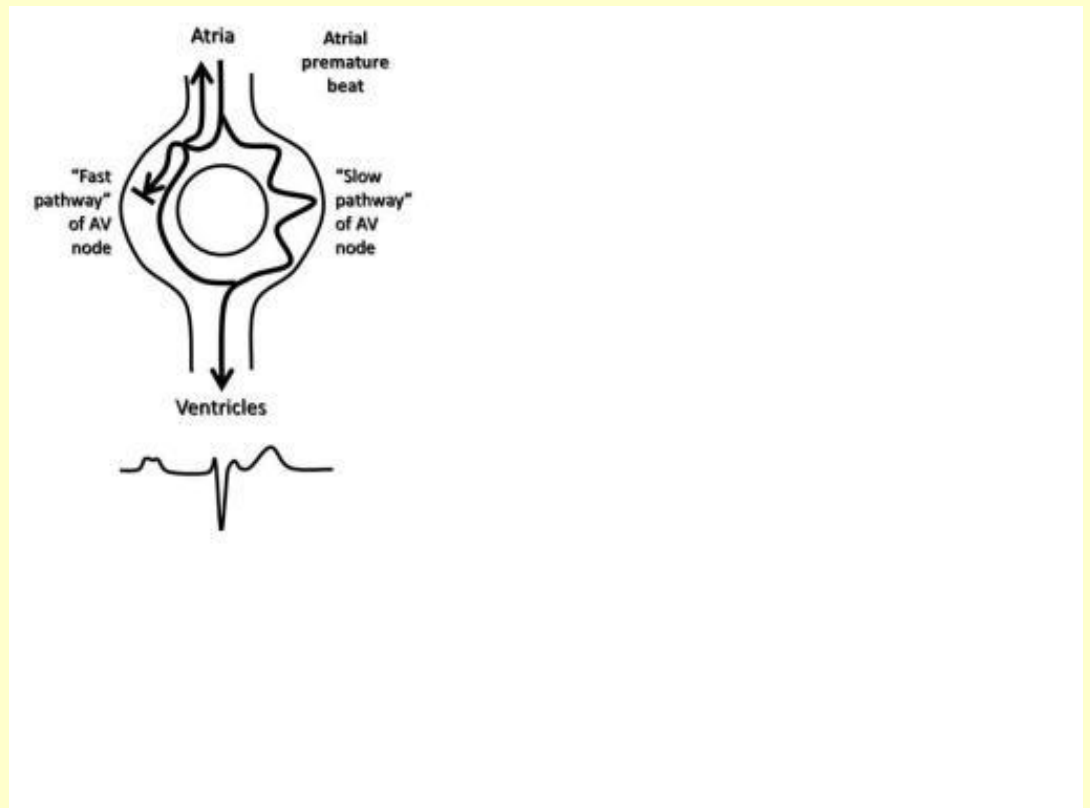


AVNRT

İnisiyasyon

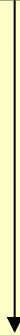


Transizyon

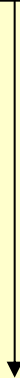


AVNRT

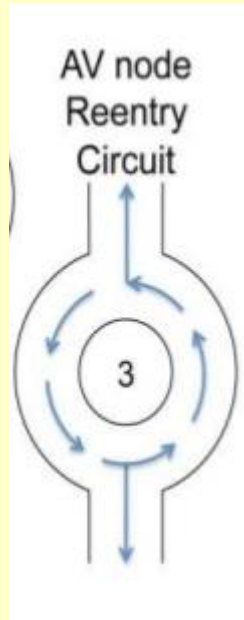
İnisiyasyon



Transizyon

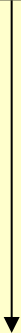


İdame

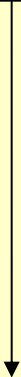


Atrial fibrilasyon

İnisiyasyon



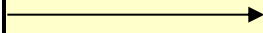
Transizyon



İdame

Atriyal Fibrilasyon

İnisiyasyon



Trigger:

Prematür atım ya da hızlı burst ateşleme

-Pulmoner venler: %80

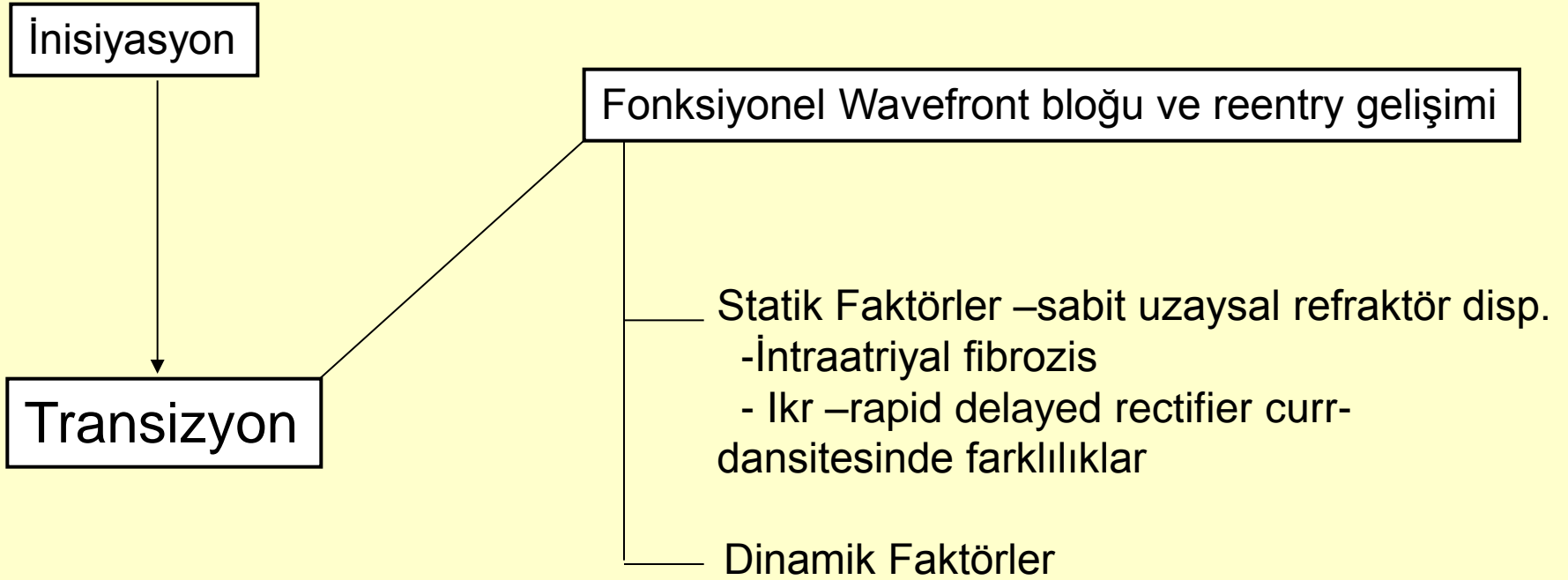
-SVC

-Koroner sinüs

-IVC -?-

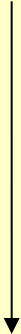
İnisiyasyon faz süresi değişken: saniyeler ya da dakikalar.

Atriyal fibrilasyon



Atriyal fibrilasyon

İnisiyasyon



Transizyon

Fonksiyonel Wavefront bloğu ve reentry gelişimi

Statik Faktörler –sabit uzaysal refraktör disp.
-İntraatriyal fibrozis
- Ikr –rapid delayed rectifier curr-
dancesinde farklılıklar

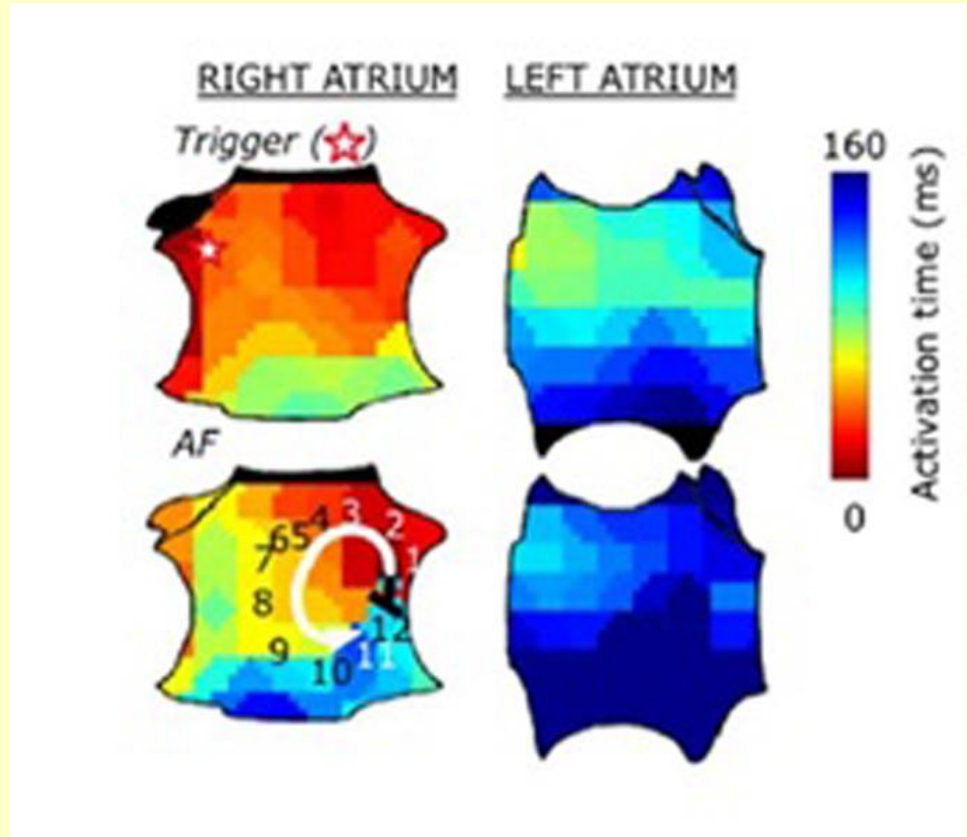
Dinamik Faktörler: hızlı ritme bağlı oluşur
- Azalmış atriyal ERP
- Azalmış iletim hızı
- APD süresinde heterojenite
- APD alternans
- Dinamik iletim yavaşlaması

Atriyal fibrilasyon

İnisiyasyon

Fonksiyonel Wavefront bloğu ve reentry gelişimi

Transizyon



- Transizyonel mekanizma genelde uzaysal olarak aynı lokasyondadır
- Spiral dalga ya da hızlı repetitif driver çoğunlukla trigger etrafında (ortalama 20 mm uzaklıkta)

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014

Atrial fibrilasyon

İnisiyasyon



Transizyon

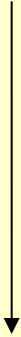


İdame

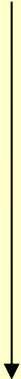
- Multiple wavelet reentry
- PV drivers
- Otonomik kaynaklar (ganglionated plexus)
- Rotorlar / fokal kaynaklar

Atriyal fibrilasyon

İnisiyasyon



Transizyon



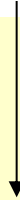
İdame

- Multiple wavelet reentry
- Matematiksel bir model
- AF'nin stabilizasyonunu açıklayabilir
- Aynı anda değişen pozisyonda reentry'ler
- Dinamik olarak değişen refrakter periyod: reentry oluşması ve yer değiştirmesini açıklayabilir

SPONTANEOUS INITIATION OF ATRIAL FIBRILLATION BY ECTOPIC BEATS
ORIGINATING IN THE PULMONARY VEINS

MICHEL HAÏSSAGUERRE, M.D., PIERRE JAÏS, M.D., DIPEN C. SHAH, M.D., ATSUSHI TAKAHASHI, M.D., MÈLÈZE HOCINI, M.D.,
GILLES QUINIOU, M.D., STÉPHANE GARRIGUE, M.D., ALAIN LE MOUROUX, M.D., PHILIPPE LE MÉTAYER, M.D.,
AND JACQUES CLÉMENTY, M.D.

NEJM 1998



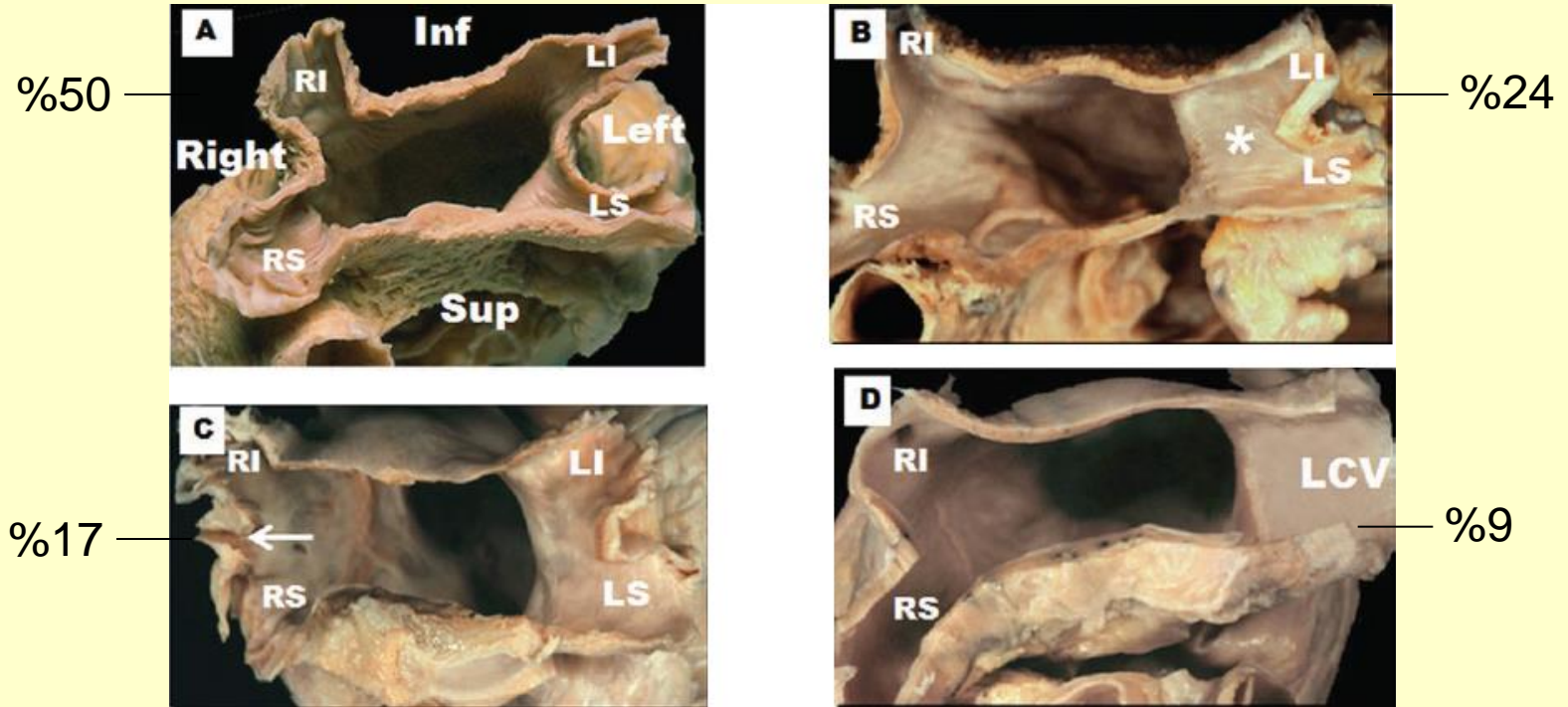
17 yıllık süreç içinde geniş literatür birikimi

AF ablasyonunda pulmoner ven izolasyonu standard prosedür

Heart Rhythm 2012

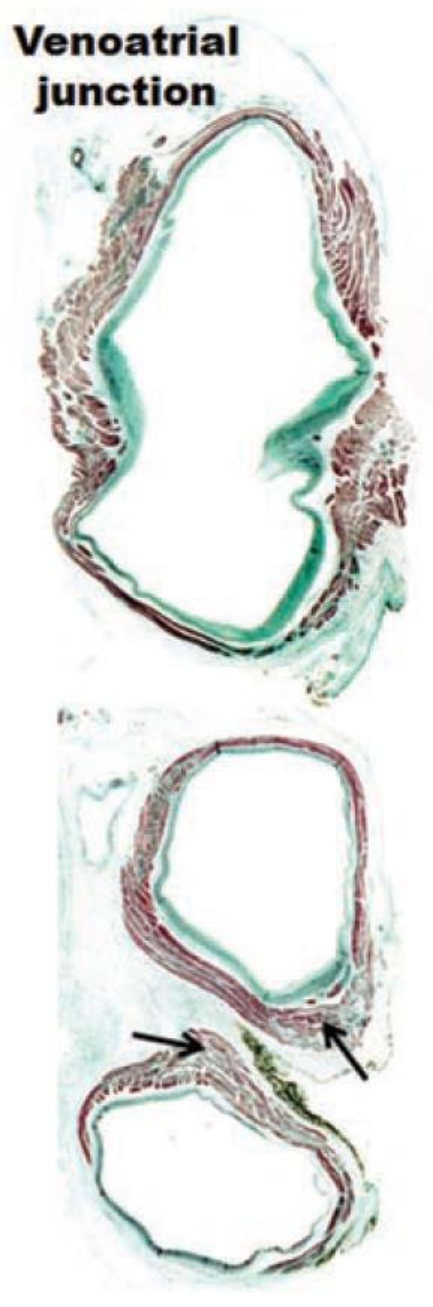
Pulmoner Ven Tetikleyicileri

- Histo Anatomi: Tipik olarak insanlar 4 pulmoner vene sahiptir ancak bu konuda geniş bir varyasyon vardır



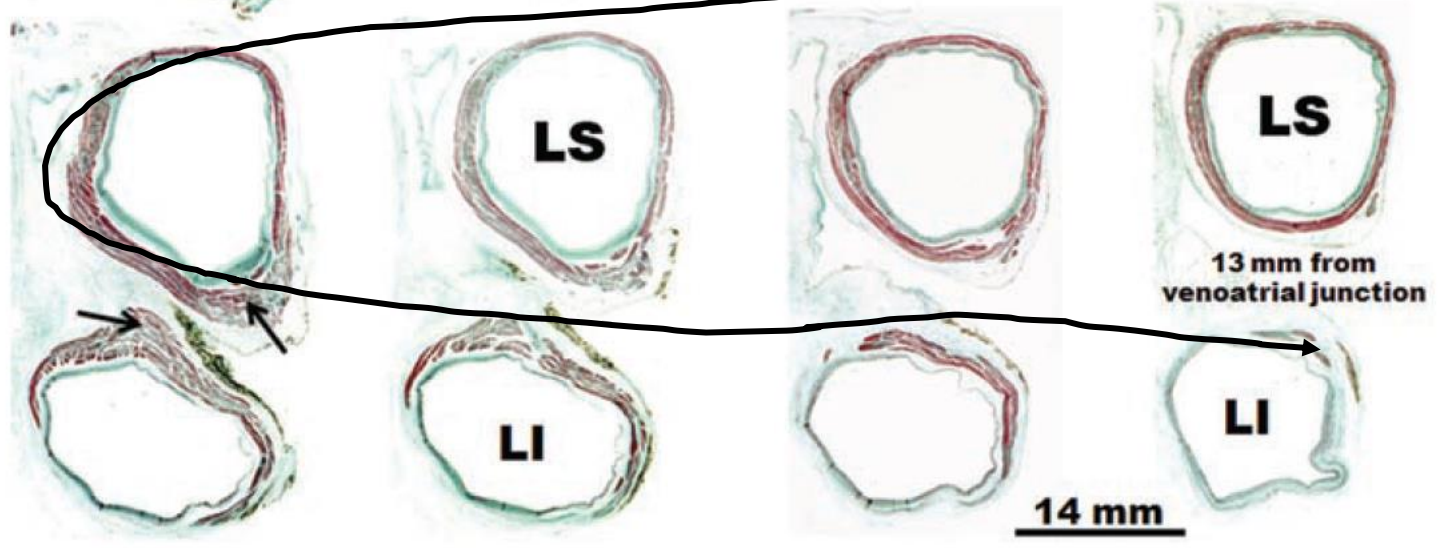
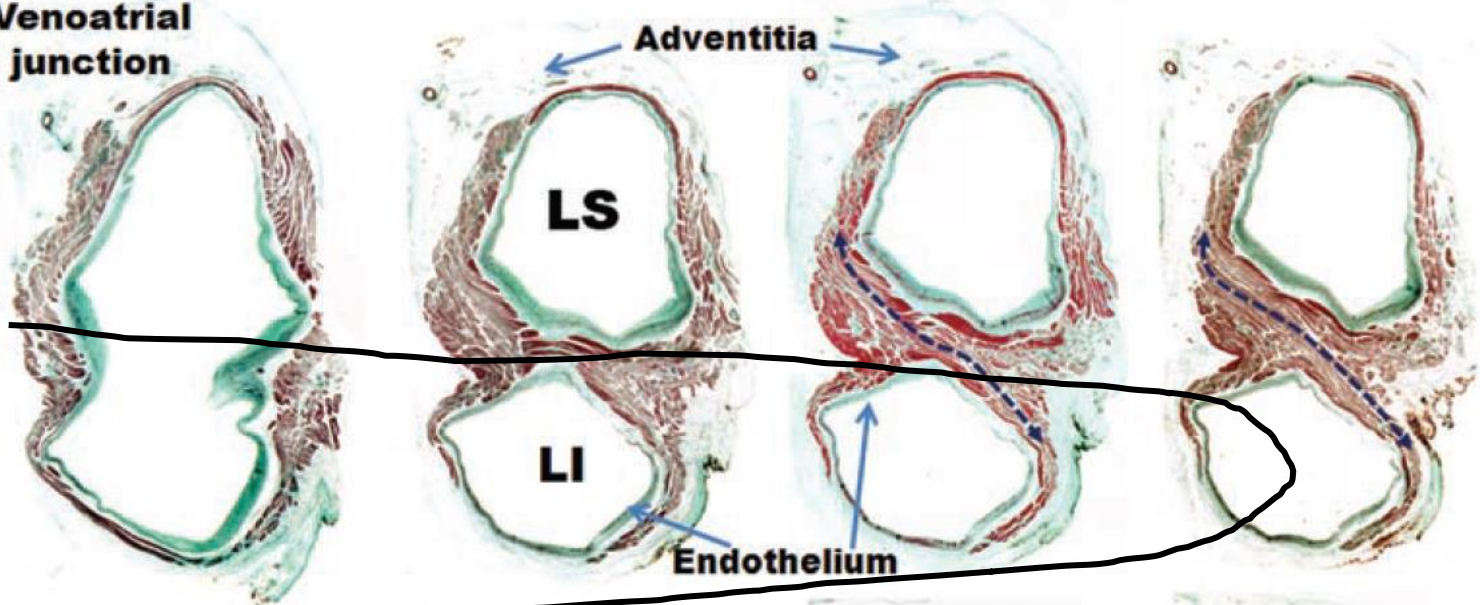
- Atriyal müsküler sleeve'lerin pulmoner ven elektriksel triggerları olduĐu düŐünülmektedir.
- Müsküler sleeve'ler her bir pulmoner vene değişik uzunluk ve kalınlıkta girmektedir.
- Sleeve'ler venler içinde parmakrı uzantılar Őeklinindedir.
- Venöz düz kas hücrelerinden keskin fibröz bantlar ile ayrılır ve aralarında gap junction bulunmaz
- Bu kas lifleri venöz media'nın üstünde adventisyanın hemen altındadır.
- En uzun lifler süperiyor venlerde bulunur (AF triggerları da daha çok üst pulmoner venlerde konuŐlanır)
- Sol pulmoner venlerde kas kalınlığı sağlara göre daha fazladır (AF triggerları sayısal olarak da sağda yoğun)

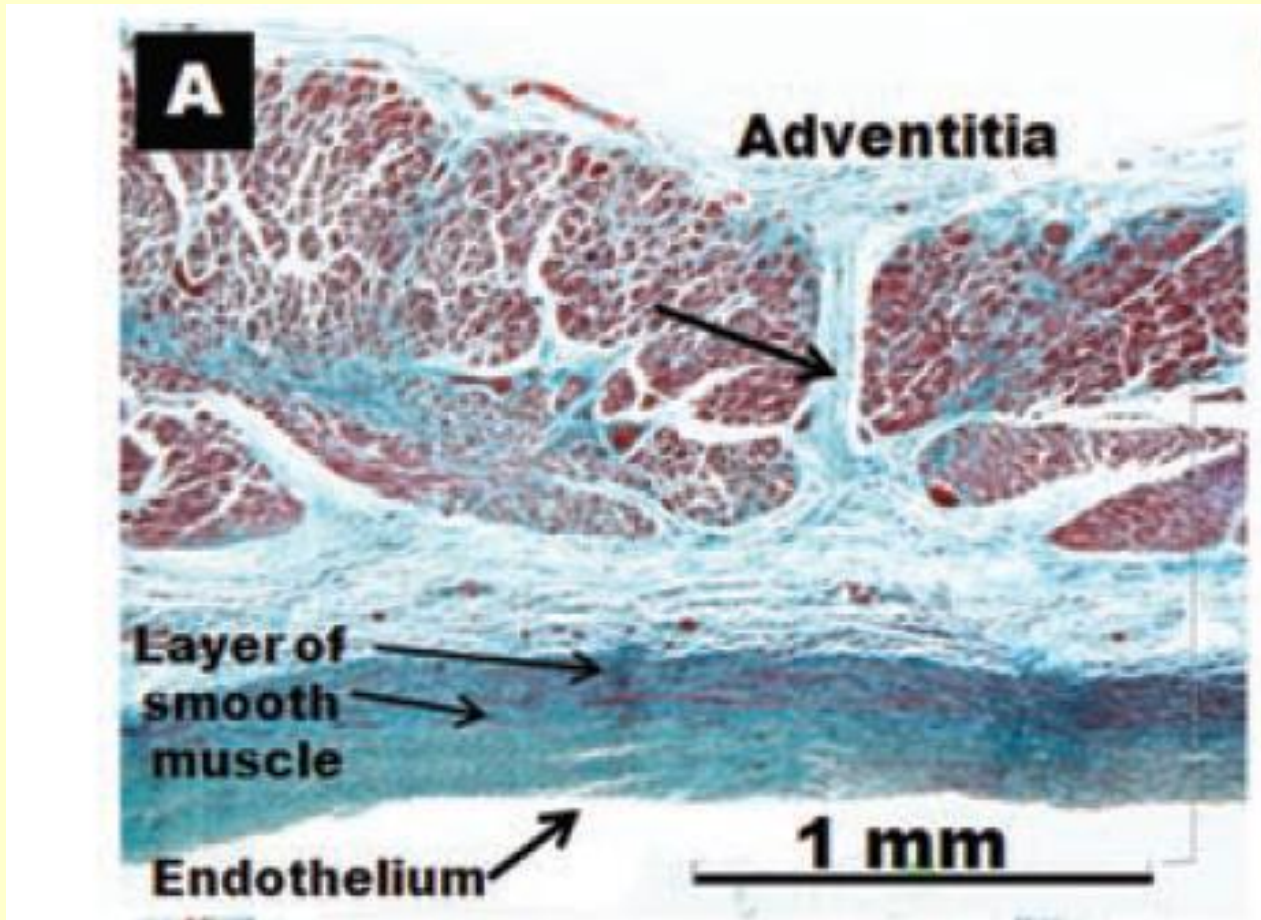
Venoatrial junction



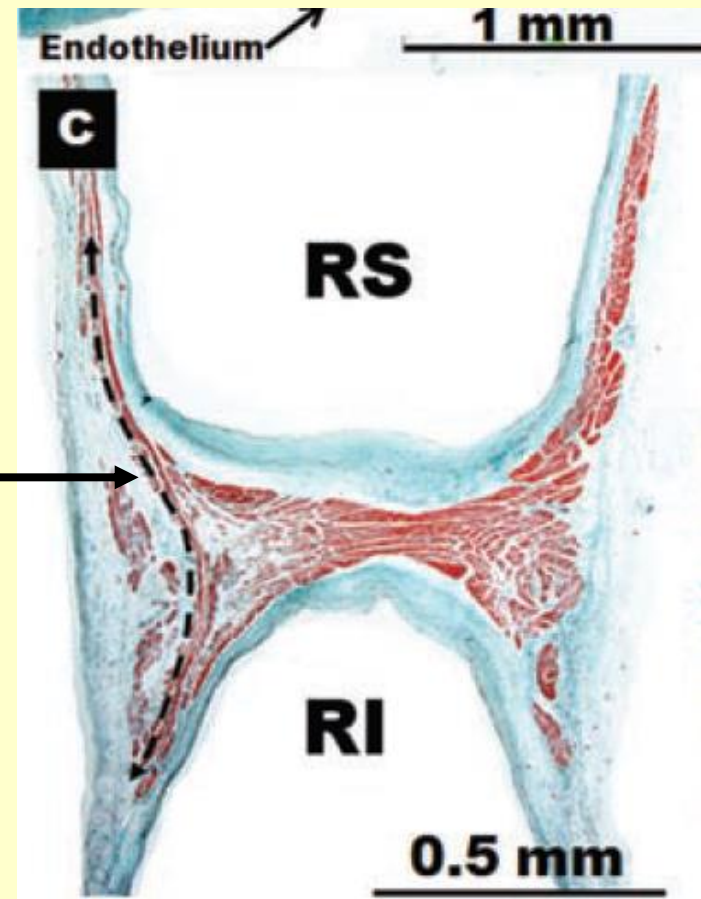
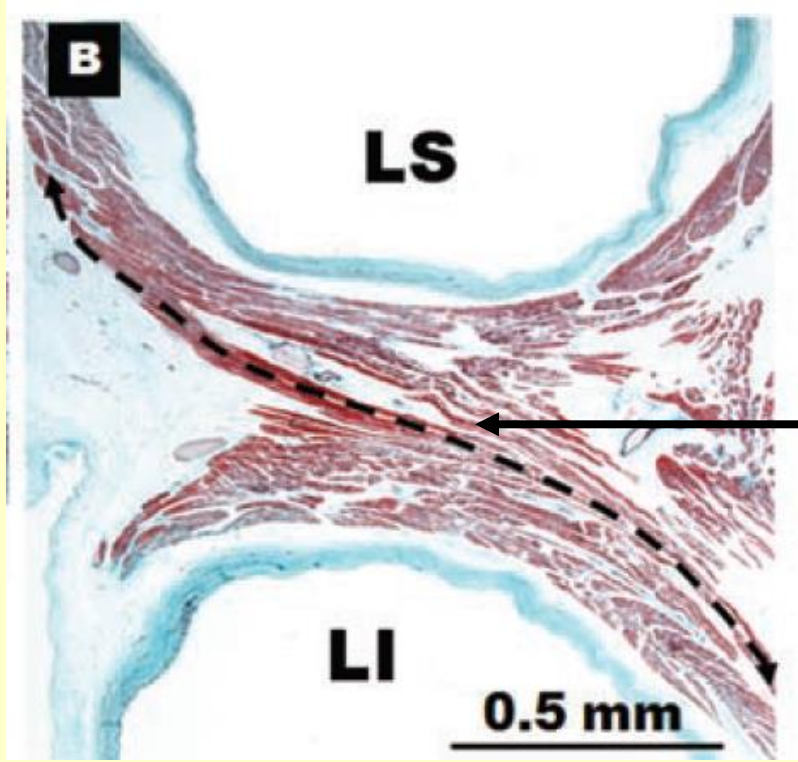
- Venoatriyal kesişim noktasında kas lifleri en kalın
- Süperior venlerin inferior ve inferior venlerin süperior kısımları daha kalın liflere sahip (Ablasyon sonrası rekonneksiyonların büyük bölümü bölümü burada oluyor)
- *Anatomiye bağlı anizotropi*

Venoatrial junction





Miyokart lifleri arasında fibroz doku tarafından doldurulan boşluklar mevcut- Muhtemel reentry'ler için ortam



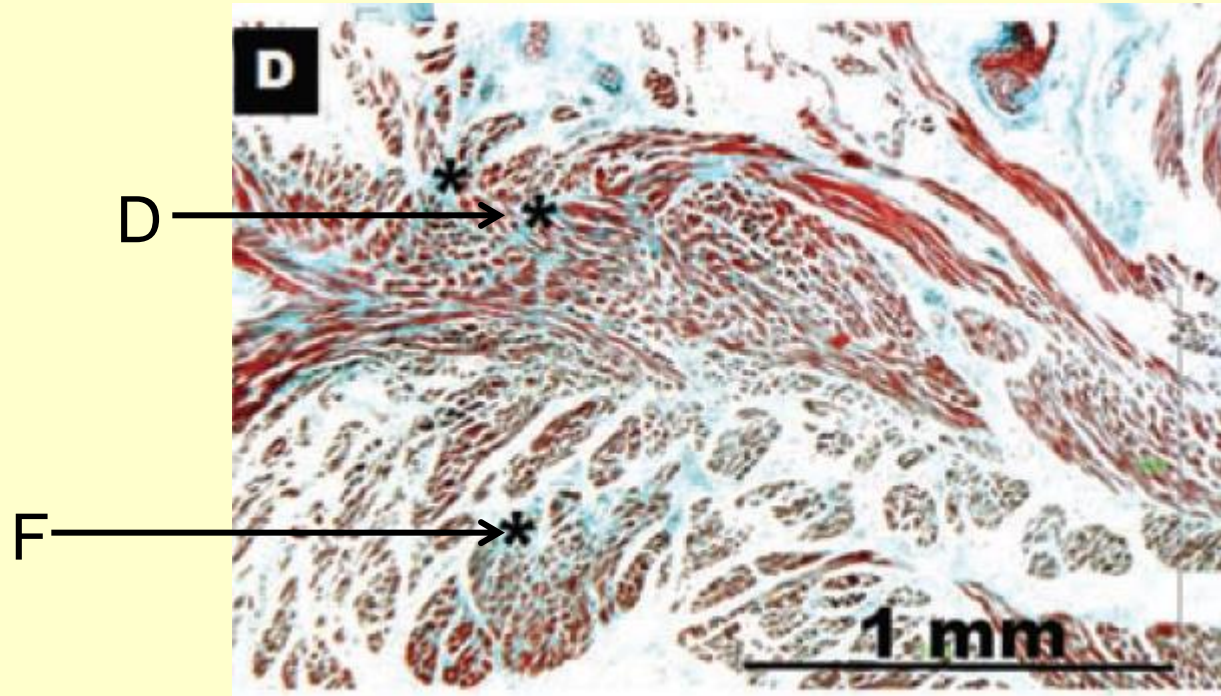
İnterpulmoner geçişler olağan:

Tek atışla iki pulmoner vende isabet.

Uğraştığınız pulmoner ven kaynak değil diğerine geç

İnter pulmoner reentry

- Miyosit bantları pulmoner ven içinde sirküler ve bunları birbirine bağlayan longitudinal lifler şeklinde. Bu “mesh” benzeri oluşum anizotropik iletme neden olur: fokal trigger ya da microreentry için uygun zemin.
- Venoatriyal kavşak miyofibril disarray ve fibrozislerinin görülebildiği bir alan (yavaş –decremental- iletim)

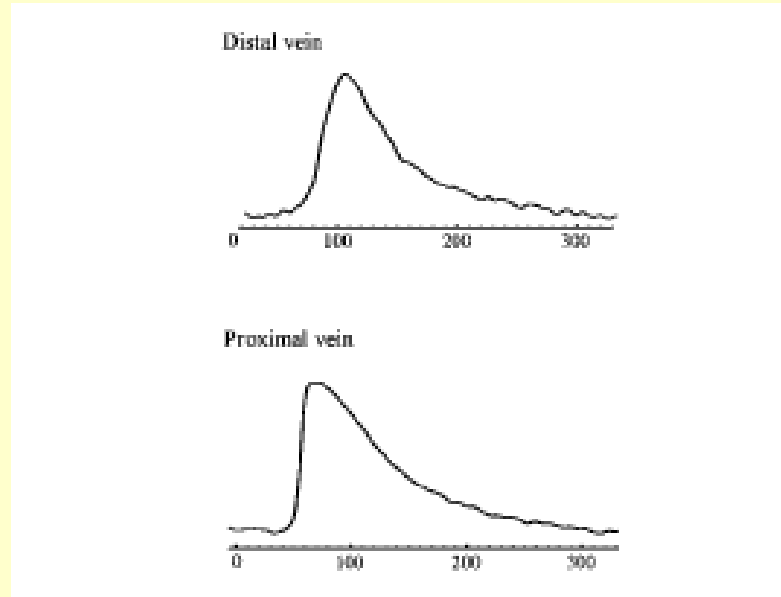


- AF'si olan ve olmayanlar arasında pulmoner ven histoanatomisi farklı mı?
- Miyofibril dağılımı çok farklı değil ! AF'si olmayanlar da benzer pulmoner ven histopatolojisine sahip
- AF'li hastalarda PV miyofibrilleri arasında belirgin fibrozis ve amiloid depolanması mevcut

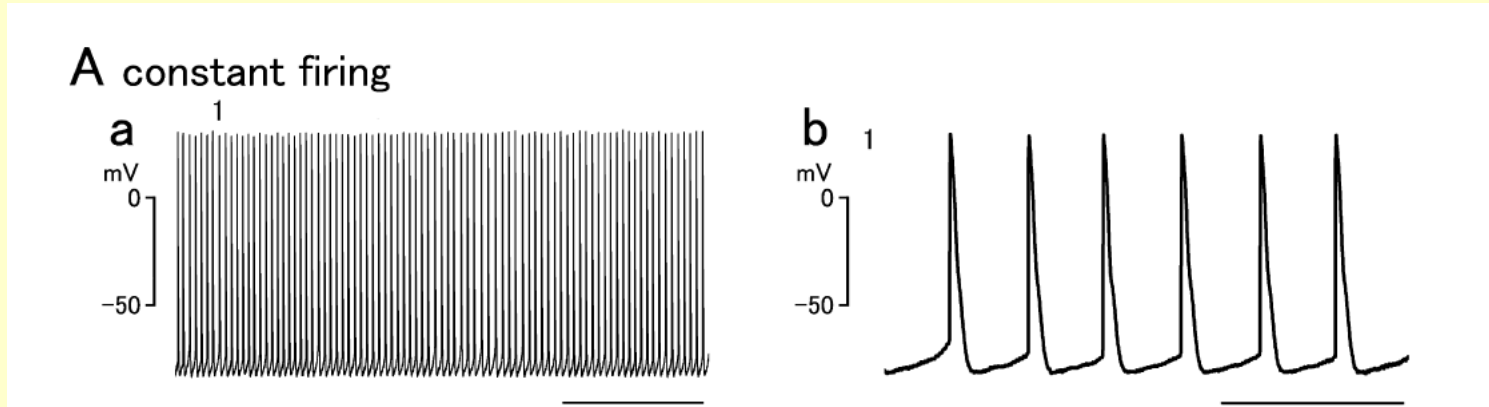
Pulmoner Ven Elektrofizyolojisi

- Pulmoner miyositlerin elektriksel karakteri farklı mı ?
- Pulmoner ven miyositlerinin tetik mekanizması:
 - Otomatisite
 - Triggerred aktivite
 - Reentry
- Pulmoner ven tetiğini çeken nedir?

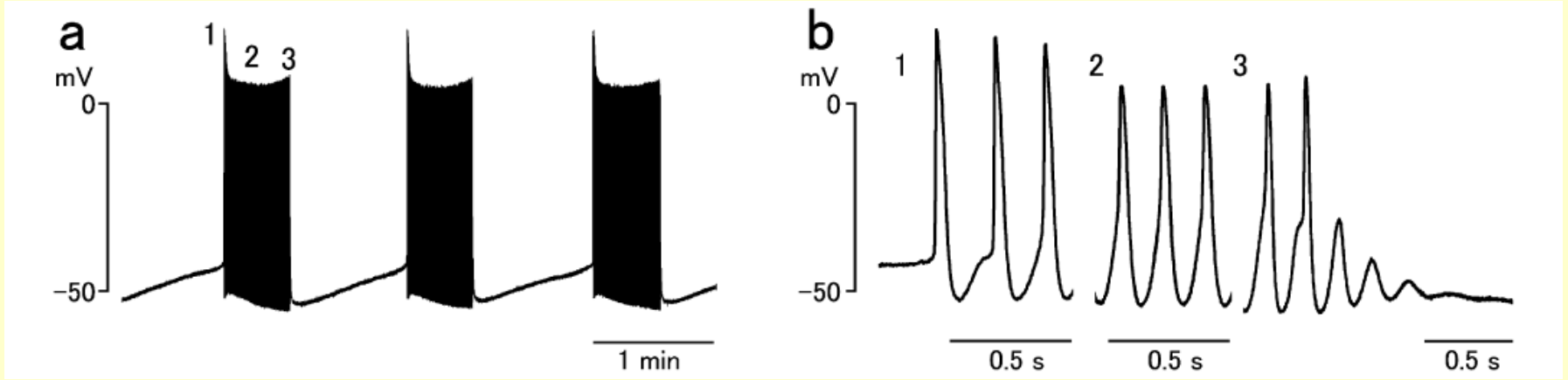
- Aksiyon potansiyeli karakteristikleri:
 - İstirahat membran potansiyeli azalmış
 - Maksimum çıkış hızı azalmış
 - Aksiyon potansiyeli süresi kısa
 - Bu karakteristikler pulmoner ven içinde ilerledikçe belirgin hale gelir. Ven proksimali ile distali arasında belirgin nonuniform anizotropi mevcuttur.



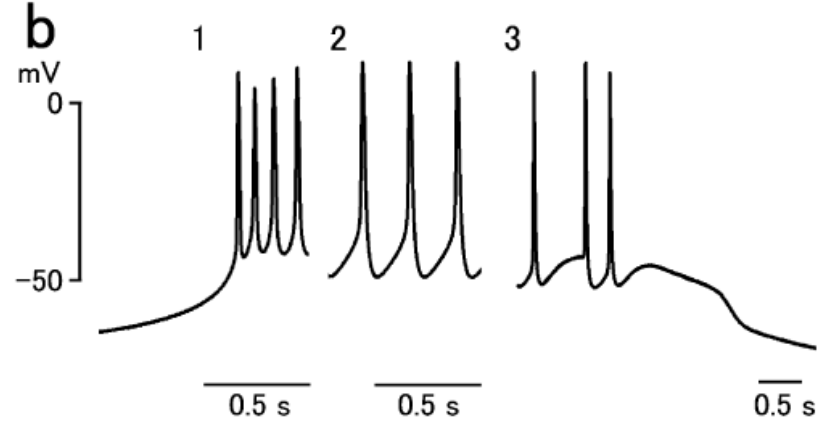
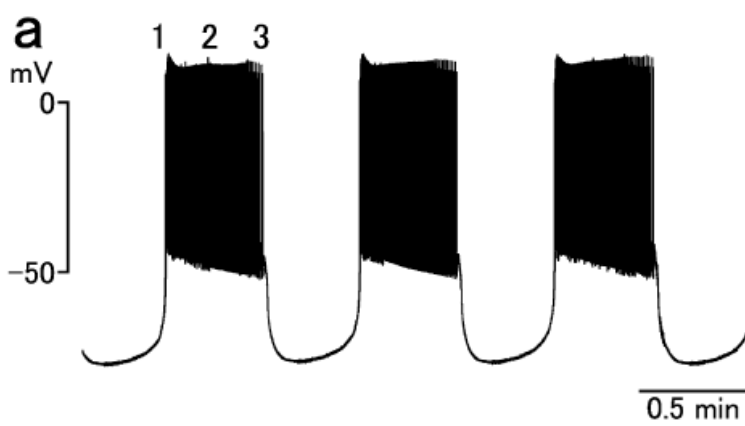
- Değişik canlı türlerinde pulmoner ven ateşleme karakteristikleri farklılık gösterir:



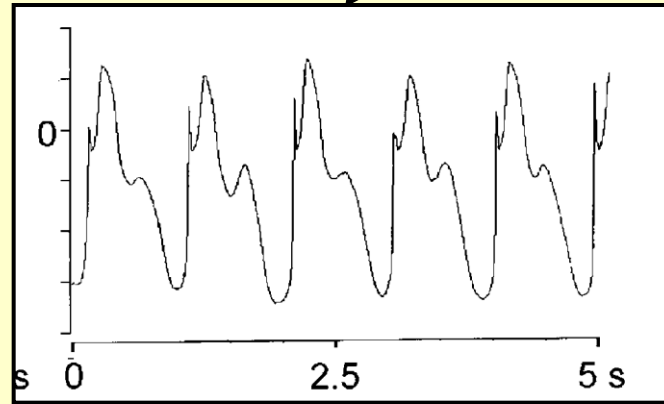
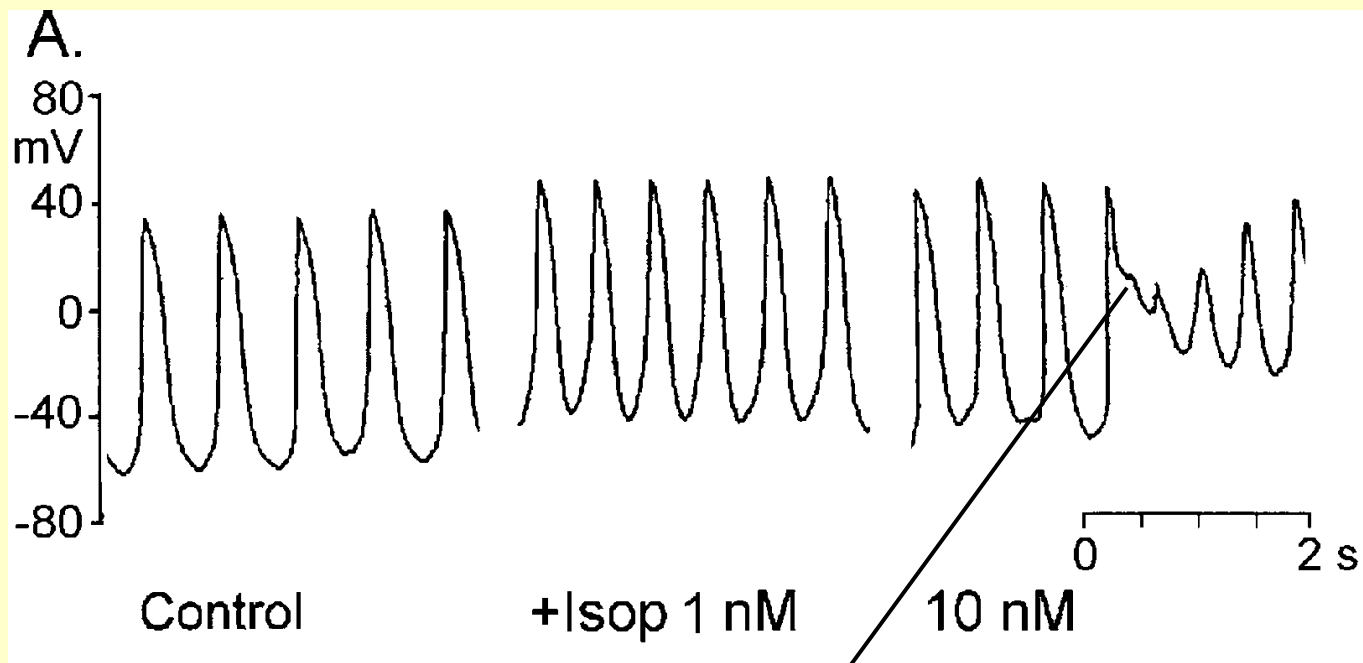
Guinea Pig: 1 Hz hızında sabit ateşleme. Düşük, ancak sabit membran potansiyeli, faz 4 depolarizasyonu



Rat: Repetitif Burst. Burst içinde maksimum diastolik potansiyel giderek negatife kayar ve burst hiperpolarizasyon ile duraklar. İntrasellüler Ca akümüülasyonu Ca-bağımlı hiperpolarizasyon akımlarını tetikler.



Fare: Repetitif Burst. Burst içinde Maksimum diastolik potansiyel sabit ancak daha pozitif. Erken after depolarizasyon paterni görülebilir.

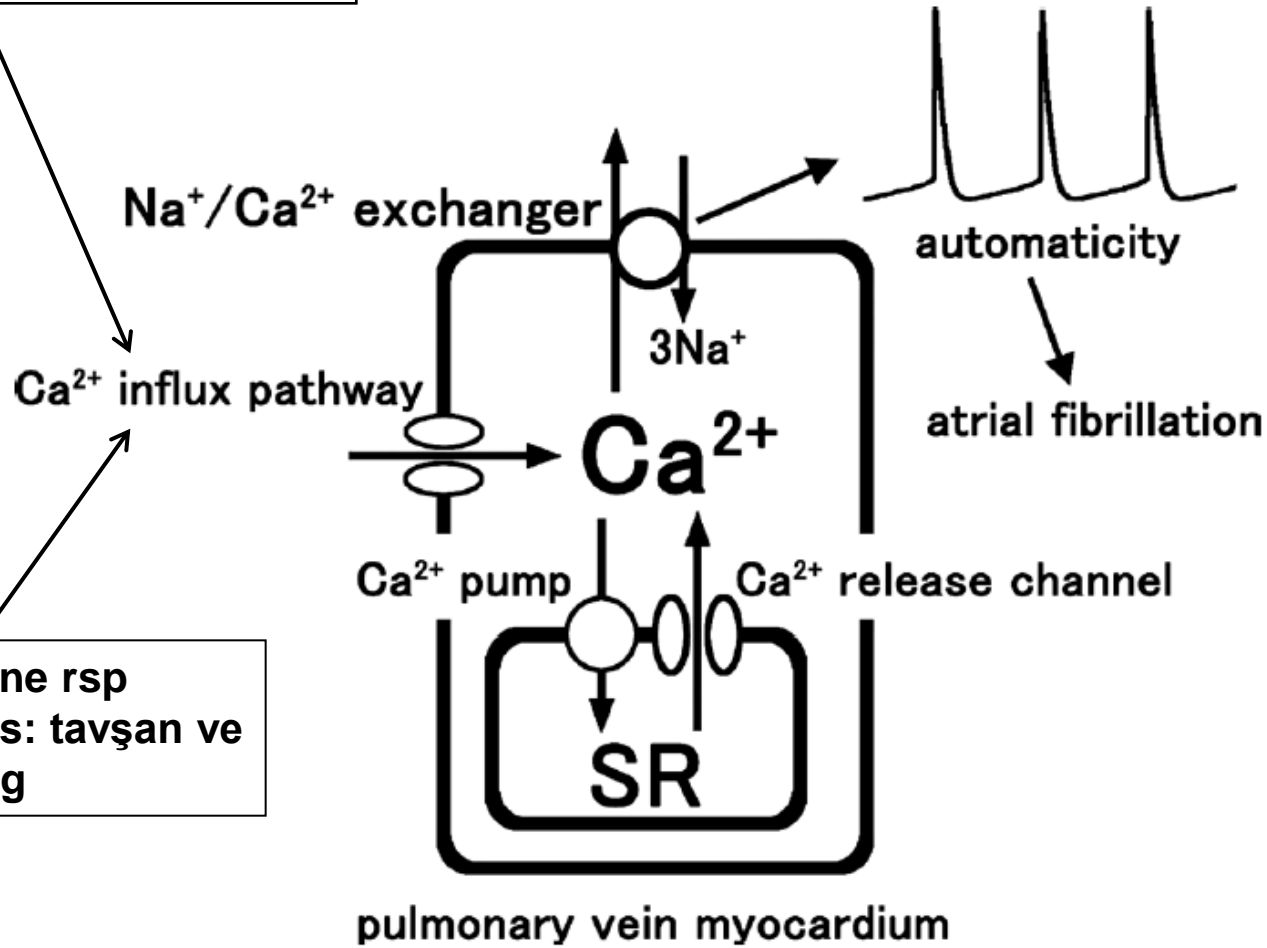


Köpek: Bazen işler kombine olabilir: İsopterenol ile başlayan otomatisite geç after depolarizasyonu tetikler ve triggered aktivite başlayabilir.

İntrasellüler kalsiyum osilasyonu:

- Artmış intrasellüler kalsiyum tüm ateşleme türlerinde ana sorumlu olarak görülmekte.
- Otomatisite artışı gösteren hücrelerde artmış T tipi kalsiyum kanal yoğunluğu mevcut.
- Bir çok ateşleme ryanodine ile inhibe edilebilmekte.

İnositol triphosphate: Rat



Ryanodine resp
Channels: tavşan ve
Ginea pig

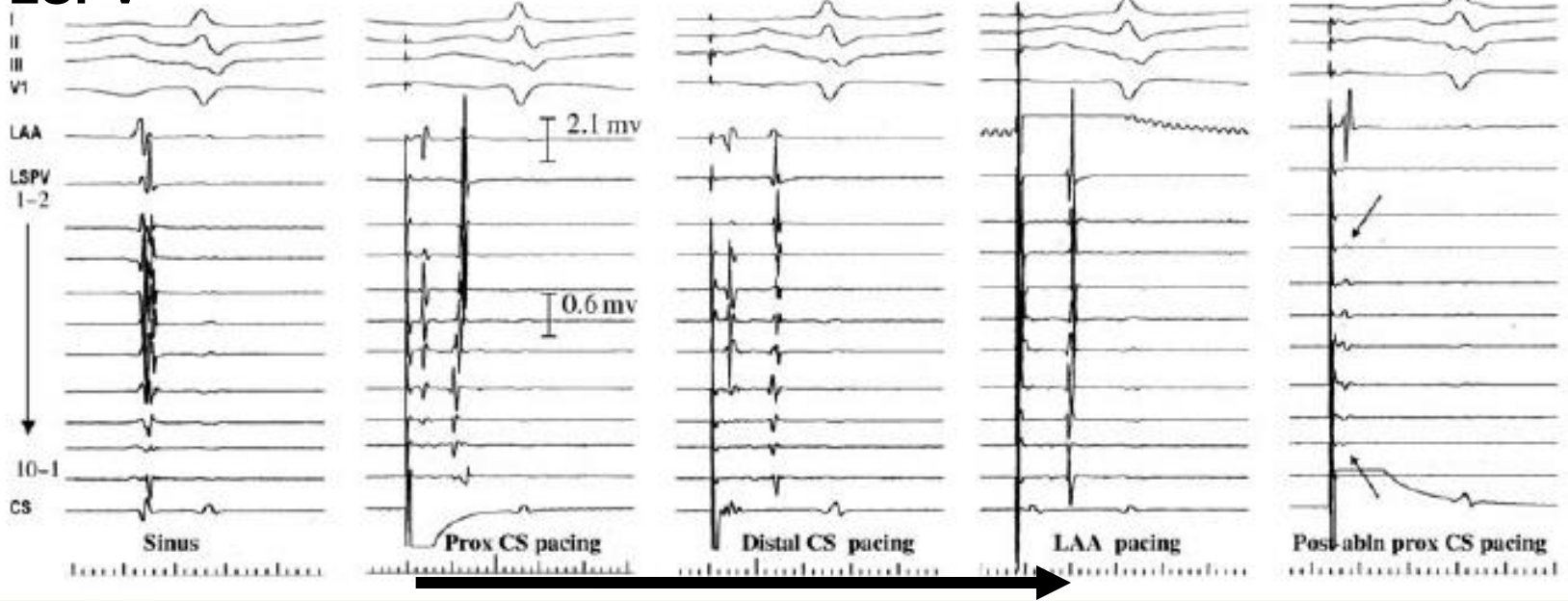
- Na/Ca exchanger elektrotonik taşıyıcı
- Ancak tüm kardiyomiyositlerde mevcut bir taşıyıcı. Soru: neden pulmoner venöz miyokardiyumda elektriksel olarak aktif

- Muhtemel yanıt, pulmoner ven miyositlerinde “inward rectifying K current I_{K1} ” in belirgin ve şaşırtıcı derecede küçük olmasına bağlı olabilir.
- Bu akım istirahat membran potansiyelinin idamesindeki ana akımdır ve azalması elektrotonik akımların membran potansiyelini azaltmasına neden olur.
- Pulmoner ven miyositleri arasındaki fibrozis hücre coupling’ini azaltır ve elektronik inhibisyonu önler. Azalmış membran potansiyeli ile birlikte bu durum hücrelerin otomatik davranışlarını artırır.

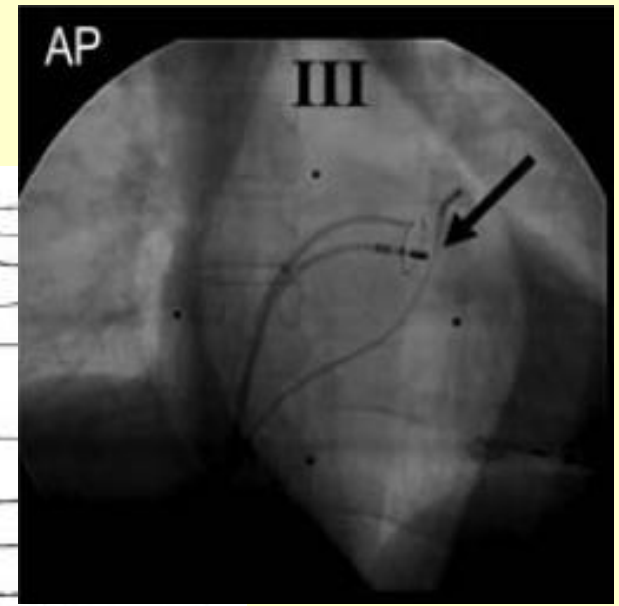
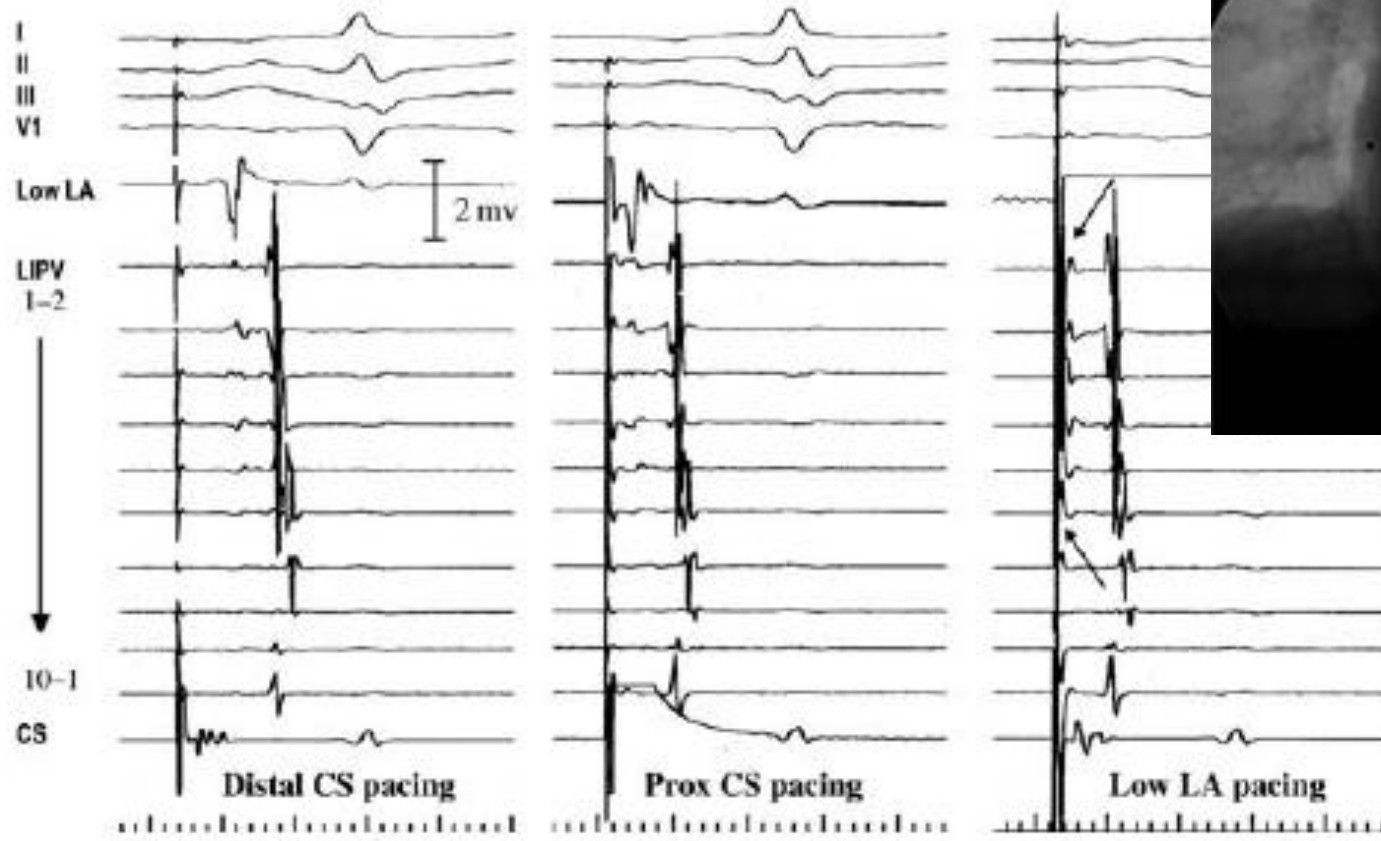
• Pulmoner ven miyokardı-iletim özellikleri

- Değişik pozisyonlardan pacing PV potansiyellerini daha belirgin hale getirir. Bu durum PV-LA iletiminin anizotropik olduğunu düşündürmektedir (bazı alanlar iletim için önceliğe sahip olabilir)

LSPV

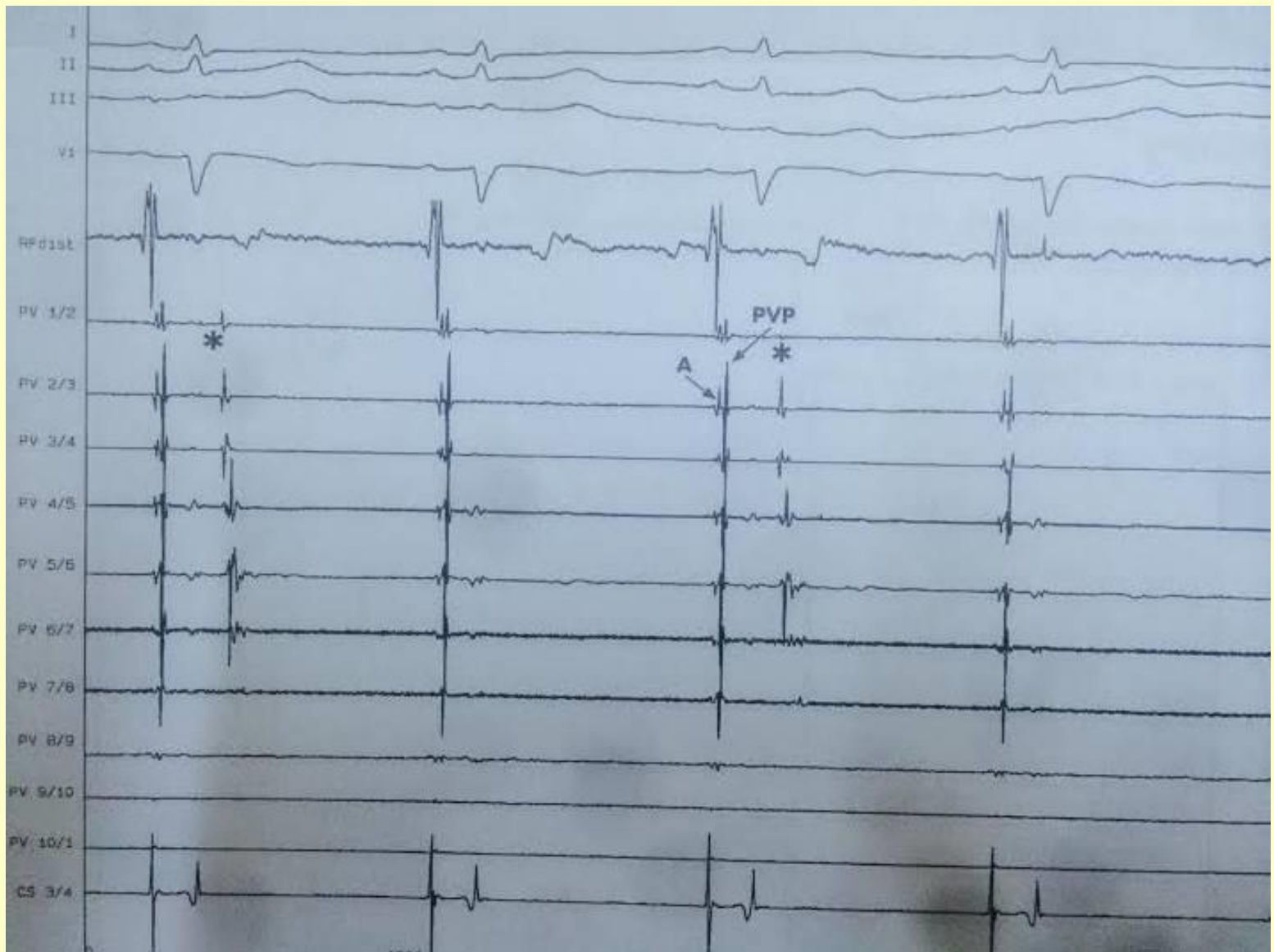


- Sol Süp. PV: LA-PV gecikmesi Cs prox'dan distale doğru pace ettikçe artar
- LAA pace'de maksimaldir.



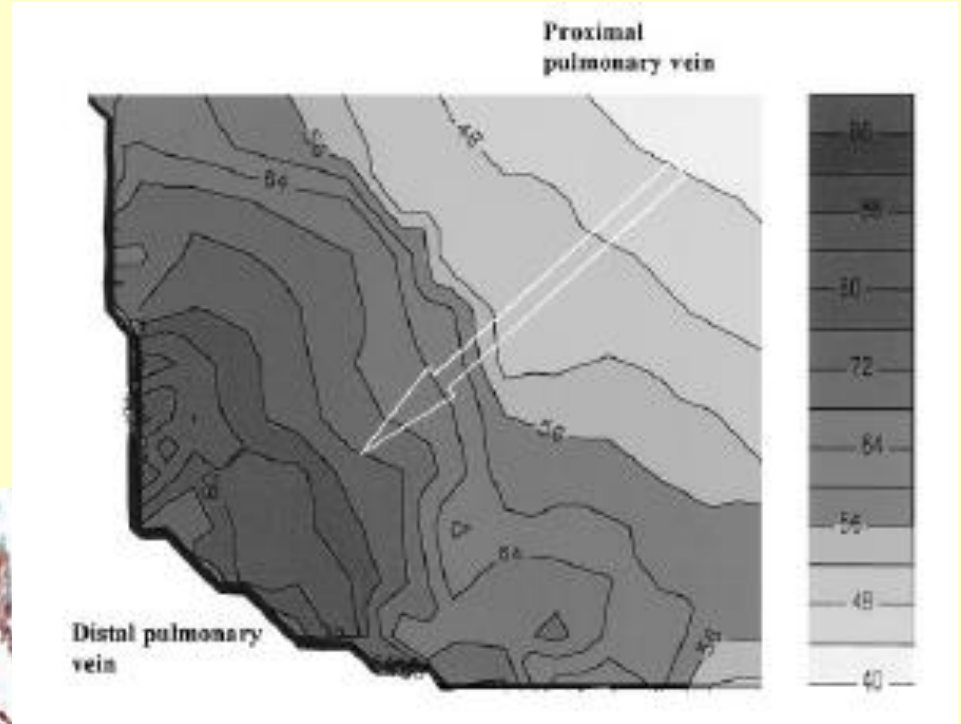
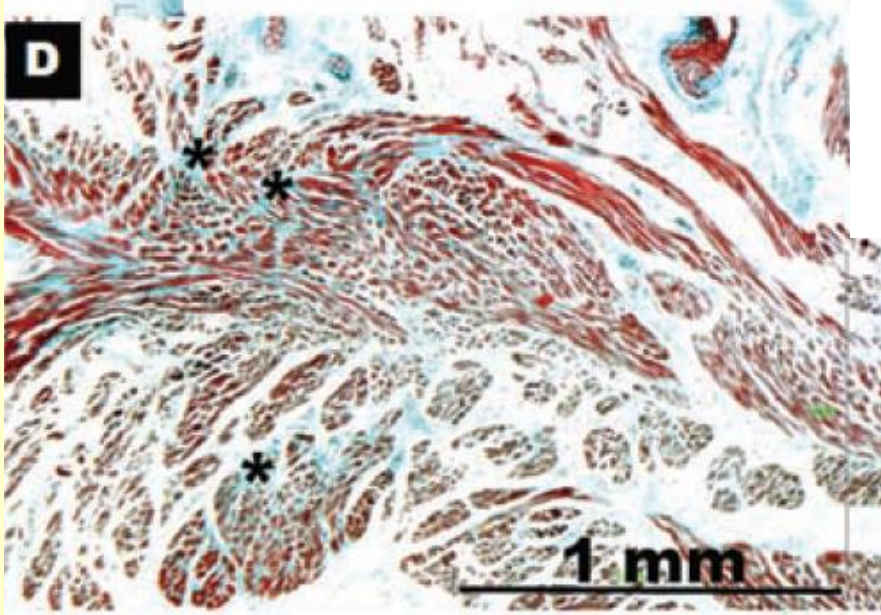
- Sol İnf PV: Cs proks pacing ile LA ant inf –PV potansiyel gecikmesi artar
- Sol aşağı anterior LA pacing ile gecikme maksimal

- **Pulmoner ven miyokardı-iletim özellikleri**
- PV iletim hızı atriuma göre genel olarak düşüktür.
- Düşük iletim hızı yanı sıra dekremental iletim karakteristiklerine de rastlanır (P hücreleri ya da nod benzeri hücreleri). Düşük ventrikül hızlarında *2:1 ya da Wenckebach exit blokları* olabilir (*concealed bigeminy*). Bu durumda hızlı ateşleme yapan regüler bir fokus varsa bile irregüler PV aktivite gözlenebilir.
- *Bu tür iletim özelliği, ilgili pulmoner venin AF den sorumluluğu olabileceğinin bir göstergesidir.*

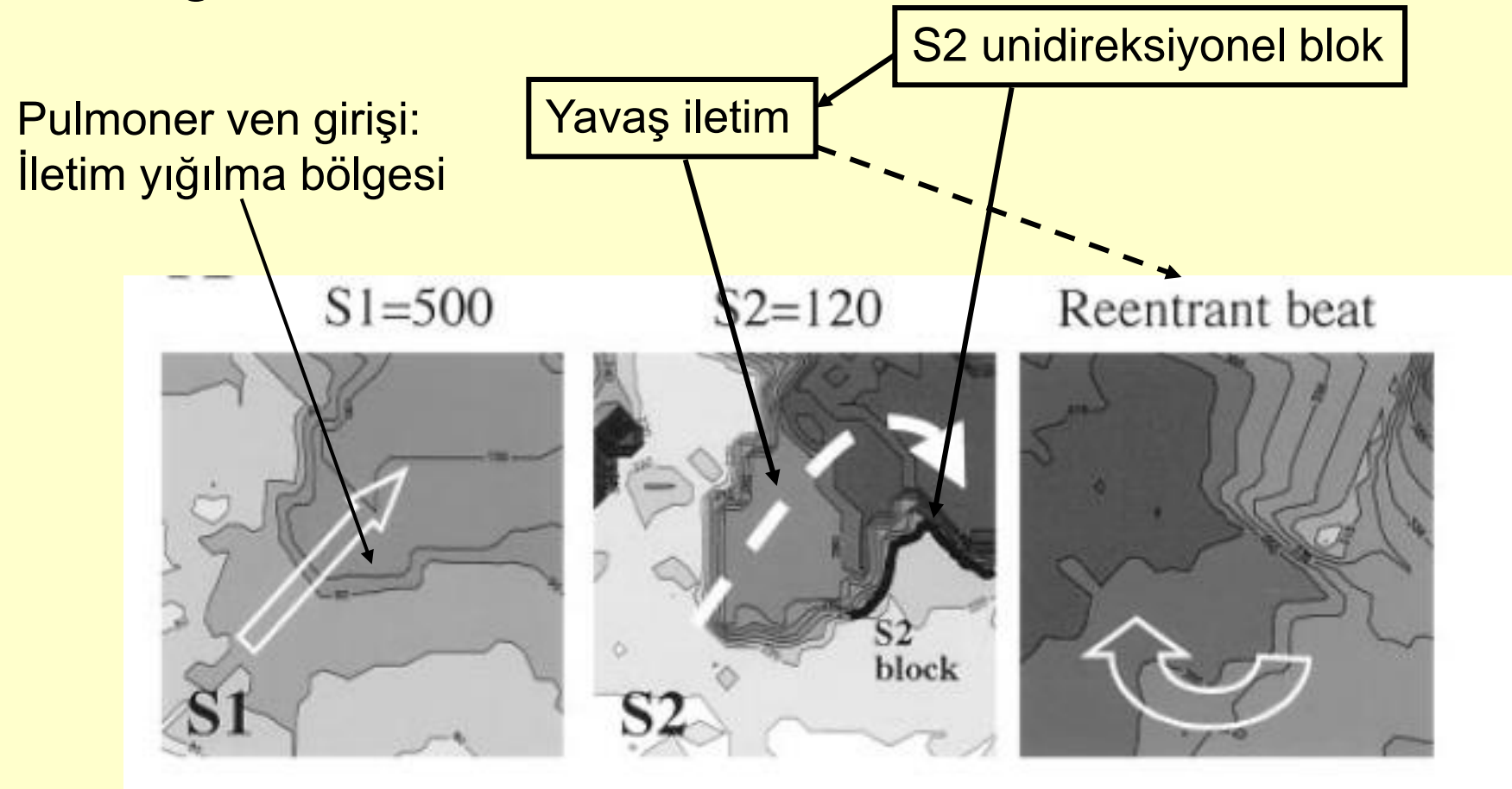


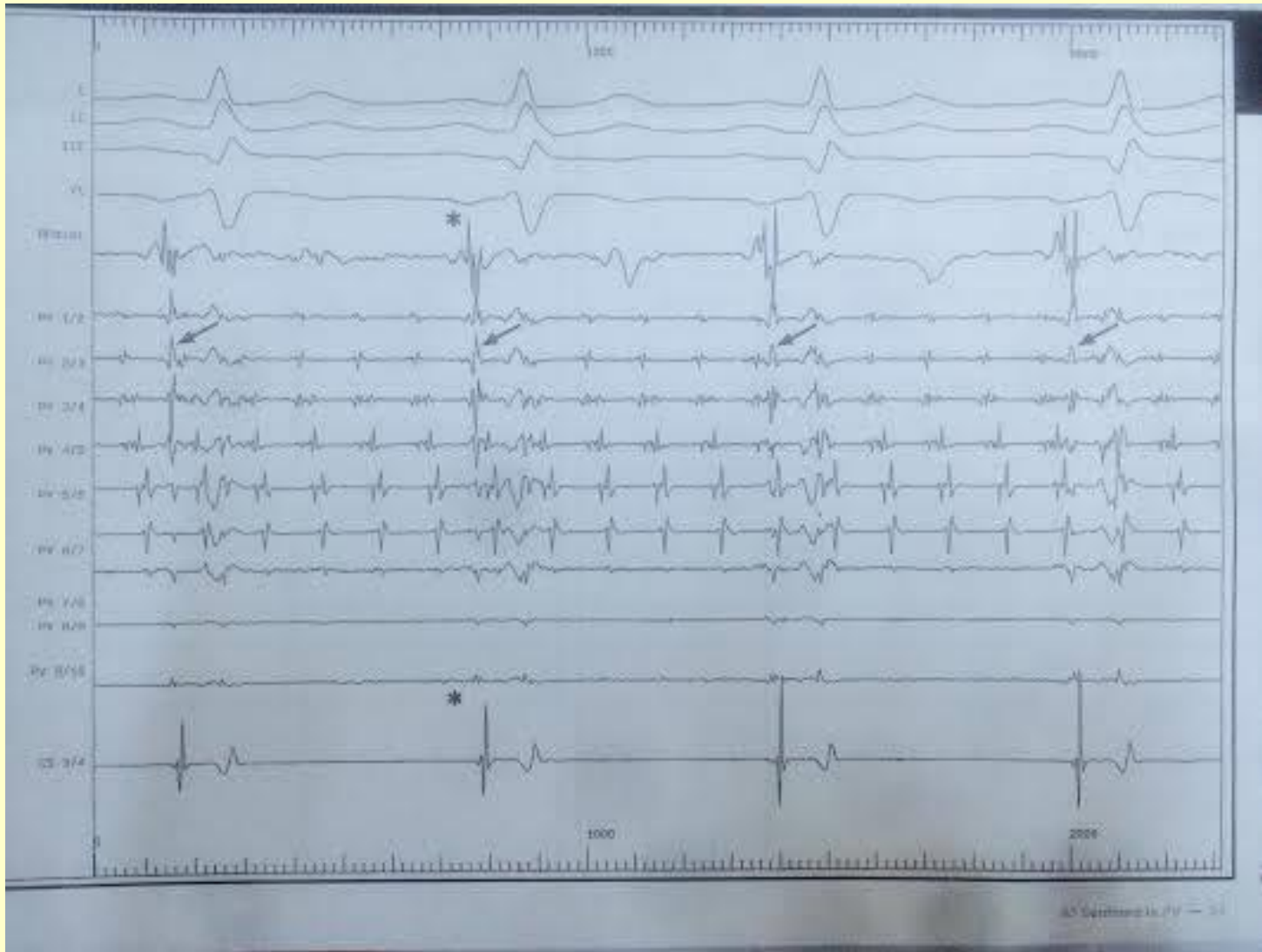
Concealed PV bigemine ectopi

- İletim yavaşlaması venoatriyal kavşakta maksimumdur ve miyosit lif disarray' i ile paralellik gösterir.



- Ektrastimulus protokolleri ile pulmoner venlerin yavaş iletim yapan bölgelerine yakın lokal reentryler oluşturulabilir ve isoproterenol ile reentry idamesi sağlanabilir.





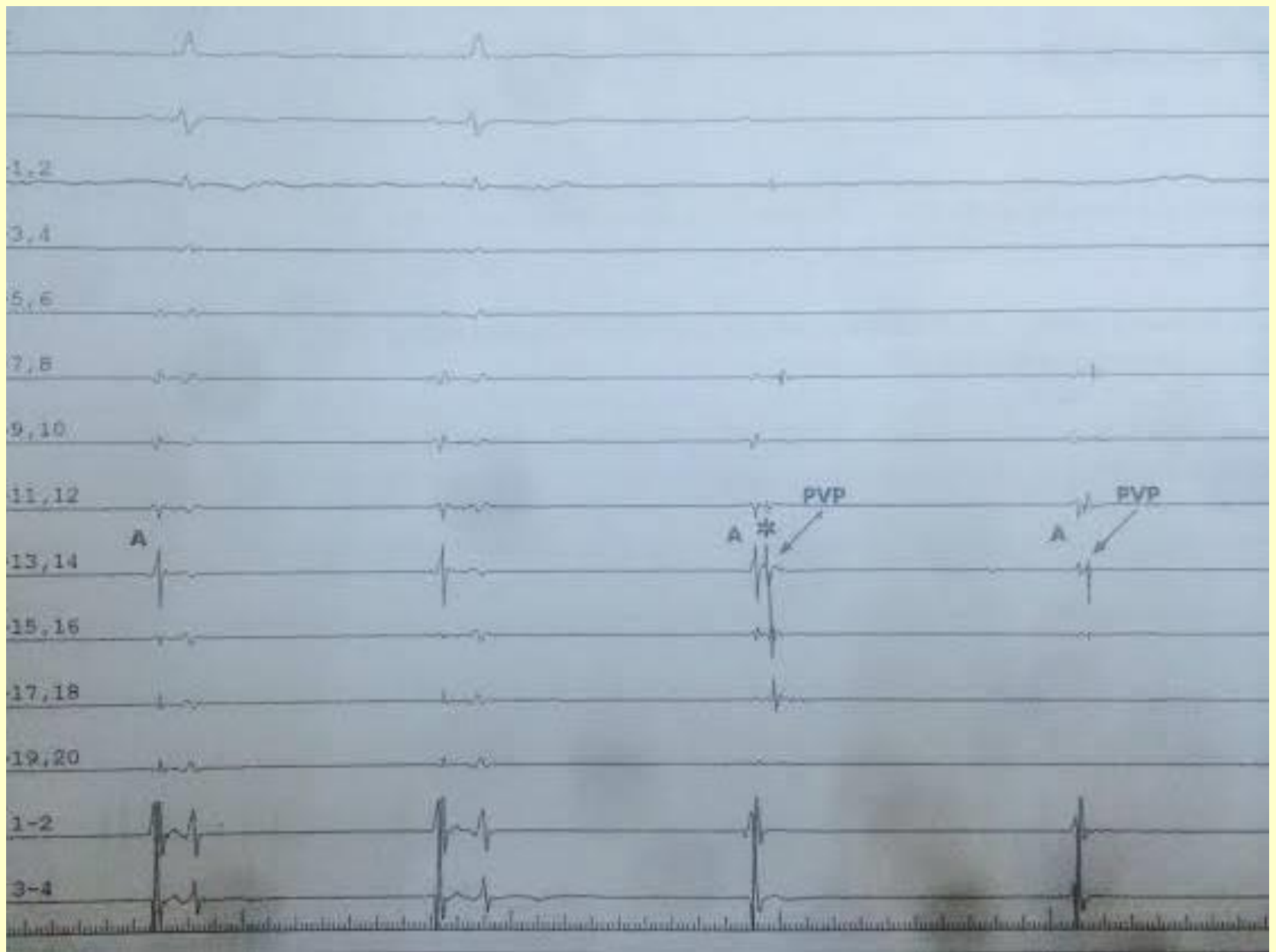
PV kaynaklı AF. Ablasyon sonrası PV'de AF devam ediyor:
Reentry ya da ultra hızlı ateşleme (Triggered aktivite)

Tetiği kim çekiyor?

- Nörohumoral faktörler:
 - Sempatik nöronal aktivite: başlangıçta sempatik aktivite hiperpolarizasyona (artan hız) neden oluyor ancak bu hiperpolarizasyon -Ca yüklenmesi- ile tedrici depolarizasyona neden oluyor: artan otomatisite ve ardında gelen erken afterdepolarizasyonlar *Am. J Physiol. Heart Circ. Physiol.2009*
 - Asetilkolin (vagal aktivite): her ne kadar otomatik aktiviteyi azaltsa da bazal bir adrenerjik aktivitede otomatisiteyi artırabilir.

- Mekanik Faktörler
 - Pulmoner Miyokardial gerilim ya da hipotonisite membran elektrolit geçirgenliğini artırıyor (yavaş pozitif akımlarda artış –Ca-) *Eur J Clin Invest 2008; Prog Biophys Mol Biol 2008.*
 - İnsanlarda mekanik gerilim –artmış LA basıncı- pulmoner ven ateşleme hızını artırır ve AF gelişimini hızlandırır. *Circulation 2003*
 - Kronik volüm yükü altında LA miyokardında bir değişiklik olmazken pulmoner ven miyokardında aksiyon potansiyeli belirgin kısalır. LA-Pulmoner Ven miyokardı arasındaki elektriksel gradient AF gelişimini kolaylaştırabilir. *Eur J Pharmacol 2008*

- Hormonal faktörler:
 - Tyroxine (artmış erken ve geç after depol.)
 - TNF alfa
 - Hipoksi
 - Adenozin: Aslında pulmoner ven miyokardını hiperpolarize etmektedir. Diğer taraftan voltaj bağımlı Na kanal inhibisyonunu ortadan kaldırır. Bu durum başlangıçtaki hiperpolarizasyonu takiben tedrici membran potansiyeli azalmasıyla geri gelen iletim ve otomatisiteye neden olur (uyanmış dormand aktivite)



Pulmoner ven triggerları-son söz

- PV triggerlerinin AF ile ilişkisi tartışılmaz
- Embriyolojik olarak tüm pulmoner venlerde az ya da çok myokard dokusu bulunması neredeyse kaçınılmaz
- Sorun sizin hastanızda PV mekanizmadan sorumlu mu?
- Bu yüzden AF ablasyonunda elektrofizyolojik çalışmalarda hiçbir zaman yapmadığımız bir ablasyon yaparız: nedensellik aramayız, nedensellik varsayarız

Pulmoner ven triggerları-son söz

- Bu yüzden AF ablasyonu “varsayımsal” bir ablasyondur
- Nedensellik bu evrenin işleyiş mekanizmasıdır. Olasılıkla bu yüzden salt PVI stratejisi tam başarı sağlayamamaktadır.
- Belki trigger yerine nedenselliğin daha iyi kavrandığı rotor ya da sabit wavefront kırılma bölgeleri daha iyi bir hedef olabilir.