- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.32.116 Mon, 29 Apr 2024, 00:02:52

La complessa interazione tra fibrillazione atriale e scompenso cardiaco

Marcello Costantini, Anna Teresa Ranieri, Claudio Fachechi, Cristina Tritto, Gianni Sticchi

U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Caterina Novella, Azienda USL LE/1, Galatina (LE)

Key words:
Atrial fibrillation; Heart failure.

Atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) often coexist in the same patient, not only because they can result from the same heart disease, but also because each of them can directly lead to the other.

In the genesis of AF, structural, electrical and functional factors share a key role, but the importance of any of them is variable, according to the different clinical situations. AF causes atrial changes, electrical, anatomical or both, that can result in maintenance, recurrence and even irreversibility of the arrhythmia. In addition, AF affects the ventricular function by: a) loss of atrioventricular synchrony; b) irregular ventricular response; c) rapid ventricular response, possibly leading to tachycardia-induced cardiomyopathy. AF, thus, can "beget" HF, even in subjects with a previously normal heart.

On the other hand, HF often "begets" AF. The prevalence of AF in patients with HF, indeed, increases from 5% (NYHA class I) to 50% (NYHA class IV). The mechanisms of HF-induced AF, include: a) increase of "critical atrial mass"; b) atrial stretch, with mechanoelectrical feedback; c) neuroendocrine changes; and d) extracellular matrix fibrosis.

In brief, there is an important association between HF and development of AF and vice versa. AF-induced prognosis worsening of HF patients is not always true: in advanced HF, thus, no evidence has been obtained that the arrhythmia is associated with a decreased survival. This observation, as well as the lesson from "rhythm" versus "rate" control clinical trials, can help the management of AF in HF. The so-called "non channel target therapy" could be of value in this context.

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (1): 40-49)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 17 maggio 2005; nuova stesura il 21 luglio 2005; accettato il 22 luglio 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Costantini

U.O. di Cardiologia Ospedale S. Caterina Novella Azienda USL LE/1 Via Roma 73013 Galatina (LE) E-mail: marcellocostantini@virgilio.it

In un editoriale comparso pochi anni fa sul *New England Journal of Medicine*, Braunwald[1] definiva la fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco le due nuove epidemie in ambito cardiovascolare del nuovo millennio.

Entrambe queste condizioni sono estremamente diffuse, comportano rilevante mortalità e morbilità, implicano un carico di costi per la società elevatissimo[2-5].

Un aspetto importante di queste due condizioni patologiche è la loro elevata tendenza a coesistere, in parte perché condividono analoghe situazioni patologiche antecedenti, che comportano rischio di sviluppo sia dell'una che dell'altra – come l'ipertensione arteriosa, la cardiopatia ischemica, il diabete mellito, le cardiomiopatie, le valvulopatie[2,6,7] –, ma anche perché una di queste due situazioni può in modo diretto sfociare nell'altra[8-11].

Con questa sintetica rassegna si vuole offrire un contributo al dibattito sul complesso rapporto che lega queste due situazioni patologiche.

Fibrillazione atriale come causa di scompenso cardiaco

I meccanismi dell'aritmia

La fibrillazione atriale non è solo un disturbo del ritmo, ma in un certo senso una "malattia" complessa. Un carattere peculiare di tale malattia è il suo dinamismo: essa è in grado di generare modificazioni funzionali e strutturali sia degli atri[10,12,13] che dei ventricoli[14,15] e fenomeni patologici a distanza, rappresentati dalle tromboembolie[4].

Nella Figura 1 sono sommariamente riportate le tappe che scandiscono lo sviluppo delle nostre conoscenze sui meccanismi alla base di tale aritmia.

Un primo contributo importante si deve a Moe e Abildskov[16], che sul finire degli anni '50 hanno descritto il rientro multiplo atriale di tipo random come base della fibrillazione atriale.

Più di 20 anni dopo, Allessie et al.[17] hanno circostanziato in maniera metodologicamente ineccepibile il concetto di rientro multiplo, affermandolo in via definitiva.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.32.116 Mon, 29 Apr 2024, 00:02:52

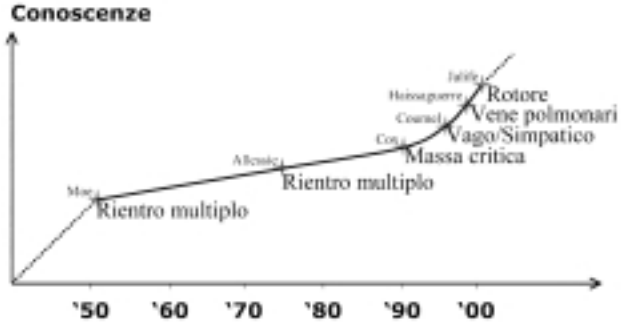

Figura 1. *Nel grafico sono riportate le tappe che scandiscono lo sviluppo delle nostre conoscenze sui meccanismi elettrofisiologici della fibrillazione atriale. Per ulteriori spiegazioni vedi testo.*

Nel 1991 Cox et al.[18], introducendo la procedura chirurgica maze, hanno evidenziato come sepimentando l'atrio in tante piccole aree si riusciva a prevenire la fibrillazione atriale, con ciò dimostrando l'importanza di una massa critica di miocardio atriale per la genesi di questa aritmia.

A metà degli anni '90, Coumel[19] ha messo in evidenza l'importanza di una modulazione nervosa autonoma del substrato nella genesi della fibrillazione atriale.

Nel 1998, Haissaguerre et al.[20] hanno dimostrato nell'uomo che la maggior parte dei battiti prematuri che innescano la fibrillazione atriale proviene dalle vene polmonari, il che delineava nuovi orizzonti nell'approccio curativo transcatetere di tale aritmia[21].

Dall'inizio di questo millennio, infine, grazie a Jalife[22], ma anche ad Allessie (comunicazione personale, 2004) e ad altri ricercatori[23], si va affermando il concetto di un singolo rientro a spirale, detto "mother rotor", situato in un punto circoscritto della muscolatura atriale, dal quale emanano, come da una sorgente, fronti d'onda che si frammentano nell'ambito della muscolatura atriale, interagendo con ostacoli anatomici o funzionali e creando rientri multipli.

L'aspetto più singolare di questa evoluzione delle conoscenze è che ogni nuova scoperta non ha mai confutato le intuizioni precedenti, ma le ha soltanto integrate, aggiungendo nuova luce ad uno scenario che si va sempre di più illuminando.

È così che, oggi, la fibrillazione atriale viene ritenuta il risultato dell'interazione di elementi patogenetici di profilo differente (Tabella 1), elettrici[20,23,24] (Allessie M.A., comunicazione personale, 2004), anatomici[18,25,26] e funzionali[19,27,28] i quali si intrecciano in vari modi e con varia importanza, come in un diagramma di Venn, tanto che la fibrillazione atriale è forse l'unica aritmia che non riconosce un vero e proprio unico meccanismo di innesco e di automantenimento, ma più di un meccanismo, o addirittura un puzzle di meccanismi.

"Atrial fibrillation begets atrial fibrillation"

Una delle più importanti acquisizioni in campo aritmologico degli ultimi anni si riferisce al concetto in base al quale la fibrillazione atriale promuove il suo stesso permanere o comunque favorisce il suo recidivare[24,29]. In effetti, la fibrillazione atriale cronica è di regola preceduta da episodi, più o meno numerosi e più o meno prolungati, di fibrillazione atriale parossistica o persistente, tanto che il cronicizzarsi dell'aritmia sembra quasi il compimento di una sorta di storia naturale dell'aritmia. Inoltre è noto che i tentativi di ripristino del ritmo sinusale, sia elettrici che farmacologici, sono coronati da un'alta percentuale di successo nel caso in cui la fibrillazione atriale duri da poco tempo; la percentuale di successo è invece decisamente minore (addirittura esigua con i farmaci), quando la fibrillazione atriale sia esordita molto tempo prima. Tutto ciò appare come la testimonianza empirica di un dato oramai scientificamente acquisito: la fibrillazione atriale porta a profonde modificazioni elettrofisiologiche (rimodellamento elettrico) e/o anatomiche (rimodellamento anatomico) del tessuto atriale, che favoriscono il recidivare o il perpetuarsi dell'aritmia.

Rimodellamento elettrico

Studi sperimentali evidenziano come alla base del rimodellamento elettrico vi sia un sovraccarico intracellulare di calcio, conseguente alla persistenza della fibrillazione atriale[25,30-32]. La situazione di "Ca^{++}-overload" citosolico, conseguente alla persistenza dell'aritmia, induce una "down-regulation" della corrente in ingresso del Ca^{++} (I_{Ca++}), e ciò porta ad una modifica sostanziale della morfologia del potenziale d'azione, che perde il suo *plateau* ed assume forma triangolare. A ciò consegue riduzione di durata del periodo refrattario effettivo atriale e difettoso adattamento del periodo refrattario stesso alle modificazioni di frequenza[33]. È per questo che la digossina, largamente usata per il controllo della frequenza ventricolare nella fibrillazione atriale, che notoriamente determina incremento del

Tabella 1. Elementi patogenetici che condizionano l'innesco e l'automantenimento della fibrillazione atriale.

Elementi elettrici	Elementi anatomici	Elementi funzionali
PRE brevi	Massa critica	Vago
PRE eterogenei	Ostacoli grossolani	Simpatico
Trigger (vene polmonari)	Barriere microscopiche	Altri
Circuiti (rotore + rientri sparsi)	Anisotropia	

PRE = periodo refrattario effettivo atriale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.32.116 Mon, 29 Apr 2024, 00:02:52

Ca^{++} intracellulare, può accentuare il fenomeno del rimodellamento elettrico, ritardandone la regressione una volta che eventualmente si ottenga il ripristino del ritmo sinusale[34].

Il rimodellamento elettrico è un fenomeno precoce e reversibile: esso si instaura entro pochi giorni dall'esordio dell'aritmia e svanisce progressivamente se avviene il ripristino del ritmo sinusale[35].

Rimodellamento anatomico

In modelli animali, ed anche in frammenti bioptici umani, è stato osservato che una percentuale consistente (circa il 12%) di miociti di atri cronicamente fibrillanti perde l'integrità dei propri sarcomeri, che vengono parzialmente rimpiazzati da granuli di glicogeno[12,36]. È stato altresì dimostrato che la fibrillazione atriale si accompagna ad aspetti citologici nettamente indicativi di morte cellulare programmata, ossia di apoptosi[37]. Un terzo aspetto osservato nelle miocellule di atri umani fibrillanti è una sorta di dedifferenziazione[13]: le cellule tendono in sostanza ad assumere caratteristiche tipiche dei miociti fetali, sia morfologicamente che funzionalmente (nuclei più voluminosi, con una distribuzione omogenea di cromatina). Tali modificazioni cellulari sono solo lentamente e parzialmente reversibili e possono dare luogo alla cosiddetta "miocardiopatia atriale fibrillazione atriale-indotta"[38].

Le conseguenze emodinamiche della fibrillazione atriale

Oltre ad avere sull'elettrofisiologia e l'istologia atriale conseguenze importanti che favoriscono la cronicizzazione dell'aritmia, la fibrillazione atriale influenza in modo negativo la funzione dei ventricoli, attraverso i meccanismi che vengono di seguito discussi.

Assenza di contrazione atriale

La perdita di contrazione atriale si traduce in una significativa riduzione della gittata sistolica, soprattutto a causa di una riduzione del volume telediastolico[8,39,40]. La riduzione di riempimento diastolico è particolarmente deleteria nei casi in cui vi sia, già di base, una ridotta funzione sistolica o diastolica dei ventricoli. Si verifica inoltre un aumento della pressione media diastolica atriale e della pressione di incuneamento capillare, indipendentemente dalla frequenza ventricolare[8,39,41]. La cronica elevazione delle pressioni di riempimento può inoltre dare luogo a ritenzione di fluidi, con ulteriore aumento delle stesse. La portata cardiaca si riduce mediamente del 20%[39,41].

Irregolarità dei cicli RR

Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che l'irregolarità dei cicli RR, tipica della fibrillazione atriale, influisce negativamente sulla meccanica della contrazione[42,43]. Per via della continua ("beat to beat") variazione del grado di riempimento ventricolare il grado di distensione miofibrillare all'inizio della contrazione è anch'esso variabile, e questo fenomeno condiziona negativamente la performance sistolica del ventricolo[43,44]. La continua variazione dei cicli RR ha inoltre un effetto negativo diretto sulla contrattilità, indipendente dalle variazioni di distensione delle miofibrille[39,41]. È stato dimostrato che un'irregolarità della contrazione ventricolare riduce la portata cardiaca, si accompagna ad un incremento delle pressioni atriali e della pressione capillare polmonare, indipendentemente dalla frequenza cardiaca, e si accompagna ad attivazione neurormonale[8,11].

Cardiomiopatia tachicardia-indotta

Benché sia noto che spesso la fibrillazione atriale sia la conseguenza di una cardiomiopatia dilatativa, è anche dimostrato il contrario. Già nel 1913 Gossage e Hicks[45], riportando il caso di un giovane con fibrillazione atriale e dilatazione cardiaca, assunsero una precisa e per quei tempi audace posizione a favore del ruolo dell'aritmia come causa della dilatazione cardiaca e della disfunzione ventricolare. Studi sperimentali hanno più recentemente dimostrato la possibilità, da parte del pacing ventricolare o atriale ad alta frequenza, di indurre dilatazione ed ipocinesia ventricolare, con scompenso cardiaco[46,47]. Un pacing atriale continuo nel cane, alla frequenza di 190 b/min, con conduzione atrioventricolare 1:1, protratto per 12 settimane, causa dilatazione ventricolare sinistra e caduta della frazione di eiezione, con il massimo degli effetti deleteri nelle prime 6 settimane[47]. Tale miocardiopatia sperimentale è parzialmente reversibile dopo interruzione del pacing[48]. Questi rilievi sono in perfetto accordo con osservazioni cliniche di soggetti affetti da tachiaritmie sopraventricolari permanenti, nei quali compare un quadro associato di cardiomiopatia dilatativa[35,49]. In tali soggetti, una cura radicale dell'aritmia (chirurgica, ablativa) si accompagna ad un marcato miglioramento anatomo-funzionale[49,50].

Vari meccanismi sono riconosciuti come causa possibile di tachicardiomiopatia:

- un ventricolo sottoposto cronicamente ad un'elevata frequenza può andare incontro alla perdita di una parte non trascurabile di tessuto contrattile. È dimostrato nell'animale che un pacing ventricolare a frequenza > 200 b/min si accompagna, in 4 settimane, ad una perdita del 39% di miociti, evidente in tutto lo spessore della parete ventricolare, ma soprattutto nel subendocardio[11,51]. Tale perdita può essere attribuita sia ad apoptosi che a necrosi cellulare attiva[51];
- l'alta frequenza produce importanti conseguenze sulla matrice extracellulare, portando a fibrosi interstiziale e malallineamento di fibre, il che contribuisce al rimodellamento ventricolare sfavorevole indotto dalla tachicardia[11,52]. Una difettosa espressione di connessina (proteina che partecipa alla trasmissione dell'impulso da cellula a cellula) è stata inoltre osservata in modelli sperimentali di fibrillazione atriale ed anche nell'uomo[53];
- l'ischemia miocardica può di per sé giocare un ruolo non secondario nella comparsa di disfunzione ventrico-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.32.116 Mon, 29 Apr 2024, 00:02:52

lare tachicardia-indotta, anche in pazienti senza stenosi coronariche critiche dei vasi epicardici[54]. Una frequenza cardiaca persistentemente rapida può produrre perfusione miocardica subottimale, non così severa da dare luogo a necrosi miocardica, ma sufficiente a determinare *stunning* miocardico reversibile[8]. È stata dimostrata in questa situazione la presenza di alterata riserva coronarica e di anormalità del rapporto tra flusso subendocardico e flusso subepicardico[14,42];

• una tachiaritmia cronica è in grado di produrre modificazioni neurormonali paragonabili a quelle evidenti nello scompenso cardiaco, con aumento plasmatico dell'attività reninica, dei livelli di aldosterone, delle catecolamine, del fattore natriuretico atriale e dell'endotelina[55,56];

• una frequenza cardiaca persistentemente elevata è in grado di produrre riduzione importante delle riserve energetiche del miocardio, con deplezione di fosfati energetici[14,42];

• significative alterazioni funzionali e strutturali dei mitocondri sono state dimostrate in condizioni di frequenza cardiaca cronicamente elevata[42];

• nelle tachiaritmie persistenti è stata riscontrata un'alterazione della citoarchitettura dei miociti, con riduzione del loro contenuto miofibrillare[57];

• infine, viene ritenuta probabile una difettosa gestione del calcio da parte della fibrocellula (per alterata attività dei relativi canali ionici di membrana; per alterato trasporto dello ione a livello del reticolo sarcoplasmatico; per ridotta sensibilità allo ione da parte delle proteine contrattili, con anormalità dell'accoppiamento eccitazione-contrazione)[42].

L'impatto della fibrillazione atriale sulla funzione ventricolare è tanto più importante quanto più, già di base, ci sia un deficit della funzione sistolica o diastolica, ma una fibrillazione atriale rapida e persistente che insorga in un cuore originariamente privo di alterazioni, può rappresentare il fattore causale unico di una disfunzione ventricolare che, se non riconosciuta e trattata, può portare allo scompenso[14,58,59].

L'aspetto più importante da sottolineare riguardo alla miocardiopatia tachicardia-indotta è che il ripristino del ritmo sinusale o il controllo farmacologico o non farmacologico della frequenza cardiaca, può esitare in una significativa o anche completa risoluzione della cardiomiopatia[15]. Il potenziale miglioramento della funzione ventricolare è in funzione dell'età di esordio della tachiaritmia e del carico rappresentato dalla situazione cardiaca preesistente[14]. Il riconoscimento di tale condizione ha pertanto un'importanza cruciale. Mancando criteri certi basati su procedure strumentali, il solo sospetto clinico di una cardiomiopatia tachicardia-indotta, potenzialmente reversibile, deve portare ad ogni sforzo per una correzione adeguata del ritmo cardiaco (ripristino del ritmo sinusale, controllo adeguato, farmacologico o non farmacologico, della frequenza ventricolare).

Scompenso cardiaco come causa di fibrillazione atriale

Lo scompenso cardiaco viene visto oggi come via finale comune di situazioni anche estremamente differenti, accomunate dalla presenza di una disfunzione ventricolare (sistolica e/o diastolica), che dà luogo all'attivazione di una serie di meccanismi neuroendocrini, i quali se da un lato attenuano le conseguenze deleterie della disfunzione ventricolare, dall'altro producono effetti miocardiotossici, portando in definitiva a rimodellamento ventricolare sfavorevole, perdita di cellule (apoptosi; necrosi cellulare "attiva"), aritmie[60-63]. Tutto ciò aggrava ulteriormente la disfunzione ventricolare, dando luogo ad un circolo vizioso che porta alla sindrome clinica dello scompenso cardiaco[60-63].

Tra le aritmie sostenute associate a scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale è di gran lunga la più frequente[8] e la prevalenza è in rapporto al grado di compromissione funzionale. Così, nella classe funzionale NYHA I la prevalenza è attorno al 5%[64], mentre nella classe IV la prevalenza sfiora il 50%[65]. Questa forte tendenza da parte dello scompenso cardiaco a determinare l'insorgere di fibrillazione atriale, ha svariate motivazioni, che vengono di seguito discusse.

Dilatazione atriale

Nella maggioranza dei casi di scompenso cardiaco esiste dilatazione di una o di entrambe le camere atriali, con prevalenza di quella sinistra. La dilatazione atriale modifica il substrato in senso più propizio all'insorgere di fibrillazione atriale in quanto si accompagna ad aumento della massa critica[18], con conseguente incremento, soprattutto per una ragione puramente geometrica, dello spazio disponibile per rientri multipli[25,66,67]. Sono state inoltre dimostrate alterazioni delle correnti ioniche di membrana in atri umani dilatati (vedi oltre) che possono giustificare il netto incremento della vulnerabilità atriale[25].

"Stretch" atriale

Il sovraccarico di pressione e di volume che si verifica nelle camere atriali in corso di scompenso cardiaco induce uno stiramento cronico, più o meno importante, delle fibrocellule atriali. Tale "stretch" ha una serie di effetti, gran parte dei quali orientati nettamente nel favorire l'insorgere ed il perpetuarsi della fibrillazione atriale. Esso favorisce la comparsa di automatismo patologico "triggerato" da postpotenziali tardivi[68] con facile comparsa, nell'ambito della muscolatura atriale, di foci ectopici che fungono da trigger di fibrillazione atriale[8]. Lo "stretch" atriale si accompagna a riduzione della velocità di conduzione[69] il che rende il substrato atriale più propizio a fenomeni di rientro. Esiste inoltre evidenza di differenze regionali in ambito atriale di tali modifiche, in quanto lo "stretch" è di entità differente a seconda dello spessore della parete. Così, nella crista terminalis dell'atrio destro, ove lo spessore della parete atriale è maggiore, lo "stretch" è meno importante ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.32.116 Mon, 29 Apr 2024, 00:02:52

spetto a quello che si realizza in altre parti di muscolatura atriale, ben più sottili[70]. Tale disomogeneità delle proprietà elettriche, generata dallo "stretch", accentua il fenomeno dell'anisotropia non uniforme, e quindi la propensione al rientro[25,26,71].

Attivazione neurormonale

In attesa di una definizione precisa del ruolo elettrofisiologico dei mediatori chimici che attualmente si stanno imponendo come protagonisti di primo piano nella complessa attivazione neurormonale tipica dello scompenso (ormone natriuretico atriale; endotelina; ossido nitrico; citochine; prostaglandine) e di un loro eventuale contributo alla costituzione di un ambiente atriale particolarmente adatto all'insorgere di tachiaritmie, è comunque dimostrata l'importanza proaritmica, nell'insufficienza cardiaca, di tre sistemi: simpatico, parasimpatico, renina-angiotensina.

L'attivazione simpatica tipica dello scompenso incrementa l'attività di foci ectopici e accorcia i periodi refrattari, entrambi effetti che favoriscono l'insorgere di fibrillazione atriale[68].

È stato inoltre dimostrato recentemente, sia in modelli animali che nell'uomo, che nello scompenso cardiaco, oltre ad un aumento del tono simpatico, si verifica una riduzione del tono parasimpatico[72]. Un'alterata attività parasimpatica, in combinazione con un'iperattività ortosimpatica, potrebbe avere un ruolo importante nell'insorgere di tachiaritmie, ventricolari e sopraventricolari[19,35,73].

L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone influenza la sintesi e la degradazione della matrice extracellulare[68], favorendo – attraverso un incremento di angiotensina II – la fibrosi interstiziale[74]. La fibrosi amplifica la disomogeneità delle proprietà elettrofisiologiche delle fibrocellule atriali, in termini di durata dei periodi refrattari e di velocità di conduzione, il che accentua l'anisotropia non uniforme e quindi la propensione da parte del substrato atriale ad andare incontro a fibrillazione[8].

Rimodellamento dei canali ionici

Lo scompenso indotto sperimentalmente da pacing ad elevata frequenza causa rimodellamento dei canali ionici nell'ambito del tessuto atriale, coinvolgente diverse correnti di membrana[75,76].

Probabilmente, il fenomeno ionico più importante è il sostanziale incremento della corrente di scambio Na^+-Ca^{++} osservata nelle fibrocellule atriali, che può portare a comparsa di postpotenziali tardivi e conseguentemente ad attività "triggered"[76,77]. Quest'ultima aumenta il "burden" di battiti atriali ectopici, che possono fungere da trigger di fibrillazione atriale.

Altre modificazioni ioniche tipiche dello scompenso includono una ridotta "L-type Ca^{++} current" e una riduzione delle correnti del potassio ("transient outward K^+ current" e "slow delayed rectifier current"), che possono avere conseguenze sulla refrattarietà atriale, l'automatismo atriale, la velocità di conduzione[8,75].

Modifiche sostanziali della matrice extracellulare

Solo recentemente è stata messa nella giusta evidenza l'importanza della matrice extracellulare da un punto di vista aritmologico.

La matrice extracellulare non solo fornisce supporto strutturale ai miociti e garantisce l'integrità architettonica e la geometria delle miofibrille, ma interagisce con gli stessi miociti nel processo della conduzione[78]. È dimostrato che l'omogeneità della conduzione dell'impulso nell'ambito della muscolatura atriale si basa non solo sull'integrità e l'interazione tra i miociti, ma anche sulla natura della matrice extracellulare che è attorno ai miociti[79].

In modelli sperimentali di scompenso cardiaco è possibile indurre facilmente fibrillazione atriale anche senza nessuna alterazione di proprietà elettrofisiologiche delle cellule, a patto che vi sia un'estesa fibrosi interstiziale dell'atrio[80]. La fibrosi interstiziale facilita l'insorgenza di blocchi di conduzione locali che incrementano la propensione al rientro[81,82].

In un recente lavoro, Xu et al.[83] hanno dimostrato in campioni di muscolatura atriale di cuori espiantati da pazienti sottoposti a trapianto, una marcata densità di collagene di tipo I in pazienti che presentavano fibrillazione atriale cronica, mentre la densità di collagene I era nettamente inferiore nei cuori di pazienti che presentavano fibrillazione atriale parossistica o addirittura esigua in pazienti stabilmente in ritmo sinusale.

L'omeostasi del collagene e il "disarray" strutturale atriale tipico dello scompenso hanno pertanto un ruolo evidente nella propensione da parte dei pazienti scompensati ad andare incontro a fibrillazione atriale.

L'intreccio tra fibrillazione atriale e scompenso cardiaco

Con ogni probabilità, in un prossimo futuro altre evidenze e altri percorsi maggiormente delineati sul piano scientifico emergeranno a chiarire come ciascuna di queste due entità possa in modo diretto portare all'altra. Tuttavia, già in base alle evidenze attualmente disponibili emerge una stretta interconnessione tra fibrillazione atriale e scompenso cardiaco, una sorta di intreccio assimilabile ad un vero e proprio circolo vizioso (Figura 2), nel quale è spesso difficile individuare nel singolo caso il punto di partenza[8].

Occorre tuttavia sottolineare come esistano sostanziali differenze tra il substrato aritmogeno della fibrillazione atriale che complica lo scompenso e il substrato della fibrillazione atriale che nasce come fenomeno del tutto indipendente dallo scompenso[67,80] (Tabella 2).

Quanto tali differenze di substrato elettrofisiologico possano portare a differenti strategie di approccio della fibrillazione atriale, con o senza scompenso, è tuttora materia di studio e di approfondimento.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.32.116 Mon, 29 Apr 2024, 00:02:52

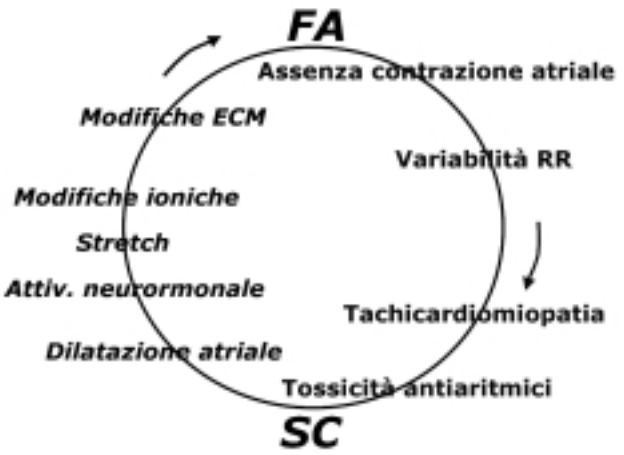

Figura 2. *L'interazione tra fibrillazione atriale (FA) e scompenso cardiaco (SC): un circolo vizioso nel quale è spesso difficile individuare il punto di partenza. ECM = matrice extracellulare.*

Considerazioni prognostiche

La fibrillazione atriale comporta, in generale, un aumento del rischio relativo di morte cardiovascolare anche dopo aggiustamento delle variabili confondenti[5,84,85].

Ma qual è l'impatto indipendente dell'aritmia sulla già elevata mortalità dei pazienti con scompenso cardiaco?

La materia costituisce tuttora terreno di confronto tra i ricercatori. Non tutti gli studi condotti al riguardo hanno, infatti, fornito risultati univoci. I dati disponibili vanno peraltro valutati cautamente, dal momento che si basano per lo più su studi retrospettivi o su sottoanalisi di trial farmacologici[86]. Pur con le dovute cautele, un messaggio sembra potersi tuttavia trarre da una valutazione complessiva degli studi a nostra disposizione: quando la fibrillazione atriale complica lo scompenso, l'impatto prognostico addizionale di tale aritmia dipende dal grado di compromissione funzionale. Così, se l'aritmia si inscrive in un contesto di scompenso cardiaco severo, essa non sembra avere un impatto addizionale sulla mortalità[87]. Al contrario, la fibrillazione atriale che si accompagna ad uno scompenso cardiaco di grado lieve o moderato, comporta un rischio di morte addizionale rispetto a quello derivante dallo scompenso cardiaco[86].

Così, la fibrillazione atriale non risultava un fattore predittivo indipendente di mortalità negli studi di Carson et al.[88], di Mahoney et al.[89] e di Crijns et al.[90], nei quali erano inclusi pazienti con scompenso cardiaco severo in termini di classe funzionale. Al contrario, l'aritmia era un fattore indipendente di aumentata mortalità nello studio di Dries et al.[64] nel quale erano considerati pazienti con scompenso lieve o moderato.

A sostegno di tale impostazione concettuale va segnalato il lavoro di Middlekauff et al.[91] che hanno evidenziato come l'impatto prognostico della fibrillazione atriale nello scompenso cardiaco si correli in modo sorprendente con la pressione di riempimento del ventricolo sinistro: un valore relativamente basso (< 16 mmHg) si accompagna ad un incremento di mortalità; per valori elevati di pressione di riempimento, invece, la fibrillazione atriale non pare avere effetti addizionali sulla mortalità.

Inoltre, in un lavoro di Pai et al.[92] il valore predittivo della fibrillazione atriale nello scompenso è risultato funzione della frazione di eiezione valutata ecocardiograficamente: l'impatto della fibrillazione atriale sulla mortalità appare maggiore in pazienti con frazione di eiezione normale, mentre nessun aumento della mortalità è stato rilevato in pazienti con disfunzione ventricolare moderata o severa.

La chiave di lettura di questi due studi è fin troppo ovvia: quanto più lo scompenso è severo, tanto meno la coesistenza di fibrillazione atriale aggrava ulteriormente la prognosi.

Assumendo come corretta tale impostazione, essa andrebbe giustificata sul piano fisiopatologico, con delle spiegazioni plausibili.

La prima possibile ipotesi interpretativa si riferisce al ruolo svolto dalla sistole atriale: essa è di cruciale importanza ai fini del riempimento ventricolare in pazienti con funzione ventricolare lievemente o moderatamente ridotta. Nello scompenso severo, è invece spes-

Tabella 2. Differenze tra il substrato aritmogeno della fibrillazione atriale (FA) che complica lo scompenso e il substrato aritmogeno della FA che nasce come fenomeno del tutto indipendente dallo scompenso.

FA in assenza di scompenso	FA in presenza di scompenso
PRE breve	PRE normale o allungato
Potenziale d'azione triangolare	Potenziale d'azione di forma normale
Circuiti di rientro brevi	Circuiti di rientro lunghi
Ciclo di FA più breve	Ciclo di FA più lungo
Maladattamento del PRE alle modificazioni di ciclo	Normale adattamento del PRE alle modificazioni di ciclo
Non rallentamento conduzione	Rallentamento conduzione
Non alterazioni istologiche atriali	Alterazioni istologiche atriali
Anisotropia uniforme	Anisotropia non uniforme

PRE = periodo refrattario effettivo atriale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.32.116 Mon, 29 Apr 2024, 00:02:52

so dimostrabile una fisiologia di carattere "restrittivo", nella quale il contributo atriale al riempimento ventricolare è piuttosto limitato, a causa della severa disfunzione diastolica[93]. Da ciò può essere desunto che la perdita della sistole atriale potrebbe non avere un impatto fisiopatologico (e perciò clinico/prognostico) importante nello scompenso severo.

È inoltre dimostrato che l'irregolarità dell'intervallo RR (una delle caratteristiche della fibrillazione atriale che più ha conseguenze emodinamiche sfavorevoli) si riduce progressivamente con l'aggravarsi dello scompenso, soprattutto a causa dell'attivazione neurormonale[94].

Anche il ruolo sfavorevole dell'elevata frequenza ventricolare, in corso di fibrillazione atriale, appare meno pronunciato nello scompenso severo, in quanto in tale contesto la frequenza cardiaca media dei pazienti aritmici non è molto dissimile da quella osservabile in pazienti a ritmo sinusale[94].

Infine, non va trascurato il ruolo negativo svolto dai farmaci antiaritmici somministrati per mantenere il ritmo sinusale in pazienti scompensati che siano già andati incontro a fibrillazione atriale: tali farmaci possono peggiorare la prognosi dei pazienti in ritmo sinusale (effetti proaritmici; effetti emodinamici sfavorevoli; tossicità extracardiaca)[95].

Implicazioni terapeutiche

Quando si gestisce un paziente con un problema di fibrillazione atriale, ci si deve necessariamente confrontare con due strategie terapeutiche alternative, che si fronteggiano da pari a pari: "rhythm control" e "rate control". Questo vale naturalmente anche per la fibrillazione atriale che si verifica nel contesto di uno scompenso cardiaco.

Poiché l'aritmia comporta un peggioramento prognostico soprattutto nei pazienti con scompenso lieve o moderato, il mantenimento del ritmo sinusale sembrerebbe particolarmente desiderabile in questa categoria di soggetti, che dovrebbero essere gestiti con una strategia "rhythm control". Nei pazienti con scompenso severo, invece, la fibrillazione atriale non comporta un ulteriore peggioramento della prognosi, quindi tali pazienti potrebbero anche essere gestiti con una strategia "rate control". Tuttavia non esistono dati solidi a sostegno di tali affermazioni.

Va ricordato peraltro come, benché lo studio AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management)[95] dimostri complessivamente che le due strategie "rhythm control" e "rate control" non comportano differenze significative di outcome in una popolazione numerosa e variegata di pazienti in larga parte cardiopatici, il sottogruppo dei pazienti scompensati inclusi nello studio era l'unico (oltre a quello relativo ai pazienti di età < 65 anni) a mostrare un lieve beneficio con la strategia "rhythm control", anche se nessuna distinzione per gradi di compromissione funzionale è stata riportata nei 939 pazienti dello studio AFFIRM scompensati.

Dobbiamo pertanto attendere i risultati di ulteriori studi[96] per avere maggiori informazioni sull'impatto di queste due strategie in una popolazione vasta, composta solo ed esclusivamente da pazienti scompensati, in diverse classi funzionali.

Un ultimo aspetto va evidenziato sulla base dei dati disponibili. Negli individui che hanno solo fibrillazione atriale o solo scompenso cardiaco, lo sviluppo della seconda condizione ha un impatto prognostico negativo, come dimostrano i dati dello studio Framingham recentemente pubblicati[5,6].

Ciò rende particolarmente giustificati gli sforzi preventivi, tesi a ridurre lo sviluppo della seconda condizione, una volta che la prima si è consolidata. In questo senso, un grosso contributo, sul piano farmacologico, può venire dalla cosiddetta "non channel target therapy"[97], ossia da una terapia che non influenzi i canali ionici, come fanno gli antiaritmici tradizionali, dei quali le evidenze scientifiche hanno sottolineato i limiti e i rischi[95,98]. Al riguardo, va sottolineato come vi sia allo stato attuale una singolare coincidenza, del tutto nuova, tra farmaci efficaci nello scompenso e farmaci che, opponendosi al rimodellamento atriale e alla fibrosi interstiziale, prevengono la fibrillazione atriale, come gli ACE-inibitori[99], gli inibitori del recettore I dell'angiotensina II[100,101], i betabloccanti[97] e persino, in base a recenti osservazioni, le statine[102].

Ritenendo non escludibile un futuro nel quale queste due condizioni patologiche, così interconnesse tra loro, possano essere trattate dal punto di vista medico con gli stessi farmaci, auspichiamo un interesse sempre maggiore della comunità scientifica verso l'interazione tra fibrillazione atriale e scompenso, che chiarisca punti ancora oscuri e ponga le basi per un miglioramento continuo della loro gestione terapeutica.

Riassunto

Fibrillazione atriale (FA) e scompenso cardiaco (SC) sono due malattie diffuse e spesso coesistenti, sia perché condividono analoghe situazioni patologiche antecedenti, sia perché ognuna di esse può in modo diretto portare all'altra.

La FA viene oggi ritenuta il risultato dell'interazione di elementi patogenetici di profilo differente (elettrici, anatomici, funzionali) che si intersecano in vari modi e con varia importanza. L'aritmia causa modificazioni elettriche e anatomiche del miocardio atriale, che favoriscono la sua cronicizzazione. Essa influenza inoltre in modo negativo la funzione dei ventricoli: l'assenza di contrazione atriale si traduce in una significativa riduzione di portata cardiaca; l'irregolarità del ciclo RR influenza negativamente la meccanica della contrazione; l'elevata frequenza può portare alla tachicardiomiopatia. È dimostrato che una FA rapida e persistente che insorga in un cuore anche originariamente privo di alterazioni può costituire il fattore causale unico di una disfunzione ventricolare che, se non trattata, può portare allo SC.

Lo SC è la via finale comune di situazioni di base differenti, accomunate dalla presenza di una disfunzione ventricolare, che causa l'attivazione di una serie di meccanismi neuroendocrini i

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.32.116 Mon, 29 Apr 2024, 00:02:52

quali se da un lato attenuano le conseguenze negative della disfunzione ventricolare, dall'altro lato esercitano effetti miocardiotossici (rimodellamento, apoptosi, aritmie), che aggravano la disfunzione stessa, dando luogo ad un circolo vizioso che porta alla sindrome clinica dello scompenso cardiaco. Tra le aritmie che complicano lo SC, la FA è la più frequente. La particolare tendenza dello scompenso a sviluppare FA ha diverse motivazioni: a) la dilatazione atriale tipica dello scompenso aumenta la "massa critica"; b) lo "stretch" atriale favorisce la comparsa di automatismo patologico e riduce in modo disomogeneo la velocità di conduzione; c) l'attivazione neuroendocrina tipica dello scompenso incrementa l'automatismo atriale, accorcia i periodi refrattari delle miocellule, incrementa la fibrosi interstiziale; d) nello SC vi è una sostanziale "ristrutturazione" della matrice extracellulare, con incremento di collagene, il che favorisce blocchi di conduzione locali e fenomeni di rientro.

Tra FA e SC c'è pertanto una sorta di intreccio assimilabile ad un vero e proprio circolo vizioso nel quale è spesso difficile, nel singolo caso, individuare il punto di partenza.

Dai dati finora disponibili emerge che il peso prognostico della FA nello SC è funzione della severità della compromissione funzionale: così nello SC severo la FA non ha un impatto aggiuntivo sulla mortalità; nello SC lieve o moderato, al contrario, la presenza di FA peggiora ulteriormente la prognosi.

La gestione terapeutica della FA nello scompenso è condizionata da un lato dalle già esposte considerazioni prognostiche e dall'altro dalle evidenze disponibili, circa la sostanziale sovrapponibilità dell'outcome in una popolazione numerosa e variegata di pazienti in larga parte cardiopatici, gestiti con le due strategie, "rhythm control" vs "rate control". Essa può beneficiare della cosiddetta "non channel target therapy".

Parole chiave: Fibrillazione atriale; Scompenso cardiaco.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Prof. Giuseppe Oreto per il prezioso contributo, che ha migliorato la sostanza e la forma di questo lavoro.

Bibliografia

1. Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium. Triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med 1997; 337: 1360-9.
2. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). Developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 2001; 22: 1852-923.
3. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiological features of atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med 1982; 306: 1018-22.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-8.
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98: 946-52.
6. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. The Framingham Heart Study. Circulation 2003; 107: 2920-5.
7. Olgin JE, Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 815-89.
8. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl): 2D-8D.
9. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 6A-13A.
10. Schotten U, Greiser M, Benke D, et al. Atrial fibrillation-induced atrial contractile dysfunction: a tachycardiomyopathy of a different sort. Cardiovasc Res 2002; 53: 192-201.
11. Porcu M, Dadea M, Salis S, et al. La fibrillazione atriale come causa e come conseguenza dell'insufficienza cardiaca. In: Klugmann S, ed. Cardiologia 2002. Atti del 36° Convegno Internazionale del Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A De Gasperis". Milano: Searle, 2002: 239-47.
12. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997; 96: 1180-4.
13. Ausma J, Wijffels M, van Eys G, et al. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes as a result of chronic atrial fibrillation. Am J Pathol 1997; 151: 985-7.
14. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19: 95-106.
15. Peters KG, Kienzle MG. Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. Am J Med 1988; 85: 242-4.
16. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J 1959; 58: 59-70.
17. Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac arrhythmias. New York, NY: Grune & Stratton, 1985: 265-76.
18. Cox JL, Canavan TE, Shuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiology mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 406-26.
19. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7: 999-1007.
20. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339: 659-66.
21. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. Circulation 2000; 101: 1406-17.
22. Jalife J. Experimental and clinical AF mechanisms: bridging the divide. J Interv Card Electrophysiol 2003; 9: 85-92.
23. Everett TH 4th, Olgin JE. Basic mechanisms of atrial fibrillation. Cardiol Clin 2004; 22: 9-20.
24. Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1996; 77: 10A-23A.
25. Calò L, Pandozi C, Lamberti F, et al. Electrophysiology of atrial fibrillation: evolving insights. Ital Heart J 2000; 1: 521-31.
26. Allessie MA, Schalij MJ, Kirchhof CJ, et al. Electrophysiology of spiral waves in two dimensions: the role of anisotropy. Ann NY Acad Sci 1990; 591: 247-56.
27. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT. Effects of selective

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.32.116 Mon, 29 Apr 2024, 00:02:52

vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. Cardiovasc Res 1974; 8: 647-55.
28. Alesi R, Nusynowitz M, Abildskow JA, Moe G. Nonuniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period. Am J Physiol 1958; 194: 406-10.
29. Wijffels M, Kirkhhof CJ, Boersma LV, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RW, eds. Atrial fibrillation - mechanisms and therapeutic strategies. Armonk, NY: Futura Publishing, 1994: 195-201.
30. Daoud EG, Knight BP, Weiss R, et al. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. Circulation 1997; 96: 1542-50.
31. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Circulation 1996; 94: 2968-74.
32. Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. Circulation 1997; 95: 1945-53.
33. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92: 1954-68.
34. Tieleman RG, Blaauw Y, Van Gelder IC, et al. Digoxin delays recovery from tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. Circulation 1999; 100: 1836-42.
35. Costantini M, Crema A. Elettrocardiologia della fibrillazione atriale. Ital Heart J Suppl 2000; 1: 632-40.
36. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. Circ Res 1983; 52: 188-99.
37. Aimé-Sempé C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1577-86.
38. Prystowsky EN, Katz A. Atrial fibrillation. In: Topol E, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998: 1661-93.
39. Scardi S, Mazzone C. Fibrillazione atriale e scompenso cardiaco: causa o effetto? Ital Heart J Suppl 2002; 3: 899-907.
40. Linderer T, Chatterjee K, Parmley WW, et al. Influences of atrial systole on the Frank-Starling relation and the end-diastolic pressure-diameter relation of the left ventricle. Circulation 1983; 67: 1045-53.
41. Naito M, David D, Michelson EL, et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. Am Heart J 1983; 106: 284-91.
42. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 709-15.
43. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1039-45.
44. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. Am J Cardiol 1996; 78: 1433-6.
45. Gossage AM, Hicks BJ. On auricular fibrillation. QJM 1913; 6: 435-640.
46. Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, de Bold AJ. Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure. Circulation 1986; 74: 1075-84.
47. Damiano RJ Jr, Tripp HF Jr, Asano T, Small KW, Jones RH, Lowe JE. Left ventricular dysfunction and dilatation resulting from chronic supraventricular tachycardia. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94: 135-43.
48. Wilson JR, Douglas P, Hockey WF, et al. Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. Circulation 1987; 75: 857-67.
49. Salerno JA, Vigano M, Chimienti M, et al. Cardiac arrhythmias: electromaps and surgical therapy. Elettromappe Cardiache 1983; 1: 61-84.
50. Morady F. Atrial fibrillation in apparently idiopathic cardiomyopathy: the chicken or the egg? In: Raviele A, ed. Cardiac arrhythmias 1999. Milano: Springer-Verlag Italia, 1999: 58-64.
51. Kajstura J, Zhang X, Liu Y, et al. The cellular basis of pacing-induced dilated cardiomyopathy. Myocyte cell loss and myocyte cellular reactive hypertrophy. Circulation 1995; 92: 2306-17.
52. Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. Cardiovasc Res 1998; 39: 60-76.
53. Wetzel U, Boldt A, Lauschke J, et al. Expression of connexins 40 and 43 in human left atrium in atrial fibrillation of different aetiologies. Heart 2005; 91: 166-70.
54. Spinale FG, Tanaka R, Crawford FA, Zile MR. Changes in myocardial blood flow during development of and recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy. Circulation 1992; 85: 717-29.
55. Moe GW, Stopps TP, Angus C, et al. Alterations in serum sodium in relation to atrial natriuretic factor and other neuroendocrine variables in experimental pacing-induced heart failure. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 173-9.
56. Tuinenburg A, Van Veldhuisen DJ, Boomsma F, Van Den Berg MP, De Kam PJ, Crijns HJ. Comparison of plasma neurohormones in congestive heart failure patients with atrial fibrillation versus patients with sinus rhythm. Am J Cardiol 1998; 81: 1207-10.
57. Spinale FG, Fulbright BM, Mukherjee R, et al. Relation between ventricular and myocyte function with tachycardia-induced cardiomyopathy. Circ Res 1992; 71: 174-87.
58. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 1986; 57: 563-70.
59. Schumacher B, Luderitz B. Rate issues in atrial fibrillation: consequences of tachycardia and therapy for a rate control. Am J Cardiol 1998; 82: 29N-36N.
60. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 503-33.
61. Francis GS. Pathophysiology of the heart failure clinical syndrome. In: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998: 2179-203.
62. Gavazzi A. Fisiopatologia. In: Gavazzi A, ed. Lo scompenso cardiaco. Milano: Scripta Manent, 2002: 25-50.
63. Mendzef SD, Slovinski JR. Neurohormones and heart failure. Nurs Clin North Am 2004; 39: 845-61.
64. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 695-703.
65. CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
66. Allessie MA, Rensma PL, Brugada J, et al. Pathophysiology of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1990: 548-59.
67. Markides V, Peters NS. Mechanisms underlying the development of atrial arrhythmias in heart failure. Heart Fail Rev 2002; 7: 243-53.
68. Van Den Berg MP, Tuinenburg AE, Crijns HJ, et al. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. Heart 1997; 77: 309-13.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.216.32.116 Mon, 29 Apr 2024, 00:02:52

69. Solti F, Vecsey T, Kekesi V, Juhasz-Nagy A. The effects of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. Cardiovasc Res 1989; 23: 882-6.
70. 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.
71. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5: 182-209.
72. Binckley PF, Nunziata E, Haas GJ, et al. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure. Demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 464-72.
73. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure. Circulation 1997; 96: 3450-8.
74. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. Circulation 2001; 104: 2608-14.
75. Nattel S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca^{++} channel abnormalities: cause, consequence, or innocent bystander? Circ Res 1999; 85: 473-6.
76. Li D, Melnyk P, Feng J, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. Circulation 2000; 101: 2631-8.
77. Nattel S, Li D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. Circ Res 2000; 87: 440-7.
78. Sackner-Bernstein JD. The myocardial matrix and the development and progression of ventricular remodeling. Curr Cardiol Rep 2000; 2: 112-9.
79. Kostin S, Klein G, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. Cardiovasc Res 2002; 54: 361-79.
80. Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. Circulation 1999; 100: 87-95.
81. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. Circulation 2002; 105: 2672-8.
82. Miyauchi Y, Zhou S, Okuyama Y, et al. Altered atrial electrical restitution and heterogeneous sympathetic hyperinnervation in heart with chronic left ventricular myocardial infarction: implications for atrial fibrillation. Circulation 2003; 108: 360-6.
83. Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. Circulation 2004; 109: 363-8.
84. Scardi S, Mazzone C. Impatto della fibrillazione atriale cronica sulla mortalità cardiovascolare. Ital Heart J Suppl 2000; 1: 1117-22.
85. Bigger JT Jr. Epidemiological and mechanistic studies of atrial fibrillation as a basis for treatment strategies. Circulation 1998; 98: 943-5.
86. Van Den Berg MP, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ. Impact of atrial fibrillation on mortality in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2002; 2: 571-5.
87. Folkeringa JR, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ. Prognosis of atrial fibrillation in congestive heart failure. Circulation 2004; 109: 11.
88. Carson PE, Johnson GR, Dunkman BW, et al. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The Val-HeFT studies. Circulation 1993; 87 (Suppl VI): VI102-VI110.
89. Mahoney P, Kimmel S, DeNofrio D, et al. Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. Am J Cardiol 1999; 83: 1544-7.
90. Crijns HJ, Tjeerdsma G, De Kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced heart failure. Eur Heart J 2000; 21: 1238-45.
91. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. Circulation 1991; 84: 40-8.
92. Pai RG, Silvet H, Amin J, Padmanabhan S. Impact of atrial fibrillation on mortality is greater in patients with preserved LV systolic function: results from a cohort of 8931 patients. (abstr) Circulation 2000; 102 (Suppl II): II480.
93. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity pattern to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 426-40.
94. Stein KM, Borer JS, Hochreiter C, et al. Variability of the ventricular response in atrial fibrillation and prognosis in chronic nonischemic mitral regurgitation. Am J Cardiol 1994; 74: 906-11.
95. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al, for the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.
96. Roy D. Rationale for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. Card Electrophysiol Rev 2003; 7: 208-10.
97. Goette A, Lendeckel U. Nonchannel drug targets in atrial fibrillation. Pharmacol Ther 2004; 102: 17-36.
98. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med 1989; 321: 406-12.
99. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999; 100: 376-80.
100. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. Circulation 2002; 106: 331-6.
101. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J 2005; 149: 548-57.
102. Young-Xu Y, Jabbour S, Golberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2003; 92: 1379-83.