

Förmaksflimmer – ny kunskap ger nya behandlingsmöjligheter

Kunskapen om mekanismerna bakom olika former av förmaksflimmer har starkt ökat under senare år, visar denna översikt som också redogör för behandlingsmöjligheter som utvecklats ur denna kunskap. Metoder som riktar sig mot förmaksflimmers initierande mekanismer inkluderar fokal kateterablation och synkroniserande pacemaker medan de flimmerunderhållande mekanismerna kan påverkas med intern defibrillering, arytmikirurgi eller linjär ablationsteknik.

Förmaksflimmer (FF) är den vanligaste hjärtrytmrubbning som kräver någon form av behandling. Under lång tid har kunskapen om de underliggande mekanismerna varit så begränsad att behandlingen i stor utsträckning måste baseras på empiri, tradition och tro. Nu börjar emellertid pusselbitarna att alltmer falla på plats, vilket inte minst leder till att den traditionella behandlingen kan ifrågasättas. Därmed öppnas också nya vägar för behandling av denna rytmrubbning. Utvecklingen är så snabb att även de allra nyaste officiella riktlinjerna för omhändertagande av patienter med förmaksflimmer måste anses inkompleta [1, 2].

Klinisk och experimentell elektrokardiologisk forskning kring förmaksflimmer är väl förankrad i Sverige. I början av 1990-talet gavs möjlighet att ytterligare intensifiera förmaksflimmerforskningen vid avdelningen för kardiologi, Universitetssjukhuset i Lund. De frågeställningar som avsågs bli besvarade utgjorde underlaget för ett antal olika doktorandprojekt, varav några är rapporterade [3, 4]. Projekten utnyttjar alltifrån rent experimentella in vitro-tekniker till kliniska studier och har bidragit till att nya behandlingsmetoder implementerats eller har förutsättningar att inom kort kunna implementeras i den praktiska sjukvården.

Avsikten med denna presentation är att kort beskriva bakgrunden till kunskapsutvecklingen samt att ge forskar-

gruppens syn på hur nyare kunskaper om förmaksflimmer kan tillämpas i den kliniska verksamheten. Vi har valt att begränsa presentationen till nyheter gällande arytmibehandlingen, även om nyare kunskaper på motsvarande sätt leder till förändring även av den antitromboemboliska behandlingen.

Patoelektrofysiologi

Förmaksflimmer kan vara en engångsförekomst eller föreligga i paroxysmal eller i kronisk form. Mot bakgrund av senaste rönen om mekanismerna bakom förmaksflimmer har man föreslagit indelningen »paroxysmal, perpetuated or permanent» [5]. Det finns således anledning att skilja mellan de patoelektrofysiologiska mekanismer som startar rytmrubbningen – triggermekanismer eller initierande mekanismer – och de mekanismer som bidrar till att rytmrubbningen underhålls – perpetuerande eller underhållande mekanismer.

Initierande mekanismer och deras behandling

För att ett förmaksflimmer skall kunna starta behövs således en initierande mekanism. Det har länge varit känt att förmaksflimmer startar med en ektopisk förmaksextrasystoli, ett s k SVES [6], men kunskap om deras ursprung och om deras beroende av fysiologiska och patofysiologiska stimuli har till nyligen helt saknats. Figur 1 illustrerar EKG-fynd vid initiering av förmaksflimmer inklusive tolkning.

Det är självfallet vid paroxysmalt förmaksflimmer som den initierande mekanismen måste vara av störst betydelse – de flimmerunderhållande mekanismerna är otillräckliga men triggermekanismen stimuleras gång på gång. Trots att det är känt att SVES är startmekanismen är SVES inte vanligare hos just patienter med paroxysmalt förmaksflimmer. I själva verket finner man SVES hos i princip alla friska vuxna personer [7]. Till saken hör att det saknas mer exakt information om huruvida SVES har annorlunda ursprung eller annan prematuritet hos patienter med paroxysmalt förmaksflimmer än hos övriga individer. De motsägelsefulla

observationerna av SVES:ens betydelse kan också tolkas så, att ytterligare faktorer måste tillkomma för att förmaksflimmerattacken skall kunna starta. Balansen i det autonoma nervsystemet tycks åtminstone i vissa fall vara en sådan faktor [8]. Den exakta mekanismen är oklar, men såväl vagus- som sympatikusstimulering påverkar såväl

Författare

- S BERTIL OLSSON
professor, avdelningen för kardiologi
- JONAS CARLSON
civilingenjör, avdelningen för kardiologi
- TOMAS FÅHRAEUS
överläkare, thoraxkirurgiska kliniken
- ANDERS HANSSON
avdelningsläkare, avdelningen för kardiologi
- EVA HERTERVIG
biträdande överläkare, avdelningen för kardiologi
- MAX INGEMANSSON
med dr, leg läkare, avdelningen för kardiologi
- OLE KONGSTAD
avdelningsläkare, avdelningen för kardiologi
- CARL-JOHAN LINDHOLM
leg läkare, avdelningen för kardiologi
- CARL MEURLING
leg läkare, avdelningen för kardiologi
- PYOTR PLATONOV
leg läkare, Arrhythmia Research Laboratory, Research Institute of Cardiology, S:t Petersburg, Ryssland
- ANDERS ROIJER
biträdande överläkare, avdelningen för kardiologi
- SHIWEN YUAN
med dr, avdelningen för kardiologi; samtliga vid Universitetssjukhuset i Lund vid författandet av artikeln.



Figur 1. EKG-registrering från en patient med SVES som vid ett tillfälle utlöser förmaksflimmer. Den initierande mekanismen består av kombinationen av SVES och en kritisk återkoppling av detta, ledande till förmaksflimmer. De bägge supraventrikulära extrasystolierna har mycket snarlikt utseende i de bägge registreringarna (vänster pil i respektive registrering). Den därpå följande återkopplingen resulterar i olika »P-vågsmorfologi» (höger pil i respektive registrering), vilket i ena fallet leder till förmaksflimmer, i det andra till en självavslutande förmakstakykardi.

den elektriska ledningshastigheten [9] som förmaksreparisationen och därmed refraktäriteten [8, 10]. Då dessutom innervationen av förmaksmuskulaturen är ojämnt fördelad [11] förefaller det möjligt att alla dessa faktorer under speciella förhållanden kan samverka till att gynna en elektrisk återkoppling av ett SVES, ledande till förmaksflimmer.

Fokala fenomen. Av alla största intresse är de observationer som nyligen gjorts av en grupp i Bordeaux, sedan länge verksam i förmaksflimmerforskningen. Först hade de observerat ett mindre antal patienter med paroxysmalt förmaksflimmer där själva arytmia-tackerna var kortvariga och alltid utlösta av ektopiska slag med en och samma P-vågsmorfologi [12]. I och med att dessa SVES var rikligt förekommande fanns möjlighet att kartlägga deras ursprung med invasiv elektrofysiologisk teknik och dessutom utföra kateterablation av de fokus man lokaliserat. Det visade sig att de SVES som startade dessa förmaksflimmerattacker hade sitt anatomiska ursprung framför allt kring lungvensmyningarna samt att patienterna blev botade då funktionen i dessa fokus eliminerats med kateterablation. Nästa betydelsefulla observation gjordes hos patienter med klassiskt paroxysmalt förmaksflimmer [13]. På dessa patienter hade man försökt begränsa den elektriska återkopplingen genom att med kateterablationsteknik åstadkomma linjära impulsledningsdefekter inom höger och vänster förmak. Då återkopplingskretsarna på detta sätt begränsades alltmer, demaskerades successivt fokala impulsursprung från lungvensmyningarna även hos många av dessa patienter! Figur 2 visar lokaliseringen av dessa ektopiska fokus från 45 patienter. Figur 3 visar EKG-bilden från en av våra patienter med paroxysmalt förmaksflimmer som framgångsrikt behandlats med fokala ablation.

Observationerna från Bordeaux har mycket stora förutsättningar att vara av betydelse för många patienter med paroxysmalt förmaksflimmer. Visserligen kan såväl kirurgisk teknik [14] som linjär kateterablationsteknik [15] återställa en sinusutlöst hjärtrytm hos merpar-

ten av dessa patienter. Dessa åtgärder, verksamma mot den elektriska återkopplingen, dvs den flimmerunderhållande mekanismen, är emellertid mycket mer omfattande än ingrepp mot enbart den utlösande mekanismen.

Den antiarytmiska framgången med ablation av de fokala excitationursprungena vid lungvensmyningarna har nu föranlett Bordeauxgruppen att begränsa sina kateterablationsingrepp på patienter med paroxysmalt förmaksflimmer till dessa delar av förmaken [Haïssaguerre, pers medd, 1999]. Det måste understrykas att denna kateterablationsteknik kräver stor elektrokardiologisk och ablationsteknisk erfarenhet och skicklighet. Spridningen av sådan

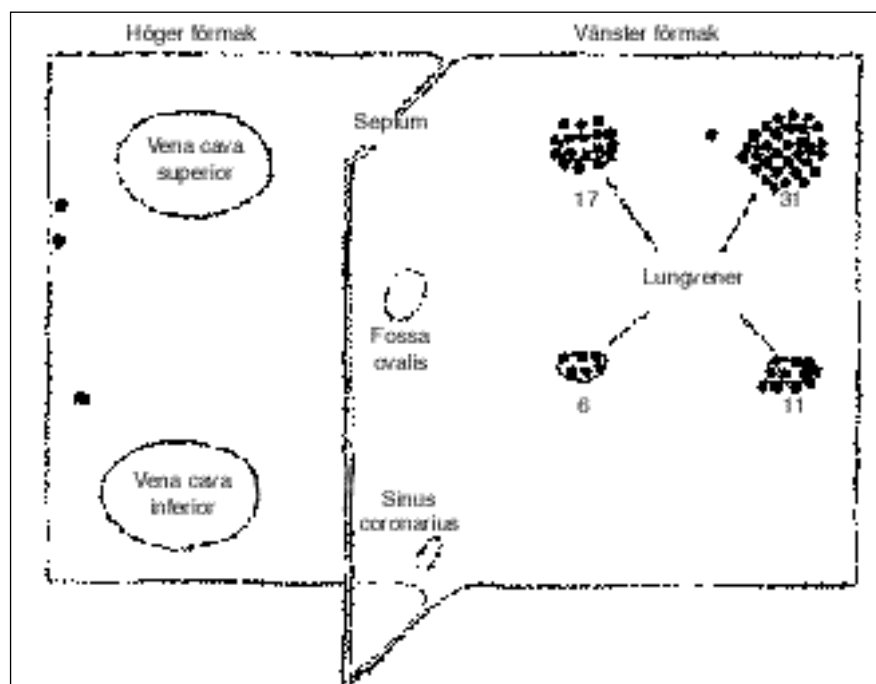
behandling kan därför inte förväntas ske lika snabbt som spridningen av kateterablationsbehandling vid andra supraventrikulära arytmier.

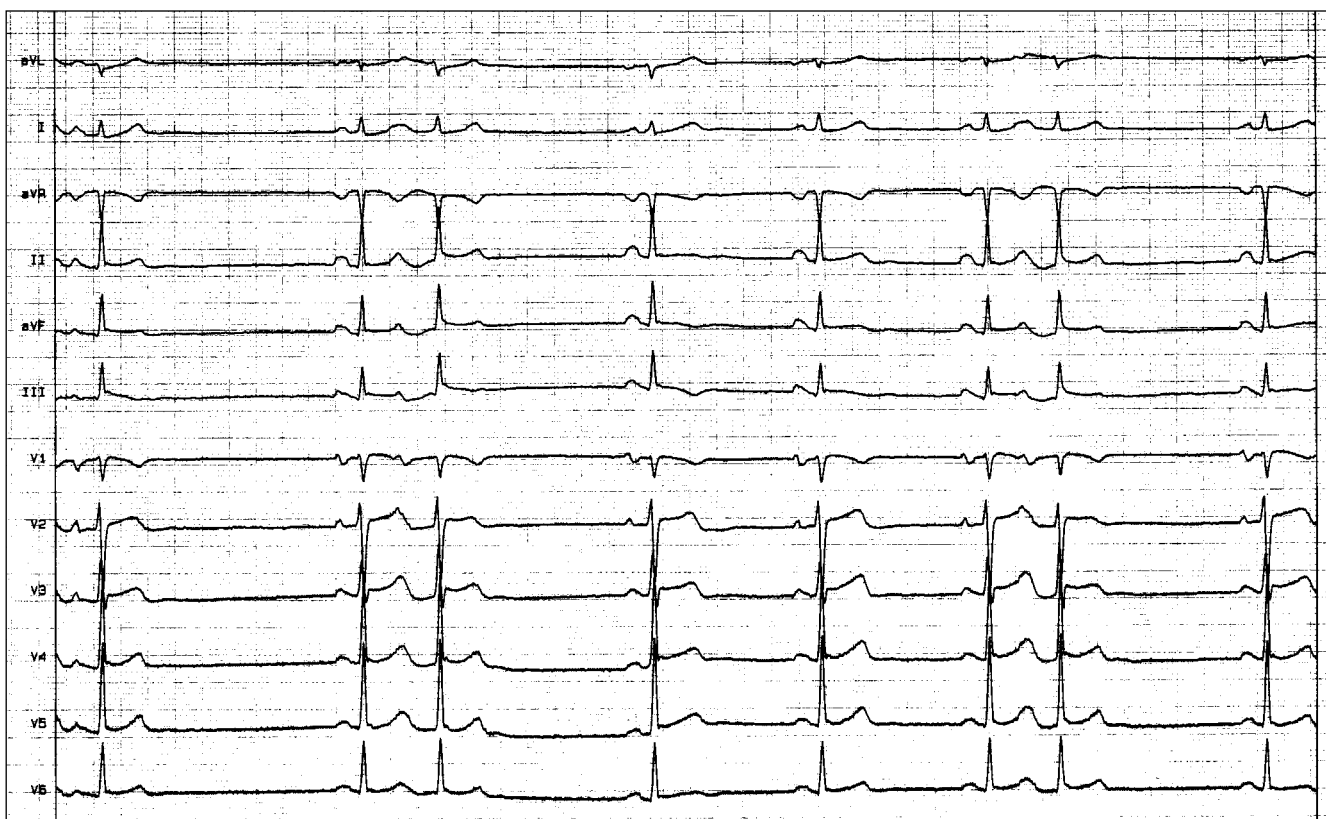
Kunskapen om det paroxysmala förmaksflimmers fokala ursprung har lett till nya frågeställningar att besvara: Hur skall fokus kunna identifieras och lokaliseras under pågående förmaksflimmer utan hjälp av linjär ablationsteknik? Vilka jonströmmar åstadkommer automaticiteten i dessa fokus och hur kan de påverkas farmakologiskt? Accelererar dessa fokus under pågående förmaksflimmer, dvs deltar de i underhållet av rytmrubbningen?

Lokala impulsledningsdefekter.

En ytterligare faktor som, tillsammans med SVES, kan tänkas utgöra underlag för initiering av paroxysmalt förmaksflimmer är förekomsten av lokala impulsledningsdefekter. En återkommande observation är således att tidiga supraventrikulära extrasystolier förtjeds långsammare hos patienter med paroxysmalt förmaksflimmer än hos andra individer [16]. Speciellt tycks detta vara fallet inom förmaksseptum, där också lokala impulsledningsdefekter kunnat observeras under sinusrytm [17]. Det kan således tänkas vara kombinationen av ett autonomt påverkbart fokus och impulsledningsdefekter på en kritisk plats inom förmaksmuskulaturens

Figur 2. Schematisk illustration av fokalt ursprung till paroxysmalt förmaksflimmer i materialet från Bordeaux [13]. Skissen visar det dorsala området av bägge förmaken, förmaksseptum samt venernas mynningar i respektive förmak. Figuren är omarbetad så att förmaksseptums komplexa anatomi illustreras bättre än i originalfiguren.



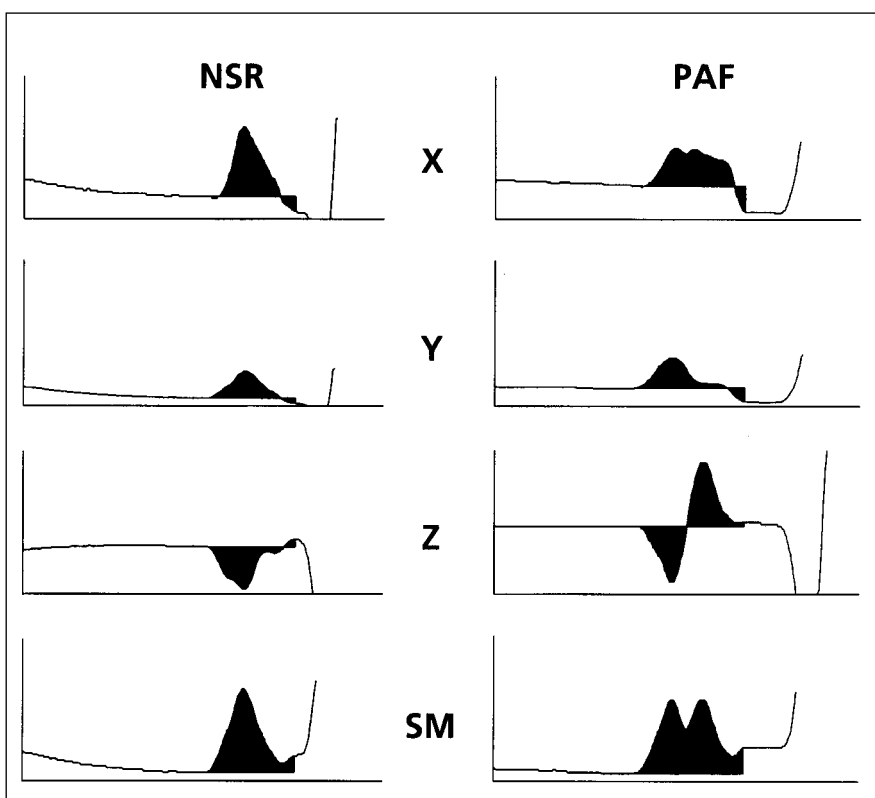


Figur 3. EKG under sinusrytm från en patient med fokalt ursprung till paroxysmalt förmaksflimmer. Lägg märke till att de ektopiska P-vågorna är identiska och mycket snarlika de sinusutlösta P-vågorna men att den exakta morfologin är svårtolkad i och med att de ektopiska P-vågorna är överlagrade på tidigare sinusutlösta slags T-våg. Förmaksflimmrets fokala ursprung kunde lokaliseras till höger övre lungvenmyningen i vänster förmak.

komplexa anatomi som utgör underlaget för paroxysmalt förmaksflimmer.

En hypotes vi arbetat efter är just att defekter i impulsöverledningen posterior mellan höger och vänster förmak kan vara en patoelektrofysiologisk mekanism vid paroxysmalt förmaksflimmer. Normalt aktiveras vänster förmak genom impulsöverledning såväl fram till från höger förmak via Bachmanns bunt som dorsalt genom där belägna myokardfibrer [18]. Hos många patienter med paroxysmalt förmaksflimmer föreligger faktiskt vektorkardiografiska tecken på bristande impulsöverledning dorsalt mellan förmaken [19]. I Figur 4 illustreras hur P-vågsvektorn oftast ser ut i dylika fall jämfört med hos arytmi fria individer.

Observationen att vissa patienter med paroxysmalt förmaksfladder hade en uttalad impulsledningsdefekt mellan de bägge förmaken fick Daubert och



Figur 4. Medelvärdesbildat högupplösnings-EKG (endast P-vågor visas!), avledning X, Y och Z samt spatialvektorn (SM) registrerat under sinusrytm hos en arytmi fri person (NSR) respektive en patient med paroxysmalt förmaksflimmer (PAF). Patienten har en retledningsrubbnings mellan förmaken som visar sig dels som en brett klufen spatialvektor, dels som bifasisk signal i antero-posterior riktning (avledning Z). Denna bild är förenlig med initial impuls-spridning från sinusknutan i anterior riktning inom höger förmak varefter överledning sker via Bachmanns bunt till vänster förmak som därefter huvudsakligen aktiveras framifrån och bakåt.

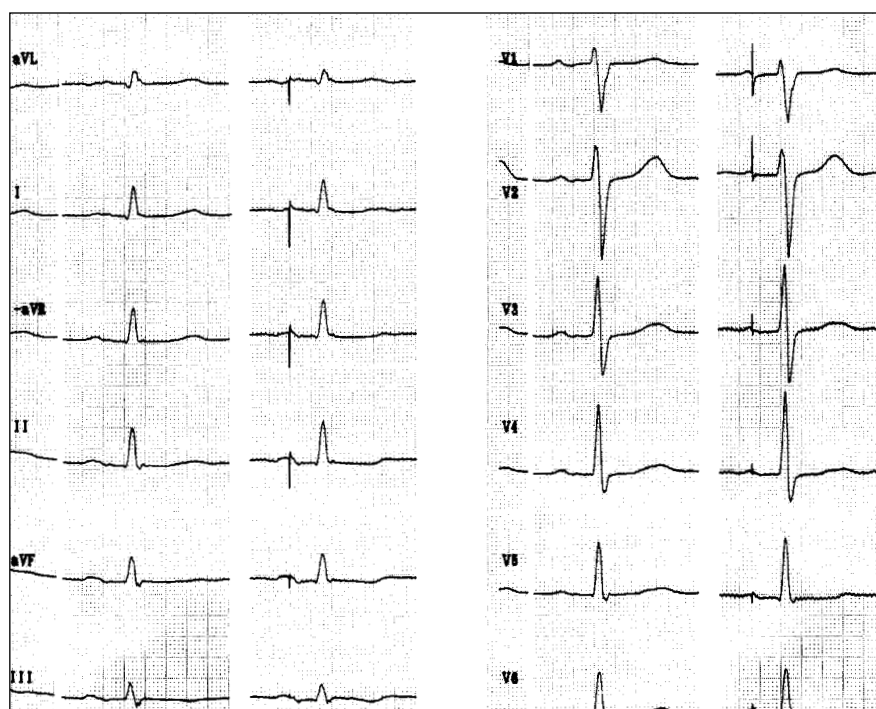
ANNONS

medarbetare att pröva behandling med samtidig pacemakerstimulering av bägge förmaken [20]. Tanken var att man härigenom skulle kunna excitera vävnad på olika ställen i en potentiell återkopplingskrets och härigenom förhindra att en självunderhållande rytmrubbning uppstod. Behandlingsprincipen att försöka synkronisera förmaksexcitationen genom samtidig pacemakerstimulering på flera ställen har denna och andra grupper senare prövat även vid paroxysmalt förmaksflimmer. Den största erfarenheten torde finnas i fråga om stimulering på två ställen inom höger förmak [21]. Patientserien omfattar nu mer än 100 fall av paroxysmalt förmaksflimmer, och man når en betydande förbättring hos många [S Saxena, pers medd, 1998]. Det förtjänar dock understrykas att varken dessa patienter eller de större patientgrupperna från andra centra har fått den exakta platsen för stimulering av höger respektive vänster förmak vald mot bakgrund av var en eventuell impulsledningsdefekt mellan eller inom förmaken är belägen, något som dock går att kartlägga [22]. Figur 5 visar hur förmaksexcitationen förändras med synkroniserande pacemakerstimulering hos en av våra patienter med paroxysmalt förmaksflimmer som framgångsrikt behandlats på detta sätt.

Även flera andra ideologier har legat bakom försök att med pacemaker kunna förhindra paroxysmalt förmaksflimmer. Inget av dem har dock nått samma framgång, möjligen beroende på att de inte riktat sig mot en lika basal patofysiologisk mekanism som samtidig stimulering på flera ställen.

Underhållande mekanismer och deras behandling

Vid etablerat förmaksflimmer föreligger en självunderhållande mekanism: elektriska excitationsvågor cirkulerar inom förmaksmuskulaturen på ett till synes kaotiskt sätt. Principen för denna självunderhållande återkoppling via multipla och varierande elektriska »vågor» definierades på 1950-talet och har under de senaste 15 åren bekräftats vid experimentellt inducerat förmaksflimmer såväl på försöksdjur [23] som på människa [24]. Excitationsfenomenen vid kroniskt förmaksflimmer, undersökt under öppen hjärtkirurgi, är av samma typ men skiljer sig på en viktig punkt från förhållandet vid experimentellt inducerat förmaksflimmer. Vid kroniskt förmaksflimmer syns således ofta också återkommande radiell epikardiell impuls-spridning hos många individer [25]. Vår tolkning är att detta mönster har sitt ursprung i endo-epikardiell återkoppling via de i högerförmaksörat ofta parallellt löpande endokardiellt belägna muskeltrabeklerna, till skillnad från det



Figur 5. EKG från en patient med paroxysmalt förmaksflimmer och uttalad posterior interatrial impulsledningsdefekt (se Figur 4). Under sinusrytm syns en bred P-våg som förkortas genom pacemakerstimulering av vänster förmak, triggad av aktiveringen av höger förmak.

fokala impulsursprunget vid paroxysmalt förmaksflimmer. Orsaken till skillnaden mellan fynden vid kroniskt respektive akut, experimentellt inducerat förmaksflimmer torde vara att finna i den vid kroniskt förmaksflimmer genom olika mekanismer förkortade refraktäriteten – se nedan.

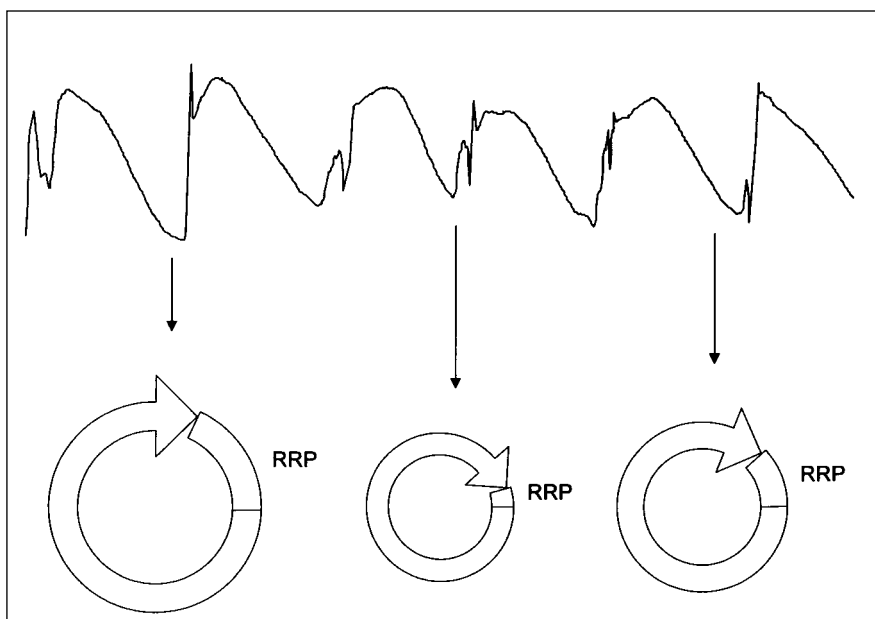
Våglängdsbegreppet. Flimmervågorna fortleds inom förmaken på så sätt att de invaderar excitabel vävnad, dvs vävnad som inte längre är refraktär. Detta illustreras av att den lokala repolarisationen aldrig är helt fullständig innan nästa depolarisation sker. Detta innebär att den teoretiska längden av en återkopplingskrets – flimrets våglängd – kan beräknas som produkten av impulsledningshastigheten och refraktärperioden [26], se Figur 6. Under experimentella förhållanden har man kunnat påvisa att fyra till åtta samtidiga återkopplingskretsar inom förmaken innebär att flimret är självunderhållande, medan det bryts om antalet minskar [27]. Mot denna bakgrund är det lätt att förstå att förstörade förmak och förkortad refraktäritet har samma betydelse för förmaksflimrets självunderhållande mekanism och att behandlingen kan rikta sig mot såväl patofysiologi som anatomi.

Det vore naturligtvis angeläget att kunna mäta eller beräkna flimmervåglängden hos patienter med förmaksflimmer och ställa den i relation till förmakens anatomi. Vi har därför utvecklat en noninvasiv metod (Figur 7) som ger ett mått på förmakens flimmercykellängd [28] och därmed även på förmaksrefraktäriteten [29-31]. Med be-

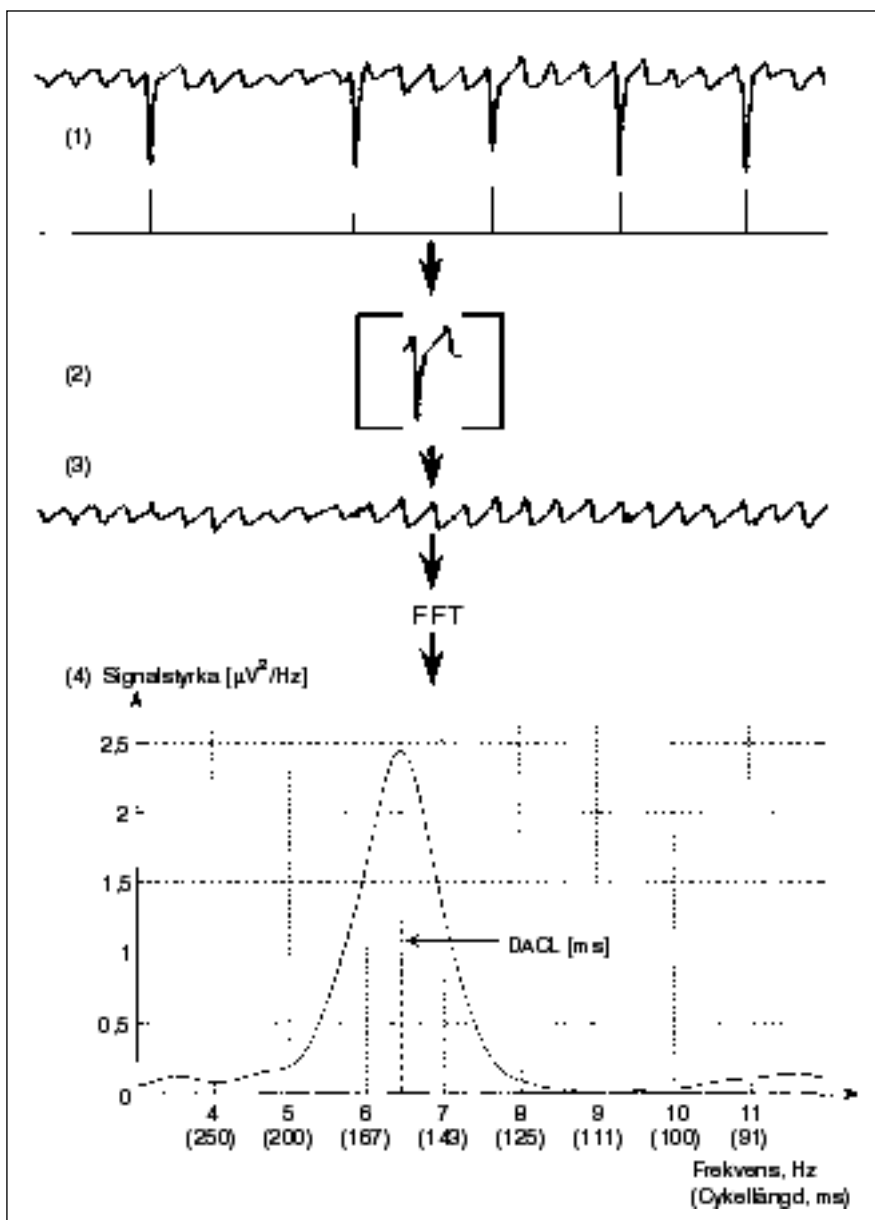
gränsningen att impulsledningshastigheten under förmaksflimmer är ökad, och dessutom säkerligen varierar liksom under sinusrytm [32] på motsvarande sätt som refraktäriteten [33], innebär denna metod ändå ett steg i riktningen att kunna värdera förmaksflimmer elektrofysiologiskt på ett enkelt sätt. Potentiella antiarytmiska åtgärder ökar således det beräknade värdet på förmaksrefraktäritet på förväntat sätt [28, 34] medan potentiella proarytmiska händelser minskar detta värde [35]. Det återstår dock att visa måttets värde som prognostiskt instrument för den enskilde individens med förmaksflimmer.

Det finns två nyare behandlingsformer som på olika sätt riktar sig mot den elektriska återkopplingen vid förmaksflimmer: intern defibrillering respektive begränsning av återkopplingskretsarna med kirurgi eller kateterablationsteknik.

Intern defibrillering. Principen bakom den interna defibrillatorn är samma som vid all form av defibrillering – med en tillräckligt stark elektrisk strömstöt depolariseras alla celler samtidigt, vilket tillåter sinusknutan att återuppta styrningen av hjärtrytmen. Flimrande förmak kan lättast defibrilleras genom att man ger en strömstöt mellan en elektrod i sinus coronarius och en i höger förmak [36], se Figur 8. Med denna elektrodplacering och genom att for-



Figur 6. Teorin bakom våglängdsbegreppet för karaktärisering av återkopplingen vid förmaksflimmer. I registreringen av monofasiska aktionspotentialen från höger förmak under pågående förmaksflimmer syns tydligt att repolarisationen aldrig blir helt komplett vilket innebär att tiden för möjlig excitation varierar och ibland är mycket kort. Mestadels sker excitationen dock inte omedelbart vid början av den relativa refraktärperioden (RRP). Den återkopplade signalens minsta teoretiska våglängd beräknas som produkten av ledningshastigheten och refraktärperioden.



ma defibrilleringspulserna på optimalt sätt kan den för defibrillering nödvändiga energimängden minskas så mycket att patienten i många fall kan acceptera det obehag en defibrillering i vaket tillstånd medför. Dessa obehag liksom de potentiella riskerna om strömstöten inte ges synkront med QRS-komplexet har motiverat att behandlingsmetoden införts i försiktiga steg. Fram till nyligen har således de patienter, vilka fått en intern förmaksdefibrillator inopererad, vid en förmaksflimmerattack fått uppsöka sjukhus där defibrilleringen skett under övervakning [37]. Med ökande erfarenhet av metodens säkerhet och minskande besvär genom ytterligare optimering av defibrilleringstekniken kommer denna behandling dock i allt större utsträckning att kunna utföras utanför sjukhus. Det är dock sannolikt att tekniken inom överskådlig framtid kommer att innebära att patienten deltar i beslutet om huruvida defibrillering skall ske eller ej genom att via en signal bekräfta till den inopererade enheten att han/hon önskar defibrillering.

Det förtjänar understrykas att intern defibrillering även har funnit en annan indikation. Hos patienter där man misslyckas att över huvud taget nå sinusrytm med externt konverteringsförsök kan man i många fall nå detta mål genom defibrillering via tillfälligt inlagda elektrokattetrar. Dessa patienter har fortsättningsvis samma sannolikhet att bibehålla sinusrytm som om defibrilleringen hade skett externt [38].

Minimering av återkopplingssubstrat. Begränsning av förmaksexcitationens återkopplingsmöjligheter kan ske genom att man på något sätt blockerar impulsledningen inom förmaken. Flera kirurgiska tekniker har utvecklats, den

Figur 7. Schematisk beskrivning av FAF-EKG-metoden (FAF = frequency analysis of fibrillation) för värdering av dominerande elektrisk cykellängd under pågående förmaksflimmer. Efter identifiering och subtraktion av QRST-komplex utförs Fourieranalys (FFT= fast Fourier transformation) på förmaksflimmersignalen. Den dominerande flimmercykellängden (DACL) anges i ms och är ett mått på förmaksmuskels refraktäritet.

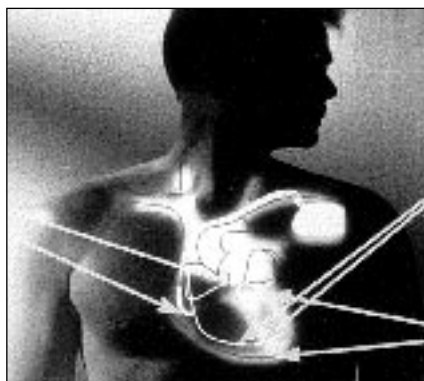
bäst kända och sannolikt mest effektiva är den s k labyrintmetoden (»maze») [14]. Kirurgen skapar genom flera olika snitt i de bågge förmaken en labyrintliknande struktur men resekerar även bågge förmaksörönen och isolerar lungvenerna från förmaksmuskulaturen. Sedan snitten suturerats fungerar de som elektriska impulsblock, vilket medför att makroåterkoppling inte är möjlig. Ingreppet medför även denervering inom förmaksmuskulaturen. Metodens »uppfinnare» har rapporterat goda resultat, men varken morbiditets- eller mortalitetsökning på sikt kan uteslutas [39-41]. Eftersom man starkt förändrar förmakens normala elektriska spridning kommer även deras mekaniska funktion påverkas. Den långsiktiga effekten – över decennier – av att man åstadkommit långa ärrlinjer inom förmaken är också oklara och måste beaktas.

Labyrintoperationen interfererar med den elektriska återkopplingen men har ändå använts hos många patienter med paroxysmalt förmaksflimmer. I ljuset av nyare forskningsrön och med tanke på metodens potentiella komplikationer samt oklara långtidseffekter enligt ovan anser vi emellertid att labyrintmetoden bör begränsas till att utnyttjas på patienter som har den kroniska formen av förmaksflimmer. Frågan är emellertid hur stor vinsten kan bli för en dylik patient om symtom och långsiktig prognos efter denna operationsteknik jämförs med motsvarande efter kateterablation av His' bunt i kombination med pacemakerbehandling.

Labyrintmetoden har även utförts med kateterablationsteknik [15]. Denna är lättare att motivera på patienter med paroxysmalt förmaksflimmer eftersom den kan utföras stegvis, dvs först i höger förmak, därefter om nödvändigt i vänster, vilket ger möjlighet att minimera de eventuella biverkningarna och låta patienten slippa ett hjärtkirurgiskt ingrepp med hjärt-lungmaskin. De linjära ablationsteknikerna utvecklas nu också i flera olika kliniska studier i syfte att identifiera hur man på enklaste sätt kan nå arytmifrihet vid paroxysmalt förmaksflimmer. Det förtjänar poängteras att såväl nyttan som de potentiella komplikationerna med framför allt vänstersidig kateterablation i syfte att åstadkomma linjära impulsblock och arytmifrihet hitintills är otillräckligt kända.

Reversering av remodelering.

Den första viktiga informationen om cellulär patoelektrofysiologisk defekt vid kroniskt förmaksflimmer kom för nästan 30 år sedan [42]. Då observerades att det hos dessa patienter föreligger en accelererad repolarisation i förmaken och att denna hade prognostisk pro-



Figur 8. Skiss över principen för inopererad förmaksdefibrillator. Defibrillatorodosan är placerad under vänster nyckelben. Pilarna från vänster sida av bilden pekar på defibrilleringselektrodena, belägna distalt i sinus coronarius respektive i höger förmak. De övre pilarna på höger sida pekar ut den bipolära högerkammarelektroden, använd för QRS-detektion. Det nedre pilparet på samma sida belyser QRS-synkronisering vid en förmaksdefibrillering. Bilden publicerad med tillstånd från InControl Co, USA.

arytmisk information. Senare dokumenterades hur övergången till sinusrytm inom en halvtimme kunde delvis reversera den snabbt snabba repolarisationen [43], dock utan att nå de repolarisationstider som föreligger hos individer utan föregående förmaksflimmer [44]. Förklaringen till den accelererade förmaksrepolarisationen söktes länge i en defekt kaliumomsättning [45], vilket senare visade sig vara den övertygande mekanismen framför allt hos patienter med förstörade förmak och ökat fyllnadstryck [46].

Nyligen har den accelererade förmaksrepolarisationen vid kroniskt förmaksflimmer fått en tilltalande förklaring även hos patienter utan förmaksförstoring och svikt. Då förmaksflimmer startats förändras således över några veckors tid förmaksmuskulaturens elektrofysiologiska egenskaper successivt i riktning mot den sedan länge kända förkortade refraktäriteten [47]. Förändringen, som benämns remodelering, har fått sin förklaring i en oförmåga att vid snabba återexcitationer åter-samla de fria kalciumjonerna till det sarkoplasmatiska retiklet [48-51].

Det har visat sig i kliniska försök att behandling med kalciumblockerare såväl innan förmaksflimmer induceras [48, 50] som under kroniskt förmaksflimmer [34, 52] medför en förlängning av förmakens refraktäritet i riktning mot det normala. Ett stöd för att detta är en kliniskt användbar effekt får man från en retrospektiv analys av ett större patientmaterial med elregulariserat kroniskt förmaksflimmer [53]. Den enda faktor som med stor säkerhet kunde

knytas till förbättrad sannolikhet att framgångsrikt bibehålla sinusrytm efter regulariseringen var således medicinering med kalciumblockerare före elregulariseringen! I själva verket fördubblades sannolikheten att bibehålla sinusrytm i mer än en månad. Konceptet att förbehandling med kalciumblockerare inför elregularisering av kroniskt förmaksflimmer kan förbättra möjligheten att behålla sinusrytm analyseras för närvarande såväl i en nederländsk studie som i en multicenterstudie utgången ifrån Lund.

Kunskapen om remodeleringen och dess reversibilitet ger också en förklaring till återfallsfrekvensen över tiden hos patienter med långvarigt förmaksflimmer vilka framgångsrikt konverterats till sinusrytm. Under den första månaden efter uppnådd sinusrytm är återfallsfrekvensen således hög för att sedan vara av samma storleksordning vare sig patienten tagit antiarytmiskt läkemedel eller ej [54]. Förhållandet illustreras i Figur 9. Frågan om hur länge en eventuell antiarytmisk behandling skall fortsätta efter uppnådd sinusrytm är dock idag obesvarad med vetenskapliga undersökningar.

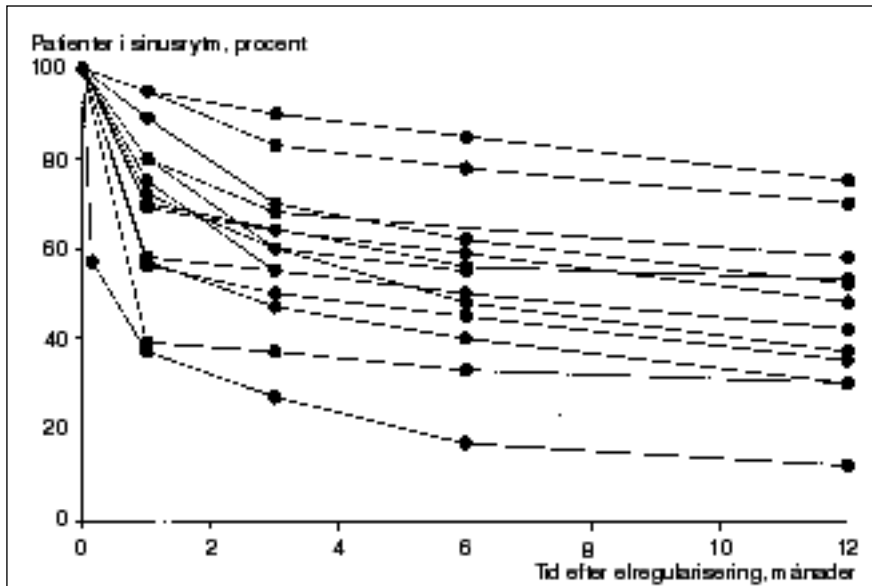
Kroniskt förmaksflimmer är en rytmrubbning med morbiditet och förhöjd mortalitet [55]. En förbättring av möjligheterna att säkerställa resultatet av elregulariseringen enligt ovan kan förväntas ha avsevärda vinster, inte bara i form av minskad sjuklighet och dödlighet utan även genom snabbt minskat behov av förnyade regulariseringar.

Sammanfattande slutsatser

Mot ovanstående bakgrund finns det enligt vår mening anledning att förändra dagens strategier för undersökning och behandling av patienter med olika typer av förmaksflimmer liksom för den fortsatta forskningen inom området.

- För det första är det uppenbart att det redan idag är möjligt att påvisa underliggande patoelektrofysiologiska mekanismer vilka kan bemötas med en riktad behandling – begränsad kateterablation eller förmakssynkronisering – hos många patienter med paroxysmalt förmaksflimmer. Kunskapsutvecklingen kring just paroxysmalt förmaksflimmer är mycket snabb, och man kan förvänta att allt fler patienter kommer att kunna dra nytta av de enklare behandlingsmöjligheterna. Dessa möjligheter innebär enligt vår mening att kirurgisk behandling bör undvikas hos patienter med paroxysmalt förmaksflimmer.

- För det andra finns nu starka bevis att förmaksflimmer omedelbart och under åtminstone någon till några veckor åstadkommer förändringar som leder till att det blir allt svårare att återställa



Figur 9. Sannolikheten att bibehålla sinusrytm efter framgångsrik elregularisering av kroniskt förmaksflimmer enligt ett antal randomiserade studier [54]. Recidivrisken sker huvudsakligen under första månaden och är beroende av vilken antiarytmisk behandling patienten fått. Recidivrisken därefter synes vara oberoende av behandlingen, vilken leder till ett ifrågasättande av hur långvarig denna skall vara.

en permanent sinusrytm. Det kan därför ifrågasättas om inte nydebuterat förmaksflimmer bör betraktas som en rytmrubbning som snarast möjligt skall återföras till sinusrytm. Den inopererade förmaksdefibrillatorn ger sådan möjlighet, men det vore sannolikt mycket värdefullt om dessa patienter betraktades som prioriterade akutfall. Detta skiljer sig markant från dagens rutin och måste naturligtvis prövas i kliniska studier.

• För det tredje måste det ifrågasättas hur lång tid och med vilket eller vilka antiarytmiska läkemedel patienten med sinusrytm efter elektiv regularisering av långvarigt förmaksflimmer skall behandlas. En logisk strategi kan vara att, efter optimal förbehandling, riktad mot den elektriska remodelleringen, under begränsad tid ge en så effektiv antiarytmisk farmakologisk behandling som möjligt för att därefter avsluta behandlingen. Även detta kräver givetvis analys i kliniska interventionsförsök.

Referenser

- Holm M. Chronic atrial fibrillation in man. Activation, organisation and characterisation [dissertation]. Lund: Lunds universitet, 1997.
- Ingemansson MP. Cellular electrophysiological modulation in chronic atrial fibrillation. Studies with magnesium and GIK solution [dissertation]. Lund: Lunds universitet, 1998.

- Coumel P. Autonomic arrhythmogenic factors in paroxysmal atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RWF, eds. Atrial fibrillation – mechanisms and therapeutic strategies. Armonk (NY): Futura Publishing Company, 1994: 171-85.
- Ninomiya I. Direct evidence of nonuniform distribution of vagal effects on dog atria. *Circ Res* 1966; 19: 576-83.
- Haïssaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clémenty J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 743-51.
- Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME et al. The surgical treatment of atrial fibrillation: iii. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569-83.
- Murgatroyd FD, Haines DE, Swartz JF. Catheter ablation as a curative approach to the substrate of atrial fibrillation. In: Murgatroyd FD, Camm AJ, eds. Nonpharmacological management of atrial fibrillation. Armonk (NY): Futura Publishing Company, 1997: 239-55.
- Cosio GF. Intra-atrial conduction and atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RWF, eds. Atrial fibrillation – mechanisms and therapeutic strategies. Armonk (NY): Futura Publishing Company, 1994: 51-65.
- Boineau JP, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Corr PB, Cox JL. Demonstration of a widely distributed atrial pacemaker complex in the human heart. *Circulation* 1988; 77(6): 1221-37.
- Platonov P, Carlson J, Ingemansson MP, Chireikin LV, Olsson SB. Detection of concealed interatrial conduction delay from morphology of the signal-averaged P-wave. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl): 666. (Abstract P3701).
- Daubert C, Gras D, Berder V, Leclercq C, Mabo P. Resynchronisation atriale permanente par la stimulation biatriale synchrone pour le traitement préventif du flutter auriculaire associé à un bloc interauriculaire de haut degré. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87(11 suppl): 1535-46.
- Saksena S, Prakash A, Krol RB, Munsif AN, Giorgberidze I, Mathew P et al. Prevention of atrial fibrillation with single and multisite atrial pacing. In: Murgatroyd FD, Camm AJ, eds. Nonpharmacological management of atrial fibrillation. Armonk

- (NY): Futura Publishing Company, 1997: 239-55.
- Konings K, Kirchhof C, Smeets J, Wellens H, Penn O, Allessie M. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89(4): 1665-80.
- Allessie MA, Rensma PL, Lammers WJ, Kirchhof CJ. The role of refractoriness, conduction velocity, and wavelength in initiation of AF in normal conscious dogs. In: Attuel P, Coumel P, Janse MJ, eds. The atrium in health and disease. Mount Kisco (NY): Futura Publishing Co, 1989: 27-41.
- Holm M, Pehrson S, Ingemansson M, Sörnmo L, Johansson R, Sandhall L et al. Non-invasive assessment of the atrial cycle length during atrial fibrillation in man: introducing, validating and illustrating a new ECG method. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 69-81.
- Wellens HJJ, Lau CP, Lüderitz B, Akhtar M, Waldo AL, Camm AJ et al, for the METRIX Investigators. Atrioverter: An implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1651-6.
- Olsson SB, Broman H, Hellström C, Talwar KK, Volkman R. Adaptation of human atrial repolarization after high rate stimulation. *Cardiovasc Res* 1985; 19(1): 7-14.
- Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, Hordof A, Fenoglio JJ Jr, Malm JR et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983; 52: 188-99.
- 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.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.

En fullständig referenslista kan erhållas från författarna eller från forskarteamets hemsida (<http://www.kard.lu.se>).

Summary

Atrial fibrillation – new knowledge yields new treatment options

S Bertil Olsson, Jonas Carlson, Thomas Fåhræus, Anders Hansson, Eva Hertervig, Max Ingemansson, Ole Kongstad, Carl-Johan Lindholm, Carl Meurling, Pyotr Platonov, Anders Roijer, Shiwen Yuan

Läkartidningen 1999; 96: 3796-3803.

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia prompting treatment. Advances in our knowledge of the pathophysiology of AF provide the basis for new and improved treatment modalities. Thus, focal excitation and localised impulse conduction defects are possible trigger factors which can be counteracted by focal ablation and pacing synchronisation, respectively. Perpetuation of AF, caused by continuous multisite re-entry, is promoted by successive shortening of repolarisation. Internal defibrillation and anatomical limitation of re-entry are treatments that counteract perpetuation of the arrhythmia. Current knowledge of AF and the application of new treatments are discussed by the Lund AF research group.

Correspondence: Professor S Bertil Olsson,