

Aleksandra Cieplucha

**MIKROWOLTOWA NAPRZEMIENNOŚĆ ZAŁAMKA T
U DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z WYBRANYMI WRODZONYMI WADAMI SERCA**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: dr hab. n. med. Olga Trojnarska

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

Poznań 2012

*Podziękowania dla
mojej rodziny i bliskich
za okazane wsparcie*

*Praca dedykowana pamięci
Marka Janowskiego*

SPIS TREŚCI

Spis treści	4
Wykaz skrótów używanych w pracy	6
1. Wstęp	8
1.1. Podstawowa charakterystyka analizowanych zespołów klinicznych	8
1.1.1. Przełożenie wielkich pni tętniczych.....	8
1.1.2. Serce o fizjologii pojedynczej komory.....	9
1.1.3. Zespół Ebsteina.....	10
1.1.4. Skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych.....	10
1.1.5. Zespół Eisenmengera.....	11
1.1.6. Tetralogia Fallota.....	11
1.1.7. Dwuuściowa prawa komora.....	12
1.1.8. Wspólny pień tętniczy.....	12
1.2. Nagły zgon sercowy	13
1.2.1. Nagły zgon sercowy w populacji dorosłych z wrodzoną wadą serca.....	13
1.2.2. Nagły zgon sercowy w ogólnej populacji kardiologicznej.....	14
1.2.3. Wybrane parametry oceny zagrożenia nagłym zgonem sercowym.....	15
1.2.4. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T.....	18
2. Cel pracy	20
3. Materiał i metoda	21
3.1. Materiał	21
3.2. Protokół badania	26
3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe.....	26
3.2.2. Badanie echokardiograficzne.....	26
3.2.3. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T.....	27
3.2.4. Badania laboratoryjne.....	30
3.2.5. Badanie elektrokardiograficzne.....	30
3.2.6. Badanie spiroergometryczne.....	31
3.2.7. Ambulatoryjny 24-godzinny zapis elektrokardiograficzny.....	31
3.3. Obliczenia statystyczne	33
4. Wyniki	35
4.1. Charakterystyka badanych grup	35
4.1.1. Dane demograficzne i kliniczne analizowanej grupy pacjentów i analizowanej grupy kontrolnej.....	37
4.1.2. Parametry elektrokardiograficzne analizowanej grupy pacjentów i analizowanej grupy kontrolnej.....	38
4.1.3. Badanie elektrokardiograficzne metodą Holtera - zmienność rytmu zatokowego analizowanej grupy pacjentów i analizowanej grupy kontrolnej.....	39
4.1.4. Parametry badania spiroergometrycznego i stężenie BNP w surowicy krwi w analizowanej grupie pacjentów i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie pomiędzy obiema grupami.....	40
4.1.5. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T w analizowanej grupie pacjentów i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie pomiędzy obiema grupami.....	42

4.2. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T (MTWA) a komorowe zaburzenia rytmu oraz wybrane potencjalne zjawiska związane z procesem arytmogenezy	43
4.2.1. Rozkład procentowy różnych wad wrodzonych serca wśród pacjentów z dodatnim i nieujemnym wynikiem MTWA.....	43
4.2.2. Rozkład dodatniego i nieujemnego MTWA u pacjentów z poszczególnymi wadami wrodzonymi serca.....	45
4.2.3. Dane demograficzne i kliniczne w analizowanej grupie pacjentów i ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA.....	48
4.2.4. Arytmia komorowa występująca w analizowanej grupie i jej porównanie w zależności od zjawiska MTWA.....	50
4.2.5. Parametry elektrokardiograficzne w analizowanej grupie pacjentów i ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA.....	50
4.2.6. Parametry zmienności rytmu zatokowego w analizowanej grupie pacjentów i ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA...	51
4.2.7. Ocena wydolności wysiłkowej w analizowanej grupie pacjentów i jej porównanie w zależności od zjawiska MTWA.....	52
4.3. Ocena czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowego zjawiska mikrowoltowej naprzemiennosci załamka T	55
5. Dyskusja	58
6. Wnioski	70
7. Streszczenie	71
8. Piśmiennictwo	77

WYKAZ WAŻNIEJSZYCH SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

- AS – zwężenie aortalne (ang. aortic stenosis)
- ASD – ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ang. atrial septal defect)
- BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
- BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. brain natriuretic peptide)
- CAT – wspólny pień tętniczy (ang. common arterial trunk)
- CAVC – wspólny kanał przedsionkowo-komorowy (ang. common atrioventricular canal)
- ccTGA – skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych (ang. congenitally corrected transposition of the great arteries)
- CPET – test spiroergometryczny (ang. cardiopulmonary test)
- DILV – dwunapływowa lewa komora (ang. double-inlet left ventricle)
- DORV – dwuuściowa prawa komora (ang. double-outlet right ventricle)
- Ebstein – zespół Ebsteina
- Eisenmenger – zespół Eisenmengera
- ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)
- FEV1 – nasiloną objętość wydechową pierwszosekundową (ang. forced expiratory volume in one second)
- FFT – szybka transformacja Fouriera (ang. Fast Fourier Transformation)
- FVC – natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
- HR – częstość pracy serca (ang. heart rate)
- HRV – zmienność rytmu zatokowego (ang. heart rate variability)
- LPA – lewa tętnica płucna (ang. left pulmonary artery)
- LVOTO – zwężenie drogi odpływu lewej komory (ang. left ventricle outflow tract obstruction)
- MAPCAs – kolaterale aortalno-płucne (ang. major aortopulmonary collateral arteries)
- MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
- MTWA – mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T (ang. microvolt T wave alternans)
- nsVT – nieutrwalony częstoskurcz komorowy (ang. non-sustained ventricular tachycardia)
- NYHA – klasyfikacja niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA)
- NZS – nagły zgon sercowy
- PAP – ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. pulmonary arterial pressure)
- PDA – przetrwały przewód tętniczy (łac. patent ductus arteriosus)

pNN50 – odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR większych niż 50ms (ang. percentage of differences greater than 50ms between adjacent normal RR intervals)

PS – zwężenie płucne (ang. pulmonary stenosis)

RAP – ciśnienie w prawym przedsionku (ang. right atrial pressure)

rMSSD – pierwiastek kwadratowy ze średniej z sum kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR (ang. root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal RR intervals)

RPA – prawa tętnica płucna (ang. right pulmonary artery)

RQ – równoważnik oddechowy (ang. respiratory quotient)

RR max – maksymalne ciśnienie skurczowe podczas wysiłku

RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure)

SDANN – odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach zapisu całodobowego (ang. standard deviation of the averages of normal RR intervals in all 5-minute segments of the entire recording)

SDNN – odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego (ang. standard deviation of all normal RR intervals)

SDNNI – średnia z odchyleń standardowych odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach (ang. standard deviation of all normal RR intervals index)

SO₂ – saturacja krwi

sVT – utrwalony częstoskurcz komorowy (ang. sustained ventricular tachycardia)

TCPC – całkowite połączenie żylnopłucne (ang. total cavopulmonary connection)

TGA – przełożenie wielkich pni tętniczych (ang. transposition of the great arteries)

ToF – tetralogia Fallota (ang. tetralogy of Fallot)

UVH – serce o fizjologii pojedynczej komory (ang. univentricular heart)

VA – arytmia komorowa (ang. ventricular arrhythmia)

V_{alt} – napięcie alternansu załamka T

VE/VCO₂ slope – wskaźnik wentylacji wysiłkowej

VF – migotanie komór (ang. ventricular fibrillation)

VO₂ - konsumpcja tlenu uzyskana w teście spiroergometrycznym

VPB – przedwczesny skurcz komorowy (ang. ventricular premature beat)

VSD – ubytek przegrody międzykomorowej (ang. ventricular septal defect)

WWS – wrodzona wada serca

1. WSTĘP

Dzięki dynamicznemu rozwojowi kardiologii i kardiochirurgii dziecięcej, współcześnie około 85% dzieci z wadami wrodzonymi serca (WWS) osiąga wiek dojrzały. Większość wykonywanych zabiegów kardiochirurgicznych nie ma jednak charakteru definitywnie leczącego, a jedynie naprawczy, co powoduje obecność pozostałości i następstw wady. Racjonalna opieka nad chorymi po zabiegach wad wrodzonych serca wymaga nie tylko dokładnej znajomości anatomii wady i sposobów wykonania operacji, ale i umiejętności przewidywania ich konsekwencji hemodynamicznych pojawiających się w określonym czasie, z których niewydolność serca i zaburzenia rytmu są najczęstszymi przyczynami złego rokowania (1-6).

1.1. Podstawowa charakterystyka analizowanych zespołów klinicznych.

1.1.1. Przełożenie wielkich pni tętniczych (ang. transposition of the great arteries, TGA).

Istota wady polega na niezgodności komorowo-tętniczej przy zachowanej zgodności przedsionkowo-komorowej, w konsekwencji pień płucny wychodzi z komory lewej, aorta z prawej i oba naczynia są do siebie równoległe. Zazwyczaj wadzie tej towarzyszą dodatkowe anomalie: w 40-45% ubytek przegrody międzykomorowej (ang. ventricular septal defect, VSD), w 25% zwężenie drogi odpływu lewej (płucnej) komory, które mają istotny wpływ na przebieg historii naturalnej choroby. Dziewięćdziesiąt procent pacjentów nieoperowanych ginie w pierwszych miesiącach życia. „Zbalansowanie” przepływu przez VSD i zwężenie płucne (zabezpieczające utlenowanie tkanek a niepowodujące jeszcze nadciśnienia płucnego) umożliwia nielicznym chorym osiągnięcie nawet trzeciej dekady życia. Współcześnie, obarczeni tą wadą dorośli to w znakomitej większości chorzy po zabiegu Senninga lub Mustarda. Koncepcja tych operacji wykonanych w obrębie przedsionków polega na skierowaniu za pomocą wykreowanego tunelu żyłnej krwi systemowej do lewej komory, która staje się komorą płucną, a krwi napływającej z płuc do komory prawej – systemowej. Jeśli, w rzadkich przypadkach, przełożeniu wielkich naczyń towarzyszy zwężenie podpłucne i VSD, wykonywany jest zabieg Rastelliego polegający na implantacji łąty inkorporującej aortę w drogę odpływu lewej komory oraz konduitu

łączącego prawą komorę z pniem płucnym. Po zabiegach Senninga i Mustarda wczesne przeżycie jest znakomite, przeżywalność późna niesie jednak duże ryzyko: 20 lat po zabiegu żyje 76%-80% populacji. Najpoważniejszym problemem jest systematycznie pogarszająca się funkcja anatomicznie prawej komory systemowej. W 5% do 10% przypadków zdarza się zwężenie nowoutworzonych przedsionkowych dróg napływu do komór, dotyczy to zazwyczaj napływu systemowego. Niewielkie przecieki międzyprzedsionkowe obserwowane są u 25% pacjentów. Groźnym, lecz rzadkim następstwem jest rozwijające się nadciśnienie płucne (7-16).

1.1.2. Serce o fizjologii pojedynczej komory (ang. univentricular heart, UVH).

Pojęcie „serca jednokomorowego” obejmuje wady serca, w których do funkcjonalnie pojedynczej komory otwierają się dwie zastawki przedsionkowo-komorowe (dwunapływowa lewa lub prawa komora) lub istniejąca jedynie pojedyncza zastawka (atrezja trójdzielna lub mitralna) lub wspólna zastawka przedsionkowo-komorowa z tylko jedną dobrze rozwiniętą komorą (niezbalansowany wspólny kanał przedsionkowo-komorowy). Wady te stanowią 7%-8% WWS. W praktyce, bez względu na rodzaj połączenia przedsionkowo-komorowego, jedna komora wykazuje cechy znacznego niedorozwoju i korekcja dwukomorowa jest niemożliwa do wykonania. Pośród pacjentów nieoperowanych, u których krążenie płucne wystarczające jest dla zapewnienia utlenowania tkanek, a nie dochodzi do jego nadciśnienia, ani też jawnej niewydolności serca, zaledwie 46% przeżywa 10 lat. Chorzy, którzy mają niskie ciśnienie w krążeniu płucnym mogą być poddani operacji Fontana (6,17-19).

Współczesne techniki operacyjne mają swój początek w 1957 roku, kiedy to William Glenn zastosował połączenie żyły głównej górnej z tętnicą płucną metodą koniec do końca. Zabieg umożliwiał zwiększenie przepływu płucnego, a zwiększając utlenowanie krwi, zmniejszał sinicę. Funkcja tłocząca prawej komory została praktycznie pominięta, stało się to przyczynkiem do rozważań nad kolejną formą leczenia ludzi z pojedynczą komorą: w 1968r. Fontan i Baudet dokonali operacji polegającej na wykorzystaniu „klasycznego” zabiegu Glenna, zamknięciu ASD i połączenia prawego przedsionka z lewą tętnicą płucną za pomocą konduitu z zastawką. Od tego czasu zabieg ten był wielokrotnie modyfikowany - De Leval opisał metodę całkowitego połączenia żylnopłucnego (ang. total cavopulmonary connection - TCPC), polegającą na połączeniu prawej tętnicy płucnej

bezpośrednio z żyłą główną górną oraz za pomocą wewnątrzprzedsionkowego tunelu z żyłą główną dolną. Od końca lat osiemdziesiątych wykonuje się fenestrację na poziomie przedsionka, co zapewniać ma poprawę rzutu pacjentom wysokiego ryzyka. Modyfikacja operacji Fontana według Marcellotiego obejmuje wytworzenie połączenia między żyłami systemowymi a tętnicami płucnymi za pomocą zewnątrzprzedsionkowego konduitu, lecz zabieg ten jest ostatnio rzadziej stosowany. Średnia przeżycia po zabiegu Fontana wynosi 96% po 5 latach, 81% po 10 latach i 76% po 15 latach. Zabieg metodą Fontana w jego różnych modyfikacjach oceniony został jako jedno z najważniejszych wydarzeń w kardiologii ostatnich lat, jest to jednak postępowanie jedynie paliatywne i niesie ze sobą ryzyko wielu złożonych powikłań określonych mianem „failing Fontan”, którego omówienie wychodzi poza zakres tego opracowania. Ostatecznym leczeniem tego stanu jest jedynie transplantacja serca (20-28).

1.1.3. Zespół Ebsteina.

Bardzo rzadka anomalia stanowiąca 0,5% wszystkich WWS, której istota polega na znacznym dokoniuszkowym przemieszczeniu płatków: przegrodowego i tylnego zastawki trójdzielnnej. W efekcie istotnemu zmniejszeniu ulega jama prawej komory, a przedsionek powiększony jest o tzw. zatralizowaną jej część. Większość pacjentów ginie w okresie wczesnodziecięcym. Zaledwie 5% populacji osiąga 50. rok życia, a średnie przeżycie wynosi 20 lat. Chorzy, u których nawet zaawansowana forma wady rozpoznana jest w wieku dojrzałym, rokują istotnie lepiej (29-33).

1.1.4. Skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych (ang. congenitally corrected transposition of the great arteries, ccTGA).

Anomalia anatomiczna stanowiąca 0,5%-1% WWS. Jej istotą jest niezgodność przedsionkowo-komorowa i komorowo-tętnicza oraz równoległe ułożenie wielkich naczyń. U większości stwierdzane są anomalie dodatkowe: VSD (60%-80%), stenoza płucna (30%-50%), często zastawka trójdzielnna przemieszczona bywa dokoniuszkowo („Ebstein-like”). Nieprawidłowe jest położenie i przebieg naczyń wieńcowych, tętnica lewa z jej odgałęzieniami odchodzi z prawej zatoki Valsalvy i zaopatruje komorę podpłucną (anatomicznie lewą). Prawa komora systemowa jest zaopatrywana przez

pojedynczą prawą tętnicę wieńcową, co powoduje nieadekwatne do potrzeb ukrwienie miokardium. Chorzy długo pozostają asymptotyczni, pojawiające się dolegliwości związane są z obecnością wad dodatkowych, niewydolnością morfologicznie prawej komory systemowej, arytmia oraz wynikającymi z anomalii anatomicznych węzła przedsionkowo-komorowego i włókien przewodzących - zaburzeń bodźcotwórczości i przewodnictwa i (34-38).

1.1.5. Zespół Eisenmengera.

Według definicji wprowadzonej przez Paula Wooda w 1958 roku jest to wrodzona nierestrykcyjna komunikacja pomiędzy krążeniem systemowym i płucnym na jakimkolwiek poziomie jam serca lub wielkich naczyń, którego konsekwencją jest nadciśnienie płucne powodujące dwukierunkowy lub prawo-lewy przeciek i w rezultacie centralną sinicę. Współcześnie ten zespół kliniczny stanowi 6%-7% WWS. U jego podłoża leżą w większości wady proste, pośród których częstość tego powikłania systematycznie maleje, jak i wady złożone, wśród których z kolei, ze względu na możliwość wykonywania operacji niecałkowicie leczących, lecz przedłużających życie pacjenta, stopniowo wzrasta. Objawy kliniczne pacjentów z zespołem Eisenmengera wynikają z podstawowych, charakterystycznych dla tych pacjentów patologii: dwukierunkowego lub prawo – lewego przecieku wewnątrzsercowego, nadciśnienia płucnego, sinicy centralnej ($SO_2 < 90\%$) oraz pobudzanej hipoksemią nadprodukcji erytropoetyny i wtórnego wzrostu hematokrytu. Większość pacjentów z zespołem Eisenmengera dożywa wieku dojrzałego. Powikłania pojawiają się zazwyczaj w trzeciej dekadzie życia. Przewlekła desaturacja prowadzi do objawów wzmożonej lepkości krwi, zaburzeń zatorowo-zakrzepowych i względnej anemii. Zwiększony obrót hemu daje w efekcie kamice żółciową i hiperurykemię. Wzmożone ciśnienie płucne i przeciek wewnątrzsercowy - obciążenie ciśnieniowe i objętościowe komór (zwłaszcza prawej), ich zwłóknienie i niewydolność (6,39-43).

1.1.6. Tetralogia Fallota.

Najczęstsza, bo sięgająca 10%, sinicza WWS. Przyczyną tej anomalii anatomicznej jest nieprawidłowe skręcenie cewy sercowej, powodujące w efekcie zazwyczaj istotny ubytek międzykomorowy typu „malalignment” usytuowany pod aortą, zwężenie w drodze odpływu

prawej komory i jej przerost. Dzieci z tą wadą są skutecznie operowane już od ponad pół wieku, niewielu jest więc pacjentów z natywną jej postacią. Wiek dojrzały osiągają jedynie ci z niewielkim stopniem zaawansowania anomalii. U większości z nich obserwowana jest centralna sinica, niewydolność serca i arytmia, zazwyczaj pochodzenia komorowego (44,45).

1.1.7. Dwuuściowa prawa komora (ang. double-outlet right ventricle, DORV).

Złożona sinicza WWS, w której co najmniej 50% pierścienia każdego z wielkich naczyń uchodzi z prawej komory. Na końcowy efekt hemodynamiczny wpływa obecność anomalii dodatkowych. Usytuowanie przecieku międzykomorowego w stosunku do aorty i pnia płucnego, ich lokalizacja, jak i budowa zastawek przedsionkowo-komorowych powodują, iż mamy szerokie spektrum wad - od zbliżonej hemodynamicznie do tetralogii Fallota, po przypominającą przełożenie wielkich naczyń. Co oczywiste, ich leczenie operacyjne, jak i późniejszy przebieg choroby wynikają z pierwotnej anatomii. Pacjenci nieoperowani mogą osiągnąć wiek dojrzały, przy tzw. „zbalansowanej fizjologii” VSD i przepływu płucnego. Mogą być poddani „dwukomorowemu” zabiegowi operacyjnemu, pod warunkiem, że nie doszło do nieodwracalnego nadciśnienia płucnego i funkcję obu komór ocenia się jako dobrą. Czasami konieczne jest wykonanie zabiegu typowego dla serca o fizjologii pojedynczej komory. Najczęstszymi powikłaniami są: niewydolność serca oraz arytmia komorowa związana z postępującym upośledzeniem czynności komór oraz bliznami po wentrikulotomii, jak i arytmia nadkomorowa - wynikająca z rozciągnięcia jam przedsionków (2,6,28).

1.1.8. Wspólny pień tętniczy (ang. common arterial trunk, CAT).

Wada sinicza stanowiąca 1%-3,4% WWS. Jest jedną z trudniejszych do leczenia operacyjnego, co wynika ze złożoności ukrwienia płuc przez powstające kolaterale systemowo-płucne (ang. major aortopulmonary collateral arteries, MAPCAs). Pacjenci nieoperowani z umiarkowanym, „zbalansowanym” krążeniem płucnym lub poddani jedynie paliacji mogą dożyć trzeciej, czwartej dekady życia, lecz zazwyczaj połowa z nich umiera przed ukończeniem pierwszego roku życia, a 92% nie dożywa swoich 10 urodzin. Leczenie operacyjne jest kilkietapowe: ostatecznie dąży się do korekcji wady z zachowaniem anatomii i funkcji obu komór, zamknięciem VSD, rekonstrukcją

połączenia prawej komory z tętnicą płucną i zminimalizowaniem odaortalnego krążenia obocznego (unifokalizacja). Współcześnie istnieją możliwości jednoczasowego wykonania tego zabiegu. Przeżycie pięcioletnie po korekcji sięga 92%, 10 lat przeżywa 86%, a 20 lat - 75% operowanych. Podobnie jak w większości omawianych już wad przyczyną śmierci bywa najczęściej niewydolność serca i arytmia (3,28,46,47).

1.2. Nagły zgon sercowy.

1.2.1. Nagły zgon sercowy w populacji dorosłych z wrodzoną wadą serca.

Kilkudziesięcioletnie obserwacje wykazują, iż pomimo relatywnie młodego wieku odsetek zgonów w populacji dorosłych z WWS jest wysoki. Spośród 6933 pacjentów z rejestru holenderskiego CONCOR poddanych obserwacji latach 2001-2009, zmarło 2,8% z nich (4). Badacze z Toronto donoszą o 8% zgonów spośród 2609 chorych leczonych przez 15 lat (48). Silka i wsp. (49) odnotowali 115 zgonów w populacji liczącej 3589 pacjentów, co stanowi nieco ponad 3% grupy obserwowanej w ciągu 25 lat. Pośród 1303 chorych obserwowanych przez nas, przez 10 lat zmarło 2,2% z nich (50). Analiza danych dotyczących śmiertelności tej populacji jest jednak trudna, gdyż część chorych umiera poza szpitalem; z danych przedstawionych przez Oechslina i wsp. (48) wynika, iż jedynie w 39% przypadkach wykonano badanie autopsyjne, a i tę wartość należy uznać za względnie wysoką. Wiadomo jest jednak, że większość z nich ginie z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,48). Co oczywiste, największą śmiertelnością charakteryzują się pacjenci obarczeni złożonymi wadami serca, jak atrezja trójdzielna, DORV, ccTGA, TGA, zespół Ebsteina (4,48-51). U 26%-29% podstawową przyczyną jest niewydolność serca (4,48,49,51). Najdramatyczniejszym zdarzeniem jest jednak nagły zgon sercowy (NZS), stanowiący, jak donoszą cytowani autorzy, od 19% do 30% wszystkich zgonów, występujący w średnim wieku 37-38 lat.

Według Goldbergera (52) nagłym zgonem sercowym określamy śmierć spowodowaną jakąkolwiek chorobą serca, która zdarzyła się w szpitalu, na oddziale ratunkowym lub w drodze do szpitala, i nastąpiła w ciągu najwyżej jednej godziny od pojawienia się objawów. Jest nim również niespodziewana śmierć bez świadków, jeśli nie

znaleziono innej specyficznej pozasercowej przyczyny zgonu. NZS następuje w efekcie migotania/trzepotania komór, asystolii lub rzadziej, innych przyczyn pozaarytmicznych.

W mechanizmie nagłego zgonu giną najczęściej pacjenci po operacji ToF, chorzy ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory oraz będący przedmiotem mojej pracy chorzy z TGA, ccTGA, DORV, z sercem o fizjologii pojedynczej komory zazwyczaj na tle atrezji trójdzielnej, zespołem Eisenmengera oraz zespołem Ebsteina, stanowiąc, w zależności od analizowanej grupy od 15% do 30% śmiertelności w poszczególnych wadach (3,4,48,49,53). Cytowani już Silka i wsp. (49) są zdania, iż NZS u dorosłych z WWS występuje 25-100 razy częściej niż w ogólnej populacji. Chorzy ginący nagłą śmiercią są średnio 10 lat młodszy od tych, u których przyczyną zgonu jest niewydolność serca (54). Jeśli dodatkowo wziąć pod uwagę, iż przed 35. rokiem życia częstość nagłych zgonów sercowych w tzw. ogólnej populacji jest stukrotnie mniejsza niż w późniejszym okresie życia pacjenta, analizowana przez nas młoda populacja wymaga szczególnego wysiłku diagnostycznego i terapeutycznego (55). Konieczne jest opracowanie wskazań do implantacji kardiowertera-defibrylatora (ang. implantable cardioverter-defibrillator, ICD) w ramach prewencji pierwotnej NZS w mechanizmie arytmii komorowej - zabiegu, którego znaczenie w ratowaniu życia jest znakomicie udokumentowane w ogólnej populacji kardiologicznej (56,57). Intensywnie poszukiwane są więc czynniki ryzyka nagłego zgonu sercowego wśród chorych z WWS, co w tej niejednorodnej populacji nie stanowi łatwego zadania.

1.2.2. Nagły zgon sercowy w ogólnej populacji kardiologicznej.

Dostępne współcześnie dane sugerują, iż w 75%-80% przyczyną NZS w ogólnej populacji kardiologicznej jest migotanie komór (ang. ventricular fibrillation, VF), za pozostałe odpowiadać ma bradyarytmia (51,55). W wykonanych 157 badaniach holterowskich pacjentów z nagłym zatrzymaniem krążenia Bayes de Luna i wsp. (58) stwierdzili arytmie komorową w 83% przypadków, a bradyarytmie u 16% z nich. Precyzyjne określenie pierwotnej przyczyny bywa jednak często niemożliwe, nie można bowiem wykluczyć sytuacji, w której złośliwa arytmia komorowa ustępuje miejsca asystolii; wiadomo jest jednocześnie, iż początkowe zatrzymanie akcji serca może przerodzić się w migotanie komór. Tak więc pierwotny mechanizm NZS nie jest do końca jasny i może być wieloczynnikowy, na co wpływ ma również patofizjologia będącego

u podłoża schorzenia strukturalnego serca. Znaczący temat są jednak zgodni, iż podstawową przyczyną nagłego zgonu sercowego jest złośliwa arytmia komorowa, co powoduje poszukiwanie czynników mogących współuczestniczyć w jej generowaniu. Z procesem tym związane są zmiany napięcia układu autonomicznego, zaburzenia metaboliczne i elektrolitowe, niedokrwienie miokardium, istotne zmiany hemodynamiki serca pod postacią przeciążenia objętościowego lub ciśnieniowego, zaburzenia transportu jonów przez błonę komórkową miokardium czy też proarytmiczne działanie leków. W wyniku niedokrwienia, działania toksyn czy czynników infekcyjnych lub wspomnianych istotnych zmian hemodynamicznych następuje śmierć komórek mięśnia sercowego, a w konsekwencji włóknienie, zmiany geometrii komory i remodeling elektryczny miokardium, będący substratem komorowych zaburzeń rytmu.

1.2.3. Wybrane parametry oceny zagrożenia nagłym zgonem sercowym.

Nieinwazyjne metody oceny ryzyka wystąpienia złośliwej arytmii komorowej bazują na poszukiwaniu czynników o prawdopodobnym lub uznanym znaczeniu w przedstawionym wyżej łańcuchu patofizjologicznym (52,55,59). W mojej pracy postanowiłam oprzeć się na analizie wybranych spośród nich:

- *Szerokość zespołu QRS* w sposób prosty określa czas trwania pobudzenia elektrycznego w komorach, odzwierciedlając obecność ewentualnego opóźnienia wewnątrz- lub międzykomorowego. Wydłużenie QRS powyżej 120 ms (którą to wartość traktuje się jako prawidłową) w populacji chorych z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną świadczy o złym rokowaniu, co może być efektem bardziej zaawansowanej choroby serca i jednocześnie stanowić wskaźnik zagrożenia zgonem w efekcie dyssynchronii rozprzestrzeniania się impulsu elektrycznego. Wolne przewodzenie z towarzyszącą zwiększoną dyspersją repolaryzacji sprzyja bowiem wystąpieniu groźnej arytmii komorowej (52,60). Teoretyczne przesłanki znalazły swoje odzwierciedlenie w badaniach retrospektywnych i obserwacjach (52), nie zostały jednak potwierdzone przez wielkie randomizowane badania prospektywne (MADIT II) (56).

- *Heterogeniczność depolaryzacji-repolaryzacji komorowej* – długość odstępu QT wynika z sumarycznego czasu trwania depolaryzacji i repolaryzacji w obrębie komór. Ulega on skróceniu przy wzroście częstości serca, stąd przyjęto zasadę określania czasu

trwania odstępu QT skorygowanego względem częstości pracy serca (ang. corrected QT – QTc), najczęściej wg wzoru Bazetta (omówienie w dalszej części pracy). Prawidłowe wartości QTc u mężczyzn są nieznacznie niższe niż u kobiet. Odstęp QT różni się w zależności od wybranego odprowadzenia EKG, wpływ na jego wartość ma także wydłużenie czasu trwania zespołu QRS. U chorych z niewydolnością serca obserwowano większy stopień ryzyka zgonu u chorych z wydłużonym odstępem QT (61). Zmienność oceny tego parametru przez tego samego, jak i różnych obserwatorów zmniejsza niestety jego powtarzalność, stąd wnioski z obserwacji związane z odcinkiem QT bywają niejednoznaczne. Podobnie rzecz ma się z dyspersją QT (QTd) związaną z dyspersją okresu repolaryzacji. Dla oceny repolaryzacji stosuje się również analizę czasu odcinka JT wg podobnych zasad (62,63).

- Ilościową metodą *oceny stanu równowagi pomiędzy układem współczulnym a przywspółczulnym* jest analiza czasowa zmienności rytmu zatokowego (ang. heart rate variability, HRV), która odzwierciedla oddziaływanie omawianych mechanizmów na pracę węzła zatokowo-przedsionkowego. Parametry te uzyskuje się analizując zmienność odstępów między kolejnymi pobudzeniami zatokowymi N-N (ang. normal-to-normal) w 24-godzinnym zapisie ekg metodą Holtera. Szczegółowa ich charakterystyka zamieszczona jest w rozdziale dotyczącym metody. Wspomnieć jednak należy, iż parametry krótkoterminowej zmienności (rMSSD, pNN50) zależą wprost proporcjonalnie od napięcia nerwu błędnego, podczas gdy SDNN i SDANN ulegają zmniejszeniu przede wszystkim w przypadku wzmożonej aktywności adrenergicznej. Zachwianie równowagi istniejącej między układem współczulnym i przywspółczulnym, wiodące do przewagi stymulacji adrenergicznej może prowadzić do zmiany właściwości elektrofizjologicznych (czasu trwania i szybkości narastania) potencjału czynnościowego miocytów, a w konsekwencji do powstania komorowych zaburzeń rytmu. Na interpretację wyników analizy HRV wpływ ma podstawowa czynność serca, zazwyczaj zwiększona w jego niewydolności. Opublikowano prace dowodzące negatywnego znaczenia rokowniczego HRV na śmiertelność ogólną (52,55,64), nie ma jednak dotyczących tego problemu analiz prospektywnych.

- Narzędziem stosowanym w diagnostyce groźnych komorowych zaburzeń rytmu jest *całodobowe badanie ekg metodą Holtera*. Może ono ujawnić obecność utrwalonego częstoskurczu komorowego (ang. sustained ventricular tachycardia, sVT), który bywa bezpośrednią przyczyną NZS (55). Ponadto istnieją prace dowodzące, iż u pacjentów

z chorobą niedokrwienną serca obecność licznej ekstrasystolii komorowej (ang. ventricular premature beats, VPB) przekraczającej 10/godz lub nieutrwalonego częstoskurczu komorowego (ang. non-sustained ventricular tachycardia, nsVT) również zwiększa zagrożenie zgonem sercowym (52,65). W badaniu GISSI-2 wykazano, iż u chorych po zawale serca z liczną ekstrasystolią komorową ($VPB \geq 10/h$) i nsVT ryzyko sięga 5,5%, podczas gdy u tych z mniej zaawansowaną arytmia nie przekracza ono 2% (66). Zależność ta jest słabiej udowodniona w populacji z kardiomiopatią nie-niedokrwienną. Biorąc pod uwagę większość dostępnych badań, obecność $VPB \geq 10/h$ i nsVT w badaniu holterowskim wskazuje na ryzyko zgonu sercowego oraz zgonu nagłego z czułością 31%-71% zarówno wśród pacjentów z kardiomiopatią na tle niedokrwiennym, jak i nie-niedokrwiennym (52,66,67). Amerykańskie wytyczne zalecają rozważenie tej metody diagnostycznej w ocenie ryzyka zgonu wśród chorych ze strukturalnie uszkodzonym sercem (klasa rekomendacji IIb), jednak wyniki dużych prospektywnych badań pozostają niespójne (52,57,65-67).

- Wielkie badania oceniające skuteczność terapii u pacjentów z *upośledzeniem wydolności serca* oparte są na ocenie frakcji wyrzutowej lewej komory (56,57). Udowodniono bowiem, iż parametr ten jest czynnikiem ryzyka NZS (55-57). W moim badaniu u dużej części chorych funkcję komory systemowej pełni komora anatomicznie prawa lub tzw. funkcjonalnie pojedyncza komora. Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca nie jest więc zasadna, a czasami niemożliwa (51,91). Ze względów metodologicznych, małej dokładności i powtarzalności w badaniu echokardiograficznym, odstąpiono również od oceny frakcji wyrzutowej komory prawej. Wiadomo jednak, że na samo zjawisko niewydolności serca składa się wiele czynników potencjalnie sprzyjających arytmii komorowej, jak wzrost katecholaminemii, reninemii, hyponatremia, stężenie hormonów natriuretycznych, czy będące efektem stosowania leków diuretycznych zaburzenia elektrolitowe (52,68-70). Subiektywną, lecz najbardziej rozpowszechnioną skalą oceny wydolności wysiłkowej jest klasyfikacja wg New York Heart Association (NYHA) (56,57,68). Obiektywną kwantyfikację zapewnia jednak badanie spiroergometryczne, które ma również udowodnione znaczenie w ocenie ryzyka NZS (69-73). Coraz bardziej rozpowszechniona jest ocena stężenia mózgowego hormonu natriuretycznego w surowicy krwi (ang. brain natriuretic peptide, BNP). Jest on wskaźnikiem stopnia zaawansowania niewydolności lewokomorowej (68,70,73), prawokomorowej (74,75) jak i jednym z czynników ryzyka nagłego zgonu (76).

1.2.4. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T (ang. microvolt T-wave alternans, MTWA).

Niestabilność elektryczna miokardium manifestuje się zmiennością kształtu i amplitudy załamka T, odpowiadającego w zapisie elektrokardiograficznym okresowi repolaryzacji mięśnia sercowego (77). Jest to zjawisko, które od wielu lat wzbudza zainteresowanie badaczy, dopiero jednak koniec XX wieku przyniósł technologiczne rozwiązania umożliwiające zastosowanie komputerowej analizy widmowej w ocenie elektrokardiogramu, dzięki czemu zaobserwowano i opisano mikrowoltową naprzemiennosc załamka T (ang. microvolt T wave alternans - MTWA) (78). W 1994r. Rosenbaum i wsp. (79) po raz pierwszy udowodnili związek MTWA z elektryczną niestabilnością mięśnia sercowego, której efektem jest zwiększona podatność na wystąpienie komorowych zaburzeń rytmu – wykazano bowiem, iż obecność MTWA była niezależnym czynnikiem predykcyjnym wyzwolenia arytmii pod postacią sVT lub VF podczas badania elektrofizjologicznego. Mechanizm bezpośrednio łączący owe zjawiska jest do tej pory przedmiotem badań, najprawdopodobniej jednak MTWA obecne w zapisie elektrokardiograficznym odzwierciedla zaburzenia w zakresie repolaryzacji błony komórkowej na poziomie komórki mięśnia sercowego i pojawia się wtedy, gdy częstość pracy serca (ang. heart rate – HR) przekracza poziom umożliwiający miocytom prawidłowy wewnątrzkomórkowy obrót jonami wapnia (80-83). Zaburzenia gospodarki jonowej w sarkolemnie wpływają na właściwości elektryczne kolejnych potencjałów czynnościowych kardiomiocyta, prowadząc do czasowej zmienności repolaryzacji w obrębie pojedynczej komórki (80,82). Skłonność do arytmogenezy ulega dodatkowemu wzmocnieniu, jeśli nałoży się na nią także przestrzenna (tj. w obrębie sąsiadujących kardiomiocytów) niejednorodność procesu repolaryzacji (80,81). MTWA jest więc zjawiskiem zależnym od częstości pracy serca, a w uszkodzonym miokardium omówione nieprawidłowości mogą być obecne przy dużo niższych wartościach częstości pracy serca niż w populacji zdrowych. Dlatego też jedynie MTWA pojawiające się poniżej HR=110/min uważane jest za czynnik niosący ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu (80).

Z uwagi na konieczność uzyskania założonej częstości pracy serca wraz z regularnymi odstępami R-R, znacząca część rezultatów badania jest niemożliwa do

interpretacji (nieokreślona) z powodu niemożności osiągnięcia planowanego HR, obecności migotania przedsionków lub częstych dodatkowych pobudzeń ektopowych. Powtarzalność wyników MTWA pozostaje na umiarkowanym poziomie – ich zgodność w kolejnych badaniach wynosi 65%-75%, jednak po wykluczeniu wyników nieokreślonych, odsetek powtarzalności wzrasta do 80%-90% (52,84).

Powszechnie przyjętą metodą mikroskopowej oceny załamka T jest analiza spektralna kolejnych pobudzeń uzyskana za pomocą algorytmu szybkiej transformacji Fouriera (ang. Fast Fourier Transformation - FFT) opracowana w Massachusetts Institute of Technology (77). W 2002r. Bloomfield i wsp. (85) opracowali jednolity protokół badania MTWA za pomocą systemu Cambridge Heart, Bedford, MA, według którego aktualnie prowadzona jest większość projektów badawczych. Na ich podstawie określono istotne znaczenie MTWA w stratyfikacji ryzyka NZS (86-90). Połączona amerykańsko-europejska grupa ekspertów rekomenduje to badanie jako użyteczne narzędzie w ocenie owego ryzyka w celu uściślenia wskazań do pierwotnej implantacji ICD (klasa rekomendacji IIa) (55). Większość prac oceniających MTWA dotyczy pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną i nie-niedokrwienną oraz cechami zaawansowanej niewydolności serca, tj. pacjentów o wysokim ryzyku zgonu (86-90).

Częstość dramatycznych incydentów NZS u młodych pacjentów z WWS oraz sięgający 25% odsetek adekwatnych wyładowań ICD implantowanego w tej populacji w prewencji pierwotnej, porównywalny do obserwowanego w badaniu MADIT II (24%), dodatkowo uzasadnia podjęcie próby określenia miejsca MTWA w procesie kwalifikacji do prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego w tej populacji (56,91). Dotychczas bowiem, poza dwiema analizami dotyczącymi jedynie populacji dziecięcej, nie opublikowano prac dotyczących zjawiska spektralnego MTWA u dorosłych pacjentów z wrodzonymi anomaliami serca (92,93).

2. CEL PRACY

Celem pracy jest określenie częstości występowania spektralnego MTWA u dorosłych pacjentów z wybranymi wadami wrodzonymi serca charakteryzującymi się patologią w zakresie komory prawej lub sercem o fizjologii pojedynczej komory; ocena współistnienia MTWA ze złośliwą i potencjalnie złośliwą arytmia komorową, jak również z innymi zjawiskami demograficznymi i klinicznymi, które są prawdopodobnymi czynnikami ryzyka wystąpienia złośliwej arytmii komorowej i nagłego zgonu sercowego w badanej populacji.

3. MATERIAŁ I METODA

3.1. Materiał.

Grupę badaną stanowiło 102 pacjentów (47 mężczyzn) w wieku 18-75 lat (śr. 34,2±13,6lat), spośród których 46 (45,1%) było zoperowanych w wieku 0,5-32 lat (śr. 6,2±6,3lat), pozostających pod opieką Poradni Wad Wrodzonych Serca u Dorosłych przy I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Do badania włączono chorych z rozpoznaniem wrodzonej wady serca (WWS) charakteryzującej się patologią w zakresie prawej komory lub sercem o fizjologii pojedynczej komory. Na podstawie badania echokardiograficznego, którego sposób wykonania przedstawiono poniżej, określono rodzaj wady wrodzonej serca. Korzystając z danych z wywiadu oraz dostępnych w dokumentacji pacjentów ustalono rodzaj i czas przeprowadzanych zabiegów chirurgicznych oraz interwencyjnych – dane te zawarto w Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka anatomii serca oraz wykonanych zabiegów kardiochirurgicznych oraz inwazyjnych w badanej grupie.

Lp	Pacjent	Płeć	Wiek (lata)	Wada	Anatomia wady	Wiek podczas operacji (lata)	Rodzaj leczenia zabiegowego
1	AT	M	52	ccTGA	ccTGA	-	-
2	GJ	K	19	ccTGA	ccTGA	-	-
3	JM	K	21	ccTGA	ccTGA	-	-
4	KA	M	50	ccTGA	ccTGA	-	-
5	KI	K	28	ccTGA	ccTGA	-	-
6	LA	K	23	ccTGA	ccTGA	-	-
7	MM	K	43	ccTGA	ccTGA, dekstrokardia	-	-
8	SM	K	21	ccTGA	ccTGA	-	-
9	ZK	M	55	ccTGA	ccTGA	-	-
10	BK	M	24	DORV	DORV, AS, PS	6	Tunel dakronowy łączący LK z Ao, infundibulektomia, plastyka zastawki aortalnej

11	DL	K	34	DORV	DORV, ASD, PS	2	Tunel dakronowy łączący LK z Ao, homograft płucny, zamknięcie ASD
12	KA	M	20	DORV	DORV, AS	3	Tunel dakronowy łączący LK z Ao, homograft aortalny
13	KA	K	19	DORV	DORV, PS, AS	5	Tunel dakronowy łączący LK z Ao, infundibulektomia, plastyka zastawki aortalnej
14	PK	K	26	DORV	DORV, PS, PDA	6	Tunel dakronowy łączący LK z Ao, infundibulektomia, zamknięcie PDA
15	SJ	M	43	DORV	DORV, PS	32	Tunel dakronowy łączący LK z Ao, infundibulektomia
16	BD	K	41	Ebstein	Ebstein	-	-
17	BM	K	30	Ebstein	Ebstein	-	-
18	DM	K	27	Ebstein	Ebstein, PS	5	Plastyka pnia płucnego
19	FK	M	47	Ebstein	Ebstein	-	-
20	GB	M	24	Ebstein	Ebstein	-	-
21	KT	M	33	Ebstein	Ebstein	-	-
22	KZ	M	56	Ebstein	Ebstein	-	-
23	KA	M	43	Ebstein	Ebstein	-	-
24	KP	M	40	Ebstein	Ebstein	-	-
25	MR	M	37	Ebstein	Ebstein	-	-
26	NS	K	74	Ebstein	Ebstein	-	-
27	PM	K	55	Ebstein	Ebstein	-	-
28	PI	K	41	Ebstein	Ebstein	-	-
29	RD	K	55	Ebstein	Ebstein	-	-
30	SD	M	21	Ebstein	Ebstein	-	-
31	SM	K	31	Ebstein	Ebstein	-	-
32	TS	M	20	Ebstein	Ebstein	15	Plastyka zastawki trójdzielnej (bioring)
33	TM	K	32	Ebstein	Ebstein	-	-
34	ZA	M	21	Ebstein	Ebstein	-	-
35	SB	K	31	Ebstein	Ebstein	-	-
36	SD	M	51	Ebstein	Ebstein	-	-
37	TD	K	19	Ebstein	Ebstein	-	-
38	SH	M	57	Ebstein	Ebstein, PS	-	-
39	AS	M	64	Ebstein	Ebstein	-	-
40	AL	M	21	Ebstein	Ebstein, ASD II	-	Zapinka Amplatza

41	WS	M	46	Ebstein	Ebstein	-	-
42	WZ	M	36	Ebstein	Ebstein	-	-
43	OT	M	54	Ebstein	Ebstein	-	-
44	PW	M	38	Ebstein	Ebstein	-	-
45	PJ	M	58	Ebstein	Ebstein	-	-
46	SD	K	47	Ebstein	Ebstein	-	-
47	WL	M	33	Ebstein	Ebstein	-	-
48	AA	K	75	Eisenmenger	ASD sin ven	-	-
49	FD	K	47	Eisenmenger	ASD sin ven	-	-
50	GS	M	56	Eisenmenger	ASD II	-	-
51	KK	K	40	Eisenmenger	PDA	-	-
52	LW	M	39	Eisenmenger	ASD II	-	-
53	PJ	M	40	Eisenmenger	VSD	-	-
54	KB	K	48	Eisenmenger	VSD	-	-
55	WC	K	64	Eisenmenger	ASD II	-	-
56	IW	K	45	Eisenmenger	ASD II	-	-
57	BA	K	26	TGA	TGA	1	Senning
58	BW	K	23	TGA	TGA, ASD	1	Senning
59	JN	K	44	TGA	TGA, VSD, PS	-	-
60	GM	K	21	TGA	TGA, VSD	1	Senning, zamknięcie VSD
61	PD	M	22	TGA	TGA, ASD, PS	2	Senning
62	SI	K	45	TGA	TGA, VSD, PS	-	-
63	SI	K	33	TGA	TGA, VSD	4	Senning, zamknięcie VSD
64	TB	K	27	TGA	TGA, ASD	3	Senning
65	ZA	K	22	TGA	TGA	1	Senning
66	KM	M	20	TGA	TGA	2	Senning
67	RL	M	21	TGA	TGA	0,5	Senning
68	TM	M	27	TGA	TGA, VSD	1	Mustard, zamknięcie VSD
69	KL	M	22	TGA	TGA	0,5	Senning
70	LJ	M	24	TGA	TGA, VSD	3	Mustard, zamknięcie VSD
71	PM	K	24	TGA	TGA	1	Senning
72	SP	M	34	TGA	TGA	4	Senning
73	SD	K	28	TGA	TGA, LVOTO	3	Senning

74	ZK	M	26	TGA	TGA	3	Senning
75	PB	M	27	TGA	TGA	3	Senning
76	KM	M	18	TGA	TGA	0,5	Senning, plastyka balonowa korytarza płucnego
77	ME	K	53	ToF	ToF	-	-
78	KK	K	32	ToF	ToF	-	-
79	NR	M	58	ToF	ToF	-	-
80	BJ	K	26	UVH	Atrezja trójdzielna, TGA, PS	8	Fontan
81	GL	K	34	UVH	ccTGA, VSD, PS	12	Fontan
82	JP	M	27	UVH	Atrezja trójdzielna, TGA, PS	13	Fontan
83	KA	K	20	UVH	Atrezja trójdzielna	15	Fontan TCPC
84	KE	K	31	UVH	Atrezja trójdzielna, PS	8	Fontan
85	KJ	K	30	UVH	DILV, PS	12	Fontan TCPC
86	MA	K	27	UVH	Atrezja trójdzielna, PS	8	Fontan (połączenie zewnętrzsercowe - Marcelotti)
87	NK	K	26	UVH	Atrezja trójdzielna, VSD, ASD, TGA	6	Banding płucny
88	TK	K	32	UVH	DILV, TGA, PS	-	-
89	TL	M	26	UVH	Atrezja trójdzielna, VSD, TGA, dekstrokardia	12	Fontan
90	BM	K	22	UVH	CAVC, TGA, PS	-	-
91	DA	K	24	UVH	ccTGA, VSD, PS	-	-
92	JJ	K	38	UVH	ccTGA, VSD, PS	-	-
93	WE	K	26	UVH	DILV	5	Fontan (TCPC)
94	AD	M	20	UVH	Atrezja trójdzielna, TGA, PS, zwężenie LPA	5	Fontan (TCPC)
95	LP	K	20	UVH	CAVC, PS, zwężenie RPA, wspólny przedsionek	13	Fontan (połączenie zewnętrzsercowe - Marcelotti)
96	RB	M	28	UVH	DILV, TGA, PS	-	-
97	TM	M	19	UVH	DORV, TGA, PS, dekstrokardia	18	Fontan (TCPC), fenestracja
98	LI	K	28	CAT	Wspólny pień tętniczy	-	-
99	PA	K	30	CAT	Wspólny pień tętniczy	3	Rastelli
100	WS	K	20	CAT	Wspólny pień tętniczy	-	-

101	ZJ	K	20	CAT	Wspólny pień tętniczy	2	Rastelli
102	KK	K	21	CAT	Wspólny pień tętniczy	-	-

Ao – aorta; AS (ang. aortic stenosis) – zwężenie aortalne; ASD II (ang. atrial septal defect)– ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu II; ASD sin ven (ang. atrial septal defect) - ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu sinus venosus; CAT (ang. common arterial trunk)– wspólny pień tętniczy; CAVC (ang. common atrioventricular canal) - wspólny kanał przedsionkowo-komorowy; ccTGA (ang. congenitally corrected transposition of the great arteries) – skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych; DILV (ang. double-inlet left ventricle) - dwunapływowa lewa komora; DORV (ang. double-outlet right ventricle) – dwuuściowa prawa komora; Ebstein – zespół Ebsteina; Eisenmenger – zespół Eisenmengera; Fontan – klasyczna operacja metodą Fontana; Fontan TCPC (ang. total cavopulmonary connection) – modyfikacja operacji Fontana według de Levala; LPA (ang. left pulmonary artery) - lewa tętnica płucna; LK – lewa komora; LVOTO (ang. left ventricle outflow tract obstruction) - zwężenie drogi odpływu lewej komory; Marcelotti – modyfikacja operacji Fontana według Marcelottiego; Mustard – operacja metodą Mustarda; PDA (łac. patent ductus arteriosus) – przetrwały przewód tętniczy; PS (ang. pulmonary stenosis) – zwężenie płucne; Rastelli – operacja metodą Rastelliego; RPA (ang. right pulmonary artery) - prawa tętnica płucna; Senning – operacja metodą Senninga; TGA (ang. transposition of the great arteries) – przełożenie wielkich pni tętniczych; ToF (ang. tetralogy of Fallot) – tetralogia Fallota; UVH (ang. univentricular heart) – serce o fizjologii pojedynczej komory; VSD (ang. ventricular septal defect)- ubytek przegrody międzykomorowej; zapinka Amplatza – zabieg przezskórny z użyciem zapinki Amplatza.

Warunkiem włączenia do badania był rytm zatokowy serca.

W pracy przyjęto następujące kryteria wykluczenia:

- utrwalone migotanie przedsionków,
- stała elektryczna stymulacja serca,
- stężenie kreatyniny w surowicy krwi > 140µmol/l,
- stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy dwukrotnie przekraczające górną granicę normy,
- nadczynność tarczycy,
- schorzenia układu oddechowego,
- upośledzenie intelektualne uniemożliwiające współpracę
- brak zgody na uczestnictwo w badaniu.

Grupa kontrolna składała się z 45 zdrowych ochotników (23 mężczyzn) w wieku 18-65 lat (śr. 31,0 ± 9,2 lat).

Wszystkie osoby wyraziły świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu. Protokół badawczy został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała Nr 554/11).

3.2. Protokół badania.

U pacjentów wykonano:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- badanie echokardiograficzne,
- badanie mikrowoltowej naprzemienności załamka T (MTWA),
- badania laboratoryjne,
- badanie elektrokardiograficzne,
- badanie spiroergometryczne,
- ambulatoryjny 24-godzinny zapis elektrokardiograficzny.

3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe.

U wszystkich chorych przeprowadzono typowe badanie podmiotowe i przedmiotowe, na podstawie których określono zjawiska akustyczne nad sercem i polami płucnymi, stopień wydolności wysiłkowej (skala NYHA), obecność odczuwalnych przez chorego zaburzeń rytmu serca, rodzaj stosowanych leków. Saturację krwi wyznaczono na podstawie metody pulsoksymetrycznej.

3.2.2. Badanie echokardiograficzne.

Badanie echokardiograficzne wykonano aparatem VIVID 7 firmy GE Medical System, przy użyciu elektronicznej głowicy sektorowej o zmiennej częstotliwości 1,5 – 2,5MHz, w prezentacji dwuwymiarowej (2D) i M-mode oraz z zastosowaniem dopplera spektralnego i kolorowego. Stosowano projekcje typowe (przymostkowa w osi długiej i krótkiej, koniuszkowa, nadmostkowa i podmostkowa) oraz projekcje zmodyfikowane, co wynikało z konsekwencji wykonanych w przeszłości zabiegów kardiochirurgicznych oraz hemodynamicznych efektów istniejących anomalii. Uzyskane wyniki zarejestrowano na nośniku cyfrowym.

Podstawą rozpoznania wrodzonej anomalii serca było stwierdzenie typowych cech anatomicznych odpowiadających danej wadzie zgodnych z aktualnymi wytycznymi ESC (ang. European Society of Cardiology – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) (3). Jeśli pacjent prezentował więcej niż jedną anomalię sercowo-naczyniową, kwalifikowano

go do grupy wady dominującej hemodynamicznie. W przypadku zespołu Eisenmengera potwierdzono będącą u jego podstawy wadę przeciekową. U pacjentów z sercem o fizjologii pojedynczej komory sprecyzowano podstawową anatomię serca oraz określono metodę korekcji kardiochirurgicznej. Nie dokonano oceny funkcji skurczowej prawej oraz pojedynczej komory, badanie echokardiograficzne nie jest bowiem metodą w tym względzie precyzyjną (23,91).

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami (94), obecność tętniczego nadciśnienia płucnego u badanych pacjentów oceniano na podstawie maksymalnej prędkości v_{\max} (m/s) fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną mierzonej za pomocą dopplerowskiego widma fali ciągłej. Za wartość ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. pulmonary artery pressure – PAP) uznawano (po wykluczeniu zwężenia w drodze odpływu prawej komory) maksymalne skurczowe ciśnienie prawokomorowe (ang. right ventricular systolic pressure – RVSP). Wielkość RVSP obliczano wykorzystując uproszczone równanie Bernoulliego oraz szacunkową wysokość ciśnienia w prawym przedsionku (ang. right atrial pressure – RAP) wynoszącą 5-15mmHg w zależności od stopnia zmienności oddechowej żyły głównej dolnej:

$$\text{PAP (mmHg)} = \text{RVSP} = 4v_{\max}^2 + \text{RAP}.$$

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi tętnicze nadciśnienie płucne rozpoznawano, gdy wartość PAP przewyższała 37mmHg (94).

3.2.3. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T.

Obecność MTWA oceniono u 102 badanych metodą analizy spektralnej. U wszystkich uczestników utrzymano codzienny reżim farmakologiczny, w tym terapię beta blokerami (56). Badanie przeprowadzono na bieżni ruchomej za pomocą systemu Cambridge Heart 2000; Bedford, MA, USA. Po przygotowaniu powierzchni skóry (delikatna abrazja naskórka za pomocą taśmy Red Dot, 3M; Minneapolis, MN, USA) elektrody wysokiej rozdzielczości Micro-V Alternans Sensors, Cambridge Heart rozmieszczono według ortogonalnej konfiguracji Franka wraz ze standardowym układem elektrod 12-odprowadzeniowego ekg. Obciążenie wysiłkiem dostosowywano indywidualnie do możliwości każdego pacjenta, starając się uzyskać stopniowy i kontrolowany wzrost częstości pracy serca (2,5-minutowy marsz przy HR w przedziale

100-110/min, następnie 1,5-minutowy wysiłek przy HR=111-120/min). Bezpośrednio po badaniu, niezależnie od automatycznej interpretacji, każdy zapis był analizowany przez dwóch obserwatorów i klasyfikowany według standardowych kryteriów opracowanych przez Bloomfielda (85).

Test MTWA klasyfikowano jako pozytywny (przykładowy zapis obok), jeśli przy $HR \leq 110/\text{min}$ pojawiał się istotny elektrycznie alternans trwający ponad 1 minutę, który w zapisie wolnym od artefaktów utrzymywał się nieprzerwanie wraz z dalszym wzrostem częstości pracy serca. Istotny elektrycznie alternans charakteryzował się następującymi cechami:

- napięcie alternansu $V_{\text{alt}} \geq 1,9 \mu\text{V}$ oraz stosunek mocy alternansu do odchylenia standardowego mocy tła $K_{\text{score}} \geq 3$,

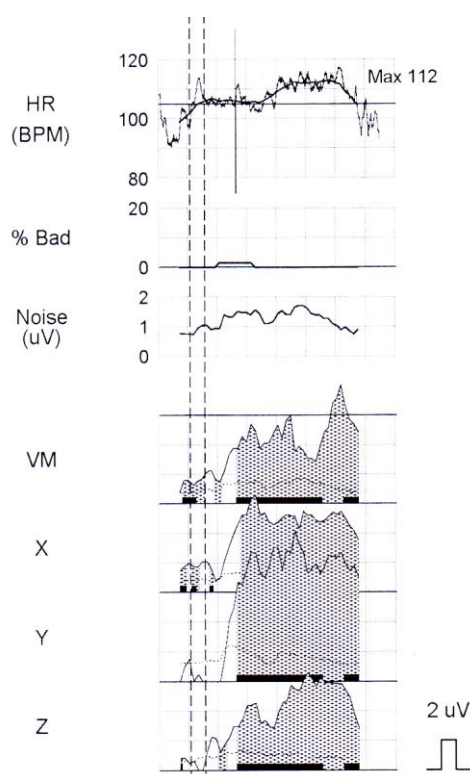
- jest obecny w co najmniej jednym odprowadzeniu ortogonalnym (X,Y,Z,VM) lub w co najmniej dwóch sąsiednich odprowadzeniach przedsercowych (V1-V6).

Wynik MTWA interpretowano jako negatywny, gdy istotny elektrycznie alternans nie pojawił się do momentu osiągnięcia $HR \leq 110/\text{min}$, a część badania przy $HR \geq 105/\text{min}$ trwała co najmniej 1 minutę i była wolna od artefaktów. Za poprzednimi autorami (85,95) przyjęto, iż kluczowy dla interpretacji zapisu przedział $HR=106-110/\text{min}$ trwający ponad 1 minutę jest wystarczająco długi, aby istotny alternans był w stanie się uwidocznić. W przeciwnym wypadku wynik MTWA uznawano na prawidłowy.

Test klasyfikowano jako nieokreślony, jeśli zapis nie spełniał kryteriów dodatniego ani ujemnego MTWA. Przyjmując założenia Kaufman i wsp. (95) nieokreślone zapisy MTWA podzielono ze względu na przyczynę na następujące grupy:

a) zapis technicznie nieadekwatny [MTWA(zakłócenia)] spowodowany:

- zakłóceniami związanymi z pracą mięśni szkieletowych

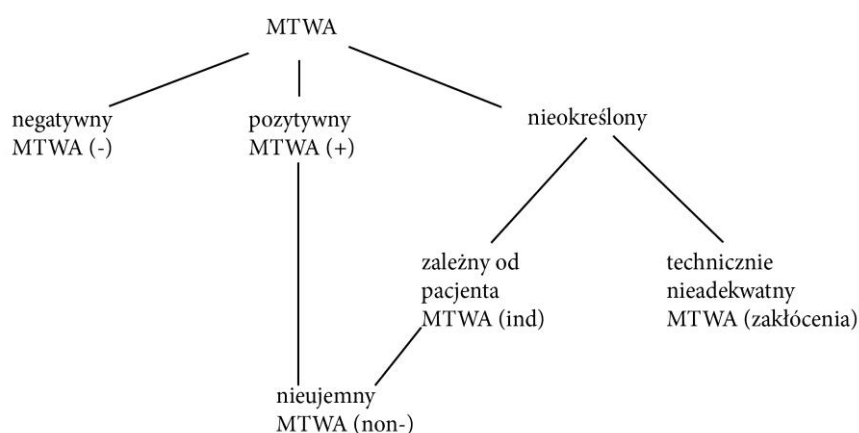


- niemożnością utrzymania HR w przedziale pomiędzy 105 a 110/min przez co najmniej 1 minutę, uniemożliwiającą dokładną interpretację zapisu w tej części badania

b) zapis nieadekwatny z przyczyn zależnych od pacjenta [MTWA(ind)] spowodowany:

- liczbą dodatkowych pobudzeń komorowych (z ang. „bad beats”) przekraczających 10% wszystkich zarejestrowanych podczas testu zespołów QRS
- obecnością nieprzetrwalego alternansu (z ang. „unsustained MTWA”), spełniającego wymagane parametry elektryczne, trwającego ponad 1min, lecz zanikającego pomimo dalszego wzrostu częstości pracy serca
- niemożnością osiągnięcia HR=105/min.

W przypadku uzyskania zapisu nieokreślonego badanie było powtarzane tego samego dnia, a rezultat powtórnego testu uznawano za ostateczny. Wszystkie zapisy nieokreślone były oceniane wspólnie przez dwóch badaczy w celu osiągnięcia konsensusu co do pierwotnej przyczyny takiego wyniku. Rezultaty nieokreślone z powodu zakłóceń technicznych [MTWA(zakłócenia)] wyłączone z dalszej analizy. Testy pozytywne [MTWA(+)] oraz nieokreślone z przyczyn zależnych od pacjenta [MTWA(ind)] zaliczono do wspólnej grupy nie-negatywnych [MTWA(non -)]. Na poniższym schemacie przedstawiony jest sposób klasyfikacji wyników MTWA.



W przedstawionej pracy porównano między sobą zarówno grupy pacjentów z dodatnim i ujemnym wynikiem MTWA, jak i grupy pacjentów z negatywnym i nie-negatywnym rezultatem MTWA.

Dziesięciu pacjentów z grupy badanej oraz dwie osoby z grupy kontrolnej, u których w powtórny teście otrzymano nieokreślony wynik MTWA związany z technicznymi zakłóceniami, wyłączono z dalszej analizy.

3.2.4. Badania laboratoryjne.

U wszystkich pacjentów zbadano poziom mózgowego peptydu natriuretycznego (ang. brain natriuretic peptide – BNP) w surowicy krwi. Próbkę krwi żyłnej zostały pobrane po 15 minutach odpoczynku w pozycji leżącej. Poziom stężenia BNP określono przy użyciu zestawu Abbott AxSYM Immunoassay System.

Hipercholesterolemię zdefiniowano jako poziom cholesterolu o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol – LDL-C) przekraczający 3,5mmol/l (59).

Pomiary zostały wykonane w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu.

3.2.5. Badanie elektrokardiograficzne.

U wszystkich badanych wykonano 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne w pozycji leżącej, którego analiza została przeprowadzona niezależnie przez dwóch obserwatorów. Za czas trwania zespołu QRS, odstępu QT oraz JT przyjęto najdłuższą z wartości określonych na podstawie analizy wszystkich odprowadzeń. Obliczono wartość odstępu QT skorygowaną względem częstości rytmu serca za pomocą wzoru Bazetta:

$$QTc = QT \text{ (ms)} / \sqrt{RR} \text{ (ms)}.$$

Skorygowaną względem częstości rytmu wartość odstępu JT obliczono za pomocą wzoru:

$$JTc = QTc - QRS \text{ (ms)}.$$

Dyspersję odstępu QT i JT określono na podstawie analizy 12 odprowadzeń jako różnicę między najdłuższą a najkrótszą obserwowaną wartością tego samego pobudzenia (55,62,96).

3.2.6. Badanie spiroergometryczne.

Pacjenci wykonali maksymalny test wysiłkowy na bieżni ruchomej według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a (poprzez dodanie do standardowego testu Bruce'a etapu 0-3min, 1,7km/h, 5% nachylenia) limitowany wystąpieniem objawów zmęczenia i/lub duszności. W grupie kontrolnej test przeprowadzono według standardowego protokołu Bruce'a. Wszystkich badanych zachęcano do kontynuowania wysiłku do czasu uzyskania wartości współczynnika oddechowego (RQ, respiratory quotient) przekraczającej wartość 1. Zapis elektrokardiograficzny był rejestrowany w sposób ciągły przez cały czas trwania badania. Ciśnienie krwi mierzono co dwie minuty za pomocą sfigmomanometru. Pochłanianie tlenu (VO_2), wytwarzanie dwutlenku węgla (VCO_2) i wentylację minutową (VE) mierzono w sposób ciągły metodą oddech za oddechem za pomocą przystawki metaboliczno-spirometrycznej Vmax29 Sensor Medics. Przed każdym badaniem kalibrowano przepływomierz i analizator gazów standardową mieszaniną gazową. Szczytowe pochłanianie tlenu (VO_2) obliczano jako wartość średnią z ostatnich 20 sek wysiłku i podawano w ml/kg/min, l/min oraz jako odsetek należny dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała (97). Analizowano również wskaźnik VE/VCO_2 slope, odzwierciedlający stopień wzrostu wentylacji na jednostkę wzrostu produkcji dwutlenku węgla, uzyskany w wyniku analizy regresji liniowej, obliczany automatycznie przez program Vmax29.

Każde badanie poprzedzono spirometrią spoczynkową, w której oceniano natężoną pojemność życiową płuc (FVC), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV1) oraz wartości wymienionych wskaźników przedstawione jako odsetek normy z uwzględnieniem płci i wieku. Do analizy wybierano najwyższe wartości z 3-4 powtórzeń.

Ze względu na brak współpracy spowodowany upośledzeniem fizycznym uniemożliwiającym szybki marsz na bieżni u 3 pacjentów nie wykonano testu spiroergometrycznego.

3.2.7. Ambulatoryjny 24-godzinny zapis elektrokardiograficzny.

Analizie poddano zapis wykonany w dniu badania, jak i wszystkie inne zapisy dostępne w dokumentacji medycznej pacjenta. Badanie zostało zarejestrowane

u wszystkich pacjentów, a analizę zapisu przeprowadzono wykorzystując system CardioScan12.0 Premier, wersja 12.4.0040a, firmy Oxford.

Po uzyskaniu automatycznych pomiarów dokonywano klasyfikacji występujących komorowych zaburzeń rytmu serca, wyszczególniając:

- liczną ekstrasystolię komorową (ang. ventricular premature beat, VPB)
- nieutrwalony częstoskurcz komorowy (ang. non-sustained ventricular tachycardia, nsVT)
- utrwalony częstoskurcz komorowy (ang. sustained ventricular tachycardia, sVT).

Zgodnie z wytycznymi AHA/ACC/ESC z 2006r. (55) za liczną ekstrasystolię komorową przyjęto wartość $VPB \geq 10$ /godzinę. Epizody nsVT zdefiniowano jako obecność ≥ 3 kolejnych pobudzeń komorowych, samoustępujących w ciągu mniej niż 30s, o częstotliwości powyżej 100 uderzeń/min. Częstoskurcz komorowy określany był jako utrwalony, jeśli trwał dłużej niż 30s lub był niestabilny hemodynamicznie, jeśli fakt ten był odnotowany w dokumentacji medycznej chorego. Według klasyfikacji dotyczącej osób ze strukturalnymi chorobami serca, pierwotnie zaproponowanej przez Biggera (55,98) dokonano podziału na potencjalnie złośliwą i złośliwą arytmie komorową. Do pierwszej grupy zaliczono liczną ekstrasystolię komorową ($VPB \geq 10/h$) oraz nsVT; utrwalony częstoskurcz komorowy sVT określono jako złośliwe komorowe zaburzenia rytmu. Utworzono także grupę chorych z obecnym jakimkolwiek rodzajem arytmii komorowej ($VPB \geq 10/h$ / nsVT / sVT); u niektórych pacjentów obserwowana była więcej niż jedna forma owej arytmii.

W analizie czasowej zmienności rytmu zatokowego (HRV) uwzględniono następujące wskaźniki:

- SDNN (ang. standard deviation of all normal RR intervals) – odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego,
- SDANN (ang. standard deviation of the averages of normal RR intervals in all 5-minute segments of the entire recording) – odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach zapisu całodobowego,
- SDNNI (index) – średnia z odchyłeń standardowych odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach,
- rMSSD (ang. root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal RR intervals) – pierwiastek kwadratowy ze średniej z sum kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR,

- pNN50 (ang. percentage of differences greater than 50ms between adjacent normal RR intervals) – odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR większych niż 50ms.

Interpretacji parametrów czasowej zmienności rytmu zatokowego dokonano zgodnie z obowiązującymi zaleceniami ESC (99).

Analizy HRV nie przeprowadzono u 4 pacjentów, ponieważ badanie holterowskie ekg zostało zarejestrowane poza naszym ośrodkiem z wykorzystaniem odmiennego oprogramowania.

3.3. Obliczenia statystyczne.

Dane mierzalne na skali interwałowej opisano średnią arytmetyczną z odchyleniem standardowym (rozkład normalny) lub medianą z pomiarami minimalnym i maksymalnym (rozkład nienormalny). Zgodność z rozkładem normalnym sprawdzono testem Shapiro-Wilka. Gdy potwierdzono zgodność z rozkładem normalnym, do porównania dwóch grup zastosowano test t-Studenta w modelu zmiennych niezależnych (dla homogenicznych wariacji) lub test Welcha (dla heterogenicznych wariacji). Homogeniczność wariacji badano testem Levena. Gdy nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym, zastosowano testy nieparametryczne – do porównania dwóch grup test U Manna-Whitneya.

Parametr na skali porządkowej (klasyfikacja NYHA) opisano medianą, wartością minimalną i maksymalną. Do porównań grup zastosowano wyżej wymienione testy nieparametryczne.

Parametry kategoryjne opisano liczebnością i odpowiadającą wartością procentową. Dla tabel 2 na 2 zastosowano test χ^2 z poprawką Yatesa lub test dokładny Fishera. Dla tabel o większej wymiarowości zastosowano test χ^2 największej wiarygodności lub test Fishera-Freemena-Haltona.

Przy pomocy jedno- i wielowymiarowego modelu regresji logistycznej obliczono ilorazy szans z przedziałami ufności dla czynników ryzyka zaistnienia dodatniego i nieujemnego wyniku MTWA. Ze względu na zbyt małe liczebności analizowanych podgrup nie udało się wyznaczyć wielowymiarowego modelu regresji logistycznej dla wszystkich wprowadzonych parametrów.

Przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA v9.0 i StatXact-8.

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka badanych grup.

Dane kliniczne i demograficzne wszystkich osób włączonych do badania przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka demograficzna i kliniczna grupy badanej i kontrolnej.

	Grupa badana (n=102)	Grupa kontrolna (n=45)
Mężczyźni (%)	47 (46,1)	23 (51,1)
Wiek (lata) mediana (min-max)	29 (18-75)	28 (18-65)
BMI (kg/m²) mediana (min-max)	21,6 (15,6-38,0)	22,9 (17,3-32,0)
NYHA ≥ I (%)	102 (100)	0 (0)
SO₂ (%) mediana (min-max)	97 (69-100)	100 (98-100)
Hipercholesterolemia (%)	31 (30,4)	9 (20,0)
Operowani (%)	46 (45,1)	-
Wiek w czasie operacji (lata) mediana (min-max)	0,5 (0,5-32)	-
Czas od operacji (lata) mediana (min-max)	19,9 (0-33)	-
Beta bloker (%)	27 (26,5)	0 (0)
Nadciśnienie płucne (%)	12 (11,8)	0 (0)

BMI - wskaźnik masy ciała; NYHA - klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association (NYHA); SO₂ – saturacja krwi.

U wszystkich badanych pacjentów wykonano badanie MTWA, którego rezultaty zawarte są w Tabeli 3. W grupie badanej dodatni wynik badania – MTWA(+) uzyskano u 18 (17,6%) chorych, nieokreślony z przyczyn zależnych od pacjenta – MTWA(ind) u 18 (17,6%), ujemny - MTWA(-) u 56 (54,9%) z nich. W grupie kontrolnej rezultaty badania przedstawiały się odpowiednio: MTWA(+) – 1 (2,2%), MTWA(ind) – 0 (0%), MTWA(-)

– 42 (93,4%) pacjentów. Wśród wyników nieokreślonych wyodrębniono testy, które nie mogły podlegać interpretacji ze względu na zaistniałe zakłócenia techniczne – MTWA(zakłócenia). W grupie badanej obserwowano je u 10(9,8%), a w kontrolnej - u 2(4,4%) chorych, i te osoby zostały wyeliminowane z dalszej analizy. Stworzono w ten sposób tzw. grupę badaną analizowaną liczącą 92 pacjentów i umniejszoną o dwie - liczącą 43 osoby - analizowaną grupę kontrolną.

Po wykluczeniu z analizy zapisów z technicznymi zakłóceniami MTWA(zakłócenia) możliwe było utworzenie odrębnej, nieujemnej kategorii MTWA(non -), w skład której weszli zarówno pacjenci z wynikami dodatnimi MTWA(+), jak i pacjenci z wynikami nieokreślonymi z przyczyn zależnych od pacjenta MTWA(ind). Podgrupę MTWA(non-) stanowiło więc 36 (35,3%) pacjentów z populacji badanej oraz 1 (2,2%) osoba z grupy kontrolnej.

Tabela 3. Częstość występowania dodatniego, nieokreślonego, nieokreślonego z powodu zakłóceń, ujemnego i nieujemnego wyniku testu MTWA w grupie badanej i kontrolnej.

	Grupa badana (n=102)	Grupa kontrolna (n=45)
MTWA (+) (%)	18 (17,6)	1 (2,2)
MTWA (ind) (%)	18 (17,6)	0 (0)
MTWA (zakłócenia) (%)	10 (9,8)	2 (4,4)
MTWA (-) (%)	56 (54,9)	42 (93,4)
MTWA (non -) (%)	36 (35,3)	1 (2,2)

MTWA – mikrowoltowa naprzemiennosc załamek T; MTWA (+) – wynik dodatni ; MTWA (ind) – wynik nieokreślony z przyczyn zależnych od pacjenta; MTWA (zakłócenia) – wynik nieokreślony z powodu zakłóceń technicznych; MTWA (-) – wynik ujemny; MTWA (non -) – wynik nieujemny.

Wykluczenie z analizy 10 pacjentów zmniejszyło ich liczebność w poszczególnych WWS, co zostało przedstawione w Tabeli 4.

Tabela 4. Częstość występowania poszczególnych wrodzonych wad serca w grupie badanej i grupie badanej analizowanej.

	Grupa badana (n=102)	Grupa badana analizowana (n=92)
CAT (%)	5 (4,9)	5 (5,4)
ccTGA (%)	9 (8,8)	9 (9,8)
DORV (%)	6 (5,9)	4 (4,3)
Ebstein (%)	32 (31,4)	27 (29,3)
Eisenmenger (%)	9 (8,8)	8 (8,7)
TGA (%)	20 (19,6)	18 (19,6)
ToF (%)	3 (2,9)	3 (3,3)
UVH (%)	18 (17,7)	18 (19,6)

CAT – wspólny pień tętniczy; ccTGA – skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych; DORV – dwuodpływowa prawa komora; Ebstein – zespół Ebsteina; Eisenmenger – zespół Eisenmengera; TGA – przełożenie wielkich pni tętniczych; ToF – tetralogia Fallota; UVH – serce o fizjologii pojedynczej komory.

4.1.1. Dane demograficzne i kliniczne analizowanej grupy pacjentów i analizowanej grupy kontrolnej.

Porównanie grupy analizowanej i analizowanej grupy kontrolnej nie wykazało istotnych różnic demograficznych w zakresie rozkładu płci, wieku i BMI. Co oczywiste natomiast, wykazało istotne różnice w zakresie stopnia wydolności serca NYHA \geq I (100% vs 0%, $p=0,00001$), saturacji krwi SO_2 (97,0% (min-max 69-100) vs 100% (min-max 98-100), $p=0,00001$), obecności nadciśnienia płucnego (12% vs 0%, $p=0,016$). Chorzy poddani analizie istotnie częściej przyjmowali beta blokery (27,1% vs 0%, $p=0,0003$) (Tabela 5).

Tabela 5. Charakterystyka demograficzna i kliniczna grupy badanej analizowanej i kontrolnej analizowanej oraz porównanie pomiędzy obiema grupami.

	Grupa badana analizowana (n=92)	Grupa kontrolna analizowana (n=43)	Grupa badana analizowana vs Grupa kontrolna analizowana p
Mężczyźni (%)	40 (43,5)	22 (51,2)	0,516
Wiek (lata) mediana (min-max)	29 (18-75)	28 (18-65)	0,516
BMI (kg/m²) mediana (min-max)	21,75 (15,6-38,0)	22,9 (17,3-32,0)	0,561
NYHA \geq I (%)	92 (100)	0 (0)	0,00001
SO₂ (%) mediana (min-max)	97 (69-100)	100 (98-100)	0,00001
Hipercholesterolemia (%)	28 (27,5)	9 (20,9)	0,129
Operowani (%)	42 (41,2)	-	-
Wiek w czasie operacji (lata) mediana (min-max)	0,5 (0,5-17)	-	-
Czas od operacji (lata) mediana (min-max)	21,2 (0-32)	-	-
Beta bloker (%)	25 (27,1)	0 (0)	0,00003
Nadciśnienie płucne (%)	11 (12,0)	0 (0)	0,016

BMI - wskaźnik masy ciała; NYHA - klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association (NYHA); SO₂ – saturacja krwi.

4.1.2. Parametry elektrokardiograficzne analizowanej grupy badanej i analizowanej grupy kontrolnej.

Jak wynika z Tabeli 6 porównanie analizowanej grupy chorych do analizowanej grupy kontrolnej wykazało istotne różnice w zakresie wszystkich mierzonych parametrów elektrokardiograficznych, tj. czasu trwania zespołu QRS (120ms (min-max 80-200) vs 90ms (min-max 60-110), p=0,00001), czasu trwania odstępu QT (400ms (min-max 320-480) vs 360ms (min-max 300-420), p=0,00001), czasu trwania skorygowanego odstępu QT i odstępu JT (odpowiednio QTc: 426,3ms (min-max 355,3-520,3) vs 405,5ms (min-max 302,0-498,0), p=0,005 oraz JTc: 320ms (min-max 231,9-456,7) vs 305,4ms (min-max

273,6-385,8), $p=0,004$), dyspersji odstępów QT i JT (odpowiednio QTd: 40ms (min-max 20-100) vs 30ms (min-max 10-50), $p=0,00001$ oraz JTd: 40ms (min-max 10-100) vs 30ms (min-max 10-60), $p=0,00001$).

Tabela 6. Wybrane parametry elektrokardiograficzne w grupie analizowanej pacjentów i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie pomiędzy obiema grupami.

	Grupa badana analizowana (n=92)	Grupa kontrolna analizowana (n=43)	Grupa badana analizowana vs Grupa kontrolna analizowana p
QRS (ms) mediana (min-max)	120 (80-200)	90 (60-110)	0,00001
QT (ms) mediana (min-max)	400 (320-480)	360 (300-420)	0,00001
QTc (ms) mediana (min-max)	426,3 (355,3-520,3)	405,5 (302,0-498,0)	0,005
QTd (ms) mediana (min-max)	40 (20-100)	30 (10-50)	0,00001
JTc (ms) mediana (min-max)	320 (231,9-456,7)	305,4 (273,6-385,8)	0,004
JTd (ms) mediana (min-max)	40 (10-100)	30 (10-60)	0,00001

QRS – czas trwania zespołu QRS; QT – czas trwania odstępu QT; QTc – czas trwania odstępu QT skorygowany wg równania Bazetta; QTd – dyspersja odstępu QT; JTc - czas trwania odstępu JT skorygowany wg równania Bazetta; JTd – dyspersja odstępu JT.

4.1.3. Badanie elektrokardiograficzne metodą Holtera - zmienność rytmu zatokowego analizowanej grupy pacjentów i analizowanej grupy kontrolnej.

Porównanie obu analizowanych grup nie wykazało istotnych różnic pomiędzy nimi w zakresie wszystkich parametrów czasowej zmienności rytmu zatokowego: SDNN, SDANN, SDNNI, rMSSD, pNN50 (Tabela 7).

Tabela 7. Parametry czasowej zmienności rytmu zatokowego (HRV) w analizowanej grupie pacjentów i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie pomiędzy obiema grupami.

	Grupa badana analizowana (n=88)	Grupa kontrolna analizowana (n=43)	Grupa badana analizowana vs Grupa kontrolna analizowana p
SDNN (ms) średnia±SD	143,2 ± 38,9	150,1 ± 30,9	0,311
SDANN (ms) mediana (min-max)	121 (59-272)	134 (92-222)	0,086
SDNNI (ms) mediana (min-max)	54,5 (22-125)	57 (34-116)	0,218
rMSSD (ms) mediana (min-max)	33 (11-81)	34 (14-91)	0,593
pNN50 (%) mediana (min-max)	9 (0-42)	12 (0-52)	0,941

SDNN – odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego; SDANN – odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach zapisu całodobowego; SDNNI (index) – średnia z odchyleń standardowych odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach; rMSSD – pierwiastek kwadratowy ze średniej z sum kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR; pNN50 – odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR większych niż 50ms.

Całodobowe zapisy elektrokardiograficzne wykonane u ludzi zdrowych nie wykazały obecności licznej ekstrasystolii komorowej jak i żadnej z postaci częstoskurczu komorowego. Arytmia komorowa obserwowana w grupie badanej została zanalizowana w dalszej części pracy.

4.1.4. Parametry badania spiroergometrycznego i stężenie BNP w surowicy krwi w analizowanej grupie pacjentów i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie pomiędzy obiema grupami.

Jak przedstawiono w Tabeli 8, stężenie BNP w surowicy krwi w analizowanej grupie pacjentów było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej i wynosiło 45,1pg/ml (min-max 6,6-598,4) vs 16,7pg/ml (min-max 3,3-98,1), p=0,00001. U analizowanych chorych obserwowano też istotne różnice wartości następujących parametrów spirometrycznych: FVC (4,0l (min-max 2,8-5,1) vs 4,8l (min-max 3,7-6,1), p=0,012), odsetek wartości

należnej FVC ($96,2 \pm 17,1\%$ vs $102,2 \pm 9,5\%$, $p=0,009$), FEV1 (3,11 (min-max 1,3-5,8) vs 3,71 (min-max 2,5-6,1), $p=0,001$) oraz odsetek wartości należnej FEV1 (92% (min-max 28-132) vs 97% (min-max 75-123), $p=0,014$).

Porównując parametry spiroergometryczne wykazano, iż szczytowa konsumpcja tlenu Peak VO₂ u chorych z WWS była istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej: 24,7ml/kg/min (min-max 11,3-43,9) vs 32,1 ml/kg/min (min-max 20,9-47,8), $p=0,00001$. Wartości te stanowiły 61% (min-max 28-140) vs 87% (min-max 60-116) wartości należnej ($p=0,00001$). Podobną różnicę obserwowano w przypadku konsumpcji tlenu na szczycie wysiłku Peak VO₂: mierzonej w l/min: w grupie badanej wynosiła 1,5l/min (min-max 0,5-3,0) tj. 63% (min-max 26-147) wartości należnej vs w grupie kontrolnej 2,2l/min (min-max 0,9-5,0) tj. 89% (min-max 62-115) wartości należnej, odpowiednio $p=0,00001$ i $p=0,00001$. Maksymalna częstość pracy serca na szczycie wysiłku HR max wynosiła 153/min (min-max 103-200) (87% (min-max 59-108) wartości należnej) i była istotnie niższa od obserwowanej u ludzi zdrowych: 173/min (min-max 151-204), co stanowiło 100% (min-max 59-108) normy przewidzianej dla wieku (odpowiednio: $p=0,00001$ i $p=0,00001$). Ciśnienie skurczowe w szczytowej fazie wysiłku RR max równe 140mmHg (min-max 90-195) było niższe od mierzonego w grupie kontrolnej: 180mmHg (min-max 140-200), $p=0,00001$. Istotna różnica dotyczyła także wskaźnika VE/VCO₂ slope: w grupie badanej wynosił 32 (min-max 22-60) i był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej: 25 (min-max 21,3-36,4), $p=0,00001$. Wartość RQ w grupie badanej wynosiła 1,01 (min-max 1,0-1,18) i była niższa od obserwowanej u ludzi zdrowych: 1,09 (min-max 1,0-1,5), $p=0,00001$.

Tabela 8. Parametry badania spiroergometrycznego oraz poziom BNP w surowicy krwi w analizowanej grupie pacjentów i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie pomiędzy obiema grupami.

	Grupa badana analizowana (n=89)	Grupa kontrolna analizowana (n=43)	Grupa badana analizowana vs Grupa kontrolna analizowana p
BNP (pg/ml) mediana (min-max)	45,1 (6,6-598,4)	16,7 (3,3-98,1)	0,00001

FVC (l) mediana (min-max)	4,0 (2,8-5,1)	4,8 (3,7-6,1)	0,012
% FVC średnia±SD	96,2 ± 17,1	102,2 ± 9,5	0,009
FEV1 (l) mediana (min-max)	3,1 (1,3-5,8)	3,7 (2,5-6,1)	0,001
% FEV1 mediana (min-max)	92 (28-132)	97 (75-123)	0,014
Peak VO₂ (ml/kg/min) mediana (min-max)	24,7 (11,3-43,9)	32,1 (20,9-47,8)	0,00001
% Peak VO₂(ml/kg/min) mediana (min-max)	61 (28-140)	87 (60-116)	0,00001
Peak VO₂(l/min) mediana (min-max)	1,5 (0,5-3,0)	2,2 (0,9-5,0)	0,00001
% Peak VO₂(l/min) mediana (min-max)	63 (26-147)	89 (62-115)	0,00001
HR max (/min) mediana (min-max)	159 (103-200)	179 (151-204)	0,00001
% HR max mediana (min-max)	87 (59-108)	100 (82-113)	0,00001
RR max (mmHg) mediana (min-max)	140 (90-195)	180 (140-200)	0,00001
VE/VCO₂ slope mediana (min-max)	32 (22-60)	25 (21,3-36,4)	0,00001
RER mediana (min-max)	1,01 (1,0-1,18)	1,09 (1,0-1,5)	0,00001

BNP – peptyd natriuretyczny typu B; FVC – natężona pojemność życiowa; % FVC – natężona pojemność życiowa wyrażona jako procent wartości należnej dla płci, wieku i masy ciała; FEV1 – nasiloną objętość wydechową pierwszosekundową; % FEV1 - nasiloną objętość wydechową pierwszosekundową wyrażona jako procent wartości należnej dla płci, wieku i masy ciała; HR max - częstość pracy serca na szczycie wysiłku; % HR max - częstość pracy serca na szczycie wysiłku wyrażona jako procent maksymalnej wartości należnej dla wieku; Peak VO₂ - szczytowe pochłanianie tlenu ; % Peak VO₂ - szczytowe pochłanianie tlenu wyrażone jako procent wartości należnej dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała; RR max – maksymalne skurczowe ciśnienie tętnicze podczas wysiłku; VE/VCO₂ slope – wskaźnik wentylacji wysiłkowej; RER - równoważnik oddechowy.

4.1.5. Mikrowoltowa naprzemienność załamek T w analizowanej grupie pacjentów i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie pomiędzy obiema grupami.

Porównanie analizowanej grupy pacjentów do analizowanej grupy kontrolnej wykazało istotnie częstsze występowanie zarówno dodatniego (19,6% vs 2,3%, p=0,007),

jak i nieokreślonego (19,6% vs 0%, p=0,0008) rezultatu MTWA. W efekcie u chorych z WWS również nieujemny wynik MTWA występował częściej niż w grupie kontrolnej (39,2% vs 2,3%, p=0,00001). Konsekwentnie istotne różnice pomiędzy grupami dotyczyły także częstości występowania ujemnego rezultatu MTWA: 60,8% w grupie analizowanej vs 97,7% w grupie kontrolnej, p=0,00001 (Tabela 9).

Tabela 9. Częstość występowania dodatniego, nieokreślonego, ujemnego i nieujemnego wyniku testu MTWA w analizowanej grupie pacjentów i analizowanej grupie kontrolnej oraz porównanie pomiędzy obiema grupami.

	Grupa badana analizowana (n=92)	Grupa kontrolna analizowana (n=43)	Grupa badana analizowana vs Grupa kontrolna analizowana p
MTWA (+) (%)	18 (19,6)	1 (2,3)	0,007
MTWA (ind) (%)	18 (19,6)	0 (0)	0,0008
MTWA (-) (%)	56 (60,8)	42 (97,7)	0,00001
MTWA (non -) (%)	36 (39,2)	1 (2,3)	0,00001

MTWA – mikrowoltowa naprzemiennosc załamek T; MTWA (+) – wynik dodatni ; MTWA (ind) – wynik nieokreślony z przyczyn zależnych od pacjenta; MTWA (-) – wynik ujemny; MTWA (non -) – wynik nieujemny.

4.2. Mikrowoltowa naprzemiennosc załamek T (MTWA) a komorowe zaburzenia rytmu oraz wybrane potencjalne zjawiska związane z procesem arytmogenezy.

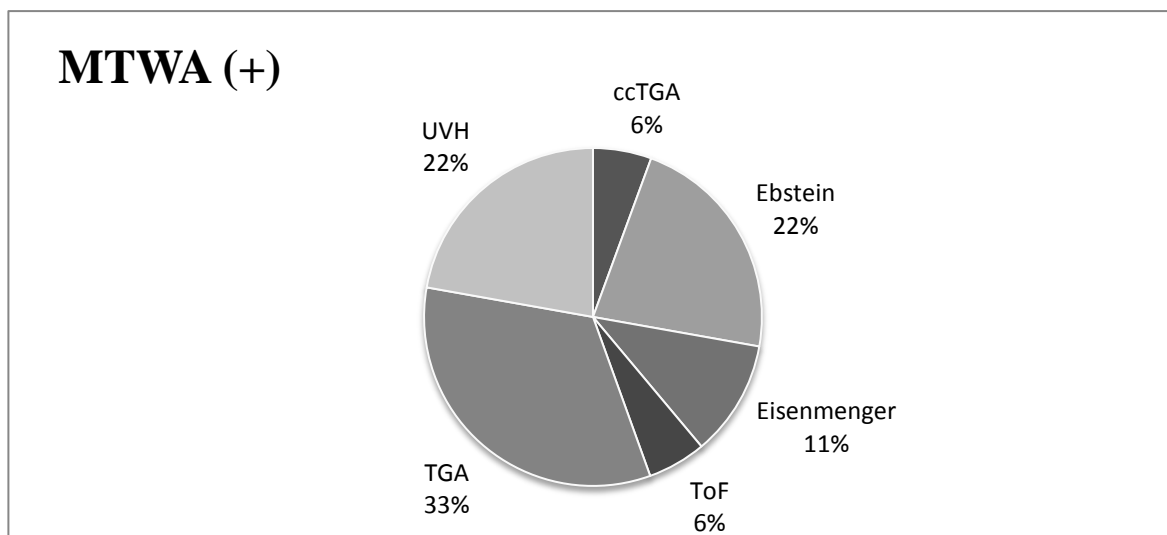
4.2.1. Rozkład procentowy różnych wad wrodzonych serca wśród pacjentów z dodatnim i nieujemnym wynikiem MTWA.

Dodatni rezultat MTWA uzyskano u 18 chorych, spośród nich najliczniejszą grupę stanowili chorzy z TGA - 6 pacjentów (33%), 4 (22%) miało zespół Ebsteina, 4 (22%) – UVH, 2 (11%) – zespół Eisenmengera, 1 (6%) - ccTGA, 1 (6%) – ToF, co zostało przedstawione na Rycinie 1.

Nieujemny rezultat MTWA stwierdzono u 36 pacjentów. Jak zaprezentowano na Rycinie 2. najliczniejszą spośród nich, bo liczącą 9 osób (25%), grupę stanowili także chorzy z TGA, dwie ośmioosobowe grupy (po 22%) miały zespół Ebsteina i UVH,

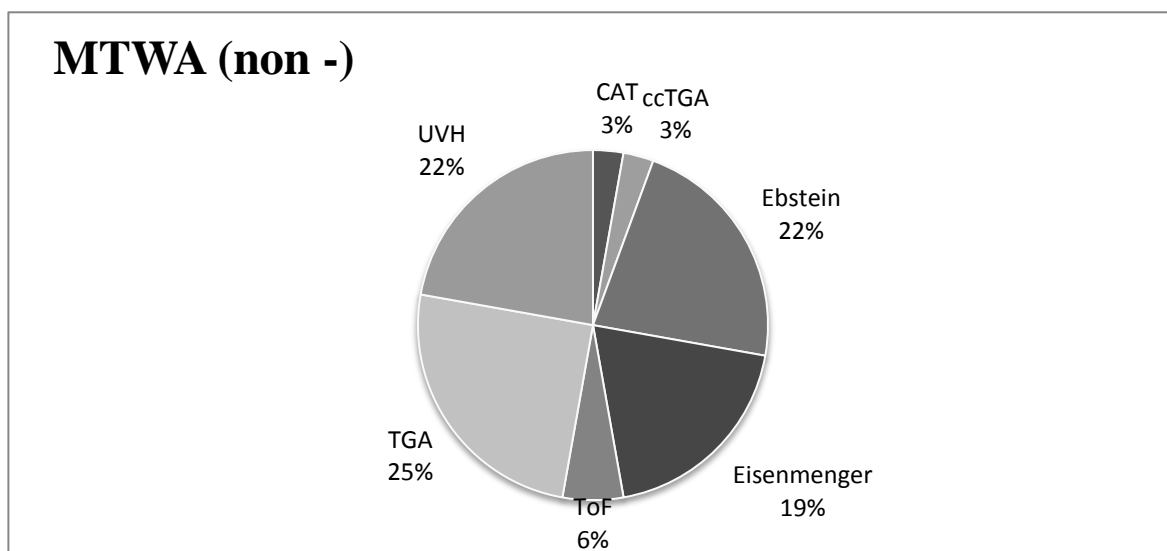
7 pacjentów (19%) – zespół Eisenmengera, 2 (6%) – ToF i pojedynczy pacjenci (3%) – CAT i ccTGA.

Rycina 1. Rozkład procentowy poszczególnych wrodzonych wad serca wśród pacjentów z dodatnim wynikiem MTWA.



ccTGA – skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych; Ebstein – zespół Ebsteina; Eisenmenger – zespół Eisenmengera; ToF – tetralogia Fallota; TGA – przełożenie wielkich pni tętniczych; UVH – serce o fizjologii pojedynczej komory.

Rycina 2. Rozkład procentowy poszczególnych wrodzonych wad serca wśród pacjentów z nieujemnym wynikiem MTWA.

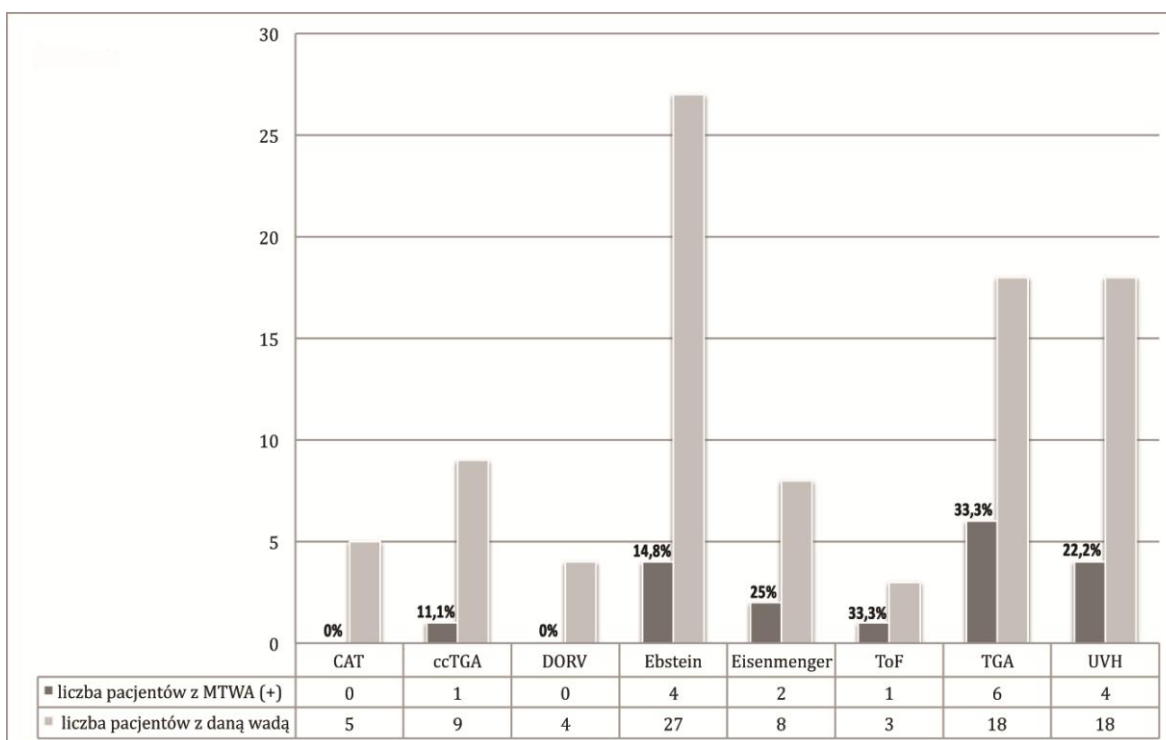


CAT – wspólny pień tętniczy; ccTGA – skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych; Ebstein – zespół Ebsteina; Eisenmenger – zespół Eisenmengera; ToF – tetralogia Fallota; TGA – przełożenie wielkich pni tętniczych; UVH – serce o fizjologii pojedynczej komory.

4.2.2. Rozkład dodatniego i nieujemnego MTWA u pacjentów z poszczególnymi wadami wrodzonymi serca.

Jak przedstawiono na Rycinie 3. do anomalii, w których najczęściej występował dodatni wynik MTWA należą: TGA (6 pacjentów, tj. 33,3% liczebności wady), ToF (1 pacjent – 33,3%), zespół Eisenmengera (2 pacjentów – 25%) oraz UVH (4 pacjentów, tj. 22,2% liczebności wady). Zjawiska tego nie obserwowano natomiast u chorych z CAT i DORV.

Rycina 3. Liczba i odsetek dodatnich wyników MTWA w poszczególnych wadach wrodzonych serca.



CAT – wspólny pień tętniczy; ccTGA – skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych; DORV – dwuodpływowa prawa komora; Ebstein – zespół Ebsteina; Eisenmenger – zespół Eisenmengera; ToF – tetralogia Fallota; TGA – przełożenie wielkich pni tętniczych; UVH – serce o fizjologii pojedynczej komory.

Porównanie częstości występowania MTWA (+) nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi WWS (Tabela 10).

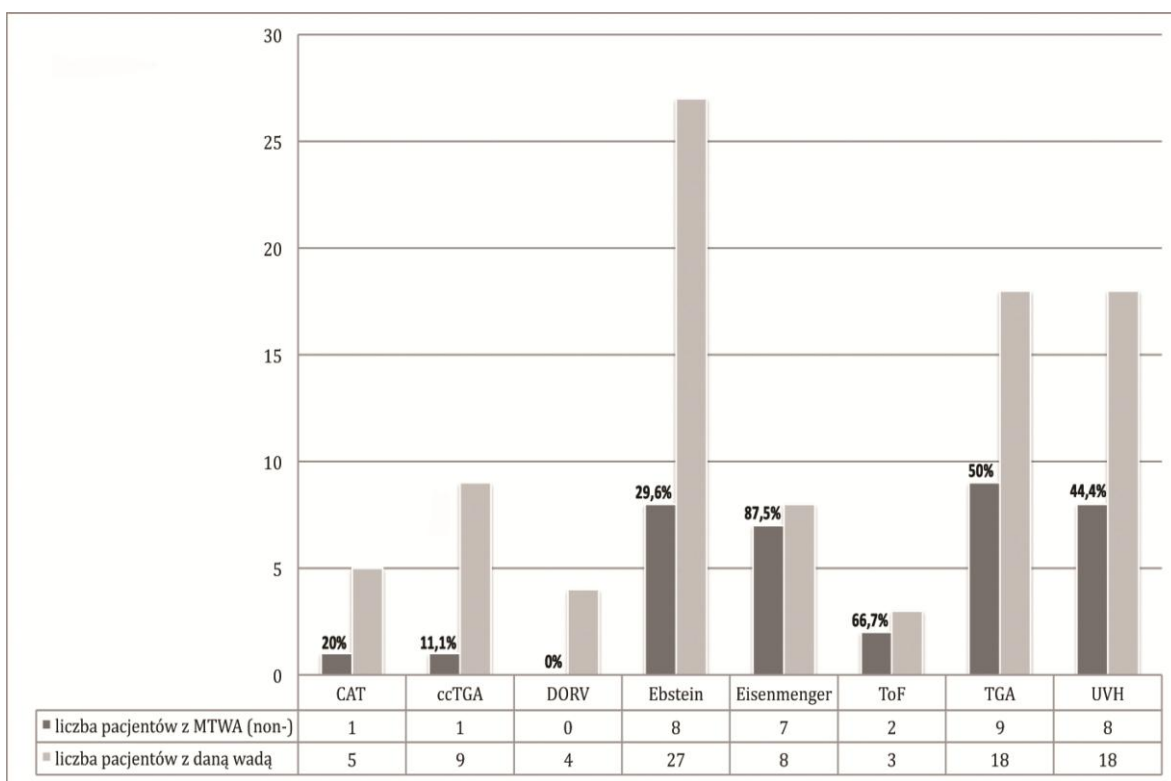
Tabela 10. Porównanie częstości występowania dodatniego wyniku MTWA pomiędzy podgrupami pacjentów z poszczególnymi wrodzonymi wadami serca.

	CAT	ccTGA	DORV	Ebstein	Eisenmenger	TGA	ToF	UVH
CAT	-	p=1,0	p=1,0	p=1,0	p=0,143	p=0,255	p=0,333	p=0,524
ccTGA	p=1,0	-	p=1,0	p=1,0	p=0,127	p=0,191	p=0,345	p=0,611
DORV	p=1,0	p=1,0	-	p=1,0	p=0,143	p=0,255	p=0,333	p=0,524
Ebstein	p=1,0	p=1,0	p=1,0	-	p=0,123	p=0,150	p=0,367	p=0,445
Eisenmenger	p=0,143	p=0,127	p=0,143	p=0,123	-	p=0,559	p=1,0	p=0,515
TGA	p=0,255	p=0,191	p=0,255	p=0,150	p=0,559	-	p=1,0	p=0,700
ToF	p=0,333	p=0,345	p=0,333	p=0,367	p=1,0	p=1,0	-	p=1,0
UVH	p=0,524	p=0,611	p=0,524	p=0,445	p=0,515	p=0,700	p=1,0	-

CAT – wspólny pień tętniczy; ccTGA – skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych; DORV – dwuodpływowa prawa komora; Ebstein – zespół Ebsteina; Eisenmenger – zespół Eisenmengera; TGA – przełożenie wielkich pni tętniczych; ToF – tetralogia Fallota; UVH – serce o fizjologii pojedynczej komory.

Najliczniejszą grupę pacjentów z nieujemnym MTWA stanowili chorzy z TGA (9 pacjentów - 50% podgrupy z tą anomalią anatomiczną). Pośród chorych z zespołem Ebsteina i UVH zjawisko to występowało u ośmiorga z nich, stanowiło to odpowiednio 29,6% i 44,4% podgrup.

Rycina 4. Liczba i odsetek nieujemnych wyników MTWA w poszczególnych wadach wrodzonych serca.



Największy natomiast odsetek nieujemnego MTWA, wynoszący 87,5% (7 chorych) obserwowano w podgrupie pacjentów z zespołem Eisenmenger (Ryc 4). Wykonane porównanie częstości występowania MTWA (non-) wykazało, iż właśnie u tych chorych omawiane zjawisko występowało statystycznie istotnie częściej niż w podgrupach chorych z CAT (87,5% vs 20%, $p=0,032$), ccTGA (87,5% vs 11,1%, $p=0,003$), DORV (87,5% vs 0%, $p=0,010$) oraz u tych z zespołem Ebsteina (87,5% vs 29,6%, $p=0,011$) (Tabela 11).

Tabela 11. Porównanie częstości występowanie nieujemnego wyniku MTWA pomiędzy podgrupami pacjentów z poszczególnymi wrodzonymi wadami serca.

	CAT	ccTGA	DORV	Ebstein	Eisenmenger	TGA	ToF	UVH
CAT	-	p=1,0	p=1,0	p=1,0	p=0,032	p=0,339	p=0,464	p=0,611
ccTGA	p=1,0	-	p=1,0	p=0,394	p=0,003	p=0,091	p=0,127	p=0,192
DORV	p=1,0	p=1,0	-	p=0,550	p=0,010	p=0,115	p=0,143	p=0,254
Ebstein	p=1,0	p=0,394	p=0,550	-	p=0,011	p=0,216	p=0,251	p=0,353
Eisenmenger	p=0,032	p=0,003	p=0,010	p=0,011	-	p=0,099	p=0,491	p=0,084
TGA	p=0,339	p=0,091	p=0,115	p=0,216	p=0,099	-	p=1,0	p=1,0
ToF	p=0,464	p=0,127	p=0,143	p=0,251	p=0,491	p=1,0	-	p=0,586
UVH	p=0,611	p=0,192	p=0,254	p=0,353	p=0,084	p=1,0	p=0,586	-

CAT – wspólny pień tętniczy; ccTGA – skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych; DORV – dwuodpływowa prawa komora; Ebstein – zespół Ebsteina; Eisenmenger – zespół Eisenmengera; TGA – przełożenie wielkich pni tętniczych; ToF – tetralogia Fallota; UVH – serce o fizjologii pojedynczej komory.

4.2.3. Dane demograficzne i kliniczne w analizowanej grupie pacjentów i ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA.

Zarówno w podgrupie MTWA (+), jak i MTWA (non-) płeć męska występowała istotnie częściej w porównaniu do podgrupy MTWA (-), (odpowiednio: 72,2% vs 33,9%, p=0,006 oraz 58,3% vs 33,9%, p=0,031). Stopień zaawansowania niewydolności serca wyrażony w skali NYHA był istotnie wyższy w podgrupie chorych z MTWA (non-) niż u pacjentów z MTWA (-): 2,0 (min-max 1,0-3,0) vs 1,0 (min-max 1,0-3,0), p=0,04. Nie obserwowano natomiast istotnej różnicy w zakresie tego parametru między grupą MTWA (+) a MTWA (-). Poziom saturacji krwi SO₂ był istotnie wyższy w podgrupie MTWA (-) niż w MTWA (non-): 94,5% (min-max 73-100) vs 97,0% (min-max 69-100), p=0,047. Parametr ten nie różnił się istotnie pomiędzy chorymi z MTWA(+) a MTWA (-). Analizowane podgrupy nie różniły się również w zakresie ich aktualnego wieku, BMI, liczby wykonanych operacji, wieku ich wykonania ani czasu, który od nich upłynął, jak również częstości przyjmowania beta blokerów i występowania nadciśnienia płucnego (Tabela 12).

Tabela 12. Charakterystyka demograficzna i kliniczna całej analizowanej grupy pacjentów i podgrup różniących się wynikiem MTWA; porównanie pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA dodatnim a ujemnym oraz pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA nieujemnym a ujemnym.

	Grupa badana analizowana (n=92)	MTWA (+) (n=18)	MTWA (ind) (n=18)	MTWA (-) (n=56)	MTWA (non -) (n=36)	MTWA (+) vs MTWA (-) p	MTWA (non-) vs MTWA (-) p
Mężczyźni (%)	40 (43,5)	13 (72,2)	8 (44,4)	19 (33,9)	21 (58,3)	0,006	0,031
Wiek (lata) mediana (min-max)	29 (18-75)	28 (19-64)	31,5 (20-75)	29 (18-74)	29,5 (19-22)	0,782	0,620
BMI (kg/m²) mediana (min-max)	21,75 (15,6-38,0)	22,4 (15,8-32,3)	21,2 (15,6-38)	21,9 (15,6-34,4)	21,6 (15,6-38)	0,862	0,838
NYHA mediana (min-max)	1,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	0,231	0,040
SO₂ (%) mediana (min-max)	97 (69-100)	96 (75-99)	92,5 (73-99)	97 (69-100)	94,5 (73-100)	0,151	0,047
Operowani (%)	28 (27,5)	9 (50)	4 (22,2)	9 (50)	13 (36,1)	0,786	0,663
Wiek w czasie operacji (lata) mediana (min-max)	2,5 (0,5-17)	3,0 (0,5 - 17)	0 (0,5-7)	4,5 (1 - 15)	3,0 (0,5-17)	0,701	0,192
Czas od operacji (lata) mediana (min-max)	21,2 (0-32)	21,5 (2 - 30)	28,5 (0-75)	20 (5 - 32)	21 (2-30)	0,649	0,668
Beta bloker (%)	25 (27,1)	7 (38,9)	3 (16,7)	15 (26,8)	10 (27,8)	0,380	1,0
Nadciśnienie płucne (%)	11 (12,0)	1 (5,6)	7 (38,9)	9 (16,1)	2 (5,6)	0,434	0,191

MTWA – mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA (+) – wynik dodatni; MTWA (ind) – wynik nieokreślony; MTWA (-) – wynik ujemny; MTWA (non -) – wynik nieujemny; BMI – wskaźnik masy ciała; NYHA – klasyfikacja niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA); SO₂ – saturacja krwi.

4.2.4. Arytmia komorowa występująca w analizowanej grupie pacjentów i jej porównanie w zależności od zjawiska MTWA.

Porównanie pomiędzy analizowanymi podgrupami występowania złośliwej (sVT), potencjalnie złośliwej (VPB \geq 10/h / nsVT) oraz obu tych rodzajów arytmii komorowej łącznie, wykazały znamienne różnicę jedynie w częstości złośliwej postaci tej arytmii, jaką jest utrwalony częstoskurcz komorowy (sVT). Występował on bowiem istotnie częściej, bo u 7 pacjentów (19,4%), w grupie chorych z MTWA (non-) niż w podgrupie pacjentów z MTWA (-), gdzie obserwowany był w dwóch przypadkach (3,6%) (p=0,026) (Tabela 13).

Tabela 13. Częstość występowania potencjalnie złośliwej i złośliwej arytmii komorowej w całej analizowanej grupie pacjentów i w podgrupach różniących się wynikiem MTWA; porównanie pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA dodatnim a ujemnym oraz pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA nieujemnym a ujemnym.

	Grupa badana analizowana (n=92)	MTWA (+) (n=18)	MTWA (ind) (n=18)	MTWA (-) (n=55)	MTWA (non -) (n=36)	MTWA (+) vs MTWA (-) p	MTWA (non-) vs MTWA (-) P
VPB \geq 10/h / nsVT (%)	23 (25,0)	3 (16,7)	9 (50)	11 (20,0)	12 (33,3)	1,0	0,217
sVT (%)	9 (9,9)	1 (5,7)	6 (33,3)	2 (3,6)	7 (19,4)	1,0	0,026
VPB \geq 10/h / nsVT / sVT (%)	27 (29,3)	4 (22,2)	11 (61,1)	12 (21,8)	15 (41,7)	1,0	0,060

MTWA – mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA (+) – wynik dodatni ; MTWA (ind) – wynik nieokreślony; MTWA (-) – wynik ujemny; MTWA (non -) – wynik nieujemny; VPB \geq 10/h – liczna ekstrasystolia komorowa; nsVT – nieutrwalony częstoskurcz komorowy; sVT – utrwalony częstoskurcz komorowy.

4.2.5. Parametry elektrokardiograficzne w analizowanej grupie pacjentów i ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA.

Porównanie czasu trwania zespołów QRS, odstępu QT, QTC i JTc oraz dyspersji odstępu QT i JT pomiędzy analizowanymi grupami chorych nie wykazało obecności istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi (Tabela 14).

Tabela 14. Wybrane parametry elektrokardiograficzne w analizowanej grupie pacjentów i w podgrupach różniących się wynikiem MTWA; porównanie pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA dodatnim a ujemnym oraz pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA nieujemnym a ujemnym.

	Grupa badana analizowana (n=92)	MTWA (+) (n=18)	MTWA (ind) (n=18)	MTWA (-) (n=56)	MTWA (non -) (n=36)	MTWA (+) vs MTWA (-) p	MTWA (non-) vs MTWA (-) P
QRS (ms) mediana (min-max)	120 (80-200)	120 (100-200)	135 (100-180)	120 (80-200)	125 (100-200)	0,354	0,123
QT (ms) mediana (min-max)	400 (320-480)	390 (320-480)	400 (360-480)	400 (320-480)	400 (320-480)	0,480	0,813
QTc (ms) mediana (min-max)	426,3 (355,3-520,3)	425,9 (390-498)	422,9 (381-499)	426,3 (355-520)	425,9 (381-499)	0,915	0,857
QTd (ms) mediana (min-max)	40 (20-100)	40 (20-80)	60 (30-100)	40 (20-100)	50 (20-100)	0,435	0,410
JTc (ms) mediana (min-max)	320 (231,9-456,7)	317,5 (261,9-408)	312,9 (260-402)	323,7 (231,9-456,7)	315,4 (282-310)	0,550	0,620
JTd (ms) mediana (min-max)	40 (10-100)	40 (20-80)	60 (20-100)	40 (10-100)	45 (20-100)	0,529	0,225

MTWA – mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA (+) – wynik dodatni ; MTWA (ind) – wynik nieokreślony; MTWA (-) – wynik ujemny; MTWA (non -) – wynik nieujemny; QRS – czas trwania zespołu QRS; QT – czas trwania odstępu QT; QTc wg – czas trwania odstępu QT skorygowany wg równania Bazetta; QTd – dyspersja odstępu QT; JTd – dyspersja odstępu JT.

4.2.6. Parametry zmienności rytmu zatokowego w analizowanej grupie pacjentów i ich porównanie w zależności od zjawiska MTWA.

Porównanie parametrów zmienności czasowej rytmu zatokowego HRV (SDNN, SDANN, SDNNI, rMSSD, pNN50) obserwowanych w badanych podgrupach chorych nie wykazało pomiędzy nimi istotnych statystycznie różnic (Tabela 15).

Tabela 15. Parametry zmienności rytmu zatokowego (HRV) w całej analizowanej grupie pacjentów i w podgrupach różniących się wynikiem MTWA; porównanie pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA dodatnim a ujemnym oraz pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA nieujemnym a ujemnym.

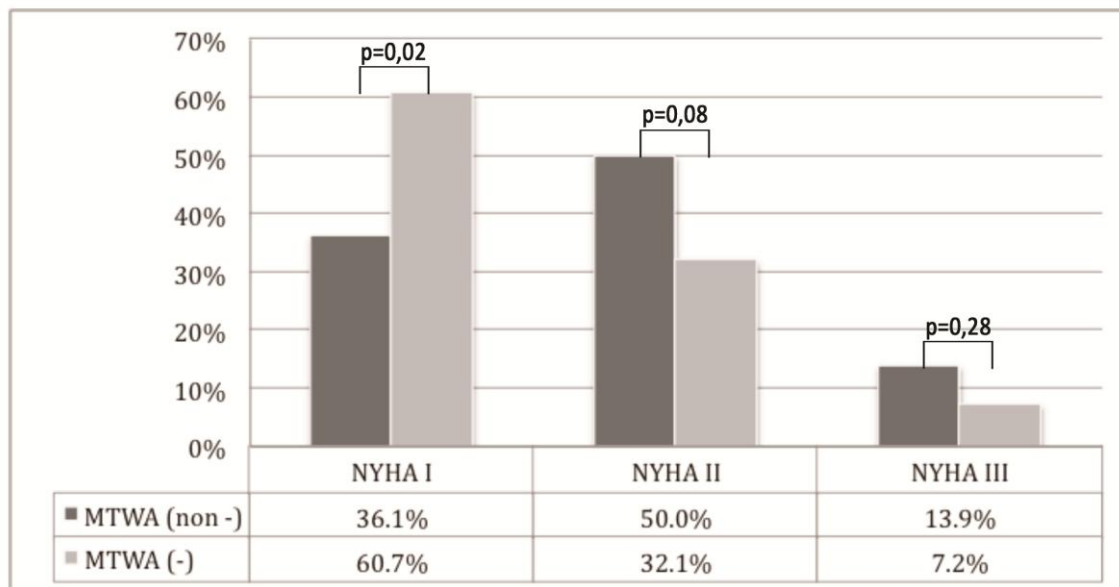
	Grupa badana analizowana (n=88)	MTWA (+) (n=16)	MTWA (ind) (n=17)	MTWA (-) (n=55)	MTWA (non -) (n=33)	MTWA (+) vs MTWA (-) p	MTWA (non-) vs MTWA (-) P
SDNN (ms) średnia ± SD	143,2 ± 38,9	147,1±40,6	142,7±46,3	142,3±36,7	144,8±43,0	0,656	0,773
SDANN (ms) średnia ± SD	127,2 ± 39,5	132,9±44,3	121,2±45,7	127,4±36,4	126,9±44,7	0,613	0,954
SDNNI (ms) średnia ± SD	57,7 ± 19,6	53,6±20,8	64,6±24,5	56,8±17,3	59,3±23,1	0,547	0,561
rMSSD (ms) mediana (min-max)	33 (11-81)	29,5 (11-46)	40 (27-73)	32 (14-81)	36 (14-81)	0,312	0,510
pNN50 (%) mediana (min-max)	9 (0-42)	7 (0-19)	5 (6-29)	9 (0-42)	9 (0-29)	0,186	0,793

MTWA – mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T; MTWA (+) – wynik dodatni; MTWA (ind) – wynik nieokreślony; MTWA (-) – wynik ujemny; MTWA (non -) – wynik nieujemny; SDNN – odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego; SDANN – odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach zapisu całodobowego; SDNNI (index) – średnia z odchyleń standardowych odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach; rMSSD – pierwiastek kwadratowy ze średniej z sum kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR; pNN50 – odsetek różnic między kolejnymi odstępami RR większych niż 50ms.

4.2.7. Ocena wydolności wysiłkowej w analizowanej grupie pacjentów i jej porównanie w zależności od zjawiska MTWA.

Jak wykazano na Rycinie 5. częstość ujemnego wyniku zjawiska MTWA maleje wraz ze wzrostem stopnia niewydolności serca ocenianej w skali NYHA. MTWA (-) występuje istotnie częściej w podgrupie chorych z najmniejszym stopniem upośledzenia wydolności serca - NYHA I (p=0,02).

Rycina 5. Częstość występowania MTWA (-) i MTWA (non-) w zależności od stopnia niewydolności serca określonego w subiektywnej skali NYHA.



Porównanie parametrów charakteryzujących procentowe (należne dla płci, wieku, masy ciała i wzrostu) pochłanianie tlenu na szczycie wysiłku wykazało istotnie mniejsze ich wartości u chorych z MTWA (non-) niż tych z MTWA (-): % Peak VO₂ mierzonego w ml/kg/min (57,4±11,7% vs 64,7±17,0%, p=0,029), % Peak VO₂ wyrażonego w l/min (58,7±15,4% vs 66,4±17,1%, p=0,034). Podobną różnicę stwierdzono pomiędzy pacjentami z MTWA (+) i MTWA (-): % Peak VO₂ mierzonego w l/min (57,4±12,7% vs 66,4±17,1%, p=0,046). Maksymalna częstość pracy serca (HR max) w podgrupie MTWA (non-) oraz odsetek wartości należytnej (% HR max) wynosiły 145,5±26,1/min - 81,4±11,7% i były znacznie niższe niż u chorych z MTWA(-): 160,1±20,9/min - 88,8±11,0% (odpowiednio: p=0,016 i p=0,003). W grupie MTWA (non-) odnotowano wyższe stężenia BNP w surowicy krwi w porównaniu do chorych z MTWA(-) 57,1pg/ml (min-max 23,3-343,5) vs 42,2pg/ml (min-max 6,6-598,4), lecz różnica ta była na granicy istotności statystycznej (p=0,052) (Tabela 16).

Tabela 16. Wybrane parametry badania spiroergometrycznego oraz poziom BNP w surowicy krwi w całej analizowanej grupie pacjentów i w podgrupach różniących się wynikiem MTWA; porównanie pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA dodatnim a ujemnym oraz pomiędzy podgrupą z wynikiem MTWA nieujemnym a ujemnym.

	Grupa badana analizowana (n=89)	MTWA (+) (n=18)	MTWA (ind) (n=17)	MTWA (-) (n=54)	MTWA (non -) (n=35)	MTWA (+) vs MTWA (-) p	MTWA (non-) vs MTWA (-) P
BNP (pg/ml) mediana (min-max)	45,1 (6,6-598,4)	41,9 (23,3-150,8)	64,4 (25,1-343,5)	42,2 (6,6-598,4)	57,1 (23,3-343,5)	0,247	0,052
FVC (l) mediana (min-max)	4,0 (2,8-5,1)	4,2 (2,8-6,9)	3,6 (1,7-5,8)	3,6 (2,1-7,2)	3,9 (1,7-6,9)	0,363	0,965
% FVC średnia ± SD	96,2 ± 17,1	92,5±17,6	92,3±20,3	98,1±16,1	92,4±18,6	0,227	0,134
FEV1 (l) średnia ± SD	3,5 ± 0,9	3,6±1,0	2,9±0,9	3,2±0,8	3,3±1,0	0,086	0,656
% FEV1 mediana (min-max)	92 (28-132)	90 (65-132)	88,5 (48-123)	92,5 (28-128)	90 (48-132)	0,479	0,354
Peak VO₂ (ml/kg/min) średnia ± SD	23,9 ± 6,7	23,1±5,5	21,5±6,9	24,9±6,9	22,3±6,2	0,317	0,072
% Peak VO₂ (ml/kg/min) średnia ± SD	62,3 ± 17,3	57,6±9,6	57,2±13,9	64,7±17,0	57,4±11,7	0,098	0,029
Peak VO₂ (l/min) średnia ± SD	1,6 ± 0,6	1,6±0,5	1,4±0,7	1,6±0,6	1,5±0,6	0,845	0,376
% Peak VO₂ (l/min) średnia ± SD	64,0 ± 18,8	57,4±12,7	60,0±18,2	66,4±17,1	58,7±15,4	0,046	0,034
HR max średnia ± SD	154,3 ± 24,0	153,4±27,0	137,1±22,9	160,1±20,9	145,5±26,1	0,280	0,016
% HR max średnia ± SD	85,9 ± 11,8	85,0±10,8	77,6±11,8	88,8±11,0	81,4±11,7	0,200	0,003
RR max (mmHg) mediana (min-max)	140 (90-195)	150 (90-193)	150 (100-170)	140 (100-190)	150 (90-193)	1,0	0,724
VE/VCO₂ slope mediana (min-max)	32 (22-60)	32,5 (26-74)	42 (26-59)	32 (22-58)	36 (26-74)	0,677	0,118
RER mediana (min-max)	1,01 (1,0-1,18)	1,01 (1,00-1,08)	1,01 (1,00-1,1)	1,02 (1,00-1,18)	1,01 (1,00-1,1)	0,196	0,101

MTWA – mikrowoltowa naprzemienność załamka T; MTWA (+) – wynik dodatni ; MTWA (ind) – wynik nieokreślony; MTWA (-) – wynik ujemny; MTWA (non -) – wynik nieujemny; BNP –peptyd natriuretyczny typu B; FVC – natężona pojemność życiowa; % FVC – natężona pojemność życiowa wyrażona jako procent wartości należnej dla płci, wieku i masy ciała; FEV1 – nasiloną objętość wydechu pierwszosekundowa; % FEV1 - nasiloną objętość wydechu pierwszosekundowa wyrażona jako procent wartości należnej dla płci, wieku i masy ciała; HR max - częstość pracy serca na szczycie wysiłku; % HR max – częstość pracy serca na szczycie wysiłku wyrażona jako procent maksymalnej wartości należnej dla wieku; Peak VO₂ - szczytowe pochłanianie tlenu; % Peak VO₂ - szczytowe pochłanianie tlenu

wyrażone jako procent wartości należnej dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała; RR max – maksymalne skurczowe ciśnienie tętnicze podczas wysiłku; VE/VCO₂ slope – wskaźnik wentylacji wysiłkowej; RER - równoważnik oddechowy.

4.3. Ocena czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowego zjawiska mikrowoltowej naprzemienności załamka T (MTWA).

Jak wykazała jednowymiarowa analiza regresji logistycznej (Tabela 17), najsilniejszym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo pojawienia się nieujemnego wyniku MTWA jest złośliwa arytmia komorowa (sVT) (OR 6,4, p=0,029). Ponad dwukrotnie ryzyko to zwiększają również: płeć męska (OR 2,7, p=0,021), obecność złośliwej i/lub potencjalnie złośliwej arytmii komorowej (OR 2,6, p=0,49) oraz NYHA > I (OR 2,06, p=0,033). W mniejszym stopniu znaczenie mają również parametry spiroergometryczne: HR max, % HR max, % Peak VO₂, VE/VO₂ slope (odpowiednio OR: 0,97 p=0,006, 0,94 p=0,005, 0,97 p=0,042, 1,05 p=0,037).

Analiza wielowymiarowa potwierdziła istotne znaczenie predykcyjne sVT (OR 20,7, p=0,037) i płci męskiej (OR 15,9 p=0,001) (Tabela 17).

Tabela 17. Jednowymiarowa i wielowymiarowa analiza czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia nieujemnego MTWA w analizowanej grupie.

	regresja jednowymiarowa		regresja wielowymiarowa	
	OR (95% przedział ufności)	p	OR (95% przedział ufności)	P
sVT	6,40 (1,22 - 33,57)	0,029	20,74 (1,21 – 355,88)	0,037
Płeć męska	2,72 (1,15 - 6,46)	0,021	15,98 (3,20 - 79,74)	0,001
VPB ≥10/h / nsVT / sVT	2,56 (1,01 - 6,51)	0,049	0,96 (0,23 – 4,05)	0,956
NYHA	2,06 (1,06 - 4,00)	0,033	2,38 (0,81 – 7,00)	0,115
HR max	0,97 (0,95 - 0,99)	0,006	0,99 (0,96 – 1,02)	0,421
% HR pred	0,94 (0,91 - 0,98)	0,005	-	-

% Peak VO₂ (l/min)	0,97 (0,94 - 1,00)	0,042	1,03 (0,98 - 1,09)	0,202
VE/VCO₂ slope	1,05 (1,00 - 1,10)	0,037	1,06 (0,98 - 1,14)	0,154

NYHA – klasyfikacja niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA); VPB \geq 10/h – liczna ekstrasystolia komorowa; nsVT – nieutrwalony częstoskurcz komorowy; sVT – utrwalony częstoskurcz komorowy; HR max - częstość pracy serca na szczycie wysiłku; % HR max – częstość pracy serca na szczycie wysiłku wyrażona jako procent maksymalnej wartości należnej dla wieku; % Peak VO₂ - szczytowe pochłanianie tlenu wyrażone jako procent wartości należnej dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała mierzonej w l/min; VE/VCO₂ slope – wskaźnik wentylacji wysiłkowej.

Na podstawie modelu regresji logistycznej jednowymiarowej i wielowymiarowej oceniono wpływ różnych czynników na wystąpienie dodatniego wyniku MTWA (Tabela 18). Analiza ta wykazała, iż płeć męska jest powiązana z pięciokrotnym wzrostem częstości występowania MTWA (+) (OR 5,06, p=0,006). Graniczną istotność statystyczną w modelu jednowymiarowym uzyskano dla parametru spiroergometrycznego, jakim jest odsetek należnej konsumpcji tlenu na szczycie wysiłku % Peak VO₂ mierzonego w l/min (OR 0,96, p=0,052).

Żaden z testowanych czynników nie był w sposób znamieny powiązany z dodatnim wynikiem MTWA w modelu regresji wielowymiarowej (Tabela 18).

Tabela 18. Jednowymiarowa i wielowymiarowa analiza czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia dodatniego wyniku MTWA w analizowanej grupie.

	regresja jednowymiarowa		regresja wielowymiarowa	
	OR (95% przedział ufności)	p	OR (95% przedział ufności)	P
Płeć męska	5,06 (1,57 - 16,32)	0,006	-	-
NYHA	1,75 (0,79 - 3,83)	0,157	1,41 (0,55 - 3,63)	0,469
sVT	1,56 (0,13 - 19,1)	0,724	-	-
VPB \geq10/h / nsVT / sVT	1,02 (0,28 - 3,78)	0,971	1,04 (0,25 - 4,34)	0,952
HR max	0,99 (0,96 - 1,01)	0,278	-	-
% HR max	0,97 (0,92 - 1,02)	0,201	0,99 (0,93 - 1,04)	0,616

% Peak VO₂ (l/min)	0,96 (0,93 – 1,0)	0,052	0,97 (0,93 – 1,01)	0,214
VE/VCO₂ slope	1,03 (0,97 – 1,1)	0,301	-	-

NYHA – klasyfikacja niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA); VPB \geq 10/h – liczna ekstrasystolia komorowa; nsVT – nieutrwalony częstoskurcz komorowy; sVT – utrwalony częstoskurcz komorowy; HR max - częstość pracy serca na szczycie wysiłku; % HRmax – częstość pracy serca na szczycie wysiłku wyrażona jako procent maksymalnej wartości należnej dla wieku; % Peak VO₂ - szczytowe pochłanianie tlenu wyrażone jako procent wartości należnej dla płci, wieku, wzrostu i masy ciała mierzonej w l/min; VE/VCO₂ slope – wskaźnik wentylacji wysiłkowej.

Ze względu na zbyt małe liczebności analizowanych podgrup nie udało się wyznaczyć wielowymiarowego modelu regresji logistycznej dla wszystkich wprowadzonych do modelu parametrów.

5. DYSKUSJA

W analizowanej grupie pacjentów z wybranymi wadami wrodzonymi charakteryzującymi się anomalią prawej komory lub obecnością funkcjonalnie pojedynczej komory u 19,6% stwierdzono dodatnie zjawisko MTWA, ten sam odsetek - 19,6% chorych prezentował wynik nieokreślony. Wartości te były istotnie większe niż w grupie kontrolnej, w której jedynie u 2,2% stwierdzono dodatni wynik badania. Ocena tego zjawiska u osób zdrowych wykonywana jest niezwykle rzadko, lecz nieliczne dostępne dane literaturowe dotyczące dodatniego MTWA podają wartości zbliżone do uzyskanych w moim badaniu: 2,2% i 5,5% (100,101). Nieobserwowany w niniejszej pracy wynik nieokreślony u ludzi zdrowych, w literaturze opisywany był częściej, bo w 16,7% grupy, lecz cytowane badanie obejmowało jedynie 18 zdrowych osób (101). Niemożliwe jest natomiast porównanie uzyskanych przeze mnie wyników do badań wykonanych w podobnej populacji, gdyż, jak wspomniano, nie opublikowano dotychczas analizy spektralnego MTWA u dorosłych pacjentów z WWS. W literaturze światowej dostępne są jedynie dwie prace przeprowadzone w populacji pediatrycznej. Chueng i wsp. (93) badali obecność MTWA u 49 dzieci po operacji tetralogii Fallota, stwierdzając 14,2% wyników dodatnich i aż 37% nieokreślonych, w tym również tych będących rezultatem zaistniałych w czasie badania zakłóceń. Alexander i wsp. (92) przeanalizowali większą, bo liczącą 304 grupę dzieci, z czego jedynie 50 (16,4%) stanowili pacjenci z różnymi WWS. Spośród nich dodatnie zjawisko MTWA obserwowano u 14%, a nieokreślone (klasyfikowane jak w poprzedniej pracy) - u 28%. Przedstawione proporcje dodatnich i nieokreślonych rezultatów MTWA uzyskanych w wyniku mojej pracy oraz analiz pediatrycznych populacji chorych z WWS są więc zbliżone. Częstość dodatniego MTWA w analizowanej populacji jest jednak istotnie niższa od opisywanych w obszernych grupach chorych z zaawansowaną niewydolnością serca na tle kardiomiopatii niedokrwiennej jak i nie-niedokrwiennej, w których sięga 37%-52% badanych (86-88,102). Jednocześnie udowodniono, iż wartość rokownicza wyników pozytywnych i nieokreślonych jest porównywalna (86-90), stąd obecnie w większości analiz wyniki te poddawane są interpretacji łącznie jako tzw. grupa nieujemna, inaczej zwana nieprawidłową. Dla zachowania precyzji badania Kaufman i wsp. (95) rekomendują nieanalizowanie wyników MTWA nieokreślonego spowodowanego zakłóceniami technicznymi, co zostało uwzględnione w mojej pracy. Nie wszystkie badania wykonywane są jednak według

jednolitej metody, stąd porównanie liczebności grup z nieprawidłowym MTWA nie jest do końca precyzyjne. Na podstawie większości przeprowadzonych w ostatnich latach badań oceniających rolę MTWA w stratyfikacji ryzyka NZS wykazano jednak jego silną, bo sięgającą 94%-99,8% wartość wykluczającą (86-90). Jedyne nieliczni badacze nie potwierdzają znaczenia prognostycznego tego zjawiska (102,103).

Nieujemne, czyli nieprawidłowe zjawisko MTWA obserwowane było u 39,2% analizowanej populacji. W cytowanych już opracowaniach nielicznych grup dziecięcych, Alexander i wsp. (92) stwierdzili, iż 28% pacjentów ma nieokreślone TWA, Chueng i wsp. (93) wartość tę ocenili na 37%; następnie obaj badacze wykluczyli tę grupę z badania, tym sposobem nie tworząc podgrupy TWA nienegatywnej. Rezultaty cytowanych wielkich badań nad pacjentami wysokiego ryzyka NZS wykazały, iż nieprawidłowe MTWA obserwowane jest u 67%-73% badanych, czyli istotnie częściej niż u analizowanych przede wszystkim dorosłych z WWS (86-88,102). Cechą różnicującą te populacje jest stopień wydolności serca - pomimo złożoności anomalii anatomicznych ponad połowa (51,1%) badanych pacjentów była w pierwszej klasie czynnościowej NYHA, oraz ich wiek - większość chorych z WWS była bowiem w czwartej, podczas gdy w cytowanych pracach w szóstej i siódmej dekadzie życia.

Przeprowadzone przede wszystkim badanie opiera się na analizie częstości i istotnych zależności dla dodatniego jak i nieujemnego zjawiska MTWA. Jak wspomniano, znaczenie rokownicze obu podgrup jest porównywalne, dla zachowania precyzji badawczej przedstawione są więc szczegółowo wszystkie wyodrębnione podgrupy, wnioski i uogólnienia wypływają jednak głównie z analizy nieujemnego czyli nieprawidłowego MTWA i ono będzie zasadniczym tematem dyskusji.

Rozkład procentowy poszczególnych WWS wśród pacjentów z nieprawidłowym MTWA wykazywał, iż wśród nich podobną liczebność prezentowali pacjenci z czterema anomaliami anatomicznymi: TGA (25%), UVH (22%), zespół Eisenmengera (19%) i zespół Ebsteina (22%). Pozostali pacjenci z CAT i ccTGA stanowili po 3%, a chorzy z ToF - 6% omawianej grupy, nie znaleźli się w niej ci z dwuuściową prawą komorą (DORV). Odsetek dwóch pierwszych anomalii anatomicznych, u których z kolei nieujemne MTWA występowało bardzo często, bo odpowiednio w 50% i 44,4%, wydaje się korespondować z dużą wśród nich częstością nagłych zgonów sercowych (48,49,54). Pewnym zaskoczeniem jest duża reprezentacja pacjentów z zespołem Ebsteina, u których

nieprawidłowe zjawisko MTWA pojawiło się u 29,6%, panuje bowiem pogląd, iż arytmia komorowa nie jest dla tej anomalii typowa (53,104). Nieprawidłowe MTWA występowało aż u 66,7% nielicznej wprawdzie grupy chorych z natywną postacią tetralogii Fallota. Na największą uwagę zasługują jednak pacjenci z zespołem Eisenmengera, których aż 87,5% miało wynik nieprawidłowy. Wykazano ponadto, iż nieprawidłowe MTWA w tej grupie chorych występuje istotnie częściej niż w większości pozostałych podgrup: CAT, ccTGA, DORV i zespół Ebsteina.

Ze względu na małą liczebność podgrup odstąpiłam od ich statystycznych porównań. Związek występowania nieprawidłowego MTWA z każdą z przedstawionych WWS wymaga jednak oddzielnego omówienia.

Przełożenie wielkich naczyń po operacji Mustarda/Senninga (nieprawidłowe MTWA u 50% pacjentów z tą wadą) jest drugą co do częstości - po zoperowanej tetralogii Fallota - wadą będącą przyczyną nagłych zgonów u chorych z WWS. Incydenty te stanowią 2%-15% śmiertelności ogólnej (4,54,105), są natomiast przyczyną aż 31,6%-42,8% zgonów u pacjentów z tą anomalią anatomiczną (11-13). Pojawiają się ponadto istotnie wcześniej niż w pozostałych WWS (49), co, jak twierdzą Roos-Hesselink i wsp. (14) związane jest bardzo ściśle z narastającą dysfunkcją komory systemowej. Obserwacja 47 chorych wykazała, iż po okresie, którego mediana wynosi 25 lat od wykonania korekcji wewnątrzprzedsionkowej, jedynie 6% badanej grupy miało zachowaną prawidłową jej funkcję (14). Anatomicznie prawa komora charakteryzuje się bowiem znaczną odmiennością kształtu i funkcji od komory lewej pełniącej u zdrowych ludzi funkcję systemowej. Kształtem swym przypomina stożek, składa się z części napływowej, beleczkowanej i odpływowej, „owijając” komorę lewą wyrzuca krew do niskociśnieniowego krążenia płucnego, co dzieje się w efekcie skurczu przypominającego swoim mechanizmem ruch perystaltyczny. W miokardium prawej komory dominują bowiem włókna podłużne. Duże znaczenie patofizjologiczne ma również fakt, iż komora ta unaczyniona jest przez prawą tętnicę wieńcową, która w sytuacji konieczności pokonania ciśnienia systemowego i narastającego zazwyczaj z powodu niedomykalności trójdzielnej obciążenia objętościowego, nie zabezpiecza zwiększonego zapotrzebowania tlenowego. Z tego powodu zaburzenia perfuzji są główną przyczyną postępującego upośledzenia funkcji skurczowej anatomicznie prawej komory systemowej (8,9,23,106-108). Narastające zwłóknienie miokardium jest również źródłem letalnej arytmii komorowej (23,53,91).

U podstaw patofizjologii zabiegu Mustarda/Senninga leży także rozległy zabieg wewnątrzprzedsionkowy. Z tego powodu badacze z Royal Brompton Hospital (15) są zdania, iż główną przyczyną NZS u pacjentów z TGA bywają nadkomorowe zaburzenia rytmu, których częstość, jak wiadomo, narasta równieź w miarę postępu niewydolności serca (59). Khairy i wsp. (105) wysuwają hipotezę, iż arytmia nadkomorowa często poprzedza incydenty groźnych komorowych zaburzeń rytmu, nie jest natomiast jasne czy nadkomorowe zaburzenia rytmu są same w sobie przyczyną NZS czy też stanowią jedynie symptom narastających zmian hemodynamicznych wiodących do letalnych zaburzeń komorowych. Analiza największego opublikowanego rejestru NZS u pacjentów z TGA przeprowadzonego przez Kammerada i wsp. (16) dowodzi znaczenia przyczynowego upośledzenia funkcji komory systemowej. Autorzy ci przytaczają ponadto dowody na obecność częstoskurczu komorowego lub migotania komór, będących przyczyną nagłego zatrzymania krążenia u 18 spośród 21 tych, którzy zmarli nagle lub zostali skutecznie reanimowani, co stanowi mocny argument o znaczeniu przyczynowym właśnie tej formy arytmii.

W populacji pacjentów z sercem o fizjologii pojedynczej komory (nieprawidłowe MTWA u 44,4% podgrupy) nagłe zgony sercowe zdarzają się z częstością 0,15% na rok (20). Dane literaturowe donoszą, iż NZS stanowi 9%-16% wszystkich zgonów w tej anomalii anatomicznej, lecz czynniki ryzyka tego zdarzenia nie są dotychczas poznane (20,91). Złożoność patofizjologii omawianej wady powoduje, iż wiele jest potencjalnych przyczyn tych dramatycznych incydentów, spośród nich powikłania zatorowo-zakrzepowe, zaburzenia przewodnictwa, nadkomorowe zaburzenia rytmu jak i wraz z upływem lat od zabiegu – arytmia komorowa. Częstość jej narasta w miarę spadku wydolności funkcjonalnie pojedynczej komory. Hemodynamiczną przyczyną upośledzenia jej funkcji jest nadmierne obciążenie ciśnieniowe związane z zaopatrywaniem krążenia systemowego, znaczne obciążenie objętościowe wynikające z zazwyczaj obecnej niedomykalności przedsionkowo-komorowej, jak i niewystarczające ukrwienie wieńcowe, co w konsekwencji prowadzi do zwłóknienia miokardium (23,24,27,54,91). Zjawisko to zostało udokumentowane za pomocą metody późnego wzmocnienia w badaniu MRI u 28% chorych po operacji Fontana i u tych pacjentów obserwowano też istotnie częściej komorowe zaburzenia rytmu, w tym liczną ekstrasystolię komorową, nsVT i/lub sVT (109).

Zaobserwowana wysoka częstość nieprawidłowego MTWA w zespole Ebsteina (nieprawidłowe MTWA u 29,6% chorych z tą wadą) nie koresponduje z opisywaną w literaturze częstością arytmii komorowej w tej populacji, sięgającą zaledwie 5-7% (104,110,111). Źródłem jej może być "nadwrażliwa" zatrzalizowana część prawej komory (28), a wg Daliento i wsp. (33) oraz Tede i wsp. (32) zwłóknienie komory lewej. Walsh i wsp. (53) łączą arytmie komorową z upośledzeniem wydolności serca. W patomechanizmie tego powikłania w anomalii Ebsteina uczestniczą następujące zjawiska hemodynamiczne: zmniejszenie rzutu lewej komory związane z upośledzeniem napływu spowodowanym przemieszczeniem przegrody międzykomorowej w stronę lewą przez powiększony o zatrzalizowaną część komory prawy przedsionek; nadmierne obciążenie objętościowe prawej komory wynikające z dużej niedomykalności trójdzielnnej; dyssynchronia skurczu prawej komory kurczącej się w czasie skurczu prawego przedsionka. Wada ta jest też rzadką przyczyną implantacji ICD, stanowi bowiem jedynie 4% spośród poddanych temu zabiegowi pacjentów z WWS (112). Nagłe zgony u tych chorych są natomiast częste i stanowią przyczynę aż 25% śmiertelności, powszechnie zakłada się że jest ona w większości efektem typowej zaawansowanej arytmii nadkomorowej, nie dysponujemy jednak zazwyczaj dowodami na bezpośrednią przyczynę tych zdarzeń. Nie można więc wykluczyć większego w nich udziału arytmii komorowej.

Wykonane przeze mnie badanie wykazało bardzo wysoki, wynoszący 87,5% odsetek nieprawidłowego MTWA u chorych z zespołem Eisenmengera. W tej populacji nagłe zgony sercowe są często obserwowane, chociaż przyczyny tych zjawisk pozostają niewyjaśnione (53,113). Ze względu na obecność sinicy istotny procent NZS może wynikać z powikłań zatorowo-zakrzepowych (28). W badaniu opublikowanym przez Dillera i wsp. (40) NZS jest najczęstszą przyczyną śmierci (55% przypadków), jednak autorzy nie podają, w jakim stopniu odpowiedzialna jest za to arytmia komorowa. Wśród niekorzystnych czynników prognostycznych wymieniają natomiast wcześniej udokumentowane zaburzenia rytmu, objawy niewydolności serca, a także wydłużony czas trwania QRS oraz QTc. Na podstawie holterowskiego zapisu ekg Daliento i wsp. (41) stwierdzili epizody nieutrwalonego i utrwalonego częstoskurczu komorowego poprzedzające zgon aż u 22,2% pacjentów, autorzy ci nie znaleźli jednak bezpośredniego statystycznego związku pomiędzy obecnością arytmii komorowej a NZS. Cytowany już Diller i wsp. (79) dowodzą ponadto, że wśród wszystkich analizowanych grup chorych z WWS, pacjenci z zespołem Eisenmengera prezentują najgorszą wydolność fizyczną,

a w konsekwencji największą częstość hospitalizacji. Przyczyna takiej sytuacji jest złożona, udział w niej mają wynikające z przeciążenia objętościowego i ciśnieniowego zmiany hemodynamiczne prawej komory (53,113), nadciśnienie w krążeniu płucnym (79,114,115) jak i spadek utlenowania krwi (72,116). Wszystkie te zjawiska uczestniczą w procesie zwłóknienia miokardium prawej komory, będącego, jak już wspomniano, substratem letalnej arytmii komorowej (23,28).

Zaawansowana niewydolność serca jak i sinica obserwowana była również w charakteryzującej się wysokim, wynoszącym 66,7% odsetkiem nieprawidłowego MTWA, bardzo nielicznej grupy pacjentów z nieoperowaną ToF. W przeciwieństwie do licznych analiz pacjentów po korekcie kardiochirurgicznej tej anomalii, niewiele badań dotyczy grupy nieoperowanej - przeżycie sięgające czwartej dekady jest bowiem niezwykle rzadkie i wynosi około 3% (44). Z danych opublikowanych przez grupę Deanfielda (116) wynika, iż częstość występowania istotnych komorowych zaburzeń rytmu w nieskorygowanej wadzie sięga 20% i zwiększa się wraz z wiekiem – omawiana arytmia jest obecna aż u 58% chorych powyżej 16. roku życia. Istnieje pogląd, że arytmogennym substratem w tej grupie chorych jest potwierdzone w badaniach autopsyjnych (117) włóknienie mięśnia sercowego prawej komory, co tłumaczy również najwyższą, bo sięgającą 73%, częstość występowania komorowych zaburzeń rytmu wśród pacjentów późno operowanych, bo po 16. roku życia (116). W świetle tych danych Walsh i wsp. (53) kwalifikują chorych z natywną postacią tetralogii Fallota do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia nagłego zgonu sercowego o podłożu arytmicznym.

Znikoma częstość występowania nieprawidłowego zjawiska MTWA u pacjentów z pozostałymi analizowanymi WWS wiąże się zapewne z niewielką ich liczebnością w badaniu. Z danych literaturowych wiemy natomiast, iż u pacjentów z ccTGA (nieprawidłowe MTWA 11,1%) nagłe zgony sercowe stanowią 31%-40% ogólnej śmiertelności (118), co według Oechslina i wsp. (48) stanowi najczęstszą jej przyczynę. W mechanizmie nagłego zgonu sercowego ginie też około 1/3 pacjentów z DORV (4), u których jednak, w przeprowadzonym badaniu, nie stwierdziłam nieprawidłowego zjawiska MTWA.

Głównym przesłaniem mojej pracy było poszerzenie wiedzy o nieinwazyjnych metodach oceny ryzyka nagłego zgonu u dorosłych z WWS charakteryzujących się patologią w zakresie prawej komory lub czynnościowo pojedynczą komorą. Dane

dotyczące kwalifikacji do wszczepienia ICD w prewencji pierwotnej w tej populacji są bowiem ciągle znikome. Ze względu na największą częstość NZS u chorych po korekcji ToF najliczniejsze są publikacje dotyczące tych właśnie pacjentów (119,120). Doniesienia dotyczące również pozostałych chorych z WWS opierają się zazwyczaj na niewielkich obserwacjach i rejestrach (49,51,54,91). Oechslin i wsp. (48) oraz Verheugt i wsp. (4) podkreślają znaczenie rokownicze upośledzenia funkcji komory systemowej, zaburzeń przewodnictwa, jak i nadciśnienia płucnego. Nieminen i wsp. (121) stwierdzają, że znaczenie takie ma również płeć męska. Okazuje się jednak, iż cechy kliniczne sugerujące ryzyko NZS mają również znaczenie predykcyjne dla całkowitej śmiertelności sercowo-naczyniowej. Z kolei arytmia nadkomorowa, komorowa i zaburzenia przewodnictwa są czynnikami predykcyjnymi zgonów w mechanizmie niewydolności serca w omawianej populacji, co wg Tanela (54) świadczy o bardzo ścisłym powiązaniu przyczynowo-skutkowym tych zjawisk, nie można więc ich w patofizjologicznym wnioskowaniu rozdzielić. Cały proces diagnostyczny komplikuje dodatkowo fakt, iż zdobycie „twardych” dowodów o znaczeniu prognostycznym wybranych parametrów i cech klinicznych, w tym badanego przeze mnie MTWA, na podstawie poprawnie skonstruowanego, zgodnego z zasadami EBM badania prospektywnego w populacji pacjentów z WWS, przy niewielkiej jej liczebności i spodziewanej liczbie incydentów, według ogólnych zasad statystyki potrwać musi około 10 lat (53,91). Rozpoczęta przeze mnie obserwacja pacjentów będzie więc kontynuowana, aktualnie jednak możliwe jest jedynie wnioskowanie pośrednie, oparte na dostępnej wiedzy dotyczącej zjawiska nagłego zgonu i uzyskanych w badaniu danych.

Bardzo istotna w mojej pracy była odpowiedź na pytanie, czy nieprawidłowe zjawisko MTWA występuje u pacjentów ze złośliwą i/lub potencjalnie złośliwą arytmia komorową. Taka koincydencja, łącznie z innymi towarzyszącymi jej potencjalnymi czynnikami ryzyka istotnej arytmii komorowej, obserwowana w omawianej grupie chorych, może poszerzyć możliwości stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu u analizowanej populacji. Przeprowadzone badanie wykazało, że częstość złośliwej arytmii komorowej (sVT) była istotnie większa wśród pacjentów z nieprawidłowym zjawiskiem MTWA niż u chorych, u których nie było ono obserwowane. Ponadto, obecność złośliwej arytmii komorowej (sVT), w mniejszym zaś stopniu tak złośliwej jak i/lub potencjalnie złośliwej arytmii komorowej (VPB \geq 10/h / nsVT / sVT), zwiększała prawdopodobieństwo nieprawidłowego MTWA w badanej grupie. Podobnych zależności nie udowodniono

jednak w jedynym opublikowanym dotychczas badaniu wykonanym w populacji chorych z WWS, analizującym 49 dzieci po operacji ToF (93). Dotychczas nie uzyskano także dowodów na znaczenie rokownicze arytmii komorowej poprzedzającej incydent nagłego zgonu sercowego rejestrowanej w badaniach holterowskich, co w pewnym stopniu można wiązać z częstością wykonywania takich badań (4,119,122) W cytowanym dużym rejestrze CONCOR (4) wyłączono z analizy pacjentów z implantowanym ICD zmieniając tym samym jego interpretację. Dowiedziono w nim natomiast, iż arytmia ta zwiększa ryzyko śmiertelności wynikającej z niewydolności serca, która, jak wiemy, ma istotny udział w patofizjologii złośliwej arytmii komorowej. Inne prace wskazują, iż znaczenie rokownicze całodobowego monitorowania ekg wzrasta przy łącznej ich interpretacji z innymi sprzyjającymi złośliwej arytmii cechami klinicznymi (122-124). Zasadne jest, by w podobny sposób analizować wszystkie dostępne dane o znaczeniu rokowniczym.

Z tego powodu poszerzyłam analizę o określenie, jakie cechy demograficzne oraz odrębności kliniczne, mogące mieć znaczenie rokownicze dla NZS, charakteryzują pacjentów z nieprawidłowym zjawiskiem MTWA. Wykazała ona, iż większość pacjentów z dodatnim jak i nieujemnym MTWA stanowią mężczyźni. Płeć męska okazała się również cechą statystycznie zwiększającą prawdopodobieństwo wystąpienia obu tych zjawisk. Potwierdza to ogólnie znany fakt, iż to mężczyźni przeważają pośród pacjentów, którzy zmarli w mechanizmie nagłego zgonu sercowego. Obserwacja ta dotyczy głównie ludzi młodych, do których należy większość badanych przez nas chorych. Liczebność kobiet zagrożonych nagłym zgonem wzrasta natomiast po okresie menopauzalnym (55). Według danych z literatury płeć męska jest również czynnikiem ryzyka groźnej arytmii komorowej u pacjentów z WWS (54,105,125), jak i śmiertelności całkowitej w tej populacji (4).

Pacjenci różniący się wynikiem MTWA nie różnili się istotnie pod względem wieku i większość z nich była w czwartej dekadzie życia. Wiadomo, iż częstość nagłego zgonu w ogólnej populacji wzrasta aż stukrotnie po 35. roku życia (55), lecz owej granicy nie można bezpośrednio przekładać na naszą grupę pacjentów. Choroba jest bowiem obecna już w momencie urodzenia i od stopnia jej zaawansowania zależy późniejsza historia.

W skład analizowanej grupy wchodziłi pacjenci obarczeni wieloma anomaliami anatomicznymi serca i w różny sposób w przeszłości operowani. Jak wiadomo, wykonanie

operacji kardiochirurgicznej (przykładowo metodą Fontana) nie zawsze daje lepszy efekt kliniczny od tego obserwowanego np. u nieoperowanych chorych z zespołem Ebsteina. Pacjenci różniący się pod względem zjawiska MTWA nie różnili się więc częstością wykonanych zabiegów operacyjnych - zapewne z tego powodu w tak różnorodnej populacji nie wykazano znaczenia wieku operacji, ani też czasu, który od niej upłynął.

Analiza parametrów elektrokardiograficznych o uznawanym znaczeniu w patogenezie arytmii komorowej wykazała, iż czas trwania zespołu QRS był u badanych istotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej, co wiąże się z wynikającego z istoty wady wydłużenia przewodzenia w zakresie prawej lub pojedynczej komory. W konsekwencji wszystkie parametry związane z heterogenicznością depolaryzacji i repolaryzacji komór (QT, QTc, QTd, JT, JTc, JTd) również uległy wydłużeniu. Pionierską pracę dotyczącą tzw. relacji mechanoelektrycznej u dorosłych z WWS opublikowali Gatzoulis i wsp. (126), bazując na populacji pacjentów po operacji tetralogii Fallota. Badacze ci dowiedli, iż wydłużenie czasu trwania zespołu QRS ≥ 180 ms zwiększa ryzyko groźnej arytmii komorowej. Znaczenie prognostyczne dla arytmii komorowej w tej najczęściej analizowanej populacji mają mieć również QTc i QTd (63,127), a u chorych po operacji wewnątrzprzedsionkowej TGA - wydłużenie czasu trwania zespołu QRS ≥ 140 ms (128). Z kolei jak wynika z obserwacji fińskiej (129), czynnikiem ryzyka nagłego zgonu w tej podgrupie pacjentów jest wartość QTd przekraczająca 55ms. Nie wszyscy jednak potwierdzają rokownicze znaczenie czasu trwania QRS po operacji ToF (130-132). Część badań nie potwierdza również wpływu wartości QRS, QT, QTc i QTd na częstość arytmii komorowej u dorosłych po operacji Mustarda/Senninga (16) jak i QTc na częstość arytmii komorowej w dorosłych z różnymi WWS (125). U chorych z WWS nie potwierdzono też znaczenia prognostycznego JT, JTc, JTd (63,127). Przedstawione obserwacje są zgodne z wynikiem mojej pracy, w której nie znaleziono zależności pomiędzy powyższymi parametrami a związanym z arytmia komorową zjawiskiem MTWA.

Odzwierciedlające równowagę pomiędzy układem współczulnym a przywspółczulnym parametry zmienności rytmu zatokowego (HRV), których skrócenie w WWS obserwowane było przez kilku badaczy (133,134) w wykonanym przeze mnie badaniu nie różniły się od obserwowanych w grupie kontrolnej. Nie różniły się również pomiędzy podgrupami charakteryzującymi się odmiennością zjawiska MTWA. Ich wartość prognostyczna w badanej populacji, zwłaszcza u chorych ze złożonymi WWS oraz będących po wielokrotnych interwencjach kardiochirurgicznych, w wyniku których

dochodzi do uszkodzenia unerwienia serca, jest bowiem mniejsza niż u pacjentów z „klasyczną” niewydolnością serca (135).

Interesujące wydają się być rezultaty analizy zjawiska MTWA w kontekście oceny wydolności wysiłkowej analizowanych pacjentów z WWS. Pomimo zastrzeżeń metodologicznych skala NYHA jest najpowszechniej stosowanym narzędziem do oceny stopnia wydolności serca pacjentów, również tych z WWS prezentujących odmienną patofizjologię tego stanu klinicznego. W tej populacji bowiem upośledzeniu ulega funkcja nie tylko lewej komory, lecz często komory systemowej o morfologii prawej, obu komór, czy też tzw. pojedynczej komory. Istotne znaczenie ma wzmożone ciśnienie płucne, czasami obecność przetok oskrzelowo-płucnych oraz sinica (69,70,136). W moim badaniu 46 pacjentów było w pierwszej klasie NYHA, 36 w drugiej, a 9 - w trzeciej klasie tej klasyfikacji. Liczba chorych z ujemnym wynikiem MTWA (czyli tych, których w tzw. ogólnej kardiologicznej populacji uznaje się za potencjalnie mniej zagrożonych nagłym zgonem sercowym) systematycznie malała pomiędzy grupami NYHA I a NYHA III. U pacjentów w pierwszej klasie NYHA liczba pacjentów z MTWA ujemnym była istotnie większa niż tych z wynikiem nieujemnym. Wyższy stopień w skali NYHA zwiększał też prawdopodobieństwo nieprawidłowego zjawiska MTWA. Wiele prac dotyczących dorosłych z WWS dokumentuje niekorzystne znaczenie rokownicze skali NYHA (3,4,16,41,51,91,128). Dowiedziono też jej znaczenia prognostycznego dla NZS w tej populacji (12,20,24,40). Badając zjawiska neurohormonalne w niewydolności serca u dorosłych z WWS Bolger i wsp. (69) stwierdzili, iż wraz ze wzrostem stopnia jej zaawansowania, mierzonego skalą NYHA, wzrasta stężenie katecholamin w surowicy krwi. Wzrasta więc ryzyko arytmii komorowej i taka zależność patofizjologiczna może tłumaczyć obserwowane przeze mnie relacje pomiędzy zjawiskiem MTWA a omawianą skalą, tym samym sugerując potencjalne znaczenie oceny MTWA w stratyfikacji ryzyka NZS w analizowanej populacji.

Cechą charakterystyczną dorosłych pacjentów z WWS jest „zawyżanie” subiektywnej oceny swojej wydolności, nie odczuwają oni bowiem jej pogorszenia, gdyż są ludźmi chorymi od urodzenia. Zasadna jest więc próba obiektywizacji istniejącego stanu, jaką jest badanie spiroergometryczne. Zgodnie z licznymi obserwacjami innych autorów, porównanie wszystkich analizowanych parametrów wykazało istotnie mniejszą wydolność wysiłkową grupy badanej niż ta obserwowana u ludzi zdrowych (69,70,72,74,75,115).

Porównanie parametrów spiroergometrycznych uzyskanych w czasie badania pacjentów z WWS wykazało, iż chorzy z nieprawidłowym zjawiskiem MTWA mieli istotnie gorszą wydolność serca niż ci, u których tego nie obserwowano, co manifestowało się mniejszą maksymalną konsumpcją tlenu wyrażoną w wartościach procentowych w stosunku do wieku i płci, wzrostu i wagi (%PeakVO₂). Porównanie to wykazało również gorszą reakcję chronotropową (HRmax, %HRmax) u pacjentów z nieprawidłowym MTWA. Wszystkie te parametry, jak i dodatkowo wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej (VE/VCO₂ slope) zwiększały ryzyko zaistnienia nieprawidłowego zjawiska MTWA w badanej grupie. Przedstawione zależności są zbieżne z wynikami opublikowanymi przez Tsai i wsp. (125), którzy udowodnili, iż VO₂ jest czynnikiem predykcyjnym złośliwej arytmii komorowej w WWS.

Jak wspomniano, w patogenezie niewydolności serca u pacjentów z WWS uczestniczą dodatkowe czynniki, jakimi są wzrost ciśnienia w krążeniu płucnym i zmniejszenie utlenowania tkanek. Ze względu na częste u tych chorych współistnienie obu wymienionych zjawisk, w badaniach populacyjnych trudno je analizować rozdzielnie (72). Nadciśnienie płucne było czynnikiem ryzyka NZS u dorosłych pacjentów z WWS analizowanych w rejestrze CONCOR (4). Wykonane przeze mnie badanie wykazało natomiast, iż pacjenci z nieprawidłowym MTWA nie różnili się od pozostałych częstością występowania nadciśnienia płucnego, charakteryzowali się natomiast istotnie mniejszą saturacją. Według Perloff'a (28) - wybitnego znawcy problematyki WWS u dorosłych, związane z sinicą zmniejszone utlenowanie tkanek i typowe dla zwiększonej lepkości krwi odcinkowe poszerzenie i wzmocnienie „krętości” naczyń wieńcowych nasilają proces zwłóknienia miokardium, co w konsekwencji wiedzie do zmniejszenia kurczliwości komór i stwarza substrat dla arytmii komorowej.

Stężenie BNP w surowicy krwi badanych było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej, co zgodne jest z większością analiz (5,69,72,74,75,79). Poziom tego hormonu u chorych z nieprawidłowym MTWA był wyższy niż u pacjentów, u których nie rejestrowano tego zjawiska, lecz różnica ta była na granicy istotności.

Z powyższych danych wynika że nieprawidłowe MTWA występuje u chorych, u których obserwowane są cechy świadczące o niewydolności serca (NYHA, parametry spiroergometryczne, BNP) oraz zmniejszone utlenowanie tkanek (SO₂), cecha kliniczna uczestnicząca w patogenezie omówionej wyżej niewydolności.

Podobnie więc jak w ogólnej populacji kardiologicznej (86-90,102), u dorosłych pacjentów z WWS charakteryzujących się patologią prawej lub obecnością pojedynczej komory nieprawidłowe MTWA obserwowane jest częściej u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, której związek z arytmia komorową jest udokumentowany. Ponadto współistnienie złośliwych zaburzeń rytmu z analizowanym zjawiskiem w tej populacji sugeruje możliwość zastosowania badania MTWA w celu oceny ryzyka nagłego zgonu sercowego w mechanizmie arytmii. Ze względu na odrębność tej grupy chorych (jej małą liczebność i dużą różnorodność) potwierdzenie znaczenia tej metody diagnostycznej wymaga dalszej wieloletniej obserwacji.

6. WNIOSKI

U dorosłych pacjentów z wadami wrodzonymi serca charakteryzującymi się patologią w zakresie prawej komory lub sercem o fizjologii pojedynczej komory nieprawidłowe MTWA występuje częściej niż w zdrowej populacji.

Szansa jego pojawienia się wzrasta u pacjentów ze złośliwą postacią arytmii komorowej oraz u chorych, u których stwierdzone są zjawiska kliniczne mogące sprzyjać letalnej arytmii, jakimi są zaawansowana niewydolność serca i sinica. Prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowego MTWA jest także większe u mężczyzn.

Mikrowoltowa naprzemiennosc załamka T może mieć więc potencjalne znaczenie w stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu sercowego w tej populacji, lecz potwierdzenie tej tezy wymaga dalszej obserwacji.

7. STRESZCZENIE

Wstęp. Postęp w kardiologii i kardiologii pediatrycznej umożliwił większości pacjentów z WWS osiągnięcie wieku dojrzałego. Współczesne metody terapii nigdy jednak nie powodują całkowitego wyleczenia, często obserwowane są bowiem pozostałości anatomiczne wady, jak i powikłania pooperacyjne. Z tych powodów niektórzy z nich giną w obrazie nagłego zgonu sercowego, u podłoża którego najczęściej leżą komorowe zaburzenia rytmu, co w tej zazwyczaj młodej populacji przybiera szczególnie dramatyczny wymiar.

Aby umożliwić prewencję pierwotną tak niekorzystnych zdarzeń, trwają intensywne poszukiwania czynników ryzyka nagłego zgonu sercowego w populacji chorych z WWS. Analizowane są więc zjawiska kliniczne o uznanym lub potencjalnym znaczeniu w patogenezie arytmii komorowej, w tym niewydolność serca, obecność nadciśnienia płucnego, desaturacja, jak i zjawiska związane z propagacją bodźca elektrycznego w miokardium (czas trwania zespołu QRS), heterogenicznością procesu repolaryzacji komorowej (QT, QTc, QTd, JTc, JTd) czy też oceną stanu równowagi pomiędzy układem współczulnym a przywspółczulnym wyrażanym zmiennością rytmu zatokowego (HRV). Pośród badań nieinwazyjnych współcześnie coraz szersze zastosowanie ma analiza mikrowoltowej naprzemienności załamka T (MTWA), która jest elektrokardiograficznym zjawiskiem odzwierciedlającym niejednorodność procesu repolaryzacji w mięśniu sercowym sprzyjającym pojawieniu się arytmii komorowej w mechanizmie fali reentry. Większość prac dotyczących zjawiska MTWA i jego znaczenia prognostycznego dla NZS dotyczy pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną i nieniedokrwienną oraz cechami zaawansowanej niewydolności serca. Dotychczas nie opublikowano natomiast analizy potencjalnego znaczenia spektralnego MTWA w populacji dorosłych z WWS.

Celem pracy było określenie częstości występowania spektralnego MTWA u dorosłych pacjentów z wybranymi wadami wrodzonymi serca charakteryzującymi się patologią w zakresie komory prawej lub sercem o fizjologii pojedynczej komory; ocena współistnienia MTWA ze złośliwą i potencjalnie złośliwą arytmia komorową, jak również z innymi zjawiskami demograficznymi i klinicznymi, które są prawdopodobnymi czynnikami ryzyka wystąpienia złośliwej arytmii komorowej i nagłego zgonu sercowego w badanej populacji.

Material i metoda. Do badania włączono 102 pacjentów (47 mężczyzn) w wieku 18-75 lat, będących pod opieką Poradni Wad Wrodzonych Serca u Dorosłych przy I Klinice Kardiologii w Poznaniu. Grupa badana składała się z chorych z rozpoznaniem WWS charakteryzującym się patologią w zakresie prawej komory lub pojedynczą komorą, w tym 32 pacjentów z zespołem Ebsteina, 20 – z przełożeniem wielkich pni tętniczych (TGA) po korekcji wewnątrzprzedsionkowej, 18 – z funkcjonalnie pojedynczą komorą (UVH), w tym 12 po operacji Fontana, po 9 – ze skorygowanym przełożeniem wielkich pni tętniczych (ccTGA) i z zespołem Eisenmengera, po 5 – z dwuuściową prawą komorą (DORV) i wspólnym pniem tętniczym (CAT) oraz 3 – z nieoperowaną tetralogią Fallota (ToF). U wszystkich chorych oceniono obecność spektralnego MTWA rejestrowanego za pomocą wysokorozdzielczych elektrod podczas submaksymalnego wysiłku na bieżni ruchomej. Zebrane rezultaty zestawiono z innymi danymi klinicznymi uzyskanymi na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego, 12-odprowadzeniowego ekg, holterowskiego zapisu ekg, testu spiroergometrycznego oraz wyników laboratoryjnych. Grupę kontrolną stanowiło 45 zdrowych ochotników (23 mężczyzn) w wieku 18-65 lat.

Wyniki. Nieprawidłowy wynik MTWA [MTWA(non -)] był obecny istotnie częściej w grupie badanej porównaniu do grupy kontrolnej (39,2% vs 2,3%, $p=0,00001$). Do wad, w których MTWA(non -) występował najczęściej należały: zespół Eisenmengera (87,5% przypadków), nieoperowana ToF (66,7%), TGA (50%) oraz UVH (44,4%). Częstość nieprawidłowego zjawiska MTWA u chorych z zespołem Eisenmengera była istotnie większa niż u pacjentów z ccTGA, DORV, CAT i zespołem Ebsteina. U pacjentów z nieprawidłowym wynikiem MTWA utrwalony częstoskurcz komorowy był rejestrowany istotnie częściej w porównaniu do grupy MTWA(-) – 19,4% vs 3,6%, $p=0,026$. Pacjenci MTWA(non -) mieli niższą saturację krwi (94,5% vs 97%, $p=0,047$) oraz istotnie częściej byli płci męskiej (58,3% vs 33,9%, $p=0,031$). Grupy MTWA(non -) i MTWA(-) różniły się także pod względem cech wydolności wysiłkowej charakteryzowanymi przez: stopień w skali NYHA [2,0 (min-max 1,0-3,0) vs 1,0 (min-max 1,0-3,0), $p=0,04$] oraz wskaźnik spiroergometryczny - odsetek należytnej szczytowej konsumpcji tlenu %PeakVO₂ (58,7±15,4% vs 66,4±17,1%, $p=0,034$). Różnica w stężeniu mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP) w surowicy krwi była na granicy istotności statystycznej ($p=0,052$). Pacjenci z nieprawidłowym rezultatem MTWA wyróżniali się także istotnie gorszą wydolnością chronotropową – maksymalna częstość pracy serca HRmax oraz

odsetek jej wartości należnej %HRmax wynosiły odpowiednio: 145,5±26,1/min vs 160,1±20,9/min, p=0,016 oraz 81,4±11,7% vs 88,8±11,0%, p=0,003.

Jak wykazała jednowymiarowa analiza regresji logistycznej najsilniejszym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo nieujemnego MTWA jest złośliwa arytmia komorowa (sVT) (OR 6,4, p=0,029); prawdopodobieństwo to zwiększają również: płeć męska (OR 2,7, 0,021), obecność złośliwej i/lub potencjalnie złośliwej arytmii komorowej (VPB≥10/h / nsVT / sVT) (OR 2,6, p=0,49) oraz NYHA>I (OR 2,06, p=0,033). W mniejszym stopniu znaczenie takie mają również parametry spiroergometryczne: HRmax, %HRmax, %PeakVO₂, VE/VCO₂ slope (odpowiednio: OR 0,97, p=0,006; OR 0,94, p=0,005; OR 0,97, p=0,042; OR 1,05, p=0,037). Analiza wielowymiarowa potwierdziła istotne znaczenie predykcyjne sVT (OR 20,7 p=0,037) i płci męskiej (OR 15,9 p=0,001).

Analiza prawdopodobieństwa zaistnienia dodatniego MTWA wykazała, iż jedynie płeć męska powiązana jest z pięciokrotnym wzrostem częstości występowania MTWA (+) (OR 5,06 p=0,006), graniczą wartość statystyczną w tym badaniu miał odsetek należnej konsumpcji tlenu na szczycie wysiłku %PeakVO₂ (OR 0,96, p=0,052).

Wnioski. U dorosłych pacjentów z wadami wrodzonymi serca charakteryzującymi się patologią w zakresie prawej komory lub sercem o fizjologii pojedynczej komory nieprawidłowe MTWA występuje częściej niż w zdrowej populacji.

Szansa jego pojawienia się wzrasta u pacjentów ze złośliwą postacią arytmii komorowej oraz u chorych, u których stwierdzane są zjawiska kliniczne mogące sprzyjać letalnej arytmii, jakimi są zaawansowana niewydolność serca i sinica. Prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowego MTWA jest także większe u mężczyzn.

Mikrowoltowa naprzemiennosc załamek T może mieć więc potencjalne znaczenie w stratyfikacji ryzyka nagłego zgonu sercowego w tej populacji, lecz potwierdzenie tej tezy wymaga dalszej obserwacji.

ABSTRACT.

Background. The fields of cardiology and pediatric cardiosurgery have witnessed rapid progress that made survival to adulthood possible for most patients with congenital heart defects (CHD). However, due to the frequent presence of anatomical residua and postoperative sequelae, even modern therapy never leads to a complete recovery and can cause sudden cardiac death (SCD) due to ventricular arrhythmia (VA), giving a very dramatic shape especially in such a young population.

In order to enable a primary prevention of these fatal events, intensive studies on stratification of SCD risk in congenital heart defect are being conducted. The already acknowledged as well as potential clinical factors known to contribute to pathogenesis of ventricular arrhythmia are being analyzed, including heart failure, presence of pulmonary hypertension, desaturation, phenomena associated with distorted impulse propagation within myocardium (QRS duration), heterogeneity of ventricular repolarization process (QT,QTc,QTd,JTc,JTd) or imbalance between sympathetic and parasympathetic nervous system assessed with heart rate variability (HRV). Among the noninvasive tests that have recently become even more popular is a microvolt T-wave alternans (MTWA), an electrocardiographic phenomenon reflecting inhomogeneity of the myocardial repolarization process that promotes development of ventricular arrhythmia on a basis of reentry circuit. A vast majority of studies addressing prognostic significance of MTWA test include patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy accompanied by symptoms of advanced heart failure. To our knowledge no analysis on the role of spectral MTWA test in the population of grown-up congenital heart disease (CHD) has been published so far.

Aim of the study was to evaluate the incidence of spectral MTWA among adults with the chosen forms of CHD characterized by pathology within right ventricle or single ventricle physiology. Moreover, we also aimed at assessing the coincidence between MTWA and malignant ventricular arrhythmia, potentially malignant ventricular arrhythmia, as well as other clinical findings presumably associated with an increased risk of malignant VA and sudden cardiac death in the analyzed population.

Material and methods. The study group included 102 patients (47 males) aged 18-75, followed-up at the Congenital Heart Disease Outpatient Clinic of the 1st Department of Cardiology of the University of Medical Sciences in Poznan, Poland. They represented

defects characterized by pathology within right ventricle or single ventricle physiology, i.e. 32 patients with Ebstein's anomaly, 20 pts – complete transposition of the great arteries after atrial switch procedure (TGA), 18 pts – univentricular heart (UVH) including 12 pts after Fontan operation, 9 pts – congenitally corrected transposition of the great arteries (ccTGA), 9 pts – Eisenmenger syndrome, 6 pts – double outlet right ventricle (DORV), 5 pts – common arterial trunk (CAT), 3 pts – unoperated tetralogy of Fallot (ToF). In all patients MTWA was measured during submaximal exercise treadmill test using high-resolution electrodes. The results were compared with other clinical data gathered on medical interview and physical examination, 12-lead electrocardiogram, 24-hour ambulatory ecg monitoring, cardiopulmonary test (CPET) and laboratory findings. The control group consisted of 45 healthy volunteers (23 males) aged 18-65.

Results. An abnormal MTWA result [MTWA(non -)] was present significantly more often in the study group, compared to control subjects (39,2% vs 2,3%, $p=0,00001$). The defects with the highest ratio of MTWA(non -) included: Eisenmenger syndrome (87,5%), unoperated ToF (66,7%), TGA (50%) and UVH (44,4%). The incidence of abnormal MTWA was significantly higher in patients with Eisenmenger syndrome when compared with ccTGA, DORV, CAT and Ebstein's anomaly. Among subjects with MTWA(non -) a sustained ventricular tachycardia (sVT) was observed significantly more often than in the cohort with MTWA(-) - 19,4% vs 3,6%, $p=0,026$. The patients with abnormal MTWA had a lower blood saturation (94,5% vs 97%, $p=0,047$) and significantly more often were males (58,3% vs 33,9%, $p=0,031$). There were also marked differences among MTWA(non -) and MTWA (-) groups seen with regard to exercise capacity features such as: a degree in NYHA classification [2,0 (min-max 1,0-3,0) vs 1,0 (min-max 1,0-3,0), $p=0,04$], cardiopulmonary test parameter, i.e. percentage predicted maximal oxygen consumption %PeakVO₂ (58,7±15,4% vs 66,4±17,1%, $p=0,034$). The concentration of brain natriuretic peptide (BNP) reached a borderline of statistical significance between these two groups ($p=0,052$). The cohort with abnormal MTWA in comparison to MTWA(-) group was also characterized by a significantly worse chronotropic competence: maximal HR (HRmax) and percentage predicted HRmax were respectively: 145,5±26,1/min vs 160,1±20,9/min, $p=0,016$ oraz 81,4±11,7% vs 88,8±11,0%, $p=0,003$.

As shown in univariate logistic regression analysis the most powerful factor increasing probability of abnormal MTWA was the malignant ventricular arrhythmia (sVT) (OR 6,04, $p=0,029$), other important factors include: male gender (OR 2,7,

p=0,021), presence of malignant and/or potentially malignant VA (VPB \geq 10/h / nsVT / sVT) (OR 2,6, p=0,049) and NYHA > I (OR 2,06, p=0,033). To a less extent also other CPET parameters played a statistically significant role: HRmax, %HRmax, %PeakVO₂, VE/VCO₂ slope (respectively: OR 0,97, p=0,006; OR 0,94, p=0,005; OR 0,97, p=0,042; OR 1,05, p=0,037). A multivariate analysis revealed a predictive power of sVT (OR 20,7 p=0,037) and male gender (OR 15,9 p=0,001).

On univariate analysis the only factor associated with a 5-fold risk increase for positive MTWA result [MTWA(+)] was male gender (OR 5,06, p=0,006); percentage predicted peak oxygen consumption %Peak VO₂ reached a borderline significance level (OR 0,96, p=0,052).

Conclusions. The abnormal spectral MTWA occurs significantly more often in the population of adults with congenital heart disease characterized by pathology within right ventricle or single ventricle physiology than among healthy subjects.

The probability of this phenomenon increases in patients with malignant ventricular arrhythmia and among subjects with clinical findings possibly related to the lethal arrhythmia including advanced heart failure and cyanosis. Male gender is also associated with abnormal MTWA.

Microvolt T-wave alternans might be of potential role in risk stratification algorithms for sudden cardiac death in this population, although further investigation on this field is required.

8. PIŚMIENICTWO

1. Somerville J. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. *Heart* 2002;88 (Suppl I): i1-i14.
2. Trojnarska O. Adolescents with congenital heart diseases. *Cardiol J.* 2010;17:11-19.
3. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, i wsp. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). The task force on the management of grown-up congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2915-57.
4. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, van Dijk AP, i wsp. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010;31:1220-1229.
5. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population. Changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007;115:163-172.
6. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1-8.
7. Hornung T. Transposition of the great arteries. W: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. *Diagnosis and management of adult congenital heart disease.* Elsevier Health Sciences; 2003. p.349-362.
8. Warnes CA. Congenital Heart Disease for the Adult Cardiologist. Transposition of the Great Arteries. *Circulation* 2006;114:2699-2709.
9. Hornung TS, Derrick GP, Deanfield JE, Redington AN. Transposition complexes in the adult: A changing perspective. *Cardiol Clin.* 2002;20:405-420.
10. Moons P, Gewillig M, Sluysmans T, Verhaaren H, Viart P, Massin M, i wsp. Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium. *Heart* 2004;90:307-313.
11. Wilson NJ, Clarkson PM, Barratt-Boyes BG, Calder AL, Whitlock RM, Easthope RN, i wsp. Long-term outcome after the Mustard repair for simple transposition of the great arteries. 28-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:758-765.

12. Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, Rodriguez-Larrea J, Miro L, Girona J, i wsp. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart* 2005;91:652-656.
13. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Connelly M, Davis A, Harris L, i wsp. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:194-201.
14. Roos-Hesselink JW, Meiboom FJ, Spitaels SE, van Domburg R, van Rijen EH, Utens EM, i wsp. Decline in ventricular function and clinical condition after Mustard repair for transposition of the great arteries (a prospective study of 22-29 years)". *Eur Heart J.* 2004;25:1264-1270.
15. Gatzoulis MA, Walters J, McLaughlin PR, Merchant N, Webb GD, Liu PP. Late arrhythmias in adults with the Mustard procedure for transposition of great arteries: a surrogate marker for right ventricular dysfunction? *Heart* 2000;84:409-415.
16. Kameraad JAE, van Deurzen CHM, Sreeram N, Bink-Boelkens MT, Ottenkamp J, Helbing WA, i wsp. Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1095-1102.
17. Khairy P, Poirier N, Mercier L. Univentricular heart. *Circulation* 2007;115:800-812.
18. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: Complex congenital heart disease. *Circulation* 2008;117:1340-1350.
19. Saleeb SF, Juraszek A, Geva T. Anatomic, imaging, and clinical characteristics of double-inlet, double-outlet right ventricle. *Am J Cardiol.* 2010;105:542-549.
20. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, i wsp. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008;117:85-92.
21. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation* 2002;105:1189-1194.
22. Duncan BW, Mee RBB. Management of the failing systemic right ventricle. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;17:160-169.
23. Warnes CA. Adult Congenital Heart Disease. Importance of the Right Ventricle. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1903-1910.
24. Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, Garqiulo G, Muller J, Derrick G, i wsp. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a

- multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 pts. *Eur Heart J*. 2010;31:3073-3083.
25. Dick M, Fyler DC, Nadas AS. Tricuspid atresia: clinical course in 101 patients. *Am J Cardiol*. 1975;36:327-337.
 26. Stephenson EA, Lu M, Berul C, Etheridge SP, Idriss SF, Margossian R, i wsp. Arrhythmias in a contemporary Fontan cohort: prevalence and clinical associations in a multi-center cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:890-896.
 27. Trojnarska O, Cieplucha A. Challenges of management and therapy in patients with a functionally single ventricle after Fontan operation. *Cardiol J*. 2011;18:119-127.
 28. Perloff JK, Child JS, eds. *Congenital Heart Disease in Adults*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 1998.
 29. Celermajer DS, Cullen S, Sullivan ID, Spiegelhalter DJ, Wyse RK, Deanfield JE. Outcome in neonates with Ebstein's anomaly. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1041-1046.
 30. Attie F, Rosas M, Rijlaarsdam M, Buendia A, Zabal C, Kuri J, i wsp. The adult patient with Ebstein anomaly. Outcome in 72 unoperated patients. *W: Medicine (Baltimore)*. 2000;79:27-36.
 31. Celermajer DS, Bull C, Till JA, Cullen S, Vassilikos VP, Sullivan ID, i wsp. Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:170-176.
 32. Tede NH, Shivkumar K, Perloff JK, Middlekauff HR, Fishbein MC, Child JS, i wsp. Signal-averaged electrocardiogram in Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol*. 2004;93:432-436.
 33. Daliento L, Angelini A, Ho SY, Frescura C, Turrini P, Baratella MC, i wsp. Angiographic and morphologic features of the left ventricle in Ebstein's malformation. *Am J Cardiol*. 1997;80:1051-1059.
 34. Graham TP. Congenitally corrected transposition. *W: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. Elsevier Health Sciences 2003. p.379-387.*
 35. Hornung TS, Calder L. Congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart* 2010;96:1154-1161.
 36. Graham TP, Bernard YD, Mellen BG, Celermajer D, Baumgartner H, Cetta F, i wsp. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries. A multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:255-261.

37. Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, Ammash NM, Tajik AJ, Danielson GK. Outcome of the unoperated adult who presents with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:285-290.
38. Alghamadi AA, McCrindle BW, Van Arsdell GS. Physiologic versus anatomic repair of congenitally corrected transposition of the great arteries: meta-analysis of individual patient data. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1529-1535.
39. Trojnaraska O, Plaskota K. Therapeutic methods used in patients with Eisenmenger syndrome. *Cardiol J.* 2009;6:500-506.
40. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, i wsp. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J.* 2006;27:1737-1742.
41. Daliento L, Sommerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli, i wsp. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J.* 1998;19:1845-1855.
42. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, i wsp. Pulmonary arterial hypertension in adults born with heart septal defect: The Euro Heart Survey on adults with congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682-687.
43. Oechslin E. Eisenmenger's syndrome. W: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. *Diagnosis and management of adult congenital heart disease.* Elsevier Health Sciences 2003, p.161-173.
44. Hu DCK, Seward JB, Puga FJ. Total correction of tetralogy of Fallot at age 40 years and older: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:40-44.
45. Alonso A, Downey BC, Kuvin JT. Uncorrected tetralogy of Fallot in an 86-year-old patient. *Am J Geriatr Cardiol* 2007;16:38-41.
46. Russell HM, Jacobs ML, Anderson RH, Mavroudis C, Spicer D, Corcrain E, i wsp. A simplified categorization for common arterial trunk. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:645-653.
47. Rajasinghe HA, McElhinney DB, Reddy VM, Mora BN, Hanley FL. Long-term follow-up of truncus arteriosus repaired in infancy: a twenty-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:869-878.
48. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2000;86:1111-1116.

49. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:245-251.
50. Trojnarska O, Grajek S, Katarzyński S, Kramer L. Predictors of mortality in adult patients with congenital heart disease. *Cardiol J.* 2009;16:341-347.
51. Triedman JK. Should patients with congenital heart disease and a systemic ventricular ejection fraction less than 30% undergo prophylactic implantation of an ICD? Implantable cardioverter defibrillator implantation guidelines based solely on left ventricular ejection fraction do not apply to adults with congenital heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:307-316.
52. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, i wsp. AHA/ACC/HRS scientific statement on noninvasive risk stratification for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *Circulation* 2008;118:1497-1518.
53. Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:534-545.
54. Tanel RE. Preventing sudden death in the adult with congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13:327-335.
55. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, i wsp. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e385-484.
56. Moss AJ, Zareba W, Hall WL, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, i wsp.; MADIT-II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-883.
57. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, i wsp; SCD-HeFT Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-237.
58. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989;117:151-159.

59. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. W: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart disease. 6th edition. W.B.Saunders 2001, p.890-931.
60. Akar FG, Spragg DD, Tunin RS, Kass DA, Tomaselli GF. Mechanisms underlying conduction slowing and arrhythmogenesis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 2004;95:717-725.
61. Padmanabhan S, Silvet H, Amin J, Pai RG. Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of < or = 40%. *Am Heart J.* 2003;145:132-138.
62. Malik M, Batcharov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1749-1766.
63. Gatzoulis MA, Till JA, Redington AN. Depolarization-repolarization inhomogeneity after repair of tetralogy of Fallot. The substrate for malignant tachycardia? *Circulation* 1997;95:401-404.
64. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, i wsp. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study (Atherosclerosis Risk In Communities). *Circulation* 2000;102:1239-1244.
65. Holmes J, Kubo SH, Cody RJ, Kligfield P. Arrhythmias in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am J Cardiol.* 1985;55:146-151.
66. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, i wsp. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993;87:312-322.
67. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, i wsp. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography. A report of the ACC/AHA Task Force on practice guidelines. Developed with collaboration of NASPE. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:912-948.
68. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:1115-1140.

69. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, i wsp. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002;106:92-99.
70. Bolger AP, Gatzoulis MA. Towards defining heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2004;97:15-23.
71. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, i wsp: Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828-835.
72. Trojnarska O, Gwizdała A, Katarzyński S, Katarzyńska A, Oko-Sarnowska Z, Grajek S, i wsp. The BNP concentration and exercise capacity assessment with cardiopulmonary stress exercise test in cyanotic patients with congenital heart diseases. *Int J Cardiol.* 2010;139:241-247.
73. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, i wsp. Cardiopulmonary exercise test for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J.* 2000;21:154-161.
74. Trojnarska O, Szyszka A, Gwizdała A, Oko-Sarnowska Z, Katarzyński S, Siniawski A, i wsp. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise testing with type B natriuretic peptide concentration in adults patients with patent atrial septal defect. *Cardiology* 2006; 106:154-160.
75. Trojnarska O, Szyszka A, Gwizdała A, Siniawski A, Oko-Sarnowska Z, Chmara E, i wsp. The BNP concentrations and exercise capacity assessment with cardiopulmonary stress test in patients after surgical repair of Fallot's tetralogy. *Int J Cardiol.* 2006;110:86-92.
76. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, i wsp. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-2397.
77. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988;77:110-121.
78. Nearing BD, Huang AH, Verrier RL. Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T wave. *Science* 1991;252:437-440.
79. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1994;330:235-241.
80. Cutler MJ, Rosenbaum DS. Risk stratification for sudden cardiac death: is there a clinical role for T wave alternans? *Heart Rhythm* 2009;6:S56-S61.

81. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999;99:1385-1394.
82. Sawhney S, Narayan SM. Sudden cardiac arrest in patients with preserved left ventricular systolic function: a clinical dilemma. *Heart Rhythm* 2009;6:S15-21.
83. Bayer JD, Narayan SM, Lalani GG, Trayanova NA. Rate-dependent action potential alternans in human heart failure implicates abnormal intracellular calcium handling. *Heart Rhythm* 2010;7:1093-1101.
84. Bloomfield DM, Ritvo BS, Parides MK, Kim MH. The immediate reproducibility of T wave alternans during bicycle exercise. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1185-1191.
85. Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and classification of microvolt T-wave alternans tests. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:502-512.
86. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JK, Sethuraman B, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:471-479.
87. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Parides MK, Davidenko J, Kaufman ES, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy. A solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Conundrum. *Circulation* 2004;110:1885-1889.
88. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomez A. Microvolt T-Wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:75-82.
89. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, Namerow PB, Parides MK, Curtis AB, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:456-463.
90. Van der Avoort CJ, Filion KB, Dendukuri N, Brophy JM. Microvolt T-wave alternans as a predictor of mortality and severe arrhythmias in patients with left-ventricular dysfunction: a systemic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disord*. 2009;9:5.

91. Silka MJ, Bar-Cohen Y. Should patients with congenital heart disease and a systemic ventricular ejection fraction less than 30% undergo prophylactic implantation of an ICD? Patients with congenital heart disease and a systemic ventricular ejection fraction less than 30% should undergo prophylactic implantation of an implantable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:298-306.
92. Alexander ME, Cecchin F, Huang KP, Berul CI. Microvolt t-wave alternans with exercise in pediatrics and congenital heart disease: limitations and predictive value. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:733-741.
93. Cheung MM, Weintraub RG, Cohen RJ, Karl TR, Wilkinson JL, Davis AM. T wave alternans threshold late after tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:657-661.
94. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ESC and ERS, endorsed by the ISHLT. *Eur Heart J.* 2009;30:2493-2537.
95. Kaufman ES, Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Costantini O, Cohen RJ, Bigger JT Jr. "Indeterminate" microvolt T wave alternans tests predict high risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:1399-404.
96. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part IV: The ST segment, T and U waves, and QT interval. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:982-991.
97. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY. Principles of exercise testing and interpretation. Lea and Febiger, Philadelphia, PA 1986.
98. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-258.
99. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
100. Narayan SM, Bayer JD, Lalani G, Troyanova NA. Action potential dynamics explain vulnerability in human heart failure: a clinical study implicating abnormal calcium handling. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:22:1782-1792.

101. Weber S, Thillmanns H, Waldecker B. Prevalence of TWA in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:49-52.
102. Chow T, Kareiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, i wsp. Microvolt T-wave alternans identified patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:50-58.
103. Gold MR, Costantini O, Poole JE, McNulty S, Mark DB, Lee KL, i wsp. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: Primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation* 2008;118:2022-2028.
104. Hebe J. Ebstein's anomaly in adults. *Arrhythmias: diagnosis and therapeutic approach.* *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;48:214-219.
105. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Fernandes SM, Barlow A, Mercier LA, i wsp. Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles. A multicenter study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2008;1:250-257.
106. Lubiszewska B, Gosiewska E, Hoffman P, Teresińska A, Rózański J, Piotrowski W, i wsp. Myocardial perfusion and function of the systemic right ventricle in patients after atrial switch procedure for complete transposition: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1365-1370.
107. Millane T, Bernard EJ, Jaeggi E, Howman-Giles RB, Uren RF, Cartmill TB, i wsp. Role of ischemia and infarction in late right ventricular dysfunction after atrial repair of transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1661-1668.
108. Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, Moon JC, Broberg CS, Pantely GA, i wsp. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation* 2005;111:2091-2098.
109. Rathod RH, Prakash A, Powell AJ, Geva T. Myocardial fibrosis identified by cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement is associated with adverse ventricular mechanics and ventricular tachycardia late after Fontan operation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1721-1728.
110. Raj Behl P, Blesovsky A. Ebstein's anomaly: sixteen years experience with valve replacement without placcation of the right ventricle. *Thorax* 1984;39:8-13.
111. Oh JK, Holmes DR Jr, Hayes DL, Porter CB, Danielson GK. Cardiac arrhythmias in patients with surgical repair of Ebstein's anomaly. *J Am Cardiol.* 1985;6:1351-1357.

112. Khanna AD, Warnes CA, Phillips SD, Lin G, Brady PA. Single-center experience with implantable cardioverter-defibrillator in adults with complex congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;108:729-734.
113. Silversides CK, Salehian O, Oechslin E, Schwerzmann M, Vonder Muhll I, Khairy P, i wsp. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: complex congenital heart lesions. *Can J Cardiol* 2009;26:e98-e117.
114. Trojnarska O, Gwizdała A, Katarzyński S, Katarzyńska A, Szyszka A, Lanocha M, i wsp. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease. *Cardiology J.* 2009;16:133-141.
115. Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S, Therrien J, Chen A, Warsi MA, i wsp. Aerobic capacity in adults with various congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2001;87:310-314.
116. Deanfield JE, McKenna WJ, Presbitero P, England D, Graham GR, Hallidie-Smith K. Ventricular arrhythmia in unrepaired and repaired tetralogy of Fallot. Relation to age, timing of repair, and hemodynamic status. *Br Heart J.* 1984;52:77-81.
117. Jones M, Ferrans VJ. Myocardial degeneration in congenital heart disease. Comparison of morphologic findings in young and old patients with congenital heart disease associated with muscular obstruction to right ventricular outflow. *Am J Cardiol* 1977;39:1051-1063.
118. Connelly MS, Liu PP, Williams WG, Webb GD, Robertson P, McLaughlin PR. Congenitally corrected transposition of the great arteries in the adult: functional status and complications. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1238-1243.
119. Steeds RP, Oakley D. Predicting late sudden death from ventricular arrhythmia in adults following surgical repair of tetralogy of Fallot. *Q J Med.* 2004;97:7-13.
120. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, i wsp. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation* 2008;117:363-370.
121. Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI. Causes of late deaths after pediatric cardiac surgery: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1263-1271.
122. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opatowsky AR, Mongeon FP, Kay J, i wsp. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot. A multi-institutional study. *Circulation* 2010;122:868-875.

123. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marcon F, i wsp. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of Fallot repair: a multicenter study. *Circulation* 2004;109:1994-2000.
124. Huehnergath KV, Gurvitz M, Stout KK, Otto CM. Repaired tetralogy of Fallot in the adult: monitoring and management. *Heart* 2008;94:1663-1669.
125. Tsai SF, Chan DP, Ro PS, Boettner B, Daniels CJ. Rate of inducible ventricular arrhythmia in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2010;106:730-736.
126. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation* 1995;92:231-237.
127. Vogel M, Sponring J, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Regional wall motion and abnormalities of electrical depolarization and repolarization in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001;103:1669-1673.
128. Schwerzmann M, Salehian O, Harris L, Siu SC, Williams WG, i wsp. Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J.* 2009;30:1873-1879.
129. Sun Z, Happonen J, Bennhagen R, Sairanen H, Pesonen E, Toivonen L, i wsp. Increased QT dispersion and loss of sinus rhythm as risk factors for late sudden death after Mustard or Senning procedures for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 2004;94:138-141.
130. Cheung EW, Wong WH, Cheung YF. Meta-analysis of pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 2010;106:552-557.
131. Gengsakul A, Harris L, Bradley TJ, Webb GD, Williams WG, Siu SC, i wsp. The impact of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair: a matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:462-468.
132. Harrild DM, Berul CI, Cecchin F, GevaT, Gauvreau K, Pigula F, i wsp. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact of survival and ventricular tachycardia. *Circulation* 2009;119:445-451.
133. Trojnarska O, Wachowiak-Baszyńska H, Ochotny R, Cieśliński A. Zaburzenia rytmu, dyspersja QT i zmienność rytmu zatokowego u dorosłych chorych po korekcji tetralogii Fallota. *Folia Cardiol.* 2001;8:673-678.

134. D'Alto L, Folino AF, Menti L, Zanco P, Baratella MC, Dalla Volta S. Adrenergic nervous activity in patients after surgical correction of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38: 2043-2047.
135. Ohuchi H, Negishi J, Miyake A, Sakaguchi H, Miyazaki A, Yamada O. Long-term prognostic value of cardiac autonomic nervous activity in postoperative patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2011;151:296-302.
136. Trojnarska O. Heart failure in the adult patient with congenital heart disease. *Cardiol J.* 2007;14:127-136.