

# Eteisvärinän F-aalto - perussairaudet sileän ja karkean F-aallon taustalla

Niemelä Eelis  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Turun yliopisto  
helmikuu 2022  
Tuomas Kiviniemi / Arto Relander

# Turun Yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma

Niemelä Eelis Mikael: Eteisvärinän F-aalto - Perussairaudet sileän ja karkean F-aallon taustalla

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Sisätautioppi

Maaliskuu 2022

---

**Tausta:** Eteisvärinä on sydämen yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö, johon liittyy huomattavaa sairastuvuutta sekä kuolleisuutta. Eteisvärinässä sydämen eteiset eivät supistele synkronoidusti ja tehokkaasti, vaan sähköinen ja mekaaninen toiminta on epätasaista ja epäsäännöllistä. Eteisten sähköistä toimintaa voidaan tarkastella 12-kytkentäisen EKG:n F-aallosta (Fibrillatory wave). F-aalto voidaan jakaa sileään ja karkeaan alatyyppeihin sydänfilmissä nähtävän eteisvärinäaallon amplitudin korkeuden perusteella. Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää, eroavatko sileää ja karkeaa F-aaltoa ilmentävät ryhmät toisistaan erilaisten kliinisten tekijöiden suhteen.

**Metodit:** Yhteensä 1618 eteisvärinäpotilaan sydänfilmi analysoitiin, alun perin potilaat olivat osa Finnish Cardioversion (FINCV) 1 ja 2 tutkimusta. Sydänfilmin eteisvärinäaallon amplitudin perusteella potilaat jaettiin sileään ja karkeaan ryhmään: amplitudin ollessa  $\geq 1.0$  mm luokiteltiin potilas karkeaan ryhmään, ja amplitudin ollessa  $< 1.0$  mm potilas lukeutui sileään ryhmään. Tässä tutkimuksessa tutkimme perinteisen 1.0 mm raja-arvon lisäksi karkean ja sileän eteisvärinäpopulaation eroavaisuuksia uudella raja-arvolla: karkea  $\geq 0.5$  mm < sileä.

**Tulokset:** 1618 potilaasta 970 (60 %) ilmensi sileää eteisvärinää, 648 ilmentäessä karkeaa. Sileää eteisvärinän F-aaltoa ilmentävät potilaat olivat merkittävästi karkean ryhmän potilaita vanhempia ( $63.68 \pm 12.3$ ,  $62.0 \pm 12.2$ ,  $p=0.007$ ). Lisäksi sileällä ryhmällä persistoiva eteisvärinä (77.5 %) oli merkittävästi karkean ryhmän (58.4 %) vastaavaa yleisempää,  $p<0.001$ . Vasemman kammion hypertrofia oli yleisempää karkealla ryhmällä ( $p=0.009$ ). Raja-arvon ollessa 0.5 mm, 174 (10.8 %) potilasta ilmensi sileää eteisvärinää ja 1444 potilasta karkeaa. Potilasryhmien välillä ilmeni tilastollisesti merkitsevä ero eteisvärinän kestossa: sileää eteisvärinää ilmentävillä potilailla persistoivaa eteisvärinää esiintyi 82.4 %:lla, kun taas karkeassa ryhmässä vastaava luku oli 68.5 % ( $p<0.001$ ).

**Johtopäätökset:** Eteisvärinän F-aallon sileä muoto oli yhteydessä vanhempaan ikään sekä eteisvärinän pidempään keston, kun taas vasemman kammion hypertrofia puolsi karkeaa eteisvärinää.

Avainsanat: eteisvärinä, karkea eteisvärinä, sileä eteisvärinä, eteisvärinäaallon amplitudi

## Sisällysluettelo

1. Johdanto / epidemiologia.....	4
2. Eteisvärinän patofysiologia ja rakenteelliset muutokset.....	5
3. Eteisvärinän riskitekijät.....	6
4. Eteisvärinän luokittelu .....	9
5. Karkea & sileä F-aalto eteisvärinä.....	10
6. Hoitolinjan valinta .....	12
a. F-aallon amplitudin yhteys kardioversion onnistumiseen .....	12
7. Oma aineisto ja tutkimusmenetelmät.....	13
a. Vaihtoehtoisen raja-arvon määrittäminen karkealle ja sileälle F-aallolle .....	15
8. Tulokset .....	16
9. Pohdinta .....	19
10. Lähdeluettelo.....	21

## Johdanto / epidemiologia

Eteisvärinä, yleisin jatkuva rytmihäiriö, liittyy huomattavaan sairastavuuteen, elämälaadun heikkenemiseen ja lisääntyneeseen kuolleisuuteen. Tämä on seurausta muuttuneesta hemodynaamikasta, eteisten ja kammioiden mekaanisesta toimintahäiriöstä sekä tromboembolisista komplikaatiosta. Eteisvärinä on harvoin ensisijainen sydämen sähkötoiminnan häiriö, sen taustalla on monia sydän – ja ei sydänperäisiä sairauksia, jotka usein yhdessä johtavat eteisvärinään. Taustasairauksien heterogeenisyyden vuoksi eteisvärinä vaihtelee kliiniseltä kavaltaan oireettomasta hyvinkin paljon elämänlaatua heikentävään tilaan.

Eteisvärinä on suuri taakka terveydenhuoltojärjestelmille. Useissa amerikkalaisista ja eurooppalaisista väestöistä tehdyissä tutkimuksissa on yritetty määrittää tarkasti eteisvärinän nykyistä esiintyvyyttä ja ilmaantuvuutta ja tämän tiedon perusteella ennakoida eteisvärinän hoitoon liittyviä terveydenhuollon tarpeita ja resurssien kohdentamista. Nykyisen tiedon valossa eteisvärinän esiintyvyys on 34 % kokonaispopulaatiosta (1–12; 13). Suomessa on nykyisin arviolta noin 230 000 eteisvärinäpotilasta (13).

Eteisvärinän esiintyvyys on ollut jatkuvassa nousussa: vuonna 1993 esiintyvyys oli 41 tapausta / 1000 henkilöä, kun taas vuonna 2007 vastaava luku oli 85/1000 (2). Suurentunutta esiintyvyyttä voi osaltaan selittää eteisvärinän – ja eteisvärinän taustalla olevien sairauksien, kuten verenpainetaudin ja sydämen vajaatoiminnan, kehittynyt hoito ja diagnostiikka, jonka seurauksena eteisvärinäpotilaiden kolmivuotisseurannassa kuolleisuus laski 45 %:sta 42%:iin vuosien 1993 ja 2005 välillä (2). 40–55-vuotiaan henkilön riski sairastua eteisvärinään elämänsä aikana on arvioitu olevan 22 %-26 % (4,9).

Suurin eteisvärinää lisäävä tekijä on väestön ikääntyminen, ja sen myötä riskitekijöiden kasautuminen. Eteisvärinän ilmaantuvuus nousee 0,5:stä 2:een, 3:stä 9:ään ja 10:stä 39 tapaukseen 1000 henkilövuotta kohden 50, 65 ja 80 ikävuoden kohdalla (1–12).

## Eteisvärinän patofysiologia ja rakenteelliset muutokset

### a. patofysiologia

Eteisvärinän patofysiologia on monimutkainen, sen taustalla olevien solu-, molekyyli- ja elektrofysiologisten muutosten selvittäminen on ollut jo useiden vuosien ajan tutkimuksen alaisena. Sydämessä tapahtuvien muutosten tarkka selvittäminen on osoittautunut vaikeaksi, sillä eteisvärinäpotilaat ovat heterogeeninen ryhmä ja itse tauti voi olla usean erilaisen patofysiologisten prosessin lopputulos (14–16).

Eteisvärinälle on tyypillistä hyvin nopea ja epäorganisoitu eteisten aktiivisuus. Sairauden taustalla ajatellaan olevan sydämessä tapahtuvat rakenteelliset muutokset, poikkeamat sydämen sähköisessä johtoratajärjestelmässä sekä edellä mainittujen yhdistelmät (17,18). Eteisvärinä alkaa joko eteisten ektooppisen aktiivisuuden tai kiertoaktivaation seurauksena. Kiertoaktivaatio alkaa niin sanotuissa trigger - pisteissä poikkeavan sähköisen aktivaation seurauksena. Ektooppiset lisälyönnit ovat paroxysmaalisessa eteisvärinässä usein lähtöisin keuhkolaskimoiden tyvialueelta, muualta lähtöisin olevat lisälyönnit ovat yleisempiä persistoivilla eteisvärinäpotilailla sekä jo ablaatiossa käyneillä potilailla (19–21).

Eteisvärinän ylläpito edellyttää muutoksia eteisten rakenteissa (atrial remodelling). Eteisten muutokset voidaan jakaa sähköisiin, - mikroskooppisiin ja makroskooppisiin rakenteellisiin muutoksiin. Sähköiset muutokset vaikuttavat sydänlihaksen aktiivisuuteen ja johtumiseen, kun taas mikro – ja makroskooppiset muutokset, joita ovat muun muassa sydänlihaksen fibrotisoituminen ja eteisten laajentuminen, vaikuttavat sydänlihaskudoksen rakenteeseen. Eteisten muutokset luovat otollisen alustan eteisvärinän ylläpidolle. Lisäksi muutokset voivat lisätä ektooppista aktiivisuutta aiheuttamalla muutoksia kalsiumkanavien säätelyyn, lisäten näin trigger pisteiden aktiivisuutta (22,23).

### **Muutokset solu- ja kudostasolla**

Eteisvärinälle altistavia rakenteellisia muutoksia ovat eteisiin kertyvä sidekudos, vasemman eteisen suurentuminen sekä solutason rakennemuutokset. Vasemman eteisen suurentuminen mahdollistaa useiden samanaikaisten kiertoaktivaatioiden ylläpidon (24). Lisäksi eteisten laajentuminen aiheuttaa todennäköisemmin suurempaa eteisvenytystä, jonka tiedetään altistavan eteisten fibrotisoitumiselle (25,26).

Sydämessä tapahtuvista muutoksista kenties merkittävin on sidekudoksen kertyminen (fibrotisoituminen) eteisiin. Sidekudoksen kertyminen on seurausta useista eteisvärinälle altistavista tekijöistä, kuten solujen venytyksestä, neurohumoraalisesta aktivaatiosta sekä mahdollisesti eteistärinästä itsestään (25–28). Sidekudos voi erottaa sydänlihassäikeet pitkittäissuunnassa toisistaan, luoden fyysisen esteen impulssien johtumiselle (19,29,30). Sydänlihassolujen ja fibroblastien välisen vuorovaikutuksen seurauksena impulssien johtuminen hidastuu ja sydänlihassolujen spontaani depolarisaatio lisääntyy. Impulssien kulun hidastuminen mahdollistaa ja ylläpitää kiertoaktivaatiota, kun taas spontaani depolarisaatio lisää ektooppisten lisälyöntien määrää (18,21).

## **Eteisvärinän riskitekijät**

Jo pitkään tiedossa olleita eteisvärinälle altistavia tekijöitä ovat ikä, miessukupuoli, ylipaino, verenpainetauti, vasemman kammion systolinen vajaatoiminta sekä alkoholin liikkäyttö. Uudemmissa tutkimuksissa on havaittu, että mahdollisia eteisvärinälle altistavia tekijöitä ovat lisäksi uniapnea, prehypertensio, suurentunut pulssipaine, perimä, raskas fyysisen rasitus sekä hypertrofinen kardiomyopatia. Potentiaalisia riskitekijöitä ovat tupakointi, perikardiaalinen rasva, munuaisten vajaatoiminta sekä systeeminen inflammaatio.

Riskitekijät esiintyvät harvoin yksin, tyypillisesti ne kasaantuvat aiheuttaen henkilölle entistäkin suuremman riskin sairastua eteisvärinään.

Ikä ja sukupuoli ovat kaksi tärkeintä eteisvärinälle altistavaa tekijää. Yli 50-vuotiailla eteisvärinän riski kasvaa kaksinkertaiseksi jokaista vuosikymmentä kohden. Valtaosa eteisvärinäpotilaista on yli 65-vuotiaita ja keski-ikä on noin 75-vuotta. Miehillä on noin 1,5-kertainen riski sairastua eteisvärinään naisiin verrattuna (31–38). Verenpainetauti (Verenpaine >140/90) kasvattaa eteisvärinän riskiä 1,2–1,5-kertaiseksi. Vaikka riskin kasvu on suhteellisen vähäinen, verenpainetaudin suuri esiintyvyys väestössä tekee siitä merkittävimmän riskitekijän iän ja sukupuolen jälkeen. Onkin arvioitu, että eteisvärinäpotilaista 14 %:lla taustalla on hoitamaton verenpainetauti (41). Viimeaikaisissa tutkimuksissa arvellaan, että verenpaineen nousu prehypertensiiviselle alueelle (130–139 mm Hg) sekä suurentunut pulssipaine altistaisivat myös eteisvärinälle (40,42).

Sydämen läppävikoihin liittyy 1,8–3–4-kertainen eteisvärinän riski (41). Erityisen paljon eteisvärinäriskiä kasvattavat sydämen vasemman puolen stenoottiset läppäviat, erityisesti reumaattinen läppävika, jonka esiintyminen on kuitenkin Suomessa nykyään harvinaista. Läppävian vaikeusaste on yhteydessä eteisvärinän esiintyvyyteen. Potilaat, joilla on lievä-keskivaikea aorttastenoosi, eteisvärinää esiintyy 9,1 %:lla kun taas vaikeaa aorttastenoosia sairastavilla eteisvärinää esiintyy 33,7 %:lla (43,44). Yhtä lailla reumaattisen läppävian vaikeusaste korreloituu eteisvärinän esiintymiseen: mitraalivuotoa sairastavilla esiintyvyyden on 16 %, mitraalistennoosissa 29 %, mitraalivuodossa – ja stenoosissa 52 % ja mitraali ja trikuspidaaliläppä sairautta sairastavilla 70 % (45, 46).

Eteisvärinä ja sydämen vajaatoiminta ilmenevät usein rinnakkain, eteisvärinän ollessa sitä yleisempää, mitä vakavampi vajaatoiminta on. Naisilla vajaatoiminta lisää eteisvärinän riskiä noin kuusinkertaiseksi ja miehillä lähes nelinkertaiseksi. Ensimmäisen asteen (NYHA 1) vajaatoimintaa sairastavista noin 5–10 % sairastaa eteisvärinää, kun taas vaikea-asteista (NYHA 3-4) vajaatoimintaa sairastavilla eteisvärinä esiintyvyyden on noin 40–50 %. (47). Vajaatoiminnan paheneminen on eteisvärinäpotilaan yleisin syy joutua sairaalahoitoon.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt ovat vahvasti liitetty suurentuneeseen eteisvärinäriskiin.

Hypertyreoosista kärsivillä potilailla on 3–6 kertainen eteisvärinäriski verrattuna potilaisiin, joilla kilpirauhasen toiminta on normaalia (48-51). Suurentuneen riskin ajatellaan liittyvän lisääntyneeseen beeta-adrenergisen radan aktiivisuuteen sekä kilpirauhashormonien suoraan vaikutukseen keuhkovaltimoiden kardiomyosyytteihin (52).

Normaalipainoisiin ihmisiin verrattuna ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ) lievästi ylipainoisilla ( $BMI 25-30 \text{ kg/m}^2$ ) ihmisillä on 1,39–1,75 kertainen riski saada eteisvärinä. Merkittävästi ylipainoisilla ihmisillä ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) eteisvärinän riski on 1,99–2,35 kertainen normaalipainoisiin verrattuna (53,54). BMI:n kasvaessa yhdellä yksiköllä, eteisvärinän esiintyvyyden kasvaa 3–7 % (53). Perikardiaalinen rasva on metabolisesti aktiivista, tuottaen muun muassa sytokiineja. Perikardiaalisen rasvan läsnäolo, tiheys ja tilavuus on yhdistetty suurentuneeseen eteisvärinän esiintyvyyteen ja vakavuuteen (oireiden vakavuus, eteisvärinän kroonistuminen ja eteisvärinän alatyppi) (55–58). Diabetes mellitusta sairastavilla potilailla on 1,4–1,6 kertainen riski sairastua eteisvärinään (58-60). Vaikkakin diabetesta sairastavilla potilailla usein onkin paljon muita riskitekijöitä, kuten ylipainoa, systeemistä tulehdusta ja sydämen vajaatoimintaa, on pitkään jatkuneen diabeteksen ja veren huonon glukoositasapainon osoitettu olevan itsenäinen riskitekijä eteisvärinälle (58,61).

Obstruktiivinen uniapnea on tavallinen vaiva eteisvärinäpotilailla ja sitä sairastavalla henkilöllä onkin 2,8–5,26-kertainen riski saada eteisvärinä (62-64). Eteisvärinäpotilaista huomattavan suuri osa (32–49 %) sairastaa myös uniapneaa, mikä on noin kaksinkertainen määrä verrattuna yleiseen kardiologiseen populaatioon (65,66). Vaikkakin on edelleen epäselvää, onko uniapnea itsenäinen riskitekijä eteisvärinälle, vai jakavatko taudit vain yhteisen riskiprofiilin, on huomattu, että jatkuva ylipaineilmaus vähentää toistuvan eteisvärinä riskiä ja näin tukee uniapnean roolia eteisvärinän patogeneesissä (66,67,68,69).

Etanolin ja eteisvärinän yhteys on tunnettu jo kauan, runsas kertaluontoinen alkoholinkäyttö on yhdistetty vahvasti akuutteihin eteisvärinäkohtauksiin. Kohtuullisen alkoholinkäytön ja eteisvärinän välillä ei ole löydetty yhteyttä, sen sijaan runsas pitkäkestoinen alkoholinkäyttö (>36 g/päivä) lisää eteisvärinäriskiä 1,34–1,46 kertaiseksi (70-72). Alkoholien ja eteisvärinän yhteyttä selittänee kudostason muutokset: sydämen syketasoon vaikuttavien beeta-adrenergisten reseptorien lukumäärä kasvaa ja tämä johtaa vieroitusoireiden aikana hyperadrenergiseen tilaan, heikentyneeseen vagaaliseen ärsytykseen ja eteisten johtumisominaisuuksien muutoksiin, jotka yhdessä altistavat eteisvärinälle (70-72). Tupakoinnin on viimeaikaisissa tutkimuksissa havaittu edistävän eteisvärinän kehittymistä. Merkityksen suuruudesta on ollut erilaisia arvioita, matalimmillaan riskin on havaittu olevan miehillä 6.7 % ja naisilla 1.4 % kun taas korkeimmillaan 38 % ja 28 % (73-76).

Säännöllinen liikunta vähentää useiden kardiovaskulaarisairauksien kehittymisen riskiä ja saattaa vähentää myös eteisvärinän kehittymisen riskiä (77-79). Vastaavasti liikkumattomuuden on havaittu lisäävän eteisvärinä riskiä noin kaksinkertaiseksi. On kuitenkin tilanteita, joissa liikunnan on katsottu altistavan eteisvärinälle. Muun muassa huippu-urheilijoilla sekä erityisen raskasta urheilua harrastavilla henkilöillä on havaittu olevan noin 3-kertainen riski sairastua eteisvärinään (80–82).

## Eteisvärinän luokittelu

Eteisvärinä on tyypillisesti jaettu kliinisesti kahteen toisistaan poikkeavaan ryhmään: paroksysmaaliseen eteisvärinään, jossa eteisvärinäkohtaukset esiintyvät kohtauksellisina, sekä persistoivaan eteisvärinään, jossa eteisvärinäkohtaukset ovat pitkäkestoisempia (kohtaukset jatkuvat yli seitsemän päivää, eivätkä lopu itsenäisesti). Pitkälle edenneessä persistoivassa eteisvärinäessä eteisvärinärytmi toimii pysyvästi sydämen perusrhythminä, jolloin voidaan puhua pitkäkestoisesta persistoivasta eteisvärinästä tai pysyvästä eteisvärinästä (83).

Pysyvä eteisvärinä on tyypeistä yleisin: sitä esiintyy 40 %-50 %:lla eteisvärinäpotilaista. Persistoivaa ja paroksysmaalista eteisvärinää esiintyy molempia noin 25 %-30 % (84). Eteisvärinä alkaa usein paroksysmaalisena. Vähitellen eteisvärinäkohtaukset pitenevät ja sinusrytmissä pysyminen muuttuu epätodennäköisemmäksi. Lopulta saavutetaan eräänlainen päätepiste, jolloin eteisvärinä muuttuu pysyväksi.

Itsenäisiä eteisvärinän etenemistä edistäviä riskitekijöitä ovat sydämen vajaatoiminta, aiempi stroke/TIA kohtaus, COPD, hypertensio sekä ikä. Kyseiset tekijät, Stroke/TIA kohtausta lukuun ottamatta, aiheuttavat sydämessä rakenteellisia muutoksia, kuten fibrotisoitumista, mikä edelleen ruokkii eteisvärinää (83).

Eteisvärinän kehitysnopeus kohti pysyvää muotoa vaihtelee eri tutkimuksissa. Paroksysmaalinen eteisvärinä muuttuu persistoivaksi tai pysyväksi keskimäärin 8.6 %-15 %:lla vuoden seurannan aikana (83–85). Vuoden seurannan jälkeen eteneminen hidastuu, muutosprosenttien ollessa 18 %-25 % luokkaa viiden vuoden kohdalla (84,85). Osalla potilaista eteisvärinä ei muutu pysyväksi, vaan pysyy kohtauksellisena.

Etenemistä puoltavien riskitekijöiden pohjalta on kehitetty HATCH pisteytys, jonka perusteella voidaan arvioida potilaan mahdollisuutta kehittää pysyvä eteisvärinä. Riskipisteiden ollessa >5, vuoden seurantarivillä eteisvärinä kehittyi pysyväksi 50 %:lla potilaista, kun taas pisteiden ollessa 0, vastaava luku oli 6 % (83, 86).

## Karkea & sileä F-aalto eteisvärinässä

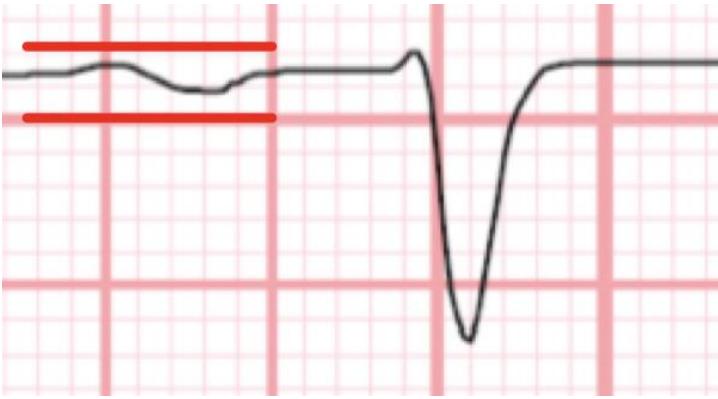
Eteisvärinälle on tyypillistä eteisten nopea ja epäsäännöllinen supistuminen, jonka seurauksena kammiot supistuvat epäsäännöllisesti. Eteisvärinäkohtauksen aikana potilaaseen kytketystä 12-kytkeintäisestä sydänfilmistä nähdään eteisvärinäaalloja (fibrillatory waves, F-aaltoja).

Eteisvärinäaallot ovat amplitudivärähtelyjä sydänfilmin perusviivan ympärillä, ja niiden korkeus riippuu taustalla olevan jännitteen suuruudesta. Jännite puolestaan on riippuvainen sydämen rakenteellisista – ja elektrofysiologisista ominaisuuksista, kuten jäljellä olevasta sydänlihaksen määrästä, fibrotisoitumisasteesta sekä taustalla olevasta eteisvärinän etiologiasta.

Eteisvärinäaallo voidaan perinteisesti jakaa amplitudinsa perusteella joko sileään (amplitudi  $< 0.1$  mV) tai karkeaan eteisvärinäaalltoon (amplitudi  $\geq 0.1$  mV). Jako sileään ja karkeaan tehdään yleensä EKG:n kytkennöistä II tai V1 (90).

Tutkimuksissa on yritetty löytää eroja näiden kahden ryhmän väliltä: esimerkiksi eroavatko ryhmät taustasairauksiltaan toisistaan tai esiintyykö ryhmien potilailla erilaisia päätetapahtumia. Sileän eteisvärinän taustalla ajatellaan olevan eteisten epäorganisoitu sähköinen aktiivisuus, jossa usea eri aktivaatiopiste aiheuttaa vastakkaisiin suuntiin kulkevan sähköisen jännitteen. Eri suuntiin kulkevat sähköiset vektorit kumoavat toisiaan, aikaansaaden pienempää eteisvärinäaalloa sydänfilmiin. Toinen hypoteesi liittyy sydänlihaksen arpeutumiseen; runsaasti fibrotisoituneet eteiset eivät kykene tuottamaan yhtä suurta sähköistä jännitettä (87).

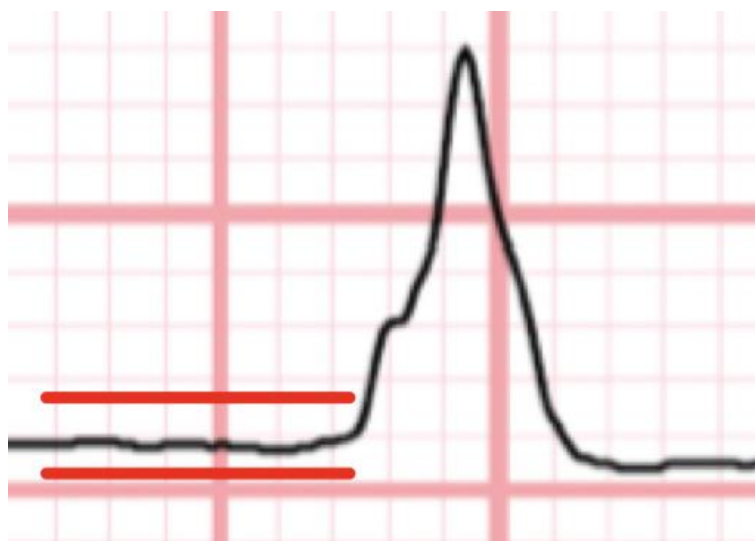
Sileä eteisvärinä on useissa tutkimuksissa liitetty potilaan korkeampaan ikään sekä pidempiaikaiseen eteisvärinän kestoon (87, 88, 89). Verenpainetauti ja sydämen lisääntynyt fibrotisoituminen on myös liitetty sileään eteisvärinään. Karkea eteisvärinä on yhdistetty mitraaliläpän stenoosiin, vasemman eteisen suurentuneeseen kokoon sekä potilaiden yleisempään CVE – ja TIA sairaushistoriaan (88). Tutkimuksissa on kuitenkin esiintynyt huomattavasti ristiriitaisuuksia, eikä karkean & sileän aallon esiintymiseen vaikuttavista taustasairauksista, sekä tämän tiedon kliinisestä hyödyntämisestä ole päästy vielä täyteen yhteisymmärrykseen.



Kuva 1: Normaali P-aalto V1 kytkenästä



Kuva 2: Karkea eteisvärinäaallo V1 kytkenästä



Kuva 3: Sileä eteisvärinäaallo II kytkenästä

## Hoitolinjan valinta

Eteisvärinän hoito jaetaan yleisesti sykkeen – ja rytminhallintaan. Rytminhallinnassa tarkoituksena on kääntää eteisvärinärytmi takaisin normaaliin sinusrytmiin. Rytminsiirto toteutetaan usein sähköisesti kardioversiolla, mutta myös lääkkeellinen rytminsiirto on mahdollista.

Sykkeenhallinnassa ei pyritä kääntämään eteisvärinärytmiä takaisin sinusrytmiin, vaan säädetään lääkkeellisesti eteisvärinän aikainen syke potilaalle sopivaksi. Hoitolinjan valintaan vaikuttavat potilaan kokemat oireet (EHRA-luokitus), eteisvärinän kesto, potilaan ikä, muut perussairaidet, hoidon odotettavissa olevat hyöty sekä potilaan omat toiveet. Rytminhallintaa puoltavia tekijöitä ovat potilaan vaikeat oireet (EHRA 3-4), rytmihäiriön kesto alle 6 kuukautta, fyysisesti aktiivinen potilas sekä vasemman eteisen normaali koko. Sykkeenhallintaa puolestaan puoltaa potilaan korkea ikä, eteisvärinän pitkä kesto, vähäiset oireet, jotka hallittavissa kammiovastetta hidastavilla lääkkeillä sekä vähäinen fyysinen aktiivisuus (13). Eteisvärinän kokonaisvaltaisessa hoidossa on tärkeää huomioida potilaan suurentunut tromboembolisten komplikaatioiden riski. Tukosriskin arvioimiseksi käytetään CHA2DS2VASc – pisteytystä, ja tarpeen mukaan aloitetaan antikoagulaatiohoito.

Sähköistä rytminsiirtoa eli kardioversiota käytetään akuuteissa eteisvärinäkohtauksissa sekä elektiivisesti. Onnistuneessa kardioversiossa eteisvärinärytmi kääntyy takaisin normaaliin sinusrytmiin. Akuutissa eteisvärinässä (alle 48H) kardioversio onnistuu 90 %:lla, kun taas elektiivisen kardioversion onnistumisprosentti on 70 %-90 % (91). Kuitenkin vain 30 %-40 % käännettyistä potilaista pysyy sinusrytmissä vuoden seurannan aikana (92). Elektiivisen kardioversion onnistumista ja sinusrytmin pysymistä on vaikea ennustaa. Perinteisiä elektiivisen kardioversion epäonnistumista ennustavia tekijöitä ovat muun muassa potilaan korkea ikä, rytmihäiriön pitkä kesto, sepelvaltimotauti sekä potilaan ejektiofraktio (93,94). Nämä tekijät ovat kuitenkin toisinaan huonosti ennustavia sekä rutiininomaiseen mittaamiseen vaikeita kliinikolle.

## F-aallon amplitudin yhteys kardioversion onnistumiseen

Kardioversioon tulevien, persistoivaa eteisvärinää sairastavien potilaiden jako, karkeaan ja sileään ryhmään EKG:n eteisvärinäaallon perusteella on viimeaikaisten tutkimusten perusteella osoittautunut hyödylliseksi metodiksi ennustaa potilaiden sinusrytmissä pysymistä (93). Edellä

viitatussa tutkimuksessa persistoivaa eteisvärinää sairastavat potilaat jaettiin karkeaan ja sileään ryhmään. 72 % karkean ryhmän potilaista pysyi sinusrytmissä kuuden viikon kuluttua kardioversiosta, kun taas sileän ryhmän potilailla vastaava luku oli 42 % (p=0.006). Perinteisiin riskitekijöihin verrattuna eteisvärinäaallon amplitudin mittaaminen on helppo ja kliinisessä työssä helposti toistettava toimenpide, joka ennustaa kardioversion onnistumista keskipitkällä aikavälillä.

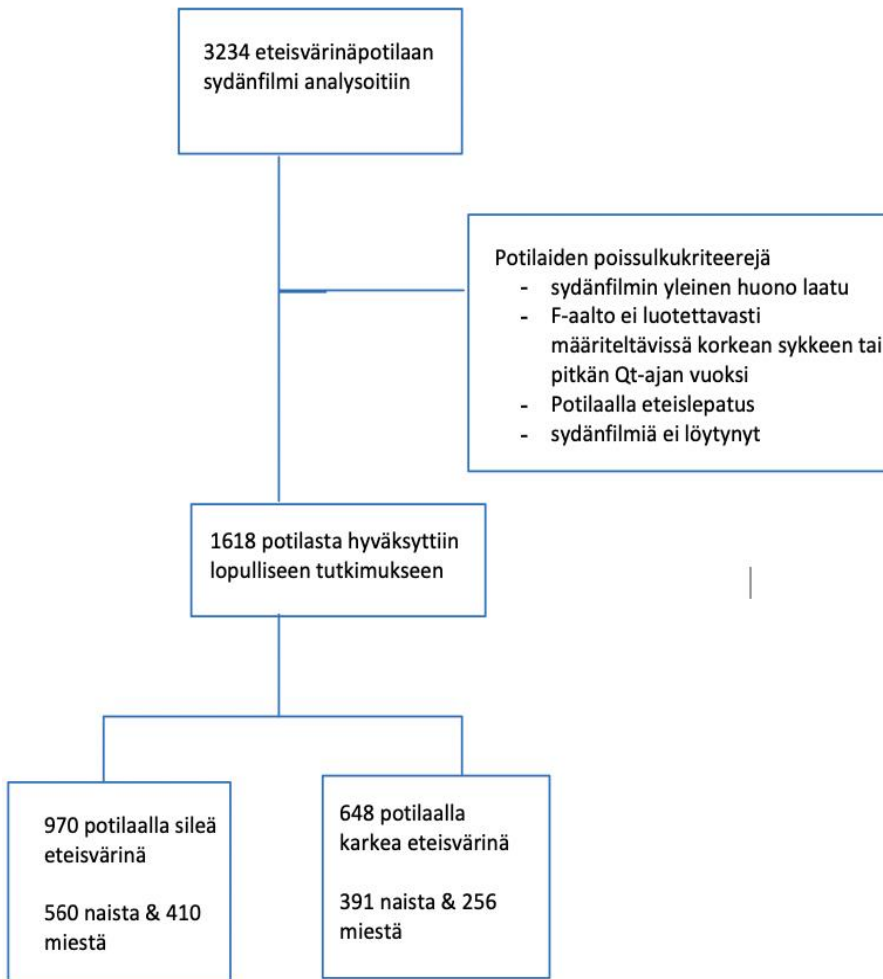
## **Oma aineisto ja tutkimusmenetelmät**

### **Aineisto**

Tutkimus perustuu aiemmin kerättyihin Finnish Cardioversion (FINCV) 1 ja -2 aineistoihin. Nämä tutkimukset ovat osa eteisvärinän kliinisiä haasteita tutkivaa kokonaisuutta. Aineistojen keruu on suoritettu digitaalisista rekistereistä retrospektiivisesti käyttäen strukturoituja kaavakkeita.

Alun perin FINCV 1-tutkimus kokosi kaikki potilaat, joille tehtiin rytminsiirto akuuttiin eteisvärinään kahdessa yliopistollisessa sairaalassa vuosien 2003–2010 välillä, sekä yhdessä keskussairaalassa vuoden 2010 aikana. Tutkittavalla ajanjaksolla suoritettiin yhteensä 7660 rytminsiirtoa 3143 potilaalle. Sydänfilmit rekisteröitiin ennen ja jälkeen toimenpiteen suorittamisen. FINCV 2 – tutkimuksessa tarkasteltiin elektiiviseen rytminsiirtoon hakeutuneita potilaita kahdessa yliopistollisessa keskussairaalassa sekä kahdessa keskussairaalassa vuosien 2003–2015 välillä. Tutkimukseen osallistui 1342 potilasta, joille suoritettiin yhteensä 1998 kardioversiota. Toimenpiteet suoritettiin paikallisten käytäntöjen mukaan. Mahdolliset komplikaatiot kirjattiin 30 päivän ajalta toimenpiteestä.

Nykyiseen osatutkimukseen valittiin vain Turun yliopistollisen keskussairaalan alueella hoidetut potilaat sydänfilmiensa saatavuuden vuoksi. Lisäksi kultakin potilaalta tarkasteltiin vain tutkimusaineiston ensimmäistä rytminsiirtoa. Lopulta yhteensä 3234 potilaan sydänfilmi analysoitiin. Hyväksytyjä sydänfilmejä näistä 3234 potilaasta oli lopulta 1618, joista FINCV 1-potilaita oli 1058 ja FINCV 2-potilaita 560.



Kuva 4: Potilaiden valikoituminen lopulliseen tutkimukseen sekä jakautuminen sileään ja karkeaan ryhmään

## Elektrokardiogrammin mittaukset

Sydänfilmit analysoitiin vuosien 2020 ja 2021 aikana. Mittauksia teki manuaalisesti kolme henkilöä, jotka koulutettiin samalla kertaa. Tutkijoilla oli tarvittaessa konsultaatiomahdollisuus analyysien suhteen. Tutkijoiden välistä luotettavuutta tarkasteltiin vertaamalla yhteisestä potilasjoukosta kerättyjä mittauksia. Mittauksia vertailtiin laskemalla jatkuvista muuttujista Pearsonin epäparametrinen korrelaatio, jonka kerroin vaihteli välillä  $r = 0.70 - r = 0.94$  ( $p < 0.001$ ), riippuen mittajista ja mitattavasta kytkennästä.

Käytössämme oli normaali 12-kytkentäinen EKG, nopeudella 50 mm/s ja 10 mm/mV jännitteen nousulla. Mittauksia ei suoritettu, mikäli nauhoitteen yleinen laatu oli huono. Tarkasteltavista filmeistä mitattiin kaksi suurinta eteisvärinäaallon amplitudia kytkennöistä II ja V1. Mahdollisia eteisvärinäaalloja paikannettiin EKG:n perusviivalta QRST-kompleksien väliltä. EKG hylättiin, mikäli F-aalto ei ollut luotettavasti määriteltävissä korkean sykkeen tai pitkän

QT-ajan vuoksi. F-aalto mitattiin heilahduksen pohjalta huipulle, tai huipulta pohjalle (Kuva 5). Viivan paksuus huomioitiin mittauksissa. Mittaustarkkuutena pidettiin silmämääräisesti neljännesruutua (0.25 mm) ja epäselvissä tilanteissa mittausta pyöristettiin alaspäin edeltävään neljännekseen.



Kuva 5: Punaisten viivojen väliin merkattu kaksi eteisvärinäaaltoa, jotka ovat ehtojen mukaisia. Ensimmäisen aallon korkeus pohjalta huipulle on noin 1.25 mm, tarkoittaen sen olevan karkea eteisvärinäaalto. Ensimmäistä sekä kolmatta QRS-kompleksia edeltävää eteisvärinäaaltoa ei mitata, sillä näiden katsotaan yhdistyvän suoraan QRS-kompleksiin. Jälkimmäinen merkattu eteisvärinäaalto on korkeudeltaan 0.5 mm, tarkoittaen sen olevan sileä eteisvärinäaalto. Kyseisestä EKG käyrästä suurimmat eteisvärinäaallot ovat 1.25 mm sekä 0.5 mm.  $\geq 1.0$  mm ollessa karkean ja sileän eteisvärinän rajana, katsottaisiin kyseisen henkilön ilmentävän karkeaa eteisvärinää. Raja-arvon ollessa  $\geq 0.5$  mm, myös 0.5 mm aalto luokiteltaisiin karkeaksi.

## Statistinen analyysi

Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS (versio 27.0 SPSS USA) ohjelmalla. Jatkuvat muuttujat esitetään keskihajontana ja kategoriset muuttujat lukuina ja prosentteina. Erot kahden ryhmän välisissä ominaisuuksissa arvioitiin käyttämällä ristiintaulukointia. Jatkuville muuttujille käytettiin t-testiä sekä Pearsonin chi-squaren testiä. Ne parametrit, joissa ilmeni vertailun kannalta merkittäviä eroa, otettiin mukaan multivarianttiin logistiseen regresssianalyysiin. P-arvoja tarkasteltaessa arvoa alle 0.05 pidettiin tilastollisesti merkitseväenä.

## Vaihtoehtoisen raja-arvon määrittäminen karkealle ja sileälle F-aallolle

Aiemmin karkean ja sileän eteisvärinän raja-arvona on käytetty arvoa 1.0 mm (90). Tässä tutkimuksessa tavoitteenamme oli tavallisen 1.0 mm raja-arvon lisäksi tutkia, voisiko jokin muu raja-arvo olla parempi ennustamaan erilaisia eteisvärinän komplikaatioita sekä erottelemaan ryhmiä toisistaan taustasairauksien perusteella.

Karkean ja sileän eteisvärinäaallon vaihtoehtoisen raja-arvon tarkastelemiseksi määritettiin laskennallisesti tromboembolisten tapahtumien määrä henkilövuosia kohden (tromboemboliset

komplikaatiot / 100 henkilövuotta). Vaihtoehtoisen raja-arvon toivottuja ominaisuuksia olivat ryhmien välille muodostuva kliinisesti merkitsevä ero päätetapahtumissa sekä ryhmien välinen selkeä kokoero (esim. 20 % / 80 %). Insidenssi laskettiin kaikille mahdollisille raja-arvoille, joista edustavimmaksi raja-arvoksi valikoitui 0.5 mm. 1 mm raja-arvolla sileän ryhmän insidenssi oli 0.926 ja karkean ryhmän 0.58. 0.5 mm rajalla insidenssi oli sileälle 1.5 ja karkealle 0.693. 0.5 mm raja-arvolla päätetapahtumien suhde henkilövuosiin oli siis suurempi kuin 1.0 mm raja-arvolla, näin 0.5 mm raja-arvo valikoitui mukaan tutkimukseen perinteisen 1.0 mm raja-arvon rinnalle.

## Tulokset

Lopulliseen tutkimukseen osallistui 1618 potilasta, joista naisia oli 951. Potilaiden keski-ikä oli 63 vuotta (56–72). Naisten keski-ikä oli 60.5 vuotta ( $\pm 12.85$ ) ja miesten keski-ikä oli 66.6 vuotta ( $\pm 10.47$ ).

### 1.0 mm raja-arvo

Ryhmien väliset perustiedot löytyvät taulukosta 1. Sileää eteisvärinää sairastavilla potilailla verenpainetauti esiintyi 51.3 %:lla, kun taas karkealla ryhmällä vastaava luku oli 45.8 % ( $p=0.030$ ). Sileän ryhmän potilaat olivat merkittävästi karkean ryhmän potilaita vanhempia ( $63.68 \pm 12.3$ ,  $62.0 \pm 12.2$ ,  $p=0.007$ ). Sileällä ryhmällä persistoivaa eteisvärinää esiintyi 77.5 %:lla, ollen näin huomattavasti yleisempää kuin karkealla ryhmällä, jolla persistoivaa eteisvärinää esiintyi 58.4 %:lla ( $p<0.001$ ). Vasemman kammion hypertrofia oli yleisempää karkealla ryhmällä ( $p=0.052$ ). Sukupuolella ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa eteisvärinän alatyypin välillä. Potilasryhmien välillä ei myöskään ollut merkitsevää eroa sepelvaltimotaudin, diabetes mellituksen, sydämen vajaatoiminnan tai aiemman CVE tai TIA kohtauksen esiintymisessä.

Logistisen regression monimuuttujamalliin valittiin 1.0 mm raja-arvon muuttujat, joilla ristiintaulukoinnin perusteella vaikuttivat olevan eroavaisuuksia ryhmien välillä. Näitä muuttujia olivat potilaan ikä, verenpainetauti, vasemman kammion hypertrofia sekä eteisvärinän kesto. Logistisen regression perusteella potilaan vanhempi ikä ( $p<0.0001$ ) sekä persistoiva eteisvärinä, verrattuna paroxysmaaliseen eteisvärinään, olivat tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä sileää eteisvärinää sairastavilla potilailla ( $p<0.001$ ). Vasemman kammion hypertrofia oli yleisempää karkeassa ryhmässä ( $p=0.009$ ).

## 0.5 mm raja-arvo

Sileää eteisvärinää esiintyi 174/1618 (10.8 %) potilaalla. Ryhmien väliset perustiedot löytyvät taulukosta 2. Tilastollisesti merkitsevä löydös ryhmien välillä oli eteisvärinä kesto: sileän ryhmän potilailla persistoivaa eteisvärinää esiintyi 82.4 %:lla, karkealla vastaavan luvun ollessa 68.5 %, ( $p < 0.001$ ). Muiden parametrien osalta ryhmien väliltä ei löytynyt eroavaisuuksia.

Taulukko 1: Karkean ja sileän raja-arvo  $\geq 1.0$  mm

	Sileä AF n=970 (60%)	Karkea AF n=648 (40%)	p arvo
Mies	410 (42.3%)	256 (39.6%)	p=0.280
nainen	560 (57.7%)	391 (60.4%)	
Ikä, (vuosina), vaihteluväli	63.68 ( $\pm 12.3$ )	62.00 ( $\pm 12.2$ )	p=0.007
verenpainetauti	498 (51.3%)	297 (45.8%)	p=0.030
sepelvaltimotauti	118 (12.2%)	71 (11.0%)	p=0.465
Aiempi CVE ja TIA	68 (7.0%)	44 (6.8%)	p=0.864
Diabetes mellitus	134 (13.8%)	73 (11.3%)	p=0.133
Sydämen vajaatoiminta	76 (7.8%)	65 (10.0%)	p=0.125
LVH	70 (7.4%)	64 (10.2%)	p=0.052
Ikäryhmä ( kpl )			p=0.016
< 65 vuotta	478 (49.3%)	362 (55.9%)	
65-75 vuotta	308 (31.8%)	192 (29.6%)	
>75 vuotta	184 (19.0%)	94 (14.5%)	
CHA2DS2VASc pisteet			p=0.042
0-1	99 (38.2%)	147 (48.8%)	
2-3	107 (41.3%)	102 (33.9)	
4-5	43 (16.6%)	47 (15.6%)	
>5	10 (3.9%)	5 (1.7%)	
Eteisvärinän kesto (kpl)			p<0.001
Paroxysmaalinen	206 (22.5%)	246 (41.6%)	
Persistoiva	711 (77.5%)	346 (58.4%)	

Taulukko 2: Karkean ja sileän raja-arvo  $\geq 0.5$  mm

	Sileä AF n=174 (10.8%)	Karkea AF n=1444 (89.2%)	P arvo
mies	78 (44.8%)	588 (59.3%)	p=0.302
nainen	96 (55.2%)	855 (40.7%)	
Ikä (vuosina), vaihteluväli	64.21 ( $\pm 10.45$ )	62.86 ( $\pm 12.50$ )	p=0.177
verenpainetauti	89 (51.1%)	706 (48.9%)	p=0.574
sepelvaltimotauti	19 (10.9%)	170 (11.8%)	p=0.738
Aiempi CVE ja TIA	13 (7.5%)	99 (6.9%)	p=0.763
Diabetes mellitus	25 (14.4%)	182 (12.6%)	p=0.510
Sydämen vajaatoiminta	9 (5.2%)	132 (9.1%)	p=0.080
LVH	15 (8.9%)	119 (8.5%)	p=0.865
Ikäryhmä (kpl)			p=0.739
< 65 vuotta	86 (49.4%)	754 (52.2%)	
65-75 vuotta	58 (33.3%)	442 (30.6%)	
>75 vuotta	30 (17.2%)	248 (17.2%)	
CHA2DS2VASc pisteet			P=0.770
0-1	12 (35.3%)	234 (44.5%)	
2-3	15 (44.1%)	194 (36.9%)	
4-5	6 (17.6%)	84 (16.0%)	
>5	1 (2.9%)	14 (2.7%)	
Eteisvärinän kesto			p<0.001
Paroxysmaalinen	30 (17.6%)	422 (31.5%)	
Persistoiva	140 (82.4%)	917 (68.5%)	

Taulukko 3: Sileän ja karkean eteisvärinän taustalla olevien tekijöiden määrittäminen logistisessa regressiossa

	Kertoimien suhde	95% luottamusväli	P arvo
LVH	1.647	1-131- 2.399	0.009
ikä	0.982	0.974- 0.991	<0.001
Eteisvärinän kesto	0.370	0.293- 0.466	<0.001

## Pohdinta

Tutkimuksen tärkein havainto oli, että potilaiden vanhempi ikä sekä eteisvärinän pidempi kesto liittyivät sileään eteisvärinän esiintyvyyteen. Eteisvärinäaallon madaltumisen syyinä ajatellaan olevan eteisten remodellaatio sekä fibroosi, mikä voi selventää ikääntymisen roolia aallon madaltumisessa pitkäkestoista eteisvärinää sairastavilla henkilöillä.

Tämän tutkimuksen etuna voidaan pitää tutkimusaineiston kokoa. Aiemmat tutkimukset sileään ja karkeaan aaltoon liittyen ovat olleet aineistoiltaan huomattavasti pienempiä, joidenkin tutkimusten kattaessa alle sata potilasta, ja niiden tulokset ovat olleet ristiriitaisia (87, 88, 89, 95, 96, 97). Tässä tutkimuksessa analysoitiin 1618 potilaan sydänfilmit, minkä ansiosta tutkittavista muuttujista saatiin aiempaa huomattavasti laajempi otanta.

Vasemman kammion hypertrofia oli tutkimuspopulaatiossamme yleisempää karkeaa eteisvärinää ilmentävällä ryhmällä. Kyseiseen löydökseen liittyy ikää ja eteisvärinän kestoja enemmän ristiriitaisuuksia aiemmissa tutkimuksissa. Karkean aallon on havaittu olevan yleisempää potilailla, joilla esiintyy vasemman kammion hypertrofiaa tai vasemman kammion laajenemista tutkimuksissa (98–101). Vastaavasti (87, 96, 100, 102–104) eivät ole löytäneet yhteyttä kyseisten ominaisuuksien ja karkean eteisvärinän väliltä. Vasemman eteisen tilavuuden yhteyttä eteisvärinäaallon amplitudiin ei tässä tutkimuksessa ollut mahdollista tutkia.

Verenpainetauti esiintyi enemmän sileällä eteisvärinäryhmällä. Verenpainetauti ei kuitenkaan huomioitu multivariantissa logistisessa regressiossa sillä se korreloi muiden tutkimuksessa esiintyneiden (taulukko 1 & 2) taustasairauksien kanssa. Suurimmassa osassa aiempia tutkimuksia (87, 89, 96) verenpainetauti ei ole ollut tilastollisesti merkitsevä ominaisuus populaatioiden välillä, tästä poikkeuksen tekee Yilmaz et al (88), jotka havaitsivat verenpainetaudin olevan yleisempää sileällä ryhmällä. Muiden taustasairauksien suhteen eroavaisuuksia ryhmien väliltä ei löytynyt.

Potilaat, joilla on taustalla aivoverenkiertohäiriöitä, eivät tässä tutkimuksessa eronneet toisistaan karkean ja sileän aallon esiintymisen suhteen. Tästäkin löydöksestä on useita eriäviä tutkimuksia: (88) havaitsivat tutkimuksessaan, että aiempi CVE historia on yhteydessä karkeaan eteisvärinään,

kun taas (89, 102) eivät löytäneet yhteyttä tromboembolisten komplikaatioiden ja eteisvärinän amplitudin väliltä.

1.0 mm ja 0.5 mm raja-arvoja vertaillessa tavoitteenamme oli selvittää, toisiko tämä jyrkempi raja-arvo esiin aikaisemmin huomaamatta jääneitä eroavaisuuksia karkean ja sileän aallon väliltä. Ainoa tilastollisesti merkitsevä tulos 0.5 mm raja-arvolla tuli esiin eteisvärinän kestossa: persistoivaa eteisvärinää esiintyi enemmän sileällä ryhmällä. 1.0 mm ja 0.5 mm raja-arvojen vertailun lopputulos tuki ajatusta siitä, että persistoiva eteisvärinä liittyy voimakkaasti sileään eteisvärinään. 0.5 mm raja-arvon käyttäminen hyödyksi jatkossa vaatii kuitenkin lisätutkimuksia.

## **Rajoitukset**

Tämän tutkimuksen tärkein rajoitus on sen takautuva asetelma. Aineiston kerääminen perustui potilastietojärjestelmiin kirjattuihin tietoihin, johon liittyy tiedon puuttumisen mahdollisuus. FinCV 1 aineisto käsitti kokonaisuudessaan 3148 potilasta kolmesta eri kaupungista. Tähän tutkimukseen oli mahdollista ottaa mukaan vain Turussa hoidetut potilaat, Turustakin lopulliseen tutkimukseen otettiin mukaan vain potilaat, jotka täyttivät tutkimuskriteetit. Aineisto on siis tässä mielessä valikoitunut. FinCV1 potilaille suoritettiin rytminsiirto akuuttiin eteisvärinään. Akuutti eteisvärinä perustuu potilaan ilmoitukseen koetuista oireiden alkamisen ajankohdasta, todellisuudessa eteisvärinän kesto on kuitenkin voinut olla pidempi.

## **Johtopäätökset**

Sydänfilmin perusteella eteisvärinä voidaan jakaa kahteen erilaiseen morfologiseen muotoon. Aiempien tutkimusten perusteella tämä jaottelu vaikuttaisi erottelevan kaksi toisistaan poikkeavaa potilasryhmää. Tämän tutkimuksen tavoitteena on ollut selvittää, eroavatko näiden kahden ryhmän populaatiot toisistaan erilaisten kliinisten tekijöiden suhteen. Tutkimuksemme perusteella karkean ryhmän potilaat vaikuttaisivat olevan iältään nuorempia ja vähemmän aikaa eteisvärinää sairastaneita kuin sileään ryhmään kuuluvat potilaat. Lisäksi karkealla ryhmällä vasemman kammio hypertrofia vaikuttaisi olevan sileän ryhmän potilaita yleisempää. Sileän ja karkean eteisvärinän

erottamista toisistaan erilaisilla amplitudiarvoilla on tutkittu vähän, joten aiheen kliininen merkitys on epäselvä ja vaatiikin lisää tutkimuksia.

## Lähdeluettelo

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Europace*. 2006;8:651–745.
2. Eurostat Methodologies and Working papers. *Work Session on Demographic Progressions*. Lisbon, Portugal, April 28–30, 2010.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implication for rhythm management and stroke prevention. The AnTicoagulation and RiSk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285:2370–2375.
4. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007;93:606–612.
5. RuskinJN, SinghJP. Atrial fibrillation endpoints: hospitalizations. *Heart Rhythm*. 2004;1 July Suppl:B31–B35.
6. SantiniM, DeFerrariGM, PandoziC, et al; for the FIRE Investigators. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/Flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J*. 2004;5:205–213.
7. Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited. *J Intern Med*. 2013;274:461–468.
8. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15:486–493.
9. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation [From the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management (ISAF) Study]. *Am J Cardiol*. 2013;111:705–711.
10. Piccini JP, Hammil BG, Sinner MF, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries: 1993–2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:85–93.

11. Stefansdottir H, Appelund T, Gudnason V, Adnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projection. *Europace*. 2011;13:1110–1117.
12. Cowan C, Healicon R, Robson I, et al. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England. *Heart*. 2013;99:1166–1172.
13. Eteisvärinä: käypä hoito-suositus, 2021
14. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002; 415:219–226.
15. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physion Rev*. 2011; 91:265–325.
16. Wakili R, Voigt N, Kääh S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*. 2011; 121:2955–2968.
17. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XH, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* . 2014; 129:145–156.
18. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*. 2005; 2:624–631.
19. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999; 100:87–95.
20. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J*. 2012; 33:1870–1877.
21. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2011; 89:744–753.
22. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014; 114:1483–1499.
23. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy: *Circ Res*. 2014; 114:1500–1515.
24. Garrey W. The nature of fibrillatory contraction of the heart-its relation to tissue mass and form. *Am J Physion*. 1914; 33:397–414.

25. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, Berenfeld O, Nattel S. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; *108*:668–671.
26. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; *51*:802–809
27. Burstein B, Qi XY, Yeh YH, Calderone A, Nattel S. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovasc Res*. 2007; *76*:442–452.
28. Yeh YH, Kuo CT, Chan TH, Chang GJ, Qi XY, Tsai F, Nattel S, Chen WJ. Transforming growth factor- $\beta$  and oxidative stress mediate tachycardia-induced cellular remodelling in cultured atrial-derived myocytes. *Cardiovasc Res*. 2011; *91*:62–70.
29. Burstein B, Comtois P, Michael G, Nishida K, Villeneuve L, Yeh YH, Nattel S. Changes in connexin expression and the atrial fibrillation substrate in congestive heart failure. *Circ Res*. 2009; *105*:1213–1222.
30. Spach MS, Heidlage JF, Barr RC, Dolber PC. Cell size and communication: role in structural and electrical development and remodeling of the heart. *Heart Rhythm*. 2004; *1*:500–515.
31. Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, Kato K, Itai K, Onoda T, Ueshima H. Rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000. **J Epidemiol**. 2005; *15*:194–196.
32. iccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernandez AF, Heckbert SR, Benjamin EJ, Curtis LH. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among medicare beneficiaries, 1993–2007. **Cir Cardiovasc Qual Outcomes**
33. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. **Heart**. 2001; *86*:284–288.
34. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. **Eur Heart J**. 2006; *27*:949–953.
35. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient

- ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. **Am Heart J.** 2008; 156:57-64
36. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. **N Engl J Med.** 1982; 306:1018–1022.
  37. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. **Arch Intern Med.** 1995; 155:469–473.
  38. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). **Am J Cardiol.** 1994; 74:236–241.
  39. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. **JAMA.** 2001; 285:2370–2375.
  40. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. **Am J Cardiol.** 2009; 104:1534–1539.
  41. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. **Am J Cardiol.** 1998; 82:2N–9N.
  42. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. **Circulation.** 2009; 119:2146–2152.
  43. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, D’Agostino RB, Kannel WB, Levy D, Benjamin EJ. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. **JAMA.** 2007; 297:709–715.
  44. Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebø AB, Nienaber CA, Ray S, Egstrup K, Pedersen TR, Køber L, Willenheimer R, Wachtell K. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. **Int J Cardiol.** 2013; 166:72–76.
  45. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Heg D, Pilgrim T, Khattab AA, Gloekler S, Huber C, Nietlispach F, Meier B, Jüni P, Windecker S. Atrial fibrillation and aortic stenosis: impact on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. **Circ Cardiovasc Interv.** 2013; 6:77–84.

46. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, Erdogan A, Göksel S. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. **Am J Cardiol.** 1996; 77:96–98.
47. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. **Am J Cardiol.** 2003; 91:2D–8D.
48. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. **BMJ.** 2012; 345:e7895.
49. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. **Arch Intern Med.** 2004; 164:1675–1678.
50. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteiger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. **Am Heart J.** 2001; 142:838–842.
51. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. **N Engl J Med.** 1994; 331:1249–1252.
52. Chen YC, Chen SA, Chen YJ, Chang MS, Chan P, Lin CI. Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes. **J Am Coll Cardiol.** 2002; 39:366–372.
53. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. **Arch Intern Med.** 2006; 166:2322–2328.
54. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. **Am J Med.** 2005; 118:489–495.
55. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, Leong DP, Lau DH, Middeldorp ME, Roberts-Thomson KC, Wittert GA, Abhayaratna WP, Worthley SG, Sanders P. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. **J Am Coll Cardiol.** 2011; 57:1745–1751.
56. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, Wang TJ, Schnabel RB, Vasan RS, Fox CS, Benjamin EJ. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2010; 3:345–350.

57. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, Tchou PJ, Chung MK. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. **Circ Arrhythm Electrophysiol**. 2010; 3:230–236.
58. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, Page RL, Heckbert SR. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. **J Gen Intern Med**. 2010; 25:853–858.
59. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994; 271:840–844.
60. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008; 117:1255–1260.
61. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997; 96:2455–2461.
62. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. **Am J Respir Crit Care Med**. 2006; 173:910–916.
63. Mooe T, Gullsby S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Arter Dis*. 1996; 7:475–478.
64. Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Muraki I, Noda H, Shimamoto T, Iso H. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. *Heart*. 2006; 92:1854–1855.
65. Gami AS, Friedman PA, Chung MK, Caples SM, Somers VK. Therapy insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. **Nat Clin Pract Cardiovasc Med**. 2005; 2:145–149.
66. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004; 110:364–367.
67. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. **Circulation**. 2003; 107:2589–2594.
68. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, Ito Y, Kuroki K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following

- radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. **Heart Rhythm**. 2013; 10:331–337.
69. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. **J Am Coll Cardiol**. 2013; 62:300–305.
70. Frost L, Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. **Arch Intern Med**. 2004; 164:1993–1998.
71. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Grønbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. **Circulation**. 2005; 112:1736–1742.
72. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, Massaro JM, D’Agostino RB, Wolf PA, Ellison RC. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. **Am J Cardiol**. 2004; 93:710–713.
73. Zhu, W., Yuan, P., Shen, Y., Wan, R. & Hong, K. Association of smoking with the risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cardiol.* **218**, 259– 266 (2016).
74. Wang, Q. *et al.* Smoking as a Risk Factor for the Occurrence of Atrial Fibrillation in Men Versus Women: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Heart. Lung Circ.* **27**, 58–65 (2018).
75. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, Eberly LE, Alonso A. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **Heart Rhythm**. 2011; 8:1160–1166.
76. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJ, Witteman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. **Am Heart J**. 2008; 156:1163–1169.
77. Ofman P, Khawaja O, Rahilly-Tierney CR, Peralta A, Hoffmeister P, Reynolds MR, Gaziano JM, Djousse L. Regular physical activity and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. **Circ Arrhythm Electrophysiol**. 2013; 6:252–256.
78. Everett BM, Conen D, Buring JE, Moorthy MV, Lee IM, Albert CM. Physical activity and the risk of incident atrial fibrillation in women. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**. 2011; 4:321–327.

79. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. **Circulation**. 2008; *118*:800–807.
80. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, García-Morán E, Brugada J, Marrugat J. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. **Int J Cardiol**. 2006; *108*:332–337.
81. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. **BMJ**. 1998; *316*:1784–1785.
82. Heidbüchel H, Anné W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. **Int J Cardiol**. 2006; *107*:67–72.
83. de Vos, C. B. *et al.* Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Correlates and Prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 725–731 (2010).
84. Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T. & Domenicucci, S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin. Epidemiol.* **6**, 213–220 (2014).
85. C.R. Kerr, K.H. Humphries, M. Talajic, *et al.* **Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation** *Am Heart J*, 149 (2005), pp. 489-496
86. Suenari, K. *et al.* Usefulness of HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation for Asians. *Medicine (Baltimore)*. **96**, e5597 (2017).
87. Nault, I., Lellouche, N., Matsuo, S., Knecht, S., Wright, M., Lim, K. T., Haïssaguerre, M. (2009). Clinical value of fibrillatory wave amplitude on surface ECG in patients with persistent atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, *26*, 11–19.
88. Yilmaz, M. B., Guray, Y., Guray, U., Cay, S., Caldir, V., Biyikoglu, S. F., Korkmaz, S. (2007). Fine versus coarse atrial fibrillation: Which one is more risky? *Cardiology*, *107*, 193–196.
89. Pourafkari L, Baghbani-Oskouei A, Aslanabadi N, et al. Fine versus coarse atrial fibrillation in rheumatic mitral stenosis: The impact of aging and the clinical significance. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;*23*:e12540.
90. Peter, R. H., Morris, J. J., & McIntosh, H. D. (1966). Relationship of fibrillatory waves and P waves in the electrocardiogram. *Circulation*, *33*(4), 599–606.

91. Nobuyoshi, M., Arita, T., Shirai, S., Hamasaki, N., Yokoi, H., Iwabuchi, M., ... Nosaka, H. (2009). Percutaneous balloon mitral valvuloplasty: A review. *Circulation*, *119*, e211–e219.
92. Morganroth, J., Horowitz, L. N., Josephson, M. E., & Kastor, J. A. (1979). Relationship of atrial fibrillatory wave amplitude to left atrial size and etiology of heart disease. An old generalization re-examined. *American Heart Journal*, *97*, 184–186.
93. Selcuk, M. T., Selcuk, H., Maden, O., Temizhan, A., Aksu, T., Dogan, M., & Sasmaz, A. (2007). Relationship between inflammation and atrial fibrillation in patients with isolated rheumatic mitral stenosis. *Journal of Heart Valve Disease*, *16*, 468–474.
94. Moss, A. J. (1984). Atrial fibrillation and cerebral embolism. *Archives of Neurology*, *41*, 707.
95. Mutlu, B., Karabulut, M., Eroglu, E., Tigen, K., Bayrak, F., Fotbolcu, H., & Basaran, Y. (2003). Fibrillatory wave amplitude as a marker of left atrial and left atrial appendage function, and a predictor of thromboembolic risk in patients with rheumatic mitral stenosis. *International Journal of Cardiology*, *91*, 179–186.
96. Nakagawa, K., Hirai, T., Shinokawa, N., Uchiyama, Y., Kameyama, T., Takashima, S., ... Inoue, H. (2001). Relation of fibrillatory wave amplitude with hemostatic abnormality and left atrial appendage dysfunction in patients with chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Japanese Circulation Journal*, *65*, 375–380.
97. Selzer, A. (1960). Effects of atrial fibrillation upon the circulation in patients with mitral stenosis. *American Heart Journal*, *59*, 518–526.
98. Blackshear, J. L., Safford, R. E., & Pearce, L. A. (1996). F-amplitude, left atrial appendage velocity, and thromboembolic risk in nonrheumatic atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Clinical Cardiology*, *19*, 309–313.
99. Josephson, M. E., Kastor, J. A., & Morganroth, J. (1977). Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *American Journal of Cardiology*, *39*, 967–971.
100. Li, Y. H., Hwang, J. J., Tseng, Y. Z., Kuan, P., & Lien, W. P. (1995). Clinical significance of fibrillatory wave amplitude. A clue to left atrial appendage function in nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest*, *108*, 359–363.

