

Hilla Virri

Akuutin eteisvärinän F-aalto – Rekurensi ja komplikaatiot 30 päivän seurannassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2023

Hilla Virri

Akuutin eteisvärinän f-aalto – Rekurensi ja komplikaatiot 30 päivän seurannassa

Sydänkeskus

Kevätlukukausi 2023

Vastuhenkilö: Tuomas Kiviniemi, Arto Relander

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

VIRRI, HILLA: Akuutin eteisvärinän F-aalto – rekurensi ja komplikaatiot 30 päivän seurannassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kardiologia

Toukokuu 2023

Tausta: Tämä tutkielma käsittelee sähköiseen rytminsiirtoon liittyviä haasteita keskittyen akuuttiin eteisvärinään. Eteisvärinän luokittelussa voidaan hyödyntää jakoa karkeaan ja sileään EKG-rekisteröinnissä esiintyvien f-aaltojen amplitudien perusteella. Tutkielman tavoitteena on selvittää ennustaako karkea f-aalto eteisvärinärytmin palautumista tai tromboembolisten komplikaatioiden ilmaantumista 30 päivän seurannassa. Tutkielma koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja tutkimustyöhön perustuvasta raportista.

Metodit: Tutkimuksen aineisto perustuu aikaisemmin kerättyihin FinCV 1-aineistoihin, jotka ovat osa Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) sydänkeskuksen käynnistämää retrospektiivistä tutkimusohjelmaa. FinCV 1 -tutkimus keräsi yhteen kaikki ne potilaat, joille tehtiin päivystyksellisesti sähköinen rytminsiirto kolmessa suomalaisessa sairaalassa. Nykyiseen osatutkimukseen valikoitui vain TYKS:n alueella hoidetut potilaat sydänfilmiä saatavuuden vuoksi. Tähän tutkimukseen valikoitui mukaan yhteensä 1058 potilasta ja tutkimusväestö jaettiin kahteen ryhmään EKG-rekisteröinneissä esiintyvien f-aaltojen amplitudien perusteella: karkeaan ($A_{f\text{-aalto}} \geq 0,5$ mm) ja sileään ($A_{f\text{-aalto}} < 0,5$ mm) eteisvärinään.

Tulokset: Karkeaan ryhmään kuului yhteensä 923 potilasta ja sileään ryhmään 140 potilasta. Eteisvärinärytmi palautui 30 päivän sisällä rytminsiirrosta 15,8 %:lla karkeassa ryhmässä, mutta vain 5 %:lla sileässä ryhmässä (p-arvo < 0.001). 30 päivän sisällä tapahtuvia komplikaatioita esiintyi 0,8 %:lla karkeassa ryhmässä ja 0,7 %:lla sileässä ryhmässä (p-arvo = 1.000).

Johtopäätelmät: Tästä aineistosta saadut tulokset viittaavat karkean f-aallon ennustavan suurempaa rekurensia 30 päivän sisällä kardioversiosta akuutin eteisvärinän kohdalla. Akuuttien komplikaatioiden suhteen taas tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä ei saada esiin.

Asiasanat: eteisvärinä, f-aalto, karkea eteisvärinä, sileä eteisvärinä

Sisällys

1. Johdanto

1.1 Eteisvärinä

1.2 Diagnoosi ja EKG-muutokset

1.3 Syntymekanismit

1.4 Komplikaatiot

1.5 Hoito ja hoitolinjan valinta

1.6 Akuutin eteisvärinän sähköinen rytminsiirto

1.7 Rytminsiirron aiheuttama tukosvaara akuutissa eteisvärinässä

2. Selvitys omasta tutkimuksesta

2.1 Tutkimuksen tausta

2.2 F-aalto kirjallisuudesta

2.3 Tavoitteet

2.4 Aineisto ja menetelmät

2.5 Tulokset ja pohdinta

2.6 Rajoitukset

3. Lähteet

Liitteet

Johdanto

Eteisvärinä on yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö, joka kuormittaa terveydenhuoltoa sen uusiutuvan ja pitkittyvän luonteen sekä komplikaatoriskien vuoksi. Eteisvärinän esiintyvyys on 2—4 % aikuisväestössä, mutta ilmaantuvuus kasvaa ikääntyvissä ikäluokissa huomattavasti. Noin 70 % eteisvärinapotilaista on yli 65-vuotiaita ja potilaiden keski-ikä on 75-vuotta (1). Riski sairastua eteisvärinään on lähes kaksi kertaa suurempi miehillä naisiin verrattuna.

Altistavista tekijöistä tärkein on ikä, mutta usein taustalla on myös jokin sydän- ja verenkiertoelimistön sairaus kuten kohonnut verenpaine, sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti tai sydämen läppävika. Muita kuin kardiovaskulaarisia altistavia tekijöitä ovat diabetes, kilpirauhasen toiminnan häiriöt, lihavuus ja uniapnea.

Eteissupistuksen puuttuminen ja nopea sekä epäsäännöllinen kammiovaste voivat aiheuttaa nopeasti pahenevan oireiston ja suorituskyvyn heikentymisen. Yleisimmät oireet ovat tykyttelytunteukset, hengenahdistus, rintakipu, polyuria, huimaus ja suorituskyvyn heikentyminen. European Heart Rhythm Associationin kehittämän EHRA-luokituksen avulla oireiden vaikeusaste voidaan jakaa neljään luokkaan: oireeton, lieväoireinen, vaikeat päivittäistä elämää vaikeuttavat oireet ja sietämättömät, normaalia elämää estävät oireet (2). Yli puolet potilaista kokevat eteisvärinän heikentävän elämänlaatua. Erityisesti kohtauksittain ilmenevä eteisvärinä johtaa toistuviin sairaalajaksoihin ja kuormittaa sekä potilasta että terveydenhuoltoa.

Eteisvärinä luokitellaan keston mukaan neljään luokkaan: paroksysmaaliseen, persistenttiin, pitkittyneeseen ja pysyvään eteisvärinään (kuva 1). Rytminsiirtoa suunniteltaessa käytetään lisäksi jakoa akuuttiin ja ei-akuuttiin eteisvärinään. Eteisvärinäkohtaus on akuutti, mikäli se on varmuudella kestänyt alle 48 h.

Paroksysmaalinen eteisvärinä	Persistentti eteisvärinä	Pitkittynyt eteisvärinä	Pysyvä eteisvärinä
<ul style="list-style-type: none"> • Palautuu sinusrytmiksi 7 vuorokauden sisällä joko itsellään tai rytminsiirron avulla • Akuutti mikäli kestänyt alle 48 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Yli 7 vuorokautta kestänyt eteisvärinä • Palautuu sinusrytmiksi joko itsestään tai elekttiivisen rytminsiirron avulla 	<ul style="list-style-type: none"> • Yli 12 kk kestänyt eteisvärinä • Hoidoksi valitaan rytmihallinta 	<ul style="list-style-type: none"> • Rytminsiirrolla ei saavuteta potilaan terveydentilan kannalta merkittävää hyötyä, eteisvärinärytmi hyväksytään

Kuva 1

Eteisvärinän diagnoosi ja EKG-muutokset

Eteisvärinäkohtauksen aikana kammiotaaajuus on epäsäännöllinen ja diagnoosi varmistetaan 12-kytkentäisen EKG:n avulla. Kohtauksen aikana otetussa EKG-rekisteröinnissä normaali P-aalto ei erotu eteisten nopean kaaottisen sähköisen toiminnan vuoksi vaan QRS-kompleksia edeltää amplitudiltaan ja morfologialtaan vaihtelevia sekä epäsäännöllisesti värähteleviä aaltoja, joita kutsutaan f-aalloiksi (fibrillatory waves). Paroksysmaalisessa eteisvärinässä kammiotaaajuus on tavallisesti 100–160/min, kun taas eteisvärinärytmin kroonistuessa kammioiden supistumistaajuus on tavallisesti rauhallisempi, alle 100/min.

Paroksysmaalisen eteisvärinän diagnostiikkaa hankaloittaa rytmihäiriön kohtauksittainen luonne. EKG-rekisteröinnissä esiintyvä pitkittynyt kaksihoppuinen P-aalto voi antaa viitteitä eteisten kuormituksesta sekä eteisten johtumisnopeuden tai refaktaariajan lyhentymisestä sinusrytmin aikana. Sydänlihaksen hypertrofiaa voidaan arvioida QRS-kompleksin muodon perusteella, jossa suurentuneet R-aaltojen amplitudit lateraalisissa rintakytkennöissä ja raajakytkennöissä viittaavat sydämen vasemman kammion hypertrofiaan (LVH). EKG:sta voidaan tarkastella myös mahdollisia infarktiarpiä sekä muita etiologisia tekijöitä eteisvärinän taustalla. EKG:n pitkäaikaisrekisteröintiä voidaan käyttää diagnostiikassa sekä hoitovasteen arvioimisen apuna.

Sydämen kaikukuvaus on suositeltavaa tehdä eteisvärinädiagnoosin toteamisen jälkeen, etenkin jos suunnitellaan rytmihäiriölääkityksen aloittamista tai mikäli kliinisessä tutkimuksessa todetaan rakenteellisiin sydänsairauksiin viittaavaa.

Eteisvärinän syntymekanismit

Patofysiologia eteisvärinän taustalla on monitekijäinen. Sydämen rakenteelliset ja toiminnalliset häiriöt altistavat rytmihäiriön syntymiselle sekä muutosten edetessä ylläpitävät eteisvärinärytmiä. Eteisvärinän laukaisevana tekijänä ovat usein keuhkolaskimoiden tyvialueen ektooppisista pesäkkeistä peräsin olevat lisälyönnit, jotka saavat aikaan kiertoaktivaatorintaman syntymisen

eteisissä (3). Mitä enemmän eteisissä on rakenteellisia muutoksia, sitä herkemmin lisälyönnit voivat laukaista rytmihäiriön. Esimerkiksi sydämen pinta-alan kasvu hypertrofian seurauksena saattaa mahdollistaa suurempien kiertoaktivaatorintamien syntymisen (4). Alttius kiertoaktivaation syntymiselle lisääntyy myös, jos eteisten sisäinen johtumisnopeus hidastuu ja sähköinen refraktaariaika lyhenee.

Eteisvärinälle on tyypillistä sen pitkittyminen, kun eteisten toiminta ja rakenteet muuttuvat rytmihäiriölle suotuisiksi (remodeling). Sydämen sähköinen toiminta muuttuu ensimmäisten päivien, jopa minuuttien aikana eteisvärinän ilmaantumisen jälkeen (3). Eteisvärinän indusoimat elektrofysiologiset muutokset ovat vielä usein palautuvia, mutta rytmihäiriön pitkittyessä tapahtuu muutoksia myös eteisten mekaanisessa toiminnassa ja rakenteissa, kun eteisiin kertyy sidekudosta ja sydänlihas hypertrofioituu useiden prosessien kautta. Samankaltaisia rakenteellisia muutoksia aiheuttavat eteisvärinälle altistavat tekijät ja sydänperäiset sairaudet, jotka edesauttavat eteisvärinän syntymistä (5). Eteisvärinärytmin palauttaminen sinusrytmiksi vaikeutuu mitä pidemmälle muutokset etenevät etenkin rakenteellisten muutoksien ollessa pääsääntöisesti palaututumattomia. Lopulta eteisvärinä pitkittyy ja voi muuttua vallitsevaksi rytmiksi.

Eteisvärinän progressiivisen luonteen vuoksi rekurensin todennäköisyys kasvaa mitä pidemmälle eteisten muovautuminen on edennyt. Eteisvärinän etenemisen kannalta tärkeintä on altistavien tekijöiden hoitaminen. Estolääkityksellä voidaan pyrkiä ylläpitämään sinusrytmiä rytminsiirron jälkeen. Beetasalpaaja voidaan aloittaa estolääkitykseksi jo perusterveydenhuollossa, mutta varsinaiset rytmihäiriölääkkeet aloitetaan kardiologin tai sisätautilääkärin toimesta. Ilman estolääkitystä eteisvärinä palautuu rytminsiirron jälkeen jopa 71–84 %:lla vuoden sisällä rytminsiirrosta ja estolääkityksellä lukua pystytään vähentämään 44–67 % (6).

Kohonnut verenpaine kasvattaa eteisvärinän riskin lähes kaksinkertaiseksi ja on oleellinen tekijä joka kuudennella eteisvärinäpotilaalla (7). Jatkuvasti koholla oleva verenpaine lisää verenkierron vastusta ja kasvattaa jälkikuorman lisääntyessä vasemman kammion systolista seinämäkuormitusta, joka johtaa sydänlihaksen hypertrofiaan (8). Verenpainetason laskulla voidaan ennaltaehkäistä eteisvärinän syntymistä sekä vähentää rekurensin ilmaantumista (9) Useissa tutkimuksissa sydämen vasemman eteisen hypertrofia on yhdistetty lisääntyneeseen rekurensiin (10–14).

Diabeteksen on todettu altistavat eteisvärinän syntymiselle, mutta sen rooli eteisvärinää ylläpitävänä tekijänä näyttäisi olevan toistaiseksi epäselvä. Diabetesta sairastavilla potilailla on lähes 40 % suurempi riski sairastua eteisvärinään ei-diabeetikoihin verrattuna (15). Meta-analyysin perusteella diabetes liittyy todennäköisemmin persistenttiin tai pitkittyneeseen eteisvärinään kuin

paroksysmaaliseen kohtauksittaiseen eteisvärinään (16). Samoin myös ylipainon on todettu aiheuttavat muutoksia eteisten sähköisessä toiminnassa sekä rakenteissa ja laihduttamisen on todettu vähentävän eteisvärinäkohtauksien ilmaantumista (17).

Yleisin akuutin väliaikaisen eteisvärinän aiheuttaja on sydäninfarkti ja eteisvärinä ilmaantuu 5–10 %:lle sydäninfarktin sairastavista (3). Muita aiheuttajia ovat esimerkiksi liiallinen alkoholin käyttö, myokardiitti ja keuhkoembolia. Yleensä näissä tapauksissa sinusrytmi palautuu, kun altistava syy hoidetaan.

Eteisvärinän komplikaatiot

Eteisvärinä aiheuttaa protromboottisen eli veren hyytymistä edistävän tilan, jolloin muun muassa verihiutaleiden aktivaatio ja trombiinin muodostuminen lisääntyy etenkin vasemmassa eteisessä (18). Aivohalvauksen riski on lähes viisinkertainen (19) ja eteisvärinä on yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuteen. Toistaiseksi on kuitenkin vielä epäselvää, aiheutuuko lisääntynyt kuolleisuus eteisvärinästä itsestään, taustalla olevista perussairauksista vaiko eteisvärinän hoitoon käytetyistä rytmihäiriölääkkeistä. Aivohalvauspotilaista noin 20–30 %:lla on todettavissa eteisvärinä ja kryptogeenisen aivohalvauksen taustalta noin 10 %:lta löytyy diagnosoimaton eteisvärinä (20). Erityisen suuri riski on niillä potilailla, joilla on aikaisemmin todettu aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö. Myös ilman selkeästi ilmaantuvia halvausoireita, voivat pienet emboliat aivoissa aiheuttaa dementiaa ja heikentää kognitiivista toimintakykyä.

Tukosvaaraa arvioidaan CHA₂DS₂VAS_C-pisteytyksen avulla (taulukko 1). Riski katsotaan suureksi, kun tukospisteitä on 2 tai enemmän. Lisäksi myös muut tukosriskiä kasvattavat tekijät kuten tupakointi, dyslipidemia sekä potilaan muut perussairaudet on otettava huomioon hoitoa suunniteltaessa.

Riskitekijät	CHA₂DS₂VAS_C- pisteet
Sydämen vajaatoiminta	1 p
Hypertensio	1 p
Ikä ≥ 75 v	2 p
Diabetes	1 p
Aivohalvaus / TIA	1 p

Valtimosairaus	1 p
Ikä 65–74 v	1 p
Naissukupuoli, kun ikä ≥ 75 v	1 p

Lisäksi pitkään jatkunut kohonnut ja epäsäännöllinen kammiotaajuus voi johtaa yhdessä puuttuvan eteissupistuksen myötä ns. takykardiomyopatian aiheuttamaan sydämen vajaatoimintaan.

Hoito ja hoitolinjan valinta

Eteisvärinän hoito suunnitellaan yksilöllisesti potilaan terveydentila, eteisvärinän tyyppi ja kesto sekä tukosriskitekijät huomioiden. Lisäksi merkittävä tekijä on potilaan rytmihäiriöstä kokema subjektiivinen haitta ja hoitomyöntyvyys. Hoitolinjana noudatetaan joko rytmin- tai sykkeenhallinta, joihin molempiin kombinoidaan yksilöllisesti tukosriskipisteytyksen mukaan antikoagulaatiohoito. Rytmihallintaan kuuluu sinusrytmin palauttaminen ja sen ylläpitäminen, kun taas sykkeenhallintalinjaa noudattaessa ensisijaista on kammiotaajuuden hidastaminen tarvittavalle tasolle. Mikäli potilas sietää eteisvärinää huonosti, on estolääkityksen aloitus aiheellinen. Lisäksi rytmihäiriöille altistavat sairaudet tulisi hoitaa ja ohjata potilasta mahdollisiin elintapamuutoksiin.

Pääsääntöisesti vaikeaoireisen eteisvärinän kohdalla pyritään palauttamaan sinusrytmi joko sähköisen tai lääkkeellisen rytminsiirron avulla. Ennusteen kannalta tärkein hoito on kuitenkin asianmukainen antikoagulaatio myös kohtausittaisen eteisvärinän kohdalla, vaikka sinusrytmi saataisiin palautettua päivystyksellisesti. Kuitenkin myös rytminsiirtoon liittyy huomattava tukosriski asianmukaisesta antikoagulaatiohoidosta huolimatta ja toistuvia rytminsiirtoja tulee käyttää harkiten. Eteisvärinä uusiutuu usein onnistuneenkin rytminsiirron jälkeen estolääkityksestä huolimatta.

Sykkeenhallintalinjaa harkitaan, mikäli potilas on iäkäs ja lievaoireinen. Se toteutetaan kammiovastetta hidastavilla lääkkeillä, joista ensisijainen on yleensä beetasalpaaja. Tavoitteena on potilaan oireettomuus tai mahdollisimman vähäiset oireet ja yksilöllisesti arvioiden riittävän alhainen kammiotaajuus. Mikäli päädytään sykkeenhallintaan, tulee potilasta seurata säännöllisesti, sillä jatkuvasti liian korkea kammiotaajuus altistaa sydämen vajaatoiminnalle. Rytmihallinnalla ei saavuteta potilaan ennusteen kannalta lisähyötyä sykkeenhallintaan verrattuna (21). Oireettoman ja sattumalöydöksenä todetun iäkkään eteisvärinäpotilaan rytminsiirrosta seuraa yleensä pelkkää harmia.

Mikäli eteisvärinä romahduttaa potilaan hemodynamiikan, tulee sähköinen rytminsiirto toteuttaa saman tien, vaikka potilas ei täyttäisi päivystyksellisen rytminsiirron kriteerejä. Mikäli taas potilaan eteisvärinän aiheuttava tekijä on hoidettavissa, ei rytminsiirtoa suoriteta päivystyksellisesti, vaan pyritään hoitamaan perussyystä ensin.

Akuutin eteisvärinän sähköinen rytminsiirto

Eteisvärinä pyritään ensimmäisellä kerralla diagnoosin jälkeen palauttamaan sinusrytmiksi rytminsiirron avulla lähes poikkeuksetta. Sähköinen rytminsiirto voidaan suorittaa päivystyksellisesti, mikäli eteisvärinä on varmuudella kestänyt alle 48 h tai mikäli potilaalla on ollut antikoagulaatiohoito säännöllisenä käytössä ilman taukoja vähintään 3 viikon ajan. Mikäli aiemmin mainitut kriteerit eivät täyty, mutta potilaan tila vaatii päivystyksellisen rytminsiirron, voidaan ennen toimenpidettä tehdä sydämen kaikukuvaus ruokatorven kautta (TEE). Rytminsiirto voidaan suorittaa, jos sydämensisäistä trombia ei havaita.

Sähköinen rytminsiirto suoritetaan kevyen anestesian aikana antamalla tasavirtaisku QRS-kompleksiin synkronoituna. Eteisvärinä palautuu sinusrytmiksi yli 90 %:lla. Rytminsiirron jälkeen antikoagulaatiohoito joko aloitetaan tai jatketaan ilman taukoja suoralla antikoagulantilla tai varfariinilla. Epävarmoissa tapauksissa rytminsiirto suoritetaan elektiivisesti samoin kuten pitkittyneen eteisvärinän kohdalla.

Lääkkeellisen rytminsiirron teho on huonompi (60–80 % kääntyy sinusrytmiin), mutta sen etuna on parempi saatavuus ja toimenpide voidaan suorittaa ilman anestesiaa.

Rytminsiirtoon liittyvä tukosvaara

Eteisvärinän esiintyminen itsessään altistaa tromboembolisille tapahtumille, mutta myös rytminsiirtoon liittyvä huomattava tukosriski. Mediaaniaika embolisten tapahtumien ilmaantumiseen on 2 vuorokautta akuutin eteisvärinän rytminsiirrosta (22). Mekanismina taustalla nk. atrial stunning, kun rytminsiirron jälkeisinä päivinä vasemman eteisen ja eteiskorvakkeen mekaaninen toiminta lamautuu. Hidastunut virtaus altistaa hyytymien synnylle ja taas myöhemmin palautuva eteisten supistuminen altistaa embolisaatiolle. Riski on suurimmillaan ensimmäisen viikon ajan rytminsiirron suorittamisesta eteisvärinä (20).

FinCV-tutkimuksessa todettiin, että yli 75-vuotiailla rytminsiirron viivästyminen yli 12 tuntiin lisää aivoinfarktin riskiä, vaikka rytminsiirto suoritettaisiin 48 tunnin aikaikkunassa. Eteisvärinärytmin pitkittyessä yli 12 tuntiin, on riski 2–4-kertainen naispotilailla kaikissa ryhmissä, jos potilaalla ei ole käytössä asianmukaista antikoagulaatiohoitoa (23).

Tukosvaaraa arvioidaan CHA₂DS₂VAS_C-pisteytyksen avulla sekä myös muut tukosriskiä lisäävät tekijät huomioiden. Eteisvärinän nykyisen Käypä hoito -suosituksen mukaan tulee rytminsiirron jälkeen aloittaa pysyvä antikoagulaatiohoito vähentämään tromboembolisten komplikaatioiden riskiä suuren riskin potilailla (yli 2 p). Mikäli eteisvärinäkohtaus on varmuudella kestänyt alle 12 h, voidaan rytminsiirto tehdä kokonaan ilman antikoagulaatiota pienen riskin potilailla (CHA₂DS₂VAS_C = 0 p) ja harkiten keskisuuren riskin potilailla (CHA₂DS₂VAS_C = 1 p). 12—48 h kestäneessä eteisvärinässä aloitetaan antikoagulaatiohoito vähintään 1 kk ajaksi. Nykyisin suositellaan, että antikoagulaatiohoito tulisi aloittaa jo ennen rytminsiirtoa, vaikka se suoritettaisiin päivystyksellisesti. Hoito voidaan toteuttaa käyttäen joko suoria antikoagulantteja (NOAC) tai varfariinin ja pienimolekulaarisen hepariinihoidon (LMWH) yhdistelmällä.

Selvitys omasta tutkimuksesta

Tutkimuksen tausta

Tämän tutkielman tarkoituksena on tarkastella mahdollista yhteyttä akuutin eteisvärinän f-aallon ja sähköisen rytminsiirron jälkeen ilmaantuvien komplikaatioiden välillä, keskittyen paroksysmaaliseen eteisvärinään. Kirjallisuudessa EKG-rekisteröinnissä esiintyviä f-aaltoja on hyödynnetty luokittelussa karkeaan ja sileään eteisvärinään perustuen f-aaltojen amplitudeihin. EKG on perustyökalu sydänsairauksien ja eritoten rytmihäiriöiden diagnostiikassa. F-aallon amplitudin mittaaminen on yksinkertaista ja nopeaa, ja mikäli sen kliinisestä merkityksestä saataisiin riittävästi tutkimusnäyttöä, voitaisiin f-aaltoa hyödyntää yhtenä apuvälineenä eteisvärinän diagnostiikassa ja hoitolinjan valinnassa.

Karkeassa eteisvärinässä f-aallon amplitudin vaihtelu perusviivasta on suurempaa kuin sileässä eteisvärinässä, jossa f-aalto on väreilevää ja poikkeavuus perustasosta vähäistä tai olematonta. Karkea eteisvärinä saattaa muistuttaa eteislepatusta, mutta siitä poiketen eteisvärinässä f-aallot ovat morfologialtaan vaihtelevia ja EKG:ssa kammiotaajuus on epäsäännöllinen.

Tässä tutkimuksessa tavoitteenamme oli selvittää, onko f-aaltojen suuremmalla amplitudilla yhteyttä eteisvärinän todennäköisempään uusiutumiseen tai tromboembolisten komplikaatioiden ilmaantumiseen sähköisen rytminsiirron jälkeen.

F-aalto kirjallisuudessa

Karkean ja sileän eteisvärinän luokittelussa on käytetty erilaisia raja-arvoja sekä amplitudia on tutkittu myös jatkuvana muuttujana. Valtaosassa tutkimuksissa on kuitenkin päädytty käyttämään raja-arvoa 1 mm kytkennöistä V1 tai II mitattuna.

Eteisvärinässä f-aallot muodostuvat EKG-rekisteröinnissä, kun sydänlihas värähtelee aiheuttaen useiden yhtäaikaisten sähköisten aktivaatorintamien syntymisen joko toisessa tai molemmissa eteisissä. Amplitudiltaan pienempien f-aaltojen on ajateltu mahdollisesti aiheutuvan, kun eteisten värähdellessä syntyy enemmän eri suuntaan kulkevia sähkövirtoja, jotka EKG-rekisteröinnissä kumoavat toisensa ja nähdään matalampi nk. summa-aalto (vektorteoria). Toinen teoria on, että amplitudiltaan pienemmät f-aallot voisivat olla yhteydessä sydänlihaksen fibrotisoitumiseen, kun sydänlihas ei kykene tuottamaan yhtä suurta jännitettä. Teoriat eivät sulje toisiaan pois, vaan molempia voitaisiin hyödyntää, kun pohditaan eteisvärinän progressiivisen luonteen mahdollista yhteyttä f-aaltojen amplitudeihin.

Fibroottisen kudoksen määrä sydänlihaksessa on yhdistetty eteisvärinän pidempiaikaiseen sairastavuuteen (24) ja kollageenin tuotanto näyttäisi olevan lisääntynyttä myös niillä potilailla, joilla ei eteisvärinän lisäksi ole taustalla muuta sydänperäistä sairautta (25). Persistentissä eteisvärinässä f-aaltojen amplitudit näyttäisivät olevan keskimäärin suurempia kuin paroksysmaalisessa eteisvärinässä (26-28). Suuremmat f-aallot saattaisivat myös ennustaa paroksysmaalisen eteisvärinän luonnollista etenemistä persistentiksi eteisvärinäksi (28). Toisaalta pienempi f-aallon amplitudi on yhdistetty myös persistentin eteisvärinän pidempiaikaiseen kestoon (29) ja vanhempaan ikään (30–31). Tätä voitaisiin selittää edellä mainitulla teoriolla, kun sydänsairauksien edetessä tapahtuu sydänlihaksen fibrotisoitumista, joka voisi johtaa persistentin eteisvärinän edetessä lopulta f-aaltojen amplitudien pienentymiseen. Paroksysmaalisen ja akuutin eteisvärinän kohdalla tulokset saattaisivat olla päinvastaisia, jolloin suurenevat f-aallot voisivat olla yhteydessä eteisvärinän pidempiaikaiseen sairastavuuteen, mutta tutkimusnäyttöä löytyy vielä toistaiseksi vähän.

F-aallon ja eteisten hypertrofian välinen yhteys näyttäisi olevan vielä kiistanalainen. Eteisvärinän kroonistuessa taustalla on usein muitakin pitkäaikaisia sydänsairauksia, jotka altistavat sydämen hypertrofialle. Eteisten hypertrofia mahdollistaa kiertoaktivaatorintamien suurentumisen ja lisääntymisen (4), joka osaltaan voisi osaltaan olla yhteydessä suurentuneisiin f-aaltojen amplitudeihin. Eteisten hypertrofia ja jatkuva eteisten kuormitus aiheuttaa kuitenkin myös eteisten fibrotisoitumista sydänsairauden edetessä.

Persistentin eteisvärinän kohdalla on saatu myös viitteitä karkean f-aallon ennustavan elektiivisesti suoritettun sähköisen kardioversion onnistumista (32) sekä myös pienempää tromboembolisten komplikaatioiden riskiä (33), joka toisaalta myös puoltaa aiemmin mainittuja havaintoja.

Korkeampi ikä on eteisvärinän luonteenomaisesti yhteydessä pidempään eteisvärinähistoriaan ja korkeampi ikä on myös itsessään merkittävä tukosriskitekijä.

Tutkimuksen tavoitteet

Selvittää, onko F-aaltojen suuremmalla amplitudilla yhteyttä akuutin eteisvärinän todennäköisempään uusiutumiseen tai tromboembolisten komplikaatioiden ilmaantumiseen sähköisen rytminsiirron jälkeen.

Aineisto ja menetelmät

Tämän tutkimuksen aineisto perustuu aiemmin kerättyihin FINCV (Finnish cardioversion) - tutkimusaineistoihin, jotka pyrkivät alun perin selvittämään eteisvärinän sähköisen kardioversion onnistumista sekä yhteyttä rytminsiirron jälkeen ilmaantuviin komplikaatioihin. FINCV-tutkimukset ovat osa TYKS:n sydänkeskuksen käynnistämää retrospektiivistä rekisteritutkimusohjelmaa, joiden potilasaineisto kerättiin vuosien 2003–2016 aikana. FINCV-1 keräsi yhteen kaikki potilaat, jotka olivat hakeutuneet kahden yliopistosairaalan (2003, 2010) ja yhden keskussairaalan (2010) päivystykseen akuutin eteisvärinän vuoksi, ja joiden hoitona oli päivystyksellisesti tehty sähköinen kardioversio. Jokaiselta potilaalta rekisteröitiin 12-kytkentäinen EKG ennen rytminsiirtoa sekä sen jälkeen toimenpiteen onnistumisen varmentamiseksi. Toimenpiteet suoritettiin paikallisten käytäntöjen mukaisesti. Kardioversio katsottiin onnistuneeksi, mikäli sinusrytmi saatiin palautettua ja sinusrytmi säilyi potilaan kotiuttamiseen asti. Mahdolliset komplikaatiot kirjattiin 30 päivän ajalta toimenpiteestä.

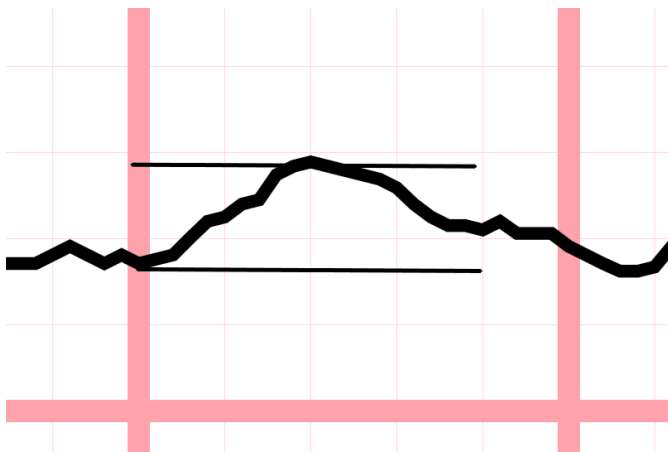
Nykyiseen osatutkimukseen valikoitiin vain Turun yliopistollisen keskussairaalan alueella hoidetut potilaat. Tutkimusta varten tarkasteltiin potilaiden rytminsiirtoa edeltäviä sydänfilmejä, jotka kerättiin manuaalisesti sähköisistä potilaskertomuksista.

Potilaiden sydänfilmit analysoitiin vuosien 2020 ja 2021 aikana. Mittauksia teki 3 henkilöä, jotka koulutettiin samalla kertaa. 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.

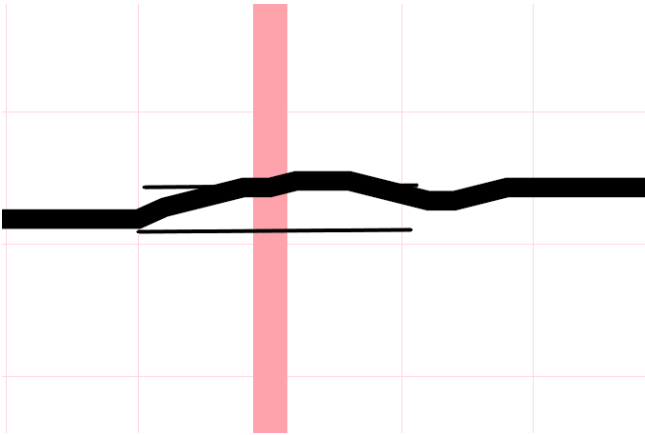
Tutkimukseen sisällytettiin vain ne potilaat, joilla oli EKG:ssa vallitsevana rytminä eteisvärinä. Muut rytmihäiriöt, kuten eteislepatuspotilaat jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Mittauksia ei suoritettu, mikäli nauhoitteen yleinen laatu oli huono. EKG-kytkennöistä V1 ja II mitattiin

manuaalisesti kaksi suurinta f-aallon amplitudia. Mittaukset tehtiin f-aaltojen pohjalta huipulle ja perusviivan paksuus huomioitiin mittauksissa. Mittaustarkkuutena pidettiin neljännesruutua (0.25 mm), joka arvioitiin silmämääräisesti. Epäselvissä tilanteissa mittaustulos pyöristettiin alaspäin. Sydänfilmi hylättiin, mikäli f-aalto ei ollut luotettavasti määriteltävissä pitkän QT-ajan tai korkean sykkeen vuoksi. Valideja mittauksia saatiin FINCV1 aineistosta 1063.

Tutkimusväestö jaettiin kahteen ryhmään f-aaltojen amplitudien perusteella: karkeaan (f-aallon amplitudi ≥ 0.5 mm) ja sileään eteisvärinään (f-aallon amplitudi < 0.5 mm). Karkean eteisvärinän määritelmäksi riitti yksi 0.50 mm ylittävä arvo V1-kytkennästä mitattuna. Raja-arvon määrittämiseksi amplitudia tutkittiin ensin jatkuvana muuttujana ja raja-arvo selvitettiin laskemalla events/100 person years arvon tromboembolisille komplikaatioille ja raja-arvoksi valikoitui 0.5 mm, sillä tällä saatiin kliinisesti merkittävä ero. Lisäksi haluttiin, että ryhmien välillä on selkeä kokoero. Vaikka mittaukset suoritettiin alun perin kahdesta kytkennästä, päädyttiin tutkimuksessa käyttämään ainoastaan kytkennästä V1 tehtyjä mittauksia, sillä kytkentöjen välillä todettiin hyvät korrelaatiot sekä lisäksi näin saatiin pearson year -analyysissä paras tulos.



Kuva 2 Esimerkki karkeasta f-aallosta



Kuva 3 Esimerkki sileästä f-aallosta

Statistinen analyysi

Tulokset analysoitiin käyttämällä SPSS-ohjelmaa (SPSS software version 27.0). Normaalijakaumaa noudattavat jatkuvat muuttujat analysoitiin käyttäen keskiarvoa ja keskihajontaa. Kategoristen muuttujat esitetään käyttämällä lukuja ja prosenttiosuuksia. Tutkimusryhmien välisiä eroja vertailtiin ensin käyttämällä ristiintaulukointia (Crosstabs) ja tilastollisesti merkitsevästi toisistaan poikkeavat muuttujat analysoitiin käyttämällä logistista regressioanalyysia backward-menetelmän avulla. Tilastollisen merkitsevyyden raja-arvona käytettiin 0,05. Chi-square ja Fisher exact -testit.

Tulokset

Tutkimukseen valikoitui mukaan yhteensä 1058 akuuttia eteisvärinäpotilasta, joista karkea eteisvärinä oli 86,8 %:lla (N=923) ja sileä eteisvärinä 13,2 %:lla (N=140). Mediaani-ikä oli 63 karkeassa ryhmässä ja 64 sileässä ryhmässä. Sähköinen rytminsiirto onnistui 91,4 %:lla karkeassa ryhmässä ja 91,3 %:lla sileässä ryhmässä (p-arvo =1.000). Molemmissa ryhmissä esiintyi yhtä paljon sydän- ja verisuonisairauksia eikä esitiedoissa esiintynyt eroavaisuuksia ryhmien välillä.

	Karkea ryhmä N = 923	Sileä ryhmä N = 140	p-arvo
Naissukupuoli	554 (60,0 %)	78 (55,7 %)	0.356
Ikä median	63 (17)	64 (13)	
Ikä mean (SD)	62,1 (±13,5)	63,8 (±10,8)	
Sydämen vajaatoiminta	40 (4,3 %)	6 (4,3 %)	1.00
Verenpaine	430 (46,6 %)	73 (52,1 %)	0.238

Stroke/TIA	66 (7,2 %)	11 (2,9 %)	0.727
Muu embolia	18 (2 %)	1 (0,7 %)	0.496
Munuaisten vajaatoiminta	16 (1,7 %)	3 (2,1 %)	0.729
Diabetes	102 (11,1 %)	17 (12,1 %)	0.669
Maksakirroosi	2 (0,2 %)	2 (0,7 %)	0.346
Hyytymishäiriö	16 (1,7 %)	2 (1,4 %)	1.000
Aiempi sydäninfarkti	86 (9,3 %)	10 (7,1 %)	0.526
Alkoholin suurkulutus	33 (3,6 %)	3 (2,1 %)	0.614
Labiili INR	99,9 %	100 %	1.000
NSAIDS	182 (19,8 %)	34 (24,3 %)	0.218
Muu sepelvaltimotauti	116 (12,6 %)	16 (11,4 %)	0.784
CV onnistuminen	838 (91,3 %)	128 (91,4 %)	1.000

Values are mean \pm SD, n (%), or median (interquartile range).

Sinusrytmi palautui takaisin eteisvärinäksi 30 päivän seurannassa karkeassa ryhmässä 15,8 %:lla, kun taas sileässä ryhmässä vain 5 %:lla ($p < 0,001$). Karkea eteisvärinä ennusti 3,6-kertaa suurempaa rekurensia rytmihäiriön kesto-, sukupuoli ja ikä-adjustoiduissa analyyseissa. Toisaalta eteisvärinä oli ensimmäinen 36 %:lla karkeassa ryhmässä, kun sileässä ryhmässä 48 %:lla ($p = 0,006$). Niillä potilailla, joilla eteisvärinä diagnosoitiin ensimmäistä kertaa, palautui eteisvärinä 30 päivän sisällä karkeassa ryhmässä 4,2 %:lla ja sileässä ryhmässä 0,7 %:lla (p -arvo = 0,052). Potilaat jaettiin eteisvärinän keston mukaan neljään luokkaan.

	Karkea N = 923	Sileä N= 140	P-arvo
Rekurensi 30 päivän seurannassa	145 (15,8 %)	7 (5,0 %)	< 0.001
Ensimmäinen	328 (35,5 %)	67 (47,9 %)	0.006

eteisvärinä			
Rekurensi ensimmäisen eteisvärinän jälkeen	39 (4,2 %)	1 (0,7 %)	0.052

30 päivän seurannassa komplikaatioita esiintyi tutkimusväestössä yhteensä 8, jotka kaikki olivat tromboembolisia tapahtumia. Tromboembolisista komplikaatiosta 4 johti kuolemaan ja 4 aivohalvaukseen. Kahden ryhmän välisiä eroja tutkittiin käyttämällä yhteismuuttujaa, joka piti sisällään kaikki 30 päivän sisällä tapahtuneet tromboemboliset komplikaatiot, kuolemat, vuodot sekä muut emboliat. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei tullut esiin yhteismuuttujalla eikä yksittäisiä komplikaatioita tarkastelemalla. Karkeassa ryhmässä komplikaatioita ilmaantui 0,8 %:lle (N = 7) ja sileässä ryhmässä 0,7 % (N = 1) Karkeassa ryhmässä tapahtuneissa tromboembolisissa komplikaatioissa potilaiden CHA₂DS₂VASc -pisteet vaihtelivat välillä 0–5 p (keskiarvo 2,1 p). Sileässä ryhmässä ilmaantui vain yksi komplikaatio ja tarkemmin tarkasteltaessa potilaalla oli paljon tromboembolisille komplikaatioille altistavia riskitekijöitä (CHA₂DS₂VASc 7 p).

Komplikaatiot 30 päivän seurannassa:	Karkea	Sileä	p-arvo
Eteisvärinän uusiutuminen	145 (15,8 %)	7 (5,0 %)	< 0.001
Tromboembolia	7 (0,8 %)	1 (0,7 %)	1.000
Kuolema	3 (0,3 %)	1 (0,7 %)	0.432
Aivohalvaus	4 (0,4 %)	0	1.000
Muu embolia	0	0	1.000

Johtopäätökset ja pohdinta

Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat karkean f-aallon ennustavan eteisvärinärytmin palautumista 30 päivän kuluessa ikä-, sukupuoli ja eteisvärinäkohtauksen kesto-adjustoidusti 3,6-kertaa todennäköisemmin sileään ryhmään verrattuna. Karkea f-aalto on kirjallisuudessa yhdistetty

paroksysmaalisen pidempään sairaushistoriaan, joka myös puoltaa tutkimustulosta. Eteisvärinän edetessä sinusrytmin ylläpitäminen vaikeutuu ja f-aaltojen amplitudien suurentuminen voisi mahdollisesti olla yhteydessä rytmihäiriön luonteenomaiseen etenemiseen paroksysmaalisesta eteisvärinästä persistentiksi.

30 päivän seurannassa ilmaantuvat komplikaatiot ovat tutkimusväestössä harvinaisia, jonka vuoksi tilastollisesti merkitseviä tuloksia ei tästä aineistosta saatu esille. Tutkimusväestöön suhteutettuna komplikaatiot olivat ylipäänsä harvinaisia, joka lisää myös sattuman mahdollisuutta. Eteisvärinä lisää kuolleisuutta etenkin hoitamattomana merkittävästi, mutta vaikeaa on arvioida, johtuuko tämä pelkästään eteisvärinästä vai potilaiden taustalla olevista sairauksista tai käytetyistä lääkkeistä.

Rajoitukset

Tämä tutkimus on luonteeltaan retrospektiivinen rekisteritutkimus, jonka data on kerätty potilastietojärjestelmään kirjatuista tiedoista. Tämän vuoksi tutkimusväestöstä saatu tieto saattaa olla puutteellista perustuessaan aikaisemmin tehtyihin kirjauksiin ja tutkimuksiin. Toisaalta potilastietojärjestelmään on kirjattu perusteellisesti potilaan taustatiedot ja toimenpidekertomukset. Akuutin eteisvärinän kohdalla rytmihäiriön kesto perustuu kuitenkin täysin potilaan omaan kokemukseen ja todellisuudessa eteisvärinä on saattanut olla kestoiltaan pidempi.

Alun perin FinCV1 -aineistoon kuului kokonaisuudessaan yhteensä 3148 potilasta, mutta tähän osatutkimukseen valikoitui sydänfilmiin saatavuuden vuoksi ainoastaan Turun alueella hoidetut potilaat. Lisäksi osa potilaista jouduttiin jättämään tutkimuksen ulkopuolelle, mikäli sydänfilmi ei täyttänyt tutkimuskriteerejä tai puuttui kokonaan.

Lähteet

1. Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021.
2. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in

- atrial fibrillation'. *Europace*. 2009 Jul;11(7):860-85. doi: 10.1093/europace/eup124. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19531542. Allessie (Maurits) et al., 2001
3. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ ym. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-77
 4. Zou R, Kneller J, Leon LJ, Nattel S. Substrate size as a determinant of fibrillatory activity maintenance in a mathematical model of canine atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Sep;289(3):H1002-12. doi: 10.1152/ajpheart.00252.2005. Epub 2005 Apr 22. PMID: 15849234.
 5. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9;74(1):104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011. Epub 2019 Jan 28. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 30;74(4):599. PMID: 30703431.
 6. Vizzardi E, Curnis A, Latini MG, Salghetti F, Rocco E, Lupi L, Rovetta R, Quinzani F, Bonadei I, Bontempi L, D'Aloia A, Dei Cas L. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 Mar;15(3):235-53. doi: 10.2459/JCM.0b013e328358554b. PMID: 23114271.
 7. Kohonnut verenpaine. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verenpaine yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020
 8. Pearson AC, Pasierski T, Labovitz AJ. Left ventricular hypertrophy: diagnosis, prognosis, and management. *Am Heart J* 1991;121:148-57
 9. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E ym. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension* 2017;70:854-861
 10. Palinkas A, Antonielli E, Picano E, et al. Clinical value of left atrial appendage flow velocity for predicting of cardioversion success in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22:2201– 2208.
 11. Antonielli E, Pizzuti A, Palinkas A, et al. Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1443–1449.

12. Parikh SS, Jons C, Mcnitt S, et al. Predictive capability of left atrial size measured by CT, TEE, and TTE for recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33:532–540.
13. Okcun B, Yigit Z, Kucukoglu S, et al. Predictors for maintenance of sinus rhythm after cardioversion in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography* 2002; 19:351–357.
14. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, et al. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *Am J Cardiol* 1989; 63:1065–1068
15. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011 Jul 1;108(1):56-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21529739; PMCID: PMC3181495.
16. Alijla F, Buttia C, Reichlin T, Razvi S, Minder B, Wilhelm M, Muka T, Franco OH, Bano A. Association of diabetes with atrial fibrillation types: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 7;20(1):230. doi: 10.1186/s12933-021-01423-2. PMID: 34876114; PMCID: PMC8653594.
17. Schnabel RB, Yin X, Gona P ym. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154-62
18. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ ym. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001
19. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, Leong DP, Brooks AG, Young GD, Kistler PM, Kalman JM, Worthley MI, Sanders P. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb 26;61(8):852-60. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.046. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333141.
20. 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. ?
21. Hindricks G, Potpara T, Dagres N ym. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;
22. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation D G Wyse 1, A L Waldo, J P DiMarco, M J Domanski, Y Rosenberg, E B Schron, J C Kellen, H

- L Greene, M C Mickel, J E Dalquist, S D Corley, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators 2002
23. Airaksinen KJ, Nammas W, Nuotio I. Cardioversion in Acute Atrial Fibrillation Without Anticoagulation. *J Atr Fibrillation*. 2013 Dec 31;6(4):970. doi: 10.4022/jafib.970. PMID: 28496916; PMCID: PMC5153140.
 24. Grönberg, Toni. Safety and efficacy of acute atrial fibrillation – the Fincv (Finnish cardioversion) study. (2017-12-15)
 25. Christian Sohns , Nassir F Marrouche, Atrial fibrillation and cardiac fibrosis, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 10, 7 March 2020, Pages 1123–1131
 26. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997 Aug 19;96(4):1180-4. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1180. PMID: 9286947.
 27. Aysha MH, Hassan AS. Diagnostic importance of fibrillatory wave amplitude: a clue to echocardiographic left atrial size and etiology of atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 1988 Aug;21(3):247-51. doi: 10.1016/0022-0736(88)90099-4. PMID: 2971749.
 28. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Sep;20(3):527-32. doi: 10.1016/0735-1097(92)90003-6. PMID: 1512329.
 29. Takahashi N, Seki A, Imataka K, Fujii J. Fibrillatory wave size in paroxysmal atrial fibrillation. *Jpn Heart J*. 1983 May;24(3):309-14. doi: 10.1536/ihj.24.309. PMID: 6876378.
 30. Yamamoto S, Suwa M, Ito T, Murakami S, Umeda T, Tokaji Y, Sakai Y, Kitaura Y. Comparison of frequency of thromboembolic events and echocardiographic findings in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation and coarse versus fine electrocardiographic fibrillatory waves. *Am J Cardiol*. 2005 Aug 1;96(3):408-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.087. PMID: 16054469.
 31. 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.
 32. 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.

33. Zhao TX, Martin CA, Cooper JP, Gajendragadkar PR. Coarse fibrillatory waves in atrial fibrillation predict success of electrical cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018 Jul;23(4):e12528. doi: 10.1111/anec.12528. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271577; PMCID: PMC6931850.
34. İçen YK, Koca H, Sümbül HE, Yıldırım A, Koca F, Yıldırım A, Ardıc ML, Coşkun M, Uğurlu M, Koç M. Relationship between coarse F waves and thromboembolic events in patients with permanent atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2020 Sep 2;36(6):1025-1031. doi: 10.1002/joa3.12430. PMID: 33335620; PMCID: PMC7733569.