

Morfologiczne podstawy przewodzenia wstecznego u chorych ze stałą komorową (VVI) stymulacją serca

Morphology of the retrograde conduction in patients with the permanent pacemaker therapy

Dariusz Kozłowski¹, Adam Kosiński², Grzegorz Piwko², Dagmara Sominka¹, Katarzyna Kogut-Dębska¹, Magdalena Kozłowska³, Marek Grzybiak², Wojciech Homenda¹, Grzegorz Raczak¹

¹ Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, II Katedra Kardiologii, Akademia Medyczna w Gdańsku

² Zakład Anatomii Klinicznej, Katedra Anatomii, Akademia Medyczna w Gdańsku

³ Katedra Nauk o Zdrowiu, Akademia Pomorska w Słupsku

Streszczenie

Wstęp. Wielokierunkowy rozwój elektrostymulacji, zwłaszcza jej nowych technik (BiA, BiV), przyczynił się do ponownego doceniania badań morfologicznych. Do tej pory najczęściej oceniano warunki anatomiczne, czyli tzw. anatomiczne bariery, które w naturalny sposób nie pozwalały na wykonanie danej procedury implantacji. Nie zastanawiano się jednak czy nie istnieją struktury, które mogą powodować wystąpienie dodatkowych cech przewodzenia, w tym przewodzenia wstecznego. Dlatego też podjęliśmy się oceny istnienia ewentualnych zmian morfologicznych uzasadniających istnienie tego przewodzenia. **Material i metody.** Badania zostały przeprowadzone na materiale 20 serc ludzkich w wieku 68-91 lat (5 kobiet, 10 mężczyzn), u których stwierdzano istnienie zespołu stymulatorowego i przewodzenia wstecznego. Obserwacja trwała średnio 4 lata, a chorzy zmarli z przyczyn pozakardiologicznych (nowotwór, cukrzyca, niewydolność nerek). Do badania kwalifikowano tylko te narządy, które nie miały żadnych wad rozwojowych, a przyczyną implantacji stymulatora VVI był blok p-k III stopnia. Stosowano klasyczne metody badań anatomicznych i analizę statystyczną. **Wyniki badań.** Stwierdziliśmy, że brak jest morfologicznych wykładników istnienia przewodzenia wstecznego. Jedyne zmiany, które mogłyby być odpowiedzialne za jego wystąpienie to tworzenie się tzw. archipelagów, czyli przedłużeń węzła wnিকających do prawego trójkąta włóknistego. Są to podłużne pasma komórek węzłowych łączących węzeł z trójkątem („postać języków”) oraz tworzących zamknięty obwód łączący dwie części tego samego węzła („postać pętli”). Jednakże nie występowały one u wszystkich badanych chorych, a ponadto nie stanowiły naturalnego połączenia pomiędzy komorami i przedsionkami. Mogą więc one świadczyć jedynie o niestabilności elektrycznej i nagłym zgonie sercowym. Taki jednak nie wystąpił u żadnego z naszych badanych. *Geriatrics 2008; 2: 317-323.*

Słowa kluczowe: komorowa stymulacja serca, VVI, przewodzenie wsteczne, zespół stymulatorowy

Summary

Introduction. Multidirectional development of electrostimulation, especially new electrostimulation therapy methods (BiA, BiV) underline morphological studies significance. So far mostly anatomical condition (natural barriers for implantation) was estimated. The presence of morphological structures responsible for *additional conduction* pathways also retrograde was not examined. Our study was focused on that aspect. **Material and methods.** The study was carried out on 20 human hearts (5F, 10M) from 68 to 91 years of age, in all individuals pacemaker syndrome symptoms and retrograde conduction were established. The mean observation period lasted four years, all patients died from noncardiac causes (neoplasm, diabetes, renal insufficiency). Only hearts without developmental anomalies were included in the study, the indication for all implantations was third-degree

atrioventricular block. We used *classical statistical methods and analysis*. **Results.** We didn't find any specific morphological retrograde conduction structure. Only nodal extensions (archipelago), that penetrate in to the right fibrous triangle, might be related to retrograde conduction. Described changes didn't occurred in all patients and are not natural conduction between the atria and the ventricles. Such pathology might be the result of electrical instability and sudden cardiac death. However, sudden cardiac death wasn't a cause of death in any of patients in this study. *Geriatrics 2008; 2: 317-323.*

Keywords: ventricular pacing, VVI, retrograde conduction, pacemaker syndrome

Wstęp

Pierwszy rozrusznik w Polsce wszczepiono w 1958 roku w II Klinice Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku - macierzystej Klinice autorów. Od tego czasu szeroko stosowaną metodą zabezpieczenia chorych przed nagłą bradykardią była przezżylna stała stymulacja endokawitarna. Jest to metoda dobrze tolerowana przez pacjentów. Stabilność i bezpieczeństwo, jakie zapewnia ten rodzaj stymulacji, ma ogromne znaczenie, zwłaszcza w przypadku konieczności wieloletniego utrzymywania układu [1]. Dwubiegunowe elektrody do stałej stymulacji komorowej (VVI) wprowadzane są do prawej komory drogą przezżylną, najczęściej poprzez nakłucie żyły podobojczykowej lewej. Następnie elektroda endokawitarna jest umieszczana w wierzchołku prawej komory, po wykonaniu odpowiedniej pętli przedsiolkowej w ujściu trójdzielnym. Umieszcawia się ją najczęściej w wierzchołku komory tuż przy przegrodowo. Zewnętrzne części elektrody są podłączane do stymulatora serca, zasilanego bateriami. Właściwe położenie elektrody potwierdza kształt zespołów QRS odpowiadający blokowi lewej odnogi pęczka Hisa i osi serca skierowanej do góry [2].

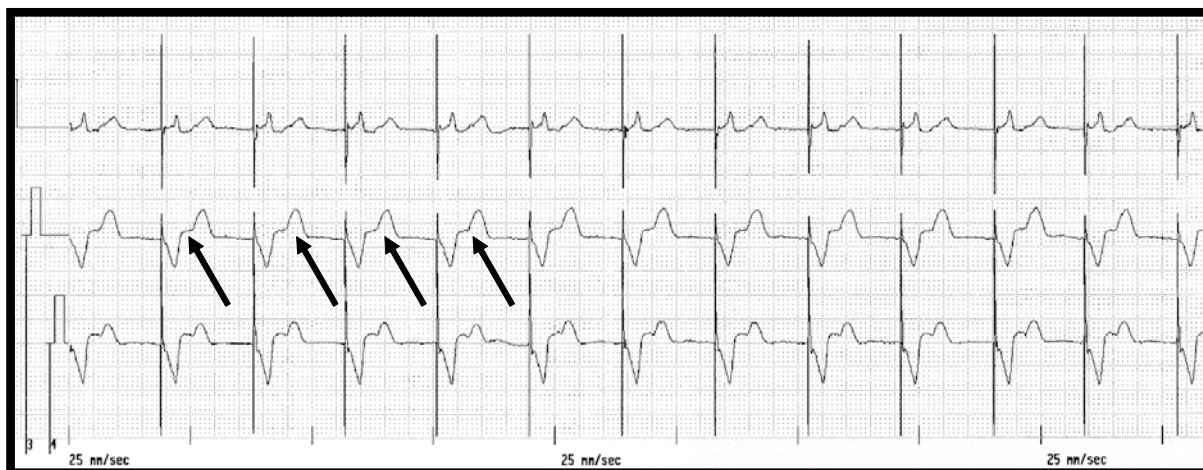
Implantacja nie tylko bierze pod uwagę aspekty morfologiczne, ale także musi zawierać odpowiednie parametry stymulacji i sterowania. Dlatego podczas zabiegu wykonuje się konieczne pomiary, umieszczając elektrodę w najlepszym położeniu, nie anatomicznym, a przede wszystkim elektrofizjologicznym. Po zabiegu parametry stymulacji kontrolowane są już tylko telemetrycznie poprzez programator. Na kontrolnych wizytach wykonywane jest równocześnie standardowe EKG określające skuteczność stymulacji oraz prawidłowość sensingu [3]. Niestety, podczas tych wizyt zdarza się, że chory zgłasza pewne dolegliwości związane ze stymulacją. Zmuszają one nas do rozpoznania tzw. zespołu stymulatorowego. Należą do nich: nadmierna

męczliwość, zasłabnięcia, duszność, ortostatyczny spadek wartości ciśnienia krwi. Najczęstszą przyczyną takiego stanu rzeczy jest istnienie przewodzenia wstecznego. Wyjaśniającym jest tutaj powierzchniowy 12-odprowadzeniowy zapis EKG a także zapis z wnętrza serca – elektromiograficzny (EGM). Można wówczas zaobserwować istnienie wstecznie przewodzonych załamków P po prawidłowo wystymulowanych zespołach QRS.

W dostępnych pracach nie znaleźliśmy dokładniejszych informacji dotyczących morfologicznych aspektów wpływu stałej stymulacji komorowej na rozwój przewodzenia wstecznego i zespołu stymulatorowego. Dlatego postanowiliśmy określić ewentualne zmiany morfologiczne, które mogłyby być odpowiedzialne za powstanie takiego zespołu.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono na materiale 20 serc ludzkich, pacjentów w wieku 68-91 lat, obojga płci (5 kobiet, 15 mężczyzn), którym implantowano jednojamowy stymulator serca VVI. Na podstawie dokumentacji chorobowej (hospitalizacje, wizyty kontrolne w poradni stymulatorowej) uzyskano pełne informacje dotyczące powodu implantacji stymulatora oraz przyczyny wyboru tego typu stymulacji. W 4-letniej obserwacji u wszystkich chorych wystąpiły cechy zespołu stymulatorowego. Zawsze wiązały się one z istnieniem przewodzenia wstecznego (rycina 1). U chorych tych nie dokonywano wtórnej reimplantacji elektrody z powodów obiektywnych (ryzyko powikłań, występowanie innych poważnych chorób towarzyszących). Wszyscy chorzy, w okresie obserwacji, zmarli z przyczyn niekardiologicznych (nowotwory, cukrzyca, niewydolność nerek). Wówczas podczas sekcji anatomicznych pobierano odpowiednie wycinki zawierające interesujący nas obszar, które to wycinki



Rycina 1. Zapis EKG ze stymulacją w trybie VVI i cechami przewodzenia wstecznego (strzałki oznaczają wsteczne P)

zostały utrwalone w roztworze 10% formaliny z 98% alkoholem etylowym. Badania mikroskopowe obejmowały obszar cieśni trójdzielno-żylny-wieńcowej, znajdujący się pomiędzy ujściem żyły głównej dolnej i jej kontynuacją w postaci zastawki a przyczepem płatka przegrodowego zastawki trójdzielnej.

Pobraną tkankę po zatopieniu w parafinie skrawano na warstwy grubości 10 mikrometrów. Skrawki barwiono metodą standardową – hematoksyliną-eozyną, część preparatów metodą van Gieson oraz wg Massona w modyfikacji Goldnera. W ten sposób otrzymano średnio około 150 preparatów z jednego wycinka. Preparaty oglądano pod mikroskopem stereoskopowym LEICA 2000 oraz BIOLAR 2 przy powiększeniu od 2 do 625 razy.

Wyniki

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdziлиśmy u chorych z VVI, że w obrębie cieśni występowały standardowo dwie części łącza przedsionkowo-komorowego. Kierując się topografią i ułożeniem komórek

specyficznych dla układu przewodzącego, wyróżniliśmy w całym materiale kilka stref samego węzła p-k: strefę komórek przejściowych (grupę tylną i przednią) oraz strefę zwartą węzła (warstwę powierzchniową i głęboką). Topograficznie węzeł okazał się być strukturą bardziej międzyprzedsionkową (18 serc – 20%) niż prawoprzedsionkową (2 serca – 10%). Ponadto zaobserwowaliśmy istnienie pęczka przedsionkowo-komorowego. Pęczek p-k podzielono na dwie części: pęczek przenikający (w przegrodzie przedsionkowo-komorowej) i pęczek dzielący się (w przedniej części powyższej przegrody). Na podstawie przeprowadzonych badań wyróżniliśmy też trzecią część pęczka, tzw. pęczek nie-dzielący się, przebiegający w tylnej części błoniastej przegrody międzykomorowej (1 serce – 5%).

Wszystkie wymienione wyżej części łącza prawie zawsze stwierdzaliśmy w obrazie mikroskopowym, z wyjątkiem ostatniej z wymienionych struktur, tj. pęczek nie-dzielący się występuje jedynie w ok. 5% przypadków. Dlatego też przy dalszych rozważaniach będzie on pomijany w opisie, zwłaszcza że jego położenie (poniżej przyczepu płatka zastawki trójdzielnej)

Tabela 1. Podział badanego materiału

Badany materiał	Wiek/Liczba serc	Liczba serc
Grupa serc męskich	68 – 88 lat	15
Grupa serc żeńskich	72 – 91 lat	5
RAZEM	68 – 91 lat	20

raczej eliminuje odpowiedzialność za istnienie przewodzenia wstecznego. W całym badanym materiale zauważyliśmy istnienie zmian inwolucyjnych. Zmiany, jakie zachodzą z wiekiem w węźle przedsionkowo-komorowym były znacznie słabiej wyrażone niż w pozostałych częściach łącza p-k. W obrębie węzła dochodziło przede wszystkim do niewielkiego procesu zwłóknieniowego pod postacią rozplemu i pojawienia się drobnych włókien kolagenowych. Proces ten umiejscawiał się tylko w warstwie głębokiej strefy zwartej węzła. Powodował on również częściową przebudowę trójkąta włóknistego prawego. Równolegle obserwowaliśmy zwiększenie liczby komórek tkanki tłuszczowej, przede wszystkim w warstwie komórek przejściowych, co mogło być odpowiedzią na całkowite przerwanie połączeń przedsionkowo-węzłowych. W EKG jednak nie było u chorych zatokowo-predsionkowego.

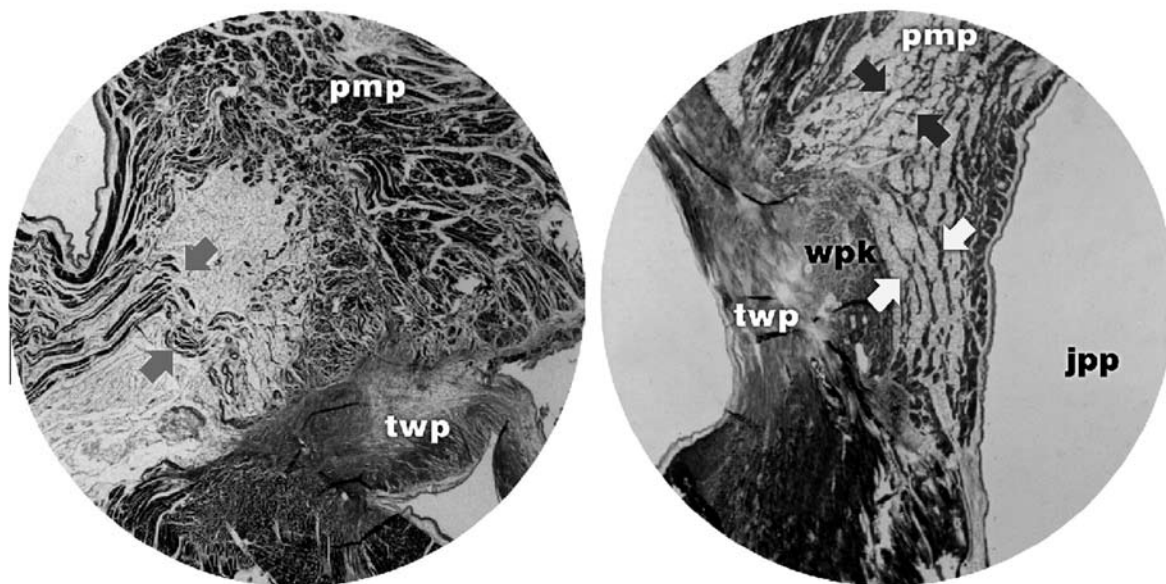
Zmiany te wpływały znacznie na morfologię i topografię węzła. Zmniejszając poszczególne warstwy strefy zwartej węzła przybierał on formę wrzeciona, a nie jak we wcześniejszych etapach rozwoju, grubego powrózka. W przeciwieństwie do zatokowego, węzeł przedsionkowo-komorowy zmieniał również swoje położenie. Zazwyczaj nie opiera się on o nasadę płatką przegrodowego zastawki trójdzielnej a tylko o trójkąt

włóknisty prawy. Ponadto jest znacznie bardziej oddalony od wsierdzia przedsionka prawego niż w sercach rozwojowo młodszych.

Na szczególną uwagę zasługiwał fakt tworzenia się tzw. archipelagów, czyli przedłużeń węzła wnikających do prawego trójkąta włóknistego (rycina 2). Były to podłużne pasma komórek węzłowych łączących węzeł z trójkątem („postać języków”) oraz tworzących zamknięty obwód łączący dwie części tego samego węzła („postać pętli”). Do tej pory nie określono jednoznacznej roli tych „archipelagów” w powstawaniu zmian patologicznych. Trudno więc odpowiedzieć czy są one związane z wiekiem badanego narządu czy stałą permanentną stymulacją serca. Nie występowały one jednak we wszystkich badanych sercach. Wydaje się więc, że ich istnienie nie może być przyczyną przewodzenia wstecznego.

„Językową postać archipelagów” zauważyliśmy w 6 sercach (30%), zaś pętle występowały w 2 sercach (10%). W pozostałych sercach nie obserwowaliśmy powyższych zmian. We wszystkich jednak sercach, z klinicznego punktu widzenia, obserwowaliśmy cechy wstecznego przewodzenia.

Należy jednak zwrócić uwagę, że oprócz powyższych zmian zauważyliśmy izolowane wapnienie



Rycina 2. Morfologia węzła przedsionkowo-komorowego (wpk) u chorego ze stymulacją w trybie VVI i cechami przewodzenia wstecznego (strzałki - części węzła p-k, pmp-przegroda międzypredsionkowa, twp-pierścień trójdzielny, jpp-jama prawego przedsionka)

górnjej części przegrody, właśnie w okolicy węzła p-k. To mogłoby z kolei tłumaczyć powstanie stałego bloku przedsionkowo-komorowego u naszych chorych.

W obrębie pęczka przedsionkowo-komorowego u badanych obserwowano włóknienie i otłuszczenie. Zmiany te polegały na zwiększonej liczbie luźnych włókien kolagenowych, które były beładnie rozproszone w tkance tłuszczowej. Proces ten nie obejmował początkowych dwóch części pęczka, a więc pęczka przenikającego i nie-dzielącego się, w przeciwieństwie do pęczka dzielącego się. Oprócz powyższych zmian w tej części pęczka stwierdziliśmy również tworzenie się mikroognisk zwapnień, które były ściśle związane z procesem zwłóknienia.

Dyskusja

Jednojamowa, wierzchołkowa stymulacja prawej komory skutkuje, niestety, wstecznym pobudzeniem komory, w sposób podobny jak w przypadku bloku lewej odnogi pęczka Hisa [4]. Ta nieprawidłowa propagacja może prowadzić do uszkodzenia strukturalnego i funkcjonalnego serca. Na dodatek u niektórych chorych występują dodatkowo cechy przewodzenia wstecznego. Pojedyncze prace, jakie są dostępne w literaturze, dotyczą głównie zmian morfologicznych a także zmian hemodynamicznych obserwowanych w echokardiografii. Zmiany morfologiczne określane mianem kardiopatii postymulacyjnej, zawierają w sobie opisów dotyczących przewodzenia wstecznego. Taką kardiopatię potwierdzono także za pomocą badań przyżyciowych biopując mięsień sercowy u chorych ze stałą stymulacją serca [5]. Niestety, oprócz typowych zmian makroskopowych nie stwierdzano u nich żadnych, które byłyby odpowiedzialne za przewodzenie wsteczne. W przeprowadzonych przez nas badaniach, pomimo istnienia w EKG cech takiego zespołu, nie napotkano żadnego dodatkowego połączenia, które mogłoby tłumaczyć istnienie przewodzenia wstecznego. To, co zauważyliśmy to postać odszczepień węzła, które nazwaliśmy archipelagami. Jednakże wiadomo, że podobne zjawisko u dzieci może być przyczyną nagłej śmierci sercowej, wynikającej z niestabilności elektrycznej serca. W obrazie mikroskopowym w przeważającej części takich przypadków widoczna jest wówczas "językowa postać archipelagów".

Natomiast występowanie "archipelagów" w postaci pętli wiąże się obecnie z możliwością rozwoju nadkomorowych arytmii o charakterze nawrotnym.

Tworzenie się "archipelagów" w zdrowym sercu jest obecnie nadal niewyjaśnione, jednakże z powodu stwierdzenia ich w początkowych etapach rozwoju ontogenetycznego uważa się, że stanowią one jeden z okresów przemian ontogenetycznych, jakie zachodzą w obrębie węzła p-k. Również w obrębie tętnicy węzła p-k nie stwierdzono istotnych zmian związanych z wiekiem, które uzasadniałyby powstawanie jakichkolwiek nieprawidłowości patologicznych, w tym przewodzenia wstecznego.

Należy jednakże pamiętać, że pęczek p-k, zwłaszcza jego część przenikająca, leży bardzo blisko płata tylnego (niewieńcowego) zastawki aortalnej, jak i przedniego zastawki mitralnej. Oznacza to, że wszelkie procesy zwapnieniowe mogą również przechodzić na ten pęczek. W istocie, zwapnienia w tych zastawkach również penetrują w głąb pęczka p-k: przenikającego i dzielącego się. To z kolei może doprowadzić do powstania bloku przedsionkowo-komorowego.

Obecnie uważa się, że zmiany w obrębie tych dwóch części pęczka są dość często przyczyną (ok. 26%) stałego bloku p-k u ludzi w starszym wieku. Ponieważ blok ten pod względem etiologicznym nie powstaje na podłożu zmian w samym układzie przewodzącym a jest procesem wtórnym do starczych zmian zastawkowych przyjęto dla niego specjalną nazwę - wapniowy blok przedsionkowo-komorowy.

W obrębie pęczka nie obserwowaliśmy archipelagów ani żadnej innej patologii tkanki mogącej tłumaczyć przewodzenie wsteczne.

Przebudowa serca to nie tylko obraz makroskopowy. Część historii naturalnej stałej stymulacji serca dzieje się bowiem we wnętrzu serca na poziomie kardiomiocytów. Do mikroskopowych wykładników tego niepożądanego zjawiska zalicza się przede wszystkim zwłóknienie śródmiąższowe, infiltrację warstwy mięśniowej ściany serca przez tkankę tłuszczową, zaburzenie przestrzennego układu kardiomiocytów oraz zróżnicowanie wielkości kardiomiocytów [5]. W niniejszym badaniu stwierdzono, że w grupie stymulowanej, we wszystkich badanych przypadkach, obserwowano różne wielkości kardiomiocytów (od 5.0-15.0 μm). Stwierdzono również, że zaburzenie przestrzennego układu kardiomiocytów jest cechą bardzo często występującą w sercach poddanych przewlekłej elektrostymulacji. A takie zaburzenie powoduje pod względem elektrycznym rozproszenie średniego wektora depolaryzacji, a tym samym zmniejszenie sumarycznej siły skurczu serca jako całości. To zaś

może prowadzić bezpośrednio do niewydolności serca, a może także do powstania przewodzenia wstecznego [6-8]. Ostatnią ważną zmianą było zwłóknienie śródmiąższowe. Najpewniej jest ono wynikiem procesu odczynowo-włóknikowego części miokardium zlokalizowanej w pobliżu końcówki elektrody. Występowało ono we wszystkich badanych sercach stymulatorowych (100%), zaś jedynie w jednym z grupy kontrolnej. Jest to zgodne z piśmiennictwem, w którym Karpawich i wsp. ocenili częstość występowania tej zmiany mikroskopowej na poziomie 75%. Dotyczyło to jednak przyżywczej oceny bioptatów endomiokardium pacjentów poddawanych przewlekłej stymulacji [8].

W warunkach fizjologii jedynym „mostem” łączącym przedsionki z komorami jest węzeł i pęczek przedsionkowo-komorowy. Położony jest on w prawym przedsionku w rejonie topograficznie wyznaczonym przez trójkąt Kocha. Wchodzi w skład łącza przedsionkowo-komorowego. Termin ten po raz pierwszy wprowadził do powszechnego użytku Hecht. Jednak to dopiero Anderson i niezależne grono wybitnych naukowców w 1975 roku na podstawie swoich wieloletnich badań doprowadzili do usystematyzowania wiedzy o układzie przewodzącym serca [9]. Wyróżnili oni w łączu cztery strefy: strefę przejściową, strefę węzła przedsionkowo-komorowego, pęczek przenikający i pęczek rozgałęziający się. W ogóle od początku lat 80-tych ubiegłego wieku wprowadzono dla klinicystów pojęcie łącza przedsionkowo-komorowego (ang. *atrioventricular junctional area*). Pierwszym, który je zaproponował był Anderson i wsp. zaliczając do niego węzeł p-k i pęczek p-k [7]. W jego obrębie, kierując się topografią i ułożeniem komórek specyficznych dla układu przewodzącego, wyróżnił kolejne części: strefę komórek przejściowych (grupę tylną i przednią) oraz strefę zwartą węzła (warstwę powierzchniową i głęboką). Topograficznie węzeł ten jest strukturą międzyprzedsionkową a nie prawoprzedsionkową, jak się do tej pory powszechnie sądziło. Jedynie w 19% serc znajduje się po stronie prawej przegrody międzyprzedsionkowej a w 74% leży centralnie. Węzeł przedsionkowo-komorowy również z rozwojem osobniczym zmienia swoje położenie. Zazwyczaj nie opiera się on o nasadę płatka

przegrodowego zastawki trójdzielnej a tylko o trójkąt włóknisty prawy. Pęczek p-k podzielono na dwie części: pęczek przenikający (w przegrodzie przedsionkowo-komorowej) i pęczek dzielący się (w przedniej części powyższej przegrody). Na podstawie późniejszych badań Anderson i wsp. wyróżnili także trzecią część pęczka tzw. pęczek nie-dzielący się, przebiegający w tylnej części błoniastej przegrody międzykomorowej. Na szczególną uwagę zasługuje również fakt tworzenia się tzw. archipelagów, czyli przedłużeń węzła wnikających do prawego trójkąta włóknistego. Są to podłużne pasma komórek węzłowych łączących węzeł z trójkątem („postać języków”) oraz tworzących zamknięty obwód łączący dwie części tego samego węzła („postać pętli”). Również w naszym materiale potwierdziliśmy istnienie tego typu odmian morfologicznych. Narządy przez nas badane pochodziły jednak od pacjentów z rozpoznaniem zespołem stymulatorowym i potwierdzonym w EKG przewodzeniem wstecznym. Nie były więc one wariantem normy, jak podaje grupa pod kierunkiem Andersona.

Wnioski

Podsumowując, należy stwierdzić, że układ przewodzący serca podlega zmianom morfologicznym na skutek procesów inwolucyjnych. Obserwowane zmiany morfologiczne są związane głównie z wiekiem. Obserwowane zaś archipelagi pod postacią języków i pętli nie mogą być odpowiedzialne za istnienie przewodzenia wstecznego, bowiem nie stanowią morfologicznego łącznika pomiędzy komorami i przedsionkami. Niestety, brak większej liczby badanych serc z udowodnionym przewodzeniem wstecznym stanowił poważne ograniczenie niniejszej pracy.

Adres do korespondencji:

Dariusz Kozłowski

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca

Akademia Medyczna w Gdańsku

80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7

Tel.: +48 22 627 39 86

E-mail: dkozl@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Machejek J, Lelakowski J, Bednarek J, Majewski J. Pierwsze lata elektrostymulacji serca w Polsce. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2000; 2(4): 361-5.
2. Guidelines for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapy. *European Heart Journal* 2007; 28: 2256-95.
3. Krupienicz A. *Stymulacja serca*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.
4. Schechter S. Exploring the origins of electrical cardiac stimulation. Selected works of David Charles Schechter, M.D., F.A.C.S., on the history of electrotherapy, presented at the VIIth World Symposium on Cardiac Pacing, Vienna, Austria, May 2-5, 1983 Medtronic Inc., Minneapolis, 1983.
5. Piwko GM. *Zmiany morfologiczne mięśnia prawej komory serca z implantowanym na stałe układem stymulującym*. Praca doktorska. Gdańsk: AMG; 2008.
6. Davies MJ, Anderson RH, Becker AE. *The conduction system of the heart*. London: Butterworths; 1983.
7. Anderson RH, Becker AE, Brechenmacher C, Davies MJ, Rossi L. The human atrioventricular junctional area. A morphological study of the a-v node and bundle. *Eur J Cardiol* 1975; 3: 11-25.
8. Karpawich PP, Justice CD, Cavitt DL, Chang ChH. Developmental sequelae of fixed-rate ventricular pacing in the immature canine heart: an electrophysiologic, hemodynamic, and histopathologic evaluation. *Am Heart J* 1990; 119: 1077-83.
9. Anderson RH, Becker AE, Trantum-Jensen J, Janse MJ. Anatomico-electrophysiological correlations in the conduction system - a review. *Br Heart J* 1981; 45: 67-82.