

**A pitvarfibrilláció katéteres ablációjának sikerességét előrejelző
tényezők
Terápiás lehetőségek a pulmonális véna izoláción túl
pitvarfibrillációban**

**PhD tézis összefoglaló
Dr. Szilágyi Judit**

**Témavezető:
Prof. Dr. Forster Tamás D.Sc., FESC, FACC, FAHA
Dr. Sággy László D.Sc.**

**Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola
Szívbetegségek klinikai és experimentális vizsgálata
II-es számú Belgyógyászati Klinikai és Kardiológia Központ
Szegedi Tudományegyetem
2021**

Bevezetés

A pitvarfibrilláció (PF) egy jelentős morbiditással és mortalitással járó ritmuszavar, mely el nem hanyagolható egészségügyi erőforrásfelhasználással is jár. Az 1990-es évektől kezdve nem valvuláris pitvarfibrillációban a pulmonális véna izoláció (PVI) a farmakológiai antiaritmiás kezelés kézenfekvő alternatívájává vált, bár hatékonysága elmarad az egyéb ritmuszavarok katéteres ablációjának sikerességétől. Továbbá a beavatkozásnak nem elhanyagolható rizikóprofilja van. Jelen törekvések fókuszpontjai ezen témakörben a hatékonyabb betegszelekció, illetve olyan ablációs technikák kifejlesztése, melyek hozzájárulhatnak a tartós ritmuszavarmentességhez a pulmonális vénák izolációján túl. A PF mechanizmusával kapcsolatos kutatások elengedhetetlenek ennek a megvalósításában.

A katéteres abláció megtervezésében számos tényezőt érdemes figyelembe venni, úgy mint a PF típusa és fennállásának ideje, a pitvari remodeling előrehaladottsága (pl. szív MRI-vel, feszültségtérképekkel vagy elektrofiziológiai mérésekkel pl. domináns frekvencia vizsgálva), továbbá szem előtt érdemes tartani, hogy vannak módosítható rizikófaktorok, melyek hatással vannak a pitvarfibrilláció katéteres ablációjának sikerességére, úgy mint az obezitás vagy az alvási apnoe. Vannak olyan betegcsoportok, akiknél a PVI vélhetően sikertelen lesz vagy akik számára egy kiterjedtebb abláció vagy hibrid thorakoszkópos sebészi/transzkatéteres beavatkozás előnyére válna. Ugyanakkor sikeres ablációs kísérletek történtek olyan betegek esetében, akik számára eddig a katéters abláció nem volt elérhető, úgymint a kongenitális szívbetegek vagy a hipertrófiás cardiomyopathias betegek.

Első rész

A tézis első részében olyan, a testfelszíni EKG és intrakardiális jelek spektrális analízise során nyert paramétereket vizsgáltunk, amelyek segíthetik a betegszelekciót és irányíthatják az ablációs stratégiát.

Bevezetés

Ismert, hogy a perzisztens pitvarfibrilláció a pitvarok progresszív remodelingjéhez vezet, mely meghatározó vonásai az effektív refrakter periódus és a fibrillációs ciklushossz rövidülése és a pitvarok fibrotikus átalakulása. Ezen változásokat a fibrillációs elektrogramok spektrális elemzése jól tükrözi, azonban ezen paraméterek értéke a PF abláció kimenetelének előrejelzésében bizonytalan. Továbbá alkalmazásuk jelenleg fáradságos és szűrésre nem használatosak.

A tézisem első részében tehát olyan, a testfelszíni, illetve intrakardiális jelekből származó spektrális paramétereket kerestem, amelyek előrejelezhetik az abláció sikerességét a PVI-ra jelentkező betegek körében.

Módszer

A San Francisco-i Egyetem Aritmia Munkacsoportjához, 2011 július és 2016 május között PVI-ra jelentkező betegek intrakardiális jeleinek és testfelszíni EKG-nak spektrális analízisét végeztük pitvarfibrilláció alatt. Egy, a rádiófrekvenciás abláció megkezdése előtti 30 másodperces pitvarfibrillációs szakasz rögzítése és digitális exportja történt egyidejűleg a sinus coronarius disztális és proximális pólusából, illetve a jobb pitvarban vagy His pozícióban lévő katéterek pólusaiból. A testfelszíni EKG V1, aVL, V5 és V6-os elvezetéseinek 30 másodperces szakaszait ugyanúgy rögzítettük. Filterezést és QRST szubsztrakciót követően gyors Fourier-transzformációt végeztünk és megállapítottuk a pitvarfibrillációs elektrogramok és EKG szakaszok domináns frekvenciáját (DF), regularitási indexét (RI), illetve organizációs indexét (OI). Ezen indexek teljesítményét vizsgáltuk a PF katéteres ablációjának sikerességének előrejelzésében. Továbbá, három tapasztalt elektrofiziólógust kértünk fel, hogy ugyanezen szakaszok vizuális felmérését

követően sorolják be őket a „finom hullámú”, „durva hullámú”, illetve „eldöntetlen” kategóriákba és ez alapján jelezzék előre a PF abláció kimenetelét.

Hazabocsátásuk után a betegek számára 4 hétig eseménymonitor állt rendelkezésükre, illetve az abláció után 6 hónappal, illetve egy évvel 2 hetes folyamatos EKG monitorozásban részesültek.

A sikeres ablációt a következőképpen definiáltuk: PF hiánya/ritka pitvarfibrillációs epizódok (≤ 1 , 24 órán belül spontán termináló PF epizód 6 hónap alatt) antiaritmiás farmakológiai kezelés hiányában. Azon betegek esetében, akik 6 hónappal az abláció után ritmuszavarmentesek voltak, az antiaritmiás gyógyszereket leállításra kerültek.

Eredmények

140 beteg 153 pulmonális véna izolációjának adatait vizsgáltuk. A betegek átlagos életkora 62.1 ± 9.2 év volt, 71%-uk volt férfi és a betegek 67.1%-nak perzisztens vagy 1 éven túl fennálló pitvarfibrillációja volt.

A DF magasabb, az organizációs index pedig alacsonyabb volt perzisztensen pitvarfibrilláló betegekben a paroxysmalisan pitvarfibrillálókhoz képest mind a testfelszíni EKG-n, mind az intrakardiális regisztrátumokon. A testfelszíni EKG során és az intrakardiális jelekből származó spektrális paraméterek jól korreláltak egymással, a DF V1-ben legjobban a sinus coronarius proximális pólusával (CSp) ($r=0.76$, $p=0.0001$), a DF aVL-ben pedig a sinus coronarius disztális pólusával (CSd) ($r=0.78$, $p=0.0001$).

A paroxysmalisan pitvarfibrilláló betegek 66.7%-a esetében találtunk bal \rightarrow jobb DF grádiens, míg a perzisztensen pitvarfibrillálók csak 40%-ban.

Az átlagos utánkövetési időszak (10.1 hónap) alatt 97 betegben figyeltünk meg PF rekurrenciát.

Többváltozós regressziós analízisünkben, a magasabb jobb pitvari DF és az alacsonyabb bal (CSd) \rightarrow jobb pitvari DF grádiens prediktorai voltak a PF rekurrenciának (OR=3.52, $p=0.023$ és OR=0.2, $p=0.034$), illetve ezen paraméterek prediktív értéke jó volt (AUC 0.73, $p=0.007$ és AUC 0.74, $p=0.007$). A vizsgált klinikai paraméter közül (életkor, nem, BMI, PF típusa, magasvérnyomás betegség, iszkémiás szívbetegség, cardiomyopathia, szívelégtelenség) a magasabb BMI (OR=1.085, 95% CI 1.01-1.168, $p=0.031$), illetve a perzisztens pitvarfibrilláció (OR=4.09, 95% CI 2-8.34, $p=0.0001$) bizonyultak szignifikánsnak, kivéve ha a spektrális paraméterek is a

modelében voltak (mert az utóbbiak jobban teljesítettek). A pitvarfibrillációs regisztrátumok vizuális értékelése és a PF abláció kimenetelének predikciója három tapasztalt elektrofiziológus által nem bizonyult szignifikánsnak.

Második rész

Bevezetés

Számos irodalmi adat utal arra, hogy a pitvarfibrilláció abláció utáni rekurrenciája leggyakrabban a pulmonális vénák (PV) rekonnekciójának köszönhető. Az ablációs technikák előrehaladtával azonban - melyek jobb miokardium-katóter kontaktus és nagyobb ablációs léziók kialakítását eredményezték-, a PF rekurrenciák mechanizmusa egyre nagyobb arányban nem a pulmonális vénák rekonnekciója. Ezen betegpopuláció vizsgálata fényt deríthet a pulmonális vénakon túli triggererek és ezek ablációjának jelentőségére. Az izolált pulmonális vénákkal rendelkező betegek (PVi betegek) klinikai jellemzőinek, az ablációs stratégiának és az abláció kimenetelének vizsgálata a tézis második részének tárgya.

Módszer

A San Francisco-i Egyetem Aritmia Munkacsoportjához, 2011 július és 2016 május között PVI-ra jelentkező betegek ismételt PF ablációját (redoPVI) vizsgáltuk és a pulmonális véna rekonnekcióval rendelkező betegek csoportját (PVI_r) hasonlítottuk össze az izolált PV-val rendelkező betegek csoportjával (PVI_i).

Minden betegnek volt legalább egy megelőző katéteres vagy sebészi PF ablációja. A beavatkozás elején a pulmonális vénák ablációs vonalainak vizsgálata történt és megállapításra került, hogy izolálva vannak-e. Ezen túl, az ablációs technika az operátorra volt bízva. A rádiófrekvenciás abláció irrigációs katéterrel történt, 20-30 W energiával. A bal pitvari hátsó falán végzett abláció során egy oesophageális szondával történt a hőmérséklet mérése. A periprocedurális

antikoaguláció, bal fülcsethrombus kizárása és a preprocedurális képalkotás tekintetében a helyi és nemzetközi irányelveket követte a munkacsoport.

PVr betegcsoport

Amennyiben a pulmonális vénák rekonnekcióját észlelték, ezek újraizolálása történt bidirekcionális vezetési blokk megállapításával. A beavatkozást esetenként spontán vagy isoproterenollal előidézett triggererek ablációjával egészítették ki. Általánosságban, szubsztrátmodifikációt ebben a csoportban nem végeztek.

PVi betegcsoport

A PVi betegcsoportban a nem-PV triggererek szisztematikus azonosítása és ablációja történt:

1. spontán pitvari tachycardiák és flutterek
2. inkrementális dózisú isoproterenol infúzióval azonosított PF triggererek vagy gyakori pitvari extrasystoliák
3. 200-250 ms ciklushosszú burst pacinggel előidézett pitvari tachycardiák és flutterek

A beteget egy részében további ablációs technikák és alkalmazásra kerültek, úgymint a hátsó fal box izolációja, a PV ablációs vonalainak kiterjesztése, illetve szubsztrát modifikáció az operatőr belátása szerint.

Hazabocsátásuk után a betegek számára 4 hétig eseménymonitor állt rendelkezésükre, illetve az abláció után 6 hónappal, illetve egy évvel 2 hetes folyamatos EKG monitorozásban részesültek.

A sikeres ablációt a következőképpen definiáltuk: PF hiánya/ritka pitvarfibrillációs epizódok (≤ 1 , 24 órán belül spontán termináló PF epizód 6 hónap alatt) antiaritmiás farmakológiai kezelés hiányában. Azon betegek esetében, akik 6 hónappal az abláció után ritmuszavarmentesek voltak, az antiaritmiás gyógyszereket leállítottuk.

A két csoport demográfiai és klinikai jellegzetességeit hasonlítottam össze vizsgálatomban. A PVi csoportban lévő betegeket az 1) aritmia típusa, illetve 2) az abláció típusa szerint soroltuk alcsoportokba.

A csoportok összehasonlítására az abláció kimenetelének tekintetében binomiális logisztikus regresszióval és Kaplan-Meier túlélési analízissel történt, a PF rekurrencia prediktorait

egyváltozós, illetve többváltozós modellben is vizsgáltuk. ≤ 0.05 P értéket fogadtunk el statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai analízishez SPSS szoftvert alkalmaztunk.

Eredmények

152 beteg redoPVI beavatkozását vizsgáltuk, 25 betegnek (16.4%) voltak izolált pulmonális vénái a beavatkozás elején (a paroxysmalisan pitvarfibrilláló betegek 8.9%-a, a perzisztensen pitvarfibrilláló betegek 32.7%-a).

A PVi betegcsoport

A PVi betegek a PVr betegekhez képest nagyobb arányban voltak perzisztensen pitvarfibrillálók (64% vs. 26%; $p < 0.0001$), testtömegük magasabb volt (BMI 30.4 vs. 28.2; $p = 0.05$) és nagyobb részüknél történt az előző beavatkozása kontakterő mérésére alkalmas katéterrel (28% vs. 0.8%, $p < 0.0001$).

PVi betegeket ($n=25$) a beavatkozás során észlelt aritmia alapján soroltuk alcsoportokba.

Az első csoportba az intermittens PF-ben lévő betegek tartoztak ($n=12$), akiknél az abláció célpontjai a spontán vagy isoproterenol segítségével kiváltott PF triggererek (superior vena cava, crista terminalis, fossa ovalis, paraHis régió, jobb pitvari fülcse alapja, bal pitvari fülcse, Marshall ligamentum, illetve sinus coronarius lokalizációban), illetve az indukált pitvari tachycardiák vagy flutterek voltak.

A perzisztens pitvarfibrillációban jelentkező betegek esetében ($n=4$) kardioverzió után (amennyiben sikeres volt) nem sikerült indukálható aritmiákat/PF triggereket előidézni, így az ablációs stratégia főleg szubsztrát modifikáció volt. Ezen betegcsoportban végzett beavatkozások például a bal pitvari hátsó falának box izolációja, CFAE abláció, empirikus SVC izoláció, illetve a korábbi sebészi pitvari léziós vonalak újraablációja voltak.

A harmadik csoportba 9 beteg tartozott, akik klinikai aritmiái reguláris, spontán jelentkező ($n=3$) vagy pedig isoproterenollal/burst pacing-el előidézett ($n=6$) flutterek vagy fokális pitvari tachycardiák voltak. Pitvari tachycardia lokalizációk közé tartoztak az Eustach-redő, a cavo tricuspid isthmus (CTI), továbbá bal pitvari régiók (pl. bal pitvari fülcse). A flutterek ablációja során a következő pozíciókba kerültek ablációs vonalak: CTI ($n=4$), bal pitvari roof ($n=5$), a bal pitvar posterolateralis ($n=6$), illetve a anteromediális ($n=3$) régiója, továbbá az interatriális

szeptum (n=3). Egyes esetekben további empirikus ablációk is történtek, úgy mint a pulmonális vénák ablációs vonalának antrális kiterjesztése (n=2), CFAE abláció (n=4), SVC izoláció (n=2) és rotorok ablációja (n=1).

PVr betegek

A PVr csoportba tartozó betegek esetében a PV-k reisolációja történt (átlagban 3 ± 1 PV), mely sikeressége minden esetben tesztelésre került. A betegek 97.6%-ban sikeres volt, 3 beteg esetében kiterjedt ablációval sem sikerült izolációt elérni. Továbbá 8 beteg esetében (6.3%) non-PV triggerok, 36 beteg esetében (28.3%) flutterok ablációja, 6 betegnél (4.7%) CFAE abláció is történt.

A teljes betegpopuláció 19 ± 15 hónapos utánkövetési időszaka után, a PVi betegek 56%-a volt sinus ritmusban a PVr betegek 76.3%-hoz képest ($p=0.036$). Egy többváltozás modellben vizsgáltuk a PF abláció prediktorait és a PVi betegek és a cardiomyopathiával rendelkező betegek csoportjaiban figyeltünk meg magasabb rekurrenciát ($HR=3.6$ 95% CI 1.6-8.3, $p=0.002$ és $HR=6.2$, 95% CI 2.3-16.3, $p<0.0001$).

A PVi betegcsoport tekintetében az intermittens pitvarfibrillációval jelentkező betegek (első csoport, n=12) ablációjának volt a legjobb kimenetele, 75%-os sikerarány. A második csoportban (4 perzisztens PF beteg) csak 1 esetben értünk el tartós tünetmentességet, az összes rekurrencia PF volt. A harmadik csoportban (n=9), ahol a klinikai aritmia reguláris pitvari tachycardia/flutter volt, a sikerarány 44%-nak bizonyult. 2 betegnek PF, kettőnek pedig atípusos flutter rekurrenciája volt, 1 betegnek pedig mindkettő.

Harmadik rész

A tézisem harmadik részében a PF abláció sikerességének prediktorairól (úgy mint diabetes vagy az obstruktív alvási apnoe), illetve a pitvari remodelingről nyújtottam szakirodalmi áttekintést (pl. pitvari hegyszövet vizsgálata szívMRI-vel, bal pitvari strain és stiffness index, stb.).

Új megfigyelések

1. Az első publikált cikkemben (Surface ECG and intracardiac spectral measures predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. Szilagyı J et al., J Cardiovasc Electrophysiol. 2018) kísérletet tettem a testfelszíni EKG olyan spektrális paraméterének azonosítására, amelyek használata egyszerű, könnyen hozzáférhető a betegek katéteres ablációra történő elıjegyzése elıtt és amelyek segíthetnének a betegszelekcióban. Csak az inferior elvezetésekben számított organizációs index került közel a szignifikanciához, azonban vélhetıen szűrésre nem lenne alkalmas. Csak az intrakardiális jelek analíziséből nyert magasabb jobb pitvari domináns frekvenciának és a negatív bal → jobb pitvari DF grádiensnek volt jó prediktív értéke a PF rekurrencia elırejelzésében.

2. Az intrakardiális PF elektrogramok spektrális analízis lehetıvé teszi a pitvarok strukturális remodelingjének felmérését, mely jól korrelál a PF abláció utáni rekurrenciájával. Bár nem elérhetıek a beavatkozás tervezésekor, ezen paraméterek segíthetnek azonosítani azon betegeket, akiknek elınyére válna egy kiterjedtebb, PVI-on túli ablációs stratégia. Vizsgálatunkban 43 beteg rendelkezett jobb pitvari regisztrátumokkal és közülük 14-nek volt 6 fölötti jobb pitvari domináns frekvenciája, melynek értéknek 94%-os prediktív értéke volt a PF rekurrenciája tekintetében. Ezen betegek esetében megfontolandó a kiterjedtebb abláció.

3. A második vizsgálatunkban (Atrial Fibrillation Patients with Isolated Pulmonary Veins: Is Sinus Rhythm Achievable? Szilagyı J et al., J Cardiovasc Electrophysiol. 2017) az izolált pulmonális vénák ellenére PF rekurrenciában szenvedı betegek körében (a redo ablációk 16%-a, PVI betegcsoport) vizsgáltuk a katéteres reabláció kihívásait és részleteztük az ablációs stratégiát: spontán vagy isoproterenollal indukált non-PV triggerek és jórészt atípusos flutterrek ablációja, illetve szubsztrát modifikációs stratégiák.

4. Izolált pulmonális vénák ellenére pitvarfibrilláló betegekben a középtávú PF-mentesség 56% volt, esetenként antiaritmiás gyógyszerek szedése mellett. A redo abláció kezdetén izolált pulmonális vénák a kedvezőtlen kimenetel független prediktorai voltak. A beavatkozás elején

sinus ritusban lévő betegek, akiknek indukálható PF triggerei ablációra kerültek ugyanolyan sikerarányal váltak ritmuszavar mentessé, mint a rekonnekált PV-kal rendelkezők.

5. Összefüggést állapítottunk meg az index beavatkozást megelőző PVI során alkalmazott kontakterő mérésére alkalmas katéterek alkalmazása és a PVi betegcsoport gyarapodása között, mely fehívta a figyelmet ezen technológia hatékonyságára.

A tézishez kapcsolódó publikációk

1. Surface ECG and intracardiac spectral measures predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. Judit Szilágyi MD, Tomos E. Walters MBBS, PhD, Gregory M. Marcus MD, MAS, FACC, Vasanth Vedantham MD, PhD, Joshua D. Moss MD, FACC, Nitish Badhwar MBBS, FACC Byron Lee MD, MAS, FACC, Randall Lee MD, PhD, FACC, Zian H. Tseng MD, MAS, Edward P. Gerstenfeld MD, MS FACC. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018 Jul 17. doi: 10.1111/jce.13699.

2. *Atrial Fibrillation Patients with Isolated Pulmonary Veins: Is Sinus Rhythm Achievable?* Judit Szilágyi MD, Gregory M Marcus MD, MAS, Nitish Badhwar MBBS, PhD, Byron K. Lee MD, MAS, Randall J Lee MD, PhD, Vasanth Vedantham MD, PhD, Zian H Tseng MD, MAS, Tomos Walters MBBS, Melvin Scheinman MD, Jeffrey Olgin MD, and Edward P. Gerstenfeld MS, MD. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017 Jul;28(7):754-761. doi: 10.1111/jce.13230. Epub 2017 Jun 23.

3. *Atrial Remodeling in Atrial Fibrillation. Comorbidities and Markers of Disease Progression Predict Catheter Ablation Outcome.* Szilágyi J, Sággy L. [published online ahead of print, 2020 Jul 21]. *Curr Cardiol Rev.* 2020; doi:10.2174/1573403X16666200721153620