

**A pitvari remodeling és a következményes pitvari  
tachyaritmiák jellemzői**

**PhD tézis összefoglaló**

**Dr. Kohári Mária**

**Témavezető:**

**Dr. Sághy László PhD**

**II-es számú Belgyógyászati Klinikai és Kardiológia**

**Központ**

**Szeged**

**Szegedi Tudományegyetem**

**Általános Orvostudományi Kar**

**Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola**

**2016**

## **Bevezetés:**

A pitvari tachycardiák kezelése az utóbbi időben sokat változott; az antiaritmiás gyógyszeres (AAD) kezelést a katéter abláció egészítette ki és az esetek egy részében fel is váltotta. A jobb klinikai kimenetel elérése érdekében, a klinikai aritmológusok egyre nagyobb figyelmet szentelnek a szív anatómia és funkció pontosabb megismeréséhez. A pitvari tachycardiák kezelésében is rendkívül fontos szerepet játszik a pitvari anatómia és funkció ismerete. A pitvarfibrilláció a klinikai gyakorlatban a leggyakoribb aritmia, mely számos szövődménnyel jár, beleértve az életminőség csökkenését, tromboembóliás történéseket és szívelégtelenséget. A tüdővéna izoláció (katéter abláció) egy fontos és effektív terápiás lehetőség a pitvarfibrilláció kezelésében. Azonban a számos technikai fejlesztés ellenére, a pitvarfibrilláció rekurrencia gyakori és a betegek jelentős részének ismételt beavatkozásra van szüksége. A számos klinikai vizsgálat ellenére a bal kamrai diasztolés diszfunkció jelentősége nem teljesen tisztázott a perzisztens és longstanding perzisztens pitvarfibrilláció miatt

pulmonális véna izoláción átesett betegek prognózisának meghatározásában.

A pitvari flutter gyakran pitvarfibrillációval együtt jelentkezik, azonban talán a leggyakoribb pitvari aritmia nyitott szívű műtéten átesett betegek körében. Az ischaemiás szívbetegség, valamint a szerzett billentyűbetegségek miatt szívsebészeti beavatkozásokon átesett betegeknél számos pitvari tachycardia fordulhat elő és ezen betegcsoport kezelési metodikája eltér az átlagos betegpopulációtól. A szívbetegség következményeként létrejött strukturális és haemodinamikai változásokkal együtt a műtéti megnyitások olyan szubsztrátot képeznek, melyek hónapokkal vagy évekkel később a korábban említett pitvari aritmiák kialakulásában játszanak szerepet. Azonban az így kialakult pitvari tachycardiák mechanizmusa, a különböző műtéti megoldásokra és a fennálló szívbetegségre való tekintettel más és más lehet.

## **A vizsgálat célkitűzései:**

1. Annak felmérése, hogy a 2D, pulzatilis Doppler és szöveti Doppler paraméterek, valamint a direkt mért bal pitvari nyomás értékek összefüggésben állnak-e a katéter ablációt követően jelentkező pitvarfibrilláció rekurrenciával perzisztens és longstanding perzisztens betegcsoportban.
2. Pitvarfibrilláció abláción átesett betegek hosszútávú utánkövetésével felmérni, hogy a pitvarfibrilláció rekurrenciáig eltelt idő befolyásolja-e a későbbiekben a pitvarfibrilláció jellegét, a ritmuszavar gyógyszeres terápiára adott válaszát, valamint a klinikai kimenetelt.
3. Választ kapni arra, hogy az egyszerű kongenitális vitium és szerzett billentyűbetegségek miatt operált betegekben, a szívsebészeti beavatkozás során alkalmazott műtéti megnyitás és pitvari tachycardia típusa között van-e kapcsolat.

## **Metódus 1.**

A vizsgált betegpopuláció: A kizárási kritériumokat figyelembe véve, összesen 125 beteget vontuk be retrospektív vizsgálat során. A klinikai adatok a betegek dokumentációjából kerültek rögzítésre.

Szívultrahang: Minden, vizsgálatban résztvevő beteg transztorakális szívultrahang (TTE) vizsgálaton esett át az első posztoperatív napon. (M-mód, 2D, valamint szöveti Doppler) A bal pitvari átmérőt a parasternális hosszmetsetből mértük. Bal pitvari area-t (LAA) és a bal pitvar hosszát a csúcsi 4-üregi nézetből (4C), valamint a csúcsi 2-üregi nézetből (2C) határoztuk meg. A bal pitvari volument (LAV) a „biplane area-length” módszer alapján határoztuk meg. Mind a bal pitvari area, mind a bal pitvari volumen mérése bal kamrai (LV) végszisztolében (LA maximális térfogat,  $LAV_{max}$ ; LA maximum area,  $LAA_{max}$ ) és LV végdiasztolében is (LA minimális volumen,  $LAV_{min}$ ; LA minimum area,  $LAA_{min}$ ) rögzítésre került. A bal pitvari volumen indexet a testfelszíni area alapján számítottuk ki. Mitrális áramlás méréséhez pulzatilis Dopplert alkalmaztunk, beleértve a

korai diasztolés sebesség csúcsot (E) és a decelerációs időt (DT). Pulzatis Doppler alkalmazásával mértük a szisztolés (PVS), diasztolés (PVD) pulmonális vénás beáramlást, valamint a két érték arányát (PVSD) is meghatároztuk. Szöveti Doppler méréseket a szeptális és laterális mitrális annulusról végeztünk ( $E_{\text{septal}}$  és  $E_{\text{lateral}}$ ). A korai diasztolés transzmitrális flow és szöveti Doppler értékek arányát is meghatároztuk a mitrális annulus laterális és septális régiójára vonatkozóan. ( $E/E_{\text{lateral}}$  és  $E/E_{\text{septal}}$ ), valamint a két érték között átlagot vontunk.

A bal pitvari nyomást a katéterablációs beavatkozás során, invazívan mértük, a transzszeptális szúrás követően direkt módon.

*Rutin utánkövetés:* A beavatkozást követő napon minden betegnél történt TTE vizsgálat, és ugyancsak minden beteg 6-10 hetes és fél éves kontroll vizsgálaton esett át a járóbeteg ellátás keretein belül. A betegek többségének egy évvel a beavatkozást követően is volt ambuláns vizsgálata. Az utánkövetés alatt 4 hetes transztelefonos EKG vizsgálatot is végeztünk, közvetlenül az abláció után és legalább még egyszer a beavatkozást követő egy

éven belül az aszimptomatikus események monitorozása céljából. Minden vizsgálat alkalmával, a betegek panaszait rögzítettük, továbbá 12 elvezetéses EKG történt. Az egy évet meghaladó után követés során ambuláns vizsgálat és telefonos vizit történt.

## **Metódus 2.**

A vizsgált betegpopuláció: A tanulmányba azon betegek kerültek, akik 2004 és 2008 között estek át pitvarfibrilláció miatt az első katéterabláción, katéterablációt követően aritmia rekurrenciájuk volt és PF rekurrenciát követően minimum 18 hónap volt az utánkövetési idő. A betegeket 3 csoportba soroltuk; a korai (E) rekurrenciát mutató csoport, ahol a beavatkozást követően 3-6 hónap múlva a PF visszatérését észleltük, a késői (L) csoport, ahol az aritmia visszatérése a beavatkozást követően 6-12 hónappal jelentkezett, valamint a nagyon késői (VL) csoport, ahol a rekurrencia a beavatkozást után egy évet meghaladóan jelentkezett.

Katéterabláció és utánkövetés: Pulmonális véna izoláció és az utánkövetés az előzőekben leírtak szerint történt.

### **Metódus 3.**

Vizsgált betegpopuláció: A tanulmányba száz szerzett vagy egyszerű veleszületett szívbetegség miatt, nyitott szívműtéten átesett, pitvari tachycardia dokumentációval rendelkező beteg került. A katéter ablációra a szívműtétet követően minimum 3 hónap elteltével került sor.

Műtéti technika: A műtéti beavatkozásokat a pitvari megnyitás helye szerint csoportosítottuk. Néhány esetben, csak jobb pitvari (RA) bemetszés történt: vagy a jobb pitvari fülcsén keresztül történt a vénás kanüláció vagy a retrográd kardioplégiához volt szükség a jobb pitvar szabad falán ejtett metszésre, továbbá a jobb pitvarban történt beavatkozások esetében is jobb pitvari megnyitás történt. Utóbbi esetben a vénás kanül a véna cava superiorba és a véna cava inferiorba került bevezetésre. Transzseptális bal pitvari atriotómia során a jobb pitvar szabad falán ejtett bemetszés meghosszabbítása történt az interatriális septum felé. A



fennmaradó betegcsoportban direkt bal pitvari megnyitásra került sor.

Elektrofiziológiai vizsgálat: A standardizált módszerek szerint történő elektrofiziológiai vizsgálat során vagy indukciót követően vagy fennálló ritmuszavar alatt került elvégzésre az aritmia mechanizmus azonosítása, melyre konvencionális aktivációs térképezést vagy emellett kiegészítésként elektroanatomiai térképezést alkalmaztunk. A betegeket a vizsgálatok során azonosított fokális vagy macro-reentry típusú ritmuszavarok szerint csoportosítottuk.

## **Eredmények 1.**

A beavatkozás eredményei: Összesen 125 beteget vontunk be a vizsgálatba. Az utánkövetési időszak végén 83 betegnél volt sinus ritmus detektálható (66.4%), 42 betegnél (33.6%) a PF visszatérését észleltük.

Klinikai jellemzők: A betegek átlagéletkora  $61,3 \pm 8,9$  év (36-78 év), 81%-a férfi. A betegek 77%-a perzisztens, míg 23%-a longstanding-perzisztens pitvarfibrillációban

szenvedett. Tanulmányunkban a csak 50% feletti bal kamrai ejekciós frakcióval (EF) rendelkező betegek vettek részt.

#### Rekurrenciára hajlamosító klinikai paraméterek:

Pitvarfibrilláció rekurrencia azon betegnél gyakoribb, ahol az ablációt megelőzően hosszabb ideig állt fenn a ritmuszavar. ( $9.0 \pm 9.4$  hónap vs.  $19.3 \pm 30.6$  hónap,  $P = 0.02$ ). A logisztikus regresszió alapján a pitvarfibrilláció anamnézis hossza ( $P = 0.04$ , odds ratio [OR]: 1.03, 95% confidencia intervallum [CI] 1.0–1.1) statisztikailag szignifikáns a PF rekurrencia tekintetében.

#### Echokardiográfiás és bal pitvari nyomás paraméterek:

Minden, csúcsi 4 üregből mért paraméter, beleértve mind a maximum és minimum hosszt, areat és volumen méréseket, statisztikailag befolyásolta a beavatkozás kimenetelét. A szöveti Doppler és direkt mért bal pitvari nyomásértékek tekintetében nem volt különbség. A két D echokardiográfiás paraméterek között a  $26\text{cm}^3/\text{m}^2$   $\text{LAV}_{\text{imin}}$  ( $P=0.033$ , OR:2.5, 95% CI 1.08–5.9) és  $42\text{cm}^3/\text{m}^2$   $\text{LAV}_{\text{imax}}$  ( $P = 0.015$ , OR 2.7, 95% CI 1.2–5.95)

voltak a legjobb, rekurrenciát mutató paraméterek. A többszörös logisztikus regressziót alkalmazva,  $26 \text{ cm}^3/\text{m}^2$  LAV<sub>imin</sub> (P = 0.009, OR: 4.9, 95% CI 1.5–16.2) és az ablációt megelőző PF időtartama (P = 0.05, OR: 1.03, 95% CI 0.99–1.07) bizonyult független prediktornak a PF rekurrenciát tekintve.

## **Eredmények 2.**

A betegek jellemzői: Négyszázharminckilenc, PF rekurrenciával rendelkező beteg került bevonásra. Az ablációt követő első rekurrenciát korainak minősítettük (E csoport) 245 betegnél, későinek (L csoport) 118 betegnél, és nagyon későinek (VL csoport) 76 betegnél. A betegek klinikai paraméterei hasonlóak voltak a 3 csoportban, életkor, PF típusa, rizikó faktorok és strukturális szívbetegség tekintetében.

Rekurrencia az első 3 hónapban, a blanking periódus alatt: A blanking időszakban 306 betegnek (70%) volt aritmia epizódja. Azon betegnél, ahol korai rekurrenciát detektáltunk, nagyobb valószínűséggel fordult elő aritmia epizód a blanking időszakban, összehasonlítva a késői és

nagyon késői rekurrenciával; 201 beteg (82%) a korai csoportban, 64 beteg (54%) a késői csoportban és 41 beteg (54%) a nagyon késői csoportban;  $P < 0.001$ . Cardioversio 79 betegnél (39%) történt a korai csoportban, 28 betegnél (40%) a késői csoportban, és 22 betegnél (54%) a nagyon késői csoportban ( $P = 0.2$ ).

A blanking perióduson túl jelentkező PF rekurrencia:

A rekurrencia idejében a korai csoportban 144 beteg (59%) szedett AAD-t, összehasonlítva a késői csoport betegeivel, ahol 37 betegnél (31%) és a nagyon késői csoportban 5 betegnél (7%) volt AAD kezelés ( $P < 0.001$ ). Cardioversio történt 81-nél (33%) az E csoportban, 45 betegnél (38%) a L csoportban és 33 betegnél (43%) a VL csoportban. ( $P = 0.2$ ). A rekurrenciát tekintve a ritka PF epizódok szignifikánsan nagyobb arányban jelentkeztek a késői és nagyon késői csoportban, a korai csoporthoz képest. A korai csoportban mindössze 23 betegnél (9%) egyáltalán nem vagy csak ritka PF epizód volt detektálható, összehasonlítva a késői csoporttal, ahol 50 páciensnél (47%), míg a nagyon késői csoportban 52 betegnél (68%) volt igazolható ritka PF epizód

( $P < 0.001$ ). Multivariáns logisztikus regressziót alkalmazva a késői és nagyon késői PF rekurrencia a ritka PF epizódoknak a legerősebb független prediktora.

*Az AAD terápia hatékonysága rekurrenciát követően:*

A VL csoportba tartozó betegek reagáltak legjobban anti-aritmiás terápiára. (23 beteg [72%] reagált jól a nagyon késői csoportban, 21 beteg [19%] a korai csoportban és 38 [58%] a késői csoportban;  $P < 0.001$ ). Multivariáns analízis során a kezdeti paroxizmális PF, az abláció után a rekurrenciáig eltelt idő és a ritka PF epizódok független prediktorai az AAD-re adott pozitív válasznak.

*A PF rekurrenciát követő ismételt abláció és a beavatkozás kimenetele:* A vizsgálatunkban 290 betegnél történt ismételt beavatkozás (185 betegnél [75%] a korai csoportban, 70 betegnél [59%] a késői csoportban, és 35 betegnél [46%] a nagyon késői csoportban;  $P < 0.001$ ). A VL csoportba tartozó betegek körében volt a legsikeresebb a ritmus kontroll ismételt beavatkozás után (24 beteg esetében [89%] a VL csoportban, 38 betegnél

[72%] a L csoportban és 78 betegnél [49%] a korai csoportban;  $P < 0.001$ )

Ismételt katéter ablációt követően, a PF típusa, a bal pitvar mérete, PF anamnézis hossza és a rekurrenciáig eltelt idő a ritmus kontroll független prediktorai multivariáns analízis szerint.

### **Eredmények 3.**

#### *A postoperatív pitvari tachycardiák mechanizmusa:*

A vizsgálatban részt vevő 100 betegnél 151 pitvari tachycardia került vizsgálatra, összesen 127 beavatkozás alkalmával- 88 (58%) cavotricuspidális isthmus (CTI) dependens flutter, 34 (22.5%) RA incízionális tachycardia, 12 (8%) perimitrális flutter, 4 (3%) LA roof-dependens flutter, 1 (0.7%) upper-loop reentry, tizenegy (7%) fokális AT.

#### *A pitvari tachycardiák megoszlása a műtéti csoportok*

*között:* A húsz, jobb fülcse kanuláción átesett beteg közül, 19 beteg esetében (95%) alakult ki CTI dependens pitvari flutter, 3 esetben (15%) nem-CTI dependens pitvari flutter és egy alkalommal fokális pitvari

tachycardia. Minden nem-CTI dependens pitvari flutter ebben a csoportban jobb pitvari incízióval tachycardia volt. A jobb pitvar szabad falú atriotómián átesett betegeknél CTI dependens pitvari flutter 30 betegnél (94%) volt látható, a nem-CTI dependens flutter 13 betegnél (41%), a fokális pitvari tachycardia 4 páciensnél (13%) volt megfigyelhető. Tizenegy betegnél (85%) a nem-CTI dependens pitvari tachycardia jobb pitvari aritmia volt, mely a jobb pitvari atriotómiához volt köthető; egy esetben (8%) perimitrális pitvari flutter és egy upper-loop reentry tachycardia volt látható ebben a csoportban. Azon betegek között, akik transzszepális megnyitást követően, bal pitvari atriotómián estek át, 34 betegnél jelentkezett CTI dependens pitvari flutter (83%), 30 betegnél (73%) pedig legalább egy nem-CTI dependens pitvari flutter volt látható. Egy betegnél (2%) jelentkezett két, nem CTI dependens aritmia. Fokális pitvari tachycardia 6 betegnél (15%) volt megfigyelhető. A leggyakoribb nem-CTI dependens pitvari flutter a jobb pitvari incízióval tachycardia volt - 31 aritmiából 20 (65%), míg hét (23%) perimitrális és három (10%) bal pitvari roof-dependens flutter térképezése történt ebben a

csoporthoz. A direkt bal pitvari atriotómián átesett betegek csoportjában hét betegből ötnél (71%) jelentkezett CTI dependens pitvari flutter és négy betegnek (57%) volt nem-CTI dependens pitvari fluttere. Egy betegnél (14%) két, nem-CTI dependens pitvari flutter, egy betegnél fokális pitvari tachycardia igazolódott. Perimitrális aritmia volt a leggyakoribb nem-CTI dependens flutter- öt aritmiából négy esetben (80%) utóbbi igazolódott, míg egy esetben (20%) bal pitvari roof-dependens pitvari flutter volt a diagnózis.

*A pitvari tachycardia mechanizmusok összehasonlítása a műtéti csoportok között:* A CTI dependens pitvari flutter előfordulása hasonló volt a műtéti csoportok között ( $P = 0.195$ ). A nem-CTI dependens pitvari flutter előfordulása a kiterjedtebb pitvari megnyitással növekedett ( $P < 0.001$ ) - 15%-ban jelentkezett vénás kanulációt követően, 41% és 57%-ban jobb és bal pitvari atriotómiát követően és 73%-ban biatriális érintettség esetén (transzszseptális bal pitvari atriotómia). A jobb pitvari incízionális flutter gyakoribb volt a jobb pitvari megnyitáson átesett betegek körében, mint azoknál, akik csak jobb pitvari fülcsé



kanuláción estek át (43% vs. 15%,  $P = 0.024$ ). Perimitrális pitvari flutter nagyobb arányban fordult elő a bal pitvari megnyitások kapcsán, mint csak a jobb pitvart érintő műtétek mellett- 22% vs. 2% ( $P=0.002$ ), és ugyanez az állítás igaz a bal pitvari roof-dependens flutterre is (8% vs. 0%  $P =0.041$ ).

Multivariáns elemzés: A sebészi megnyitás és a nagyobb bal pitvari átmérő mutatott szignifikáns kapcsolatot a nem-CTI dependens pitvari flutterrel, de az egyetlen független prediktor a sebészi megnyitás volt ( $P <0.001$ ). A sebészi megnyitás és a bal kamrai vég-szisztolés átmérő multivariáns analízis alapján a perimitrális flutter független prediktora ( $P=0.019$  és  $P=0.036$ ). A bal pitvari roof-dependens flutter egyetlen prediktora a bal pitvari atriotómia ( $P =0.041$ ).

## Új megfigyelések

1. Vizsgálatunk eredményei, korábbi tanulmányokra alapozva, arra hívják fel a figyelmet, hogy a hosszabb PF anamnézis és a nagyobb testfelszínre számított bal pitvari átmérő a PF rekurrenciával összefüggést mutat és ezen eredmények alapján a klinikai gyakorlatban is alkalmazható lehet a perzisztens és longstanding perzisztens pitvarfibrilláló betegek rizikóstratifikációja során.
2. A PF ablációt követően az esetleges PF rekurrenciáig eltelt idő szignifikáns prediktora a klinikai kimenetelnek. Azon betegek között, ahol a rekurrencia megjelenése későbbi időre tehető, nagyobb valószínűséggel jelentkeznek sporadikus PF epizódok, az aritmia jobban reagál AAD-re és egy ismételt beavatkozásnak biztató kimenetele lehet.

3. A szívműtéten átesett betegeknél kialakult pitvari tachycardiák kezelésénél rendkívül fontos a sebészeti leírás pontos ismerete. A különböző sebészeti behatolások viszonylag jól definiálható késői ritmuszavarok kialakulásához vezetnek, melynek ismerete befolyásolhatja a későbbi ablációs beavatkozás tervezését.

## A tézishez kapcsolódó publikációk

1. **Kohári M.**, Zado E. S., Marchlinski F.E., Callans D.J., Han Y., Left Atrial Volume Best Predicts Recurrence after Catheter Ablation in Patients with Persistent and Longstanding Persistent Atrial Fibrillation, PACE 2014; 37:422–429
2. Gaztanãga L., Frankel D.S. **Kohari M.**, Kondapalli L. Zado E.S., Marchlinski F.E., Time to recurrence of atrial fibrillation influences outcome following catheter ablation, Heart Rhythm 2013;10:2–9
3. Pap R. **Kohári M.**, Makai A., Bencsik G., Traykov B.V., Gallardo R., Klausz G., Kis Zs., Forster T., Sággy L. Surgical technique and the mechanism of atrial tachycardia late after open heart surgery, J Interv Card Electrophysiol, 2012