

Kardiális nekrozis-marker kiáramlás és zero fluoroszkópiás technika vizsgálata pitvari ritmuszavarok ablációjában

Ph.D. dolgozat

Dr Tahin Tamás

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Gellér László PhD, egyetemi tanár

Opponensek: Dr. Kardos Attila PhD, főorvos
Dr. Kiss Orsolya, PhD, egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Tagok: Dr. Jánoskúti Lívía PhD egyetemi docens
Dr. Keltai Katalin PhD egyetemi docens
Dr. Sághy László PhD egyetemi docens

Budapest, 2024

1. Bevezetés

1.1

RF abláció során lokalizált szöveti nekrozis jön létre a szívben, ami a szisztémás myocardiális nekrozis biomarkerek kiáramlásához, így azok szintjének emelkedéséhez vezet. Annak ellenére, hogy ez a jelenség jól ismert, az irodalomban kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy ennek mértéke hogyan függ össze a beavatkozás típusával, amelyet az aritmia mechanizmusa és valószínűleg az ablációs módszer határoz meg. Ezen felül a rendelkezésre álló publikációk nagy részében a nekrozis mértékének jellemzésére nem használták a hsTnT meghatározást. A vizsgálatok rövid utánkövetési ideje is korlátozza a szívizom-károsodás változásának teljes körű megfigyelését.

1.2

Elektrofiziológiai vizsgálat és katéterabláció során leggyakrabban Rtg-sugárzás használatos a katéterek térbeli helyzetének a követéséhez. A sugárzás ismert káros hatásai miatt sok próbálkozás történt ennek a kiváltására egyéb képalkotó rendszerekkel.

2. Célkitűzések

2.1

RF abláció során lokalizált szöveti nekrozis jön létre a szívben, ami a szisztémás myocardiális nekrozis biomarkerek kiáramlásához, így azok szintjének emelkedéséhez vezet. Annak ellenére, hogy ez a jelenség jól ismert, az irodalomban kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy ennek mértéke hogyan függ össze a beavatkozás típusával, amelyet az aritmia mechanizmusa és valószínűleg az ablációs módszer határoz meg. Ezen felül a rendelkezésre álló publikációk nagy részében a nekrozis mértékének jellemzésére nem használták a hsTnT meghatározást. A vizsgálatok rövid utánkövetési ideje is korlátozza a szívizom-károsodás változásának teljes körű megfigyelését.

Jelen tanulmány első részében azt tűztem ki célul, hogy több különböző típusú supraventricularis ritmuszavar esetén alkalmazott RF ablációs kezelés után a hsTnT és a szívizom-specifikus kreatin-kináz (CKMB) meghatározásának segítségével jellemezzem a myocardiális nekrozis mértékét és annak összefüggését az abláció mértékével.

2.2

A vizsgálat második részében egy Röntgen sugárzás nélkül is elvégezhető komplex EP beavatkozás, a pulmonális véna izoláció magyarországi bevezetése volt a cél, intrakardiális ultrahang használata mellett, melyre a vizsgálat elvégzése időpontjáig, azaz 2019-ig nem volt adat az irodalomban. A korábbi irodalmi adatok TEE vagy 3D térképezés segítségével végezték a transzszeptális punkciót és az ablációt. A helyi sajátosságok, vagyis ICE katéter rendszeres használata adott lehetőséget arra, hogy nem randomizált prospektív vizsgálatot végezzünk egy új transzszeptális módszer és katéterablációs beavatkozás kifejlesztésére.

3. Módszerek

3.1.

Az egycentrumos, prospektív, obszervációs vizsgálatba a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikájának Elektrofiziológiai Laboratóriumában különböző supraventricularis ritmuszavarok miatt radiofrekvenciás (RF) ablációs kezelésre előjegyzett betegeket vontunk be konszekutívan. Kizárási kritériumnak a kiindulási mintában abnormálisan magas myocardialis nekroenzim szinteket tekintettük (ez a laboratóriumi referenciatartományt meghaladó, >14 ng/l értéket jelentette). A vizsgálatba 51 beteget vontunk be, akik közül 12 beteg pitvarfibrilláció (PF), 13 beteg típusos pitvari flutter (PFlu) és 13 beteg AV-csomó reentry tachycardia (AVNRT) miatt esett át kezelésen. A vizsgálatba kontrollcsoportként 13 olyan beteget választottunk be, akiknél invazív szív elektrofiziológiai vizsgálat (EFV) történt, azonban RF ablációs kezelés nem. A betegeknél sorozatvérmintavételeket és laboratóriumi vizsgálatot végeztünk közvetlenül a beavatkozás előtt (kiindulás) és után (0. óra), majd 4 órával, 20 órával és 3 hónappal a beavatkozás után. A vérmintákból a hsTnT és a CKMB szintjét határoztuk meg, és ezekből következtettünk a szívizom nekrozis mértékére. A fenti kizárási kritériumnak megfelelően négy beteget – mivel háromnál az EFV- csoportban és egynél az AVNRT-csoportban magasan kiugró kezdeti hsTnT értéket mértünk – kizártunk a vizsgálatból, így a továbbiakban 47 beteg

nekroenzim értékét vizsgáltuk. A vizsgálati protokoll megfelelt a Helsinki nyilatkozatban foglaltaknak, felvilágosítást követően a betegek mindegyike hozzájárult a vizsgálatban való részvételhez.

Az ablációt a beavatkozás végén minden esetben sikeresnek ítéltük meg mindhárom alcsoportban (AVNRT, PFlu, PF). Definícióból adódóan az ablációt is és a várakozási időt is magába foglaló procedurális idő AVNRT, PFlu és PF csoportokban magasabb volt a kontrollként szereplő EFV csoporthoz képest: átlagosan 46 ± 16 , 57 ± 26 , illetve 73 ± 15 perc és jelentősen különbözött az ablációs idő is. A beavatkozásokhoz átlagosan 11 ± 10 percig tartó röntgenátvilágítás érte a betegeket, mely EFV és AVNRT alatt átlagosan 2 ± 1 , illetve 7 ± 5 perc, míg PFlu és PF abláció alatt 12 ± 9 , illetve 22 ± 9 perc volt.

Tünetekkel rendelkező PF miatt pulmonális véna izoláción (PVI) 12 beteg esett át, ezeknél a betegeknél vagy hatástalan volt legalább egy antiaritmikum, vagy strukturális szívbetegséggel nem rendelkeztek, és első vonalbeli terápiaként választották az invazív kezelést. PVI előtt minden betegnél bal pitvari CT-angiográfia és transzözofageális ultrahangvizsgálat történt az anatómia pontos megismerésére és a bal pitvari fülcse thrombus kizárása céljából. Katétereket vezetünk fel a jobb pitvarba a jobb combvéna punkcióján keresztül, majd fluoroszkópia- és nyomás vezérelt transzszseptális szúrással átjuttattuk a katétereket a bal pitvarba. Ezután egy körkörös térképező-, diagnosztikus katétert (Lasso, Biosense Webster, Inc., Irvine, CA, Egyesült Államok [USA]), illetve egy 3,5 mm végű irrigált ablációs katétert (ThermoCool, D- curve, Biosense Webster, Inc.) vezetünk fel a bal pitvarba. A beavatkozás során a tájékozódást háromdimenziós elektroanatómiai térképező rendszer segítette, mely a korábbi bal pitvari CT-kép egyesítésével készített háromdimenziós rekonstrukciós képet a bal pitvarról. A pulmonális vénákat két széles antrális, ablációs vonallal izoláltuk elektromosan a pitvartól. Az abláció során RF energiát használtunk $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékleti és 30 W-os energiamittel. A beavatkozás alatt intravénás Na-heparint alkalmaztunk a megfelelő, 250–350 másodperces aktivált alvadási idő (ACT) elérésére. Amennyiben a beteg az összes pulmonális véna izolálása után is pitvarfibrillált, EKG-szinkron elektromos kardioverziót alkalmaztunk. Akutan sikeresnek tekintettük a

beavatkozást, amennyiben kétirányú blokkot igazoltunk az összes PV esetén, mely 20 perces várakozás után is fennállt.

A vizsgálatban tizenhárom, dokumentált, típusos pitvari flutterben szenvedő beteg esetében került sor ablációs kezelésre, melynek során a cavotricuspidalis isthmuson (CTI) alkalmaztunk RF applikációkat. A beavatkozást éber szedáció mellett intravénás propofol, midazolam és fentanil alkalmazásával végeztük. A jobb combvénán keresztül egy húsz pólusú diagnosztikus katétert (ViaCath, Biotronik, Berlin, Németország) és egy 4 mm végű irrigált ablációs katétert (AICath Flux Black Gold, Biotronik) vezetünk fel a jobb pitvarba fluoroszkópia segítségével. A CTI-n pontról pontra történő RF ablációt 43 °C-os hőmérsékleti és 40 W-os energialimittel végeztük. Sikeresnek tekintettük a beavatkozást, ha a CTI-n kétirányú blokkot verifikáltunk az utolsó applikáció után 20 perc elteltével is, sinus ritmus mellett.

Tizenkét páciens paroxizmális supraventricularis tachycardia gyanúja miatt vizsgáltunk. Amennyiben a következő bekezdésben részletezett EFV során kettős AV-csomó vezetést igazoltunk, és emellett a betegnél kiváltható volt egy AV-csomó reentry-n alapuló supraventricularis tachycardia, vagy rendelkezett dokumentált keskeny QRS reguláris tachycardiával, AVNRT-t diagnosztizáltunk. Ezután nem irrigált ablációs katétert (AICath Blue, Biotronik) vezetünk be a combvénán keresztül a jobb pitvarba, és RF applikáció leadásával megszüntettük a lassú pálya elektromos vezetőképességét. Az ablációk során 65 °C-os hőmérsékleti és 40 W-os energialimitet használtunk a nem hűtött fejű ablációs katéteren keresztül. A beavatkozást sikeresnek véltük, amennyiben az EFV megismétlésével az abláció utáni 20 perc elteltével sem találtunk kettős AV-csomó vezetést.

További tíz esetben EFV-t végeztünk, melynek során a szív ingervezető rendszerét jellemeztük, illetve megvizsgáltuk, hogy kiváltható-e olyan ritmuszavar, amely megfelel a betegek tüneteinek (szívdobogás érzés, syncope). A beavatkozás során a páciensek a jobb lágyék tájéki lokális érzéstelenítése mellett szedatívum alkalmazását nem igényeltek. A beavatkozás alatt három katétert vezetünk fel a jobb combvénán keresztül: egyet a magas jobb pitvari (később áthelyezve a His-) pozícióba, egyet a sinus coronariusba, a harmadikat pedig a jobb kamrai csúcsba. Az esetleges ritmuszavarok kiváltását

fokozatosan csökkenő ciklushosszú jobb pitvari ingerlés mellett kíséreltük meg, illetve decrementalisan leadott extra ütések alkalmazásával a refrakteritás eléréséig. Amennyiben nem volt kiváltható ritmuszavar, megismételtük a pitvari extrastimulációt intravénás isoproterenol hatása alatt is. Ezután kamrai extrastimuláció alkalmazásával határoztuk meg a refrakteritás szintjét, és vizsgáltuk a kamrai ritmuszavarok kiválthatóságát. A vizsgált tíz esetben nem tudtunk supraventricularis ritmuszavart kiváltani.

Egy esetben kamrai tachycardiát indukáltunk, melyet antitachycardia-ingerléssel termináltunk, egy esetben pedig kamrafibrilláció indult, melyet defibrillációval termináltunk. Az EFV-esetek során ablációt nem végeztünk, így kontroll csoportként szolgáltak vizsgálatunkban.

A betegetől éhgyomri vérmintát nyertünk standard eljárással az antecubitalis régióból a beavatkozás előtt közvetlenül, illetve az EFV vagy RF abláció utáni 0. órában. Ezt megismételtük a beavatkozást követő 4. és 20. órában is. Az utolsó vérmintát a 3. hónapos kontrollvizsgálat során nyertük. A vérmintát EDTA-val antikoagulált csövekbe gyűjtöttük, majd a mintavételtől számítva egy órán belül centrifugálással különválasztottuk a plazmát. Ezután több aliquotba osztva rögtön – 80 °C-ra fagyasztottuk, hogy a biomarkerek szignifikáns koncentráció változását megakadályozzuk. Az összegyűjtött fagyasztott mintákból meghatároztuk a myocardialis nekrosis markereinek (hsTnT, CKMB) szintjét abszorpciós fotometrikus és turbidimetriás technikával a Cobas Integra 400 plus[®] (Mannheim, Németország) klinikai kémiai rendszer segítségével.

A vizsgálatba bevont betegek kórtörténetét, a beavatkozások jellemzőit és a mért myocardialis nekrosis markerek mértékét vetettük össze. Mivel alacsony esetszámokkal dolgoztunk, a Shapiro–Wilk-normalitás teszt alapján nem gaussi eloszlású változók esetében is parametrikus tesztet alkalmazhattunk. A folytonos változók átlag \pm standard deviáció megadásával, míg a kategorikus változók esetszámmal és százalékos megoszlással vannak feltüntetve, amennyiben ez másként nem került megjelölésre. Az egymástól független folytonos változókat nem párosított t-tesztel hasonlítottuk össze. Több összefüggő folyamatos változó összehasonlításához egyirányú varianciaanalízist alkalmaztunk (ANOVA) Greenhouse-Geisser-korrekcióval, illetve az alsóportok összehasonlítására a

Tukey-féle post-hoc tesztet használtuk. Két folytonos változó közötti korreláció feltárására a Pearson-korrelációt alkalmaztuk. A statisztikai analízisek esetében a kétoldalú $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak, kivitelezéshez a Prism szoftver 6.01 verzióját (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) használtuk.

3.2

A kutatásaim második részében végzett zero fluoroszkopiás (ZF) vizsgálatainkat két fázisra osztottuk. Az első, bevezető fázis során az volt a cél, hogy a ZF vizsgálati módszer megbízhatóságát és gazdaságosságát vizsgáljuk a korábban alkalmazott, röntgensugár által vezérelt és követett módszerhez képest. A második, kiterjesztett fázis során az alkalmazott módszer hosszú távú eredményességének a vizsgálata volt a cél.

2017 januárja és 2018 decembere között összesen 103 panaszos, nonvalvuláris paroxizmális pitvarfibrilláló beteget választottunk be a vizsgálatba, akiknél PVI-t végeztünk. 32 beteget vontunk be a bevezető fázisba, akiknél ZF PVI-t vagy konvencionális PVI-t végeztünk. A kétféle beavatkozást felváltva végeztük, minden ZF esetet egy konvencionális eset követett, a kívánt számú beteg bevonásáig. Minden egyes beavatkozást ugyanaz a független, több, mint 20 éves tapasztalattal rendelkező elektrofiziológus végezte. Az első fázist követően, a következő 71 betegnél a ZF protokoll szerint végeztünk PVI-t. Ezen betegek között 29 volt, akinél korábban PVI történt, és redo PVI volt a vizsgálat indikációja. Ezeknek a beavatkozásoknak az elvégzésében az elektrofiziológiai csapat mindegyik tagja közreműködött, akik között voltak kevésbé tapasztalt kollégák is (három kolléga), ők a tapasztalt elektrofiziológus irányítása mellett dolgoztak. Ezen kollégák a nagy tapasztalattal rendelkező kolléga irányítása és oktatása mellett kezdték az elektrofiziológiai vizsgálatok és katéterablációk végzését a zalaegerszegi laborban, esetükben 2-3 éves elektrofiziológusi tapasztalat állt fenn. A kiterjesztett fázis során csak a bevezetési fázis során alkalmazott rendszer alkalmazhatóságát és sikerességét vizsgáltuk kevert beteganyagban. Az abláció indikációjának felállítása az Európai Kardiológus Társaság érvényes irányelveinek megfelelően történt. Az adatfeldolgozást prospektíven végeztük, a Helsinki

Nyilatkozat irányelvének megfelelően történt, a vizsgálatot a helyi etikai bizottság elfogadta. (IKEB- 2017/1)

Minden beavatkozás éber szedáció mellett történt, mely során intravénás fentanyl, midazolam és propofol adására került sor. A beavatkozásokat megszakítás nélküli antikoaguláció mellett végeztünk, warfarin vagy kumarin esetén a cél INR érték 3 alatt volt, illetve direkt antikoaguláns esetén a reggeli dózist kihagytuk. Intracardialis echocardiographia (ICE) vizsgálatot végeztünk intraoperatív módon minden esetben a bal pitvari thrombus kizárására. Fluoroszkópiás beavatkozás esetén egy decapolaris referencia katétert vezetünk a jobb femoralis vénán keresztül a sinus coronariusba (Dynamic Deca, Boston Scientific). Kettős transzseptális punctiót végeztünk fix görbületű sheath-ek segítségével, folyamatos nyomásméréssel. Az FL csoportban a punctió fluoroszkópia alatt, szintén ICE segítségével történt.

Kettős transzseptális punctiót követően a betegeket heparinizáltuk, a cél ACT 250-350 sec között volt. A bal pitvart az index vizsgálatot megelőzően nem vizsgáltuk egyéb képalkotó eljárással, mint például 3D CT vizsgálattal. A bal pitvart CARTO 3D térképező rendszerrel és 20 pólusú Lasso katéterrel (Biosense Webster Inc.) térképeztük fel. A pulmonális vénákat páronként izoláltuk, széles antrális circumferenciális lézió képzésével. A redo beavatkozások során, a korábbi circumferenciális léziókon észlelt rések reablációja történt, egészen a reisoláció eléréséig. Egyik esetben sem történt egyéb ablációs lézió.

Akut sikernek az tekintettük, ha a PVI során kilépési és belépési blokk együttes fennállását észleltük 20 perces várakozást követően.

Az egyszerűsített zero transzseptális punctio során egy 10F ICE katétert (ACCUSON AccuNav, Biosense Webster) vezetünk fluoroszkópia használata nélkül a jobb pitvarba a bal véna femoralison keresztül. Az ultrahangos kép segítségével lehetőség van az ICE katétert egészen a szív magasságáig felvezetni. Ezt követően két 150 cm-es J drótot vezetünk a jobb pitvarba, ezek pozícióját az ultrahang segítségével ellenőriztük. (17. ábra) Ezt követően az ICE katétert hátrafelé hajlítva a pitvari szeptum legkeskenyebb része, a fossa ovalis vizualizálhatóvá válik.

Az alapvető betegadatokat, anamnesztikus adatokat és a pitvarfibrillációval kapcsolatos adatokat a beavatkozást megelőzően kerültek rögzítésre. A beavatkozás teljes, úgynevezett „skin-to-skin” idejét feljegyeztük, emellett a bevezető fázisban a beavatkozás minden egyes fázisának (ICE katéter bevezetés, ICE vizsgálat, drótok és sheath-ek bevezetése, transzszseptális punkció, térképezés, ablációs idő és validáció) ideje szintén rögzítésre került. Abban az esetben, amikor egy ZF procedúrát fluoroszkópiás eljárásra kellett váltani, ennek oka is le lett jegyezve. A fluoro idő ezeknél az eseteknél szintén rögzítve lett. Akut sikernek kétoldali PVI esetében azt tekintettük, amikor a beavatkozás végén bidirekcionális, vagyis belépési és kilépési blokk is igazolható volt ingerlési manőverekkel 20 perces posztprocedurális várakozási időt követően. Minden egyes beavatkozás során, illetve azt követően fellépő szövödményt rögzítettünk a betegek kórházból történő hazabocsátását megelőzően, ezeknek a szövödményeknek a definíciója megfelelt a jelenleg érvényben levő ajánlásoknak. A betegeket a beavatkozást követően 1 éven keresztül követtük, 3, 6, 9 és 12 hónapnál ambuláns vizitek történtek. Ezekben a viziteken a beteg kórtörténetében fellépő releváns történéseket, valamint a betegek esetlegesen felmerülő panaszait feljegyeztük. Standard, 12 elvezetéses EKG készült, valamint a betegeknél történt ezen időszak alatt legalább egy 24 Holter vizsgálat is. Pitvarfibrilláció rekurrenciának azt tekintettük, ha a betegnél a három hónap úgynevezett „blinking” periódust követően legalább egy alkalommal fellépett egy 30 másodpercet meghaladó idejű pitvarfibrillációs vagy pitvari tachycardiás epizód. Ebbe a definícióba nem került bele a típusos, isthmus-dependens flutter megjelenése.

A kutatás második szakaszában a statisztikai analízis az SPSS szoftvercsomaggal (IBM, NY, USA) történt. A folytonosan változó értékek normalitásának vizsgálatát a Shapiro-Wilk teszt segítségével végeztük. A csoporthomogenitást F-teszt (Levene-teszt) használatával vizsgáltuk. A normál eloszlású folyamatos változókat Student t-próbával hasonlítottuk össze, amíg a nem Gauss szerinti eloszlású adatokat a Mann-Whitney teszttel vizsgáltuk. Minden esetben kettős (two-tailed) vizsgálat történt, szignifikánsnak a $p < 0.05$ értéket vettük. A szövegben szereplő változók mediánok és interkvartilis tartományok, átlagok + standard hiba vagy abszolút számok formájában jelennek meg.

4. Eredmények

4.1

A sorozat mintavételeket követően meghatároztuk a myocardialis biomarkerek szintjeit. A CKMB szintváltozást vizsgálva a varianciaanalízis szerint egyedül PF csoport mutatott szignifikáns változást ($p=0,0210$), azonban többszörös időpontokat összevető alcsoport összehasonlítás esetén nem volt szignifikáns a különbség.

A hsTnT-t tekintve minden csoportban észlelhető volt szignifikáns változás. EFV után a hsTnT szintje 4. órára megemelkedett átlagosan 24 ± 11 ng/l mértékig, azonban a 3 hónapos kontroll vizsgálatra ez az érték normalizálódott ($p=0,0002$ a varianciaanalízisre). AVNRT és PFlu abláció esetén is a troponin emelkedés a 4. órában érte el maximumát, átlagosan 260 ± 218 ng/l, illetve 541 ± 233 ng/l volt. Mindkét csoportban a hsTnT értéke a 3. hónapra szignifikánsan lecsökkent átlag 5 ± 3 ng/l, illetve 12 ± 7 ng/l értékre ($p=0,0016$ ill. $p<0,0001$). PF esetén figyeltük meg a legmagasabb átlag értéket, itt a beavatkozás előtti átlagos 7 ± 4 ng/l szinthez képest a 20. óras csúcskoncentráció átlagosan 799 ± 433 ng/l volt. A három hónapos kontroll vizsgálaton az abláció utáni 4., illetve 20. órához képest markáns csökkenést észleltünk ($p<0,0001$). Azonban a hsTnT átlagos szintje a 3. hónapban így is meghaladta a normál tartományt, 17 ± 18 ng/l volt.

Az egyes esetek hsTnT pozitivitását (melyet a laboratóriumi referenciaértéknek megfelelően >14 ng/l-ként definiáltunk) vizsgálva megállapíthatjuk, hogy még EFV esetében is 4 órával a beavatkozást követően a betegek 80%-nak pozitív az értéke. Ebben a csoportban a troponin pozitivitás az esetek nagy részében gyors normalizálódással járt: a 20. órában már csak 3 betegnek volt pozitív eltérése (30%). Az AVNRT, PFlu és PF csoportokban kivétel nélkül minden betegnek pozitív volt a troponin értéke 4 órával a beavatkozás után. PFlu és PF abláción átesett páciensek esetében minden betegnél perzisztált a pozitív hsTnT szint és még az AVNRT esetében is csak egyetlen esetben csökkent a határérték alá a troponin koncentráció. A hsTnT pozitivitás változását az egyes csoportokban a 9. ábra mutatja be.

Abláció EFV esetében nem történt, AVNRT miatt a lassú pálya eliminálása esetén átlagosan csak 2 ± 1 percig alkalmaztunk RF energiát. PFlu és PF csoportokban átlagosan 19 ± 14 , illetve 17 ± 12 perces ablációs idővel sikerült elérni a beavatkozás végpontját. Megvizsgáltuk, hogy összefügg-e az ablációs idő mértéke a hsTnT szint változásával

A korrelációs analízis alapján elmondható, hogy az ablációs idő pozitívan korrelált a hsTnT közvetlen beavatkozás utáni ($r=0,2958$, $p=0,0469$), 4 órás ($r=0,5447$, $p<0,0001$) és 20. órás értékével ($r=0,5750$, $p<0,0001$).

4.2

A kutatásaim második fázisában a teljes ZF az esetek 94%-ban sikeresen megtörtént. Egy esetben át kellett térnünk a fluoroszkópia alkalmazására, mivel az ICE katéternek a combvénán keresztül a jobb pitvarba történő felvezetése nehézségekbe ütközött. Az akut procedurális sikerarány (PVI) 100% volt mindkét alcsoportban. A fluoroszkópia ideje szignifikánsan rövidebb volt a ZF csoportban, míg a teljes beavatkozás időkbén nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (2. táblázat). Ebben a fázisban sem a ZF, sem az FL csoportban nem fordult elő jelentősebb szövődmény, a ZF csoportban egy esetben kisebb hematóma volt megfigyelhető.

A kiterjesztett fázisban 71 konszekutív, PV izolációra előjegyzett beteget vontunk be, köztük 42 beteget, akiknél primer PVI történt, és 29 beteget, akiknél redo beavatkozás történt.

A procedura idő ebben a második fázisban szignifikánsan hosszabb volt (90 ($75-105$) vs $77,5$ ($73-85$) perc, $p=0,014$). Nem volt különbség a demográfiai paraméterek között a de novo PVI (első PVI) és a redo (Redo PVI) ablációs csoportok között, de a bal pitvari mérete szignifikánsan nagyobb volt a redo PVI csoportban. A vizsgálat ezen fázisában nem mértük az egyes lépések elvégzéséhez szükséges időtartamokat, tekintettel arra, hogy a beavatkozást végző személyek gyakorlottsága jelentős szórást mutatott. Mivel a cél az volt ebben a szakaszban, hogy igazoljuk, hogy az általunk alkalmazott módszer eredményesen alkalmazható kezdő elektrofiziológus számára is.

A kiterjesztett fázisban az esetek 97%-ban teljes zero fluoroszkópiát sikerült elérni. Két esetet kellett konvertálni fluoroszkópia használatára; egy alkalommal a femoro-iliacalis vénás rendszer kanyargós lefutása miatt fluoroszkópiára volt szükség az ICE katéter jobb pitvarba történő felvezetéséhez, de a transzseptális punkció fluoroszkópia nélkül történt. Egy másik esetben a szeptum nem volt megfelelően látható, és átvilágításra volt szükség a transzseptális punkció elvégzéséhez. Az akut beavatkozás sikeraránya (PVI) 100% volt.

Akut súlyos szövödményeket 4 esetben (5,6%) észleltünk. Mindezek a redo PVI csoportban fordultak elő, és 2 tamponádból, 1 TIA-ból és 1 a punkció helyén fellépő pseudoaneurizmából álltak. A jobb oldali pulmonális vénák izolálása során egy esetben észleltünk perikardiális tamponádot, amely a felső véna ablációja során alakult ki. Az ICE ebben az esetben is különösen hasznos volt a perikardiális folyadékgyülem korai felismerésében. A procedura során kis perikardiális effúziót észleltünk, de felmértük a tamponád kockázatát, és úgy döntöttünk, hogy folytatjuk az beavatkozást. A növekvő folyadékgyülem és a tamponád klinikai tünetei miatt a koronária őrzőben perikardiocentézist kellett végezni és a perikardiumot drenálni kellett. A perikardiális kanült a beavatkozást követő reggelen eltávolítottuk, a beteget másnap hazaengedtük. Egy további tamponádot észleltünk a transzseptális sheath-ek a bal pitvarból történő eltávolítását követően. Ezt a beteget szintén perikardiocentézissel kezeltük, műtéti beavatkozást ez a szövödmény sem igényelt. Egy esetben átmeneti neurológiai tünetek megjelenését észleltünk a beavatkozás elvégzését követően, de ezek a neurológiai tünetek másnapra maradványtünet nélkül megszűntek. Egy esetben az artéria femoralis pszeudoaneurizmáját észleltük, melyet trombin injekcióval sikeresen kezeltünk a beavatkozás után. Egy betegnél kisebb hematóma alakult ki az ágyéki punkciós nyílás környezetében, amely nem igényelt transzfúziót vagy műtétet.

Nem figyeltünk meg eljárással összefüggő haláleseteket, cerebrovaszkuláris eseményeket, atrio-oesophagealis fistulát, phrenicus idegbénulást, tüdővéna elzáródást vagy szűkületet, illetve a katéteres abláció egyéb késői szövödményeit az egyéves követési időszak alatt. 90 esetben (87%) álltak rendelkezésre teljes adatok a pitvarfibrilláció kiújulásáról, beleértve a sorozatos Holter felvételeket

is. Nem volt szignifikáns különbség az FL és ZF PVI (beleértve mind a bevezető, mind a kiterjesztett fázis betegeit) alcsoportok sikerességi aránya között 1 év elteltével (ZF PVI: 76,0% vs FL PVI: 76,9%, $p=0,844$, 18. ábra). A ZF redo PVI csoport 1 éves sikerességi aránya 44,4% volt.

5. Konklúziók

5.1

A vizsgálataim első részében a korábban közölt irodalmi adatoknál részletesebben és hosszabb távon vizsgáltam a szívizom specifikus nekroenzimek (hsTnT és CKMB) szintváltozásnak kinetikáját a különböző szupraventrikuláris ritmuszavarok miatt végzett katéter ablációs beavatkozások típusának figyelembevételével. Kimutattuk, hogy míg hsTnT meghatározása jól reflektálja a beavatkozások hatására létrejövő szívizomkárosodást, addig a CKMB meghatározása erre nem alkalmas. Mind EFV, mind RF abláció hatására a hsTnT szintje szignifikánsan megváltozik. Vizsgálatunk eredményei alapján elmondható, hogy még az ablációval nem járó invazív EFV után is a betegek 80%-ban pozitív a biomarkerek szintje. Szupraventrikuláris ritmuszavarok ablációján átesett betegek mindegyikénél pozitív troponin értéket mértünk, a beavatkozás típusától függetlenül. A pozitív hsTnT szint PFlu és PF ablációt követően minden betegben, AVNRT esetében a betegek 92%-ban perzisztált 20 órával a beavatkozást követően. A hsTnT kiáramlás mértéke függ a beavatkozás típusától, a vizsgált alcsoportokban PF abláció után a legnagyobb mértékű. Adataink alapján a hsTnT szintje pozitívan korrelál az RF abláció idejével.

Ebben a vizsgálatban megerősítettük a korábbi megfigyeléseket, miszerint a CKMB nem alkalmas az ablációt követő szívizom nekrosis megfigyelésére, szemben a hsTnT-vel, amely RF ablációt követően is jól jelzi a szívizom degradációjának mértékét. Meghatározásának további előnye a CKMB-vel szemben a magasabb szenzitivitás és specificitás.

Jelen vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a hsTnT koncentrációja minden egyes beavatkozás után megemelkedett, továbbá a referenciaértéket meghaladó pozitív (14 ng/l feletti) érték a 20. órában még szinte minden, abláción átesett betegnél perzisztált. Ezzel szemben a kontroll-EFV-csoportban a 20. órában csak a betegek egyharmadában mértünk magas hsTnT-értéket. A 3. hónapos kontroll vérvételen az EFV-csoportban egyedül egy, AVNRT esetén azonban egy betegnek sem volt 14 ng/l feletti hsTnT-koncentrációja, míg a pitvari flutter és a PF ablációs csoportban sorrendben négy, illetve öt egyénnek is pozitív hsTnT-szintet mértünk.

Mivel a korábban leírtak alapján az átlagos és a csúcs- hsTnT-koncentrációk is magasabb értéket mutattak PF és PFlu esetén, megvizsgáltuk, hogy összefügg-e a hsTnT értéke az ablációs idő hosszával, mely feltételezhetően reflektálja az ablációs léziók kiterjedését. A korrelációs analízis során szignifikáns pozitív összefüggést találtunk a hsTnT-szintek és az ablációs idő között a beavatkozás után, illetve 4 és 20 órát követően. A viszonylag alacsony számú, ellentmondó szakirodalmi adatokat kiegészítve eredményeinkkel igazoltuk, hogy RF abláció során szignifikánsan jelentősebb nekroenzim emelkedés észlelhető az elektrofiziológiai vizsgálaton átesett kontrollcsoporthoz képest, és a kiáramlás mértéke összefügg az abláció kiterjedtségével.

Vizsgálatunk legfőbb mindennapi klinikai jelentősége az a megfigyelés, melynek alapján elmondható, hogy ha RF ablációt követően hsTnT-szintet határozunk meg, akkor ez még a legkisebb mértékű abláció esetén is laboratóriumi pozitivitáshoz vezet, sőt az abláció nélküli EFV-esetek 80%-ban is hasonló a helyzet. Ez jelentős differenciáldiagnosztikai problémát vethet fel, melyet tovább árnyal az a tény, hogy az abláción átesett betegek nagy része mellkasi diszkomfortról számol be az ablációt követően, mely a beavatkozás velejárója. Ezen felül nem ritka, hogy a ritmuszavarok katéteres kezelését és a ritmus normalizálódását követően másodlagos ST-szakasz eltérések rögzíthetők a felszíni EKG-n (ennek gyakori oka a T-hullám-memória jelensége). A jelenség főként olyan esetben figyelhető meg, ahol az ablációt megelőzően tartósan eltérő volt a kamrai depolarizáció és repolarizáció iránya az ablációt követően visszatérő normális ingerületvezetéshez képest. Ennek a jelenségnek a leggyakoribb példája pre-excitáció fennállása vagyis WPW

szindróma esetén látható. Prospektív, obszervációs vizsgálatunkban szívizom-specifikus nekroenzimek (hsTnT és CKMB) EFV, illetve AVNRT, PFlu és PF katéteres ablációja során történt középtávú változásait hasonlítottuk össze. A hsTnT-koncentráció szignifikánsan változott EFV- és RF abláció után, a CKMB a jelenség leírására nem volt alkalmas. A hsTnT-kiáramlás mértékét meghatározta a beavatkozás típusa, és az átlagos hsTnT-szint pozitív korrelációt mutatott az abláció idejével. A legmagasabb hsTnT-átlagkoncentráció PF-abláció után volt tapasztalható, mely 3 hónappal az ablációt követően is pozitív maradt a betegek felében. A fentiekben leírt megfigyelések jelentősen hozzájárulhatnak a RF abláció utáni hsTnT-szint megfelelő értelmezéséhez.

Első, prospektív vizsgálatunkban EFV, illetve AVNRT, PFlu és PF katéteres ablációja során történt specifikus nekroenzimek, hsTnT és CKMB hosszú távú változásait hasonlítottuk össze. Míg a CKMB szint nem, a hsTnT koncentráció szignifikánsan változott EFV és RF abláció után. Az átlagos hsTnT szint pozitív korrelációt mutatott az ablációs idővel. A legmagasabb hsTnT átlagkoncentráció PF abláció után volt tapasztalható, mely 3 hónappal az ablációt követően is pozitív maradt a betegek felében. A fentiekben leírt megfigyelések figyelembevétele elengedhetetlen az RF abláció utáni hsTnT szint megfelelő értelmezéséhez.

5.2

Második vizsgálatunkban leírtunk egy egyszerűsített, ICE-vezérelt PF ablációs technikát, amelynek célja volt zéró fluoroszkópia használata az eljárások során. A vizsgálat első szakasza a „bevezető” szakasz volt, amelyben korlátozott számú beteg vett részt, és ahol közvetlen összehasonlítást végeztünk a hagyományos fluoroszkópia által vezérelt procedura kontrollcsoportjával. Ezt követte a „kiterjesztett” szakasz, ahol az új munkafolyamatot a többi operátor alkalmazta tervezett PVI esetén, beleértve a reablációkat is. Eredményeink szerint az egyes fázisok eseteinek 94%-ban, illetve 97%-ban teljes zéró-fluoroszkópia volt elérhető. Az eljárással összefüggő súlyos szövődmények növekedését nem figyeltük meg. Az új technika nem hosszabbította meg szignifikánsan az eljárási időt, és nem befolyásolta az ablációk rövid és hosszabb távú hatékonyságát. Így ezzel a

módszerrel bizonyítottuk a megvalósíthatóságot, a biztonságosságot és a hatékonyságot.

Bár a jobb pitvari eljárások teljes zéró fluoroszkópiájának jelentett aránya elérheti a 100%-ot is, bizonyos esetekben át kell térni a fluoroszkópia használatára. A teljes zéró fluoroszkópia aránya 70-95% között változik a különböző SVT csoportokban, azonban a sugárdózis jelentős csökkenése azokban az esetekben is megfigyelhető, ahol a zero-fluoroszkópiát csak megkísérelték (azaz minimális fluoroszkópiás esetek). A teljes zero fluoroszkópiás eljárások fő korlátozó tényezője bal pitvari aritmiák esetén a transzseptális punkció biztonságos végrehajthatósága a hozzáférés érdekében – ami a PF-re is vonatkozik.

Ennek a korlátnak a leküzdése érdekében optimalizáltuk az ICE-vezérelt transzseptális punkciót A TEE használata az ICE ellenében első pillantásra költséghatékonynak tűnhet, figyelembe véve a közvetlen költségeket, de mivel általános érzéstelenítést és többlet személyzet szükséges a szonda levezetéséhez, a kapcsolódó közvetett költségek minden bizonnyal alábecsülhetők. A mi módszerünkkel a transzseptális punkció az esetek több, mint 95%-ban kivitelezhető volt, potenciálisan kevesebb időt fordítottunk az eljárás ezen részére. Ezen túlmenően a transzseptális sheath-be történő katéterek bevezetése és cseréje jelentősen növelheti a thrombembóliás szövődmények kockázatát a beavatkozás során. A mi betegeink esetében ilyen szövődményt nem figyeltünk meg.

A vizsgálat egyetlen centrumra korlátozódó, nem randomizált, prospektív vizsgálat, amelyben korlátozott számú beteg vett részt. Ennek megfelelően a „de novo” ablációs csoportokban előforduló szövődmények alacsony száma miatt az eredményeket javasolt fenntartásokkal értelmezni. Mivel a betegek száma viszonylag alacsony volt, ez korlátozza a biztonsággal kapcsolatos következtetések értelmezését. A PVI összesített 1 éves sikerességi aránya alacsonyabbnak tűnhet, mint néhány nemrégiben publikált tanulmányban, azonban néhány technológia (beleértve az ablációs index vezérelt technika) a vizsgálat elvégzésének az időtartama alatt nem állt rendelkezésre még laboratóriumunkban.

Annak ellenére, hogy az elnyelt dózis fontos paraméter, ebben a vizsgálatban nem gyűjtöttük be, és csak a fluoroszkópiás időket közöltük. A fluoroszkópiás idők sokkal jobban korrelálnak az

alkalmazott technikával, mint a sugárdózissal, amelyet a páciens test paraméterei befolyásolnak. További, nagyobb léptékű vizsgálatokra van szükség kezdeti megfigyeléseink megerősítéséhez.

6. A jelentkező témával kapcsolatos publikációi:

T. Tahin, A. Riba, B. Nemeth, F. Arvai, G. Lupkovics, G. Szeplaki, and L. Geller, “Implementation of a zero fluoroscopic workflow using a simplified intracardiac echocardiography guided method for catheter ablation of atrial fibrillation, including repeat procedures,” *BMC CARDIOVASCULAR DISORDERS*, vol. 21, no. 1, 2021.

T. Tahin, S. Herczeg, L. Gellér, A. Boros, O. Kovács, N. Szegedi, É. Fórizs, S. Szilágyi, I. Osztheimer, B. Merkely, and G. Széplaki, “A myocardialis necrosis mértékének vizsgálata eltérő supraventricularis szívritmuszavarok rádiófrekvenciás katéterablációs kezelését követően,” *ORVOSI HETILAP*, vol. 160, no. 14, pp. 540–548, 2019.

A jelentkező összes publikációinak összesített impact factor:

Σ IF: 59,749