

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**Cerebrális mikroembolizáció vizsgálata multipoláris
körkörös rádiófrekvenciás katéterrel végzett pulmonális
véna izoláció során**

Dr. Nagy-Baló Edina

Témavezető: Dr. Csanádi Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2014

Cerebrális mikroembolizáció vizsgálata multipoláris körkörös rádiófrekvenciás katéterrel végzett pulmonális véna izoláció során

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében

a Klinikai Orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Nagy-Baló Edina okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskolája

(Kardiovaszkuláris megbetegedések programja) keretében

Témavezető: Dr. Csanádi Zoltán, Phd

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla György, akadémikus

tagok: Prof. Dr. Tóth Kálmán, MTA doktora

Dr. Széplaki Gábor, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2014.04.24. 11:00

DE ÁOK Gyermekgyógyászati Intézet könyvtára

Az értekezés bírálói: Dr. Duray Gábor, PhD

Dr. Oláh László, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla György, akadémikus

tagok: Prof. Dr. Tóth Kálmán, MTA doktora

Dr. Duray Gábor, PhD

Dr. Oláh László, PhD

Dr. Széplaki Gábor, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2014.04.24. 13:00

DE ÁOK Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme

1. Bevezetés

A leggyakoribb tartós humán ritmuszavart, a pitvarfibrillációt (PF) mind gyakorisága mind a társuló morbiditás miatt korunk egyik kardiovaszkuláris járványaként tartjuk számon. Az előrejelzések szerint a gazdaságilag fejlett társadalmakban részben az életkor emelkedése, részben a betegség incidenciájának növekedése folytán emelkedő prevalencia okán az elkövetkező 20-30 évben a jelenleginél is jelentősebb terhet jelent majd az egészségügyi ellátó rendszerekre. Ilyen betegvolumen esetén a reális kezelési lehetőség elsősorban a gyógyszeres terápia. Ennek régóta elfogadott hármass feladat rendszere a PF-hoz társuló tromboembóliás kockázat csökkentése, a kamrafrekvencia csökkentése és a sinus ritmus visszaállítása, megtartása. Az első két terápiás cél eléréséhez szükséges gyógyszerek rendelkezésünkre állnak, az új antikoagulánsok megjelenésével a tromboembólia profilaxis kényelmessé is válik és a betegek széles körére terjedhet ki. A sinus ritmus megtartását illetően azonban a farmakoterápia már messze nem ilyen hatékonyságú: a sinus ritmus 1 éves megtartásának eredményei még úgy sem érik el az 50%-ot, hogy a gyógyszeres vizsgálatokban az utánkövetés általában tünetvezérelt volt, híján bármilyen klinikailag “néma” PF detektálására irányuló aritmia monitorozási stratégiának.

Az alacsony hatékonyság mellett az antiaritmikumok jelentős mellékhatás profilja és bizonyos esetekben az ugyancsak nem elhanyagolható proaritmias rizikó tovább szűkíti a sinus ritmus megtartásának gyógyszeres lehetőségeit. Mindezek az elmúlt 20 évben arra ösztönözték a szívritmuszavarok transzkatóleres kezelésével foglalkozó szívelektrofiziológusokat, hogy a PF “gyógyítására”, a sinus ritmus hosszútávú megtartására alkalmas módszert dolgozzanak ki. A pulmonális vénák izolációjának (PVI) kezdetben kizárólagos eszközei a rádiófrekvenciás energia és a fokális ablációs katéterek voltak. Hamarosan népszerűvé váltak olyan 3-dimenziós navigációs és térképező rendszerek, amelyek lehetővé tették a bal pitvar és a beömlő vénák anatómiai rekonstrukcióját, a katéter végelektrodájának valós idejű megjelenítésével és az ablációs pontok megjelölésével. A bonyolultabb eljárások mellett megjelentek az egyszerűsített ablációs technikák is. Ezeket az újabb eljárásokat “single shot” technikáknak is nevezzük, utalva arra a koncepcióra, hogy az ablációs eszközt egyszer kell jól pozicionálni a véna szájadékban, ezt követően már csak minimális manipulációra van szükség az ablációk között, ami jellemzően a szájadék egészét, vagy nagyobb részét érinti egyetlen alkalmazás alatt. Ezek a módszerek részben ballon-alapúak, és a rádiófrekvenciás (RF) áramtól eltérő energiát használnak. A legkiterjedtebben közülük jelenleg a Cryoballon katétert használják. Ebben az esetben az egyszerűsített

használat mellett az a megfontolás is szerepet játszik, hogy a fagyasztással történő szövetroncsolás sokkal inkább “szövet barát” lézió mint a RF-s “égetés”: kisebb a trombus képződés, a szöveti ruptura és ez által a súlyos szövődmények rizikója. Egy másik egyszerűsített, single-shot módszer a fázisosan alkalmazott RF áram (phased RF) ami a Pulmonális Véna Ablációs Catheter (PVAC) körkörös elhelyezett elektródáin leadva akár egyszeri alkalmazás során teljes, vagy közel teljes izolációt eredményezhet.

1.1. Stroke/TIA kockázat a PF transzkatóteres kezelése során

A pitvarfibrilláció transzkatóteres kezelése egy komplex ablációs eljárás, melynek során a bal pitvar igen nagy területének endotheliuma sérül az energia leadás következményeként. Mindemellett a beavatkozást olyan betegeken végezzük, akiknél a tromboembóliás szövődmény szívritmuszavarukból eredően egyébként is magasabb az egészségesekhez képest. Mindezek alapján nem meglepő, hogy a PF kezelésére alkalmazott transzkatóteres technikák egyik legrettegettebb szövődménye a stroke.

Az első, világméretű felmérés, mely a PF transzkatóteres kezelése során kialakuló szövődmények incidenciáját vizsgálta 2005-ben jelent meg: adatai szerint a stroke incidenciája 0,28%, a TIA-é pedig 0,66%. A későbbi évek vizsgálatai hasonló adatokat mutattak be, annak ellenére, hogy ezekbe a vizsgálatokba több beteg került kitágult bal pitvarral és perzisztáló pitvarfibrillációval: 0,23% stroke, 0,71% TIA incidencia.

Egy 6936 betegre alapuló metaanalízis 2006-ban a stroke illetve TIA incidenciáját 0,3 illetve 0,2%-nak írta le. Mindazonáltal olyan, egy centrumból megjelenő közlések is születtek ahol ezek előfordulása elérte az 5%-t, vagy adott esetben 0% volt.

Míg általában a transzkatóteres beavatkozások globális szövődményaránya a tanulási görbével párhuzamosan csökken, a stroke illetve TIA előfordulása egy nagy betegforgalmú centrumban nem mutatott ilyen csökkenést: 10 éves periódus alatt ebben a centrumban a globális szövődményarány 11,1%-ról 1,6%-ra csökkent, ugyanakkor a stroke és TIA incidenciája változatlan maradt ebben a periódusban.

A beavatkozáshoz köthető tromboembóliás szövődmények típusosan a procedúrát követő 24 órán belül jelentkeznek, illetve ugyancsak kritikus ebből a szempontból a beavatkozást követő első két hét. A beavatkozással összefüggő halálozás jelentékeny hányadáért felelős a stroke: egy 162 centrumot felölelő nemzetközi vizsgálat adatai alapján 32 569 abláción átesett betegből 32 halálos szövődmény alakult ki, melyekből 5 (16%)

hátterében periprocedúrális stroke állt. Másfelől, azoknál a betegeknél, akik túléltek a beavatkozáshoz köthető stroke eseményt, a kimenetel kedvező: egyik vizsgálat 26 PF abláció kapcsán stroke-t kapott beteg 38 hónapos utánkövetési adatait közölte, és a legtöbb betegben teljes funkcionális és kognitív restitúciót észleltek.

1.2. Kutatásaink irodalmi háttéré

A fentiek alapján látható, hogy a neurológiai tünetekkel járó manifeszt stroke a PF transzkatóteres kezelésének ritka, de rettegett szövődménye. Sokkal gyakrabban fordulnak elő azonban a klinikai tüneteket nem okozó, úgynevezett néma agyinfarktusok, melyek a PVI-t követő 48 órában diffúziós mágneses rezonancia (MR) vizsgálattal kimutathatóak. Az incidencia változik az alkalmazott katóteres technika függvényében. MR vizsgálatok alapján a legbiztonságosabb technikának a Cryoballon tűnik (a néma agyi léziók incidenciája 6%), míg a legkevésbé biztonságos technika ebből a szempontból a PVAC, melynek alkalmazásakor a betegek 37%-ban jelenhetnek meg néma cerebrális infarktusok.

A néma agyi léziók kimutatására használt diffúziós MR vizsgálat kifejezett hátránya, hogy csak a beavatkozást követően képes az eltérés kimutatására. Biztonsági megfontolásokból ugyanakkor szükség lenne egy olyan módszerre, mellyel még a beavatkozás ideje alatt megítélhető a tromboembóliás rizikó. Két vizsgálómódszer alkalmas erre: az intracardiális echocardiographia (ICE) illetve a cerebrális mikroembólus szignálokat (MES) detektáló transcranialis Doppler (TCD).

Ez idáig három olyan vizsgálat született, amelyikben TCD-t használtak a cerebrális mikroembólusok monitorozására PVI során. Az elsők, akik TCD monitorozást használtak PVI során Kilicaslan és munkatársai voltak. Ők kimutatták, hogy minden irrigált rádiófrekvenciás katóterrel végzett PVI során keletkeznek mikroembólusok, ráadásul sokkal nagyobb számban, mint amit általában egy szívűtét kapcsán regisztrálnak. Ezen túlmenően azt is igazolták, hogy a regisztrált MES szám összefügg a beavatkozáshoz köthető stroke eseményekkel. Ez a munkacsoport a TCD mellett ICE katóter segítségével egy szemikvantitatív skálán értékelt a bal pitvarban keletkező buborékok mennyiségét, mely korrelált a TCD-vel regisztrált MES számmal. Egy másik vizsgálatban egy holland munkacsoport három ablációs technikát hasonlított össze a TCD-vel intraprocedúrálisan regisztrált MES szám szempontjából: a fokális RF katótert, az irrigált RF katótert illetve a

Cryoballont. A vizsgálat eredményei megerősítették a korábbi MR adatokat: a mikroembólus képződés mértéke függ az alkalmazott katéteres technikától; a három katéteres eljárás közül a legkevesebb MES-t a Cryoballon használatakor detektálták.

Tekintettel arra, hogy igen kevés vizsgálat eredménye áll rendelkezésre a PVI izoláció kapcsán detektálható cerebrális mikroembólusokról, számos kérdés nyitott a témában. Nincs adatunk arról, hogy milyen összetételű mikroembólusok keletkeznek PVI során, annak ellenére, hogy a multifrekvenciás TCD készülékek már képesek különbséget tenni a gáz illetve a szolid mikroembólus között. Azt sem tudjuk továbbá, hogy a beavatkozás melyik szakasza az, amelyik fokozott mikroembólus képződéssel jár. Milyen mértékű mikroembólus képződés detektálható TCD-vel az MR vizsgálatok alapján legmagasabb néma agyinfarktus incidenciával járó PVAC használatakor? Befolyásolja-e az intraprocedurális antikoaguláció mértéke a mikroembólus képződést? Melyek azok a biofizikai ablációs paraméterek, melyek a mikroembólus képződésért felelnek?

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Az MR vizsgálatok alapján legbiztonságosabbnak tűnő Cryoballon illetve a legkevésbé biztonságosnak tűnő PVAC technika összehasonlítása a TCD-vel mért cerebrális MES-k szempontjából.
2. A beavatkozás különböző szakaszai során keletkező cerebrális mikroembolizáció vizsgálata.
3. A gáz illetve szolid embólusok arányának meghatározása mind Cryoballon, mind pedig PVAC alkalmazásakor.
4. Annak vizsgálata, hogy különböző intraprocedurális antikoagulációs stratégiák hogyan befolyásolják a MES számot.
5. Annak vizsgálata, hogy van-e kapcsolat az ICE-n látott bal pitvari buborékképződés mértéke illetve a TCD-vel detektálható MES szám között Cryoballon és PVAC használatakor.
6. A PVAC fokozott trombogénitásáért felelős ablációs paraméterek meghatározása.

3. MÓDSZEREK

A vizsgálatokat helyi etikai engedély birtokában folytattuk le. A betegek a vizsgálatba történő beválasztáshoz tájékozott beleegyezésüket adták.

3.1. Betegbeválasztás, előkészítés, katéterabláció:

3.1.1. Cerebrális mikroembólusok vizsgálata két, egyszerűsített ablációs technika alkalmazásakor:

A vizsgálatba korábban legalább egy antiaritmias szerre refrakter paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrilláló betegeket válogattunk be. Kizárási kritériumok voltak: a hosszú ideig perzisztáló pitvarfibrilláció, hyper- és hypothyreosis, valvuláris pitvarfibrilláció, NYHA II.vagy III. funkcionális stádiumú szívelégtelenség, 40%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakció (BKEF%), 50 mm-t meghaladó bal pitvari haránt átmérő, bal pitvari trombus, dokumentált arteria carotis stenosis, anamnézisben stroke vagy TIA, korábbi szívműtét, instabil angina, vagy három hónapon belül lezajlott myocardialis infarctus, súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség, ismert vérzéses betegség, orális antikoaguláns terápia ellenjavallata, terhesség.

A beválogatást követően három ablációs csoportba randomizáltuk a betegeket: Cryoballon abláció, melynek során az intraoperatív aktivált alvadási idő (ACT) célértéke az ajánlásoknak megfelelően minimum 250 secundum volt (CRYO csoport), PVAC-kel végzett abláció szintén a konvencionális antikoagulálási stratégia mellett (PVAC csoport), illetve PVAC alkalmazása egy erőteljesebb antikoagulálási stratégiával, ahol az intraprocedurális ACT célértéke 320 secundum fölött volt (PVAC magas ACT csoport).

Azon betegek esetében, akik korábban orális antikoaguláns terápiában részesültek, a gyógyszert a beavatkozás előtt is folytattuk, és az ablációt terápiás INR érték mellett végeztük el (INR:2-3). Azoknál viszont, akik korábban nem szedtek K vitamin antagonistát, LMWH kezelést kezdtünk a testtömegnek megfelelő dózisban, napi kétszeri adagolással. Az utolsó LMWH dózist 12 órával a beavatkozás előtt kapták meg a betegek. Minden esetben transoesophagealis ultrahang vizsgálatot végeztünk a beavatkozást megelőző 24 órában az intracardialis trombus kizárására.

A katéteres beavatkozásra vena femoralis behatolásból került sor. A bal pitvarba vezetett transeptalis sheath folyamatos mosását heparinos fiziológiás sóoldattal végeztük konstansan alacsony csepszámmal (30ml/h), hogy minél inkább minimalizáljuk az ICE katéteren megjelenő buborékképződést. A transeptalis sheathen keresztül vezettük a bal pitvarba a Cryoballont vagy a PVAC-t. Közvetlenül a transeptalis punctio után intravénás heparin bólust adtunk 150 IU/kg dózisban, majd folyamatos heparin infúziót indítottunk a cél ACT érték eléréseért (250 illetve 320 secundum). Az első abláció előtt minden esetben leellenőriztük az ACT értéket, majd ezt később 20 percenként kontrolláltuk. Amennyiben a kontroll ACT a kívánt érték alá süllyedt, szükség szerint 2000-5000 IU Heparin bólust adtunk a célérték eléréséig.

A Cryoballonnal végzett ablációk során mindig a 28 mm-s ballonméretet használtuk. A ballon optimális pozícióját PV angiográfiával ítéltük meg. Vénánként legalább 2, egyenként 5 perces energiaközlést végeztünk. Az izoláció sikerességét az Achive katéteren látható PV potenciálok eltűnése függvényében ítéltük meg.

PVAC abláció során a sheathen keresztül beadott kontrasztanyaggal végzett PV angographia alapján ellenőriztük a megfelelő katéter pozíciót. A PVAC-t a GENius™ 14.3 rádiófrekvenciás generátorhoz csatlakoztattuk. A rendszer különlegessége, hogy különböző bipoláris:unipoláris arányban képes az áram leadására, továbbá hogy, a PVAC öt elektródapárja közül kiválasztható, hogy melyek legyenek aktívak az energiaközlés alatt. A PVAC segítségével végzett abláció során a cél hőmérséklet 60 °C, ez minden póluson külön mérhető. Az energiaközléseket mindig 4:1 bipoláris:unipoláris arányban kezdtük, majd ha a lokális elektrogramok amplitúdója nem csökkent kellő mértékben többszöri energiaközlés után sem, akkor a bipoláris:unipoláris arányt 2:1 illetve 1:1-re változtattuk. Vénánként szükség szerint, 3-4 energiaközlés történt, egyenként 60 másodpercig. Minden vénában az első energiaközlések alatt rendszerint minden pólus aktív volt. Később, általában már több energiaközlés után, az elektrogramok alapján szelektíven abláltunk bizonyos pólusokon. Hogy elkerüljük a rossz szöveti kontaktus okozta ineffektív energiaközlést, és trombusképződést, mindig lekapcsoltuk azokat az elektródákat, melyeken a hőmérséklet nem érte el az 50 °C-t. Ugyanakkor, ha egy elektródán a célhőmérsékletet nagyon alacsony teljesítmény mellett értük el (1-2W), azt a PV-be beékelte katéter pozíciónak és ennek köszönhetően egy túlzottan erős kontaktus jelének tekintettük, ezért ezt az elektródát szintén lekapcsoltuk. Az abláció végpontja PVAC használatakor az entrance blokkal validált sikeres PV izoláció.

A beavatkozások során manuálisan rögzítettük az ablációs módot, illetve azt, hogy mely pólusok voltak szimultán aktívak az energiaközlés alatt. Az adatok feldolgozása során megvizsgáltuk, hogy ezek a paraméterek milyen összefüggést mutatnak a MES számmal.

3.1.2. Biofizikai ablációs paraméterek MES számra gyakorolt hatásának vizsgálata PVAC abláció során

A vizsgálatban paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrilláció miatt PVAC-kel végzett PVI-n átesett betegek ablációs adatait dolgoztuk fel. Kizárási kritériumok voltak: a hosszú ideig perzisztáló pitvarfibrilláció, hyper- és hypothyreosis, valvuláris pitvarfibrilláció, NYHA II.vagy III. funkcionális stádiumú szívelégtelenség, 40%-nál alacsonyabb BKEF%, 50 mm-t meghaladó bal pitvari haránt átmérő, bal pitvari trombus, dokumentált arteria carotis stenosis, anamnézisben stroke vagy TIA, korábbi szívműtét, instabil angina, vagy három hónapon belül lezajlott myocardialis infarctus, súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség, ismert vérzéses betegség, orális antikoaguláns terápia ellenjavallata, terhesség.

A beavatkozást minden betegen terápiás INR mellett végeztük (INR:2-3), melyet a beavatkozás reggelén ellenőriztünk. A beavatkozást megelőző 24 órán belül TEE vizsgálattal zártuk ki az intracardialis trombust.

A PVAC használatával végzett beavatkozás technikáját fentebb részleteztük. Ebben a vizsgálatban a GENius 14.4 generátort használtuk. A beavatkozások során a cél ACT érték ebben a betegcsoportban 350 sec feletti volt.

Röviddel a vizsgálat előtt megjelent irodalmi adatok alapján ismeretessé vált, hogy a PVAC 10 elektródája közül a szélen levő E1 és E10 elektródák szimultán használatakor megnő az MR lézió kialakulásának esélye, ha ez a két elektróda közel kerül egymáshoz, és interakció alakul ki közöttük. Ennek jeleként az abláció során hirtelen 110 Ohm alá esik az impedancia. Vizsgálatunk során ezért csak akkor használtuk egyszerre ezt a két elektródát, ha egy megfelelő távolság volt a kettő között. Az E1-E10 közötti távolságot akkor ítéltük biztonságosnak, ha az a szokványos 3mm-s fix elektródák közötti távolságnak legalább a duplája volt több fluoroscopias síkban mérve.

3.2. TCD monitorozás:

A TCD készülékek kiválóan alkalmasak az artefaktumok kiszűrése mellett a valódi cerebrális mikroembólusok detektálására. A szenzitivitás ebben a tekintetben 100%, míg a specificitás 99,3%. Ezen túlmenően a multifrekvenciás Doppler készülék sajátossága, hogy a szimultán használt 2 illetve 2.5 MHz szondák segítségével képes elkülöníteni a gáz és szolid mikroembólusokat 96,7%-s specificitással.

Vizsgálatainkban a TCD monitorozáshoz multifrekvenciás Doppler készüléket használtunk. A transzducert egy speciális fejpánt rögzítette a halántékhoz. Igyekeztünk mindkét oldalon monitorozni az arteria cerebri mediat a transseptalis szúrástól kezdve a bal pitvarban töltött egész idő alatt. Az irányelvekben meghatározott TCD beállításokat használtuk: 45-55mm közötti mélység, 8mm sample volume, 60-10mW közötti erősítés. Ezeket lehetőség szerint nem változtattuk a beavatkozás során.

A MES számokat külön számoltuk a beavatkozás különböző szakaszai során, melyek a következők:

1. Transseptalis punctio: ez a szakasz a fossa ovalis sikeres punctioja utáni 30 másodpercet foglalta magában.
2. PV angiographia: a PV-k vizualizására használt kontrasztanyag beadásának ideje
3. Energiaközlés: ez a szakasz az energiaközlés kezdetétől a befejezés utáni 15. másodpercig tartott.
4. Katétermanipuláció ideje: a beavatkozás egyéb szakaszait foglalta magában, melynek során a fenti manőverek egyike sem zajlott.

Kihasználva a multifrekvenciás TCD előnyeit, meghatároztuk, hogy a beavatkozás során milyen arányban képződnek gáz illetve szolid típusú mikroembólusok.

3.3. ICE monitorozás:

A két single-shot technika összehasonlításának vizsgálatakor a beavatkozás során ICE segítségével monitoroztuk a bal pitvari buborékképződést. Irodalmi adatoknak megfelelően a buborékképződés mértékét egy szemikvantitatív skálán fejeztük ki. KEVÉSnek tartottuk a buborékképződést, ha azok kis számban, izoláltan fordultak elő a bal pitvarban. A

KÖZEPESEN SOK kategóriát akkor használtuk, ha a buborékok nagyobb mennyiségben és folyamatosan jelentek meg, de még nem alkottak konglomerátumot. SOKnak tekintettük azt a folyamatosan, nagy számban képződő buborékmennyiséget, ahol a buborékok sűrűn egymás mellett, egymáshoz tapadva konglomerátumot képeztek.

3.4. Adatgyűjtés a GENius 14.4 generátorból, az adatok feldolgozása

A GENius 14.4. generátorral végzett 48 beavatkozás ablációs paramétereit a generátorból kinyerhető adatok alapján dolgoztuk fel. A kinyert file-ok a következő információkat tartalmazzák az egyes energiaközlésekről: az energiaközlés alatt aktív elektródák, a választott bipoláris:unipoláris arány, illetve az abláció időtartama alatt real-time regisztrált hőmérséklet, és teljesítmény értékek minden bekapcsolt elektródára. Ezek alapján a vizsgálatban használt paraméterek a bipoláris:unipoláris arány, az aktív elektródák száma, az 1-10 elektródák szimultán működése, az összteljesítmény, az átlagos teljesítmény, az átlagos hőmérséklet és a hőmérsékleti túllövés volt. A hőmérsékleti túllövésről 62°C feletti hőmérsékletek esetén beszélünk. Ahhoz, hogy kifejezzük, hogy az energiaközlés során mennyi ideig volt 62°C felett a hőmérséklet, a hőmérsékleti értékekből kirajzolt görbén kiszámoltuk a 62°C felé eső területet. Ezzel kvantifikálható a hőmérsékleti túllövés.

A szöveti kontaktus megítélésére két származtatott paramétert hoztunk létre:

- A légző mozgások által generált kontaktus probléma kifejezésére használtuk a respiráció okozta kontaktus hiba score-t. Kiszámításakor az egyes elektródákon mért hőmérséklet-ingadozások közül azokat vettük figyelembe, amelyek frekvenciája a percenkénti légzésszám tartományban (10-20 között) volt. A hőmérséklet változásainak Fast Fourier Transzformációja útján számított amplitudó spektrumának 10-20/perc közötti tartományán belül regisztrált maximum értékeit határoztuk meg minden egyes elektródára vonatkoztatva, majd ezen értékek átlagát tekintettük az adott energiaközlés alatt a respirációs komponens globálisan jellemző paraméternek.
- A második paraméter, mely jellemzi a katéter és a szövet közötti kontaktus mértékét a templát deviációs score. E paraméter alapját az adta, hogy egy ideális abláció esetén a hőmérséklet az első 20 másodpercben eléri a 60°C -t, mely a fennmaradó 40 másodpercben stabilan megmarad. Ehhez képest, ha valamilyen hőmérsékleti változás áll be, az kontaktus problémára utal. Negatív a templát deviációs score akkor, ha a

célhőmérsékletet lassabban éri el egy adott elektróda, vagy ha az abláció fennmaradó részében 60°C alá süllyed a hőmérséklet. Pozitív a templát deviációs score pedig akkor, ha a valós hőmérsékleti görbe az ideális templát felett van.

Annak kifejezésére, hogy milyen mértékű a kontaktus probléma, a valós hőmérsékleti görbe illetve az ideális hőmérsékleti görbe közötti különbség négyzetes értékét használtuk. Ezt a scoret minden elektródára külön számoltuk ki, majd ezeknek az értékeknek az átlagát vetettük össze az adott energiaközlés alatt regisztrált MES számmal.

3.5. Statisztika

3.5.1. Statisztikai módszerek a két, egyszerűsített ablációs technika során vizsgált cerebrális mikroembólusok adatainak feldolgozásához:

A kimeneteli adatokat a MES-számok egész beavatkozásra, valamint az abláció szakaszai, az 1-es és az 10-es elektródák együttes működtetése és a bipoláris/unipoláris energiahányados szerinti kategóriákra vonatkozó összegzésével származtattuk. A gáznemű és a szilárd szignálok számát összeadtuk. A MES-változók eloszlásának normalitását természetes logaritmus-transzformációval javítottuk. Hierarchikus variancia-komponens lineáris regresszióval elemeztük az abláció típusa és a többi vizsgált tényező (abláció szakasza, 1-es és 10-es elektródák együttes működtetése, bipoláris/unipoláris energiahányados) hatását a MES-számra. Vizsgált tényezőnként egy-egy modellt illesztettünk, melyekben interakciós tényezők szerepeltek az abláció típusa és a többi vizsgált változó között. A modelleket ezen kívül korrigáltuk további változókra, amennyiben azok javították a modell illeszkedését és/vagy zavaró hatás kiküszöbölésében volt szerepük. A fix hatásokat a logaritmikusan transzformált kimenetel becsült változása, annak 95%-os konfidencia-intervalluma, valamint p-érték formájában fejeztük ki. A modellek ellenőrzését a maradékértékek normalitásának ellenőrzésével végeztük. A 0,05 alatti p-értékeket tekintettük a szignifikáns hatás jelének.

A betegek klinikai jellemzőit és a beavatkozást leíró korrigálatlan táblázatok kapcsán a három ablációs csoportot kategorikus változók szempontjából Fisher-féle egzakt próbával hasonlítottuk össze, folytonos változók esetén pedig előbb ellenőriztük a normalitásra

(D'Agostino-próba) és a szórások homogenitására (Levene-féle robusztus próba) vonatkozó feltételeket, és azok fennállása esetén varianciaanalízist, ellenkező esetben Kruskal–Wallis-próbát végeztünk.

A statisztikai elemzésekhez a Stata (Stata Corp. 2009, Statistical Software: Release 11. College Station, Tx, USA: Stata Corp LP) nevű szoftvert használtuk.

3.5.2. Statisztikai módszerek a PVAC ablációk biofizikai paramétereinek MES számra gyakorolt hatásának vizsgálatakor

A gáznemű és a szilárd szignálok számát összeadtuk. Mivel az a. cerebri media mindkét oldali vizsgálata nem minden esetben volt lehetséges, az egy artériára eső átlagos MES-számmal dolgoztunk, amely sikeres kétoldali mérés esetén a két oldal átlagának, ellenkező esetben a mért oldal értékeinek felelt meg. Az eloszlások normalitásának javítására a MES-változókat természetes logaritmus-transzformációval alakítottuk át, az ablációs paramétereket pedig azzal a függvénnyel (a négyzetre emelés, a négyzetgyökvonás illetve a természetes logaritmus közül), amelyik révén a leginkább sikerült megközelíteni a normális eloszlást.

Az ablációs paraméterek és a MES-szám közötti összefüggés korrígálatlan jellemzésére első megközelítésként a Pearson-féle korrelációs együtthatót (r) alkalmaztuk.

Hierarchikus variancia-komponens lineáris regresszióval végeztük az ablációs paraméterek MES-számmal gyakorolt hatásának részletes statisztikai analízisét. A modelleket korrígáltuk az átvitt energia összegére és az átlagos hőmérsékletre. Interakciós változók alkalmazásával mértük fel a hatás heterogenitását a potenciális hatásmódosító tényezők szintjei mentén. A fix hatásokat a logaritmikusan transzformált kimenetel becsült változása, annak 95%-os konfidencia-intervalluma, valamint p-érték formájában fejeztük ki. A modellek ellenőrzését a maradékértékek normalitásának ellenőrzésével végeztük.

Az adatokat kizártuk az elemzésből, ha a művelet során átmeneti detektálási zavarok léptek fel a TCD vizsgálatban. Ezen kívül a légzési kontaktushibák, a templát-deviáció és az aktív elektródák száma hatásának elemzésekor nem vettük figyelembe azokat az adatokat, amelyek 40 mp-en belül megszakított energiaközlési menetekből származtak.

A 0,05 alatti p-értékeket tekintettük a szignifikáns hatás jelének.

4. Eredmények

4.1 Cerebrális mikroembólusok vizsgálata két, egyszerűsített ablációs technika alkalmazásakor

4.1.1. Általános betegadatok

34 beteg 35 procedúrájának adatait dolgoztuk fel. Az alap klinikai paraméterekben (életkor, nemek aránya, pitvarfibrilláció típusa, CHADS2 score, átlagos bal kamrai ejekciós frakció, átlagos bal pitvari haránt átmérő, periprocedúrális INR) nem volt szignifikáns különbség a három ablációs csoport között.

4.1.2. Procedúra adatok

A CRYO csoportban szignifikánsan hosszabb volt mind az össz procedúra idő, mind pedig a sugáridő és az energiaközlések ideje. Az ACT értékekben szintén - az előre meghatározott intraprocedúrális antikoagulációs protokollnak megfelelően - szignifikáns különbség mutatkozott a három csoport között. Szövődmény egyik beavatkozás során sem jelentkezett.

4.1.3. MES számok

Mivel a bilaterális TCD monitorozás nem volt kivitelezhető minden beteg esetében, a MES számokat egy arteria cerebri mediara számoltuk ki. Ennek megfelelően azoknál a betegeknél, akiknél lehetőség volt mindkét arteria cerebri media monitorozására, a két érben mért MES számot átlagoltuk, azokban pedig, akiknél csak egyik arteria cerebri mediában sikerült mérnünk a MES számot, ezt az értéket használtuk. A MES szám a CRYO csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a két PVAC csoporthoz képest ($p=0,0005$). Ugyanakkor a PVAC csoportokon belül az eltérő antikoagulálási stratégia mellett nem különbözött szignifikánsan a MES szám ennél a betegszámánál ($p=0,1419$).

Ha külön vizsgáltuk, hogy a mikroembólusok milyen mértékben képződnek a beavatkozás különböző fázisai során, azt találtuk, hogy Cryoballon ablációkor egyenletes ütemű volt a MES generálódás az egyes ablációs szakaszokban, míg PVAC abláció során a MES-k jelentős része az energiaközlések során keletkezett. Ennek megfelelően az ablációs

szakaszok alatt regisztrált MES számokban csak az energiaközlés alatt mutatkozott szignifikáns különbség a három ablációs csoport között.

A mikroembólusok kevesebb, mint 20%-a volt szolid. Ez az arány mindhárom ablációs csoportban illetve a beavatkozás különböző szakaszaiban egyaránt érvényes volt.

A választott ablációs mód (4:1, 2:1, 1:1) nem befolyásolta szignifikáns mértékben a MES számot ($p > 0,05$). Azonban az 1. és 10. elektródák szimultán működése önálló prediktornak bizonyult a magasabb MES számra a PVAC csoportban ($p = 0,036$).

4.1.4. ICE – TCDkorreláció

A ICE-n látott buborékképződés mértéke mindhárom ablációs csoportban szignifikáns korrelációt mutatott a TCD által regisztrált MES számokkal ($p < 0,001$). A vizsgálat során azt is megfigyeltük, hogy buborékképződést csak akkor láttunk az ICE-n, ha egy bizonyos mértékű MES képződés már beindult, tehát a TCD detekció érzékenyebben jelzi a mikroembolizációt. A ritkán jelentkező mikroembolizációt nem lehetett az ICE segítségével megítélni.

4.1.5. Egyéb megfigyelések

Az ICE-n látható kifejezett buborékképződés általában az energiaközlés kezdete után 5-10 secundummal vált láthatóvá. Az első buborékok megjelenését, 5-10 secundummal később szakaszosan kialakuló buborék konglomerátumok követték. Az energiaközlés befejeztével a buborékképződés fokozatosan csökkent, körülbelül 10-15 másodperc elteltével szűnt meg teljesen. Ez alatt az idő alatt végzett bármilyen katétermanipuláció újabb buborékképződést generált. Nem láttunk viszont eltérést a buborékképződés intenzitásában akkor, ha az energiaközlések alatt lekapcsoltuk a célhőmérsékletet el nem érő elektródákat. Ugyanakkor, ha az energiaközlés alatt a katéter elmozdult, a PV-ba került, hirtelen hőmérsékletnövekedést és szimultán teljesítményesést láttunk (1-2W) egy kiváló szöveti kontaktusnak vagy a vér lecsökkent hűtő hatásának jeleként. Ezzel párhuzamosan kiemelkedően nagyszámú MES képződött, mely miatt ilyenkor azonnal felfüggesztettük az energiaközlést. Cryoballon abláció során szintén észleltünk rövid idő alatt kiugró számú MES képződést akkor, amikor a ballont az energiaközlés végén leeresztettük.

4.2. Biofizikai ablációs paraméterek MES számra gyakorolt hatása PVAC abláció során:

48 beteg összesen 834 PVAC katéterrel végzett energiaközlésének adatait dolgoztuk fel a vizsgálat során. A beavatkozás napján mért INR minden beteg esetében 2 feletti értéken volt. 6 betegben az INR meghaladta a 3-t, de a 4-t nem érte el. Tekintettel arra, hogy a vizsgálat során az egyes energiaközlések alatti paraméterek MES számra gyakorolt hatását akartuk megítélni, nem a teljes beavatkozás alatt számolt MES számot, hanem az egy energiaközlésre számolt MES értéket vettük figyelembe. Mivel a bilaterális TCD monitorozás nem volt kivitelezhető minden beteg esetében, a MES számokat egy arteria cerebi mediara számoltuk ki. Ennek megfelelően azoknál a betegeknél, akiknél lehetőség volt mindkét arteria cerebri media monitorozására, a két érben mért MES számot átlagoltuk, azokban pedig, akiknél csak egyik arteria cerebri mediában sikerült mérnünk a MES számot, ezt az értéket használtuk.

Az energiaközlések alatt szimultán aktív pólusok számának növelésével párhuzamosan szignifikánsan nőtt a MES szám is (nem korrigált $r=0,252$, regressziós $p<0,0001$). Ennek megfelelően a leadott össz-teljesítmény növekedése is nagyobb MES számot eredményezett (nem korrigált $r=0,340$, regressziós $p<0,0001$).

Összesen 285 energiaközlés során volt szimultán bekapcsolva az E1 és E10 elektróda. Ebből csupán 3 esetben jelentkezett 110 Ohm alatti impedancia csökkenés. Ennek ellenére a két elektróda szimultán használata során mért MES szám szignifikánsan több volt, mint mikor ezeket egyszerre nem kapcsoltuk be (átlag MES/beteg: 36,3 SD:51,4 vs. átlag MES/beteg: 23,8 SD:38,3; nem korrigált $r=0,160$, regressziós $p<0,0001$).

Mind az alacsonyabb, 45-55 °C közötti tartományba eső átlaghőmérsékletek, mind pedig a 62°C feletti hőmérsékleti túllövés magas MES számmal társult (nem korrigált $r=0,257$, illetve $0,145$, regressziós $p<0,0001$). Továbbá azon ablációk során láttunk 45-55 °C közötti átlaghőmérsékleteket, ahol gyakori hőmérséklettúllövés (>62 °C) jelentkezett.

A pozitív templát deviációs score értékek nem mutattak összefüggést a MES számmal (nem korrigált $r=0,110$, regressziós $p=0,342$). Azonban minél kifejezettebb volt a negatív templát deviáció, annál magasabb volt a MES szám (nem korrigált $r=0,323$, regressziós $p<0,0001$). Magasabb respiráció okozta kontaktus hiba score értékek szintén magasabb MES számmal társultak (nem korrigált $r=0,165$, regressziós $p=0,0002$). Azon ablációk során ahol a

respiráció okozta kontaktus hiba score magas volt, az átlaghőmérsékletek alacsony tartományban voltak (nem korrigált $r=0,389$, regressziós $p<0,0001$).

Nem találtunk szignifikáns különbséget a MES számban a különböző bipoláris:unipoláris ablációs módok esetén: átlag MES/beteg: 26,7 SD:43,6; 28,2 SD:44,3 és 25,2 SD:28,37 a 4:1, 2:1 illetve 1:1 ablációs módban végzett energiaközlések alatt (nem korrigált $r=0,051$, regressziós $p=0,35$).

5. Megbeszélés

A diffúziós MR-rel detektálható tünetmentes cerebrális léziók klinikai jelentősége egyelőre ismeretlen. Eddigi adatokból arra lehet következtetni, hogy az esetek jelentős részében csupán átmeneti jelenségről van szó, ami néhány hét elteltével már nem mutatható ki, különösen érvényes ez a kis átmérőjű elváltozásokra.

A szubklinikus agyi iszkémia jelenségének felismerését a cerebrális MR vizsgálatok tették lehetővé és azóta is ezt tekintik az arany standardnak a katéter abláció tünetmentes agyi következményeinek vizsgálatára. Ugyanakkor a módszer jelentős korlátja, hogy a léziók már csak a beavatkozás után kerülnek felismerésre, ami az adott beteg számára klinikai előnyt nem biztosít. Az embólusok keletkezésének real-time vizsgálata több lehetséges előnnyel jár. Elsőként Kilicaslan számolt be a MES-k TCD detektálásáról irrigált RF katéterekkel végzett fokális PV antrum izolálás során. Kimutatták, hogy mikroembólusok minden beavatkozás kapcsán keletkeznek, ráadásul meglepően magas számban. Ezen felül sikerült összefüggést igazolniuk a beavatkozás alatti MES számok és a manifeszt stroke szövődmények között. Ebben a vizsgálatban a TCD mellett ICE-val detektálták a bal pitvarban a mikrobuborék képződést, aminek a mértéke szintén összefüggött az összes MES számával. További két közlés jelent meg PF abláció alatt végzett TCD eredményével különböző ablációs technikák mellett. Ezek az MR eredményekkel összhangban igazolták, hogy a mikroembolizáció mértéke összefügg az alkalmazott ablációs technikával.

Saját vizsgálataink nem csak a mikroembólusok számáról, de azok természetéről is adatokkal szolgálnak. Kimutattuk, hogy az ablációs módszertől és az intraoperatív antikoagulációs protokolltól függetlenül a MES-k túlnyomó részben gáz eredetűek, szolid partikulumok kevesebb mint 20%-ban alkotják. Bár egyértelmű bizonyíték nincs, általános vélemény

szerint a gáz embólusok kevésbé veszélyesek. Adataink alapján ugyanakkor egyértelmű, hogy bármely perioperatív antikoaguláns kezelés mellett is a PVAC ablációk során a MES-k mindkét összetevőjét nagyobb számban lehetett detektálni mint Cryoballon beavatkozások alatt. Mindamellett fontos hangsúlyozni, hogy manifeszt tromboembóliás szövődmény egyetlen betegünkön sem alakult ki.

A mikroembolizáció intenzitása és eloszlása a beavatkozások különböző szakaszaiban fontos eltérést mutatott a Cryoballon illetve a PVAC ablációs technikák esetén. A fagyasztásos eljárásnál egyenletes eloszlást találtunk, ami arra utal, hogy maga a katéter manipuláció, a ballon felfújása és leengedése, a kontrasztanyag befecskendezések egyaránt fontosak lehetnek a MES képződés szempontjából. Ezzel szemben PVAC ablációk esetén a mikroembolizáció egyértelműen az energia leadáshoz kötődött, az ablációk kezdetét követően 10-15 másodperc elteltével kezdődött. Míg a különböző bipoláris:unipoláris arány a MES számot nem befolyásolta, addig az E1-E10 PVAC elektródák szimultán bekapcsolása szignifikánsan több mikroembólust eredményezett. A jelenség valószínű oka, hogy az anatómiai viszonyokból adódóan (wedge pozíció) esetenként az elektródák túlságosan közel kerülhetnek egymáshoz, ami a megnövekedett áram sűrűség révén szöveti túlmelegedést eredményez. Elkerülésére az elektródák helyzetének gondos radiológiai ellenőrzése mellett lehetőségként felmerül a szimultán áram leadás elkerülése az első és utolsó elektróda párokon.

Hasonlóan a korábbi, fokális RF abláció kapcsán tett megfigyeléshez a mikroembolizáció mértéke vizsgálatunkban is összefüggött az ICE-val detektált buborék képződés intenzitásával, amit számos centrumban rutinszerűen az energia titrálására, a még biztonságosnak tartott maximális teljesítmény meghatározására használnak. Fontos különbség azonban a fokális RF és a PVAC ablációk között, hogy utóbbinál a leadott Watt értéket az operatőr nem tudja változtatni, azt maga a RF generátor végzi a software vezérlésnek megfelelően. A mikroembolizáció és buborék képződés kapcsolatát nem csak a PVAC ablációk, de a Cryoballon technika esetén is sikerült kimutatnunk, korábban ezzel kapcsolatos adat nem állt rendelkezésre.

Vizsgálatunkban a PVAC ablációkat két különböző intraprocedúrális antikoagulálási protokollal mellett végeztük, ami azonban szignifikánsan nem befolyásolta a MES-k számát ennél a mintaszámnál. A többségében gáz összetevőjű mikroembólusok esetén ez a megfigyelés nem váratlan, de nagyobb mintaszámon történő megerősítése feltétlenül fontos.

A PVAC abláció alatti trombus képződés lehetséges mechanizmusával kapcsolatos teóriák központi eleme a nem megfelelő, vagy változó szöveti kontaktus és az átmeneti szöveti hőmérséklet kiugrás. Mindkét jelenség a PVAC használatára jellemző multipoláris ablációval függ össze. A GENius generátorból magas mintavételi frekvenciával nyert biofizikai paraméterek elemzése és összevetése az egyidejű mikroembólus képződéssel a mechanizmussal kapcsolatos fontos összefüggéseket tárt fel.

Az irodalmi adatok és saját korábbi eredményeink alapján az E1-10 interakció elkerülésére külön gondot fordítottunk a biofizikai paramétereket regisztráló vizsgálatunkban: minden olyan abláció előtt, amikor RF áram leadást szimultán végeztünk az első és utolsó elektródákon, azok helyzetét és egymástól való távolságát átvilágítással ellenőriztük az energiaközlés előtt és időről időre az alatt is. Ennek ellenére szignifikánsan magasabb MES számot regisztráltunk ezekben az esetekben összehasonlítva azokkal az ablációkkal, amelyekben az E1-E10 pólus nem volt egyszerre aktiválva. Ennek egyik általunk lehetségesnek tartott magyarázata, hogy a katéter pozíció abláció alatti változása miatt ezek az elektródák átmenetileg a biztonságosnak tartott távolságnál mégis közelebb kerülhettek egymáshoz. A másik lehetőség, hogy az E1-E10 pólusokon szimultán végzett ablációk során többségében a többi elektróda is aktiv volt, emiatt az együttes energia leadás ezeknél magas volt, ami a MES képződés független prediktorának bizonyult vizsgálataink alapján. Ez utóbbit valószínűsíti, hogy 110 Ohm alatti impedanciát, ami a tényleges E1-E10 interakciót bizonyítaná, az esetek elenyésző részében regisztráltunk.

A fázisos RF ablációkra specifikus jelenség az energia leadás bipoláris:unipoláris komponensének változtatható aránya. Haines állatkísérletek során alacsonyabbnak mérte a keletkező mikroembólusok térfogatát unipoláris ablációk alatt mint bármely arányú bipoláris energiaközlés során. Vizsgálatunkban unipoláris energia közlésre nem került sor, a bipoláris komponens aránya (2:1 vs 4:1) pedig szignifikánsan nem befolyásolta a mikroembólus képződést sem a PVAC Cryoballon összehasonlítás sem a biofizikai paraméterek regisztrálása során.

Az ablációk alatti szöveti kontaktus jelentősége a hatékonyság szempontjából jól ismert. Vizsgálatainkkal első ízben bizonyítottuk, hogy a katéter nem megfelelő vagy nem folyamatos érintkezése fokozza a mikroembólusok képződését is. Nem irrigált végű ablációs katéterek használata során az alacsony hőmérséklet rossz kontaktust jelez, amit a generátor magasabb energia leadással igyekszik kompenzálni. Instabil katéter pozíció, intermittáló kontaktus esetén a kontaktus javulásakor ez a magasabb energia szint hirtelen hőmérséklet emelkedést eredményez akár az optimálisnál magasabb tartományban, ami szöveti

túlmelegedést okoz. Ezt a jelenséget vizsgáltuk az átlagos energia és hőmérsékleti értékek mellett a 62 °C feletti hőmérsékleti integrál elemzésével. A szöveti kontaktus további jellemzésére megalkottuk a templát deviáció és a respiráció okozta kontaktus hiba score-t. Előbbi az RF leadás alatti tényleges és optimális hőmérsékleti görbék eltérését, utóbbi a hőmérsékleti görbe légzési frekvenciának megfelelő ingadozásait számszerűsíti. Statisztikai vizsgálataink alapján a fenti mérőszámok mindegyike a MES-k számának független prediktorának bizonyult. Ezeket az eredményeket nem tekinthetjük váratlannak, mivel a megfelelő kontaktus folyamatos fenntartása még egy elektródán végzett fokális abláció alatt is problémát jelenthet, ugyanez több elektródán, szimultán energia leadás mellett még nagyobb kihívás. Az egyik lehetséges megoldásnak a generátor RF energia leadását szabályozó program finom hangolása jelentheti, ami megakadályozza az energia leadás hirtelen emelését alacsony kontaktus és hőmérséklet idején, és csak mérsékelt ütemű és mértékű növelést tesz lehetővé ezáltal elkerülve a hőmérséklet átcsapását a nem kívánatosan magas tartományba és a következményes szöveti túlmelegedést. Felmerül továbbá a szöveti kontaktus mérésének igénye multipoláris ablációs katéterek esetében is, ami segítené az energia közlésre alkalmas helyzetben lévő elektródák kiválasztását ablációk előtt. Mindamelllett az össz teljesítmény multipoláris ablációknál szükségszerűen magasabb és amint azt eredményeink igazolták, ez önmagában fokozza a mikroembólusok képződését. Ez elkerülhetetlen velejárója a multipoláris koncepciónak, cserébe a teljes PV izoláció eléréséhez szükséges ablációk száma a hosszab lézióknak köszönhetően kevesebb mint a pontról-pontra történő fokális ablációk esetén. Felmerül a kérdés, hogy az agyi keringés számára jelent-e többlet terhelést ha ugyanaz a mikroembólus tömeg rövidebb időegység alatt keletkezik, erre vonatkozó adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.

Eredményeink klinikai jelentőségének felmérésére a kognitív funkció hosszabb távú követése feltétlenül indokoltnak tűnik ezekben a betegekben. Ezek a vizsgálatok Intézetünkben folyamatban vannak.

6. Összefoglalás

Értekezésemben pitvarfibrilláció miatt végzett egyszerűsített katéteres beavatkozások során kialakuló cerebrális mikroembolizációval kapcsolatban végzett kutatási eredményeinket kívántam összefoglalni. Új megállapításaink:

1. A GENius generátor korábbi, 14.3 verziójával végzett ablációk szignifikánsan több mikroembólust generáltak mint a Cryoballonnal végzett ablációk. Az abláció alatti heparinizálás szignifikánsan nem befolyásolta a MES-k számát a PVAC-vel végzett beavatkozások során.
2. A mikroembólusok keletkezése Cryoballon ablációk alatt egyenletes volt, PVAC ablációknál ezzel szemben döntően az energia közlések idejére koncentrált.
3. A MES-k mintegy 80 %-a gáz természetű, mindkét ablációs módszer esetén.
4. Statisztikailag igazolt korreláció áll fenn a TCD-vel detektált MES számok és az ICE képernyőn megjelenő mikrobuborék képződés intenzitása között.
5. A GENius 14.4 generátor hőmérséklet és teljesítmény görbéinek elemzése a MES képződés hátterében igazolta, hogy mind a leadott teljes energia mennyiség, mind az egyszerre bekapcsolt elektródák száma szignifikánsan korrelál a mikroembólusok képződésével.
6. A PVAC első és utolsó elektródáinak szimultán aktiválása növeli a MES-k számát akkor is, ha az elektróda pozíciót röntgenen ellenőrizzük az abláció előtt.
7. A nem megfelelő, vagy intermittáló katéter kontaktusra utaló valamennyi paraméter, úgy mint az átlagos hőmérséklet, a hőmérsékleti túllövés, a negatív templát deviációs és a respirációs kontaktus hiba score a mikroembolizáció független prediktorának bizonyult.

7. Saját közlemények jegyzéke



DEBRECENI EGYETEM EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁRA

Iktatószám: DEENKÉTK/45/2014.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

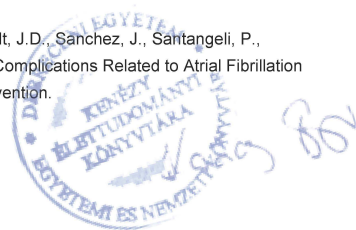
Jelölt: Nagy-Baló Edina
Neptun kód: CCORWI
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola
Mtm azonosító: 10035269

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Nagy-Baló, E.**, Kiss, A., Condie, C., Stewart, M., Édes, I., Csanádi, Z.: Predictors of cerebral microembolization during phased radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Analysis of biophysical parameters from the ablation generator. *Heart Rhythm*. "accepted by publisher", 2014.
IF:5.045 (2012)
2. **Nagy-Baló, E.**, Tint, D., Clemens, M., Beke, I., Kovács, K.R., Csiba, L., Édes, I., Csanádi, Z.: Transcranial Measurement of Cerebral Microembolic Signals during Pulmonary Vein Isolation: A Comparison of Two Ablation Techniques. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 6 (3), 473-480, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.112.971747>
IF:5.947 (2012)

További Közlemények

3. Csanádi, Z., **Nagy-Baló, E.**, Danik, S., Barrett, C., Burkhardt, J.D., Sanchez, J., Santangeli, P., Santoro, F., Biase, L.D., Natale, A.: Cerebrovascular Complications Related to Atrial Fibrillation Ablation and Strategies for Periprocedural Stroke Prevention. *Card. Electrophysiol. Clin.* 6 (1), 111-123, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccep.2013.10.003>



4. Kiss, A., **Nagy-Baló, E.**, Hajas, O., Édes, I., Csanádi, Z.: Long-term success of circular multipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation.
Exp. Clin. Cardiol. "accepted by publisher", 2014.
IF:1.1 (2012)

5. Szabó, G.T., **Nagy-Baló, E.**, Kracsó, B., Rácz, I., Vajda, G., Rácz, K., Gegely, P., Herczeg, L., Édes, I., Kőszegi, Z.: Pathological validation of a new angiographic area at risk prediction.
Exp. Clin. Cardiol. 20 (1), 422-427, 2014.
IF:1.1 (2012)

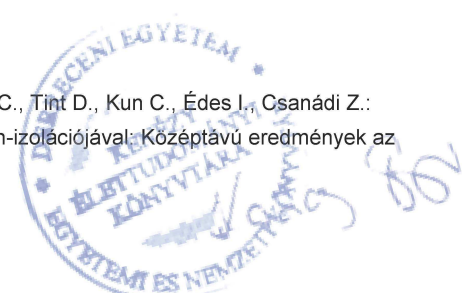
6. Clemens, M., Szegedi, Z., Kardos, L., **Nagy-Baló, E.**, Sándorfi, G., Édes, I., Csanádi, Z.: The Seattle Heart Failure Model Predicts Survival in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: A Validation Study.
J. Card. Fail. 18 (9), 682-687, 2012.
IF:3.32

7. Clemens, M., **Nagy-Baló, E.**, Herczku, C., Kun, C., Édes, I., Csanádi, Z.: Long-term arrhythmia variability after monomorphic ventricular tachycardia in patients with an implantable cardioverter defibrillator.
Pacing Clin. Electrophysiol. 34 (10), 1185-1191, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03139.x>
IF:1.351

8. **Nagy-Baló E.**, Tint D., Beke I., Dévényi K., Veisz R., Clemens M., Édes I., Csanádi Z.: A pitvarfibrilláció rádiófrekvenciás ablációs kezelése anatómiai tervezésű katéterekkel: Rövid távú eredmények az első 48 beteg alapján.
Cardiol. Hung. 41 (1), 2-7, 2011.

9. Clemens, M., **Nagy-Baló, E.**, Herczku, C., Karányi, Z., Édes, I., Csanádi, Z.: Correlation of body mass index and responder status in heart failure patients after cardiac resynchronization therapy: Does the obesity paradox exist?
Intervent. Med. Applied Sci. 2 (1), 17-21, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/IMAS.2.2010.1.4>

10. Tóth Z., **Nagy-Baló E.**, Kertész A., Clemens M., Herczku C., Tint D., Kun C., Édes I., Csanádi Z.: Pitvarfibrilláció kezelése a pulmonális vénák krioballoon-izolációjával: Középtávú eredmények az első 55 beteg alapján.
Orv. Hetil. 151 (5), 163-171, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28798>



11. **Nagy-Baló E.**, Herczku C., Clemens M., Tóth Z.: Pitvarfibrilláció, pitvarlebegés strukturálisan ép szívű betegen: Mi legyen az elsődleges ablációs célpont? - Meddig antikoaguláljunk?
Cardiol. Hung. 39 (4), 333-336, 2009.

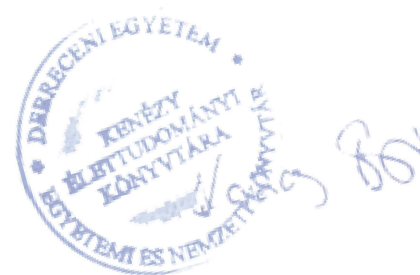
12. Tóth Z., Clemens M., **Nagy-Baló E.**, Édes I., Csanádi Z.: Biventricularis ICD-implantáció perisztáló bal oldali vena cava superior mellett.
Cardiol. Hung. 39, 46-47, 2009.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17.863

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
10.992**

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.03.06



8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, dr. Csanádi Zoltán Tanár Úrnak, hogy megismertette velem a tudományos gondolkodás és munka alapjait és a kezdetektől irányította és támogatta kutatómunkámat.

Köszönöm dr. Édes István Professzor Úrnak, a Kardiológiai Klinika igazgatójának szakmai segítségnyújtását és azt, hogy lehetővé tette számomra intézetében a vizsgálatok megvalósítását.

Hálával tartozom közvetlen kollégáimnak Dr. Clemens Marcellnak, aki tanácsaival irányította a munkámat, illetve Dr. Sándorfői Gábornak, Dr. Kiss Alexandrának az általuk nyújtott nélkülözhetetlen segítségért, továbbá Dr. Kardos Lászlónak a statisztikai számítások elvégzéséért. Köszönöm Dr. Kovács Katalin Rékának a transcranialis Doppler használatának megtanítását.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom családomnak, akik türelmükkel és támogatásukkal segítettek a PhD évek során.