

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Intrakardiális hemosztázis paraméterek
változása pitvarfibrilláció katéterablációja
során az ablációs technológia és a preablációs
antikoagulálás függvényében**

Dr. Batta-Hajas Orsolya

Témavezető: Prof. Dr. Csanádi Zoltán



DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2021

Intrakardiális hemosztázis paraméterek változása pitvarfibrilláció katéterablációja során az ablációs technológia és a preablációs antikoagulálás függvényében

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a kardiológia tudományágban

Írta: Dr. Batta-Hajas Orsolya okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskolája
(Kardiovaszkuláris megbetegedések programja) keretében.

Témavezető: Prof. Dr. Csanádi Zoltán

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Rudas László, az MTA doktora
Prof. Dr. Gellér László, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2021.06.21. 10:00 Debreceni Egyetem ÁOK, Kardiológia
Intézetben és online.

Az értekezés bírálói:

Dr. Vámos Máté, PhD
Dr. Lőrincz István, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Rudas László, az MTA doktora
Prof. Dr. Gellér László, PhD
Dr. Vámos Máté, PhD
Dr. Lőrincz István, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2021.06.21. 11:30. A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben részt kíván venni a vitán, úgy jelezze az orsolya.hajas@gmail.com email címre küldött üzenettel 2021.06.20. 16.00 óráig. A tárgymezőbe kérjük beírni: Résztvételi szándék.

Tartalom

| | |
|--|-----------|
| Rövidítések jegyzéke | 4 |
| 1. Bevezetés | 5 |
| 1.1. A pitvarfibrilláció epidemiológiája és klinikai jelentősége | 5 |
| 1.2. A pitvarfibrilláció patofiziológiája | 5 |
| 1.3. A pitvarfibrilláció kezelése | 6 |
| 1.3.1. Antikoagulálás | 6 |
| 1.3.2. Farmakológiai ritmus- és frekvenciakontroll | 6 |
| 1.3.3. Pulmonális véna izoláció | 7 |
| 1.3.3.1. Pulmonális véna izoláció fokális irrigált rádiófrekvenciás katéterrel ... | 8 |
| 1.3.3.2. Egyszerűsített ablációs eljárások pitvarfibrilláció ablációja során | 8 |
| 1.4. A periprocedurális antikoagulálás | 12 |
| 2. Célkitűzés | 13 |
| 3. Betegek és módszerek | 13 |
| 3.1. Betegek | 13 |
| 3.2. Preprocedurális antikoagulálás és a betegek előkészítése | 14 |
| 3.2.1. Antikoagulálás a cryoballon ablációs csoportban (1. kutatás) | 14 |
| 3.2.2. Antikoagulálás a fázisos rádiófrekvenciás, cryoballon és fokális irrigált rádiófrekvenciás csoportban (2. kutatás) | 15 |
| 3.3. Katéterabláció | 15 |
| 3.3.1. Cryoabláció | 15 |
| 3.3.2. Fázisos rádiófrekvenciás abláció | 16 |
| 3.3.3. Point-by-point abláció | 17 |
| 3.4. Mintavételi technika és laboratóriumi vizsgálatok | 17 |
| 3.5. Statisztikai módszerek | 18 |
| 4. Eredmények | 19 |
| 4.1. Hemosztázis aktiváció és fibrinolízis vizsgálata a cryoabláció során különböző preprocedurális antikoagulálási stratégiák mellett (1. kutatás) | 20 |
| 4.1.1. Főbb adatok az 1. kutatás során | 20 |
| 4.1.2. Haemosztázis és fibrinolízis markerei cryoabláció során különböző preprocedurális antikoagulálási stratégiák mellett | 20 |
| 4.1.3. Lokális endotélium aktiváció a bal pitvarban cryoabláció során különböző preprocedurális antikoagulálási stratégiák mellett | 21 |

| | |
|--|----|
| 4.2. Különböző technikákkal végzett pulmonális véna izoláció során létrejövő hemosztázis változások vizsgálatának eredményei | 21 |
| 4.2.1. Alapadatok és procedura adatok a különböző technikákkal végzett pulmonális véna izoláció során létrejövő hemosztázis változások vizsgálatára (2. kutatás) ... | 21 |
| 4.2.2. Fibrinolitikus paraméterek a különböző technikákkal végzett pulmonális véna izoláció során létrejövő hemosztázis változások vizsgálatára | 22 |
| 4.2.3. Lokális endoteliális károsodás a különböző technikákkal végzett pulmonális véna izoláció során | 23 |
| Megbeszélés | 23 |
| 5.1. Hemosztázis aktiváció és fibrinolízis | 25 |
| 5.2. Endotél aktiváció | 26 |
| 5.3. Tudományos eredmények összefoglalása, új megállapítások | 27 |
| Összefoglalás | 28 |
| Summary | 28 |
| Saját közlemények jegyzéke | 30 |
| Irodalmi hivatkozások | 32 |
| Köszönetnyilvánítás | 38 |

Rövidítések jegyzéke

AAD: antiaritmiás gyógyszer

ACT: activated clotting time

aPTI: aktivált parciális tromboplasztin idő

CRYO/CB: cryoballon katéter

cc/min: köbcentiméter/perc

CHA₂DS₂-VASC: Congestive heart failure (szívelégtelenség), Hypertension (hypertonia), Age (életkor) 65-74 év, ≥ 75 év, Diabetes mellitusz, Stoke/átmeneti agyi keringészavar/tromboembólia, Vascular disease (érbetegség-korábbi miokardiális infarktusz, perifériás érbetegség, vagy aorta atherosclerosis), Age (életkor)

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség

DOAC: direkt orális antikoaguláns

DW-MR: diffúzió-súlyozott mágneses rezonancia képalkotás

EPS: elektrofiziológiai vizsgálat

FEU: fibrinogen equivalent unit

Fr: French

FVIII: VIII faktor

hsCRP: high sensitivity C-reaktív protein

ICE: intrakardialis echokardiográfia

IRF: irrigált rádiófrekvenciás katéter

INR: international normalized ratio

IQR: interquartile range

IU/ttkg: nemzetközi egység/testtömeg kilogramm

KVA: K-vitamin antagonist

LMWH: alacsony molekulatömegű heparin

MES: mikroembólus szignál

min: perc

OAC: orális antikoaguláns

PAI-1: plazminogén aktivátor inhibitor-1

PAP: plazmin-antiplazmin

PBP: point-by-point abláció

PF: pitvarfibrilláció

PVI: pulmonális véna izoláció

PV: pulmonális véna

PVAC: pulmonary vein ablation catheter

s: másodperc

SD: standard deviáció

sVCAM-1: soluble vascular cell adhesion molecule-1

SVT: supraventriculáris tachycardia

TCD: transzkraniális doppler

TIA: átmeneti agyi keringészavar

VWF: von Willebrand faktor

W: Watt

1. Bevezetés

1.1. A pitvarfibrilláció epidemiológiája és klinikai jelentősége

A pitvarfibrilláció (PF) a klinikai jelentőséggel bíró ritmuszavarok közül a leggyakoribb, kialakulása társulhat reverzibilis okhoz, pl. heveny szívizom iszkémia, pajzsmirigy túlműködés, infekció vagy alkohol abúzus, azonban sokkal gyakoribb, hogy az aritmia hátterében ilyen közvetlen kiváltó ok nem explorálható. Az idősebb, elsősorban 65 év feletti életkor mellett gyakori társbetegség a hipertónia, a szívelégtelenség, a krónikus veseelégtelenség, az obstruktív alvási apnoe szindróma és a cukorbetegség. A fejlett országokban részben az idősödő népesség, az említett társbetegségek növekvő aránya és egyéb, egyelőre ismeretlen tényezőknek köszönhetően a PF prevalenciája exponenciális növekedést mutat. Az Európai Kardiológia Társaság 2020. évi ajánlásában jelenleg a pitvarfibrilláció becsült prevalenciája felnőtteknél 2-4% között van, és a populáció átlagos élettartamának növekedésével a 21. század közepére 2,3-szoros emelkedést jósolnak. A PF önmagában nem életveszélyes, de jelentősen befolyásolja az életminőséget, növeli a hospitalizációt, a szívelégtelenséget, ún. tahikardiomiopátiát okozhat, és mivel a ritmuszavar alatt nem történik pitvari kontrakció, a bal pitvari (fülcse) sztázis miatt szívüregi trombus alakulhat ki, ami a véráramba kerülve perifériás vagy centrális embolizációhoz vezethet. A PF egyre növekvő terhet jelent az egészségügyi ellátórendszer számára.

1.2. A pitvarfibrilláció patofiziológiája

A PF beindítását közvetlenül gyors elektromos kisülések triggerelik, ami gyakran a pulmonalis vénákba bekúszó izomrostokban lévő aritmogén gócból származik. Azonban a ritmuszavar fennmaradásában számos különböző tényező szerepet játszik. Ilyen szubsztrát lehet a pitvari feszülés okozta fibrózis, a hypokontaktilitás, a zsíros beszűrődés, a gyulladás, a vaszkuláris remodelling, az iszkémia, az ioncsatorna diszfunkció és a kalcium instabilitás. Mindezek fokozzák az ektópia és vezetési zavarok kialakulását, fokozza a PF kialakulásának, illetve fennmaradásának lehetőségét és elősegítik a PF-hez társuló hiperkoagulábilis állapot létrejöttét. A kontrakciók megszűnése csökkenti a helyi endoteliális nyíróerőt, ami növeli a plazminogén aktivátor inhibitor expresszióját, valamint az iszkémia indukálta

gyulladás fokozza az endotél adhézións molekulák expresszióját, vagy elősegítik az endotélsejtek leválását, ami által a szöveti faktor hozzáférhetővé válik a véráram számára. Tartósan fennálló PF során elektromos remodelling lép fel, ami tovább kedvez a ritmuszavar fennmaradásának. Ezek az elváltozások kezdetben reverzibilisek, ha a sinus ritmus helyreáll, azonban a PF perzisztálása esetén további struktúrális átalakulások jönnek létre, amely megmagyarázhatja a kórkép progresszív jellegét.

1.3. A pitvarfibrilláció kezelése

A pitvarfibrilláció kezelésének három alappillére van, egyik a stroke prevenció, ami a szívüregi trombus kialakulásának megelőzését jelenti, másik a frekvenciakontroll, ami a kamrafrekvencia optimalizálását jelenti és a harmadik a ritmuskontroll, ami a normál sinus ritmus helyreállítását és fenntartását célozza.

1.3.1. Antikoagulálás

Az antikoagulálás lényege a stroke prevenció, szükségességét a gyakori stroke rizikó faktorok alapján létrehozott CHA₂DS₂-VASc score rendszer határozza meg. A score rendszer figyelembe veszi a szívelégtelenséget, a diabetes mellitust, a 65 és 75 év feletti életkort, a korábbi iszkémiás stroke-ot, illetve átmeneti agyi keringészavart (TIA-t), a perifériás érbetegséget és a női nemet.

Férfiak esetében 1 vagy annál több pont esetén, nőknél 2 vagy annál több pontnál indokolt a véralvadás gátlása, ami történhet LMWH adásával, vagy per os készítményekkel. Per os antikoagulánsok közé tartoznak a hagyományos K-vitamin antagonisták (KVA) (acenocoumarol, warfarin), amik a májban a K-vitamin függő alvadási faktorok (II., IX., X.), és a protein C és S inhibítorok szintézisének gátlásán keresztül indirekt módon fejtik ki hatásukat, illetve az egyre elterjedtebb direkt orális antikoagulánsok (DOAC), a direkt Xa faktor gátló apixaban, edoxaban és rivaroxaban, valamint a direkt trombin inhibítor dabigatran. Amennyiben az antikoaguláns terápia kontraindikált, speciális eszközös bal pitvari fülcsezárás is mérlegelendő.

1.3.2. Farmakológiai ritmus- és frekvenciakontroll

Akut és hosszútávú gyógyszeres frekvencia kontroll céljából alkalmazható bradycardizáló szerek a béta-blokkolók, a non dihidropiridin típusú kalciumcsatorna blokkolók és a digitális. Akut ritmuskontroll céljából gyógyszeres és elektromos cardioversiot végezhetünk, hosszú távú ritmuskontroll céljából antiaritmiás szereket (AAD) (amidoaron, propafenon, sotalol) alkalmazhatunk. A sinus ritmus 1 éven keresztül történő fenntartásának esélye a rendelkezésre álló gyógyszerek mellett azonban nem haladja meg az 50%-ot. Ez a korlátozott hatékonyság magyarázza a nem gyógyszeres módszerek, elsősorban a katéterablációs kezelés iránti fokozódó érdeklődést.

1.3.3. A pulmonális véna izoláció

A PF transzkatóteres kezelésének sarokköve a tüdővéna, illetve az azokba bekúszó pitvari izomrostok és a bal pitvar elektromos izolációja.

Az Európai Kardiológiai Társaság legfrissebb, 2020. évi ajánlása alapján az ablációs eljárás előtt szükséges a beavatkozás kockázatát és a ritmuszavar visszatérésének rizikófaktorait mérlegelni, valamint a beteg preferenciáját is figyelembe kell venni. Ritmuskontroll céljából első választandó kezelés lehet a tünetes proximális, és aritmia rekurrencia szempontjából alacsony kockázatú perzisztens PF-ban szenvedő betegek esetén. Mérlegelendő PVI elvégzése a tünetes, AAD szedése ellenére refrakter paroxizmális és perzisztens PF esetén, ha nem áll fenn struktúrális szívbetegség, valamint ha bal kamra diszfunkció háttérben tahikardiomiopátia lehetősége fennáll. Terápia refrakter, csökkent bal kamra funkciójú szívelégtelen betegek esetén tünetektől függetlenül szintén mérlegelendő az életminőség és ejekciós frakció javítása, a kórházi kezelések és mortalitás csökkentése érdekében. A beavatkozás során a vena femoralison keresztüli behatolást követően katótereket vezetünk a jobb pitvarba, és a pitvari szeptum punkcióját követően jutunk a bal pitvar üregébe, ahol felkeressük a tüdővéna szájadékát.

A pulmonális vénák izolációja (PVI) hagyományosan fokális irrigált rádiófrekvenciás (IRF) katóterrel történik, valamint elterjedten alkalmazzák az egyszerűsített ablációs eljárásokat melyek a körkörös multipoláris fázisos rádiófrekvenciás ablációs katóterrel (PVAC=pulmonary vein ablation catheter) és a fagyasztó ballon, cryoballon (CRYO) katóterrel végzett izoláció.

1.3.3.1. *Pulmonális véna izoláció fokális irrigált rádiófrekvenciás katéterrel*

A PVI „gold standard”, vagy tradicionális technikája a rádiófrekvenciás (RF) energiát használó, fokális abláció, azaz a tüdővéna számos ablációs pontból álló körbekerítése („point by point” technika). Annak biztosítására, hogy ezek a 3-4 mm átmérőjű ablációs léziók folyamatos vonalat alkossanak, minden egyes ablációs lézió helyét 3 dimenziós navigációs vagy térképező rendszerrel jelenítik meg, így láthatóvá válik a bal pitvar és a tüdővéna anatómiája, eközben a katéter végelektroda „real-time” helyzete és mozgása [1]. Az összefüggő és transzmurális ablációs körök kialakítása nagy gyakorlatot igénylő, komplex feladat, ami időigényes, a siker és a komplikációk előfordulásában a centrumok között jelentős különbségek lehetnek [2].

1.3.3.2. *Egyszerűsített PF ablációs eljárások*

Az említett technikai kihívások hívták életre az egyszerűbb, gyorsabban elsajátítható és az eredményeket tekintve széles körben reprodukálható eredményességű „single-shot” PVI technikákat [3-6]. Ezek közös jellemzője, hogy az ablációs katétert a véna szájadékban elhelyezve, annak állandó mozgatása nélkül lehetséges a szájadék körüli ablációs vonal kialakítása akár egyszeri, vagy néhány energia leadással. Az alábbi módszerek terjedtek el szélesebb körben.

Fázisos rádiófrekvenciás abláció

A Pulmonális Véna Ablációs Katéteren (PVAC: Pulmonary Vein Ablation Catheter, Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA; 4. ábra), eredetileg 10 db (5 pár) elektródát helyeztek el, majd a továbbfejlesztett változatban ezt 9 elektródára módosították. Az elektródák egy csaknem teljes kört alkotnak, amelyeken keresztül akár egyidőben az összes, vagy csak bizonyos pólusokon történhet a „fázisos” RF energia leadása. A phased-RF esetén a katéterhez kapcsolt generátor (GENius™; Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA) nem folyamatosan adja le az energiát, az aktív fázisok szünet fázisokkal váltakoznak, ami időt biztosít, hogy az elektródákat a vér lehűtse a túlmelegedést megelőzendő. A katétert vezetődrót segítségével transseptális sheathen keresztül, pozícionáljuk az egyes PV

szájadékokban, amit kontrasztanyag befecskendezéssel ellenőrünk. A valamennyi pólusra egyidőben leadott energiaközlés akár teljes izolációt eredményezhet. Az intermittáló energiaközlésen túl további különbség a konvencionális RF ablációhoz képest, hogy a GENius™ ablátoron a bipoláris:unipoláris arány beállítható: unipoláris módban egy elektróda és a háton elhelyezett indifferens, bipoláris módban a szomszédos elektródák között áramlik az RF energia. Unipolárisan a szöveti lézió mélyebb, bipolárisan folyamatosabb lesz a lézió. A cél hőmérséklet 60°C , ami pólusonként külön mérhető.

Cryoballon abláció

Ugyancsak single-shot technika a fagyasztáson alapuló cryoballon abláció (CB), ami a szöveti léziók létrehozásának „szövetbarát” módszere. Az „égetéses” RF ablációhoz képest kevésbé trombogén, csökken a szövet ruptura, ezáltal a legsúlyosabb szövődmények kockázata is. A rendszer elemei a ballonkatéter, a katéter pozicionálást, és a PV szájadékból fellelhető elektrogramok elvezetését is lehetővé tevő vezetődrót és a fagyasztókonzol. A ballonkatéter kettős lumenű, a belső körbe áramlik a konzolból a folyékony dinitrogen-oxid, ami akár -70°C -ra képes azt lehűteni. A ballonkatéter változtatható görbületű, ami segíti a pozicionálást a PV szájadékból, a ballon felfújása után szintén angiográfia következik, amivel a szájadék okklúziója is ellenőrizhető. A speciális vezetődrót (Achieve, Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) körkörös elektródái lehetővé teszik a PV potenciálok folyamatos monitorozását a fagyasztás során.

Eredmények egyszerűsített PF ablációs technikákkal

Számos, többnyire egycentrumos, korlátozott mintaszámú vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a single-shot ablációs módszerek rövid távú hatékonyság és szövődmény kockázat szempontjából hasonlóak a fokális RF ablációval elérhető eredményekhez, azonban a beavatkozási idő rövidebb. A fázisos RF ablációval egy tanulmány 68%-os 1 éves aritmiamentességről számolt be [7]. Nardi 22 ± 5 hónap alatt hasonló, 68.5%-os [8], Wiczorek 1 éves utánkövetés mellett 79%-os [9] sikerarányt közölt, míg Boersma 1 év után 55% -

os, 2 évnél 49%-os [10] hatékonyságot. Egy multicentrikus európai regisztervizsgálatban 2,3±1 év után paroximális PF-ban 82%, perzisztens PF-ban pedig 70%-os sikerarányról számoltak be [11], ezeket az eredményeket egy másik metaanalízis szintén reprodukálta [12]. CB ablációval hasonló eredményeket közöltek. Van Belle egy beavatkozás és átlag 225±137 nap utánkövetés mellett az antiaritmiás terápia-mentes SR megtartást 49%-nak találta, ami megismételt beavatkozással 59%-ra emelkedett [13]. Neumann hosszabb távú (5 év) utánkövetéssel 53%-os [14], egy lengyel munkacsoport 77%-os sikerarányról számolt be [15]. Brugada [16] és Chun [17] egyszeri beavatkozással 57,5%, illetve 48% hatékonyságot talált. Egy retrospektív obszervációs vizsgálatban 605 beteg közel 3 éves követés alapján az egyszeri beavatkozással elért sikerarány (61,6%) szükség esetén elvégzett akár 3 beavatkozás után 76,9%-ra nőtt [18]. A single-shot és a konvencionális ablációs technikákat közvetlenül összehasonlító vizsgálatok [19-24] következtetései szerint hasonló sikerarány mellett a single-shot ablációs módszerek rövidebb beavatkozási idővel végezhetőek el. Saját kezdeti eredményeink [25] hasonlóak. Átlagosan 2,5 éves utánkövetéssel fázisos RF ablációval 55%, CB ablációval 41% volt az aritmiamentes túlélés antiaritmiás gyógyszer-mentesen, ami antiaritmiás szer használatával 65%-ra (PVAC) és 47%-ra (CB) nőtt. A PVI céljából végzett különböző ablációs technikák mindegyikéről elmondható, hogy az akutan sikeres beavatkozás után a későbbiekben megismételt beavatkozás válhat szükségessé [26-32], a PV elektromos rekonnekciója miatt [33-35]. Ennek során a PV transzkatóteres reisolálásától várható a SR fenntartása. A megismételt PVI végezhető az első beavatkozás során használt, vagy attól eltérő ablációs módszerrel, ebből a szempontból a centrumok gyakorlata heterogén. Intézetünkben CB abláció után végzett fázisos RF reisolálással 79%-os aritmiamentességet sikerült elérnünk közel 2 éves utánkövetés során [36].

1.4.A periprocedurális antikoagulálás

A PF transzkatóteres kezelése egy komplex beavatkozás, amelyet olyan betegeknél hajtanak végre, akiknél a tromboembóliás szövődmények, köztük a stroke eleve magasabb kockázatú, mint a nem pitvarfibrilláló betegeknél. Ezért nem meglepő, hogy az cerebrovaszkuláris szövődmények a PF abláció kezdete óta a legrettegettebb szövődmények közé tartoznak [37]. Morady és munkatársai

[38] 755 PF miatt folyamatos KVA terápia mellett abláción átesett beteget vizsgáltak, és a tromboembóliás szövődmény a beavatkozást követően 1,1% volt. A vizsgálat eredményei egyértelműen igazolták, hogy a korai posztprocedurális tromboembóliás események a beavatkozást követő első 2 héten belül jelentkeztek és a bal pitvari abláció következtében alakultak ki függetlenül a posztprocedurális ritmustól és attól, hogy a betegnek milyen a stroke rizikója. Hátterében legvalószínűbb okként a bal pitvari endokardialis szövetsérülés következtében kialakult hiperkoaguabilitást tartották.

A posztoperatív manifeszt cerebrális embolizáció mellett előfordulhat tünetmentes, klinikailag néma cerebrális iszkémia (Silent Cerebral Ischemia=SCI), ami a PF ablációt követő 48 órán belül elvégzett diffúziós MR (DW-MRI: Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging) vizsgálattal kimutatható [39], mint kis kiterjedésű fehérállományi lézió, ami az abláció előtt még nem volt detektálható. A PF abláció utáni SCI előfordulását több vizsgálat megerősítette, gyakoriságát 5-40% között igazolták [40-45]. A SCI jelentősége bár vitatott, nem zárható ki esetleges szerepe a betegek kognitív funkciójának hosszú távú romlásában. A jelenség pontosabb megértéséhez az összehasonlító DW-MR eredmények mellett több munkacsoport számolt be eredményeiről az artéria cerebri mediában Transcraniális Dopplerrel (TCD) detektálható mikroembólus szignálok (MES: Microembolic Signal) vizsgálatával [46,47]. Kilicaslan a TCD monitorozást már PF ablációk alatt, a RF energiaközlések által generált mikroembólusok mérésére használta [48], és összefüggést talált a MES számok és az intrakardiális ultrahang (ICE=intracardiac echocardiography) vizsgálattal a bal pitvarban megjeleníthető buborékok mennyisége között, amit szemikvantitatív skála alapján értékelt. Egy másik munkacsoport összehasonlító vizsgálata szerint a CB ablációk kevesebb mikroembolus képződést generálnak, mint a RF (fokális vagy fázisos) technikák [49]. Munkacsoportunk szintén vizsgálta a mikroembolizáció jelenségét transzkraniális Dopplerrel és intrakardiális echokardiográfiával mind cryoballon mind multipoláris fázisos RF ablációk alatt [50-53]. Igazoltuk, hogy a CB ablációk szignifikánsan alacsonyabb mértékben generálnak mikroembolizációt, mint a fázisos RF technika akár alacsonyabb, akár magasabb ACT célérték elérése mellett történt intraprocedurális hepatinizációval. Vizsgálatainkkal azt is igazoltuk, hogy míg a CB ablációk alatt a bal pitvarban végzett katéter manipulációk egyenletes MES

képződéssel járnak, a fázisos RF beavatkozások során a mikroembolusok képződése az energiaközlés idejére koncentrálódik. Szintén fontosnak tartottuk annak bizonyítását, hogy bármely technika használata mellett, a képződő mikroembolusok 80%-ban gáz természetűnek bizonyultak. Megfigyeltük továbbá, hogy a mikroembolusok képződésének mértéke egy beavatkozáson belül is szélsőséges értékeket mutathat az abláció helyétől, a szöveti kontaktus mértékétől függően.

Ezek az eredmények is alátámasztják az agresszív intra- és periprocedurális antikoaguláció fontosságát. A beavatkozás során szokásos gyakorlat intravénás frakcionált heparin adagolása minimum 300 másodperces aktivált vérzési idő (ACT) eléréséig a bal pitvari manipuláció ideje alatt, azonban a preprocedurális antikoagulálási stratégiával kapcsolatban a mai napig nem született egységes álláspont. A transzszepális szűrés és a vékony falú pitvarban történő katéter manipulációk, illetve az ablációs energia leadása akár életveszélyes vérzéses szövődmény veszélyét rejthetik magukban, amely bármilyen preoperatív antikoaguláns folyamatos adása ellen szól. Ezen aggodalmak ellenére randomizált klinikai vizsgálatok a perioperatív időszakban terápiás dózisban folyamatosan adott KVA típusú antikoagulánsok biztonságosságát vagy akár fölényét igazolták [54-55]. A közelmúltban számos különböző esetszámú és tervezésű kutatást végeztek, amelyek a DOAC-okat hasonló szemszögből vizsgálta, és a Xa faktor gátlók a KVA-kal azonos vagy nagyobb biztonságosságot igazoltak hasonló hatásosság mellett. Ellentmondásos eredményeket publikáltak azonban a trombin inhibitor dabigatran esetében. Egy multicentrikus, nem randomizált megfigyeléses vizsgálatban a tromboembóliás és a vérzéses szövődmény aránya is statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a folyamatosan adagolt dabigatran alkalmazásakor, mint a hasonlóképpen alkalmazott KVA esetén [56].

Egyéb, a dabigatran folyamatos adása mellett végzett randomizált vizsgálatokban [57-58] szignifikánsan kevesebb vérzéses szövődmény fordult elő, mint a folyamatos KVA terápia mellett. A legújabb tanulmányok arra utalnak, hogy a pitvarfibrillációban szenvedő betegekben a lokális hemosztázis aktivációjának és az endotél károsodásnak a mértékét intrakardiálisan vett vérminta pontosabban tükrözheti, mint a szisztémás keringésből származó minta, azonban vélhetően a mintavétel nehézségeiből adódóan különböző

antikoagulánsok közvetlen hatásait PVI során intrakardiális mintákból korábban nem vizsgálták.

2. Célkitűzéseink

Kutatásaink kapcsán 2 kérdéskört vizsgáltunk.

1, A jelenleg sokak által leginkább szövetkímélőnek és biztonságosnak tartott cryoballon abláció különböző perioperatív antikoagulálási stratégiák alkalmazása esetén milyen hemosztázis változásokkal jár a bal pitvarból vett mintákban.

2, Arra is választ kerestünk, hogy a jelenleg is kiterjedten használt periprocedurális antikoagulálási módszer, a megszakítás nélkül alkalmazott K-vitamin antagonistá kezeléssel mellett különböző katéteres technikákkal végzett PVI milyen hemosztázis változásokkal jár.

3. Betegek és módszerek

A klinikai tanulmányunk kutatási terve a Helsinkai Deklaráció elveivel összhangban készült, és a Debreceni Egyetem Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta.

3.1. Betegek

A beteg beválasztási és kizárási kritériumok egységesen, valamennyi betegre vonatkozóan az alábbiak voltak:

Vizsgálatunkba olyan 18-75 év közötti paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrillációban szenvedő betegek kerülhettek, akiknél legalább egy antiaritmiás szer kipróbálásra került és hatástalannak bizonyult, ez alapján a pitvarfibrilláció abláció klinikai indikációja fenn állt, és a beteg a katéterablációba a rutin tájékoztatást követően beleegyezett.

Kizárási kritérium volt az egy éven túl perzisztáló („long-standing” perzisztens) pitvarfibrilláció, az intrakardiális trombus, a ritmuszavar hátterében kimutatható valamilyen reverzibilis ok, vagy egyéb olyan állapot, amely a ritmuszavar kialakulásáért és annak fennmaradásáért felelős (korábbi szívűtét, szignifikáns billentyű vicium, kongesztív szívelégtenség, COPD, akut gyulladás). További kizárási kritérium volt a

dokumentált carotis artéria stenosis, stroke vagy TIA, 3 hónapon belüli akut koronária szindróma, terhesség, illetve ha az antikoagulálásnak áll fenn ellenjavallata.

A fentieken túl a vizsgálatban történő részvétel feltétele volt, hogy a vizsgálattal kapcsolatos részletes tájékoztatást követően a beteg írásos beleegyezését adja.

3.2. Preprocedurális antikoagulálás és a betegek előkészítése

Valamennyi bevonásra került beteg esetén minden trombocita aggregáció gátló szert elhagytunk legalább 3 féléletidővel az abláció előtt, valamint minden esetben transesophagealis echocardiographiát végeztünk szívüregi trombus kizárására a beavatkozás előtt 24 órán belül.

3.2.1. Antikoagulálás a cryoballon ablációs csoportban (1. kutatás)

Kutatásunk azon részében, amelynek során a különböző perioperatív antikoagulálási eljárások hatását vizsgáltuk, az alábbi 3 terápiás lehetőség valamelyikét alkalmaztuk:

1, Az orális antikoaguláns nélküli (*OAC nélküli*) csoportban a betegek nem szedtek véralvadásgátlót.

2, A *VKA* csoport betegei legalább 30 napon keresztül KVA-t szedtek, és az abláció reggelén INR értékük terápiás tartományban (2-3) volt.

3, A *dabigatran* csoport betegei legalább 30 napja 2x150 mg dabigatran terápiában részesültek, az utolsó dózist a beavatkozás előtt pontosan 2 órával kapták meg.

A fenti 3 csoportba a betegek aszerint kerültek, hogy az ablációra történő előjegyzéskor melyik antikoagulálási stratégián voltak, a vizsgálat nem volt randomizált.

3.2.2. Antikoagulálás a fázisos rádiófrekvenciás, cryoballon és fokális irrigált rádiófrekvenciás csoportban (2. kutatás)

A különböző ablációs eljárások (PVAC, CRYO vagy IRF) során létrejövő hemosztázis változásokra irányuló vizsgálatban, a betegek

egységesen KVA-t szedtek, INR értékük a beavatkozás reggelén a terápiás tartományban volt.

3.3. Katéterabláció

Intézményünkben a PVI-t az alkalmazott ablációs technikától függetlenül éber szedációban végeztük midazolam és fentanyl alkalmazásával. A behatolási kapu minden esetben a femoralis véna volt, amelyet Seldinger technika segítségével kanuláltunk. Multipoláris katétert vezetünk a sinus coronarius-ba, és egy intrakardiális echokardiográfiás (ICE) katétert vezetünk a jobb pitvarba, amelyet a transzseptális punkcióhoz alkalmaztunk fluoroszkópiával kiegészítve. A pitvari septumnak a támasztottuk a Mullins sheath-et (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), amelyen keresztül előre tolható BrockenbroughTM tűvel (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) történt pitvari szeptum punkciója. A bal pitvarba hatolást követően azonnal intravénásan 150 IU/ttkg bólus, majd folyamatosan adagolt heparint adtunk 300 s feletti ACT eléréséig. Ezt követően elvégeztük a PVI-t az alábbiakban részletezett 3 ablációs technika valamelyikével. Amennyiben szükséges volt, a beavatkozás végén kardioverziót végeztünk.

Az alábbi ablációs technikákat alkalmaztuk: cryoballon (CRYO), fázisos rádiófrekvenciás (PVAC), vagy fokális irrigált rádiófrekvenciás (IRF) abláció. Ezek között a választást a beteg és az operatőr preferenciája határozta meg.

3.3.1. Cryoabláció

Cryoballon abláció során 12 Fr-es sheath-nek nevezett műanyag hüvelyt (FlexCath, Medtronic CryoCath LP, Kirkland, Quebec, Canada) vezetünk a bal pitvarba hosszú vezetődrót segítségével. Minden esetben 28 mm-es Arctic Front Advance cryoballon katétert használtunk (Arctic Front Advance; Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA). A cryoballon lumenén keresztül egy 8 pólusú körkörös katétert vezetünk át, amely egyrészt vezetődrótként segítette a tüdővéna kanulálását, másrészt lehetőséget biztosított a tüdővéna potenciálok folyamatos monitorizálására egy-egy fagyasztásos periódus során. A ballont a lehető legantrálisabb pozícióba helyeztük úgy, hogy mégis teljesen lezárja a tüdővéna, ezt a tüdővéna való kontrasztanyag befecskendezésével és ICE

dopplerrel tudtuk validálni. Átlagosan vénánként kettő, egyenként 3-4 perces fagyasztásos ciklust végeztünk, a célhőmérséklet -40 - 55 °C között volt. Amennyiben ennél alacsonyabb hőmérsékletet detektáltunk, az esetleges szövődmények elkerülése érdekében az applikációt termináltuk.

3.3.2. *Fázisos rádiófrekvenciás abláció*

A fázisos rádiófrekvenciás abláció során 220 cm-es vezetődrót segítségével vezettük a bal pitvarba a 12 Fr-es hajlítható sheath-et (FlexCath, Medtronic CryoCath LP, Kirkland, Quebec, Canada), amelyen keresztül a második generációs 9 pólusú PVAC Gold katétert vezettük a PV szájadékok antrumába (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). A PVAC-et a GENius™ (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) rádiófrekvenciás generátorhoz csatlakoztattuk.

A sheath-en keresztül kontrasztanyag beadásával PV angiográfiát végeztünk, amellyel a katéter pozíciót ellenőriztük. Antrálisan helyezett katéter pozíció esetén PV potenciálok a 4 elektróda párnak és a 9. elektródának megfelelően kerültek megjelenítésre. Az operatőr döntése alapján opcionálisan mind a 9 aranyötvözetű elektródán, vagy a kiválasztott elektróda párokon bipoláris vagy unipoláris rádiófrekvenciás energia leadásával végeztük az ablációt. Az energiaközléseket kezdetben, az általános gyakorlatnak megfelelően 4:1 bipoláris: unipoláris arányban alkalmaztuk, de ha a lokális elektrogramok amplitúdója többszöri abláció után sem csökkent kellő mértékben, akkor a bipoláris: unipoláris arányt 2:1 illetve 1:1-re változtattuk.

Az áramleadás hőmérséklet- és teljesítmény kontrolláltan (60°C , max. 10 W) történt, ami a szöveti kontaktus határozott meg. Nem megfelelő szöveti kontaktus esetén az elektródákon alacsony (<50 °C) hőmérséklet alakult ki, ebben az esetben ezeket az érintett elektródákat lekapcsoltuk ineffektív energiaközlés, és trombusképződés elkerülése érdekében. Ugyanakkor az elektródák túlmelegedésének megelőzésére a fázisos rádiófrekvenciás katéter esetében az energia leadása nem folyamatos, az energiaközlést szünet fázisok szakítják meg, ami alatt az elektródákat a vér lehűti. Emellett, ha egy elektródán a célhőmérsékletet nagyon alacsony teljesítmény mellett értük el (1-2W), azt a PV szájadékban beékelt katéter pozíciónak és a kívánatosnál erősebb szöveti kontaktus jelének tekintettük, ilyenkor az elektródát korai és késői

szövődmények elkerülése érdekében szintén lekapcsoltuk. Egy-egy applikációt jellemzően 60 s-ig végeztünk, és az applikációkat szükség szerint 3-4 alkalommal a teljes elektromos izoláció eléréséig ismételtük.

3.3.3. A point-by-point abláció

A point-by-point abláció fokális irrigált rádiófrekvenciás katéterrel történik. A beavatkozás során két transzsheptális punkciót végeztünk, amelyeken keresztül a Mullins transzsheptális és a 9 F Agilis sheath-eket vezettük a bal pitvarba. A diagnosztikus körkörös Lasso katétert (LASSO™, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) és a fokális irrigált ablációs katétert (Smarttouch, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) a sheath-eken keresztül vezettük a bal pitvarba. 3D anatómiai térképezést végeztünk a Carto Merge System® (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) használatával, és az ablációs vonalak megtervezését követően szeparálva elvégeztük a jobb és bal tüdővéna izolálását egy-egy körrel. A rádiófrekvenciás energia leadás teljesítmény kontrolláltan történt küszöb érték nélkül 30-35W-tal az elülső, és 20-25W-tal a hátsó szegmenteken 17cc/min áramlású irrigálás mellett. A minimum 6 g érintési erőt (contact force) elérve a katéterrel 30s-ig folytattuk az energia leadást. Az ablációs pontot Visitag® (Biosense-Webster Inc, Diamond Bar, CA, USA) segítségével jelenítettük meg. Az egyes tüdővénaiban a Lasso katéteren detektált elektrogramm alapján igazoltunk a PVI-t.

3.4. Mintavételi technika és laboratóriumi vizsgálatok

Az vérvételi módja mindkét kutatásban azonosan történt. Az abláció előtti bal pitvari vérmintákat a sheath-nek nevezett műanyag hüvelyen keresztül közvetlenül a transzsheptális szűrés és a dilatátor eltávolítása után vettük le, az intravénás heparin adása előtt. Az abláció utáni bal pitvari vérminták levétele hasonló módon történt az utolsó applikációt követően az ablációs katéter eltávolítása után. 45 ml vérmintát vettünk, amelyekből az első 15 ml vér nem került felhasználásra, hogy kizárjuk a sheath-en belüli esetleges véralvadást. A vérmintákat vakuténer csövekbe injektáltuk: 0,109 M nátrium-citrátot tartalmazó csövekbe, CTAD-t (pufferolt citrát, teofillin,

adenozin és dipiridamol) tartalmazó csövekbe és antikoagulánst nem tartalmazó csövekbe (szérumcsövek polimer gélszeparátorral, SST).

Az antikoagulált vérmintákat kétszer 1500 g-vel centrifugáltuk, az SST-csöveket 2000 g-on centrifugáltuk szobahőmérsékleten 20 percig. A plazma- és szérummintákat -70°C-on tároltuk a további vizsgálatokig.

A rutin hemosztázis vizsgálatokat (protrombin idő, az aktivált parciális tromboplasztin idő, a trombin idő) és a fibrinogén szint mérését Clauss módszerével frissen elválasztott plazmamintákból rutin módszerekkel (Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Németország) végeztük. Tárolt plazma mintákat a specifikus hemosztázis és fibrinolízis vizsgálatok elvégzésére használtuk. A laboratóriumi méréseket végző személyzet számára a klinikai adatok ismeretlenek voltak.

A plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) aktivitásának mérését CTAD-del antikoagulált plazmamintákból végeztük ELISA teszt segítségével (Technozym PAI-1 Actibind, Technoclone, Bécs, Ausztria).

A plazmin- α 2-antiplasmin (PAP) komplex és a többi speciális vizsgálathoz citrátos plazmát használtunk. A PAP komplex szintjének mérése szintén ELISA tesztel történt (Technozym PAP complex ELISA kit, Technoclone, Bécs, Ausztria).

A kvantitatív D-dimer szinteket részecske-fokozott immun turbidimetria vizsgálattal (Innovance D-dimer) mértük BCS koagulométeren a gyártó utasításai szerint (Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Németország).

A szolubilis fibrin monomer szinteket (FM) a Liatest FM vizsgálattal (Diagnostica Stago, Asnieres, Franciaország) mértük.

A kromogén VIII-as faktor (FVIII) aktivitását, a von Willebrand faktor (VWF) antigénszintjét és az α 2-plazmin inhibitor (α 2-PI) aktivitását BCS koagulométeren (Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Németország) hagyományos módszerekkel mértük.

Az sVCAM-1 szinteket ELISA (Quantikine ELISA humán sVCAM-1 / CD106 Immunoassay, R&D Systems Europe Ltd, Abingdon) alkalmazásával mértük a tárolt szérummintákból.

A nagy érzékenységű (high sensitive) C-reaktív fehérjét (hs-CRP) a tárolt szérummintákból rutin módszerekkel (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) mértük. A procedura elején az antecubitalis régióból vett vérmintából direkt trombin inhibitor vizsgálattal határoztuk meg a dabigatran csúcshatárát (INNOVANCE DTI,

Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Németország; referencia tartomány a helyi laboratóriumban: 64-443 ug/ml) [59].

Az összes szérumminta albumintartalmát standard módszerekkel (Roche, Basel, Svájc) számszerűsítettük. Valamennyi hemosztázis mérést az abláció előtti és utáni vérvétel idején mért albuminszintre korrigáltuk annak érdekében, hogy kompenzáljuk a plazma dilúciót, ami az infúzió adásásából, illetve az eltérő ablációs időkből származhatott.

3.5. Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism Software version 5.0 (La Jolla, CA), és a Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Release 22.0, Chicago, IL) használatával végeztük. Az adatok normalitását a D'Agostino és a Pearson omnibus normalitás tesztekkel igazoltuk, az abláció előtti és utáni intrakardiális minták eredményeinek összehasonlítására páros t-tesztet vagy Wilcoxon tesztet alkalmaztunk. A párosítatlan adatok többszöri összehasonlítására ANOVA-t Bonferroni post-hoc teszttel vagy Kruskal-Wallis tesztet Dunn's-Bonferroni post-hoc teszttel alkalmaztunk. A kategorikus változók közötti különbségeket a χ^2 , vagy Fisher's teszttel értékeltük. Statisztikailag szignifikánsnak $p < 0,05$ -t tekintettük.

4. Eredmények

4.1. Hemosztázis aktiváció és fibrinolízis vizsgálata a cryoabláció során különböző preprocedurális antikoagulálási stratégiák mellett

4.1.1. Alapadatok és a beavatkozás adatai

Összesen 52 beteg került bevonásra, az antikoagulálás nélküli csoportba 24-en, a folyamatosan adagolt KVA kezelésben 11-en és megszakítás nélküli dabigatrant 17-en kaptak. A demográfiai adatokban, mint életkor, nemek aránya, dohányzás és a testtömeg index, valamint a releváns társbetegségek (hypertonia, hypercholesterinaemia, diabetes mellitus) előfordulásában, bal kamrai ejekciós frakció, bal pitvari átmérő, CHA₂DS₂-VAsc score, CRP érték és a procedura (bal pitvari) időkből sem volt különbség a három betegpopulációban (p érték $> 0,05$). Tromboembóliás vagy súlyos vérzési szövődmény egyik betegcsoportban sem fordult elő.

4.1.2. Haemosztázis és fibrinolízis markerei cryoabláció során különböző preprocedurális antikoagulálási stratégiák mellett

Az abláció után a D-dimer szintek jelentősen emelkedtek (medián; IQR abláció előtt vs abláció után) mindhárom csoportban: az OAC nélküli csoportban (0,48; IQR 0,81 vs 1,09; IQR 1,30 mg/L, $p < 0,001$), a KVA csoportban (0,33; IQR 0,21 vs 0,74; IQR 0,26 mg/L, $p < 0,01$), és a dabigatran csoportban (0,10; IQR 0,20 vs 0,27; IQR 0,36 mg/L, $p < 0,001$). Az abláció előtti és utáni mintákban is szignifikánsan alacsonyabb értékeket mértünk a dabigatran csoportban az OAC nélküliekhez és a KVA-t szedőkhöz képest ($p < 0,01$), valamint a dabigatran csoportban a procedura utáni mintákban a D-dimer szint nem érte el a normál tartomány felső határát, a 0,5 mg/L-t.

A D-dimerhez hasonlóan az abláció után szignifikánsan emelkedett a PAP komplex szintje a nem antikoagulált (317.57; IQR 140.43 vs 373.07; IQR 144.93 ng/mL, $p < 0.05$) és a KVA csoportban (237.56; IQR 102.77 vs 253.88; IQR 99.51 ng/mL, $p < 0.05$), azonban a dabigatran csoportban csak egy trend volt megfigyelhető, statisztikailag nem volt szignifikáns az emelkedés (216.82; IQR 104.33 vs 235.67; IQR 142.89 ng/mL, $p > 0.05$). Továbbá az emelkedés szignifikánsan magasabb volt a nem antikoagulált csoportban az antikoagulált betegek mintájához képest (KVA $p < 0.05$, dabigatran $p < 0.01$).

Az $\alpha 2$ -PI aktivitás szignifikáns csökkenést mutatott, jelezve a fokozott fibrinolízist a nem antikoagulált csoportban (110; IQR 18 vs 104; IQR 16 %; $p < 0.01$), azonban nem változott a KVA-val és a dabigatranal kezelt betegek esetén. Az eddigi eredményekkel összhangban jelentős fibrinogén átalakulás szintén csak a nem antikoagulált csoportban (3.11; IQR 0.65 vs 2.99; IQR 0,81 g/L; $p < 0.01$) volt kimutatható, ellentétben a véralvadás gátlóval előkezelt betegekkel.

A korábbi tanulmányokhoz hasonlóan [60] a fibrin monomer szintek abláció előtti medián és IQR értékei is a referencia tartományon felül voltak mindhárom csoportban a katéterezés és bal pitvari mintavételezés miatti hemosztázis aktiváció következtében. Viszont ennek a fehérjének a rövid ($t(1/2) = 2,3$ h) féléletideje miatt [61] az abláció után mindhárom csoportban szignifikáns csökkenést észleltünk (OAC nélküli csoport: 64,35; IQR 52,83 vs 26,34; IQR 30,04 mg/L; $p < 0,001$; KVA csoport: 36,14; IQR 92,56 vs 10,12; IQR 16,01 mg/L; $p < 0,01$; dabigatran csoport: 38,37; IQR 153,06 vs 3,98; IQR 2,0 mg/L; $p < 0,001$). Kiemelendő, hogy a dabigatran csoport esetében különösen alacsony fibrin monomer szinteket detektáltunk az abláció után, ebben a

csoporthoz minden betegnél visszaesett a fibrin monomer szintje a koaguláció aktiváció referencia határértéke alá, ami az ablációs eljárás során lényegesen alacsonyabb további hemosztázis aktiválódást jelzett ebben a betegcsoportban a KVA és az OAC nélküli csoportokhoz viszonyítva. A nem antikoagulált csoportban az abláció utáni fibrin monomer szintek többnyire továbbra is a referencia tartomány felett voltak, ami arra utal, hogy a koaguláció tartósan aktiválódott az ablációs eljárás során.

4.1.3. Lokális endotélium aktiváció a bal pitvarban cryoabláció során különböző preprocedurális antikoagulálási stratégiák mellett

A VWF antigén szintek hasonló emelkedést mutattak mindhárom csoportban az abláció után a beavatkozás előtt levett mintákhoz képest, amely alapján a beavatkozás kapcsán hasonló mértékű endotél károsodás valószínűsíthető (OAC nélkül: 138,6; IQR 38,83 vs 214,1; IQR 58,55 %; $p < 0,001$; VKA: 138,9; IQR 133,8 vs 196,1; IQR 123,6 %; $p < 0,01$; dabigatran: 148; IQR 87,5 vs 192,0; IQR 112,0 %; $p < 0,01$).

Várakozásainknak megfelelően a FVIII aktivitás a VWF antigén szintekkel párhuzamosan változtak a különböző abláció előtti antikoagulálási stratégiáktól függetlenül (OAC nélkül: 107; IQR 72 vs 164; IQR 62,25 %; $p < 0,001$; KVA: 154; IQR 135 vs 226; IQR 149 %; $p < 0,01$; dabigatran: 110; IQR 32 vs 144; IQR 88,5 %; $p < 0,01$).

4.2. K-vitamin antagonistával kezelt betegek esetén különböző technikákkal végzett pulmonális véna izoláció során létrejövő hemosztázis változások vizsgálatának eredményei

4.2.1. Alapadatok és procedura adatok a különböző technikákkal végzett pulmonális véna izoláció során létrejövő hemosztázis változások vizsgálata során

Összesen 31 beteg került bevonásra a vizsgálatba. A pulmonális véna izolációt 7 betegnél fázisos RF katéterrel, 10 betegnél cryobalonnal és 14 beteg esetében pontról pontra irrigált rádiófrekvenciás (IRF) katéterrel végeztük. Minden beavatkozás során teljes izolációt sikerült elérnünk. Nem találtunk különbséget a 3 csoport között demográfiai adatok (életkor, férfi nem), a testtömeg index, a releváns társbetegségek (hypertonia, hypercholesterinaemia, diabetes mellitus), echokardiográfiai paraméterek (bal pitvari átmérő, ejekciós frakció) és tromboembóliás kockázat (CHA₂DS₂-VASc score) tekintetében sem (P érték $> 0,05$). A procedura idő és a bal pitvari idő

szignifikánsan hosszabb volt IRF ablációval (p érték $<0,001$). Egyik betegnél sem fordult elő szövődmény.

4.2.2. *Fibrinolitikus paraméterek a különböző technikákkal végzett pulmonális véna izoláció során létrejövő hemosztázis változások vizsgálata során*

A D-dimer szintje a bal pitvari vérmintákban jelentősen megemelkedett abláció után a PVAC (abláció előtti medián: 0,34, IQR: 0,24-0,50 mgFEU/L; ablációs utáni medián: 0,70, IQR: 0,61-1,31 mgFEU/L; $p=0,0313$), a CRYO (abláció előtti medián: 0,33, IQR: 0,28-0,49 mgFEU / L; abláció utáni medián 0,79, IQR: 0,65-0,93 mgFEU/L; $p=0,0078$) és IRF csoportban is (abláció előtti medián: 0,33, IQR: 0,21-0,44 mgFEU/L; ablációs utáni medián: 0,83, IQR: 0,56-1,21 mgFEU/L; $p=0,0001$). A posztablációs értékek mindhárom ablációs technika esetén meghaladták a D-dimer referencia értékét (0,5 mgFEU/L).

A PAP komplex szintek nem mutattak szignifikáns változást a fázisos RF ablációval (abláció előtti medián: 344,9, IQR: 273,6-577,5 ng/ml; abláció utáni medián: 361,5, IQR: 313,5-548,9 ng/ml; $p=0,2969$), de szignifikáns emelkedés igazolódott a CRYO (pre-ablációs medián: 247,3, IQR: 199,9-331,6 ng / ml, ablációs utáni medián: 270,9, IQR: 227,9-346,7 ng/ml; $p=0,0020$) és az irrigált RF csoportban (abláció előtti medián: 265,3, IQR: 202,0-800,1 ng/ml, posztablációs medián: 325,6, IQR: 250,2-701,9 ng / ml; $p=0,0166$). Az abláció előtti és utáni PAP komplex értékek azonban nem haladták meg a referencia határértéket.

A PAI-1 aktivitás szignifikánsan csökkent a PVAC-kel (abláció előtti medián: 1,931, IQR: 0,508-3,859%; abláció utáni medián: 0,735, IQR: 0,240-2,707%; $p=0,0313$) és a cryobalonnal végzett ablációk során (abláció előtti medián: 0,361, IQR: 0,080-1,575%; abláció utáni medián: 0,378, IQR: 0,111-0,915%; $p=0,0313$). Nem szignifikáns trendet figyeltük meg az IRF esetében (abláció előtti medián: 0,548, IQR: 0,303-1,710%; abláció utáni medián: 0,500, IQR: 0,122-1,328%; $p=0,0676$).

4.2.3. *Lokális endoteliális károsodás a különböző technikákkal végzett pulmonális véna izoláció során*

A VWF antigén szintje mindhárom típusú katéterrel végzett abláció során jelentősen nőtt (PVAC: abláció előtti medián: 175,4, IQR: 146,3-212,8%; posztablációs medián: 200,1, IQR: 174,4-248,9%; $p = 0,0313$, CRYO preablációs medián: 138,9, IQR: 91,6-186,7%; posztablációs medián: 189,9, IQR: 124,1-254,1%; $p=0,0039$, IRF abláció előtti medián: 136,0, IQR: 113,7-203,5%; posztablációs medián: 203,0, IQR: 143,3-255,7%; $p=0,0002$).

Az FVIII aktivitás emelkedése az ablációs eljárások során összhangban volt a vWF antigénszint növekedésével. Az FVIII aktivitás szignifikáns emelkedését detektáltuk a fázisos RF után (abláció előtti medián: 158,5, IQR: 129,0-174,0%; posztablációs medián: 198,9; IQR: 180,0-302,1%; $p=0,0355$), cryoabláció után (preablációs medián: 153,0, IQR: 94,25-185,8%; posztablációs medián: 229,0; IQR: 155,7-333,1%; $p=0,0078$), és a legjelentősebb emelkedést irrigált RF ablációk után észleltük (abláció előtti medián: 152,0; IQR: 99,0-186,5 %; posztablációs medián: 194,6, IQR: 139,8-316,0%; $p=0,0002$).

A szolubilis VCAM-1 szintek nem különböztek szignifikánsan a bal pitvarban a PVAC eljárás előtt és után (ablációs előtti medián: 644,6; IQR: 544,1-798,2 ng / ml; posztablációs medián: 698,1; IQR: 586,5 -801,9 ng/ml; $p=0,0963$), azonban a cryoballon abláció után szignifikáns növekedést észleltünk (abláció előtti medián: 542,6, IQR: 428,5-753,1 ng/ml; posztablációs medián: 619,2, IQR: 499,8-799,0 ng/ml; $p=0,0005$) és IRF után is (abláció előtti medián: 679,3, IQR: 505,0-744,7 ng/ml; posztablációs medián: 770,9, IQR: 631,9-894,0 ng/ml; $p<0,0001$).

5. Megbeszélés

A szakirodalomban korábban korlátozott mennyiségű és ellentmondásos adatok álltak rendelkezésre az elektrofiziológiai beavatkozások során létrejövő hemosztázis aktivációval kapcsolatban. Előző vizsgálatokban a femoralis vénából nyert vérmintákban mérték a fibrinolízis aktivációját supraventricularis tachycardiák (SVT) miatt RF abláción átesett betegeknel. Dorbala és mtsai [62] összehasonlították a koaguláció aktiváció és fibrinolízis markereit közvetlenül a műanyag hüvely bevezetését követően diagnosztikus elektrofiziológiai vizsgálat (EPS) és RF abláció után nyert mintákból. Szignifikáns hemosztázis aktivációt észleltek a hüvely bevezetése és az EPS után is, ami további emelkedést nem mutatott a RF

abláció után vena femoralisból nyert mintákban, ami arra utal, hogy az idegen anyagok (hüvelyek, huzalok és katéterek) bekerülése a véráramba önmagában a koaguláció jelentős aktivációját váltják ki.

Egy másik, 37 esetszámot magában foglaló közleményben az eljárás időtartama igen, de az RF ablációk száma nem korrelált a hemosztázis aktivációjával. Ezzel ellenkezőleg Parizek és munkatársai [63] a D-dimer szintjének jelentős emelkedését tapasztalták diagnosztikus EPS után, amely tovább emelkedett az abláció követően, valamint statisztikai összefüggést mutattak ki a D-dimer szintek és az RF applikációk száma között is. Fontos kiemelni, hogy elsősorban a jobb szívfélben jól definiált, kisméretű szubsztrátokat ablálták olyan betegek esetén, akik nem voltak antikoagulálva.

A pitvarfibrilláció ablációval kapcsolatos hemosztázis aktiváció adatait Bulava és munkatársai közölték [64], és a D-dimer szintek gyors emelkedést mutatták ki a hüvelyek bevezetését és az intrakardialis katéter pozicionálását követően, amely az RF applikációk után tovább emelkedett és az abláció után 24 órán át is fennmaradt. Ezt a kutatást 15 évvel ezelőtt végezték, és az akkori PF ablációs rutint reprezentálja: nem irrigált fokális RF léziókat hoztak létre a pulmonalis vénák körül vagy belül, az eljárás előtt a K-vitamin antagonistát felfüggesztették és kis molekulatömegű heparin áthidalásával oldották meg a beavatkozás előtti antikoagulálást, és intraprocedurálisan heparint alkalmaztak az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTI) szerint. A vérmintákat ebben a vizsgálatban is femoralis vénából nyerték.

Korábban munkacsoportunk különböző helyekről, többek között a femoralis vénából, a bal pitvarból és a bal pitvari fülcséből nyert mintákban abláció nélkül mért hemosztázis aktivációt, és bebizonyosodott, hogy maga a transzszepális szűrés is jelentősen fokozta a véralvadást [65]. Kutatásaink során elsőként elemeztük a komplex bal pitvari hemosztázis változásokat pitvarfibrilláció abláció során, egyrészt a cryoballon abláció során különböző preoperatív antikoagulálási stratégiák alkalmazása mellett, másrészt egységesen K-vitamin antagonistá mellett különböző ablációs eljárások kapcsán. Mindkét tanulmány során vérmintákat vettünk a bal pitvarból az első applikáció előtt és közvetlenül az utolsó energialeadás után. Intraprocedurálisan az első mintavételt követően minden esetben protokoll szerinti heparin adagolást végeztünk 300 s feletti ACT eléréséig.

5.1. Hemosztázis aktiváció és fibrinolízis

Eredményeink igazolják, hogy a cryobalonnal végzett PVI előtti orális antikoaguláns kezelés jelentősen gátolja a hemosztázis aktiválódását, valamint a dabigatran hatásosabb gátlást biztosít az intrakardiális hemosztázis aktivációja és következményes fibrinolízissel szemben, mint a K-vitamin antagonisták. Kimutattuk, hogy a dabigatrannal kezelt betegeknél az ablációs eljárással kapcsolatos lokális, intraatriális koaguláció aktiváció markánsan gátolt. A protrombotikus állapot kimutatására leggyakrabban használt marker, a D-dimer szintje a hiperkoaguláció általánosan alkalmazott határértéke (0,5 mg/l) alatt maradt az abláció utáni intrakardialis vérmintákban a dabigatrannal kezelt betegek esetén, azonban KVA terápian, és a nem antikoagulált betegek esetén emelkedett volt. Szintén hasonló eredményeket kaptunk a hemosztázis aktiváció és fibrinolízis heparin-érzékeny markereinek komplex értékelésekor. A fibrin monomerek szintje, amely a protrombotikus hemosztázis egyensúlyának igen érzékeny markere, lényegesen alacsonyabb volt a dabigatrannal kezelt betegeknél az abláció után. Bár a kevésbé érzékeny markerek, amelyek a hemosztázis vagy a fibrinolízis faktorok fogyasztását jelzik, nem feltétlenül mutatják a különbséget az eltérő antikoagulációs kezelési módok között, ezek mégis jelentős hemosztázis-aktiválást mutattak ki a beavatkozás előtt nem antikoagulált betegeknél, annak ellenére, hogy az ablációs eljárás során heparint kaptak. Összességében az eredményeink átfogó értékelése azt sugallja, hogy a dabigatran rendelkezik a legerősebb hatással a bal pitvari ablációs eljárással kapcsolatos hiperkoagulábilis állapot megelőzésében, azonban a terápiás KVA antikoagulációval végzett PVI-n átesett betegek továbbra is jelentős hemosztázis aktivációnak vannak kitéve.

Ezenkívül markáns koagulációs aktivációt figyelhettünk meg azoknál a betegeknél, akik nem részesültek preoperatív antikoaguláns terápian, ami a tromboembóliás szövődmények potenciális kockázatát hordozzák ebben a betegpopulációban. Kutatásunknak azon ágán, amelynek célja a különböző katéteres eljárásokkal végzett bal pitvari ablációk intrakardiális hemosztázisra gyakorolt hatásának vizsgálata volt, a betegek megszakítás nélküli terápiás KVA kezelésben részesültek, és intraprocedurálisan protokoll szerinti heparinizálást végeztünk. Ezen intézkedések ellenére jelentős koaguláció aktivációt észleltünk, amit a különböző fibrinolízis markerek szintjének szignifikáns változása igazolt. A posztablációs D-dimer szintek

meghaladták a normális határértéket, és a trombus képződéssel kapcsolatos klinikai események, például a mélyvénás trombózis vagy a tüdőembólia során általában megfigyelt tartományba emelkedtek. A PAP komplex szintje szignifikánsan emelkedett a cryo- és IRF ablációk után, de a PVAC esetében nem. A koaguláció aktiváció másik markere, a PAI-1 aktivitás szignifikáns csökkenését mértük fázisos RF és cryoballon alkalmazása esetén, de alacsonyabb értékeket detektáltuk az IRF ablációk után. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az PF abláció során bekövetkező jelentős koaguláció aktiváció nem akadályozható meg a napjainkban leggyakrabban alkalmazott antikoagulálási gyakorlattal.

5.2. Endotél aktiváció

Az endotél károsodás a Virchow triász részeként ismert protrombotikus tényező. Korábbi tanulmányok leírták a bal pitvari fülcsé trombus képződése és a VWF endokardiális expressziója közötti összefüggést [66], valamint kimutatták [64,67], hogy a VWF nem irrigált RF abláció mellett 24–48 órán át emelkedett marad. Tartós endoteliális diszfunkció magyarázhatja azt a korábbi megfigyelést, hogy a tromboembólia az esetek többségében 48–72 órán belül jelentkezik a PF abláció után [38]. Kutatásunk során azt tapasztaltuk, hogy a cryoballon abláció preoperatív antikoagulálási stratégiától függetlenül szignifikáns endotél aktivációt váltott ki, amit az emelkedett VWF antigénszint és fokozott FVIII aktivitás jelzett az abláció utáni vérmintákban. Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy az ablációs technológia és az abláció által lefedett terület az endoteliális károsodás mértékének meghatározó tényezője lehet, és az antitrombotikus terápia önmagában korlátozottan képes enyhíteni az endoteliális aktivációt, erre utalnak eredményeink, amelyek mindhárom antikoagulálási séma esetén hasonlóak voltak.

Kuhne és mtsai [68] szignifikánsan magasabb troponin T-szintet mértek PVI után IRF alkalmazásával, összehasonlítva az 1. generációs cryoballon ablációval. Az abláció utáni szívizom károsodásának biomarkereit összehasonlító vizsgálatok azonban ellentmondásos eredményeket igazoltak. Egy multicentrikus vizsgálatban [69] a legmagasabb kreatinin-kináz MB és troponin I szintet a cryoballon PVI után mutattak ki, összehasonlítva az IRF-val kontakt erő monitorizálással vagy anélkül, és lézeres ablációval, miközben egy másik kutatás során nem igazolódott különbség a cryoballon abláció és az IRF között magas érzékenységű (hs) troponin T-t, a mikropartikulumokat

és hsCRP-t mérve [70]. A különféle ablációs technológiák endoteliális aktivációra gyakorolt hatását nem sikerült tisztázni.

Intézetünkben végzett további kutatásaink során egységes antikoagulálási stratégia mellett mindhárom ablációs módszerrel (cryoballon, PVAC, IRF) szignifikáns emelkedést mutattunk ki a VWF antigénben és az FVIII aktivitási szintekben. Az sVCAM szintek posztablációs emelkedése a cryoballon és az IRF alkalmazásával társult, a PVAC-hez azonban nem. Összességében ezek az eredmények arra utalnak, hogy jelentős endoteliális károsodásokat okoznak a jelenlegi ablációs technikák. Ez a megállapítás kiemeli a szigorú és folyamatos antikoaguláció fontosságát a posztablációs időszakban.

5.3. Tudományos eredmények összefoglalása, új megállapítások

Humán kutatásaink során közvetlenül a bal pitvarból nyert vérmintákból elsőként végeztük különböző hemosztázis markerek összehasonlító vizsgálatát pitvarfibrilláció miatt végzett katéterabláció előtt és közvetlenül azt követően. Vizsgálataink egy részében a jelenleg széles körben, szövetbarát ablációs technikaként számontartott cryoballon ablációk kapcsán különböző periprocedurális antikoagulálási protokollok hemostasisra gyakorolt hatását hasonlítottuk össze. Kutatásunk másik részében különböző ablációs technikákat hasonlítottunk össze a jelenleg is rutinszerűen alkalmazott terápiás tartományú K-vitamin antagonistá periprocedurális tromboembolia profilaxis mellett. Munkánk új eredményének az alábbiakat tekintjük:

- 1, A cryoballonnal végzett PVI előtti tartós és folyamatos orális antikoaguláns kezelés mind K-vitamin antagonistával, mind dabigatrannal mérsékli a hemosztázis aktivációt.
- 2, PF abláció előtt a megszakítás nélküli dabigatran terápia eredményesebben csökkenti az intrakardiális hemosztázis aktivációját és a következményes fibrinolízist, mint a terápiás szintű K-vitamin antagonistá kezelés. A dabigatran hatása különösen markáns a D-dimer változás katéterabláció hatására kialakuló emelkedésének kivédésében.
- 3, A 2. generációs cryoballon katéterrel végzett abláció a preoperatív antikoagulálási stratégiától függetlenül szignifikáns endotél aktivációt vált ki.
- 4, A megszakítás nélküli, terápiás INR érték mellett alkalmazott K-vitamin antagonistá profilaxis ellenére szignifikáns hemostasis aktiváció alakul ki mindhárom,

napjainkban kiterjedten alkalmazott PF ablációs módszer, a cryoballon, a fokális RF és a multipoláris fázisos RF mellett.

5, A fenti ablációs technikák hasonló mértékű endotél aktivációt váltanak ki.

6. Összefoglalás

Kutatásaink során elsőként elemeztük a komplex bal pitvari hemosztázis változásokat pitvarfibrilláció ablációja során. Prospektív obszervációs tanulmányaink során kimutattuk, hogy a 2. generációs cryobalonnal végzett tüdővéna izoláció előtt naponta kétszer 150 mg dabigatran megszakítás nélküli adása hatékony koaguláció aktiváció gátlást biztosít az abláció előtt és után, amit a bal pitvari vérmintákban mért hemosztázis aktiváció markereinek komplex panelje bizonyít. A PF abláció előtti megszakítás nélküli dabigatran terápia hatásosabb gátlást biztosít az intrakardiális hemosztázis aktivációja és következményes fibrinolízissel szemben, mint a terápiás szintű K-vitamin antagonistá kezelés. A K-vitamin antagonistá kezeléssel mellett mindhárom jelenleg alkalmazott PVI technológia (cryoballoon, fokális RF és multipoláris phased RF) szignifikáns hemosztázis és endotél aktivációt váltott ki.

Eredményeink alátámasztják, hogy a napjainkban széles körben alkalmazott technológiákkal végzett PF abláció előtti antitrombotikus kezelést optimalizálni kell a betegek biztonsága érdekében. A direkt orális antikoagulánsok alkalmazása a megszakítás nélküli KVA helyettesítőjeként ígéretes lehet, amelyet a már rendelkezésre álló klinikai adatok is alátámasztanak. Ezeknek a készítményeknek a használata során végbemenő fibrinolízissel és endotél aktivációval kapcsolatos jövőbeni tanulmányok további betekintést nyújthatnak a tünetmentes és a klinikailag manifeszt embolizációs események mechanizmusára. Ezeknek a markereknek a mérése szintén hasznos lehet az új ablációs technológiákkal járó tromboembóliás szövődmények kockázatának felméréséhez.



Nyilvántartási szám: DEENK/51/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Hajas Orsolya
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Hajas, O.**, Bagoly, Z., Tóth, N. K., Urbancsek, R., Kiss, A., Kovács, K. B., Sarkady, F., Nagy, A. C., Oláh, A., Nagy, L., Clemens, M., Csiba, L., Csanádi, Z.: Intracardiac Fibrinolysis and Endothelium Activation Related to Atrial Fibrillation Ablation with Different Techniques. *Cardiol Res Pract.* 2020, 1-8, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/1570483>
IF: 1.292 (2019)
2. Bagoly, Z., **Hajas, O.**, Urbancsek, R., Kiss, A., Fiak, E., Sarkady, F., Tóth, N. K., Orbán-Kálmándi, R. A., Kovács, K. B., Nagy, L., Nagy, A. C., Kappelmayer, J., Csiba, L., Csanádi, Z.: Uninterrupted Dabigatran Administration Provides Greater Inhibition against Intracardiac Activation of Hemostasis as Compared to Vitamin K Antagonists during Cryoballoon Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Clin Med.* 9 (9), 1-13, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9093050>
IF: 3.303 (2019)

További közlemények

3. Szirák, K., Soltész, B., **Hajas, O.**, Urbancsek, R., Nagy-Baló, E., Penyige, A., Csanádi, Z., Nagy, B.: PITX2 and NEURL1 SNP polymorphisms in Hungarian atrial fibrillation patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analysis. *J. Biotechnol.* 299, 44-49, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.022>
IF: 3.503
4. Soltész, B., Urbancsek, R., Pös, O., **Hajas, O.**, Forgács, I. N., Szilágyi, E., Nagy-Baló, E., Szemes, T., Csanádi, Z., Nagy, B.: Quantification of peripheral whole blood, cell-free plasma and exosome encapsulated mitochondrial DNA copy numbers in patients with atrial fibrillation. *J. Biotechnol.* 299, 66-71, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.018>
IF: 3.503





5. Biró, O., **Hajas, O.**, Nagy-Baló, E., Soltész, B., Csanádi, Z., Nagy, B.: Relationship between cardiovascular diseases and circulating cell-free nucleic acids in human plasma.
Biomarkers in Medicine. 12 (8), 891-905, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/bmm-2017-0386>
IF: 2.268
6. Nagy-Baló, E., Martirosyan, M., Sándorfi, G., **Hajas, O.**, Láncki, L., Berényi, E., Ladányi, L., Kiss, A., Édes, I., Csanádi, Z.: Cerebral micro-embolization during pulmonary vein isolation: relation to post-ablation silent cerebral ischemia.
Cardiol. J. 24 (3), 234-241, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2017.0030>
IF: 1.339
7. Tóth, N. K., Csanádi, Z., **Hajas, O.**, Kiss, A., Nagy-Baló, E., Kovács, K. B., Sarkady, F., Muszbek, L., Bereczky, Z., Csiba, L., Bagoly, Z.: Intracardiac hemostasis and fibrinolysis parameters in patients with atrial fibrillation.
Biomed Res. Int. 2017 (3678017), 1-10, 2017.
IF: 2.583
8. Kiss, A., Nagy-Baló, E., **Hajas, O.**, Édes, I., Csanádi, Z.: Phased radiofrequency ablation for atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation.
Exp. Clin. Cardiol. 20 (1), 2438-2443, 2014.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,791

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,595**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.02.10.



Irodalmi hivatkozások

1. Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al.: Prospects of the treatment of atrial fibrillation. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia. *Recenti Prog Med.* 2001; 92:508-512.
2. Knight BP, Oral H, Chugh A et al.: Effects of operator experience on the outcome and duration of pulmonary vein isolation procedures for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003; 91:673-677.
3. Reddy VY, Neuzi Pl, d'Avila A et al.: Balloon catheter ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: What is the level of pulmonary venous isolation? *Heart Rhythm* 2008; 5:353–360.
4. Malmborg H, Lonnerholm S, Blomstrom-Lundqvist C: Acute and clinical effects of cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10:1277–1280. 96
5. Boersma LV, Wijffels MC, Oral H et al.: Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy with a multielectrode ablation catheter. *Heart Rhythm* 2008; 5:1635–1642.
6. Wieczorek M, Hoeltegen R, Brueck M et al.: Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar antrum ablation using a novel multielectrode ablation catheter system: first clinical results. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010; 27:23-31.
7. Compier MG, Leong DP, Marsan NA et al.: Duty-cycled bipolar/unipolar radiofrequency ablation for symptomatic atrial fibrillation induces significant pulmonary vein narrowing at long-term follow-up. *Europace.* 2013; 15:690-696.
8. Nardi S, Argenziano L, Cappato R et al.: Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation with multielectrode phased radiofrequency duty-cycled catheters: longterm results from a large cohort of patients. *J Cardiovasc Med.* 2013; 4:879-885.
9. Wieczorek M, Hoeltgen R, Akin E et al.: Results of short-term and long-term pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation using duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:399-405.
10. Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF et al.: Freedom from paroxysmal atrial fibrillation after successful pulmonary vein isolation with pulmonary vein ablation catheter phased radiofrequency energy: 2-year follow-up and predictors of failure. *Europace.* 2012; 14:818-825.
11. Scharf C, Ng GA, Wieczorek M et al.: European survey on efficacy and safety of dutycycled radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2012; 14:1700-1707.
12. Andrade JG, Dubuc M, Rivard L et al.: Efficacy and safety of atrial fibrillation ablation with phased radiofrequency energy and multielectrode catheters. *Heart Rhythm.* 2012; 9:289-296.
13. Van Belle Y, Janse P, Theuns D et al.: One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2008;10:1271–1276.
14. Neumann T, Wójcik M, Berkowitsch A et al.: Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. *Europace.* 2013;15:1143-1149.

15. Wójcik M, Berkowitsch A, Zaltsberg S et al.: Cryoballoon Ablation in Young Patients With Lone Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:558-563.
16. Rao JY, Chierchia GB, de Asmundis C et al.: Cryoballoon ablation as index procedure for paroxysmal atrial fibrillation: long-term results from a single center early experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014;15:194-198. 97
17. Chun KR, Fürnkranz A, Köster I et al.: Two versus one repeat freeze-thaw cycle(s) after cryoballoon pulmonary vein isolation: the alster extra pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012; 23:814-819.
18. Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ et al.: Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: results from a prospective study in 605 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1707-1712.
19. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG et al.: Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm.* 2011;8:1444-1451.
20. Bittner A, Mönnig G, Zellerhoff S et al.: Randomized study comparing duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency with point-by-point ablation in pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm.* 2011;8:1383-1390.
21. Bulava A, Haniš J, Sitek D et al.: Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison between multielectrode catheter and point-by-point ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:1039-1046.
22. Maagh P, Butz T, Plehn G et al.: Pulmonary vein isolation in 2012: is it necessary to perform a time consuming electrophysiological mapping or should we focus on rapid and safe therapies? A retrospective analysis of different ablation tools. *Int J Med Sci.* 2013;10:24-33.
23. Mugnai G, Chierchia GB, de Asmundis C et al.: Comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon versus conventional radiofrequency for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113:1509-1513.
24. DeVille JB, Svinarich JT, Dan D et al.: Comparison of Resource Utilization of Pulmonary Vein Isolation: Cryoablation Versus RF Ablation With Three-Dimensional Mapping in the Value PVI Study. *J Invasive Cardiol.* 2014;26:268-272.
25. Sándorfi G, Tint D, Nagy-Baló E et al.: Comparison of cryoballoon versus multipolar phased radiofrequency ablation for pulmonary vein isolation: acute and long-term results. *Exp and Clin Card* 2014.
26. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al.: 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012;9:632-696.
27. Cappato R, Calkins H, Chen SA et al.: Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:32-38.

28. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ et al.: Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J.* 2007;28:2231-2237. 98
29. Chun KR, Schmidt B, Metzner A et al.: The 'single big cryoballoon' technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J.* 2009;30:699-709.
30. Boersma LV, Wijffels MC, Oral H et al.: Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy with a multielectrode ablation catheter. *Heart Rhythm.* 2008;5:1635-1642.
31. Luik A, Merkel M, Hoeren D et al.: Rationale and design of the FreezeAF trial: a randomized controlled noninferiority trial comparing isolation of the pulmonary veins with the cryoballoon catheter versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2010;159:555-560.
32. Kobza R, Hindricks G, Tanner H et al.: Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and treatment. *Heart Rhythm.* 2004;1:676- 683.
33. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH et al.: Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: Impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:1071-1078.
34. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E et al.: Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation.* 2005;112:627-635.
35. Anter E, Contreras-Valdes FM, Shvilkin A et al.: Acute pulmonary vein reconnection is a predictor of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;39:225-232.
36. Kiss A, Nagy-Baló E, Hajas O et al.: Phased radiofrequency ablation for atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation. *Exp and Clin Card* 2014;20:2438-2443.
37. Csanádi Z, Nagy-Baló E, Dank S et al.: Cerebrovascular Complications Related to Atrial Fibrillation Ablation and Strategies for Periprocedural Stroke Prevention. *Cardiac Electrophysiol Clinics.* 2014;6:111-123. 99
38. Oral H, Chugh A, Ozaydin M et al.: Risk of thromboembolic event after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2006 Aug 22;114(8):759-65.
39. Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M et al.: Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7:1761-1767.
40. Herrera Siklódy C, Deneke T, Hocini M et al.: Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 8:681- 688.
41. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B et al.: Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated

- radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22:961-968.
42. Neumann T, Kuniss M, Conradi G et al.: MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace*. 2011;13:37-44.
43. Gaita F, Caponi D, Pianelli M et al.: Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122:1667-1673.
44. Schrickel JW, Lickfett L, Lewalter T et al.: Incidence and predictors of silent cerebral embolism during pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2010;12:52-57.
45. Lickfett L, Hackenbroch M, Lewalter T et al.: Cerebral diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a tool to monitor the thrombogenicity of left atrial catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:1-7.
46. Borger MA, Peniston CM, Weisel RD et al.: Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: Effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:743-749.
47. Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL et al.: Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: A prospective study of 100 patients. *Br J Surg*. 1994;81:1435-1439.
48. Kilicaslan F, Verma A, Saad E et al.: Transcranial Doppler detection of microembolic signals during pulmonary vein antrum isolation: implications for titration of radiofrequency energy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:495-501.
49. Sauren LD, Van Belle Y, De Roy L et al.: Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during endocardial pulmonary vein isolation: Comparison of three different ablation techniques. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:1102-1107.
50. Nagy-Baló E, Kiss A, Condie C et al.: Predictors of cerebral microembolization during phased radiofrequency ablation of atrial fibrillation: analysis of biophysical parameters from the ablation generator. *Heart rhythm* 2014;11:977-983.
51. Kiss A, Nagy-Baló E, Sándorfi G et al.: Cerebral microembolization during atrial fibrillation ablation: Comparison of different single-shot ablation techniques. *International Journal of Cardiology* 2014;174:276-281.
52. Nagy-Baló E, Kiss A, Condie C et al.: Predictors of Cerebral Microembolization during Phased Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation: Role of the Ongoing Rhythm and the Site of Energy Delivery. *Pacing and Clinical electrophysiology – Pace* 2014;11:977-983.
53. Nagy-Baló E, Tint D, Clemens M et al.: Transcranial Measurement Of Cerebral Microembolic Signals During Pulmonary Vein Isolation: A Comparison Of Two Ablation Techniques. *Circulation arrhythmia and electrophysiology* 2013;6:473-480.

54. Wazni OM, Beheiry S, Fahmy T et al.: Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio: Comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period. *Circulation* 2007, 116, 2531–2534.
55. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P et al.: Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: Results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014, 129, 2638–2644.
56. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L et al.: Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter prospective registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012, 59, 1168–1174.
57. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP et al.: Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376, 1627–1636.
58. Nogami A, Harada T, Sekiguchi Y et al.: Safety and Efficacy of Minimally Interrupted Dabigatran vs Uninterrupted Warfarin Therapy in Adults Undergoing Atrial Fibrillation Catheter Ablation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* 2019, 2, e191994.
59. Berczky Z, Olah Z, Ajzner E et al.: Laboratory aspects of novel oral anticoagulant treatment. *Orv. Hetil.* 2017, 158, 1930–1945.
60. Toth NK, Csanádi Z, Hajas O et al.: Intracardiac Hemostasis and Fibrinolysis Parameters in Patients with Atrial Fibrillation. *BioMed Res. Int.* 2017, 2017, 3678017.
61. Shainoff JR, DiBello PM: The circulatory half-lives of alpha-profibrin and alpha-fibrin monomer, and comparisons with other fibrinogen derivatives. *Thromb. Haemost.* 2003, 89, 48–52.
62. Dorbala S, Cohen AJ, Hutchinson LA et al.: Does radiofrequency ablation induce a prethrombotic state? Analysis of coagulation system activation and comparison to electrophysiologic study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 1998;9(11):1152–1160.
63. Parizek P, Haman L, Malý J et al.: The activation of haemostasis during radiofrequency catheter ablation. *Vnitřní Lékarství.* 2004;50(12):887–893.
64. Bulava A, Slavík L, Fiala M et al. Endothelial damage and activation of the hemostatic system during radiofrequency catheter isolation of pulmonary veins. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2004;10(3):271–279.
65. Tóth NK, Csanádi Z, Hajas O et al. Intracardiac hemostasis and fibrinolysis parameters in patients with atrial fibrillation. *BioMed Research International.* 2017;2017:p. 3678017.
66. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP et al.: Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2002;106(15):1962–1967.
67. Kornej J, Dinov B, Blann AD et al. Effects of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation on soluble P-selectin, von Willebrand factor and IL-6 in the peripheral and cardiac circulation. *PLoS One.* 2014;9

68. Kühne M, Suter Y, Altmann D et al.: Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm*. 2010;7(12):1770–1776.
69. Casella M, Dello Russo A, Russo E et al. Biomarkers of myocardial injury with different energy sources for atrial fibrillation catheter ablation. *Cardiology Journal*. 2014;21(5):516–523.
70. Herrera Siklódy C, Arentz T, Minners J et al.: Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm*. 2012;9(2):189–196.
71. Haines DE, Strunk AR, Novichenok A et al.: The biophysics of passive convective cooling during catheter ablation with gold versus platinum electrodes and multielectrode phased radiofrequency energy delivery. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(11):1257–1261.
72. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP et al.: Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(17):1627–1636.
73. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C et al.: Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1162–1168.
74. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2015;36(28):1805–1811.

Köszönetnyilvánítás

Elsősorban témavezetőmnek, Csanádi Zoltán Professor Úrnak szeretnék köszönetet nyilvánítani, aki számomra már 4. éves orvostanhallgatói éveimtől lehetőséget biztosított a tudományos munka mikéntjének elsajátítására, szakmai irányításával és emberi példamutatásával hallgatói és klinikusi pályám meghatározó személyévé vált. Lehetővé tette, hogy egy országosan és Európában is kiemelkedő kardiovaszkuláris centrumban kutatói és szakmai tapasztalatot szerezzek, számos hazai és nemzetközi konferencián prezentálhassam eredményeinket.

Bagoly Zsuzsa Tanárnőnek szintén köszönetemet szeretném kifejezni áldozatos munkájáért, amellyel a Tudományos Diákköri és PhD kutatásaimat is segítette.

Kutatásaim kivitelezésében köszönettel tartozom Csiba László Professor Úrnak, Kapplemayer János Professor Úrnak, Dr. Tóth Noémi Klárának, Dr. Kiss Alexandrának, Dr. Nagy-Baló Edinának, Dr. Kovács Kittinek, Dr. Urbancsek Rékának és Sarkady Ferencnek, valamint az elektrofiziológiai munkacsoport minden tagjának, különösen Dr. Clemens Marcellnek, Dr. Sándorfi Gábornak és Dr. Nagy Lászlónak, és a mérésekért felelős laboratórium minden dolgozójának.

Külön köszönetet szeretnék mondani családomnak, akik tudományos munkám során mindvégig támogattak.

A kutatásainkat részben az OTKA K109712. számú pályázat, valamint a GINOP-2.3.2-15-2016-00043. számú, "Szív- és érkutatási kiválóságközpont (IRONHEART)" című projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.