

# **EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

## **Egyszerűsített pitvarfibrilláció ablációs technikák értékelése a klinikai siker és a biztonságosság alapján**

**Dr. Kiss Alexandra**

**Témavezető: Dr. Csanádi Zoltán**



**DEBRECENI EGYETEM**

**LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2014**

## TARTALOMJEGYZÉK

|                                                                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.Rövidítések jegyzéke.....</b>                                                                                                                       | <b>5</b>  |
| <b>2.Bevezetés.....</b>                                                                                                                                  | <b>6</b>  |
| <b>2.1. A pitvarfibrilláció jelentősége, kezelési stratégiái.....</b>                                                                                    | <b>6</b>  |
| <b>2.2. A ritmuskontroll transzkatóéteres technikái .....</b>                                                                                            | <b>7</b>  |
| <b>2.3. Az egyszerűsített PF ablációs technikák klinikai hatékonysága .....</b>                                                                          | <b>9</b>  |
| <b>2.4. Az elektromos rekonnekció problematikája pulmonális véna izoláció után.....</b>                                                                  | <b>10</b> |
| <b>2.5. Cerebrális iszkémiás rizikó a pitvarfibrilláció transzkatóéteres kezelése során.....</b>                                                         | <b>10</b> |
| <b>3. Betegek és módszerek.....</b>                                                                                                                      | <b>14</b> |
| <b>3.1. Betegbeválasztás.....</b>                                                                                                                        | <b>14</b> |
| <b>3.2. Speciális beválasztási szempontok az egyes részvizsgálatokban.....</b>                                                                           | <b>14</b> |
| 3.2.1.Pulmonális Véna Ablációs Katéterrel végzett ismételt pulmonális véna izoláció<br>Cryoballon ablációt követő aritmia rekurrencia esetén.....        | 14        |
| 3.2.2. Agyi mikroembolizáció pulmonális véna izoláció során: egyszerűsített ablációs<br>technikák összehasonlítása.....                                  | 14        |
| 3.2.3. Abláció helyének és az aktuális ritmusnak mikroembólus számra gyakorolt<br>hatása Pulmonális Véna Ablációs Katéterrel végzett abláció során ..... | 15        |
| <b>3.3. Betegek előkészítése.....</b>                                                                                                                    | <b>16</b> |
| <b>3.4. Katéterablációs technikák.....</b>                                                                                                               | <b>16</b> |
| 3.4.1.Cryoballon abláció.....                                                                                                                            | 16        |
| 3.4.2.Pulmonális Véna Ablációs Katéterrel végzett abláció.....                                                                                           | 17        |
| 3.4.3.Multipoláris Irrigált Rádiófrekvenciás Ablációs Katétrrel végzett pulmonális<br>véna izoláció.....                                                 | 18        |
| <b>3.5. Kezelés és aritmia monitorozás abláció után.....</b>                                                                                             | <b>18</b> |
| <b>3.6. Transcranialis Doppler monitorozás.....</b>                                                                                                      | <b>19</b> |

|                                                                                                                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.7. Adatgyűjtés a fázisos rádiófrekvenciás generátorból .....</b>                                                                                                | <b>20</b> |
| <b>3.8. Statisztikai módszerek.....</b>                                                                                                                              | <b>20</b> |
| 3.8.1 Statisztikai módszerek a Cryoballon abláció után Pulmonális Vena Ablációs Katéterrel ismételt pulmonális véna izolációt követő klinkai siker vizsgálatára..... | 20        |
| 3.8.2. Statisztikai módszerek különböző, egyszerűsített ablációs technikák cerebrális mikroembolizáció szempontjából történő összehasonlításához.....                | 21        |
| 3.8.3. Statisztikai módszerek a Pulmonális Vena Ablációs Katéterrel végzett ablációk paramétereinek mikroembólus számra gyakorolt hatásának vizsgálatakor.....       | 21        |
| <b>4. Eredmények.....</b>                                                                                                                                            | <b>22</b> |
| <b>4.1. Pulmonális Vena Ablációs Katéterrel végzett ismételt pulmonális véna izoláció Cryoballon ablációt követő aritmia rekurrencia esetén.....</b>                 | <b>22</b> |
| <b>4.2. Egyszerűsített pitvarfibrilláció ablációs technikák összehasonlítása a mikroembolizáció szempontjából.....</b>                                               | <b>23</b> |
| <b>4.3. Az abláció helyének és az aktuális ritmusnak mikroembólus számra gyakorolt hatásának vizsgálata fázisos rádiófrekvenciás abláció során.....</b>              | <b>24</b> |
| <b>5. Megbeszélés.....</b>                                                                                                                                           | <b>25</b> |
| <b>5.1. Pulmonális Vena Ablációs Katéter alkalmazása Cryoballon ablációt követő aritmia visszatérés esetén.....</b>                                                  | <b>25</b> |
| <b>5.2. Egyszerűsített ablációs technikák vizsgálata a biztonságosság szempontjából.....</b>                                                                         | <b>27</b> |
| 5.3. A cerebrális mikroembolizáció mérséklése céljából tett lépések fázisos rádiófrekvenciás ablációk során.....                                                     | 28        |
| 5.4. Mikroembolizáció Cryoballonnal és Multipoláris Irrigált Rádiófrekvenciés Ablációs Katéterrel végzett ablációk során.....                                        | 29        |
| <b>5.5. Az abláció helyének és az aktuális ritmusnak mikroembolizációra gyakorolt hatása Pulmonális Vena Ablációs Katéter használata során.....</b>                  | <b>30</b> |

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5.6. Tudományos eredményeink összefoglalása.....</b>               | <b>32</b> |
| <b>6. Irodalomjegyzék.....</b>                                        | <b>34</b> |
| <b>6.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke.....</b>                     | <b>34</b> |
| <b>6.2. Saját közlemények.....</b>                                    | <b>45</b> |
| <b>7. Táblázatok.....</b>                                             | <b>48</b> |
| <b>8. Ábrák.....</b>                                                  | <b>54</b> |
| <b>9. Tárgyszavak.....</b>                                            | <b>67</b> |
| <b>10. Köszönetnyilvánítás.....</b>                                   | <b>68</b> |
| <b>11. Függelék: Az értekezés alapjául szolgáló publikációk .....</b> | <b>68</b> |

## **1.Rövidítések jegyzéke**

**ACT** - activated clotting time; aktivált alvadási idő

**BK EF** - bal kamrai ejekciós frakció

**CB** - Cryoballon ablációs katéter

**DW MR** - diffusion-weighted magnetic resonance; diffúzió súlyozott mágneses rezonancia

**ICE** - intracardialis echocardiográfia

**MES** - microembolic signal; mikroembólus szignál

**nMARQ** - novel Multipolar Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter; új Multipoláris Irrigált Rádiófrekvenciás Ablációs Katéter

**PF**- pitvarfibrilláció

**PV** - pulmonális véna

**PVAC** – Pulmonary Vein Ablation Catheter; Pulmonális Véna Ablációs Katéter

**PVI** - pulmonális véna izoláció

**RF** - rádiófrekvencia

**SR** - sinus ritmus

**TCD** - Transcranialis Doppler

## **2.Bevezetés**

### **2.1. A pitvarfibrilláció jelentősége, kezelési stratégiái**

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb tartós szívritmuszavar, amely a világ népességének 1,5-2%-át – Magyarországon mintegy 200 000 embert – érinti. A betegség prevalenciája életkorfüggő: míg 40-50 éves korban mindössze <0,5%, addig 80 éves korban az 5-15%-ot eléri. A gazdaságilag fejlett országokban az átlagéletkor növekedésével a PF prevalenciája is rohamosan emelkedik, becslések szerint az elkövetkező 30-35 évben a PF-val élő betegek száma a mostani érték akár háromszorosát is elérheti. A PF tehát korunk egyik jelentős morbiditással járó kardiovaszkuláris “járványának” tekinthető: megháromszorozza a szívelégtelenség és megötszörözi az iszkémiás cerebrális tromboembólia (stroke) kockázatát, megnöveli a hospitalizációs igényt, mindezek eredőjeként egyre jelentősebb anyagi terhet ró az egészségügyi ellátórendszerekre (1).

A PF kezelésének három fő szempontja a sinus ritmus (SR) megőrzése, a kamrafrekvencia- kontroll és a tromboembólia megelőzése. Az első két terápiás cél eléréséhez antiaritmiás gyógyszerek és transzkatéteres technikák állnak rendelkezésünkre. A tromboembólia profilaxist a hagyományos kumarinszármazékok mellett megjelent új antikoagulánsok (rivaroxaban, dabigatran, apixaban) tehetik egyre biztonságosabbá, a betegek számára egyre kényelmesebbé. A SR megtartását célzó farmakoterápia azonban nem megfelelő hatékonyságú: olyan gyógyszeres vizsgálatokban is, ahol az utánkövetés általában tünetvezérelt volt és a klinikailag “néma” PF detektálására irányuló aritmia monitorozási stratégiát nem alkalmaztak, csak a betegek kevesebb, mint 50%-ában volt sikeres a SR 1 éves megtartása (2). Mindemelllett az antiaritmiás szerek használata sem kockázatmentes: a nem kielégítő hatékonyságon kívül nem elhanyagolható a proaritmiás hatásuk, mely tovább szűkíti alkalmazhatósági körüket. A ritmuskontroll mai napig leghatékonyabb gyógyszeres lehetősége az amiodaron, amelynek mellékhatás profilja 1-2 évnél hosszabb távú alkalmazást a betegek többségében nem tesz lehetővé. Megállapítható tehát, hogy a SR tartós fenntartását, amely mind az életminőséget, mind az életkilátásokat javítja, csak a betegek kisebb részében sikerül antiaritmiás gyógyszer adásával elérni. A fentiekben részletezett okok az elmúlt 20 évben arra ösztönözték a szívritmuszavarok intervencionális kezelésével foglalkozó szívelektrofiziológusokat, hogy a PF “gyógyítására” a SR tartós fennmaradását biztosító, non-farmakológiai módszert dolgozzanak ki.

## 2.2.A ritmuskontroll transzkatóteres technikái

A PF kezelésére irányuló nem gyógyszeres módszereket a ritmuszavar mechanizmusáról alkotott teoriákra alapozva tervezték. A Moe nevéhez fűződő “multiple wavelet theory” (3) a pitvarokban egyidejűleg zajló több reentry forgást tételezett fel a PF fenntartó mechanizmusaként, és hangsúlyozta az ehhez szükséges egybefüggő kritikus pitvari izomtömeg fontosságát, amely a körforgáson alapuló, úgynevezett reentry típusú aritmia fennállását fizikailag lehetővé teszi. Erre az elméletre alapozta James Cox amerikai szívsebész a nevéhez fűződő, több módosításon átesett ún. labirintus (maze)-műtétet, amelynek során mindkét pitvarban végzett hosszanti metszésekkel, a pitvarok “felparcellázásával” próbálták csökkenteni a PF fennállását biztosító elektromosan összefüggő pitvari izomtömeget (4). Ennek a nyitott szívűműtéthez kapcsolódó eljárásnak a transzkatóteres adaptációjával is próbálkoztak (5,6), de részben technikai nehézségük és a gyakori szövődmények, részben a kiábrándító hosszabb távú eredmények miatt ezek a kezdeményezések nem találtak követőkre.

Az áttörést az 1990-es évek közepén Haissaguerre és munkatársainak felismerése hozta meg, amikor igazolták, hogy a tüdővénákba (PV) “bekúszó” pitvari izomcsíkoknak meghatározó szerepük van a PF beindításában, bizonyos esetekben fenntartásában. Ennek a körülírt, anatómiailag jól definiálható területnek a percutan transzkatóteres kezelése már sokkal realisabban kivitelezhető feladatnak tűnt: a pulmonális vénák elektromos izolálásával (PVI) a ritmuszavart kiváltó triggererek elszigetelhetők a bal pitvar többi részétől, ezáltal esély nyílik a SR tartós fenntartására (7,8). A kezdeti biztató eredmények hatására a módszer gyorsan terjedt, napjainkban évente több tízezer katóteres ablációt végeznek a Föld több száz centrumában. A PF miatt végzett ablációs kezelést tekintve centrumonként jelentős különbségeket találunk, nem csak a beavatkozáshoz használt eszközök szempontjából, de az ablációs stratégiát illetően is. Abban ugyanakkor az elektrofiziológusok széles körben egyetértenek, hogy a beavatkozás során a minimálisan elérendő végpont valamennyi PV teljes elektromos izolálása, amely lineáris (roof line, mitrális isthmus line, jobb pitvari vonalak) vagy bizonyos típusú elektrogramok feltalálási helyén végzett pontszerű léziók létrehozásával egészíthető ki, elsősorban perzisztáló, long-standing perzisztáló PF esetén. A PV elektromos izolálását a PV szájadékban korábban regisztrált PV potenciálok teljes eltűnése igazolja (1.ábra).

A PVI-nak kezdetben kizárólagos eszközei a rádiófrekvenciás energiát használó, fokális ablációs katéterek voltak, melyekkel a tüdővénaakat „pontról-pontra” kerítették körbe 3-4 mm átmérőjű ablációs léziókkal. Ennek a körkörös ablációs technikának a könnyítése és pontosabbá tétele céljából vezették be a 3-dimenziós navigációs és térképező rendszereket (2. ábra), amelyek egy beavatkozás előtt készített szív CT vagy MR felvétel alapján lehetővé teszik a bal pitvar és a tüdővéna anatómiai rekonstrukcióját, a katéter végelektrodájának valós idejű megjelenítését, és az ablációs pontok megjelölését (9). Ezzel együtt, pontszerű léziókból az összefüggő és a pitvari fal teljes vastagságára kiterjedő, transzmurális ablációs körvonalak kialakítása még a nagy tapasztalattal rendelkező operatőrök számára is kihívást jelent. Ebből adódóan a beavatkozások időigényesek, az eredményességet és a szövődmények előfordulását nagyban befolyásolja az operációt végző orvos illetve centrum tapasztalata (10).

Az említett nehézségek kiküszöbölésére, a gyorsabban, rövidebb tanulási idővel elsajátítható és széles körben reprodukálható eredményességgel alkalmazható PVI érdekében fejlesztették ki a „single-shot” ablációs technikákat (11-14). A koncepció lényege, hogy az ablációs eszköz egyszeri pozicionálásával a véna szájadékban körkörös, a szájadék egészét, vagy nagyobb részét érintő lézió érhető el. Ennek köszönhetően akár egyetlen, vagy kisszámú energiaközléssel létrehozható a PV elektromos izolációja. Ezek a módszerek részben ballon-alapúak, és a rádiófrekvenciás (RF-s) áramtól eltérő energiát használnak. Ilyen a lézer ballon és a fagyasztáson alapuló Cryoballon (CB) katéter (3. és 4. ábra), utóbbi a jelenleg legelterjedtebb „single-shot” ablációs eszköz. A CB nemcsak egyszerűbb, de jelen tudásunk szerint a fagyasztás sokkal inkább „szövetbarát” léziót eredményez, mint a RF-s „égetés”: kisebb a trombus képződés, a szöveti ruptúra és ezáltal a súlyos szövődmények rizikója. Rádiófrekvenciás energiát, de annak módosított, „fázisos” (phased-RF) formáját alkalmazzák az ugyancsak single-shot Pulmonális Véna Ablációs Katéter (Pulmonary Vein Ablation Catheter; PVAC, 5. ábra) esetében. A körkörös elhelyezett elektródákon keresztül akár egyszeri alkalmazás során teljes, vagy közel teljes izoláció érhető el. A RF-s energia leadása ebben az esetben nem folyamatosan történik, az energiaközlést szünet fázisok szakítják meg abból a célból, hogy az elektródákat a vér lehűtse, azok ne melegedjenek túl. A közelmúltban került klinikai alkalmazásba egy szintén körkörös, RF áramot használó, de irrigált, azaz hűtött fejű PVI-ra kifejlesztett ablációs katéter, az nMARQ (novel Multipolar Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter; 6. ábra). Ennél a rendszernél az RF leadás folyamatos, ellenben a túlmelegedés elkerülésére az elektródákat ablációk alatt infúziós oldat keringetésével hűtik. A rendszer már említett előnye, hogy a CARTO 3-dimenziós

elektroanatómiai térképező rendszer használatával a katéter pozíciója a bal pitvari anatómiával és az ablációk helyét jelölő piros pontokkal együtt valós időben megjeleníthető.

Összehasonlító vizsgálatok eredményei szerint az említett single-shot ablációs módszerek a konvencionális, fokális RF-s ablációhoz hasonló hatékonyságúak, de a műtét rövidebb idő alatt és rövidebb röntgen sugáridővel végezhető el. Intézetünkben a CB-nal végzett PVI-t 2008. szeptember, a fázisos RF-s technikát 2009. szeptember, az nMARQ ablációt pedig 2013. május óta végezzük rutinszerűen.

### **2.3. Az egyszerűsített PF ablációs technikák klinikai hatékonysága**

Az egyszerűsített ablációs technikák hosszú távú eredményességét eddig viszonylag kevés centrum vizsgálta. A fázisos RF-s technikával egy német munkacsoport 73 beteg 68%-ában ért el 12 hónapos aritmia mentességet (15). Nardi és munkatársai  $22 \pm 5$  hónapos utánkövetése során 429 beteg 68,5%-a volt PF-mentes (16), míg Wieczorek és munkatársai 12 hónap után 88 beteg 79%-ában detektáltak SR-t (17). Ennél szerényebb, egy éves után- követéssel 55% - os, míg két év után 49%-os sikerarányról számolt be Boersma és Mulder 122 beteg vizsgálata során (18). Scharf 20 európai centrum, 2748 beteg adatait magába foglaló regisztere alapján átlagosan  $2,3 \pm 1$  évet követően a paroxysmalisan pitvarfibrilláló betegekben 82%, a perzisztens pitvarfibrillókban pedig 70% volt az aritmiamentes túlélés (19,20).

Hasonló sikerarányokat közöltek CB-nal végzett ablációk esetében is. Van Belle és munkatársai egy beavatkozás után,  $225 \pm 137$  napos követés során, antiaritmiás szer szedése nélkül 139 beteg 49%-ában értek PF mentességet. Ismételt beavatkozással pedig ezt az arányt 59%-ra sikerült növelni (21). Neumann és társai 163 páciens 5 éves utánkövetése során 53%-ban értek el aritmia mentességet (22), míg szintén 60 hónap után, egy lengyel munkacsoport 103 beteg 77%-os sikerarányáról számolt be (23). Brugada csoportjának beszámolója (24) szerint antiaritmiás szer nélküli, egyszeri beavatkozás után átlagosan  $36,6 \pm 4$  hónap utánkövetés során a sikerarány 57,5% 41 betegben, míg Chun és munkatársai esetében 384 ( $213 \pm 638$ ) nap után 51 betegnél 48% volt (25). Egy 605 beteget magában foglaló,  $33,4 \pm 17$  hónapos retrospektív analízis tanulságai alapján egy beavatkozás után a betegek 61,6%-a maradt PF-mentes, ismételt beavatkozás igénye nélkül. A sikerarány 1, 2, vagy akár 3 ismételt procedúrával (CB-nal vagy RF-s katéterrel) már 74,9%, 76,2%, illetve 76,9% volt (26).

Összehasonlító vizsgálatok eredményei szerint a single-shot ablációs módszerek a konvencionális, fokális RF-s ablációhoz hasonló hatékonyságúak, de a műtét rövidebb idő alatt és rövidebb röntgen sugáridővel végezhető el (26-32).

## **2.4. Az elektromos rekonnekció problematikája pulmonális véna izoláció után**

A ritmuskontrollként végzett ablációk központi elemeként végzett PVI jelenleg legfontosabb problémája, hogy az elektromos izolálás a jelenleg ismert bármely technika esetén sem bizonyul tartósnak a betegek jelentékeny részében. A hosszú távú aritmia mentesség eléréséhez a betegek 15-65%-ában ismételt beavatkozás válik szükségessé (33-39), aminek során a korábban izolált vénák valamelyikében az elektromos vezetés visszatérése, rekonnekció igazolható (40-42). Egy megismételt beavatkozás során ezeknek a területeknek a transzkatóteres reisolálása tartós aritmia kontrollt eredményezhet.

A pontról-pontra végzett fokális ablációk után a visszatért elektromos vezetés megszüntetésére az általános gyakorlat a megismételt fokális abláció. Az egyszerűsített ablációs technikával végzett PVI-t követő aritmia visszatérés esetén általában fokális katóterrel végeznek ismételt ablációkat az ablációs vonalak mentén elektromos vezetőképességüket visszanyert szövetek roncsolására. Arról, hogy ebben a helyzetben melyik katóteres technika (konvencionális vagy single-shot) az optimális választás, csak kevés adat áll rendelkezésre.

## **2.5. Cerebrális iszkémiás rizikó a pitvarfibrilláció transzkatóteres kezelése során**

A pitvarfibrilláció transzkatóteres kezelésének egyik legrettegettebb szövődménye a klinikailag manifeszt stroke/TIA. Az ablációs eljárás során a bal pitvari endothelium a PV szájadékok körül nagy területen sérül az energia leadás következményeként, olyan betegeken, akiknél a tromboembóliás kockázat szívritmuszavarukból eredően egyébként is magasabb az egészségesekhez képest. A transzszeptális katóterezés, a bal pitvarba vezetett eszközök révén coagulum, szövettörmelék, levegő kerülhet a szisztémás keringésbe, amely szintén a cerebrális embolizáció forrása lehet.

Egy 6936 betegen alapuló metaanalízis 2009-ben a stroke illetve TIA incidenciáját 0,3 illetve 0,2%-nak írta le (43). Egy másik, 2010-ben megjelent átfogó felmérés szerint, a PF transzkatóteres kezelése során kialakuló szövődmények között a stroke incidenciája 0,28%, a TIA-é pedig 0,66%.(34). Különböző centrumokból megjelenő közlésekben a klinikai cerebrális események előfordulása 5% (44) és 0% között változik (45). Bár a tanulási görbével párhuzamosan a PF globális szövődményaránya is csökken, a stroke illetve TIA incidenciára nem feltétlenül érvényes ez az összefüggés: egy nagy észak-amerikai centrumban 10 éves periódus alatt az összes szövődmény 11,1%-ról 1,6%-ra csökkent, eközben a stroke és TIA incidenciája változatlan maradt ebben a periódusban (46). Általánosságban azonban elmondható, hogy a PF abláció bevezetése óta eltelt másfél évtizedben a beavatkozások

cerebrovaszkuláris kockázata elsősorban az operáció időszakában alkalmazott antikoagulációs protokoll változásának köszönhetően folyamatosan csökken (47). A legújabb szakmai ajánlásokkal összhangban egyre több centrumban végzik a beavatkozást folyamatos K vitamin antagonistá adagolás és terápiás tartományban lévő INR érték mellett, illetve nagy dózisú iv. heparin alkalmazásával a beavatkozás során legalább 300 sec feletti ACT célérték elérésére törekedve (33).

A manifeszt cerebrális embolizáció előfordulásának említett csökkenése mellett aggasztó jelenség a közelmúltban felismert klinikailag néma cerebrális iszkémia (Silent Cerebral Ischemia; SCI) gyakori előfordulása. Elsőként Schwartz (48) számolt be arról, hogy PF ablációt követő 48 órán belül elvégzett diffúzió súlyozott mágneses rezonancia (DW MR) vizsgálattal a betegek egy részében új, az abláció előtt végzett DW MR felvételen még nem látható, általában 10 mm-nél kisebb, többnyire a fehér állományra lokalizálódó iszkémiás léziók mutathatók ki, amelyek semmilyen tünettel vagy neurológiai vizsgálattal kimutatható eltéréssel nem járnak (7.ábra). Későbbi vizsgálatok ezt a jelenséget a betegek 5-40%-ában írták le (49-54), és az is kiderült, hogy a gyakoriság összefügg az alkalmazott ablációs technikával. Bár a SCI jelentősége egyértelműen továbbra sem tisztázott, nem zárható ki, hogy a néma agyi infarktusok a posztoperatív kognitív funkció romlásához is vezethetnek (48).

A korábban közölt vizsgálatok alapján a fázisos RF-s (PVAC-kel) végzett PVI-kat követően lényegesen nagyobb számban alakult DW MR eltérés, mint a CB-nal vagy irrigált RF-s katéterrel végzett ablációk során (49,50). Ugyanakkor, a legújabb eredmények alapján jelentős csökkenést sikerült elérni a néma agyi léziók incidenciájában PVAC ablációkat követően, a még erőteljesebb antikoagulációval és a beavatkozás néhány technikai elemének módosításával (55-57). Az utóbbi jelentőségét különböző állatkísérletek is alátámasztották (58,59) és felhívták a figyelmet a PVAC legdistalisabb és legproximálisabb elektródája közötti interakció elkerülésére a RF-s energiaközlés alatt, mely abból adódik, hogy a két elektróda egymással átfedésbe kerül. A légembolizáció elkerülése érdekében tett óvintézkedésként javasolt, hogy a katéter véget a szívbe történő felvezetése előtt fiziológiás sóoldatba merítsük. Ezenfelül az energiaközlést biztosító GENius RF-s generátor szoftverét is módosították, így az energialeadás és hőmérséklet finomabb szabályozása is lehetővé vált.

A közelmúlt közleményei alapján ugyan a DW MR-vizsgálatot a néma agyi léziók kimutatására alkalmas "gold-standard" módszereként tartják számon, kevés adat áll rendelkezésre az embolizáció keletkezési mechanizmusáról: milyen természetűek az

embolusok, a beavatkozás mely szakaszában keletkeznek, kialakulásuk az abláció alatti energiaközlés milyen biofizikai paramétereivel hozható összefüggésbe. Ezzel szemben az a. cerebri mediában megjelenő mikroembólus szignálok (MES) Transcraniális Doppler (TCD) vizsgálattal történő detektálása alkalmas a cerebrális mikroembolizáció valós időben történő megítélésére (8.ábra) a PF transzkatóteres kezelése során (60, 61). Kilicaslan és munkatársai voltak az elsők, akik TCD monitorozást használtak PVI során és ők mutatták ki, hogy irrigált (hűtött fejű) RF-s katéter használata mellett mindig keletkeznek mikroembólusok, ráadásul sokkal nagyobb számban, mint amit általában egy szívűtét kapcsán regisztrálnak (62). Azt is igazolták, hogy a MES szám összefügg a beavatkozáshoz köthető stroke eseményekkel. Ez a munkacsoport a TCD mellett intracardiális echocardiográfia (ICE) segítségével egy szemikvantitatív skála alapján a bal pitvarban keletkező buborékok mennyiségét is értékelte, amely korrelált a TCD monitorozással regisztrált MES számmal. Egy másik vizsgálatban a holland Sauren és munkacsoportja három ablációs technikát hasonlított össze a TCD vizsgálattal a beavatkozás alatt keletkező MES szám tekintetében: a fokális RF-s katétert, az irrigált RF-s katétert illetve a CB-t. Eredményeik alapján a mikroembólus képződés mértéke függ az alkalmazott katéteres technikától; a három katéteres eljárás közül a CB bizonyult a legbiztonságosabbnak. Munkacsoportunk évek óta rutinszerűen végzi a mikroembólusok folyamatos regisztrálását a PF ablációk alatt. Vizsgálatainkkal megerősítettük, hogy a TCD vizsgálattal detektált mikroembolizáció intenzitása összefügg az ICE-val látott buborékképződéssel, továbbá, hogy szignifikánsan több MES keletkezik PVAC abláció során a CB ablációhoz viszonyítva, függetlenül a beavatkozás alatt alkalmazott heparin dózisától (63). Igazoltuk, hogy a MES-ok túlnyomó része gáz természetű, továbbá, hogy képződésük a fázisos RF-s ablációk alatt az energiaközlés időtartamára koncentrálódik, míg CB-nal a MES képződés egyenletes ütemű a PVI teljes időtartama alatt. A már említett, a beavatkozás kivitelezésével kapcsolatos változásoknak és a fázisos RF-s generátor újabb generációjának köszönhetően azt tapasztaltuk, hogy a korábbinál számottevően kevesebb mikroembólus keletkezik PVAC abláció alatt. A generátorból nyert hőmérsékleti és energia értékeket a TCD vizsgálati adatokkal együtt elemezve számos összefüggést sikerült igazolnunk a mikroembolizáció biofizikai hátterére vonatkozóan.

Tekintettel arra, hogy kevés adat áll rendelkezésünkre arra vonatkozóan, hogy klinikailag sikertelen, ritmuszavar visszatérésével járó single-shot ablációt követően mely technika választása optimális az ismételt szükségessé váló abláció során, számos nyitott kérdés van e témakörben. Korlátozottak az ismereteink a PVI kapcsán detektálható cerebrális mikroembólusokról is. Nincs adatunk arról, hogy milyen mértékben képződnek

mikroembólusok a fázisos RF-s abláció újabb generációinak, illetve az nMARQ technikának az alkalmazásával. Kérdésként merül fel, hogy sikerült-e az évek során megvalósított technikai módosításokkal csökkenteni a tromboemboliás rizikót fázisos RF-s ablációk során? Vajon az ígéretesnek tűnő új nMARQ technika ugyanolyan biztonságos, mint a CB és PVAC technikák? A biofizikai ablációs paraméterek mellett az abláció alatti ritmus és az abláció helye is befolyásolja a mikroembólus képződés mértékét?

#### **Célkitűzések:**

- Annak vizsgálata, hogy a betegek milyen arányban lesznek aritmia mentesek, ha az egyik single-shot ablációs technika, a CB alkalmazása után visszatért a ritmuszavaruk, ezért újabb beavatkozáson estek át egy másik single-shot technika, a PVAC használatával.
- Egyszerűsített ablációs technikák (CB, PVAC, nMARQ) összehasonlítása a cerebrális mikroembolizáció szempontjából a beavatkozások során rutinszerűen használt Transcraniális Doppler vizsgálattal.
- Annak elemzése, hogy PVAC abláció esetén az energiaközlések alatt az aktuális ritmus (SR vs PF), illetve az energiaközlés helye (bal vagy jobb oldali tüdővéna) befolyásolja-e a mikroembolizáció mértékét.

### **3. Betegek és módszerek**

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

#### **3.1. Betegbeválasztás**

Kutatásaink céljától függetlenül minden vizsgálatba korábban legalább egy antiaritmiás szerre refrakter paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrillációban szenvedő betegeket válogattunk be. Kizárási kritériumok voltak: a hosszú ideig perzisztáló (több mint 12 hónapja fennálló) pitvarfibrilláció (1), hiper- és hipotireózis, valvuláris PF, 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 sztenózis (75%-os, vagy azt meghaladó szűkület), anamnézisben stroke vagy TIA, korábbi szívműtét, instabil angina, vagy három hónapon belül lezajlott miokardiális infarktus, súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség, ismert vérzéses betegség, orális antikoaguláns terápia ellenjavallata, terhesség.

#### **3.2. Speciális beválasztási szempontok az egyes részvizsgálatokban**

3.2.1. Pulmonális Vena Ablációs Katéterrel végzett ismételt pulmonális véna izoláció Cryoballon ablációt követő aritmia visszatérés esetén.

Olyan betegek kerültek a vizsgálatba, akinek legalább 3 hónap elteltével egy korábbi CB ablációt követően aritmia visszatérés miatt ismételt beavatkozásra volt szüksége, melyet fázisos RF-s (PVAC) katéterrel végeztünk.

3.2.2. Agyi mikroembolizáció pulmonális véna izoláció során: egyszerűsített ablációs technikák összehasonlítása

Olyan betegek adatait dolgoztuk fel, akik PVI-n estek át a 3 közül valamelyik, single-shot ablációs technikával (fázisos RF, CB vagy nMARQ), és akiknél a beavatkozás alatt az arteria cerebri mediában az áramlást TCD vizsgálattal monitoroztuk egy vagy mindkét oldalon a bal pitvarban töltött egész idő alatt.

A fázisos RF-s ablációk esetében a betegadatokat 3 külön csoportban elemeztük:

- PVAC I. csoport: A kezdetben végzett ablációk a 14.3-as szoftver verziójú GENius generátorral történtek. 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-re változtattuk. Az első és utolsó elektróda (E1-E10) közötti interakció elkerülése még nem volt cél (9. ábra, bal oldali panel).
- PVAC II. csoport: Ezekben a betegekben az ablációkat a 14.4-es verziójú GENius generátor szoftverrel végeztük. Ebben a betegcsoportban már procedúrális módosításokat is alkalmaztunk. A legdisztálisabb (E1) és legproximálisabb (E10) elektródán szimultán energiaközlés csak akkor történt, ha az elektródák közötti elektromos interakció elkerülése érdekében röntgen átvilágítás mellett ellenőriztük azok megfelelő távolságát (a fix 3 mm-es elektróda távolság kétszerese, több nézetből is ellenőrizve). Továbbá, az ablációkat 2:1 bipoláris:unipoláris arányban kezdtük, és csak azon ritka esetben váltottunk 1:1 arányú energiaközlésre, ha többszöri RF-s applikáció után sem sikerült elérni a PV potenciálok amplitúdó csökkenését. Ezenkívül, fontos technikai módosítás részeként a katéter véget fiziológiás sóoldatba merítettük, hogy megelőzzük a levegő bejuttatását a bal pitvarba (9. ábra, jobb oldali panel).
- PVAC III. csoport: A GENius generátor legújabb szoftverét (15.1-es verzió) használtuk az ablációk alatt, mely az 1-es és 10-es elektródán a szimultán energiaközlést már nem teszi lehetővé. PVAC II. csoportban leírtakkal megegyezően alkalmaztunk (9. ábra, jobb oldali panel).

### 3.2.3. Ablációs paraméterek mikroembólus számra gyakorolt hatásának vizsgálata Pulmonális Véna Ablációs Katéterrel végzett abláció során

Olyan betegeket vontunk be ebbe a vizsgálatba, akinél a PVAC ablációkhoz a 14.4-es szoftververziójú RF-s generátort használtuk. (GENius™ 14.4, Ablation Frontiers, Medtronic, Carlsbad, CA, USA).

### 3.3. Betegek előkészítése

A betegeket az ablációt 1-2 nappal megelőzően vettük fel a kórházba. A bal pitvari anatómia és a tüdővénák helyzetének megítélésére szív CT vizsgálatot, majd az intracardialis trombus kizárására a beavatkozást megelőző 24 órában transoesophagealis ultrahang vizsgálatot végeztünk. Az ablációt minden betegen terápiás INR mellett végeztünk (INR:2-3).

A katéterablációt 12 órás éhezés után végeztük helyi érzéstelenítésben (lidocain 1%), melyet iv. fájdalomcsillapító illetve sedatohipnoticum (nubain illetve midazolam) szükség szerinti adagolásával egészítettünk ki. A femorális vénán keresztül multipoláris elektródkatétereket helyeztünk a sinus coronariusba és a jobb kamrába. Röntgenátvilágítás és/vagy intracardiális echográfia (ICE) vezérlés mellett végeztük el a transzszeptális punkciót, majd egy 12F átmérőjű transzszeptális, hajlítható sheath-et vagyis műanyag hüvelyt (FlexCath, Medtronic CryoCath LP, Kirkland, Quebec, Canada) vezettünk a bal pitvarba, melybe folyamatosan heparinos fiziológiás sóoldatot áramoltattunk. A műanyag hüvelyen vezettük keresztül a CB, PVAC vagy nMARQ katétert. Közvetlenül a transzszeptális punkció után intravénás heparint adtunk bólusban 150 NE/kg dózisban, majd folyamatos heparin infúziót indítottunk a cél ACT érték eléréseért (> 300 secundum). Az első abláció előtt minden esetben ellenőriztük az ACT értéket, majd ezt később 20 percenként kontrolláltuk. Amennyiben a kontroll ACT a kívánt érték alá süllyedt, szükség szerint 2000-5000 NE heparin bólust adtunk a célérték újbóli eléréséig.

### 3.4. Katéterablációs technikák

#### 3.4.1. Cryoballon abláció

A CB-nal végzett ablációk során minden esetben 28 mm átmérőjű ballont használtunk. A ballont Achieve katéter (Medtronic Ablation Frontiers LLC Carlsbad, CA, USA) segítségével pozicionáltuk a pulmonális vénák (PV) szájadékainál, mely képes a PV potenciálok regisztrálására az energiaközlések előtt, közben és után. A ballon optimális pozícióját a hajlítható sheath és a PV-ba bevezetett vezetődrót segítségével biztosítottuk. A PV okklúzió fokát az Arctic Front katéteren keresztül beadott kontrasztanyag (Optiray Covidien Deutschland GmbH, Neustadt/Donau, Germany) befecskendezése útján, angiográfiával ítéltük meg. Vénánként legalább 2, egyenként 5 perces energiaközlést végeztünk. Amennyiben szükséges volt, speciális manővereket, az ún. „pull-down” vagy „hockey stick” technikákat is alkalmaztunk (64). A ballont minden egyes fagyasztás előtt újra pozicionáltuk, a PV

különböző ágaiba illesztett vezetődrót segítségével, hogy ezáltal biztosítsuk a maximális fagyasztó hatást a vénaszájadék minden részén. A pitvari sövényhez közelebb eső vénák ablációja előtt quadripoláris katétert vezettünk a vena cava superiorba, ahonnan folyamatosan ingerelhető a jobb oldali nervus phrenicus. 5 másodpercenként maximális energiával stimuláltuk az ideget, és manuálisan ellenőriztük a megfelelő rekeszmozgást. Amennyiben annak hiányát vagy gyengülését észleltük, a fagyasztást azonnal felfüggesztettük. Az izoláció sikerességét az Archive katéteren látható PV potenciálok eltűnésének függvényében ítéltük meg.

#### 3.4.2. Pulmonális Vena Ablációs Katéterrel végzett abláció

A PVAC (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) abláció során a katétert a FlexCath sheath-nek nevezett műanyag hüvelyen keresztül vezettük a bal pitvarba, majd 0,032 inch méretű vezetődrót segítségével pozícionáltuk a PV-k szájadékánál. A sheath-en keresztül beadott kontrasztanyaggal végzett PV angiográfia alapján ellenőriztük a megfelelő katéter pozíciót. A PVAC-t a GENius (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) rádiófrekvenciás GENius generátorhoz csatlakoztattuk, mely különböző bipoláris:unipoláris arányban képes az áram leadására a PVAC mind az öt elektródapárján, de akár az operátor által az is kiválasztható, hogy mely elektródapárok legyenek aktívak az energiaközlés alatt. Ügyeltünk arra, hogy energia leadás a PV-k antrumában történjen úgy, hogy a legnagyobb amplitúdójú potenciálokat rögzítsük, amennyi elektródán csak lehetséges. 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 választottuk meg, hogy mely pólusokon adjunk le áramot. Az abláció során a cél hőmérséklet 60 °C, ez minden póluson külön mérhető. A rossz szöveti kontaktus okozta ineffektív energiaközlés és trombusképződés elkerülése érdekében mindig lekapcsoltuk azokat az elektródákat, melyeken a hőmérséklet nem érte el az 50 °C-t. A közös szájadékkal rendelkező tüdővénák esetén külön-külön vezetődrótot helyeztünk az egyes oldalágakba, és szegmentumról szegmentumra haladtunk az izolálni kívánt vénák szájadéka körül. Minden egyes RF-s energia leadás után ellenőriztük a PV potenciálokat, úgyhogy az elektródákat előretoltuk a PV ostiumban. Az abláció végpontját az összes PV izolációja jelentette.

### 3.4.3. Multipoláris Irrigált Rádiófrekvenciás Ablációs Katéterrel végzett abláció

Az nMARQ™ (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA) multipoláris, hajlítható végű, irrigált RF-s ablációs katéter. A kör vagy félhold alakú, irrigációs nyílásokkal ellátott katétervégén 10 platinum elektróda található, melyek nem csak ablációra, hanem elektrogram regisztrálásra, és stimulus leadásra is képesek. A kör vagy félhold alakban végződő katéter átmérője a bal pitvari anatómia függvényében változtatható. A katéter csatlakoztatható a CARTO 3 elektroanatómiai térképező rendszerhez, amely valós idejű eszköz navigálást tesz lehetővé. Az ablációkhoz a MARQ™ Multi-Channel RF Generator biztosítja a szimultán RF-s energiaközlést több vagy akár az összes elektródán, unipoláris és bipoláris módban is.

A katétert a fentebb ismertetett FlexCath sheath-en keresztül vezettük a bal pitvarba. A bal pitvar 3-dimenziós képét a Cartomerge™ (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA) szoftverrel felszerelt CARTO™ elektroanatómiai térképrendszer (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA) segítségével rekonstruáltuk az abláció előtt készült szív CT felvétel alapján. Az elektródák PV szájadékhoz viszonyított helyzetét az első RF-s applikáció előtt a FlexCath sheath-en keresztül beadott kontrasztanyag segítségével ellenőriztük. Ügyeltünk arra, hogy az energialeadást a tüdővéna kívül, az antrumban végezzük, úgy hogy a lehető legnagyobb amplitúdójú potenciálokat rögzítsük, amennyi elektródán csak lehetséges. Az RF-s energiaközlést maximum 60 sec-umig, elektródánként maximum 20 W-tal végeztük, unipoláris módban, 43 °C-os célhőmérséklet mellett. Azokat az elektródákat, melyeken az energiaközlés alatt nem értünk el legalább 40 °C hőmérsékletet, kikapcsoltuk. Az irrigációt az ablációk közötti készenléti állapotban 4 ml/min sebességgel végeztük, amelyet 5 másodperccel applikációk előtt 60 ml/min-re emeltünk az energiaközlés teljes időtartama alatt és azt követően még további 5 másodpercig. A PV-k vezetését az nMARQ katéterrel regisztrált potenciálok alapján ellenőriztük. A beavatkozás végpontját az összes PV izolációja jelentette.

### 3.5. Kezelés és aritmia monitorozás abláció után

Betegeinket általában az abláció után 2 nappal bocsájtottuk haza. A beavatkozást követő első 3 hónapban mindenki K vitamin antagonistával történő orális antikoagulációban részesült. Azok a betegek, akik kórházi felvételükkor antiaritmia szert szedtek, az ablációt követő 3 hónapban továbbra is gyógyszeres terápián maradtak. Amennyiben ez idő alatt nem volt pitvarfibrillációjuk, a gyógyszeres terápiát leállítottuk. Kontroll vizsgálatokat az ablációt

követően 6 héttel, illetve 3, 6, 9, 12 hónappal, továbbiakban pedig félévente végeztünk. Minden alkalommal 12 elvezetési EKG-t, a 3. illetve 9. hónapos kontroll során 24 órás Holter vizsgálatot rendeltünk el. Továbbá a 6. és 12. hónapban, 3 hétre kiadott transztelefonikus esemény monitor kiadásával is ellenőriztük a pitvari aritmia esetleges visszatérését. Klinikailag sikeresnek ítéltük azokat a betegeinket, akiknél 3 hónapos „blanking” periódus (időablak, mely során az aritmiás epizódokat nem tekintjük rekurenciának) után nem jelentkezett tartós, 30 secundumot meghaladó PF vagy reguláris pitvari tachycardia. Az utánkövetés fent részletezett protokollját követtük mind a kiindulási CB mind az ismételt beavatkozásként végzett PVAC abláció esetében.

### **3.6. Transcranialis Doppler 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% (65). 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 (66).

Vizsgálatainkban a TCD monitorozáshoz multifrekvenciás Doppler készüléket használtunk (Multi Dop T digital, DWL, QL software 2.8). A transzducert egy speciális fejpánt rögzítette a halántékhoz. Igyekeztünk mindkét oldalon monitorozni az arteria cerebri mediat a transzszeptális szúrástól kezdve a bal pitvarban töltött egész idő alatt. Az irányelvekben meghatározott TCD beállításokat használtuk (67): mélység 45-55 mm, vizsgálandó érszakasz hossz 8 mm és erősítés 60-10 mW között. Ezeket lehetőség szerint nem változtattuk a beavatkozás során.

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

1. Transzszeptális punkció: ez a szakasz a fossa ovalis sikeres punkciója utáni 30 másodpercet foglalta magában.
2. PV angiográfia: a PV-k vizualizására használt kontrasztanyag beadásának ideje.
3. Energiaközlés: ez a szakasz az energiaközlés kezdetétől a befejezés utáni 15. másodpercig tartott.

4. Katéter manipuláció 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. A 8. ábra szemlélteti a TCD monitorozást alapállapotban, illetve MES detektálásakor.

### **3.7. Adatgyűjtés a fázisos rádiófrekvenciás generátorból, az adatok feldolgozása**

Minden egyes energiaközlés alatt rögzítettük, hogy az abláció milyen szívritmus mellett és mely tüdővénában történt. Abban a néhány ritka esetben, amikor éppen az energiaközlés alatt történt ritmusváltás, a hosszabb ideig tartó ritmust vettük figyelembe.

A GENius 14.4. generátorral végzett beavatkozások ablációs paramétereit a generátorból nyert adatok alapján dolgoztuk fel, amelyek a következő információkat tartalmazzák az egyes energiaközlésekről: az abláció időtartama alatt valós időben regisztrált hőmérséklet, és teljesítmény értékek minden bekapcsolt elektródára vonatkozóan. Vizsgálatunkban ezeket az adatokat elemeztük a szívritmus és különböző tüdővénák anatómiai elhelyezkedésének függvényében.

### **3.8. Statisztikai módszerek**

3.8.1. Statisztikai módszerek a Cryoballoon abláció után Pulmonális Véná Ablációs Katéterrel ismételt pulmonális véna izolációt követő klinikai siker vizsgálatára

Az aritmia jelentkezéséig értelmezett posztoperatív túlélés szempontjából a kategorikus változók csoportjait és a folytonos változók tercilisekre osztásával képzett csoportokat log-rank-próbával hasonlítottuk össze. A túlélési viszonyokat a követési idő függvényében ábrázolt Kaplan–Meier-féle túlélési görbék segítségével szemléltettük. Annak értékelésére, hogy a Cryoballoonnal végzett PVI nehézségi foka prediktív-e a PVAC-kel végzett PVI során tapasztalt nehézségek mértékére nézve, a betegeket két csoportra: az egy PV-ra vetítve  $\leq 3$ , illetve  $\geq 4$  cryoapplikációt igénylők csoportjára osztottuk. Tekintve, hogy egy-egy betegen belül többszörös mérések történtek, a folytonos kimeneteli változók szempontjából a csoportokat hierarchikus variancia-komponens lineáris regresszió segítségével hasonlítottuk össze. A kimeneteli változókat az eloszlás normalitásának javítása érdekében transzformáltuk, amennyiben erre szükség volt. A kategorikus kimeneteli

változókra nézve a csoportokat hierarchikus variancia-komponens logisztikus regresszióval hasonlítottuk össze.

### 3.8.2. Statisztikai módszerek különböző, egyszerűsített ablációs technikák során vizsgált cerebrális mikroembólusok adatainak feldolgozásához

A gáznemű és a szilárd MES-ok számát összeadtuk. Mivel az a. cerebri media mindkét oldali vizsgálata nem minden esetben volt lehetséges, az egy artériára eső átlag MES-számmal dolgoztunk, amely sikeres kétoldali mérés esetén a két oldal átlagának, ellenkező esetben a mért oldal értékeinek felelt meg. A statisztikai analízis IBM SPSS 20 statisztikai programmal készült. Az eredményeket átlag plusz standard deviáció formában prezentáltuk. A 11. ábrán az átlagot és 95%-os konfidencia intervallumot tüntettük fel. Az eloszlást Kolmogorov-Smirnov tesztel vizsgáltuk. A csoportok közötti különbséget normális eloszlás esetén variancia analízissel, nem normális eloszlás esetén Kruskal-Wallis tesztel számoltunk ki. A CB abláció alatt keletkező MES mennyiségét Mann-Whitney tesztel hasonlítottuk össze a négy féle technika esetében. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikáns eltérésnek, illetve összefüggésnek.

### 3.8.3. Statisztikai módszerek a Pulmonális Véna Ablációs Katéterrel végzett ablációk paramétereinek mikroembólus számra gyakorolt hatásának vizsgálatakor

A gáznemű és a szilárd MES-ok számát összeadtuk. Mivel az arteria cerebri media kétoldali vizsgálata nem minden esetben volt lehetséges, az átlagos MES szám vagy a két oldal értékei átlagának (ha a kétoldali mérés sikeres volt), vagy a vizsgált oldal mért értékeinek (ha csak az egyik oldal volt vizsgálható) felelt meg. A normalitás javítása érdekében a szignálszám adatokat természetes logaritmus művelettel transzformáltuk.

Az ablációs faktorok szerinti csoportok folytonos változók szempontjából történő korrigálatlan összehasonlítását a normalitási feltételtől függően Student-féle kétmintás t-próbával vagy Wilcoxon-féle rangösszeg-próbával végeztük. A betegeken belüli többszörös mérések jelenlétének megfelelő robusztus standard error alapú lineáris regressziót alkalmaztunk az ablációs paraméterek átlagos MES számra gyakorolt hatásának értékelésére. A modelleket korrigáltuk 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 kimeneteli skálán

becsült különbség, annak 95%-os konfidencia-intervalluma, valamint p-érték formájában fejeztük ki. A modellek illeszkedésének vizsgálata a maradékértékek eloszlási normalitásának értékelésén alapult.

A 0,05 alatti p-értékeket tekintettük a szignifikáns hatás jelének. A statisztikai elemzéshez a Stata (StataCorp 2009. Stata Statistical Software: Release 11; College Station, TX: StataCorp LP) programot használtuk.

## **4. Eredmények**

### **4.1. Pulmonális Vena Ablációs Katéterrel végzett ismételt pulmonális véna izoláció Cryoballon ablációt követő aritmia rekurrencia esetén**

2008 szeptembere és 2010 decembere között összesen 87 gyógyszer rezisztens paroxizmális vagy perzisztens pitvarfibrillációban szenvedő betegen végeztünk CB ablációt. A 87-ből 34 beteg (11 nő, átlagéletkor: 57 (SD:11) év) ismételt beavatkozáson esett át fázisos RF-s (PVAC-kel) végzett pulmonális véna izoláció céljából. (1. Táblázat).

Az első CB-nal végzett PVI során az átlagos teljes procedura-, röntgen átvilágítási- és ablációs idők 159,4 (SD: 36,07); 33,7 (SD: 10,2) és 41,9 (SD: 14,3) perc voltak. A tüdővénánként átlagosan 2,6 (SD: 1,2) cryoapplikációval 128 vénából 116-ot (90.6%) tudtunk izolálni. Az ablációk alatt elért átlaghőmérséklet -41,2 (SD:6,6) °C volt.

A beavatkozás kapcsán átmeneti nervus phrenicus bénulás 3 (8%), illetve lágyéktáji haematoma 1 betegben (3%) alakult ki.

A PVAC technikával megismételt beavatkozásig átlagosan az első ablációtól számítva 13,7 (SD: 11,7) hónap telt el. Elektromos rekonnekciót találtunk a korábban 116, sikeresen izolált PV-ből 80-ban (68,9%), mely anatómiai elhelyezkedés szerint 17 jobb felső (51,5%), 11 jobb alsó (33,3%), 22 bal felső (88%), 19 bal alsó (76%), 2 jobb oldali akcesszórius (100%), 1 jobb közös szájadékkal nyíló (100%) és 8 bal közös szájadékkal nyíló (89%) PV volt. Ez betegenként átlagosan  $2,4 \pm 1$  visszatért vezetésű PV-t jelentett. Mind a 12 PV-ban, amelyeket CB-nal nem sikerült izolálni, találtunk elektromos potenciálokat.

Az átlagos teljes procedura-, röntgen átvilágítási- és ablációs idő sorrendben 104,7 (SD: 38,5), 26,1(SD: 16,2) és 12,8(SD: 6.1) perc volt. Betegenként átlagosan 14,06 (SD: 6,7) és vénánként 4.4 (SD: 3.2) RF-s energiaközlést alkalmaztunk. Akutan teljes izolációt értünk el minden páciens összes PV-jában. Nem találtunk szignifikáns különbséget a RF-s energia leadás számában azon betegek között, akiknek az első CB-nal végzett abláció során a teljes

izoláció eléréséig  $\geq 4$  versus  $\leq 3$  cryoapplikációra volt szükségük ( $p=0,723$ ). Ehhez hasonlóan, a visszatért vezetésű vénák számának aránya sem különbözött szignifikánsan a két betegcsoportban ( $p=0,263$ ).

A 2 esetben konzervatív módon kezelhető lágyék haematomán kívül, semmilyen más szövődmény nem alakult ki.

A 3 hónapos „blanking” periódust követően, 34-ből 27 (79%) beteg maradt aritmia mentes az ismételt beavatkozást követő átlagosan 21,3 (SD:12) hónap során. A 10. ábrán feltüntetett Kaplan-Meier görbe szemlélteti a pitvari aritmia mentes túlélést. Abból a 26 betegből, akik az ismételt beavatkozás után 12 hónappal aritmia mentesek voltak, 25 betegben továbbra sem tért vissza a ritmuszavar az átlagosan 26,4 (SD:8,7) hónapos utánkövetés során. Az aritmia a PVAC abláció után 1 éven belül 6, a 14. hónapban pedig 1 betegben kiújult.

Az általános klinikai (életkor, nem, a PF típusa, bal pitvari átmérő, anamnézisben pitvari flutter és/vagy annak ablációja, hipertenzió, szívelégtelenség, koszorúér betegség, billentyűbetegség, diabétesz) és procedúrális (korábbi elektromos vagy gyógyszeres kardioverzió, a teljes beavatkozás ideje, a sugáridő és a RF-s energiaközlések száma) paraméterek közül egyik sem volt prediktív az ismételt beavatkozás klinikai kimenetelére illetve, sikerességére.

#### **4.2. Egyszerűsített ablációs technikák összehasonlítása a mikroembolizáció szempontjából**

89 beteg adatait dolgoztuk fel ebben a vizsgálatban. Az 2. táblázat tartalmazza betegeink különböző demográfiai és klinikai adatait. Egyetlen paraméter tekintetében sem találtunk szignifikáns különbséget az 5 betegcsoport között.

A beavatkozások adatait a 3.táblázat ismerteti. A teljes beavatkozás ideje, a röntgen átvilágítás, az energiaközlés ideje és a bal pitvarban eltöltött idő tekintetében is szignifikáns különbséget találtunk a betegcsoportok között. Mindhárom PVAC csoport esetében 100%-os akut sikert értünk el, míg ez 98% volt CB és az nMARQ csoportokban. A PVAC III. csoportban volt a legrövidebb a bal pitvari idő, míg az nMARQ ablációk során volt a legrövidebb az átlagos az energiaközlésre fordított idő. Az intraprocedúrális ACT értékekben nem találtunk szignifikáns különbséget. Klinikai tüneket okozó thromboembóliás szövődmény egyetlen betegben sem alakult ki.

A legbiztonságosabbnak vélt CB csoportban mért átlagos MES számhoz viszonyítottuk a másik két technika során mért eredményeket (11. ábra, bal oldali panel). Nem volt szignifikáns különbség a CB, PVAC II. ( $p=0.543$ ) és PVAC III. csoport ( $p=0.317$ ) között az átlagos összes MES számban. Azonban szignifikánsan több összesített MES képződött a PVAC I. ( $p=0.005$ ) és nMARQ csoportban ( $p=0.007$ ). A szolid illetve gáz halamazállapotú MES arány nem különbözött szignifikánsan az 5 csoportban ( $p=0.688$ ). (11. ábra, jobb oldali panel)

Az átlagos MES szám eloszlását mutatja be a 12. ábra a beavatkozás különböző szakaszaiban. A CB, PVAC II. és III. csoportban egy viszonylag egyenletes ütemű mikroembolus képződés volt megfigyelhető a bal pitvar töltött teljes idő alatt, míg a MES-ok jelentős része a PVAC III. és nMARQ csoportokban az energiaközlések során keletkezett.

#### **4.3. Az abláció helyének és az aktuális ritmusnak mikroembólus számra gyakorolt hatásának vizsgálata fázisos rádiófrekvenciás abláció során**

48 pulmonális véna izoláció céljából végzett PVAC abláción átesett beteg klinikai paramétereit a 4. táblázat tartalmazza.

Összesen 730 energiaközlés adatait dolgoztuk fel. Ebből 410 energiaközlés a bal oldali PV-k szájadékában történt: 204 a bal felső (LSPV), 174 a bal alsó (LIPV), és 32 bal közös szájadékkal nyíló (LC) PV-ban. Nem találtunk egy bal intermedier ágat sem. 320 applikáció volt a jobb oldali PV-k ostiumában: 188 a jobb felső (RSPV), 131 a jobb alsó (RIPV) és 1 egy jobb oldali intermedier ágban (R Int. PV). Jobb oldalon nem volt közös szájadék. Az energiközlésenkénti átlagos összesített MES számot az egyes tüdővénaokban az 13. ábrán szemléltetjük..

Szignifikánsan magasabb volt a MES szám a bal oldali PV-k ablációjakor, mint a jobb oldaliak esetén (bal oldali átlag MES szám: 34,5 SD:48,8 vs. jobb oldali átlag MES szám: 19,5 SD:33,6;  $p<0,0001$ ). Ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget a felső és az alsó tüdővéna között (átlag MES szám: 31,7 SD:47,1 vs. 23,5 SD:39,6; adjusted  $p=0,159$ ). Továbbá, az átlag hőmérsékletben és teljesítményben sem találtunk különbséget a bal és jobb tüdővéna összehasonlításakor. Az átlaghőmérséklet és az összes leadott energia függvényében végzett számítások alapján is a bal oldali vénák ablációja eredményezte a szignifikánsan több MES keletkezését.

PF-ban szignifikánsan magasabb hőmérsékletet és szignifikánsan alacsonyabb teljesítményt mértünk, mint SR-ban. (52,8 SD:3,5 °C PF alatti energiaközlések alatt vs. 51,3 SD:3,3 °C SR-ban;  $p < 0,0001$ ) (5,6 SD:1,6 W PF-ben vs. 6,2 SD:1,4 W SR-ban, unadjusted  $p < 0.0001$ , robust unadjusted  $p = 0.0499$ ).

A MES szám és a szívritmus közötti kapcsolat az energiaközlések alatt elért hőmérséklettől függött: amíg az 56 °C alatt maradt, nem volt különbség a PF-ban vagy SR-ban detektált MES számban, azonban szignifikánsan kevesebb MES képződött SR-ban, mint PF-ban, hogy ha a hőmérséklet 56 °C fölé emelkedett (14. ábra).

## 5. Megbeszélés

### 5.1. Pulmonális Vena Ablációs Katéter alkalmazása Cryoballon ablációt követő aritmia visszatérés esetén

A pitvarfibrilláció transzkatóéteres ablációját követően a betegek jelentős hányadában a ritmuszavar visszatérése miatt szükségessé válik a beavatkozás megismétlése (43). Ennek során, csaknem minden esetben egy vagy több, korábban izolált PV elektromos vezetésének visszatérését, rekonnekcióját sikerül igazolni függetlenül az első beavatkozásnál használt ablációs technológiától (40-42). Mindez érvényes tehát CB ablációt követően is, mely esetben 1 éven belül az esetek közel felében figyelték meg a ritmuszavar visszatérését (35,36). Fürnkranz és munkatársainak közlése szerint CB ablációt követően a PV rekonnekció predilekciós helyei a PV-k alsó szegmentumai, illetve a bal fülcsé és a bal oldali tüdővénák által közrefogott terület (68). Az alsó tüdővénák esetében a ballon optimális pozicionálása általában nehezebb, mint a felső PV-k esetében, továbbá a PV szájadék alakja és elhelyezkedése jelentősen befolyásolja a ballonos okklúzió mértékét és az izoláció akut és hosszú távú sikerét. A PV-k minél tökéletesebb okklúziója - amit a vénába befecskendezett kontrasztanyag minimális vagy egyáltalán nem látható visszaáramlása jelez -, a hatékony lézió létrehozásának fontos feltétele. A nagyon változatos PV anatómiához a jelenleg 2-féle méretben forgalmazott CB katéter nem minden esetben képes tökéletesen alkalmazkodni. Ennek a problémának az áthidalására a gyakorlott operatőrök speciális manővereket dolgoztak ki (36), de így is szükségessé válhat a CB-nal végzett fagyasztás kiegészítése fokális ablációs (cryo- vagy RF-s) léziókkal a teljes izoláció eléréséhez (27). A PV-k elektromos vezetésének visszatérése CB abláció után tehát gyakran annak a következménye,

hogy a CB katéter alaki és méretbeli adottságai miatt csak korlátozottan képes alkalmazkodni a PV anatómiához. Mindezek alapján logikusnak tűnik más katéteres technológia alkalmazása a megismételt abláció során.

A CB abláció után második beavatkozásként végzett ablációk hosszú távú eredményeiről csupán néhány tanulmány áll rendelkezésünkre. Ezekben a megismételt beavatkozáshoz vagy szintén CB-t, vagy fokális RF-s katétert használtak (5. táblázat). A PVAC-kel végzett reabláció utáni aritmia mentességet a mi centrumunk vizsgálta először. Feltételeztük, hogy a PVAC, mivel más fajta energiát használ (RF-ás áram) és kiképzése, a szívüregen belüli manőverezhetősége is különbözik a CB katétertől, tartósan képes izolálni azokat a PV szájadékokat, amelyeknél ezt CB katéterrel nem sikerült elérni. Eredményeink igazolják ezt a feltevésünket: a CB abláció során tapasztalt nehézségek, mint például egyes vénákban az akut izoláció eléréséhez szükséges nagyobb számú cryoapplikáció, nem volt prediktív hasonló probléma előfordulására a PVAC alkalmazása során és ezekben a vénákban sem volt nagyobb számú RF-s energiaközlésre szükség. Továbbá a beavatkozás paraméterei és a hosszú távú hatékonysági eredményeink is hasonlóak voltak, mint a fokális RF-s ablációs technikát alkalmazó munkacsoportok mutatói, és kedvezőbbek az ismételt beavatkozásnál is CB ablációt választó centrumok eredményeinél (5. táblázat).

Azzal kapcsolatban, hogy CB abláció után ismételt beavatkozáshoz melyik a választandó RF-s katéter technika, az alábbiakat érdemes mérlegelni. Fokális RF-s abláció során dupla transzszeptális szűrés, elektromos térképezéshez körkörös diagnosztikus katéter és elektroanatómiai térképezőrendszer szükséges, amely segíti a régi ablációs vonalak ábrázolását, az elektromos rekonnekció helyének pontos azonosítását. Ugyan elsőként végzett abláció esetén mindez általában időigényes, a CB ablációt követő elektromos vezetés visszatérés predilekciós helyeinek ismerete felgyorsíthatja ezt a folyamatot, és a korábbi ablációs vonalak mentén talált elektromosan vezető rések (conduction gap) többnyire kis számú RF-s energiaközléssel lezárhatóak. Az általunk választott PVAC technológia mellett szól egyszerűsége: a katéter nemcsak energiaközlésre, hanem az elektromos potenciálok regisztrálására és a vezetés visszatérést mutató területek gyors reablációjára is alkalmas, 3-dimenziós térképező rendszerre sincs szükség. Irodalmi adatok szerint az első beavatkozásként végzett PVAC ablációk során átlagosan 24-27 RF-s energiaközlésre van szükség (37,72). Vizsgálatunkban az ismételt beavatkozások alatt ez a szám átlagosan 14 volt. Fontos szempont továbbá, hogy a PVAC és a CB egyaránt single-shot katéterek, így számos technikai elemükben hasonlóak (vezetődrót használata, ugyanaz a hajlítható sheath,

megfelelő pozicionálást követően a PV szájadékok körüli kevés energiaközléssel kialakítható körkörös léziók), az operatortól is hasonló készséget, tapasztalatot igényelnek és rövidebb idő alatt elsajátíthatók, mint a fokális, pontról-pontra technika. A valamely single-shot technikában való jártasság ezért is teszi logikus és vonzó alternatívává egy másik, hasonló technika alkalmazását, amennyiben az aritmia visszatérése miatt ez szükségessé válik.

## **5.2. Egyszerűsített ablációs technikák vizsgálata a biztonságosság szempontjából**

Az elmúlt évek irodalmi adatai igazolták a PF abláció hatékonyságát. A közelmúltban felmerült biztonságosságra vonatkozó aggályt az ablációkat követően DW MR vizsgálattal detektálható néma agyi léziók kialakulása jelenti. Ezek gyakorisága jelentősen különbözik az alkalmazott ablációs technikától függően: a CB tűnik a legbiztonságosabbnak (22,49,50), míg a PVAC használata esetén közölték a legmagasabb az incidenciákat (49,50). Újabb eredmények ugyanakkor arra utalnak, hogy ez utóbbi technológia is lényegesen biztonságosabbá vált különböző technikai módosításoknak köszönhetően (55-57).

Vizsgálatunkban a CB illetve az újabb generációjú, módosított fázisos RF-s (PVAC II. és III. csoport) összehasonlításakor nem találtunk szignifikáns különbséget a cerebrális mikroembolizáció mértékében. Ezzel szemben, szignifikánsan több MES képződött a régi generációs fázisos RF-s és PVAC technika (PVAC I. csoport) illetve az újonnan bevezetett nMARQ ablációk során (11. ábra. jobb oldali panel).

A PVAC-kel tapasztalt mikroembolizáció jelentős csökkenésében döntő jelentőségű az energiaközlés ideje alatt képződő MES számok csökkenése (PVAC II, PVAC III csoportok. Ezzel szemben, a szintén RF-s energiát használó nMARQ technika esetén a korábbi PVAC ablációkhoz hasonlóan (PVAC I. csoport) a MES-ok többsége az energiaközlés alatt keletkezett. Általában érvényes, ablációs technikától független megfigyelés, hogy a MES-ok döntő többségükben gáz halmazállapotúak voltak (11. ábra, bal oldali panel).

## **5.3. A cerebrális mikroembolizáció mérséklése céljából tett lépések fázisos rádiófrekvenciás ablációk során**

A fázisos RF-s ablációk során az anatómiai viszonyoktól függően a katéter kör alakú végén egymás mellett elhelyezkedő elektródák túl közel kerülhetnek egymáshoz, mely fokozza a trombus képződést. Biofizikai szempontból ez azzal magyarázható, hogy ha két szomszédos elektróda között az eredetileg tervezett 3 mm-es távolság lecsökken, a túl magas

áramsűrűség a vér és szövetek túlmelegedéséhez vezethet. Ez elkerülhető, ha röntgenátvilágítás mellett ellenőrizzük az elektródák pozícióját (ahogyan ezt a PVAC II. csoport esetében tettük), és az E1-n és E10-n egyszerre RF-s áram leadást csak az elektródák kellő távolsága esetén indítunk (55-59). A PVAC-hez tartozó legújabb verziójú GENius generátor szoftvere tervezésénél fogva maximum 9 elektródán támogatja az egyidejű energiaközlést (15.1-es szofververzió; PVAC III. csoport).

Haines állatkísérletei azt sugallják, hogy a bipoláris módban történő RF-s energiaközlés több mikroembólus képződéssel jár. Kérdéses, hogy a bipoláris:unipoláris arány változtatásával csökkenthető-e a mikroembolizáció mértéke. Ezért a korábbi gyakorlat, mi szerint az ablációkat 4:1 bipoláris:unipoláris módban kezdik, újabban 2:1 arányra módosult (PVAC II. és III. csoportok), így elkerülhető a bipoláris energiaközlés okozta lokális túlmelegedés két szomszédos elektróda között. Ennek a változtatásnak a jelentőségét ugyanakkor saját vizsgálataink nem erősítették meg. Ettől függetlenül az ablációk 2:1 bipoláris:unipoláris arányban történő kezdése a korábbi 4:1 arány helyett, más centrumokban is bevett gyakorlat (55-59).

Haines kutyákkal végzett kísérleti modellje alapján (59), a gáz embolusok fontos forrása a transzszeptális sheath-en keresztül bal pitvarba juttatott levegő. A fokális RF-s katéterhez viszonyítva, lényegesen több levegő jut be a bal pitvarba a PVAC használata során feltehetően annak sokkal bonyolultabb konfigurációja, 3-dimenziós tervezése miatt. Ennek elkerülése érdekében javasolják, hogy a PVAC-t mérítsük fizioiógias sóoldatba, mielőtt a szívbe történő bevezetését elősegítő tubusba visszahúzzuk.

Az abláció technikai módosításai mellett a GENius RF-s generátor szoftverét is megújították. Olyan energia titrálást szabályozó algoritmust építettek be a rendszerbe a 14.4-es szoftver verziótól kezdve (PVAC II. csoport) mely a leadott teljesítményt csak lassabb ütemben és egy maximális értékig engedi növelni. Továbbá az újabb generátorban nem az átlag-, hanem a maximális hőmérséklet alapján történik a vezérlés, így elkerülhetjük a magas hőmérsékleti túllövéseket. A katéter és szövet közötti kontaktus fontosságára már korábban rávilágított számos fokális RF-s katéterrel végzett tanulmány, melyekben a kontaktus erejének mérése volt a cél (73, 74). Multipoláris abláció esetén ez még inkább kritikus kérdés, ugyanis nagy kihívást jelent egyszerre több elektródával jó szöveti kontaktust elérni. Ennek pontos mérésére szolgáló technológia jelenleg nem áll rendelkezésünkre. A GENius generátorból korábban kinyert hőmérsékleti és energiaközlésre vonatkozó adataink arra utalnak, hogy

intermittáló szöveti kontaktus esetén alacsony hőmérsékleti értékeket érünk el, és ezt a rendszer a teljesítmény növelésével kompenzálja, hogy elérje a 60 °C-os célhőmérsékletet. Azonban, ha a szöveti kontaktus helyreáll, a katéter túlmelegszik, hőmérsékleti túllövés alakul ki, amely jelentős mértékben fokozza a mikroembolus képződést (75). A legújabb GENius szoftver (15.1-es verzió; PVAC csoport III) szintén tartalmazza a 14.4-es verzió energia titrálást szabályozó algoritmusát, és emellett a RF-s energiaközlést csak 9 póluson támogatja, mellyel elkerülhető az E1 és E10 közötti interakció.

#### **5.4. Mikroembolizáció Cryoballonnal és Multipoláris Irrigált Rádiófrekvenciés Ablációs Katéterrel végzett ablációk során**

Hisztopatológiai vizsgálatok alapján a RF-s ablációkhoz viszonyítva a CB-nal létrehozott szöveti léziók esetében az endothelium kevésbé sérül, kisebb számban szabadulnak fel véralvadási faktorok, így kisebb a trombus képződés aránya (76). Bár a CB ablációk során mérhető mikroembolus képződésről kevés adat áll rendelkezésünkre, saját vizsgálatunkban a CB-nal mért MES szám (1057 SD: 784) hasonló volt a korábban közölt eredményeinkhez (834 SD: 727) (64), és ahhoz, melyről Sauren és munkatársai számoltak be (935 SD: 463) (77).

Egy német centrum vizsgálatai szerint, a DW MR-rel diagnosztizált néma agyi iszkémia nMARQ katéter használata során a betegek 33%-ában (14/43) alakult ki, mely közel hasonló értéket mutat az első PVAC ablációkról szóló beszámolókból található, 39%-ot elérő incidenciával (78). Ez nem várt eredmény, hiszen irodalmi adatok alapján az irrigált, fokális RF-s ablációk során alacsony volt a néma agyi léziók incidenciája (50) és a TCD-vizsgálattal mért MES szám is (77). Ugyanakkor nMARQ-al (az első generációs PVAC-hez hasonlóan) szignifikánsan nagyobb volt a mikroembolizáció aránya a két újabb generációs PVAC-hez (PVAC II. és III. csoport) és CB-hoz viszonyítva. Ennek logikus magyarázata lehet, hogy nMARQ-al az energiaközlések alatt a katéter fiziológiás sóoldattal való hűtését magas, 60 ml/min sebességgel végezzük. A beavatkozások alatt rutinszerűen használt ICE-val jól megfigyelhető, hogy ha közvetlen módon fiziológiás sóoldatot fecskendezünk a bal pitvarba, a kavitáció révén sok buborék képződik (79). Az irrigáció révén képződő buborékok tehát felelősek lehetnek a cerebrális mikroembolizációért. Egy másik MES képződést elősegítő tényező, hogy ha egyszerre több elektródán végzünk ablációt, magas lesz a leadott összes energia. Az nMARQ esetében is igaz lehet, amit már a fázisos RF-s ablációk biofizikai

paramétereinek elemzése során kimutattunk, hogy a mikroembólus képződés összefüggést mutat az energiaközlések alatti aktív elektródák számával és a leadott összes energiával (75). Továbbá a PVAC-hez hasonlóan, ezzel az eszközzel is technikailag kihívást jelent, hogy egyszerre több póluson, a beavatkozás teljes időtartama alatt megfelelő szöveti kontaktust biztosítsunk. Az intermittáló szöveti kontaktus pedig nehezíti a teljesítmény és az energia megfelelő szabályozását.

### **5.5. Az abláció helyének és az aktuális ritmusnak mikroembolizációra gyakorolt hatása Pulmonális Véna Ablációs Katéter használata során**

Korábbi kutatásaink és irodalmi adatok alapján már ismert volt, hogy a proximális E1 és a distalis E10 közötti interakció (56), az ablációs mód (58), az energiaközlés alatti aktív elektródák száma (57, 79), és az energiaközlések alatti, intermittáló elektróda-szövet kontaktus (75) felelősek a fázisos RF-s (PVAC) ablációk trombogén hatásáért. További kérdésként merült fel, hogy az ablációk helye (jobb vagy bal oldali PV) és az aktuális ritmus is befolyásolja-e a cerebrális mikroembolizációt.

A bal oldali PV-kban végzett energiaközlések folyamán szignifikánsan több MES képződött a jobb oldaliakhoz viszonyítva. Továbbá, az aktuális szívritmus is a mikroembolizáció fontos prediktorának bizonyult. 56 °C-os hőmérséklet felett végzett ablációk esetén szignifikánsan kevesebb MES keletkezett, ha a beteg SR-ban volt, szemben azzal, ha pitvarfibrillációja zajlott.

Az elektrofiziológusok számára a bal oldali PV-k komplex anatómiájának ismerete a PF transzkatéteres ablációja során nagy jelentőséggel bír. A bal fülcsé és a bal oldali PV-k által közrefogott szövet (ridge) a korai és késői elektromos rekonnekcióért felelős lehet, akár fokális, akár ballon katéterrel történik az abláció (80, 81). Ez a taréjszerűen kiemelkedő szövet vastagabb, így itt a katéter stabil pozícionálása és a megfelelő szöveti kontaktus elérése nagyobb nehézséget jelent. Logikusnak tűnik azt feltételezni, hogy a bal oldali vénák ablációjakor keletkező szignifikánsan több MES a szuboptimális szöveti kontaktus következménye. Emellett, a fülcsé környékén lévő fokozottabb véráramlás is szerepet játszhat a mikroembolizációban. PVAC-kel végzett in vitro kísérletek azt igazolták, hogy nagy mennyiségű buborék képződött, amikor abláció alatt némely, ridge-n elhelyezkedő elektródával nem sikerült megfelelő szöveti kontaktust elérni és a felmelegedett elektródák hűtését a bal pitvari fülcséből kiáramló vér biztosította. Az is feltételezhető, hogy míg néhány elektródán nincs megfelelő kontaktus, addig némelyik túl nagy erővel nyomódik a szövethez.

Az optimálisnál magasabb erővel odanyomódó katéter pedig szintén okozhat szöveti túlmelegedést. Ez indokolja a szöveti kontaktus mérésének szükségességét, nem csak fokális, hanem multipoláris ablációs katéterek esetében is. A megfelelő szöveti kontaktus ismerete segítené az operatőrt az energiaközlésre alkalmas helyzetben lévő elektródák kiválasztásában ablációk előtt.

Az aktuális ritmus hatásának elemzésekor ésszerű lett volna arra következtetni, hogy a PF okozta elégtelen pitvari kontrakciók során jobb lesz a szöveti kontaktus, stabilabban tudjuk a katétert pozícionálni. Ezt az elgondolást a PF alatti ablációk esetén megfigyelt szignifikánsan magasabb hőmérséklet és alacsonyabb teljesítmény is bizonyíthatná. Azt vártuk, hogy ha jobb a szöveti kontaktus, kevesebb lesz a MES szám is, azonban az eredmények mást igazoltak. Ha a hőmérséklet 56 °C alatt maradt, függetlenül az energiaközlések alatti szívritmustól, közel hasonló számban képződtek MES-ok. Ettől magasabb hőmérsékleten SR-ban már kevesebb volt a MES szám. Ezt a jelenséget magyarázhatja, hogy a PF alatt rögzített hőfokok nem jelzik teljesen megbízhatóan a szöveti kontaktus mértékét, és a magasabb hőmérsékleti értékek inkább annak tudhatók be, hogy a hiányzó pitvari kontrakciók alatt csökkenő véráramlás kevésbé képes a katétert lehűteni. Másfelől a SR-ban elért magasabb hőfokok valódi indikátorai a megfelelő szöveti kontaktusnak, amit az alacsonyabb MES szám is igazol.

Habár ezek az adatok a PVAC-kel végzett fázisos RF-s ablációkból származnak, fontos következtetések vonhatók le más technikákra - multipoláris vagy fokális, irrigált vagy nem irrigált katéterekre - vonatkozóan is. Mindezek alapján a cerebrális mikroembolizáció klinikai jelentőségének felderítése kiemelt figyelmet érdemel, és a kognitív funkcióra gyakorolt hatásuk elemzése feltétlenül indokolt az abláción átesett betegeinkben. Ezek az eredmények Intézetünkben jelenleg feldolgozás alatt állnak.

## 5.6. Tudományos eredményeink összefoglalása, új eredmények

Egyszerűsített single-shot ablációs technikák egymást követő alkalmazásával elért klinikai siker vizsgálatának és az ablációk során rutinszerűen alkalmazott cerebrális mikroembólus detektálással végzett kutatásaink eredményeként az alábbi megállapításokat tehetjük:

- Mi mutattuk ki először, hogy a ritmuszavar visszatérése miatt klinikailag sikertelen Cryoballon ablációt követően egy másik egyszerűsített technika, a fázisos RF-s (PVAC) abláció alkalmazása hatékony eljárás, mivel betegeink 79%-ában sikerült hosszú távú klinikai sikert elérni a mintegy 21 hónapos utánkövetés során.
- A különböző egyszerűsített pitvarfibrilláció abláció technikák cerebrális mikroembolizáció szempontjából történő összehasonlítása során a mikroembólus szám a Cryoballon ablációk során tapasztalt szintre csökkent a fázisos RF-s (PVAC) újabb, technikai módosításokat magába foglaló generációinak használatával.
- Az nMARQ illetve az első generációs fázisos RF-s (PVAC) ablációk alkalmazásakor szignifikánsan több mikroembólus képződött a Cryoballon ablációk alatt mért MES számhoz viszonyítva.
- Az energiaközlések alatti szívritmus és az energiaközlés helye (bal vs. jobb oldali PV-k) befolyásolja a mikroembólus képződést fázisos RF-s (PVAC) ablációk alatt. A pitvarfibrilláció alatt illetve a bal oldali vénák ablációja alatt mért magasabb mikroembolizációs ráta a nem megfelelő szöveti kontaktusra utal. Ez megerősíti a szöveti kontaktus mérésének fontosságát az energiaközlés előtt és alatt.

### *Summary of our results*

Our research investigating the long-term success after consecutive use of two different single-shot ablation techniques and cerebral microembolization during pulmonary vein isolation performed with the Cryoballoon, phased-RF and the PVAC or with novel Multipolar Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter was given in this thesis. Our new observations:

- Repeat ablation involving the use of phased-RF and the PVAC following CB ablation in cases of AF recurrence is an effective procedure. Long-term clinical success was achieved in 79% of patients at a mean 21-month follow-up.
- Microembolus counts were reduced to a level comparable with that observed during CB ablation, when phased RF ablation was implemented with specific procedural modifications with the use of newer generations of the GENius RF generator.
- A significantly higher microembolization rate, similar to that recorded with the first version of the GENius generator, was demonstrated with the multipolar irrigated nMARQ RF ablation system.
- Both the ongoing rhythm during the ED and the site of ablation influence microembolus generation during PVAC ablation procedures. The higher rate of microembolization during ablation of the left-sided veins and during atrial fibrillation even with temperatures close to the target value, suggest improper tissue contact during energy delivery. This underscores the importance of evaluating the contact during and preferably before energy deliveries.

## 6. IRODALOMJEGYZÉK

### 6.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31:2369-429.
2. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA et al.: Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2007;CD005049.
3. Moe GK, Abildskov JA.: Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J. 1959; 58:59-70.
4. Ad N.:The Cox-Maze procedure: history, results, and predictors for failure. J Interv Card Electrophysiol. 2007; 20:65-71.
5. Swartz JF, Pellersels G, Silvers J et al.: A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans (abstract) Circulation. 1994; 90:I-335.
6. Csanadi Z, Tondo C, Della Bella P et al.: Linear radiofrequency ablation in the right atrium for paroxysmal atrial fibrillation: Initial clinical results from a prospective multicenter study. Pacing Clin Electrophysiol. 1999; 22:581.
7. Haïssaguerre M, Gencel L, Fischer B et al.: Successful catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 1994; 12:1045-1052.
8. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC et al.: Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 1996; 7:1132-1144.

9. 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.
10. 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.
11. Reddy VY, Neuzi PI, 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.
12. Tóth Zs, Nagy-Baló E, Kertész A et al.: Pitvarfibrilláció kezelése a pulmonális vénák cryoballoon izolációjával: Középtávú eredmények az első 55 beteg alapján. *Orv Hetil* 2010; 151:163-171.
13. 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.
14. Wiecek 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.
15. 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.
16. Nardi S, Argenziano L, Cappato R et al.: Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation with multielectrode phased radiofrequency duty-cycled catheters: long-term results from a large cohort of patients. *J Cardiovasc Med.* 2013; 14:879-885.

17. Wiecezorek 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.
18. 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.
19. Scharf C, Ng GA, Wiecezorek M et al.: European survey on efficacy and safety of duty-cycled radiofrequency ablation for atrial fibrillation. Europace. 2012; 14:1700-1707.
20. 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.
21. 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.
22. 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; 15:1143-9.
23. 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.
24. 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.

25. Chun KR, Färnkranz 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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; 5:1635-42.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Calkins H, Reynolds MR, Spector P et al.: Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:349-361.
44. Kok LC, Mangrum JM, Haines DE et al.: Cerebrovascular complication associated with pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:764-767.
45. Lee G, Sparks PB, Morton JB et al.: Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22:163–168.
46. Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K et al.: Complications Arising From Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Temporal Trends and Predictors. *Heart Rhythm* 2011; 8:1869-1874.
47. Csanadi 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.

48. Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M et al.: Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010; 7:1761-1767.
49. 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; 58:681-688.
50. 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.
51. 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.
52. 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; 122:1667-73.
53. 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.
54. 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.
55. Verma A, Debruyne P, Nardi S et al.: Evaluation and reduction of asymptomatic cerebral embolism in ablation of atrial fibrillation, but high prevalence of chronic silent infarction: results of the evaluation of reduction of asymptomatic cerebral embolism trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6:835-842.

56. Wiecezorek M, Hoeltgen R, Brueck M: Does the number of simultaneously activated electrodes during phased RF multielectrode ablation of atrial fibrillation influence the incidence of silent cerebral microembolism? *Heart Rhythm*. 2013; 10:953-959.
  
57. Wiecezorek M, Lukat M, Hoeltgen R et al.: Investigation into causes of abnormal cerebral MRI findings following PVAC duty-cycled, phased RF ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24:121-128.
  
58. Haines DE, Stewart MT, Dahlberg S et al.: Microembolism and catheter ablation I: a comparison of irrigated radiofrequency and multielectrode-phased radiofrequency catheter ablation of pulmonary vein ostia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6:16-22.
  
59. Haines DE, Stewart MT, Barka ND, et al. Microembolism and catheter ablation II: effects of cerebral microemboli injection in a canine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6:23-30.
  
60. 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.
  
61. 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.
  
62. 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.

63. 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013; 6:473-480.
64. 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.
65. Russel D, Brucher R: Online automatic discrimination between solid and gaseous microemboli with the first multifrequency transcranial Doppler. *Stroke.* 2002; 33:1975-1980.
66. Markus HS, Punter M: Can transcranial Doppler discriminate between solid and gaseous microemboli? Assessment of a dual-frequency transducer system. *Stroke.* 2005; 36:1731-1734.
67. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL et al.: Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke.* 1998; 29:725-729.
68. Fürnkranz A, Chun KR, Nuyens D et al.: Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the "single big cryoballoon" technique. *Heart Rhythm.* 2010; 7:184-190.
69. Schade A, Langbein A, Spehl S et al.: Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after cryoisolation of the pulmonary veins. Is a "redo" procedure using the cryoballoon useful? *J Interv Card Electrophysiol.* 2013; 36:287-295.
70. Conte G, Chierchia GB, Sieira J et al.: Repeat procedure using radiofrequency energy for recurrence of atrial fibrillation after initial cryoballoon ablation: a 2-year follow-up. *Europace.* 2013;15:1421-1425.

71. Godin B, Savoure A, Gardey K et al: Lessons from radiofrequency redo-procedure after cryoballoon pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2013; 77:2009-2013.
72. 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.
73. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J et al.: Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6:327-333.
74. Kuck KH, Reddy VY, Schmidt B et al.: A novel radiofrequency ablation catheter using contact force sensing: Toccata study. *Heart Rhythm*. 2012; 9:18-23.
75. Nagy-Balo 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.
76. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J et al.: Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003; 107:2045-2050.
77. 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.
78. Deneke T, Schade A, Müller P et al.: Acute safety and efficacy of a novel multipolar irrigated radiofrequency ablation catheter for pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25:339-45.

79. Haines DE, Stewart MT, Ahlberg S et al.: Etiology of microemboli production during ablation with irrigated RF and multipolar phased RF ablation. *Heart Rhythm* 2012; 9(5), S73.1-5.
80. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ et al.: Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: A prospective characterization of anatomical sites. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 1598 – 1605.
81. Fürnkranz A, Chun J, Nuyens D et al.: Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the “single big cryoballoon” technique. *Heart Rhythm* 2010; 7: 184 – 190.

## 6.2. Saját közlemények



**DEBRECENI EGYETEM**  
**EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**  
**PUBLIKÁCIÓK**



Iktatószám: DEENKÉTK/175/2014.  
Tételszám:  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kiss Alexandra  
Neptun kód: TIXHXS  
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola  
Mtrnt azonosító: 10044576

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **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.  
IF:0.758 (2013)
2. Nagy-Baló, E., **Kiss, A.**, Condie, C., Stewart, M., Édes, I., Csanádi, Z.: Predictors of cerebral microembolization during phased radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Role of the ongoing rhythm and the site of energy delivery.  
*Pacing Clin. Electrophysiol. Epub ahead of print (2014)*  
IF:1.25 (2013)
3. **Kiss, A.**, Nagy-Baló, E., Sándorfi, G., Édes, I., Csanádi, Z.: Cerebral microembolization during atrial fibrillation ablation: Comparison of different single-shot ablation techniques.  
*Int. J. Cardiol.* 174 (2), 276-281, 2014.  
IF:6.175 (2013)



Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. ☐ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 45. ☐ Tel.: (52) 518-600  
E-mail [publikaciok@lib.unideb.hu](mailto:publikaciok@lib.unideb.hu) ☐ Honlap: [lib.unideb.hu](http://lib.unideb.hu)



### További Közlemények

4. 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*. 11 (6), 977-983, 2014.  
IF:4.918 (2013)

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 13,101**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 8,183**

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

Debrecen, 2014.10.02.



**Kutatásaink megvalósítását részben az OTKA K109712. számú pályázati támogatás tette lehetővé.**

## 7. TÁBLÁZATOK

| Klinikai paraméterek                 |           |
|--------------------------------------|-----------|
| Betegszám <i>n</i>                   | 34        |
| Átlag életkor (SD) év                | 57 (11)   |
| Férfi: nő                            | 23:11     |
| Paroxizmális:perzisztens PF <i>n</i> | 27:7      |
| Átlag CHADS2 Score (SD)              | 0,9 (0,7) |
| Átlag BK EF (%) (SD)                 | 54 (4)    |
| Átlag BP átmérő (SD) (mm)            | 41 (5)    |
| Átlag BMI kg/cm <sup>2</sup> (SD)    | 29 (4)    |
| Hipertónia (%)                       | 61        |
| Diabétesz (%)                        | 14        |

**1.táblázat: Általános betegadatok egyszerűsített ablációk technikák egymást követő alkalmazása során. BK:** bal kamra; **BP:** bal pitvar; **EF:** ejekciós frakció

| Klinikai paraméter                                 | CB      | PVAC I. | PVAC II.  | PVAC III. | nMARQ   | p     |
|----------------------------------------------------|---------|---------|-----------|-----------|---------|-------|
| Betegszám                                          | n=13    | n=7     | n=37      | n=18      | n=14    |       |
| Átlag életkor (SD) év                              | 57 (15) | 54 (8)  | 60 (10)   | 55 (12)   | 53 (12) | 0,372 |
| Férfi, n (%)                                       | 9 (69)  | 6 (85)  | 25 (67,5) | 12 (67)   | 10 (71) |       |
| PF típusa                                          |         |         |           |           |         |       |
| Paroxizmális PF, n (%)                             | 11(84)  | 6(85)   | 25(67,5)  | 12(67)    | 10(71)  |       |
| Perzisztens PF, n (%)                              | 2(16)   | 1(15)   | 12(32,5)  | 6(33)     | 4(29)   |       |
| Hipertónia, n (%)                                  | 7(53)   | 2(28)   | 28(75)    | 13(72)    | 8(57)   |       |
| Diabétesz, n (%)                                   | 0(0)    | 2(28)   | 3(8)      | 1(5,5)    | 1(7)    |       |
| Átlag BP átmérő, (SD) mm                           | 41(4)   | 40(4)   | 42(3,5)   | 43(6)     | 42(3,7) | 0,825 |
| Átlag BK EF, (SD) %                                | 55(4)   | 52(8)   | 55(5)     | 54(10)    | 58(5)   | 0,325 |
| Átlag CHADS <sub>2</sub> score                     | 0,62    | 0,71    | 0,92      | 0,83      | 0,64    | 0,491 |
| Átlag CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score | 1,23    | 0,86    | 1,65      | 1,39      | 1,14    | 0,309 |

**2.táblázat: Általános betegadatok egyszerűsített ablációs technikák mikroembolizáció szempontjából történő összehasonlítása során.**

**BP:** bal pitvar; **BK:** bal karma; **CB:** Cryoballon abláció; **EF:** ejekciós frakció; **PF:** pitvarfibrilláció; **nMARQ:** Multipoláris Irrigált Rádiófrekvenciás Ablációs Katéttereel végzett abláció; **PVAC:** Pulmonális Véna Ablációs Katéterrel végzett abláció

| Paraméterek                          | CB          | PVAC I      | PVAC II     | PVAC III    | nMARQ       | p      |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| Betegszám                            | n=13        | n=7         | n=37        | n=18        | n=14        |        |
| Teljes beavatkozás ideje (SD) (min)  | 126 (24)    | 89 (23)     | 88 (16)     | 86(25)      | 108 (25)    | <0,001 |
| Sugáridő (SD) (min)                  | 28,8 (8)    | 17,7 (8,4)  | 21,2 (8,8)  | 16,5 (5,3)  | 21,1 (7,8)  | 0,002  |
| Energiaközlés ideje (SD) (min)       | 34,2 (18,8) | 16 (4,5)    | 14,9 (4,1)  | 12 (2,8)    | 7,7 (3,4)   | <0,001 |
| Bal pitvari idő (SD) (min)           | 80,8 (26)   | 70,4 (22,7) | 55,4 (15,1) | 47,2 (13,6) | 75,9 (27,4) | <0,001 |
| Intraprocedúrális ACT (s)            | 340         | 380         | 358         | 328         | 317         | 0,148  |
| Akut sikerarány (Izolált PV-k %-ban) | 98          | 100         | 100         | 100         | 98          |        |

**3.táblázat: Beavatkozás adatai egyszerűsített ablációs technikák mikroembolizáció szempontjából történő összehasonlítása során.**

**BP:** bal pitvar; **BK:** bal karma; **CB:** Cryoballon abláció; **EF:** ejekciós frakció; **PF:** pitvarfibrilláció; **nMARQ:** Multipoláris Irrigált Rádiófrekvenciás Ablációs Katéterrel végzett abláció; **PV:** pulmonális véna; **PVAC:** Pulmonális Vena Ablációs Katéterrel végzett abláció

| <b>Klinikai paraméter</b>                                  |            |
|------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Betegszám (n)</b>                                       | 48         |
| <b>Átlag életkor (SD) év</b>                               | 60 (10,6)  |
| <b>Férfi (n) : Nő (n)</b>                                  | 31:17      |
| <b>Hipertónia n(%)</b>                                     | 37 (77)    |
| <b>Diabétesz n(%)</b>                                      | 5 (10)     |
| <b>Korábbi Stroke/TIA n(%)</b>                             | 2 (4)      |
| <b>Átlag CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc score (SD)</b> | 1,7 (1,1)  |
| <b>Átlag BP átmérő (SD) mm</b>                             | 41,8 (4,2) |
| <b>Átlag BK EF(SD)</b>                                     | 56,4 (4,5) |

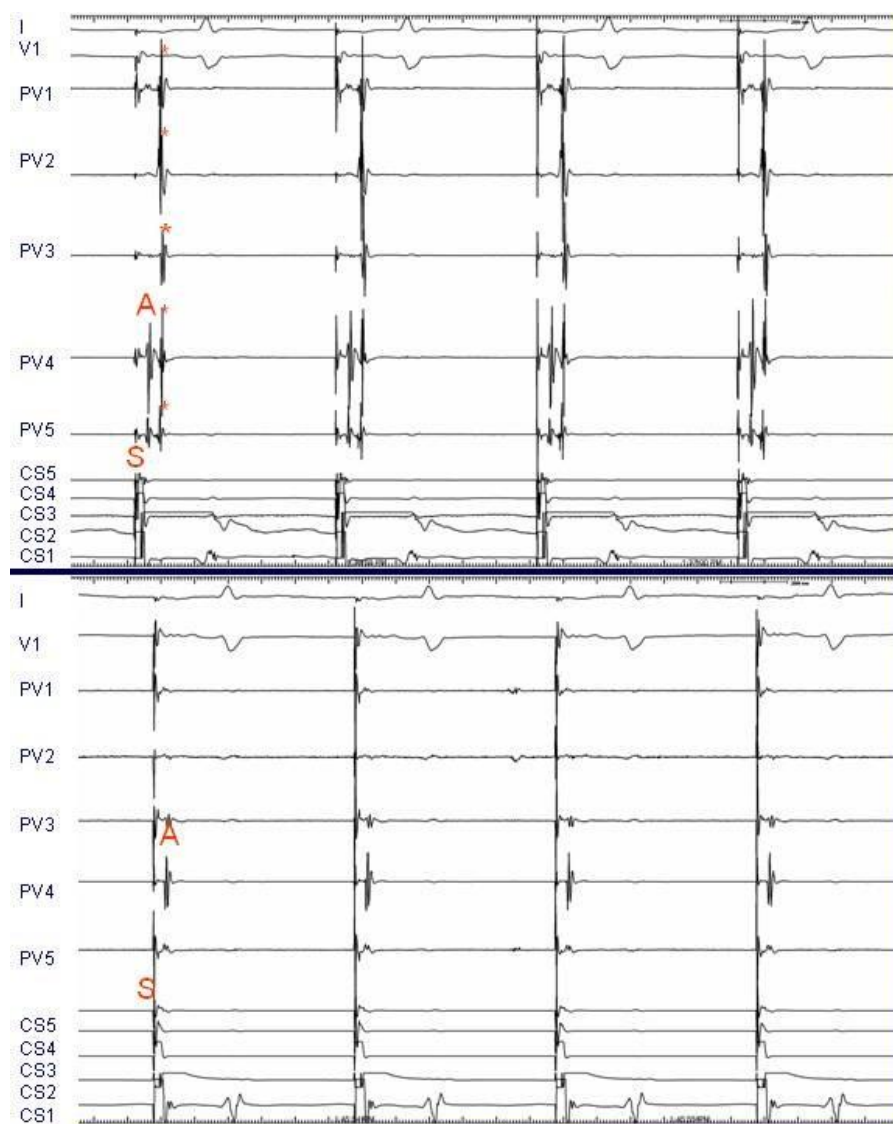
**4.táblázat: Általános betegadatok az abláció helyének és az aktuális ritmusnak mikroembólus számra gyakorolt hatásának vizsgálata során.**

**BP:** bal pitvar; **BK EF:** bal kamrai ejekciós frakció

| Publikációk                     | Ablációs technika | Betegszám (n) | Ismételt beavatkozás utáni követés ideje       | PF/PT mentes siker AAD nélkül | Procedúra idő (SD)(min) | Sugáridő (SD)(min) |
|---------------------------------|-------------------|---------------|------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------|
| Van Belle, 2008<br>(35)         | CB+CB             | 24            | 225 (SD: 137) nap                              | 54%                           | nincs adat              | nincs adat         |
| Schade, 2013<br>(69)            | CB+CB             | 47            | 12 hónap<br>(blanking periódussal)             | 60%                           | 147,1 (47,8)            | 36,1 (15,1)        |
| Conte, 2013<br>(70)             | CB+<br>fokális RF | 29            | 20.2 (SD:10,7) hónap<br>(blanking periódussal) | 86%                           | 123 (29)                | 14 (8)             |
| Godin, 2013<br>(71)             | CB+<br>fokális RF | 44            | 12 hónap<br>(blanking periódus nélkül)         | 77%                           | 109 (33)                | 14,7 (8,3)         |
| Kiss, 2013<br>(saját vizsgálat) | CB+PVAC           | 34            | 21,3 (SD: 12) hónap<br>(blanking periódussal)  | 79%                           | 104 (38)                | 26,1 (16,2)        |

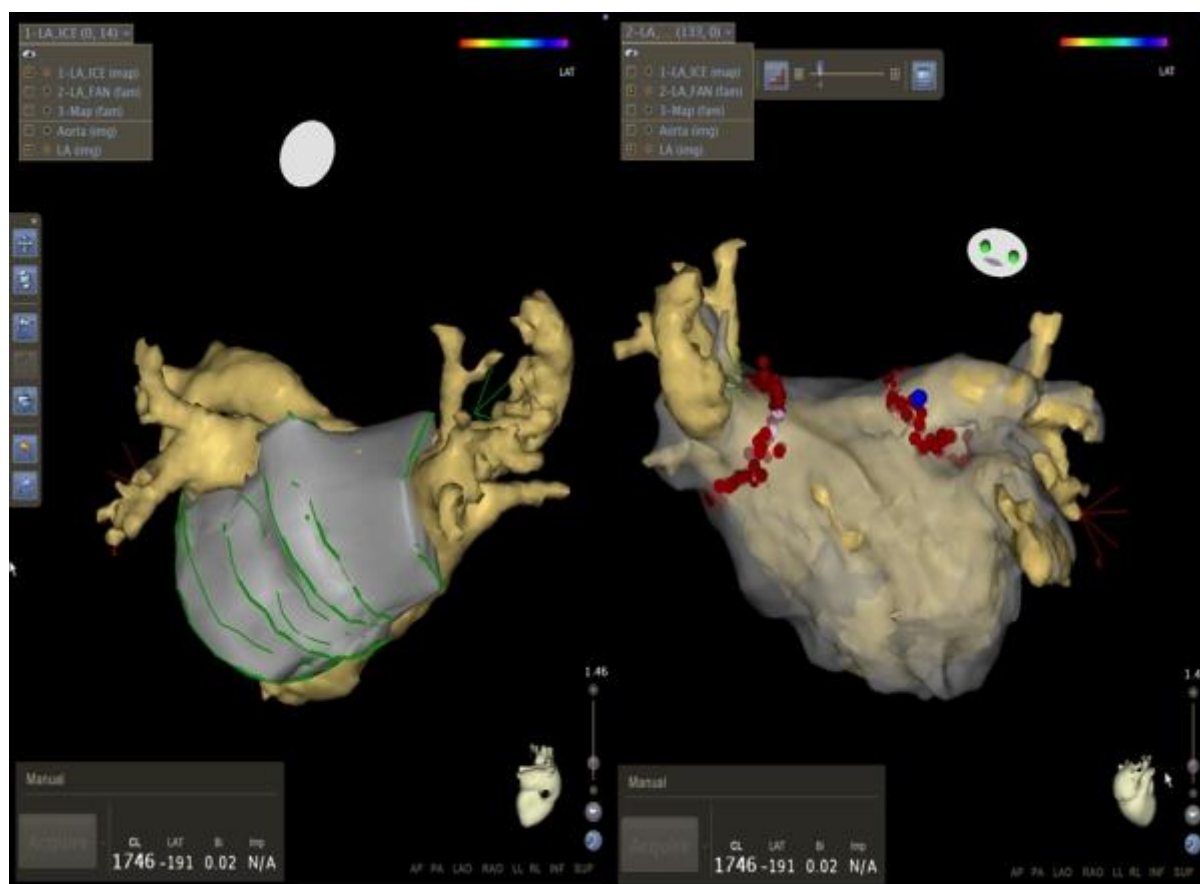
**5.táblázat: Sikertelen kezdeti CB ablációt követő ismételt beavatkozások utánkövetésének összehasonlítása más vizsgálatokkal. PF/PT, pitvari aritmia; AAD: antiarrhythmic drug, antiaritimiás gyógyszer; CB: Cryoballon abláció; RF: rádiófrekvenciás abláció; PVAC: Pulmonális Vena Ablációs Katéterrel végzett abláció**

## 8. ÁBRÁK



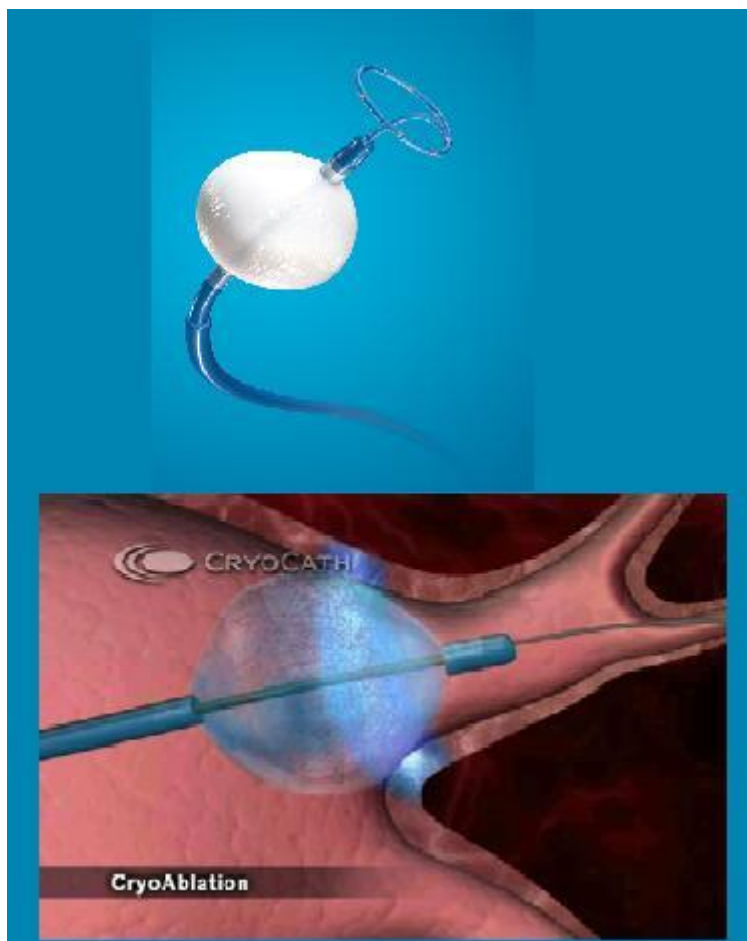
**1.ábra: A PV elektromos izolálását a PV szájadékban korábban regisztrált PV potenciálok teljes eltűnése igazolja. Felső panel: PV potenciálok (csillaggal jelölt) regisztrálása folyamatos sinus coronarius ingerlés alatt a stimulus artefaktumot (S) és a lokális pitvari elektrogramot (A) követően. Alsó panel: Abláció után a stimulus artefaktumot és pitvari elektrogramot nem követi PV potenciál.**

**PV:** Pulmonális véna; **I, V1:** EKG elvezetések; **PV1-PV5:** Pulmonális véna ablációs katéter 1-5 elektródpárjain rögzített elektrogramok; **CS1-CS5:** A sinus coronariusba vezetett diagnosztikus katéter elektródáin rögzített elektrogramok. (Forrás: saját felvétel)



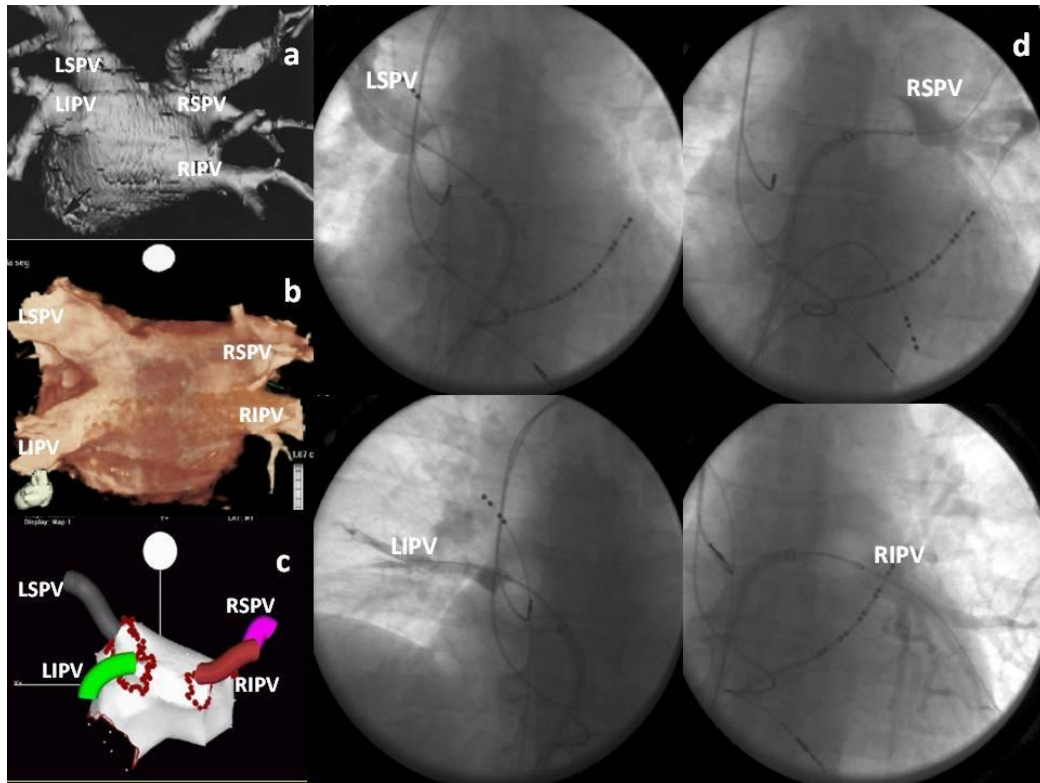
**2.ábra: A bal pitvar és a tüdővénák CARTO elektoranatómiai térképező rendszerrel megjelenített 3-dimenziós rekonstrukciója szív CT felvétel alapján (bal oldal), az ablációs pontok megjelölésével (piros pontok, jobb oldal).**

(Forrás: saját felvétel)



**3. ábra: Felfújt Cryoballon ablációs katéter a tüdővéna szájadékban**

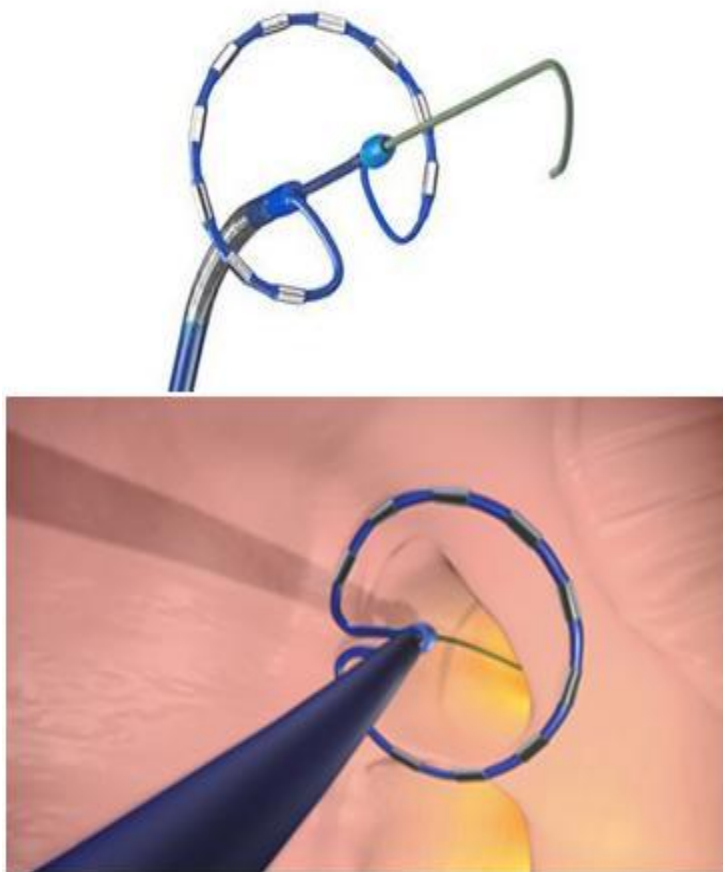
(Forrás: Medtronic Inc.)



4. ábra: (a) A bal pitvar és a pulmonális vénák szív MR felvételen. (b) CARTO elektroanatómiai térképező rendszerbe integrált MR felvétel alapján készült 3-dimenziós rekonstrukció. (c) Elektromosan izolált pulmonális vénák az ablációs pontok megjelölésével. (d) Felfűjt Cryoballon katéter a négy pulmonális véna szájadékbán angiográfiás felvételeken.

**RSPV:** jobb felső pulmonális véna; **RIPV:** jobb alsó pulmonális véna, **LSPV:** bal felső pulmonális véna, **LIPV:** bal alsó pulmonális véna

(Forrás: saját felvétel)



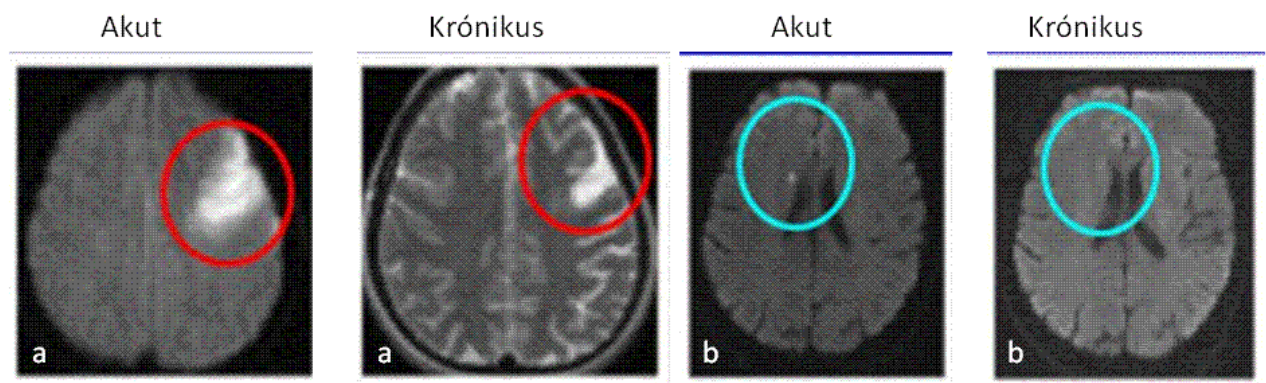
**5.ábra: Pulmonális Véna Ablációs Katéter a pulmonális véna szájadékban.**

(Forrás: Medtronic Inc.)



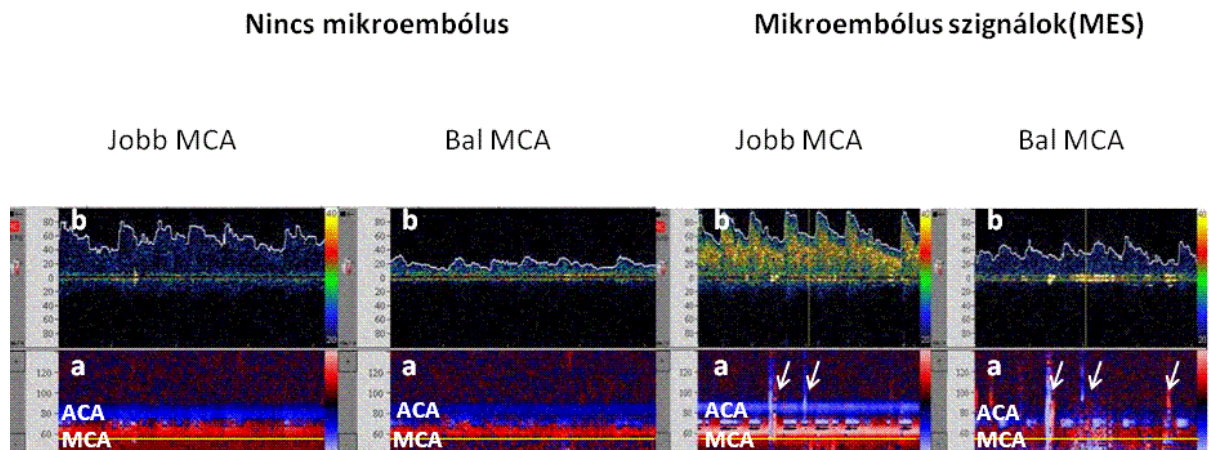
**6. ábra: Multipoláris, irrigált, rádiófrekvenciás ablációs katéter (nMARQ) a CARTO 3-dimenziós térképező rendszerrel megjelenítve.**

(Forrás: Biosense Webster Inc.)



**7. ábra: Klinikailag manifest stroke (a) és néma agyi iszkémia (b) diffúzió súlyozott MR felvételen akut és krónikus fázisban. A néma agyi léziók a stroke okozta károsodáshoz viszonyítva kisebbek (<10mm), többnyire a fehér állományra lokalizálódó elváltozások, melyek néhány hét után méretükben csökkennek vagy eltűnnek.**

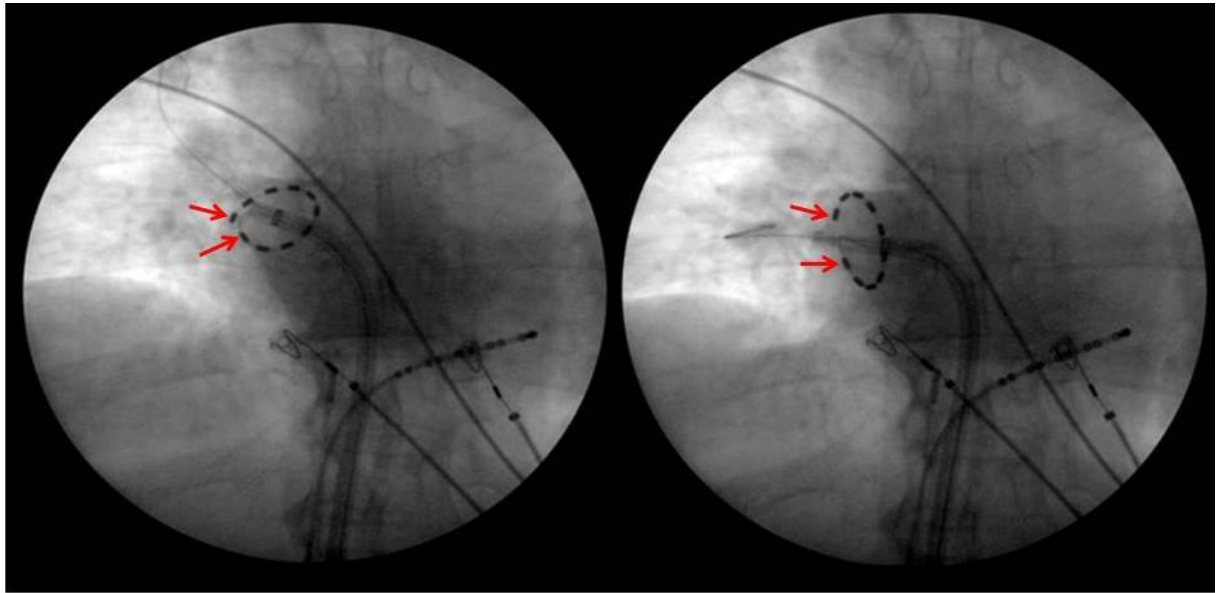
(Forrás: Medtronic Inc.)



**8. ábra:** Transcraniális Doppler vizsgálattal mindkét oldalon az arteria cerebri mediában (MCA) regisztrált áramlási sebesség görbe látható, valamint az ereken (a. cerebri mediában és a. cerebri anteriorban) áthaladó mikroembólusok a nyilakkal jelzett helyen (jobb oldali panel).

**ACA:** arteria cerebri anterior; **MCA:** arteria cerebri media

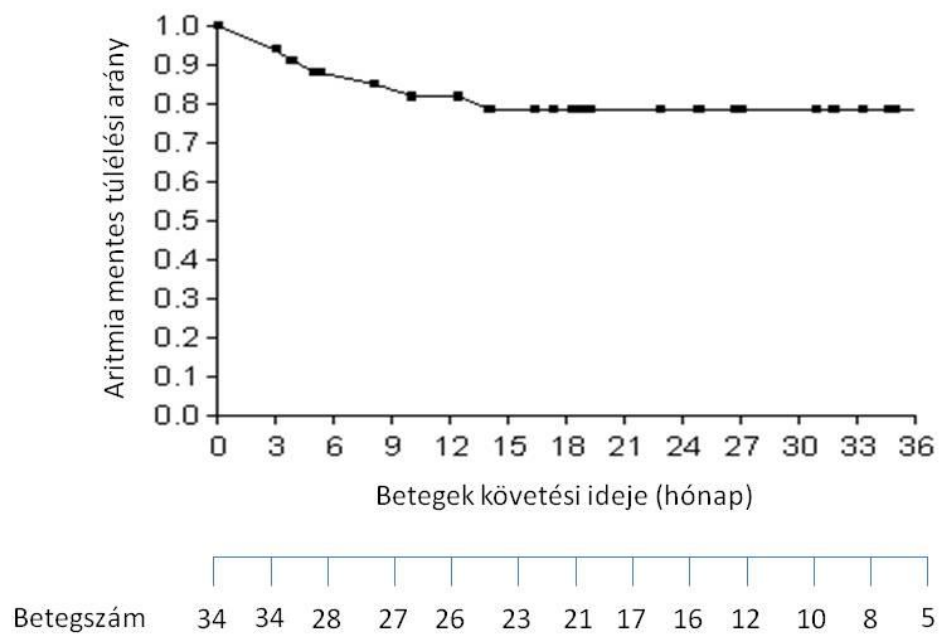
(Forrás: saját felvétel)



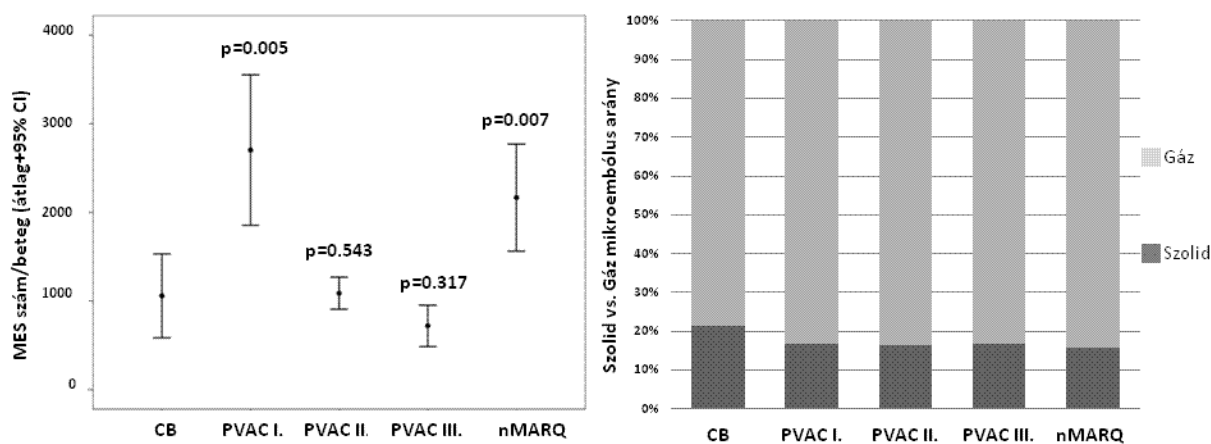
**9. ábra:** A PVAC pozíciójának röntgenátvilágítás mellett történő ellenőrzése. A bal oldali panelen a piros nyilakkal jelölt E1-E10 elektródák túl közel fekszenek egymáshoz (PVAC I. csoport). A jobb oldali képen az E1-E10 elektródák megfelelő pozícióban láthatóak, a köztük levő távolság a szokványos, fix elektródák közötti kétszerese. (PVAC II. és III. csoport)

**PVAC:** Pulmonális Véna Ablációs Katéter

(Forrás: saját felvétel)

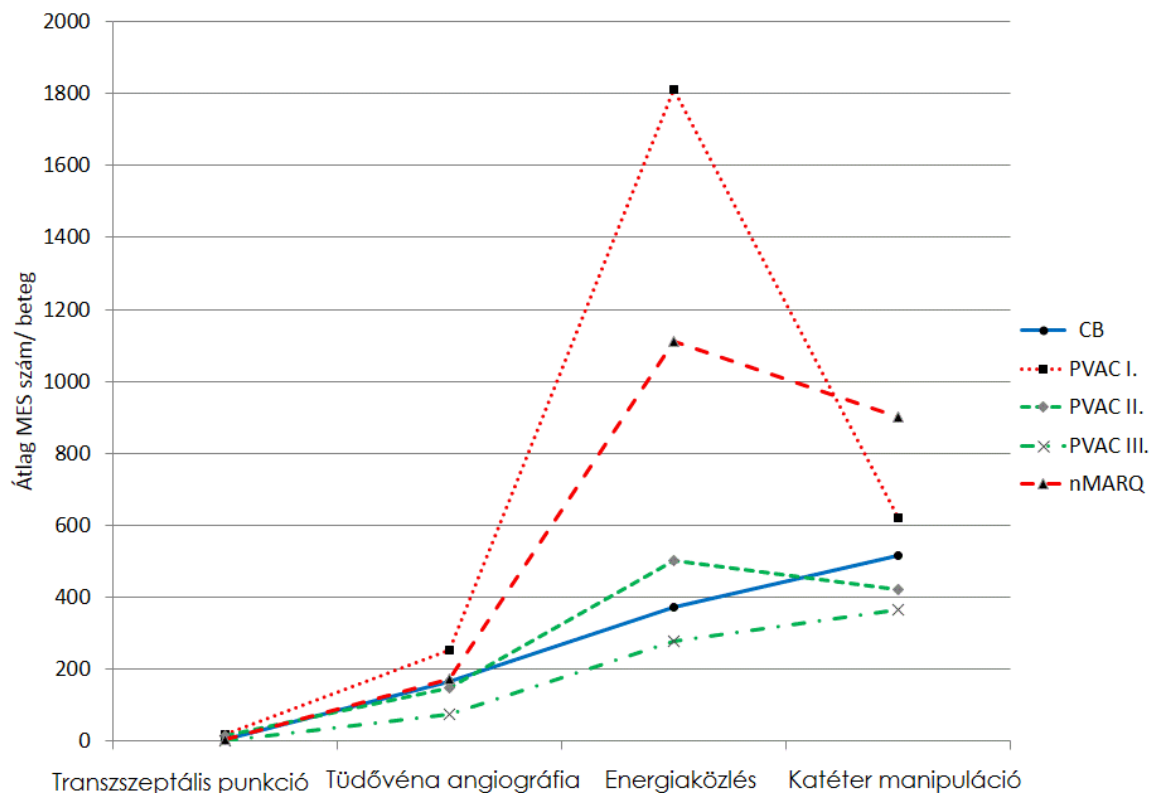


**10. ábra: Kaplan-Meier görbe a pitvari aritmia mentes túlélésről sikertelen Cryoballon abláció után ismételt beavatkozásként végzett fázisos rádiófrekvenciás ablációt követően.**



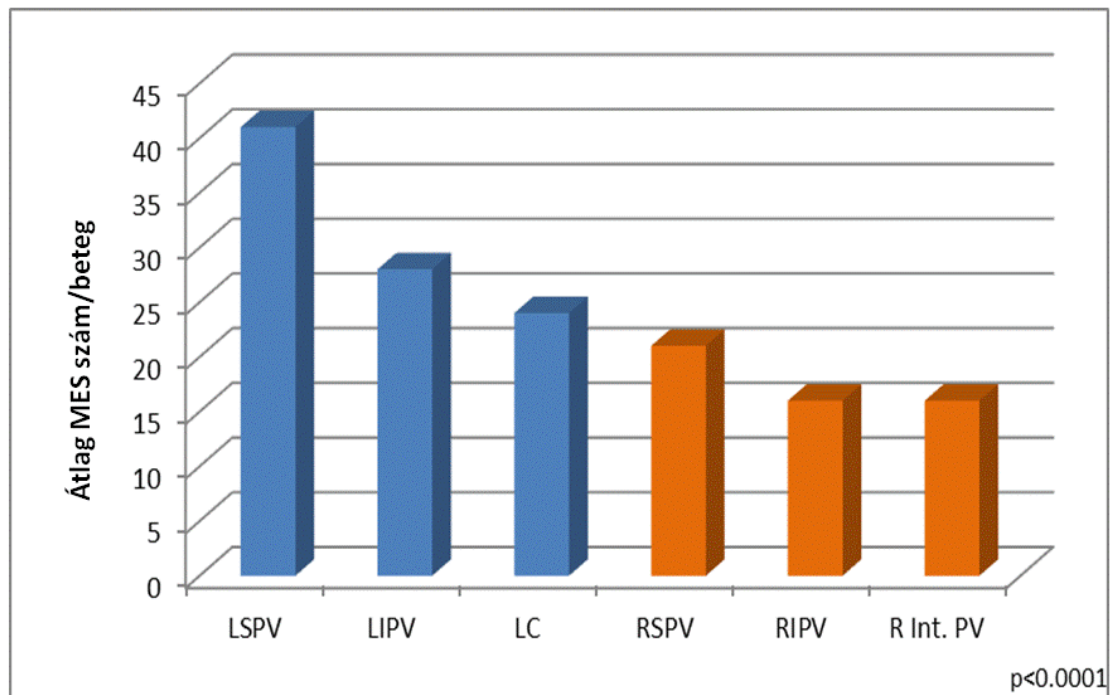
**11. ábra: Bal oldali panel: Az arteria cerebri mediában detektált átlag MES szám az 5 különböző ablációs csoportban. A PVAC és nMARQ csoportokban mért átlag MES számokat a CB csoporthoz viszonyítottuk. Nem volt szignifikáns különbség a CB, PVAC II. ( $p=0.543$ ) és PVAC III. csoport ( $p=0.317$ ) között az átlagos összes MES számban. Szignifikánsan több összesített MES képződött a PVAC I. ( $p=0.005$ ) és nMARQ csoportban ( $p=0.007$ ). Jobb oldali panel: A szolid/gáz mikroembólusok mindaz 5 terápiás csoportban közel 20% szolid-80%gáz arányban oszlottak el.**

**CB:** Cryoballon; **MES:** mikroembólus szignál; **PVAC:** Pulmonális Vena Ablációs Katéter; **nMARQ:** új Multipoláris Irrigált Rádiófrekvenciás Ablációs Katéter



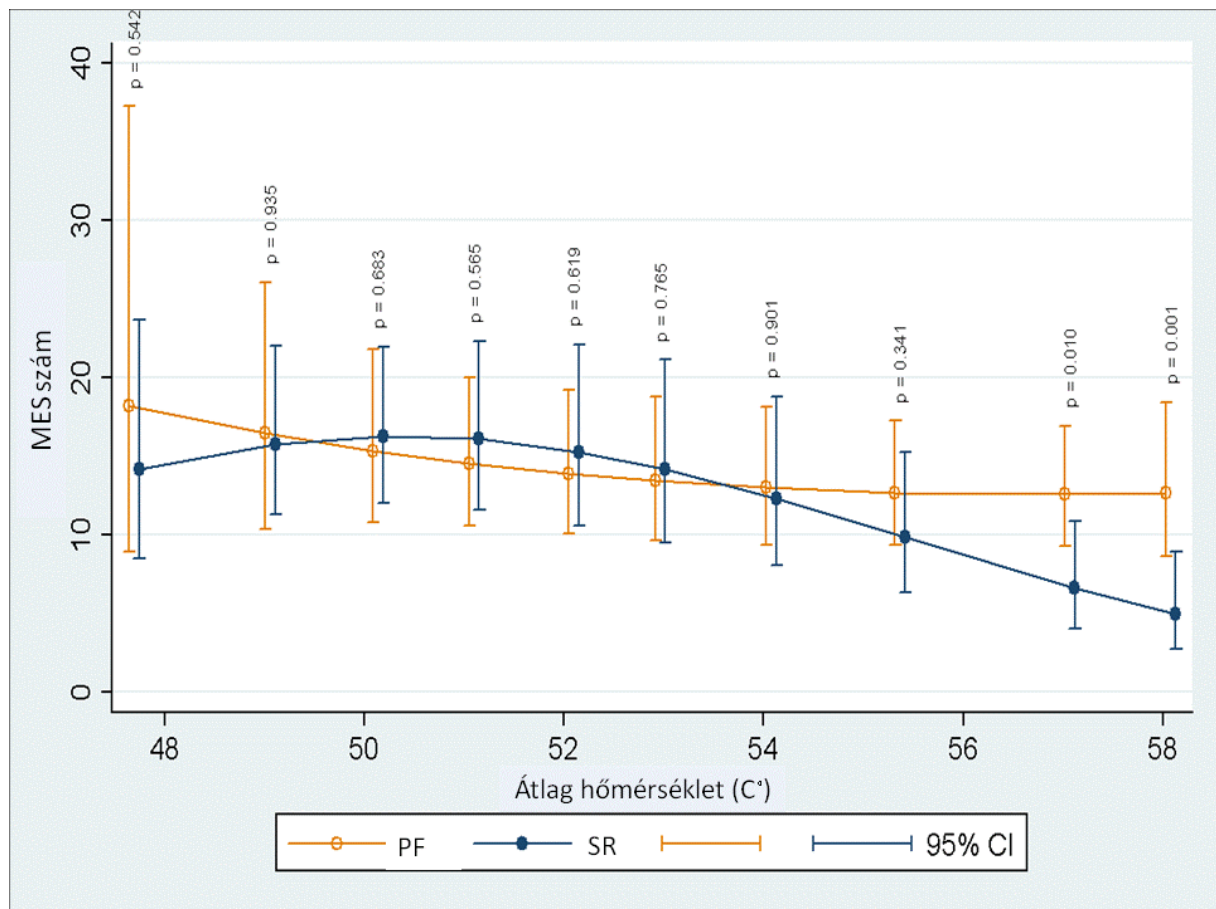
**12. ábra: MES számok összehasonlítása különböző ablációs szakaszok szerint az 5 ablációs csoportban. A CB, PVAC II. és III. csoportban egy viszonylag egyenletes ütemű mikroembolus képződés volt megfigyelhető a bal pitvar töltött teljes idő alatt, míg a MES-ok jelentős része a PVAC III. és nMARQ csoportokban az energiaközlések során keletkezett.**

**CB:** Cryoballon; **MES:** mikroembólus szignál; **PVAC:** Pulmonális Vena Ablációs Katéter; **nMARQ:** új Multipoláris Irrigált Rádiófrekvenciás Ablációs Katéter



**13. ábra: Átlagos mikroembólus szám/beteg a különböző tüdővéna ablációjakor. A bal oldali tüdővéna ablációja alatt szignifikánsan több mikroembólus képződött.**

**MES:** mikroembólus szignál; **LSPV:** bal felső tüdővéna (left superior pulmonary vein); **LIPV:** bal alsó tüdővéna (left inferior pulmonary vein); **LC:** bal közös szájjék (left common); **RSPV:** jobb felső tüdővéna (right superior pulmonary vein); **RIPV:** jobb alsó tüdővéna (right inferior pulmonary vein); **R Int. PV:** jobb intermediér ág



**14. ábra: Mikroembólus szám a szívritmus és átlag hőmérséklet függvényében energiaközlés alatt. Az 56 °C alatt végzett ablációk során nem volt különbség a PF-ban vagy SR-ban detektált MES számban. Ha a hőmérséklet 56 °C fölé emelkedett szignifikánsan kevesebb MES képződött SR-ban, mint PF-ban.**

**MES:** mikroembólus szignál; **PF:** pitvarfibrilláció; **SR:** sinus ritmus

## **9. TÁRGYSZAVAK**

Pitvarfibrilláció

Katéterabláció

Pulmonális véna izoláció

Single-shot ablációs technikák

Cryoballon

Pulmonális Véna Abláció Katéter

Multipoláris Irrigált Rádiófrekvenciás Ablációs Katéter

Cerebrális mikroembolizáció

Transcraniális Doppler

### **Tárgyszavak angolul:**

Atrial Fibrillation

Catheter ablation

Pulmonary vein isolation

Single-shot ablation techniques

Cryoballoon

Pulmonary Vein Ablation Catheter

Novel Multipolar Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter

Cerebral microembolization

Transcranial Doppler

## 10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Csanádi Zoltán Tanár Úrnak, mindazt a sok segítséget és fáradozást, melyet azért tett, hogy megismertesse velem a tudományos gondolkodás és munka alapjait és azt, hogy a kezdetektől fogva irányította és támogatatta kutatómunkámat.

Köszönöm Édes István Professzor Úrnak, a Kardiológiai Intézet igazgatójának, hogy intézetében lehetővé tette számomra a vizsgálatok megvalósítását.

Külön köszönet a közvetlen kollégáimnak: Dr. Nagy-Baló Edinának, aki megtanította nekem a Transcranialis Doppler használatát és tanácsaival támogatta munkámat, illetve Dr. Sándorfi Gábornak, Dr. Clemens Marcellnak, Dr. Kun Csabának, Dr. Mihran Martirosyannak és Hajas Orsolyának nélkülözhetetlen segítségükért, továbbá Hodosi Katalinnak és Dr. Kardos Lászlónak a statisztikai számítások elvégzéséért.

Végül, de nem utolsó sorban hálásan köszönöm a családomnak, hogy támogattak és bíztattak a PhD éveim során.

## 11. FÜGGELÉK

A függelék az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények különlenyomatait tartalmazza.