

**Új technikai és klinikai megfontolások a gyakori  
kamrai extrasystolek rádiófrekvenciás  
ablációjában**

**Ph.D. Tézis**

**Herczku Csaba**

**Programvezető: Prof. Dr. Tóth Kálmán, az MTA doktora**

**Pécsi Tudományegyetem, I.sz. Belgyógyászati Klinika,**

**Tutorok: Antonio Berruezo, MD, PhD**

**Cardiology Department, Thorax Institute, Hospital Clinic, Barcelona**

**és**

**Dr. Csanádi Zoltán, Ph.D**

**Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet**

**2014**

## **I. Az idiopátiás kiáramlási pálya eredetű kamrai ritmuszavarok bal kamrai eredetének új térképezési prediktorai**

### **I.1. Bevezetés**

A rádiófrekvenciás katéterabláció a korai '90-es években került bevezetésre az idiopátiás jobb kamrai (RV) és bal kamrai (LV) kiáramlási pálya (OT) eredetű kamrai ritmuszavarok kezelésében, magas sikerarány és alacsony szövődményráta mellett. Az abláció technikai nehézsége és rizikója függ a ritmuszavar kiindulási helyétől, ezért számos algoritmus került kidolgozásra az aritmia fókusz felszíni EKG alapján történő meghatározására. A kiáramlási pályák anatómiai közelsége, a kóros EKG kép vagy kardiomiopátia jelenléte azonban gyakran okoz átfedéseket az EKG jellemzőkben. Az intrakardiális elektrogramm (IEGM) alapján mért aktivációs idő, amely a ritmuszavar kiindulási helyének térképezésére szolgál, szintén nagy eltéréseket mutathat és gyakran észlelhető átfedés a sikeres és sikertelen ablációs helyek között. Amennyiben a felszíni EKG elemzése során a mellkasi elvezetésekben a tranzíciós zóna V3-ban található és intrakardiális térképezés során a legkorábbi IEGM a jobb kamra kifolyótraktus (RVOT) szeptális régiójában észlelhető, egyetlen megbízható kritérium sincs, amely a RV vagy LV eredetet meg tudná határozni. Ez kiterjedt és sikertelen rádiófrekvenciás (RF) energia leadásokat eredményezhet, mely elkerülhető lenne, amennyiben találnánk egy olyan térképezési paramétert, mely pontosan jelzi a ritmuszavar kiindulási helyét.

### **I.2. Célok, elektrofiziológiai megfontolások**

A jelenlegi munka célja olyan új térképezési prediktorok keresése volt, melyek a kifolyótraktus eredetű ritmuszavarok bal kamrai eredetét pontosan tudják jelezni. Hipotézisünk szerint az elektroanatómiai térképezés során a jobb kamra kifolyótraktusban nyert korai izokrón területek mérése és elemzése olyan új

prediktorokat eredményezhet, melynek segítségével kevésbé kiterjedt térképezésre van szükség és csökkenthető a szükségtelen RF applikációk száma V3-as tranzíció és szeptális korai aktiváció esetén. Feltételeztük azt is, hogy a disztális sinus coronarius (SC) térképezése segíthet a ritmuszavar kiindulási helyének meghatározásában.

### **I.3. Módszerek**

#### **I.3.1. Betegcsoport**

38 egymást követő, OT ritmuszavar miatt ablációra kerülő betegből egy alcsoport került kiválasztásra (n=15) a következő kritériumok alapján: 1) a mellkasi elvezésekben észlelt tranzíciós zóna kamrai extrasystole (KES) alatt V3-ban található 2) a legkorábbi IEGM aktivációs térképezés során a RVOT szeptális régiójában észlelhető. A nyugalmi EKG eltérések és strukturális szívbetegség (kivéve az aritmogén jobb kamrai kardiomiopátiát) nem volt kizáró tényező.

#### **I.3.2. Elektrofiziológiai vizsgálat**

CARTO (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) elektroanatómiai térképező rendszert használtunk az abláció elvégzéséhez minden esetben. A 12 elvezetéses EKG és IEGM rögzítésére használt elektrofiziológiai rendszer EP tracer (CardioTek, Maastricht, The Netherlands) vagy Bard Labssystem (CR Bard Inc., Lowell, MA, USA) volt.

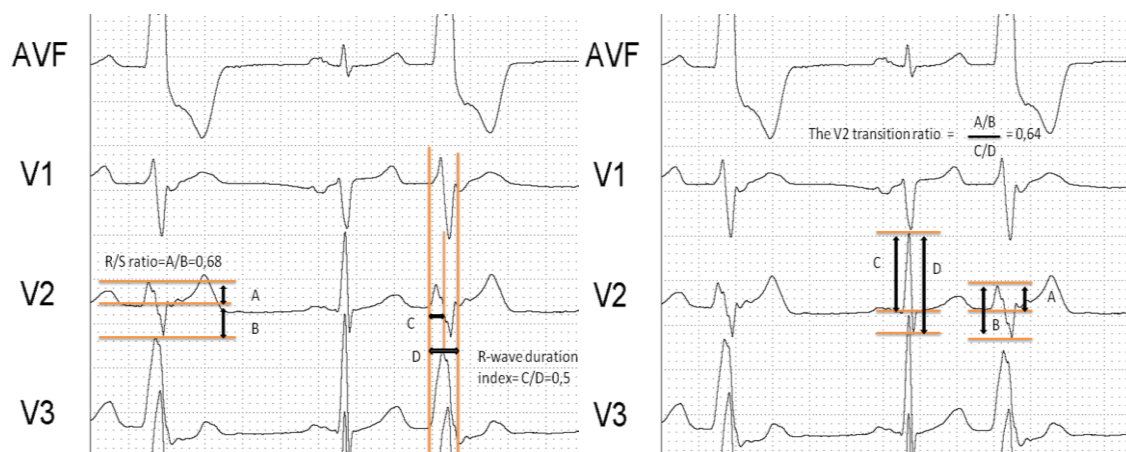
#### **I.3.3. Térképezés és abláció**

Bipoláris endokardiális aktivációs térkép került felvételre KES vagy kamrai tachycardia alatt a RVOT-ban, a disztális SC-ban, a bal kamra kifolyótraktusban (LVOT) és egy beteg esetében epikardiálisan. A térképezés során a fill threshold érték, mely az elektroanatómiai térkép részletességét jelzi, 15 mm-re került beállításra. A

rádiófrekvenciás energialeadásra valamennyi struktúra részletes térképezése után a legkoraibb aktiváció helyének megfelelően került sor.

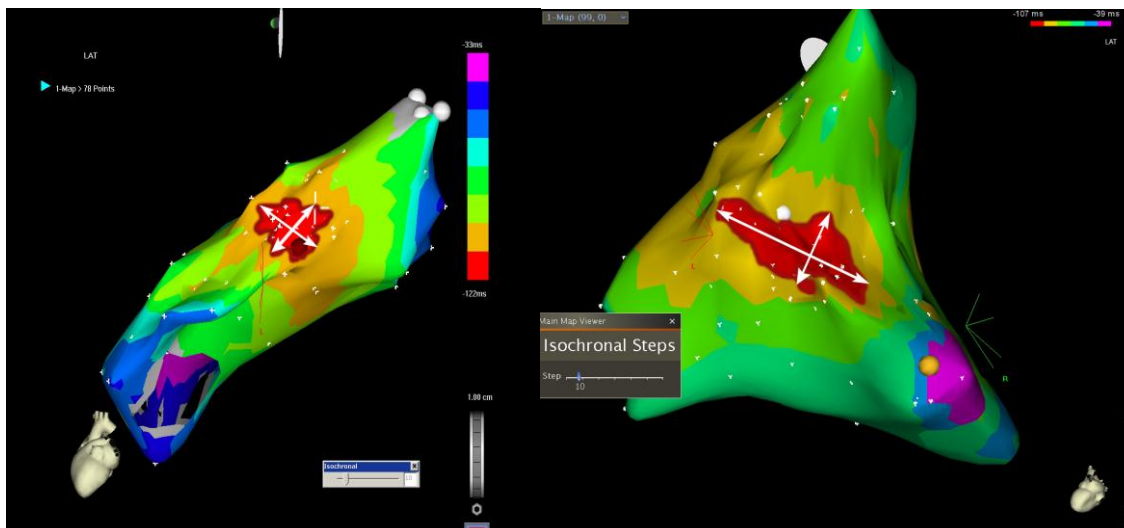
### I.3.4. Adatgyűjtés

Elemzésre került valamennyi az RVOT és LVOT kiindulási hely differenciálására alkalmas ismert EKG paraméter, így az „R-wave duration index” és R/S arány a V1 és V2 elvezetésekben, a „V2 tranzíciós arány” és KES tranzíciójának viszonya a sinus ütéshez viszonyítva. (1 ábra)



1. ábra Az EKG mérések illusztrációja. Balra: az R/S arány és az „R-wave duration index”. Ha az R/S arány  $\geq 30\%$  vagy az „R-wave duration index”  $\geq 50\%$  a V1 vagy V2 elvezetésben az bal oldali fókuszot jelez. Jobbra: V2 tranzíciós arány, ha  $\geq 0,6$ , az LVOT eredetet jelez.

A rádiófrekvenciás abláció helyének meghatározása a különböző struktúrák összehasonlítása után a legkoraibb aktivációs idő alapján történt. Az eredményeink reprodukálhatósága érdekében meghatározásra került a RV 10 msec izokrón terület teljes kitöltéséhez szükséges minimális fill threshold érték. Az aktiváció terjedésének jellemzése az izokrón területeknek a RVOT tengelyéhez viszonyított hosszanti és arra merőleges irányú átmérőjének a meghatározásával történt. (2 ábra). Egy új változó, a RV 10 és 20 msec izokrón területein mért hosszanti és merőleges átmérők aránya került bevezetésre a korai aktivációs terület jellemzése céljából.



2. ábra A tipikus 10 msec-os izokrón (sötét) terület a jobb kamra kifolyótraktusban RVOT (balra) és LVOT (jobbra) eredetű ritmuszavarban. Láthatjuk a jellemző elliptikus formát rövidebb hosszanti és hosszabb merőleges átmérővel LVOT eredet esetén. A nyilak az ellipszis hosszanti és merőleges tengelyeit jelzik.

### I.3.5. Statisztikai elemzés

Az adatok a medián érték és az interkvartilis tartomány (IQR) meghatározásával kerültek megadásra. A betegcsoportok összehasonlítása Mann-Whitney U teszt segítségével történt. Az arányokat Fisher exact teszttel hasonlítottuk össze. A mintánkban a bal kamrai eredet predikciójához az optimális határértéket likelihood ratio (LR +) segítségével határoztuk meg, melyet a szenzitivitás/(1-specificitás) definiált. Statisztikailag szignifikánsnak a  $P$ -érték  $\leq 0.05$  minősült.

## I.4. Eredmények

### I.4.1 Betegcsoportok

A vizsgált csoport 38 egymást követően ablációra kerülő beteg 39,5 %-át képviselte. Az abláció mind a 15 beteg esetében sikeres volt, 7 esetben az LVOT, 8 esetben az RVOT-ban. A két csoport (RVOT vs LVOT) között a kiindulási klinikai paraméterekben nem volt szignifikáns különbség.

#### I.4.2. Felszíni EKG és RVOT térképezési adatok

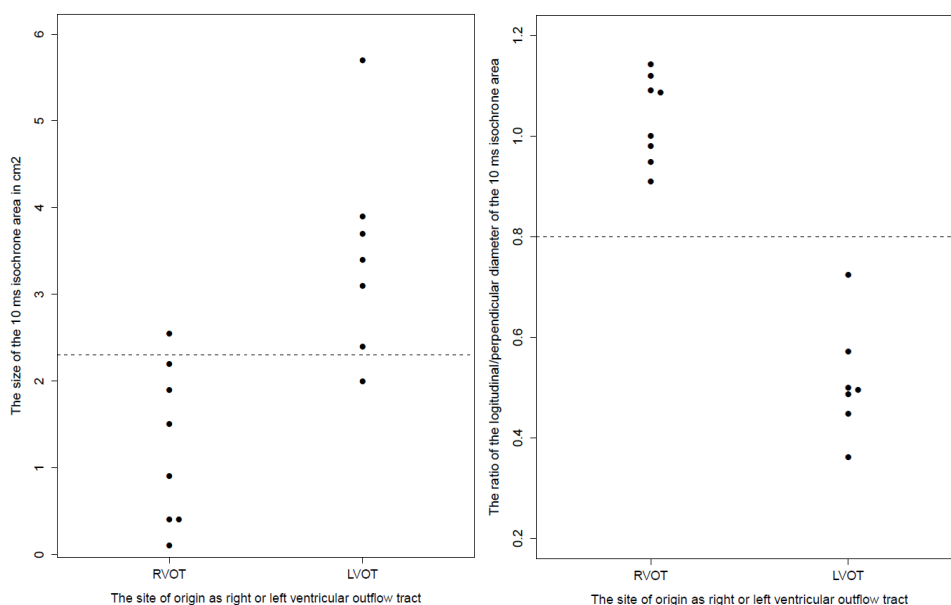
A felszíni EKG paramétereiket a ritmuszavar kiindulási helyének függvényében hasonlítottuk össze. Szignifikáns eltérést csak az „R wave duration ratio”-ban találtunk a V2 elvezetésben, mely LVOT kiindulású KES esetén volt nagyobb (0.31 (0.22-0.41) vs. 0.47 (0.39-0.5); P=0.037). (1 táblázat)

*1. táblázat. Az EKG adatok összehasonlítása a kiindulási hely függvényében, a medián és IQR (U Mann-Whitney test) és az abszolút gyakoriságok százalékában megadva (Fisher exact test).*

	RVOT (n=8)	LVOT (n=7)	P érték
<b>EKG paraméterek a kiindulási hely függvényében</b>			
QRS szélesség sinus ritmusban (ms)	89 [75-108]	108 [87-142]	0.13
QRS szélesség KES (ms)	151 [135-155]	148 [141-159]	0.73
Bal Tawara-szárblokk SR-ban, n (%)	0 (0)	3 (43)	0.077
„R wave duration ratio” V1 KES	0.36 [0.19- 0.43]	0.4 [0.31- 0.44]	0.8
„R wave duration ratio” V2 KES	0.31 [0.22- 0.41]	0.47 [0.39- 0.5]	0.037
R/S arány V1 KES	0.17 [0.12- 0.23]	0.35 [0.19- 0.43]	0.16
R/S arány V2 KES	0.22 [0.10- 0.29]	0.37 [0.27- 0.47]	0.16
KES R/S tranzíció később min SR-ban , n (%)	3 (37)	1(14)	0.56
V2 tranzíciós arány ratio	0.51 [0.37- 2.99]	0.87 [0.28- 5.8]	0.49

Az elektroanatómiai térkép elemzése azt mutatta, hogy a 10 msec izokrón terület nagysága az RVOT-ban szignifikánsan kisebb volt RVOT, mint LVOT ritmuszavar

esetén (1.2 [0.4-2.1] vs. 3.4 [2.4-3.9] cm<sup>2</sup>; P=0.004). Az izokrón terület > 2.3 cm<sup>2</sup> küszöbértéke az LVOT eredetet 85.7 % szenzitivitással és 87.5 % specificitással jelezte (3 ábra, balra). A 10 msec-os izokrón terület alakja szintén különbözött a kiindulási hely függvényében. A hosszanti átmérő nem különbözött szignifikánsan RVOT vs LVOT esetén (12 mm [8-16] vs. 14 mm [12-16]; P=0.9), az erre merőleges átmérő szignifikánsan nagyobb volt az LVOT csoportban (13 mm [7-17] vs. 28 mm [20-29]; P=0.001), mely az izokrón területek nagyságában mért különbségeket is magyarázta.



átmérő arány tekintetében (0.96 (0.92-1.05) vs. 0.75 (0.7-0.85); P=0.005). A minimális fill threshold érték, ami a térképezés részletességét jelzi a vizsgált területen nem különbözött szignifikánsan, ennek medián értéke a 10 msec korai aktivációjú területen 6 (4-9) mm volt. A vizsgált EKG változók és térképezési adatok szenzitivitását és specificitását az LVOT eredet predikciójára vonatkozóan V3 tranzíció és szeptális korai aktiváció esetén a 2. táblázat mutatja. A hosszanti/merőleges átmérő arány < 0.8 értéke az LVOT kiindulási helyet 100% specificitással és szenzitivitással jelezte (3 ábra, jobbra).

*2. táblázat A különböző kritériumok szenzitivitása és specificitása a kiáramlási pálya ritmuszavarok bal kamrai eredetének predikciójában V3 tranzíció esetén.*

	Sensitivity (%)	Specificity (%)
„R wave duration index” > 50 % vagy R/S arány > 30 % V1-ben vagy V2-ben	71.5 (29.0-96.3)	62.5 (24.5-91.5)
A V2 tranzíciós arány	57 (18.4-90.1)	62 (24.5-91.5)
A 10 ms izokrón térkép területe > 2.3 cm <sup>2</sup>	87.5 (42.1-99.6)	85.7 (47.3-99.7)
Hosszanti/merőleges tengely aránya < 0.8 a 10 msec-os izokrón területen	100 (47.3-100)	100 (51.8-100)

#### **I.4.3. Sinus coronarius térképezés**

Megvizsgáltuk a SC térképezés használhatóságát a jobb és bal kamra kifolyótraktus eredet elkülönítésében, melyhez a disztális SC-ban és az RVOT-ban mért aktivációs időket hasonlítottuk össze RVOT és LVOT eredetű ritmuszavar esetén. Az RVOT csoportban minden esetben a szeptális RVOT-ban észleltünk korábbi aktivációt a disztális SC-hoz viszonyítva. Az LVOT csoportban a disztális SC-ban 28%-ban (n=2), míg a szeptális RVOT-ban 72%-ban (n=5) észleltünk korábbi aktivációt. Utóbbi esetekben a ritmuszavar kiindulási helye minden alkalommal a jobb Valsalva tasakban volt.



## **I.5. Megbeszélés**

A tanulmány legfontosabb eredménye az, hogy az intrakardiális térképezés során nyert adatok magas szenzitivitással és specificitással képesek jelezni a ritmuszavar LVOT vs. RVOT eredetét-V3 tranzíció és szeptális korai aktiváció esetén.

### **I.5.1. Felületi EKG**

Egy jelenlegi vizsgálat azt mutatta, hogy a “V2 tranzíciós arány” megfelelően tudja jelezni a ritmuszavar RVOT vs. LVOT eredetét V3-es tranzíció esetén. Jelen tanulmányban megvizsgáltuk ezt a paramétert, de annak szenzitivitását és specificitását alacsonyabbnak találtuk a korábban publikált adatokhoz viszonyítva. (2. táblázat)

### **I.5.2. Térképezési adatok**

Az általunk vizsgált betegcsoportban a ritmuszavarok kiindulási helyének közelsége miatt (az LVOT eredetű ritmuszavarok 72%-a a jobb Valsalva tasakból indult) az RVOT-ban mért, a QRS kezdetéhez viszonyított legkorábbi IEGM aktivációs idő nagy átfedéseket mutatott a csoportok között. Az RVOT-ban mért abszolút aktivációs idő így nem bizonyult hasznosnak az abláció helyének kiválasztásában V3 tranzíció esetén.

A disztális SC térképezés nem bizonyult hasznosnak a ritmuszavar kiindulási helyének predikciójában V3 tranzíció és szeptális korai aktiváció esetén feltehetően azért, mert csak kevés esetben észleltünk (n=1;14%) bal Valsalva tasak eredetű LVOT ritmuszavart.

Ismereteink szerint egyetlen korábbi tanulmány sem írta le az LVOT eredetre utaló jellemző RVOT aktivációs mintázatot. RVOT kiindulású ritmuszavar esetén a térképezés során nyert 10 msec-os izokrón terület az RVOT-ban 1.2 [0.4-2.1] cm<sup>2</sup> volt. A terület szignifikánsan nagyobb volt LVOT eredet esetén (3.4 [2.4-3.9] cm<sup>2</sup>), de a két csoport között kismértékű átfedést észleltünk (isoproterenol nélküli mérések).

A 10 msec-os izokrón terület alakja a vizsgált üreg geometriájától és a miokardiális rostok orientációjától függ. Az izomrostok orientációja a RV szubepikardiális régiójában körkörös és párhuzamos az atrioventrikuláris sulcussal, míg az endokardiális felszín alatt longitudinálisan rendezett. A jelenlegi tanulmányban az RVOT korai (10 msec) aktivációs térképe a ritmuszavar kiindulási helyétől függő, egymástól szignifikánsan különböző szubendokardiális mintázatot mutatott. LVOT ritmuszavar esetén a korai aktiváció az RVOT-ban ellipszis alakú volt, melynek hosszabbik tengelye merőleges volt a kiáramlási pályára és párhuzamos volt a szubepikardiális izomrost orientációval. Az RVOT szeptális régiójából kiinduló ritmuszavar esetén, a 10 msec-os izokrón térkép kör alakot mutatott

A klinikailag alkalmazható és reprodukálható eredmények érdekében a minimális fill threshold értéket, mely teljes mértékben kitölti a 10 msec-os izokrón területet a szeptális RVOT-ban  $\leq 10$  mm alá kell beállítani, a tanulmányunkban mért értékeknek megfelelően (median 6 (4 - 9)).

### **I.5.3. A tanulmány korlátai**

A vizsgálat retrospektív jellege és az alacsony bevont betegszám a legfontosabb limitáció így a leírt kritériumok értékét további prospektív tanulmányokkal kell megvizsgálni.

### **I.6. Következtetések**

Kifolyótraktus eredetű kamrai ritmuszavarokban, V3-as tranzíció és szeptális korai aktiváció esetén az aktivációs mintázat a RVOT 10 msec-os izokrón térképeiben a RVOT vs LVOT eredettől függően különbözik. A kifolyótraktus ritmuszavarok kiindulási helye ennek segítségével nagy pontossággal megjósolható, ezáltal elkerülhető a kiterjedt RVOT abláció valamint a szükségtelen SC vagy LVOT térképezés.

## **II. Gyakori kamrai extrasystolek rádiófrekvenciás ablációjának hatása a bal kamra szisztolés funkciójára reszinkronizációs kezelésben részesült betegekben**

### **II.1. Bevezetés**

A szív reszinkronizációs pacemaker kezelése (CRT) rendkívül sikeres kezelési mód dilatatív kardiomiopátia és intra és/vagy interventrikuláris vezetési zavar esetén. Sajnos a betegek egy bizonyos csoportja alig vagy egyáltalán nem reagál a kezelésre a technikailag sikeres implantáció ellenére. Már jelen tanulmányunk előtt ismert volt a gyakori KES bal kamra funkcióra gyakorolt károsító hatása, de azt elsősorban strukturális szívbetegség nélküli betegekben vizsgálták, ahol a károsodott bal kamra szisztolés funkció kiváltó oka maga a ritmuszavar volt. Az is ismert, hogy KES gyakran jelentkezik strukturális szívbetegség mellett, különösen károsodott bal kamra szisztolés funkció esetén. Meglepő módon az általunk közölt esetet megelőzően egyetlen tanulmányt sem sikerült találnunk, amelyben a CRT nonreszponder (kezelésre nem reagáló) állapot háttérében gyakori KES igazolódott. Az általunk közölt eset volt az első, melyben a CRT-kezelésre adott elmaradt válasz háttérében gyakori KES-t észleltünk és ahol a ritmuszavar rádiófrekvenciás ablációs kezelését követően jelentős javulást sikerült elérni.

### **II.2. CRT kezelésre nem reagáló beteg gyakori kamrai extrasystoliájának rádiófrekvenciás ablációja a bal kamra funkció javulását eredményezte, ez első klinikai leírás**

#### **II.2.1 Eset leírás**

Az 57-éves nem ischemiás kardiomiopátiában szenvedő beteg CRT implantációjára károsodott bal kamra szisztolés funkció, közepes fokú mitrális regurgitáció, optimális gyógyszeres kezelés melletti NYHA III klinikai stádium, és a 12 elvezetéses EKG-n

észlelt 140 msec-os QRS szélességgel járó bal Tawara-szárblokk miatt került sor. Az implantáció előtt készült 24 órás Holter EKG vizsgálat gyakori KES-t (az ütések 15 %) és nem tartós kamrai tachycardiákat igazolt. Az implantáció során egy Insync III CRT pacemaker (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota) került beültetésre posterior bal kamrai elektróda pozícióval. A QRS szélesség 120 msec-ra csökkent az implantációt követően. Az ezt követő 6 hónap során a beteg klinikai állapota nem javult, akut szívelégtelenség tünetei miatt 5 alkalommal került sor hospitalizációra. A 12-elvezetéses EKG továbbra is gyakori KES-t mutatott és ezt igazolta az érzékelt ütések 20%-os aránya a beültetett készülék lekérdezése során. Az echokardiográfiás paraméterek a mitralis regurgitáció súlyosbodásától eltekintve nem mutattak szignifikáns változást. Ezt követően döntöttünk a gyakori monofokális KES rádiófrekvenciás ablációja mellett, melyre CARTO elektroanatómiai térképező rendszer használatával (CARTO™, Biosense Webster, Diamond Bar, CA) került sor. A ritmuszavar kiindulási helyét a bal kamra postero-inferior régiójában találtuk meg. Az ablációt követően néhány héttel jelentős javulást észleltünk a beteg állapotában, funkcionális státusza NYHA I-re javult, a következő 6 hónapban nem volt szüksége hospitalizációra, a diuretikumok dózisa csökkenthető volt. A beültetett készülék lekérdezése során az érzékelt kamrai események aránya 4% alá csökkent. A javulás az echokardiográfiás vizsgálat során is egyértelmű volt.

### **II.2.2.Klinikai megfontolások**

A legtöbb KES-indukálta tachykardiomiopátiáról szóló közleményben az extrasystolek kiindulási helye az RVOT-ban volt és a LV diszfunkciót az aszinkrón kamrai aktiváció következményének tartották, hasonlóan ahhoz, amelyet bal Tawara-szárblokk esetén láthatunk. Ebben az esetben viszont a KES a bal kamrából származott. A KES által okozott károsító hatás egyik magyarázata a károsodott diastole lehet mely elégtelen

kamrai töltődést eredményezett. Másrészt a gyakori KES eliminálhatta a CRT kezelés kedvező hatását. A reverzibilis tachycardia indukálta kardiomiopátia, a hatékonyabb reszinkronizációs kezelés, a biventrikuláris stimuláció arányának növekedése mind hozzájárulhattak a hatékony aritmia kontrollt követően észlelt kedvező változásokhoz.

### **II.3. További vizsgálatok**

A fenti eredmények ismeretében elvégeztük a CRT-n átesett betegek szűrését. 125 egymást követő, technikailag sikeres CRT implantáción átesett beteget vizsgáltunk meg (ejekciós frakció (EF)  $26 \pm 5$  %, 91 férfi (73%), 34 nő (27 %), 50 CRT-D (40%), 75 CRT-P (60%), 38 ischemiás (30 %), 87 nem ischemiás (70%) dilatatív kardiomiopátia). A betegeket 12 hónapon keresztül követtük, melynek során a LV funkció, a funkcionális státusz és a KES aktivitás beültetett eszköz alapján észlelt gyakorisága került rögzítésre az implantációt követően majd 3 havonta. A KES-t gyakorinak minősítettük, amennyiben annak aránya meghaladta a kamrai ütések számának 10 %-át. A gyakori KES eliminációját abban az esetben kíséreltük meg, ha a beteg nonresponder státuszú volt a CRT implantációt követően 6 hónap után is. Gyakori KES aktivitást észleltünk az implantációt követően a 125 betegből 10 esetben (8%). A KES-ek számának csökkenését és a LV szisztolés funkció valamint a funkcionális státusz javulását észleltük 4 beteg esetében az utánkövetés során. Egy responder (kezelésre reagáló) beteg esetében változatlan KES aktivitás ellenére a beteg tünetmentessége miatt nem történt kezelés. További 5 nonresponder beteg esetében a ritmuszavart sikeresen elimináltuk (vagy gyakoriságát szignifikánsan csökkentettük) rádiófrekvenciás ablációval (2), amiodaronnal (2) vagy ablációval és az eszköz magasabb frekvenciára történő programozásával (1). A gyakori KES eliminációja vagy számának szignifikáns csökkentése a LV funkció (EF kezelés előtt:  $21 \pm 5$  % kezelés után:  $34 \pm 7$  % p: 0,003) és a funkcionális státusz (NYHA kezelés előtt:  $3,2 \pm 0,4$  kezelés után:  $1,6 \pm 0,5$  p:0,002)

javulását eredményezte minden beteg esetében (3. táblázat). Tanulmányunk megerősítette korábbi eredményünket és a KES szűrése és kezelése részévé vált a CRT betegek követésének.

*3. táblázat Echokardiográfiás és klinikai adatok CRT kezelésre nonreszponder betegek gyakori kamrai extrasystoliájának rádiófrekvenciás vagy amiodarone kezelése előtt és után*

n	Kezelés (Tx)	LV EF CRT előtt (%)	LV EF PVC Tx előtt (%)	LV EF PVC Tx után (%)	KES arány Tx előtt	KES arány Tx után	NYHA Tx előtt	NYHA Tx után
1	Abláció	20	16	38	20	3	IV	II
2	Abláció	22	30	48	25	1	III	II
3	Abláció + programozás	20	20	30	50	15	IV	II
4	Amiodaron	23	20	33	13	<1	III	I
5	Amiodaron	23	20	33	20	<1	III	II

#### **II.4. Megbeszélés**

Annak ellenére, hogy gyakori KES strukturális szívbetegség és szívelégtelenség mellett jól ismert a klinikai gyakorlatban és a reszinkronizációs kezelésre alkalmas betegek is ebbe a csoportba tartoznak, a gyakori KES rádiófrekvenciás ablációval történő eliminációjának a CRT-re adott válaszra gyakorolt hatását nem vizsgálták az általunk közölt eset előtt. Tanulmányunkban a CRT-n átesett betegek utánkövetése során a gyakori KES határértékét 10 %-ban definiálva annak prevalenciája 8 %-nak bizonyult, de ezen betegek 50 %-a a CRT kezelésre reszponder volt így az alkalmazott protokoll alapján nem igényelt további terápiát. A nonreszponder betegek kezelése (mely a teljes

betegcsoport 4 %-át jelenti) minden esetben sikeres volt, vagy konzervatív terápia vagy rádiófrekvenciás abláció segítségével. Ezek a betegek a ritmuszavar teljes eliminációja vagy szignifikáns csökkenése után a CRT kezelésre is reszponderré váltak. Lakkireddy és mtsai nagyobb CRT populáció esetében (2034) is igazolták a gyakori KES rádiófrekvenciás ablációval történő eliminációjának kedvező hatását egy prospektív multicentrikus tanulmányban, melyben a gyakori KES definíciója  $> 10000 / 24$  óra volt. Az általuk vizsgált betegcsoportban a nonreszponder státusz + gyakori KES aktivitás előfordulása 3,2 % volt, mely összevethető az általunk talált eredménnyel (4%). Tanulmányukban azt is igazolták, hogy a gyakori KES eliminációjának kedvező hatása a hatékonyabb CRT funkcióból és nem a KES bal kamra funkciót rontó hatásának a megszűnéséből származott. Más tanulmányok azt igazolták, hogy a gyakori KES megszüntetése önmagában elegendő a LV szisztolés funkciójának javításához CRT nélküli betegekben, mely felveti a lehetőséget a KES ablációs kezelésének már a CRT implantáció előtt. Összességében a gyakori, különösen a monomorf, ablációra alkalmas KES megfelelő szűrése elengedhetetlennek tűnik ebben a betegcsoportban akár a CRT implantáció előtt, akár azt követően

## **II.5. Következtetések**

A CRT kezelésen átesett betegcsoportban az elmaradt terápiás válasz egyik lehetséges magyarázata a gyakori kamrai extrasystole előfordulása lehet. Alacsony biventrikuláris ingerlési arány és nonreszponder státusz esetén a KES gyakoriságának vizsgálata minden esetben elengedhetetlen, hiszen a ritmuszavar rádiófrekvenciás ablációja ezeket a betegeket reszponderré teheti.

## **IV: Új megfigyeléseink**

A gyakori kamra extrasystolék különböző betegcsoportok és klinikai körülmények közötti vizsgálata a ritmuszavar rádiófrekvenciás ablációjának kezelésében új technikai és klinikai eredményekre vezetett.

IV.1. Az általunk végzett vizsgálat volt az első, amely V3 tranzíció és szeptális korai aktiváció esetén leírta a bal kamrai eredet predikciójára alkalmas jellemző RVOT aktivációs mintát. Ehhez egy új változó, a korai aktivációs terület (10 msec izokrón) hosszanti és erre merőleges átmérőinek aránya került bevezetésre.

IV.2. Ebben a betegcsoportban általunk került első alkalommal leírásra az RVOT korai aktivációs terület nagyságában a ritmuszavar kiindulás helyétől függő jellemző különbség és annak prediktív értéke az RVOT vs. LVOT eredetű ritmuszavar differenciálásában.

IV.3. Bár a sinus coronarius térképezést rutinszerűen alkalmazzuk a klinikai gyakorlatban kifolyótraktus eredetű ritmuszavarok esetén, vizsgálatunk azt igazolta, hogy a SC térképezés nem segít a ritmuszavar kiindulási helyének differenciálásában V3 tranzíció és szeptális korai aktiváció esetén.

IV.4. Az általunk végzett megfigyelés és vizsgálat volt az első, mely igazolta, hogy a gyakori KES eliminációja a reszinkronizációs kezelésre nonreszponder beteget reszponderré teheti és felhívta a figyelmet a CRT-n átesett betegek utánkötése során a gyakori KES rutinszerű szűrésére



## V. Köszönetnyilvánítások

Szeretném kifejezni a köszönetemet programvezetőmnek, Tóth Kálmán professzor úrnak bátorító, gyakorlati tanácsaiért amelyet a munkám szintézise során nyújtott. Jelen kutatások részben a Barcelonai Egyetemen (Arrhythmia Section of the Cardiology Department in the Thorax Institute, Hospital Clinic, Barcelona) részben a Debreceni Egyetem Kardiológiai intézetében történtek. Szeretném kifejezni hálámat tutoraimnak, Antonio Berruezonak és Csanádi Zoltánnak fantasztikus ötleteikért, támogatásukért és iránymutatásukért.

## VI. A szerző publikációinak listája

### A tézis alapjául szolgáló közlemények és absztraktok

#### Közlemények

**Herczku C**, Berruezo A, Andreu D , Fernández-Armenta J, Mont L, Borràs R, Arbelo E, Tolosana JM, Trucco E, Ríos J, Brugada J. Mapping data predictors of a left ventricular outflow tract origin of idiopathic ventricular tachycardia with V3 transition and septal earliest activation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5(3):484-91. IF: 6.462

**Herczku C**, Kun C, Edes I, Csanadi Z. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes improved left ventricular function in a non-responder to cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2007; 9(5):285-8. IF: 1.376

**Herczku Cs.**, Tóth K.: Kifolyótraktus eredetű kamrai ritmuszavarok diagnosztikája és kezelése mai szemmel (Current concepts in the diagnosis and treatment of outflow tract ventricular arrhythmias) *Card Hung* 2014; 44:38-4

### **Citálható absztrakt (kongresszusi poszter)**

**C. Herczku**, C. Kun, M. Clemens, I. Edes, Z. Csanadi Clinical significance of frequent ventricular premature beats after cardiac resynchronization therapy Eur J Heart Fail. Volume 7, Issue S1, June 2008, Page: 184

### **Egyéb a tézissel összefüggő közlemény társszerzőséggel**

Andreu D, Berruezo A, Fernández-Armenta J, Herczku C, Borràs R, Ortiz-Pérez JT, Mont L, Brugada J. Displacement of the target ablation site and ventricles during premature ventricular contractions: relevance for radiofrequency catheter ablation. Heart Rhythm. 2012; 9(7):1050-7. IF: 4.102

### **Egyéb publikációk**

1. Clemens M, Herczku C, Kun C, Edes I, Csanádi Z. Reduction in ventricular pacing after AV node modification in a patient with dual-chamber pacemaker: what is the mechanism? J Cardiovasc Electrophysiol. 2008; 19(10):1116-7. IF: 3.798

2. Szomják E, Dér H, Kerekes G, Veres K, Tóth J, Olvasztó S, Herczku C, Soltész P. Multiplex obliteratív érbetegség: Kihívás a diagnosztikában és a kezelésben [Multiple obliterative vascular disease. Challenge in diagnosis and in treatment]. Orv Hetil. 2008; 149(45):2135-40.

3. Clemens M, Nagy-Baló E, Herczku Cs, Karányi Zs, Édes I, Csanádi Z Correlation of body mass index and responder status in heart failure patients after cardiac resynchronization therapy : does the obesity paradox exist? Intervent Med Appl Sci 2010; 2(1):17-2.

4. Herczku C, Clemens M, Edes I, Csanadi Z. Pacemaker-mediated tachycardia over the

upper rate limit in a biventricular pacemaker system: what is the mechanism? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010; 33(11):1421-4. IF:1.353

5. Tóth Z, Nagy-Baló E, Kertész A, Clemens M, Herczku C, Tint D, Kun C, Edes I, Csanádi Z. Pitvarfibrilláció kezelése a pulmonalis vénák krioballon izolációjával: Középtávú eredmények az első 55 beteg alapján [Cryoballoon isolation of the pulmonary veins in atrial fibrillation: mid-term results after the first 55 patients]. *Orv Hetil.* 2010; 151(5):163-71.

6. Clemens M, Nagy-Baló E, Herczku C, Kun C, Edes I, Csanádi Z. Long-term arrhythmia variability after monomorphic ventricular tachycardia in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011; 34(10):1185-91. IF: 1.351

7. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C, Boussy T, Tolosana JM, Arbelo E, Brugada J. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5(1):111-21. IF: 6.462

8. Fernández-Armenta J, Berruezo A, Ortiz-Pérez JT, Mont L, Andreu D, Herczku C, Boussy T, Brugada J. Improving safety of epicardial ventricular tachycardia ablation using the scar dechanneling technique and the integration of anatomy, scar components, and coronary arteries into the navigation system. *Circulation.* 2012; 125(11):e466-8. IF:14.739

### **Citálható absztraktok (kongresszusi poszterek)**

1.Cs Kun, Cs Herczku, A Peter, I Hegedus, I Lorincz, I Édes, Z Csanádi Effects of biventricular pacing on ECG markers of ventricular repolarization *Europace* 2006; 8(Suppl. 1): 20PW/6

- 2.C Herczku, C. Kun, M. Clemens, A. Peter, I. Hegedus, I. Edes, Z. Csanadi Examination for empiric interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy Eur J Echocardiogr. 2007; 8(Suppl.1):(S70)504
- 3.C Herczku, C. Kun, M. Clemens, A. Peter, I. Hegedus, I. Edes, Z. Csanadi Patient selection for interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy Eur J Echocardiogr. 2007; 8(Suppl.1):(S68)498
- 4.Clemens M, Nagy-Balo E, Herczku C, Kun C, Edes I, Csanadi Z Predictive Value of the Index Arrhythmia In Long Term Programming of Implantable Cardioverter Defibrillators. Circulation 2008; 118:(18) S673
- 5.Csaba Kun, Csaba Herczku, Marcell Clemens, Istvan Lorincz, Istvan Edes, Zoltan Csanadi Effect of biventricular pacing on dispersion of ventricular repolarization Europace 2008; 10 (Suppl. 1):75L-1
- 6.M Clemens, E Nagy-Balo, C Herczku, C Kun, Z Toth, I Edes, Z Csanadi Correlation of body mass index and responder status in heart failure patients after cardiac resynchronization therapy: Does obesity paradox exists? Europace 2009; 11(Suppl. 2), Abstract 1004
- 7.Marcell Clemens, Orsolya Bene, Zsuzsa Toth, Csaba Herczku, Attila Kertesz, Istvan Edes, Zoltan Csanadi Diastolic Dysfunction may Cause Heart Failure Symptoms in Patients Hyperresponder to Cardiac Resynchronization Therapy Circulation.2010; 122: A20284
- 8.D. Andreu, A. Berruezo, J. Fernandez-Armenta, C. Herczku, R. Borrás, J.T. Ortiz, L. Mont, J. Brugada: Displacement of the target ablation site and ventricles during premature ventricular contractions: Relevance for ventricular tachycardia ablation. Europace 2012; 14(Suppl. 1.):63\_L5