

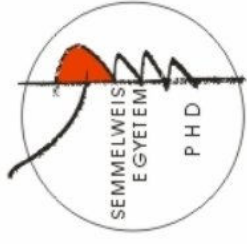
A SZÍVELÉGTLENÉG RESZINKRONIZÁCIÓS KEZELÉSÉNEK ÉS A PITVARFIBRILLÁCIÓ PATHOMECHANIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA

Doktori tézisek

Dr. Róka Attila

Semmelweis Egyetem

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Merkely Béla egyetemi docens, az MTA doktora

Hivatalos bírálók:

Dr. Tenczer József osztályvezető főorvos, az MTA doktora

Dr. Vereckeai András egyetemi docens, Ph. D.

Szigorlati bizottság:

Elnök: Dr. Karádi István, egyetemi tanár, az MTA doktora

Tagok: Dr. Melczer László, egyetemi docens, Ph. D.

Dr. Csanádi Zoltán, egyetemi docens, Ph. D.

**Budapest
2007**

BEVEZETÉS

A szív betegségei világszerte a vezető halálokok között szerepelnek, a fejlett országokban az idős korú lakosság arányának növekedésével jelentőségük egyre nő. Leggyakoribb megnyilvánulási formái a szívelégtelenség és a szívritmus különféle zavarai. A mortalitás növelése mellett a szívbetegségek döntő többsége az életminőséget is negatívan befolyásolja. Mind a szívelégtelenség, mind a pitvarfibrilláció az incidenciájukhoz képest az egészségügyi kiadások aránytalanul nagy részét képezi, mivel tartós és költséges kezelést igényelnek.

Szívelégtelenség és pitvarfibrilláció kapcsolata

A pitvarfibrilláció (PF) hemodinamikai hatásai (krónikusan magas szívfrekvencia, emelkedett pitvari töltőnyomás, irreguláris ciklusidő, a pitvari kontrakció és a pitvar-kamrai szinkronitás hiánya) hátrányosan befolyásolhatják a kamrák működését, hozzájárulhatnak a szívelégtelenség tünetegyüttesének kialakulásához. Hasonló módon, a szívelégtelenség során bekövetkező változások (emelkedett töltőnyomás, az intracelluláris kalcium-háztartás zavarai, autonóm és neuroendokrin diszfunkció) jelentős mértékben képesek fokozni a PF kialakulásának rizikóját. Egyes esetekben a két kórfolyamat valamelyikének megszüntetésére irányuló gyógyszeres vagy nem-gyógyszeres kezelés a másik kórfolyamatra is jótékony hatással bír.

Szívelégtelenség reszinkronizációs kezelése

Szívelégtelenségben a csökkent pumpafunkciót a betegek mintegy 15-30%-nál megfigyelhető intraventrikuláris vezetési zavar tovább rontja. A reszinkronizációs kezelés biventriculáris pacemakerrel a súlyos szívelégtelenséggel gyakran társuló elektromechanikus disszinkronia hatékony kezelési módja.

A reszinkronizációs kezelés egyik megoldatlan kérdése a non-responder betegek magas aránya, mely egyes vizsgálatokban a 30%-

ot is elérte. Döntő jelentőségű a reszinkronizációt megvalósító bal kamrai elektróda elhelyezése az implantáció során: nem megfelelő pozíció esetén a kezelés hatástalan marad. Az optimális pozíció meghatározásának jelenleg még nincs általánosan elfogadott módszere, több módszerrel klinikai vizsgálatok zajlanak: EKG, intrakardiális elektrogram, elektroanatómiai térképezés, echocardiographia, SPECT, invazív nyomásmérés.

A transzvenás bal kamrai elektróda implantáció leggyakoribb szövődménye a n. phrenicus stimulációja következtében kialakuló rekeszizom-rángás, mely egyes esetekben a kezelés alkalmazását megghiúsíthatja.

Pitvarfibrilláció

A PF a klinikai gyakorlatban előforduló leggyakoribb tartós ritmuszavar. Pathomechanizmusára vonatkozó első hipotézisek a XX. század elején születtek, azonban mindenre kiterjedő modell még ma sem áll rendelkezésünkre. A PF számos részjelensége leírásra került (multiplex reentry, automáciás fókusz, elektromos és strukturális remodeling), melyek összessége lehet felelős a klinikai gyakorlatban megfigyelhető számos formáért. A pitvar-kamrai átvezetés terén végzett kutatások során korán felismerték a rejtett vezetés szerepét, azonban a kamrai ritmus véletlenszerűségéről megoszlanak a vélemények. A PF experimentális vizsgálata során számos modellt alakítottak ki és alkalmaztak, mely felelős lehet a sokszor ellentmondó eredményekért. A pathomechanizmus tisztázása, az egyedi különbségek ismerete hozzásegíthet az egyénre szabott terápia optimalizálásához.

A PF során gyakran megfigyelhető magas kamrafrekvencia a betegek életminőségét jelentősen ronthatja. A jelenleg elérhető kezelési módok számos mellékhatással bírnak, mely alkalmazásukat korlátozhatja: a béta-blokkolók és kalcium-antagonisták negatív inotrop hatásuk miatt akut szívelégtelenségben csak korlátozottan alkalmazhatók, a digoxin proarrhythmia és gyógyszer-interakciók forrása lehet.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Az MRI vizsgálat a szív funkciójának vizsgálatán felül alkalmas az életképes szívizomzat és a hegyszövet elkülönítésére. Célunk volt az MRI vizsgálat hatékonyságának vizsgálata a bal kamrai elektróda helyének megválasztásában reszinkronizációs kezelés során.
2. Célunk volt klinikai vizsgálat során a bal kamra és n. phrenicus ingerelhetőségi jellemzőinek meghatározása (rheobázis, chronaxia), valamint a különbségek felhasználásával a biventrikuláris stimuláció során leggyakrabban jelentkező szövődmény, a n. phrenicus stimuláció elkerülése.
3. Számos vizsgálatot végeztek a pitvarfibrilláció időbeli jellegzetességeinek elemzésére, az eredmények összehasonlítását nehezíti a többféle alkalmazott indukciós protokoll, melyek kapcsolata a kiváltott ritmuszavar tulajdonságaival nem tisztázott. Célunk volt experimentális körülmények között vizsgálni az indukciós módszerek hatását a pitvari és kamrai ritmustra egészséges kutyákban, elektromos indukció során és azt követően, a kiváltott tranzienst vagy perzisztáló arrhythmia alatt.
4. Pitvarfibrilláció során ép pitvar-kamrai átvezetés mellett az RR intervallumok irregulárisak, a kamrai ritmust több tényező is befolyásolja. Az RR intervallumok analízise céljából számos kísérletes és klinikai vizsgálatot végeztek, melyek eredményei ellentmondásosak a ritmus véletlenszerűségére vonatkoztatva. Célunk volt az RR intervallumok statisztikai analízise pitvarfibrillációban beteg-specifikus, illetve a PF-ra általánosan jellemző statisztikai paraméterek kimutatása céljából.
5. Ideiglenes elektródákkal a sinus coronariusban történő paraszimpatikus neurostimuláció alkalmas állatkísérletes és humán körülmények között a kamrai frekvencia akut csökkentésére pitvarfibrillációban. Célunk volt krónikusan implantált elektróda hatékonyságának vizsgálata krónikusan pitvarfibrilláló biatriális pacemakeres betegnél a kamrai frekvencia csökkentésére.

MÓDSZEREK

MRI vezérelt biventriculáris pacemaker upgrade

64 éves posztinfarktusos, krónikusan pitvarfibrilláló betegünknel súlyos szívelégtelenség, bradycardia, bal Tawara-szár-blokk, intraventriculáris disszinkronia miatt transzvenás biventriculáris pacemaker beültetését kíséreltük meg. Optimális sinus coronarius elektróda-pozíciót nem sikerült elérni, ezért VVI pacemakert implantáltunk. A beteg állapota nem javult az implantációt követően, ezért a rendszer biventriculáris upgrade-jét terveztük epikardiális bal kamrai elektróda implantációjával. Az optimális elektróda-pozíció meghatározásához viabilitási és funkcionális vizsgálatot végeztünk MRI segítségével. A beteg téjékoztatását és beleegyezését követően 1,5T GE Signa Infinity Echospeed készülékkel végeztük a vizsgálatot. A változó mágneses tér miatt az elektróda csúcsa körül kialakuló metedés elkerülése céljából FIESTA szekvenciát alkalmaztunk, a felvételeket MASS 5.0 (Medis) szoftverrel szerkesztettük.

Bal kamra stimulációs impulzus optimalizációja

Klinikai vizsgálatunk során 44 betegnél végeztünk biventriculáris pacemaker beültetést (32 férfi, életkor $64,6 \pm 9,3$ év, NYHA III-IV funkcionális stádium optimális gyógyszeres kezelés mellett, QRS >120 ms, bal kamrai ejekeciós frakció $\leq 35\%$). A betegek 41%-nál ischaemiás, 59%-nál non-ischaemiás etiológia állt fenn. Az elektródákat standard transzvenás technikával implantáltuk. Az elektrofiziológiai méréseket az első posztoperatív napon végeztük, unipoláris konfigurációban. Az impedanciát 3,6 V, 0,4 ms impulzus időtartam mellett mértük. A stimulációs küszöb meghatározását step-down protokoll alkalmazásával, VVI 110/perc frekvenciájú stimuláció mellett végeztük, a stimulációs feszültséget csökkentve valamennyi impulzus időtartamnál, az effektív stimuláció elvesztéséig. A n. phrenicus stimulációs küszöb meghatározását

azonos protokoll szerint végeztük háton fekvő helyzetben. Klinikailag releváns stimulációt véleményezytünk tapintható rekesz kontrakciók észlelésekor az epigasztriális régióban. A feszültség-időtartam görbe megalkotásához legalább 4 stimulációs küszöb meghatározásával gyűjtöttünk adatpárokat (stimulációs küszöb és impulzus időtartam). A görbe paramétereit a lineáris regresszió számításának módszerével határoztuk meg, inverz transzformációt követően.

Pitvarfibrilláció indukciós módszer hatása a kiváltott ritmuszavar jellegzetességeire

Vizsgálatunkat 6 egészséges keverék kutyán végeztük. Iv. pentobarbitállal történő altatást követően thoracotomiát végeztünk, majd 2-2 epikardiális elektródát rögzítettünk a jobb és bal pitvarok fülcséin. 10 pólusú elektrofiziológiai katétert helyeztünk el a vena cava superioron keresztül a His köteg közelében, az elektróda disztális része a jobb kamrai septumon helyezkedett el. Az elektróda segítségével egyidejűleg regisztráltuk a pitvar-kamrai határhoz legközelebb eső pitvari és kamrai elektróda-páron észlelt jeleket. A jeleket Biotronik HBV20 regisztráló berendezés segítségével, Biocord számítógépes programmal rögzítettük. A pitvari és kamrai aktiváció azonosítása, az A-A (pitvari) és V-V (kamrai) intervallumok meghatározása a szerzők által készített szoftverrel történt. Az intrakardiális vezetési késést sinus ritmusban határoztuk meg, az összetartozó pitvari és kamrai aktiváció között mért idő alapján. A PF indukciójára egyenáramot, illetve 50 Hz frekvenciájú stimulációt alkalmaztunk 4,5 V feszültséggel, 2-2 percig bipoláris jobb- és bal fülcse, illetve biatriális konfigurációban. Valamennyi kutyánál mind a 6 protokollt háromszor megisméltük, változó sorrendben. Amennyiben a PF 5 percig perzisztált, 10 J energiával kardioverziót végeztünk epikardiális lapát elektródák segítségével. Spontán, vagy elektromos kardioverziót követően 5 perc elteltével végeztük a következő indukciót.

A pitvari és kamrai aktiváció időbeli tulajdonságainak elemzését a PF egyedi jellegzetességeinek leírását szolgáló paraméterek számításával végeztük. Összesen 7 statisztikai paramétert vizsgáltunk, a jól elkülöníthető elektromos aktivitással (spike) rendelkező területeket elemeztük. A magas amplitúdójú far-field jeleket vagy stimulációs műtérmekeket (FF/PA) tartalmazó területeket nem vizsgáltuk, mivel e területeken nem volt lehetséges az intervallumok meghatározása, ellenben meghatároztuk ezen régiók arányát a regisztrátum időtartamához képest.

„Elektrofiziológiai ujjlenyomat” pitvarfibrillációban

Az adatokat 23 perzisztens vagy permanens pitvarfibrilláló betegnél regisztráltuk. Valamennyi esetben az AV átvezetés ép volt. A mintákat Holter EKG (Rozinn) és elektrofiziológiai mérőrendszer (EP Control, Biotronik) segítségével rögzítettük. Az RR intervallumok mérése ezredmásodperc pontossággal történt. Csak azon felvételek kerültek kiértékelésre, melyek legalább 10 RR intervallum távolságra voltak egy kamrai extrasystole után, mivel az AV csomó retrográd aktivációja befolyásolhatja a következő RR intervallumok hosszát. Sem kamrai extrasystole, sem szár-blokkos ütés nem fordult elő a mintákban. A minták elemszáma 100 RR intervallum volt a megfelelő számú minta és a statisztikai analízisre alkalmas méret biztosítása céljából. Összesen 249 minta felelt meg a fenti követelményeknek (medián 12/beteg).

A statisztikai analízis SPSS 10.1 és egy, általunk kifejlesztett szoftver segítségével történt. Az RR intervallumok analízise négy kategóriában történt: középérték, eloszlás, variabilitás, véletlenszerűség. Az elemzés során egyrészt a pitvarfibrilláció experimentális vizsgálata során használt paramétereket, másrészt az idősorok statisztikai leírását szolgáló paramétereket vizsgáltuk. Nem törekedtünk kizárólag független paraméterek vizsgálatára.

A paraméterek egyéni variabilitását az egyes betegeknel számított szórás és átlag hányadosával jellemeztük (relatív szórás). Az általános variabilitását az összes mintából számolt szórás és átlag hányadosával határoztuk meg. Alacsony variabilitású (stabil) paramétereknek a kis relatív szórással jellemzhetőeket tekintettük.

A minták összehasonlítása az általunk kifejlesztett számítógépes algoritmus segítségével történt. Egy véletlenszerűen kiválasztott minta mellé másik ötöt választottunk szintén véletlenszerűen, melyek között egy az 1. mintával megegyező betegből származott, míg a többi más betegekből. Az első minta paramétereit alkalmazva kerestük a hozzá leginkább hasonló mintát (azaz a legkevésbé eltérő paramétereket). A sikeres felismerés arányának számítása 10000 összehasonlítás során történt.

Paraszimpatikus neurostimuláció implantált sinus coronarius elektródával

46 éves férfi betegünknel 2000-ben biatriális pacemaker beültetése (Logos DS, Biotronik) történt sinus bradycardia, intraatrialis vezetési blokk és magas kamrafrekvenciával járó paroxysmalis PF miatt. A bal pitvar stimulációját bipoláris sinus coronarius elektróda segítségével végeztük (Corox LA 65 BP, Biotronik). A jobb pitvari elektróda a fülcsében lett elhelyezve (PX 53 JBP, Biotronik). A pacemaker telep cseréjét az elem kimerülése miatt 2003-ban végeztük. A műtét napján a betegnél pitvarfibrilláció állt fenn. A beteg tájékoztatását és beleegyezését követően a paraszimpatikus plexus stimulációját kíséreltük meg az implantált sinus coronarius elektródával külső impulzus generátorral (ERA-300, Biotronik).

Magas frekvenciájú elektromos stimulációt alkalmaztunk (200, 500, 800, 1000/perc: 3, 8, 13 és 17 Hz) 10-10 másodpercig 4, 6 és 8 V feszültséggel, 1 ms impulzus szélesség mellett. A stimulációs protokollok összehasonlítását 3 alkalommal végeztük, 1 perces restitúciós időközökkel. A 8 és 17 Hz-es stimulációs protokollt 1 mg atropin iv. adását követően megismételtük. Az RR intervallumokat a stimuláció előtt és alatt 10 másodpercig mértük.

EREDMÉNYEK

MRI vezérelt biventriculáris pacemaker upgrade

VVI 30/min üzemmódban pacemaker spike-ot az MRI vizsgálat időtartama alatt nem észleltünk, 2 másodpercnél hosszabb RR intervallum nem volt. A stimulációs küszöb változatlan maradt, sem a generátor, sem az elektróda működészavara nem jelentkezett. A jobb kamrában elhelyezett pacemaker elektróda nem zavarta a felvételek értékelését. Extrém módon tágult bal kamrát (EDV 408,4 ml), súlyosan csökkent systolés bal kamra funkciót (EF 22%), normál pulzustérfogatot (SV 88,8 ml) és jelentős bal kamra hypertrophiát észleltünk (MM 245g). Hat szegmensben tapasztaltunk viabilitást (anteroszeptális, inferoszeptális, laterális szegmensek a bal kamra középső és csúcsi régiójában): 2-4 mm-es falvastagodás és a késői kontraszt halmozás hiánya. Az apex diszkinetikus, a maradék 10 szegmens akinetikus volt.

Az epikardiális elektróda implantációjára a laterális fal középső és csúcsi régiójának határát jelöltük ki, 3 cm-re a rekessi felszíntől, ahol 4 mm-es falvastagodást mértünk systolében és nem észleltünk késői kontraszt halmozást. A falvastagodás késésének mérése segítségével 140 ms-os különbséget mértünk a szeptum és a kiválasztott pozíció között.

Bal anterolaterális mini thoracotomiából epikardiális bal kamrai elektródát ültettünk be (Elox, Biotronik). A bal kamrai jel 9,1 mV, a stimulációs küszöb 0,9 V volt 0,5 ms impulzus időtartam mellett, a spontán intraventriculáris vezetési késés 120 ms volt. Kétüregű pacemakert implantáltunk (Logos DS, Biotronik), DDD 70/perc üzemmódot állítottunk be 0 ms intraventriculáris késleltetéssel. Biventriculáris stimuláció hatására a QRS időtartama 160 ms-ról 120 ms-ra csökkent. Echocardiographia a kontraktilitási mintázat javulását, a mitrális regurgitáció csökkenését igazolta.

Hat hónap reszinkronizációs kezelést követően a beteg funkcionális stádiuma NYHA II-re javult, további hospitalizációt nem igényelt. A

stimulációs küszöb és az érzékelt jel stabil maradt: 0,8 V és 9,3 mV. A bal kamrai végdiaistolés és végsystolés átmérők csökkentek (62 mm és 54 mm), a bal kamrai ejekciós frakció 26%-ra javult.

Bal kamra stimulációs impulzus optimalizációja

A bal kamrai impedancia 617 ± 130 Ohm, a rheobázis $0,84 \pm 0,73$ V, a chronaxia pont 333 ± 219 ms volt. A regressziós együtharó igen jó illeszkedést mutatott ($r^2=0,953 \pm 0,007$, $p < 0,05$ valamennyi betegnél). Egyik klinikai vagy implantációs faktor sem befolyásolta szignifikánsan a paramétereket. A bal kamrai impedancia és a bal kamrai rheobázis között gyenge, de szignifikáns összefüggés volt. N. phrenicus stimulációt 6 betegnél tudunk igazolni (14%). A rheobázis $2,59 \pm 2,01$ V, a chronaxia 104 ± 43 ms volt, a regressziós együtharó itt is magas volt ($r^2=0,850 \pm 0,083$, $p < 0,05$ valamennyi betegnél). Mivel a n. phrenicus stimuláció chronaxia pontja alacsonyabbnak bizonyult, mint a bal kamrai chronaxia (104 ± 18 vs. 333 ± 33 ms, $p < 0,05$), hosszabb impulzus időtartamnál a két eltérő ingerelhetőségű struktúra stimulációs küszöbe nagyobb különbséget mutat (1. ábra). 1,5 ms-os jelszélességnél a bal kamrai stimulációs küszöb kétszeresével ingerelve a 6 betegből csak 1 betegnél jelentkezett n. phrenicus stimuláció, ellentétben a gyári 0,4 ms-os chronaxia értéknél a betegek felénél.

A n. phrenicus stimuláció rizikóját csak a disztális elektróda-pozíció fokozta szignifikánsan ($p=0,032$, OR=6,44, 95% CI 1,008-41,18), míg a rheobázis és chronaxia értékeket egyik klinikai vagy implantációs paraméter sem befolyásolta szignifikánsan. Az egy impulzus során felhasznált energiában nem volt szignifikáns különbség a regressziós görbe alapján becsült chronaxia-pontnál történő stimuláció, 0,4 ms, 0,5 ms, illetve 1,5 ms impulzus-időtartam alkalmazása során ($p=0,275$).

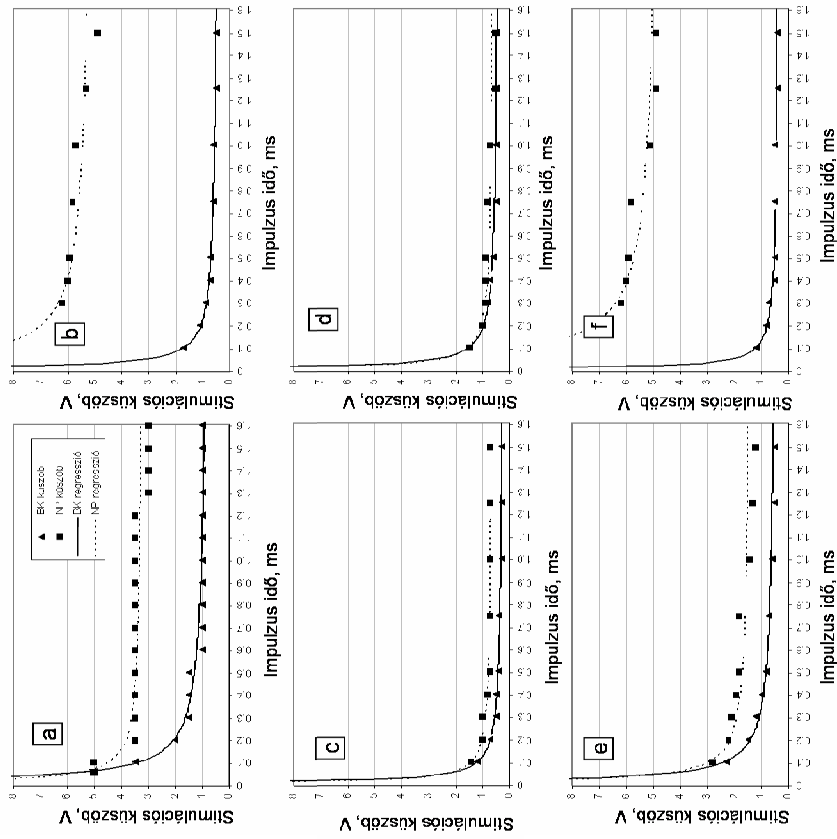
Pitvarfibrilláció indukciós módszer hatása a kiváltott ritmuszavar jellegzetességeire

Jó minőségű elektrogramot rögzítettük mind a pitvari-, mind a kamrai elektróda-párokkal. Valamennyi indukciós módszer 100%-ban hatékony volt: a stimuláció indításával egy időben azonnal pitvarfibrilláció indult. Az indukciós módszer nem befolyásolta az FF/PA mennyiségét a pitvari csatormán sem az indukció alatt ($p=0,839$), sem a kiváltott tranzienst vagy fenntartott ritmuszavar alatt ($p=0,76$). Hasonlóképpen, nem befolyásolta az FF/PA mennyiségét a kamrai csatormán sem ($p=0,136$ indukció alatt, $p=0,241$ a kiváltott ritmuszavar során). Sem az indukciós módszer, sem az indukció sorszáma nem befolyásolta a kiváltott ritmuszavar időtartamát ($p=0,25$, ill. $p=0,818$). Az indukciós módszernek szignifikáns hatása volt 5 pitvari paraméterre (71%), ellenben a kamrai paramétereket nem befolyásolta. Az indukció befejezését követően - tranzienst vagy fenntartott arrhythmia alatt - az indukciós módszer nem befolyásolta sem a pitvari, sem a kamrai paramétereket. Az indukció sorszáma nem befolyásolta sem a pitvari, sem a kamrai paramétereket az indukció és a kiváltott ritmuszavar során ($p>0,05$ valamennyi paraméternél) (1. táblázat).

Szignifikáns különbség volt a kutyák között a pitvari FF/PA mennyiségében az indukció és a kiváltott ritmuszavar alatt ($p<0,001$ mindkét esetben). A kamrai FF/PA mennyiségét az indukciós módszer a stimuláció alatt befolyásolta ($p=0,012$), de azt követően nem ($p=0,574$). Szignifikáns különbség volt a kiváltott ritmuszavar időtartamában ($p<0,001$).

A kutyák egyedi azonosítóját faktorként alkalmazva szignifikáns különbség volt 5 pitvari (71%) és mind a 7 kamrai (100%) paraméternél az indukció és a kiváltott tranzienst vagy fenntartott ritmuszavar alatt (2. táblázat).

A kutyák között szignifikáns különbség volt a pitvar-kamrai késésben ($p<0,001$), az átlagos késés $119,9\pm 19,8$ ms volt. Az intrakardiális



1. ábra. Bal kamrai és n. phrenicus stimulációs feszültség-impulzus időtartam görbéi a n. phrenicus stimulációval rendelkező betegeknél. A sötét négyzetek, ill. háromszögek a mért stimulációs küszöböt jelentik adott impulzus időtartamnál. 1,5 ms-os impulzus időtartamnál a bal kamrai stimulációs küszöb kétszeresével ingerelve csak a „d” betegnél, a gyári 0,4 ms-os beállításnál a „c”, „d”, „e”, „f” betegeknél tapasztaltunk n. phrenicus stimulációt.

pitvar-kamrai késés nem korrelált egyik pitvari paraméterrel sem az indukció során, de szignifikáns korreláció volt megfigyelhető mind a 7 kamrai paraméterrel (100%). Az indukált ritmuszavar alatt szignifikáns korreláció volt megfigyelhető 5 pitvari (71%) és 5 kamrai (71%) paraméterrel.

Indukciós módszer hatása (Kruskal-Wallis teszt)	Indukció		Tranziens vagy fenntartott PF	
	Pitvar	Kamra	Pitvar	Kamra
Számtani közép	p=0,078	p=0,972	p=0,785	p=0,357
Medián	p=0,013*	p=0,906	p=0,478	p=0,309
5. percentilis	p=0,006*	p=0,788	p=0,282	p=0,251
95. percentilis	p=0,005*	p=0,984	p=0,865	p=0,458
5-95. interpercentilis tartomány	p<0,001*	p=0,794	p=0,262	p=0,892
Szórás	p<0,001*	p=0,435	p=0,079	p=0,858
Minimum	p=0,883	p=0,654	p=0,615	p=0,425
Szignifikánsan befolyásolt paraméterek száma	5	0	0	0

1. táblázat. Az indukciós módszer hatása a pitvari és kamrai elektrofiziológiai paraméterekre.

Individuális különbségek hatása (Kruskal-Wallis teszt)	Indukció		Tranziens vagy fenntartott PF	
	Pitvar	Kamra	Pitvar	Kamra
Számtani közép	p=0,058	p<0,001*	p=0,003*	p<0,001*
Medián	p=0,009*	p<0,001*	p=0,001*	p<0,001*
5. percentilis	p=0,199	p<0,001*	p=0,114	p<0,001*
95. percentilis	p=0,005*	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*
5-95. interpercentilis tartomány	p=0,015*	p<0,001*	p=0,015*	p=0,003*
Szórás	p=0,014*	p<0,001*	p=0,021*	p<0,001*
Minimum	p<0,001*	p<0,001*	p=0,189	p<0,001*
Szignifikánsan befolyásolt paraméterek száma	5	7	5	7

2. táblázat. Individuális különbségek (kutyá azonosítója) hatása a pitvari és kamrai elektrofiziológiai paraméterekre.

„Elektrofiziológiai ujjiyenymot” pitvarfibrillációban

A véletlenszerűség jellemző paramétereken kívül valamennyi kategóriában jelen voltak stabil paraméterek A középérték, az eloszlás és a variabilitás paraméterei hasonló stabilitást mutatnak, míg a véletlenszerűség paraméterei nagy változékonyságot mutattak. Intra-individuálisan stabil paraméterek fordultak elő az RR intervallumok variabilitását, eloszlását és középértékeit jellemzők között. Nem volt stabil paraméter a véletlenszerűséget jellemzők között.

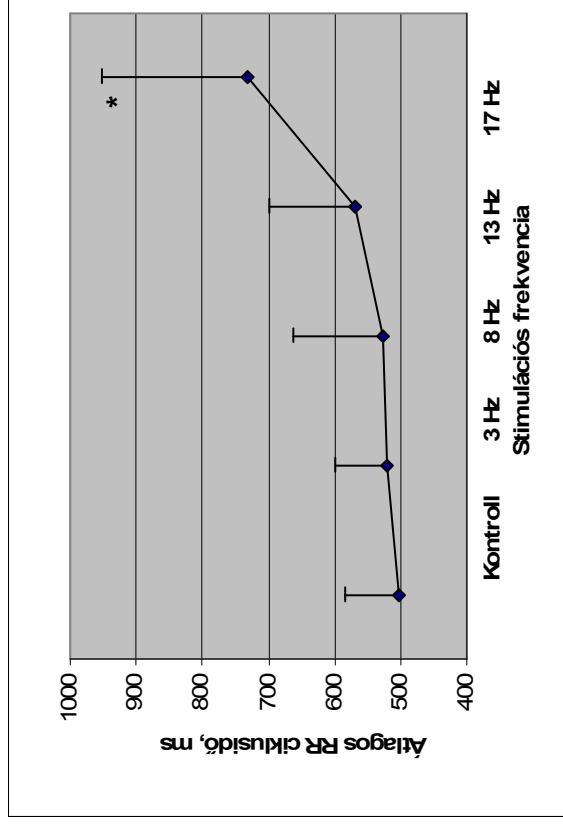
Az „ujjiyenymot-eljárás” valamennyi paraméterrel 6 alkalommal került végrehajtásra. Az azonosítás hatékonysága $58,04\% \pm 0,51\%$ az első kvartilis érték felhasználásával a képletben. Bármely más paraméter alkalmazása az „ujjiyenymot-képlet”-ben szignifikánsan gyengébb eredményt mutatott.

Az együtt alkalmazandó leghatékonyabb paramétereket iterációval határoztuk meg. A leghatékonyabb n számú paramétert alkalmazva n+1. paraméternek a képlet hatékonyságát legnagyobb mértékben növelőt választottuk, így a képletet 50 iterációig bővítettük; a teljes eljárást 6 alkalommal ismételtük meg. Azonos paraméter többszöri előfordulása a képletben engedélyezett volt. A hatékonyság 11 iterációig nőtt ($72,87 \pm 0,40\%$), majd további szignifikáns növekedés nem volt. Nem fordult elő véletlenszerűséget jellemző paraméter a leghatékonyabb képletekben.

Paraszimpatikus neurostimuláció implantált sinus coronarius elektródával

A telep csere napján 4,4 V-os bal pitvari stimulációs küszöböt észleltünk 0,5 ms impulzus időtartam mellett. A stimulációs feszültség növelése 10V-ig nem okozott kamrai ingerlést. 4 V és 6 V feszültséggel végzett 3, 8, 13 és 17 Hz stimuláció, illetve 8 V feszültséggel végzett 3, 8 és 13 Hz stimuláció nem befolyásolta szignifikánsan az RR intervallumokat. 8 V feszültséggel végzett 17 Hz stimuláció az RR intervallumokat a stimuláció megkezdése után

1-2 másodpercen belül megnyújtotta (484 ± 79 ms vs. 732 ± 218 ms, $p < 0,05$) (2. ábra). A stimuláció alatt észlelt leghosszabb RR intervallum 1700 ms volt. Szignifikáns korreláció volt megfigyelhető 8 V, 1,0 ms stimuláció alatt a stimuláció frekvenciája és az RR ciklushossz között (Pearson $r=0,838$, $p < 0,05$).



2. ábra. 8V, 17 Hz stimuláció szignifikánsan növelte az RR intervallumok átlagos időtartamát ($p < 0,05$, variancia-analízis).

30 másodpercig fenntartott paraszimpátikus stimuláció alatt a negatív dromotrop hatás fenntartott volt és azonnal megszűnt a stimuláció befejezését követően. Intravénásan alkalmazott 1 mg atropin megszüntette a paraszimpátikus neurostimuláció negatív dromotrop hatását 8 V, 17 Hz stimuláció mellett (kontroll RR 456 ± 60 ms, stimuláció során 444 ± 72 , $p = ns$). Kamrai stimulációt nem észleltünk, mellkasi fájdalom vagy rekeszizom-rángást nem tapasztalt a beteg. A non-invazívan mért középnyomás nem változott a paraszimpátikus stimuláció során (kontroll: $94,4 \pm 3,6$ Hgmm vs. $93,7 \pm 3,9$ Hgmm stimuláció alatt, $p = ns$). Mellékhatást vagy szövődémet nem észleltünk.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. MRI vizsgálat alkalmas pacemakeres betegnél biventrikuláris upgrade során a bal kamrai elektróda-pozíciójának meghatározására. Az alkalmazott MRI vizsgálati protokoll nem okozott működési zavart az implantált készüléknél.
2. A myocardium és motoros ideg eltérő chronaxia-értékeinek felhasználásával a manifeszt n. phrenicus stimuláció elkerülhető hosszabb impulzus időtartam használatával. A hosszabb időtartam nem növeli szignifikánsan a stimuláció során felhasznált energiát.
3. Pitvarfibrilláció elektromos indukciója során az indukciós módszer befolyásolja a kiváltott ritmuszavar elektrofiziológiai tulajdonságait, melyet az eredmények értékelésénél figyelembe kell venni.
4. Az RR intervallumokban pitvarfibrilláció során individuális jellegzetességek figyelhetők meg, melyek alkalmazhatóak a különböző betegségekből származó minták elkülönítésére.
5. Pitvarfibrillációban krónikusan implantált sinus coronarius elektróda biztonságosan és hatékonyan alkalmazható a pitvar-kamrai paraszimpátikus plexus stimulációja révén a kamrafrekvencia akut csökkentésére.

PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A tézisekben felhasznált sajtó közlemények

- Roka A, Simor T, Vago H, Minorics C, Acsady G, Merkely B. (2004) **Magnetic resonance imaging-based biventricular pacemaker upgrade.** Pacing Clin Electrophysiol, 27: 1011-1013.
- Róka A. (2004) **“Elektrofiziológiai ujjlenyomat” pitvarfibrillációban.** Cardiol Hung, 34(4): 227-234.
- Vago H, Roka A, Acsady G, Merkely B. (2004) **Parasympathetic cardiac nerve stimulation with implanted coronary sinus lead.** J Cardiovasc Electrophysiol, 15: 588-590.
- Gellér L, Róka A. (2005) **Modern pacemaker kezelés.** Családorvosi Fórum, 3: 21-28.
- Merkely B, Róka A, Szilágyi Sz, Zima E, Gellér L. (2005) **A reszinkronizációs terápia szerepe a szívelégtelenség kezelésében.** Orvostovábbképző szemle, (Kardiológiai különszám): 40-47.
- Merkely B, Róka A, Andrassy P. (2006) **Időskori szívritmuszavarok.** Házi orvos továbbképző szemle, 11: 324-329.
- Merkely B, Róka A, Tenczer J. (2006) **Reszinkronizációs kezelés szívelégtelenségben.** Magyar Belorvosi Archivum, 61: 239-247.
- Roka A, Kovacs B, Szilágyi S, Geller L, Merkely B. (2007) **Phrenic nerve stimulation can be prevented with longer left ventricular pulse duration during cardiac resynchronization therapy.** Giorn Ital Aritm Cardiom, 10(2): 44 (abstract).
- Merkely B, Roka A, Geller L. (2007) **Electrophysiology practice in Hungary.** Heart Rhythm, 4(8): 1123.
- Merkely B, Róka A, Szilágyi Sz, Zima E, Kutyifa V, Apor A, Szűcs G, Gellér L. (2007) **Szívelégtelenség reszinkronizációs kezelése.** Magyar Sebészet, 60(1): 481-487.

Merkely B, Róka A. (2007) **A krónikus szívelégtelenség nem gyógyszeres kezelése.** Lege Artis Med, 17(6-7): 481-487.

Merkely B, Róka A, Tenczer J. (2007) **Pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése.** Magyar Orvos, 25, 29-31.

Róka A, Szilágyi Sz, Kovács B, Gellér L, Merkely B. (2008) **N. phrenicus stimuláció elkerülése a bal kamrai stimulációs impulzus optimalizálásával.** Cardiol Hung, 38: 21-24.

Roka A, Toth E, Szilágyi S, Merkely B. (2008) **Electrical atrial fibrillation induction affects the characteristics of the induced arrhythmia.** J Electrocardiol, 41: 131-137.

Egyéb közlemények

Petheo GL, Molnar Z, Roka A, Makara JK, Spat A. (2001) **A pH-sensitive chloride current in the chemoreceptor cell of rat carotid body.** J Physiol, 535(Pt 1): 95-106.

Szucs A, Keltai K, Zima E, Vago H, Soos P, Roka A, Szabolcs Z, Geller L, Merkely B. (2002) **Effects of implantable cardioverter defibrillator implantation and shock application on serum endothelin-1 and big-endothelin levels.** Clin Sci, 103(Suppl 48): 233S-236S.

Vago H, Soos P, Zima E, Roka A, Geller L, Keltai K, Kekesi V, Juhasz-Nagy A, Merkely B. (2004) **Changes of ET-1 and big-endothelin levels and action potential duration during myocardial ischemia-reperfusion in dogs with and without ventricular fibrillation.** J Cardiovasc Pharmacol, 44(Suppl 1):S376-379.

Szucs A, Roka A, Soos P, Szilágyi Sz, Vago H, Keltai K, Geller L, Merkely B. (2004) **Effect of incessant ventricular tachyarrhythmias on serum endothelin and big-endothelin levels.** J Cardiovasc Pharmacol, 44(Suppl 1):S402-S406.

- Merkely B, Róka A. **Ritmuszavarok.** In: Székács (szerk.), Geriátria. Semmelweis Könyvkiadó, Budapest, 2005: 129-134.
- Dezsi C, Szucs A, Szucs G, Roka A, Kiss O, Becker D, Merkely B. (2006) **Short-term effect of rate control on plasma Endothelin levels of patients with tachyarrhythmias.** Exp Biol Med (Maywood), 231(6): 852-856.
- Szilágyi S, Merkely B, Roka A, Zima E, Fulop G, Kuttyifa V, Szucs G, Becker D, Apor A, Geller L. (2007) **Stabilization of the coronary sinus electrode position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation.** J Cardiovasc Electrophysiol, 18(3): 303-307.
- Gellér L, Szilágyi Sz, Róka A, Gajdácsi J, Andrásy G, Merkely B. (2007) **Pitvari flattern lineáris isthmus ablációja vena cava superior persistens esetén.** Cardiol Hung, 37: 38-42.
- Merkely B, Róka A. **Hirtelen szívhálál.** In: Pénzes (szerk.), Anaesthesiológia és intenzív terápia (megjelenés alatt).
- Károlyi L, Merkely B, Róka A. **Fontosabb multicentrikus klinikai aritmianulmányok.** In: Fazekas-Merkely-Papp-Tenczer (szerk.) Klinikai Szív-elektrofiziológiai és aritmológia (megjelenés alatt).