

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/18608> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Wijnmaalen, Adrianus Pieter

Title: Substrate of ventricular tachycardia

Issue Date: 2012-03-22

preventie
significant
unipolaire
svorming
sen

terablatie

Samenvatting en conclusies

Litteken
hartziekten
anatomische
ejectiefractie
algoritme

RVOT

egratie ●

atie

cardiale
lateerde

standaard
e anatomie

rbaarheid

Ventriculaire ritmestoornissen (VR) treden op in patiënten met en zonder structurele hartziekten. In patiënten met onderliggende structurele hartziekten is verlittekening van het myocard doorgaans het substraat voor ventriculaire tachycardiën (VT). Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan VT is cirkelgeleiding (reëentry) met een kritische isthmus in het litteken gebied. Patiënten die zich met een dergelijke ritmestoornis presenteren lopen risico op acute hartdood. Door het gebruik van inwendige cardioverter defibrillator (ICD) kan dit risico sterk worden gereduceerd. ICD's kunnen echter optredende VT alleen stoppen, vaak door een electroshock. Aanvullende behandelingen die VT voorkomen zijn daarom van groot belang. Katheterablatie heeft de potentie, door modificatie van het onderliggend substraat, toekomstige VT in patiënten met structurele hartziekten te voorkomen.

In patiënten zonder structurele hartziekten hebben VR vaak een focale oorsprong. Idiopatische ritmestoornissen worden over het algemeen als benigne beschouwd en hebben een goede prognose. Deze VR kunnen wel tot klachten leiden en in enkele gevallen de hartfunctie negatief beïnvloeden. Daarom heeft katheterablatie ook bij de behandeling van deze ritmestoornissen toenemend een belangrijke plaats.

Het doel van dit proefschrift was enerzijds het bestuderen van de determinanten van het substraat dat VT veroorzaakt, VT eigenschappen en het beloop na invasieve behandeling van VT. Anderzijds werd beoogd technieken te ontwikkelen die katheter ablatie ondersteunen en daarmee mogelijk verbeteren.

In **hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van de huidige literatuur betreffende de verschillende typen substraat voor monomorfe VT en de toegepaste ablatie technieken.

In **deel I** worden determinanten van het VR substraat en technieken voor substraat identificatie bestudeerd in patiënten die werden verwezen in verband met katheterablatie van VR. Na identificatie en lokalisatie van het substraat kan dit door katheterablatie gericht worden behandeld waardoor herhaling van de ritmestoornis kan worden voorkomen. Verder worden de voordelen van de integratie van beeldvorming van substraat en omliggende anatomische structuren met electroanatomische mapping bestudeerd.

Deel II behandelt de invloed van verschillen in het substraat tussen individuele patiënten op klinische uitkomstvariabelen.

Deel I

Het onderscheid tussen idiopatische (niet litteken gerelateerde) en litteken gerelateerde linker bundeltak blok type VR heeft belangrijke klinische implicaties. In **hoofdstuk 2** werd geëvalueerd of de QRS morfologie van het VR oppervlakte ECG kan discrimineren tussen litteken en niet litteken gerelateerde VR.

Twaalf-afleidingen ECG's van 297 linker bundel tak blok (LBTB) type monomorfe VR werden vastgelegd tijdens catheter ablatie procedures. QRS morfologische eigenschappen die gerelateerd zijn met litteken gerelateerde VA werden geïdentificeerd in een retrospectieve analyse van 118 LBTB type VR om een algoritme te ontwikkelen dat vervolgens prospectief werd getest in 179 LBTB type VR. De aanwezigheid van myocard litteken werd gediagnostiseerd op basis van het sinusritme ECG, cardiovasculaire beeldvorming en electroanatomical katheter mapping. Een precordiale transitie verder dan V4, notching van de S-wave downstroke in afleiding V1 of V2 en een duur van het begin van het QRS complex tot de nadir van de S-wave in V1 >90ms waren onafhankelijke voorspellers voor litteken gerelateerde VR. Het voorgestelde algoritme classificeerde een VR als litteken gerelateerd als deze aan een van deze criteria voldeed. Als geen van deze 3 criteria van toepassing waren werd een VR als niet litteken gerelateerd geïdentificeerd. Het algoritme bleek zeer sensitief (96%) en specifiek (83%) voor het identificeren van litteken gerelateerde LBTB type VR in de prospectieve evaluatie. De conclusie van deze studie was derhalve dat de QRS morfologie van een VR verschilt tussen litteken gerelateerde en niet litteken gerelateerde VR. Litteken gerelateerde VR kunnen worden geïdentificeerd aan de hand van een eenvoudig ECG algoritme waarop verdere diagnostiek kan worden ingezet.

In **hoofdstuk 3** wordt geëvalueerd of omgekeerde polariteit (reversed polarity) van aangrenzende bipolaire electrogrammen terechte ablatiepunten voor het behandelen van idiopatische rechter ventrikel uitstroombaan (RVOT) VR kunnen identificeren. Vijfentwintig patiënten die katheter ablatie voor RVOT VR ondergingen werden bestudeerd. Electrogrammen van ablatie punten en mapping punten in een 15mm radius werden beoordeeld op lokale activatietijd, de morfologie van het unipolaire signaal en het voorkomen van reversed polarity van bipolaire electrogrammen. Electrogram eigenschappen van geslaagde en niet geslaagde ablatiepunten werden vergeleken. Verder werd de partiële distributie van elk electrogram bestudeerd. Electrogrammen met een unipolair QS morfologie werden gevonden in een relatief groot gebied rondom het geslaagde ablatiepunt. Mapping gebaseerd op lokale activatie tijd en reversed polarity kon een goed ablatiepunt beter voorspellen dan mapping gebaseerd op unipolaire QS morfologie en lokale activatietijd. Reversed polarity heeft daarom een sterke voorspellende waarde voor geslaagde ablatie in focale idiopatische RVOT VR. Het gebruik van reversed polarity kan resulteren in een verminderd aantal katheter ablatie applicaties.

Reperfusie therapie tijdens een acuut myocard infarct (AMI) leidt tot minder schade aan het myocard en een betere cardiale functie. Vroege reperfusie therapie kan echter ook het substraat voor later optredende VT's beïnvloeden. In **hoofdstuk 4** wordt electroanatomische mapping en beoordeling van infarct histologie gebruikt om de invloed van reperfusie behandeling op substraat en VT eigenschappen laat na het myocard infarct te beoordelen.

Veertien patiënten met VT die vroege reperfusie hadden ondergaan tijdens het AMI werden vergeleken met 22 patiënten met VT die geen reperfusie therapie hadden ondergaan tijdens het AMI. Zevenentwintig patiënten werden behandeld met katheterablatie en 10 met chirurgische kamer reconstructie met chirurgische cryoablatie in 9. De cyclus lengte van spontane en geïnduceerde VT was significant korter in patiënten die reperfusie therapie hadden ondergaan. In gereperfundeerde patiënten was het electroanatomische litteken minder homogeen dan in niet gereperfundeerde patiënten. Histologische evaluatie van het litteken in geopereerde patiënten toonde dikke lagen van overlevend myocard in gereperfundeerde maar niet in niet gereperfundeerde patiënten.

Litteken grootte en patroon verschillen tussen vroeg gereperfundeerde en niet gereperfundeerde patiënten. Minder homogeen litteken en vroege reperfusie tijdens AMI zijn geassocieerd met snellere VT.

Katheterablatie gericht op substraat gebruikt electronatomical voltage mapping om litteken te visualiseren. Contrast enhanced MRI (CE-MRI) is de gouden standaard om de 3-dimensionale structuur van verlittekend myocard te visualiseren. **Hoofdstuk 5** onderzoekt de relatie tussen lokale electrogram amplitudes (voltages) en littekengegevens gevisualiseerd door MRI in vijftien patiënten die een ablatie ondergingen voor VT na een myocardinfarct. CE-MRI gegevens konden tijdens de ablatie procedure nauwkeurig worden samengevoegd met de electroanatomische voltage maps. Hierbij kon CE-MRI in een derde van de patiënten littekengebieden identificeren die niet waren gedetecteerd door voltagemapping. Verder werden lokale voltages vergeleken met de gegevens van de CE-MRI en bleek er een duidelijke relatie tussen afnemend electrogramvoltage en toenemende litteken transmuraliteit en intensiteit. Deze studie heeft laten zien dat integratie van CE-MRI met kathetermapping tijdens ablatie procedures van aanvullende waarde kan zijn.

Identificatie van epicardiale substraat en ablatie van epicardiale VR wordt bemoeilijkt door de aanwezigheid van coronair arteriën en epicardiaal vetweefsel.

In **hoofdstuk 6** wordt het gebruik van computed tomography (CT) beelden om coronair en vet anatomie tijdens ablatie te visualiseren geëvalueerd. CT scans werden gemaakt in 28 patiënten die een endo- en epicardiale VT ablatie ondergingen. CT beelden werden succesvol geïntegreerd met electranatomical mapping tijdens de ablatie procedure. Tijdens en na de procedure werden CT, coronair angiografie en mapping en ablatie gegevens vergeleken. CT scan bleek een adequate 3-dimensionale anatomie van de coronairen weer te geven. In 7 van de 46 opgewekte VR is afgezien van ablatie omdat de oorsprong te dicht bij een coronair arterie lag. Verder was er bij toenemende dikte van de epicardiale vetlaag een afname van lokaal gemeten voltage. De dikte van epicardiaal vet ter plaatse van niet effectieve ablatie applicaties was 16.9 ± 6.8 mm (range 7.3– 22.2 mm). Op locaties waar ablatie succesvol was was 1.5 ± 2.1 mm (range 0–6.1 mm, $p < 0.001$). Concluderend kan integratie van

CT data met electroanatomische mapping worden gebruikt om de anatomie van coronair arteriën en epicardiaal vetweefsel te visualiseren tijdens ablatie procedures. Een epicardiale vetlaag van >7mm en de aanwezigheid van coronair arteriën zijn belangrijke factoren die het falen van ablatie kunnen veroorzaken.

Deel II

Het is beschreven dat de linker kamer ejectiefractie (EF) kan verbeteren na ablatie van frequente premature ventriculaire extrasystolen (PVCs). De meeste patiënten met frequente PVCs hebben echter een normale ejectiefractie. Subtiële en vroege vormen van PVC geïnduceerde verminderde cardiale functie kunnen echter worden gemist door conventionele echocardiografische technieken. In **hoofdstuk 7** wordt het effect van frequente PVCs op de ventriculaire functie in patiënten met een behouden EF bestudeerd.

Met behulp van 2D echocardiografie werd in 49 patiënten met frequente PVC's (waarvan 34 een geslaagde ablatie onderging) en 25 controle patiënten de ventriculaire functie geëvalueerd. Naast LVEF, ventriculaire volumina en tricuspid annulus plane systolic excursion werd ook multidirectionele strain gecalculeerd op basis van speckle tracking imaging.

Bij presentatie waren de LVEF, volumina en RV dimensies normaal in patiënten en controles. Speckle tracking imaging toonde echter verminderde strain in patiënten met frequente PVC's in vergelijking met controles. Na verloop van tijd was er geen verandering in LVEF, volumina en RV dimensies in patiënten die al dan niet een geslaagde catheter ablatie ondergingen. Strain parameters echter verbeterde significant in patiënten na een geslaagde ablatie. Hieruit volgt dat frequente PVC's subtiële cardiale dysfunctie kunnen veroorzaken die kan worden gedetecteerd met speckle tracking evaluatie in patiënten zonder evidente cardiomyopathie. Catheter ablatie kan resulteren in eliminatie van PVC's en verbetering van subtiële dysfunctie.

In **hoofdstuk 8** wordt het herhaalrisico en uitkomsten in 64 patiënten met litteken gerelateerde VTs uit de rechter ventrikel bestudeerd. Negenentwintig patiënten met en 35 zonder de diagnose van arrhythmogene rechterkamer cardiomyopathie (ARVC) werden vergeleken.

Litteken werd geïdentificeerd door middel van electroanatomische mapping, echocardiografie en/of MRI. De behandeling bestond uit medicamenteuze therapie catheter ablatie en/of ICD implantatie. Het optreden van VTs was vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder ARVC. De recidief kans was hoog ondanks behandeling. Patiënten die presenteerden met een snelle VT ($CL \leq 250$ ms) hadden een hoger risico op een recidief snelle VT en hebben om die reden waarschijnlijk het meeste baat bij een ICD.

Hoofdstuk 9 beoogt de bevindingen gedaan in hoofdstuk 4 te staven in een grotere populatie van 506 patiënten na een myocardinfarct. Deze patiënten ondergingen een electrofysiologisch onderzoek voor implantatie van een ICD voor primaire of secundaire preventie van ventriculaire ritmestoornissen. Zij werden geclassificeerd naar vroege reperfusie behandeling (groep 1: reperfusie (trombolysie & percutane coronaire interventie), groep 2: geen reperfusie).

Tenminste 1 monomorfe VT was induceerbaar in 69% van de patiënten.

In de populatie met een ICD implantatie voor primaire preventie was de induceerbaarheid vergelijkbaar tussen groep 1 en 2. De induceerbaarheid was echter significant hoger in groep 2 in de subpopulatie van patiënten met een ICD voor secundaire preventie. De cycluslengte van de geïnduceerde VTs was korter in groep 1 in vergelijking met groep 2. Verder was non-reperfusie geassocieerd met een verdubbeling van het risico op optreden van VT in de primaire preventie populatie. Deze studie laat zien dat er belangrijke verschillen zijn in VT induceerbaarheid, VT cycluslengte en optreden van spontane VT tussen gereperfundeerde en niet gereperfundeerde patiënten.

Ventriculaire ritmestoornissen zijn een belangrijke oorzaak van postoperatieve mortaliteit en morbiditeit na een chirurgische linker kamer reconstructie (SVR) als behandeling voor ischaemisch hartfalen.

In **hoofdstuk 10** wordt het substraat, VT eigenschappen en uitkomst na katheterablatie in patiënten na SVR belicht. Uit een populatie van 416 patiënten in 3 centra verwezen voor katheterablatie van late VT na AMI hadden 12(3%) een SVR ondergaan.

Vier (33%) presenteerden zich met aanhoudende VT in de perioperatieve periode en 8 (67%) met aanhoudende of herhaalde VT laat na de operatie. In 11 patiënten kon het operatie litteken worden geïdentificeerd met catheter mapping. Eenenzeventig procent van de VT had een reentrycircuit grenzend aan chirurgisch litteken. In 9 patiënten konden alle of alleen de klinische VT succesvol worden geableerd. Presentatie in de vroege postoperatieve fase was geassocieerd met een hoge mortaliteit. Daar tegenover staat dat katheterablatie laat na SVR een hoge slagingskans heeft.

Conclusies en toekomstperspectief

In patiënten die zich met VR presenteren is identificatie en karakterisering van het substraat van centraal belang voor het bepalen van behandeling en prognose.

Initieel heeft het maken van onderscheid tussen litteken gerelateerde en niet litteken gerelateerde VR vergaande consequenties, aangezien litteken gerelateerde VR kunnen leiden tot acute hartdood en niet litteken gerelateerde VR vaak goedaardig zijn.

Het oppervlakte ECG van de VR kan in een vroeg stadium een indicatie geven of er myocardiaal litteken aanwezig is en de aanleiding zijn voor verdere evaluatie. Aangezien ‘idiopathische VR’ een diagnose is die ‘per exclusionem’ wordt gesteld kan dit leiden tot uitvoerige non-invasieve en invasieve onderzoeken. Op dit moment wordt CE-MRI beschouwd als de gouden standaard voor de detectie van littekenweefsel. Kathetermapping is echter een zeer gevoelig instrument om verborgen vormen van myocardiaal litteken te identificeren en is daarom van aanvullende waarde naast beeldvorming.

In tegenstelling tot farmacotherapeutische behandeling of behandeling met een ICD heeft katheterablatie het vermogen substraat van VR weg te nemen. De rol van katheterablatie is in de afgelopen jaren aanzienlijk gegroeid door de ontwikkeling van nieuwe technieken en verbreding van indicatiestelling.

Idiopathische VR

Ondanks het feit dat idiopathische VR een goede prognose heeft kunnen deze wel tot ernstige symptomen leiden. Verder kunnen idiopathisch PVC's, een vaak reversibel, negatief effect hebben op de ventriculaire functie. Deze afname van functie varieert van een subklinische dysfunctie alleen detecteerbaar door middel van strain echocardiografie tot duidelijke afname van de linker kamer ejectiefraction. Dankzij de hoge slagingskans is katheterablatie voor idiopathische VR de belangrijkste behandeling geworden voor symptomatische PVC's en voor PVC's waarvan wordt aangenomen dat ze de kamerfunctie beïnvloeden.

De nauwkeurigheid van kathetermapping om ablatie target sites te identificeren kan worden verbeterd door ‘reversed polarity’ als mapping criterium te gebruiken naast lokale activatietijd en morfologie van het unipolaire signaal.

De klinische relevantie van frequente PVC's in asymptomatische patiënten zonder LV dysfunctie in de algemene populatie is niet volledig begrepen. Voordat ‘preventieve’ PVC ablatie kan worden aanbevolen is het belangrijk gevoeliger indicatoren te identificeren om patiënten met een risico op achteruitgang van de LV functie te detecteren.

Litteken gerelateerde VT

Het is het onderliggend ziektebeeld dat het substraat voortbrengt. De morfologie van het substraat bepaalt vervolgens de eigenschappen van de VT. Kennis van het VT substraat in verschillende ziektebeelden en individuele patiënten is belangrijk voor het verbeteren van mapping- en ablatie strategieën.

Het grootste deel van de patiënten met litteken gerelateerde VT heeft daarvoor een AMI doorgemaakt. De meeste kennis van het VT substraat na AMI is gebaseerd op diermodellen van een chronisch geoccludeerde coronair arterie en intraoperatieve mapping studies in patiënten met een chronisch geoccludeerde coronair. Dit resulteert gewoonlijk in een dichts litteken met daaromheen een beperkt randgebied. Op dit moment is echter vroege reperfusie de standaard behandeling van AMI. Vroege reperfusie is geassocieerd met minder dichts

en minder homogeen electroanatomisch litteken, dit werd bevestigd met histologie. Kleine gebieden van dens litteken en meer infarct randgebied kan resulteren in kortere isthmus lengte en snellere geleiding. Dit beïnvloed het optreden van spontane VT, VT induceerbaarheid en eigenschappen zoals cyclus lengte. Of substraat gebaseerde ablatie bemoeilijkt wordt door een patchy litteken patroon moet verder worden geëvalueerd.

In patiënten die zich presenteren met VT na SVR voor ischaemische cardiomyopathie is het reëntry circuit vaak gerelateerd aan chirurgisch litteken of patch materiaal. Katheterablatie kan zeer effectief zijn dit type VT te behandelen en herhaling te voorkomen.

Bij litteken gerelateerde VT uit de rechter kamer is er een aanzienlijk risico op herhaling en mogelijk acute hartdood onafhankelijk of de diagnose ARVC al dan niet wordt gesteld. Patiënten die zich met een snelle rechter ventrikel tachycardie presenteren hebben een hoog risico op opnieuw snelle VT in de toekomst en hebben daarom waarschijnlijk het meeste baat bij ICD therapie.

Katheterablatie

De ontwikkeling van substraat gerichte technieken, gekoelde katheterablatie en de introductie van de percutane epicardiale benadering heeft er toe geleid dat veel eerder als 'onbehandelbaar' beschouwde VT nu benaderbaar zijn voor ablatie. Vooruitgang in beeldvorming van het substraat en de integratie hiervan tijdens ablatieprocedures kan het inzicht in het substraat voor VT verbeteren en leidend zijn voor ablatie.

CE-MRI kan de 3-dimensionale geometrie van myocardiale fibrose visualiseren en is de gouden standaard voor het detecteren van subendocardiaal en non-transmuraal litteken. CE-MRI informatie kan worden geïntegreerd met electroanatomische mapping tijdens de ablatie procedure. Hiermee kunnen epicardiaal en intramuraal litteken worden gedetecteerd dat gemist wordt door enkel voltage mapping. Na CE-MRI integratie kan gedetailleerde mapping worden beperkt tot een interessegebied en kunnen gebieden die onterecht als laag voltage zijn aangemerkt worden geïdentificeerd. Hierbij komt dat in diermodellen is aangetoond dat litteken geometrie afgebeeld met hoge resolutie CE-MRI de locatie van reëntrycircuits kan voorspellen. Verder onderzoek naar of en hoe CE-MRI reëntrycircuits kan voorspellen in patiënten is noodzakelijk aangezien dit van aanzienlijke waarde kan zijn bij catheterablatie.

Een belangrijke beperking van epicardiale substraatmapping is de aanwezigheid van epicardiaal vetweefsel en coronairarteriën. De integratie van CT beelden met electroanatomische mapping kan de anatomie van epicardiaal vet en coronairen visualiseren. Deze techniek kan bijdragen aan correcte interpretatie van electrogrammen en plaatsen identificeren waar het epicardiale vet te dik is voor ablatie.

Conclusies

Het onderliggend substraat bepaalt de eigenschappen van een VT. Kennis en begrip van het substraat in verschillende ziektebeelden en in individuele patiënten is cruciaal voor de behandeling van VT. Katheterablatie kan het substraat dat ritmestoornissen veroorzaakt wegnemen. Het gebruik van nieuwe mapping criteria en integratie van beeldvormende technieken tijdens katheterablatie kan het succes van de procedure faciliteren.

logie
gegevens
verbeteren
snelle
procedure
238
gouden
populatie
geassocieerd
voorkomen
geïdentificeerd
arteriën
myocard
hoge
vet
MRI
hartdood
hoofdstu
belangrijke
geslaagde
PVCs
zeer
risico
Katheter
tijden
reperfusie
vroeg
katheterablatie
Katheter
technieken
electroana
spontane
meeste
ventriculaire
CT
integ
bestudeerd
leiden
herhaling
laat
vetweefsel
ventrikel
echter
gebied
gerelateerd
electrogrammen
ca
hadden
dysfunctie
beelden
minder
s
a
gerelateerde
gerenerefundeerde