



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Mapping and ablation of atrial tachyarrhythmias : from signal to substrate

Groot, N.M.S. de

Citation

Groot, N. M. S. de. (2006, September 14). *Mapping and ablation of atrial tachyarrhythmias : from signal to substrate*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4915>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4915>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting en Conclusies

Samenvatting

Atriale tachyarritmieën (AT) zijn een belangrijk cardiologisch probleem geworden door het continu groeiend aantal patiënten met verschillende typen AT. AT kunnen alleen curatief behandeld worden door catheter- of chirurgische ablatie. Kennis van het onderliggend mechanisme van de AT is essentieel voor het bepalen van de ablatie strategie. Echter, ablatie therapie is vaak niet succesvol doordat bij sommige patiënten het mechanisme van de AT onbekend is. Het doel van dit proefschrift is de kennis van het mechanisme van diverse AT, waaronder atrium fibrilleren (AF), type I atrium flutter, en focal atriale tachycardieën te vergroten door het verrichten van endocardiale en epicardiale mapping studies in mensen waardoor ablatie therapie verbeterd kan worden.

385

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de resultaten van experimentele en klinische mapping studies van AT die tot nu toe zijn verricht. Tevens wordt de relatie tussen de anatomie van de atria en de pathogenese van AT beschreven. Uit dit review blijkt dat door het beperkt aantal mapping studies van AF in mensen de kennis van het exacte mechanisme van AF nog steeds niet bekend is. Allereerst zijn de activatiepatronen in patiënten met chronisch AF nog nooit onderzocht. Ondanks de recente introductie van een AF ablatie therapie gebaseerd op electrogram morfologie, is de relatie tussen electrogram morfologie en geleidingsstoornissen nog nooit geanalyseerd. Ook zijn electrofysiologische karakteristieken van verschillende type AF nog nooit vergeleken.

Daarom hebben wij tijdens open-hart chirurgie mapping studies van de vrije wand van het rechter atrium verricht met een lepelachtige electrode (244 unipolaire elektroden, inter-electrode afstand 2.25 mm) in patiënten met normale atria en geïnduceerd AF (acuut AF) en patiënten met hartklep afwijkingen en chronisch AF. Resultaten van deze mapping studies worden gepresenteerd in **hoofdstuk 2** tot **5**.

In **hoofdstuk 2** wordt het mechanisme van slag-op-slag veranderingen in fibrillatie intervallen geanalyseerd en worden fibrillatie intervallen tussen patiënten met acuut AF en chronisch AF vergeleken. Door op unipolaire atriale electrogrammen fibrillatie intervallen tussen opeenvolgende fibrillatiegolven te meten wordt een interval histogram van het gehele mapping gebied geconstrueerd. Op de electrode in het centrum van het mapping gebied wordt de temporele variatie van de AF cyclus lengte (AFCL) gerelateerd aan de slag-op-slag verandering van geleiding van fibrillatie golven waaronder geen verandering in geleiding, geleidingssnelheid/pad, geleidingsrichting of epicardial breakthrough. Vergelijking van interval histogrammen geconstrueerd tijdens acuut met chronisch AF toonde dat AFCL in patiënten met chronisch AF langer was en dat de fibrillatie intervallen meer variatie vertoonden. Epicardial breakthroughs van fibrillatiegolven waren de belangrijkste oorzaak van de irregulariteit van AFCL. De grotere irregulariteit van AFCL in patiënten met chronisch AF werd verklaard door de hogere incidentie van epicardial breakthroughs tijdens chronisch AF vergeleken met acuut AF. Het feit dat AFCL in patiënten met chro-

nisch AF ondanks elektrische remodeling langer is suggereert dat er een grotere excitable gap aanwezig moet zijn. In aanwezigheid van multiële fibrillatie golven kan de excitable period verlengd worden door gebieden van geleidingsblokkade. Deze gebieden verlengen het pad van de fibrillatie golven of veroorzaken geleidingsvertraging op het draaipunt van fibrillatie golven rondom een gebied van geleidingsblokkade. Deze hypothese wordt ondersteund door de grotere incidentie van geleidingsblok in patiënten met chronisch AF. Om nader inzicht te krijgen in het electro-pathologische substraat van AF wordt de morfologie (RS verschil) van elk fibrillatie electrogram van patiënten met acuut AF gemeten (**hoofdstuk 3**). Deze analyse toonde een predominantie van S-golf in de fibrillatie potentialen. Dit zou verklaard kunnen worden door een dunne, epicardiale laag myocard die een elektrische brug vormt naar de dikkere endocardiale spierbundels. Ook werden andere oorzaken van S-golf predominantie, waaronder weefsel anisotropie en golffront curvatuur onderzocht. Er was echter geen relatie tussen RS verschillen en de locale golffront curvatuur of geleidings anisotropie. Computersimulaties toonden dat de transmurale activatie van het epicard naar endocard een indirect bewijs vormt voor de aanwezigheid van een dunne epicardiale laag van atriaal myocard die een belangrijk rol speelt bij propagatie van fibrillatie golven.

In **hoofdstuk 4** worden de karakteristieken van epicardial breakthroughs van fibrillatiegolven tijdens acuut en chronisch AF nader bestudeerd. Epicardial breakthroughs verschijnen als niet-repetitieve events op multiële plaatsen in het mapping gebied, vooraf gegaan door fibrillatie intervallen met variabele lengtes. Breakthroughs van fibrillatiegolven resulteerde meestal in pre-excitatie van het atriale weefsel maar expansie van de breakthrough golf werd vaak beperkt door de aanwezigheid van gebieden van geleidingsblok. Epicardial breakthroughs zijn daarom geen focale bronnen van AF. De resultaten van deze studies zijn het meest consistent met transmurale propagatie van fibrillatie golven als onderliggend mechanisme van epicardial breakthrough. Vergeleken met acuut AF komen epicardial breakthroughs vaker voor tijdens chronisch AF. Dit wijst erop dat transitie van paroxysmaal AF naar chronisch AF verklaard zou kunnen worden door progressie van 2-dimensionale naar 3-dimensionale geleiding. Een meer locale pre-excitatie door epicardial breakthroughs tijdens chronisch AF suggereert dat er een grotere dissociatie is tussen de endocardiale en epicardiale laag wat veroorzaakt zou kunnen worden door electro-pathologische veranderingen van het myocard. Deze bevinding ondersteunt de hypothese van electro-pathologische veranderingen van een dunne subepicardiale laag die de propagatie van fibrillatie golven leidt in patiënten met chronisch AF. Door beschadiging van deze dunne subepicardiale laag worden activatie patronen bepaald door het complexe netwerk van de mm. pectinati.

Dit mechanisme verklaart de diffuse distributie van epicardial breakthroughs en de grote variatie in breakthrough intervallen.

Geleidingseigenschappen van fibrillatiegolven tijdens acuut en chronisch AF werden geanalyseerd door geleidingsstoornissen te kwantificeren en de spatiële distributie van locale

geleidingsstoornissen te bestuderen (**hoofdstuk 5**). Vergelijking van patiënten met acuut AF en chronisch AF toonde aan dat geleiding tijdens chronisch AF gekenmerkt wordt door een lagere geleidingssnelheid, een hogere incidentie geleidingsblokkade, meer geleidings anisotropie en een grotere inhomogeniteit in geleiding. Analyse van de spatiële variatie in geleidingsblok in patiënten met chronisch AF toonde op sommige plaatsen een preferentieel geleidingsblok. Dit suggereert een structurele oorzaak voor geleidingsblok.

Geleidingsblokkade was gerelateerd aan atrium dilatatie, de mate van geleidings anisotropie en epicardial breakthrough. Een geleidingsblok in het epicardiale vlak tijdens chronisch AF zou veroorzaakt kunnen worden door beschadiging van een dunne epicardial laag myocard – verantwoordelijk voor propagatie van fibrillatie golven – resulterend in structurele discontinuïteiten en dus in locale geleidingsstoornissen. In hoofdstuk 4 postuleerde we dat epicardial breakthrough ook veroorzaakt zou kunnen worden door beschadiging van de dunne epicardial laag. Het feit dat een hogere incidentie geleidingsblokkade gepaard gaat met een hogere incidentie epicardial breakthrough is eveneens een ondersteuning voor deze hypothese.

In **hoofdstuk 6** wordt een nieuwe mapping tool geïntroduceerd. Om verschillen in de incidentie van fractionatie en fractionatie duur van fibrillatie potentialen tijdens acuut en chronisch AF te bepalen wordt de mate en duur van fractionatie van alle unipolaire fibrillatie potentialen gemeten. Regionale verschillen in fractionatie en fractionatie duur worden gevisualiseerd door maps die de incidentie en gemiddelde fractionatie duur op elke electrode tonen. Vergelijking van patiënten met acute AF en chronisch AF toonde een hogere incidentie gefractioneerde fibrillatie potentialen tijdens chronisch AF. Tevens was de fractionatie duur van deze potentialen langer. De fractionatie maps demonstreerde dat de gefractioneerde fibrillatie potentialen met een langere fractionatie duur ook op een groter aantal electrodes geregistreerd worden tijdens chronisch AF. High density fractionatie mapping kan daarom als een nieuw diagnostisch middel gebruikt gaan worden om verschillende types AF van elkaar te onderscheiden.

Om de behandeling van AF te individualiseren, moet allereerst het AF mechanisme in de individuele patiënt bekend zijn. Multi-site high density mapping is daarom nodig om focale bronnen of gebieden met geleidingsblok te localiseren. Wij hebben daarom een unieke epicardiale multi-site high density mapping approach ontwikkeld waarbij de *gehele atria* gemapt worden met een hand gemaakte fingertip electrode in patiënten met chronisch AF. In **hoofdstuk 7 en 8** worden de resultaten van epicardiale mapping studies met deze 1 cm² template (60 unipolaire electrodes, inter-electrode afstand 1.5 mm) beschreven. Fibrillatie maps van Bachmann's Bundel werden gebruikt om karakteristieken van fibrillatiegolven in patiënten met chronisch AF te analyseren (**hoofdstuk 7**). Deze maps toonden een inter-individuele variatie in activatie patroon. Daardoor was er ook een inter-individuele variatie in de mate van geleidingsblok, epicardial breakthrough en fractionatie van fibrillatie potentialen. In sommige patiënten waren er richtings-afhankelijke verschillen in fractionatie en geleidingsblok. De resultaten van deze studie wijzen erop dat

de rol van Bachmann's bundel tijdens AF van patiënt tot patiënt varieert en daarom kan verwacht worden dat de effecten van diverse therapieën waaronder ablatie of preventief pacing ook per patiënt zullen verschillen.

In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van mapping van de gehele atria in 8 patiënten met chronisch AF beschreven. Tijdens de mapping procedure wordt de electrode over het epicard verplaatst en op elke plaats wordt 10 seconden AF geregistreerd. Het doel van deze studie was een nieuwe multi-site high density mapping approach te evalueren waarbij intra-atriale verschillen in fractionatie karakteristieken, geleidingsstoornissen en geleidingsanisotropie geanalyseerd worden. De resultaten van deze studie waren een grote intra-atriale variatie in de incidentie van fractionatie, fractionatie duur, AF cyclus lengte, geleidingsblok en geleidings anisotropie. Deze parameters varieerden aanzienlijk over slechts kleine afstanden. Tevens waren er grote inter-individuele verschillen in de mate van fractionatie op de diverse mapping plaatsen. Deze bevindingen wijzen erop dat er ook een grote inter-individuele variatie moet zijn in de locatie van het aritmogene substraat dat AF onderhoudt. Derhalve is multi-site high density mapping essentieel voor nauwkeurige identificatie van het aritmogene substraat. Epicardiale multi-site high density fractionatie mapping zal daarom een belangrijk nieuwe tool worden om het aritmogene substraat dat AF onderhoudt te identificeren en vervolgens te ableren.

In **hoofdstuk 9** wordt het gebruik beschreven van een nieuwe endocardiale mapping technique die voor het eerst wordt toegepast in mensen. De studie populatie bestaat uit patiënten verwezen voor catheter ablatie van diverse tachyarritmieën. Dit nieuwe mapping systeem toont een real-time 3-dimensioneel positie van de mapping/ablatie catheters.

In **hoofdstuk 10 tot 13** worden 3-dimensioneel endocardiale mapping studies van late, post-operatieve atriale tachyarritmieën (AT) in patiënten met chirurgische gecorrigeerde of gepallieerde congenitale hartafwijkingen verricht met als doel ablatie van deze complexe arritmieën te verbeteren.

In **hoofdstuk 10** wordt een 3-dimensioneel electro-anatomisch mapping systeem (CARTO™) gebruikt om bipolaire voltage maps tijdens post-operatieve AT (patiënten groep) en tijdens atrio-ventriculaire tachycardieën (controle groep) te construeren.

Van elk bipolair electrogram werd de piek-tot-piek amplitude gemeten en de resultaten werden vergeleken tussen de patiënten en controle groep. Gezien het feit dat het laagste voltage in de controle groep 0.1 mV was, werd deze waarde gekozen als de bovengrens van lage voltage gebieden in patiënten met congenitale hartafwijkingen. Door deze 0.1 mV cut-off value te gebruiken werden lage voltage gebieden in deze patiënten gemarkeerd om cruciale geleidingspaden van reentry circuits in gebieden met littekenweefsel te identificeren. Deze cruciale geleidingspaden zijn het doelwit van ablatie therapie.

In **hoofdstuk 11** wordt geanalyseerd hoe de registratie techniek de uitkomst van catheter ablatie procedures bij patiënten met congenitale hartafwijkingen beïnvloed. Hiervoor werden 3-dimensionale unipolaire en bipolaire voltage and activatie maps geconstrueerd

tijdens atrio-ventriculaire nodale reentry tachycardieën, focale atriale tachycardieën, atrium flutters en litteken gerelateerde atriale reentry tachycardieën. Piek-tot-pek amplituden van unipolaire en bipolaire electrogrammen werden vergeleken tussen de verschillende groepen. De unipolaire voltages waren gelijk verdeeld in patiënten met atrium flutters en post-operatieve AT. Bipolaire voltages kleiner dan 0.1 mV werden alleen gevonden in patiënten met congenitale hartafwijkingen. Bipolaire voltage maps kunnen dus gebruikt worden om post-operatieve AT succesvol te ableren.

In **hoofdstuk 12** wordt het onderliggende mechanisme van post-operatieve AT in een grote groep patiënten met complexe congenitale hartafwijkingen beschreven. Het mechanisme werd bestudeerd door het analyseren van 3-dimensionale electro-anatomische activation/voltage maps. Er werden niet alleen macro-reentry mechanismen die een atrium flutter of een litteken-gerelateerde macro-reentry tachycardie veroorzaken gevonden, maar ook focale mechanismen. De oorsprong van deze focale AT wordt gekenmerkt door geleidingstoornissen. Ablatie van dit gebied met geleidingstoornissen resulteert in eliminatie van de focale AT.

In de volgende studie (**hoofdstuk 13**) wordt de mate van fractionatie van bipolaire atriale electrogrammen van patiënten met focale AT gemeten. Tevens worden karakteristieken van atriale electrogrammen geanalyseerd in relatie tot de afstand tot het punt van vroegste activatie tijdens de focale AT, daarbij gebruik makend van 3-dimensionale bipolaire electro-anatomische activatie maps. Onze studie populatie bestaat uit patiënten met congenitale hartafwijkingen en patiënten zonder hartafwijkingen. Het gebied rondom de plaats van vroegste activatie wordt gekenmerkt door een hogere incidentie van bipolaire gefractioneerde potentialen, een verlengde fractionatie duur en een lagere piek-tot-pek-amplitude. Fractionatie en voltage mapping kan dus gebruikt worden om, naast activatie mapping, de oorsprong van focale AT te identificeren. De resultaten van deze studie ondersteunen de hypothese dat een bepaalde mate van cellulaire ontkoppeling essentieel is voor de ontwikkeling van een focale AT en daarmee bijdraagt aan inzicht in de etiologie van focale AT.

In **hoofdstuk 14**, presenteren wij een case-report betreffende een ablatie procedure van een focale AT in een Fontan patiënt waarbij gebruik wordt gemaakt van fusie van een electro-anatomische activatie map en multi-slice computed tomografie. Deze techniek visualiseert de positie van de catheter in relatie tot het endocardium. Hierdoor kunnen mogelijke gebieden met littekenweefsel beter gemarkeerd worden waardoor ablaties van complexe post-operatieve AT vergemakkelijkt worden.

Conclusies

- Vergeleken met geïnduceerd AF in jonge patiënten met normale atria, wordt chronisch AF in oudere patiënten met hartklepafwijkingen gekarakteriseerd door:
 - een hogere incidentie epicardial breakthroughs
 - een grotere beat-to-beat variatie in fibrillatie intervallen
 - geleidingsvertraging
 - een grotere inhomogeniteit in geleiding
 - toegenomen geleidings anisotropie
 - een hogere incidentie geleidingsblok
 - een hogere incidentie gefractioneerde potentialen en een verlengde fractionatie duur
- Irregulariteit in fibrillatie intervallen wordt vooral veroorzaakt door epicardiale breakthroughs. Geleidingsblokkade komt vaker voor in patiënten met een hogere incidentie epicardial breakthroughs. Dit ondersteunt de hypothese dat de dunne subepicardiale laag beschadigd is in patiënten met chronisch AF.
- Chronisch AF is geassocieerd met transmurale geleiding van fibrillatie golven. Indien er sprake is van transmurale propagatie van fibrillatie golven kunnen de atria meer golven bevatten waardoor het AF gestabiliseerd wordt.
- Fractionatie and fractionatie delay maps visualiseren regionale verschillen in fractionatie and fractionatie duur. Fractionatie fingerprints en fractionatie (delay) maps zijn dus bruikbare tools om het electro-pathologische substraat van AF te identificeren en selectieve ablatie therapieën te begeleiden.
- In mensen met chronisch AF is een inter-individuele variatie in activatie patronen op Bachmann's bundel. Dit wordt weerspiegeld in de inter-individuele variatie in heterogeniteit in geleiding en fractionatie van fibrillatie potentialen.
- Epicardiaal high density mapping toont dat er een intra-atriale en inter-individuele variatie in electrofysiologische karakteristieken is, waaronder activatie patronen, fractionatie en heterogeniteit in geleiding.
- Het aritmogene substraat dat AF onderhoudt varieert tussen patiënten. Dit impliceert dat de behandeling van AF geïndividualiseerd dient te worden.
- Het gebruik van 3-dimensionale electro-anatomische mapping systemen faciliteert mapping en ablatie van AT.
- Het aritmogene substraat van late post-operatieve AT in patiënten met congenitale hartafwijkingen wordt vaak begrensd door littekenweefsel.
- Door gebruik te maken van een bipolaire voltage cut-off value van 0.1 mV kunnen laag voltage gebieden nauwkeurig gemarkeerd worden om cruciale geleidings paden in reentry circuits van een post-operatieve AT – die het doelwit van ablatie therapie zijn – te identificeren.

- Late post-operatieve AT in patiënten met een congenitale hartafwijking worden niet alleen veroorzaakt door een macro-reentry mechanisme maar ook door een focaal mechanisme.
- Fractionatie and voltage mapping kan – naast activatie mapping – gebruikt worden om de oorsprong van focale AT te identificeren.
- Mapping is de gouden standaard voor het diagnostiseren en behandelen van AT.

