



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Substrate identification and treatment of right ventricular tachycardia: scar patterns and novel mapping tools

Venlet, J.

### Citation

Venlet, J. (2023, September 7). *Substrate identification and treatment of right ventricular tachycardia: scar patterns and novel mapping tools*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3638795>

Version: 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/1887/3638795>

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

**CHAPTER 8**



**Samenvatting, conclusies en  
toekomstperspectieven**

**List of publications**

**Dankwoord**

**Curriculum vitae**

## Samenvatting en toekomstperspectieven

In de introductie (hoofdstuk 1) wordt gesteld dat het doel van dit proefschrift is om een beter begrip en inzicht te krijgen in het ventrikel tachycardie (VT) substraat in patiënten met RV VT. Beter begrip en inzicht van kamerritmestoornissen kan leiden tot verbeterde risicofratificatie en behandeling van deze ritmestoornissen.

Inspanningsgerelateerde non-sustained VT zijn meestal goedaardig, echter syncope en plotse dood kunnen optreden. In een eerdere cohortstudie bij extreme duuratleten met VT, bleek dat bij slechts 13% van de atleten sprake was van een ARVC-geassocieerd pathogene mutatie. Deze patiënten kunnen een tot heden onbekende mutatie hebben of een litteken in de RV door langdurige duurtraining, wat belangrijke prognostische consequenties heeft. **Hoofdstuk 2** beschrijft een nieuw klinische identiteit van VT uit een geïsoleerd litteken van de epicardiale RV uitstroombaan (RVOT) in duursporters, door ons benoemd als 'exercise induced arrhythmogenic remodelling (EIAR)'. Dit beperkte RVOT-litteken was anders dan het klassiek littekenpatroon zoals dat gezien wordt bij aritmogene rechter ventrikel cardiomyopathie (ARVC) en cardiale sarcoïdose, waarbij een dominant littekenpatroon van de RV instroombaan met uitbreiding naar de RVOT en RV apex wordt gezien. Deze EIAR patiënten bleken allemaal extreme duursporters met een gemiddelde trainingstijd van 15 uur per week. Patiënten presenteerden zich met syncope of palpitations door snelle VT. Bij genetisch onderzoek werd geen pathogene mutaties gevonden in ARVC- of andere cardiomyopathie-gerelateerde genen. Alle atleten hadden geen zekere ARVC criteria bij ECG en beeldvorming, met echo en cardiovasculaire magnetische resonantie imaging (CMR), en konden alleen worden geïdentificeerd door electro-anatomische mapping (EAM). Behandeling met beperkte radiofrequente ablatie in RVOT was bij 10/11 succesvol en er waren geen patiënten met een VT recidief gedurende lange termijn follow-up. Het geïsoleerde litteken patroon met beperking tot de epicardiale RVOT en het ontbreken van pathogene mutaties suggereert dat EIAR een aparte klinische identiteit is en niet wordt veroorzaakt door ARVC of cardiale sarcoïdose. Tijdelijke RV disfunctie en verhoogde troponine in atleten zijn in eerdere studies beschreven na duursportwedstrijden en deze effecten waren meer uitgesproken na de langste wedstrijden. Herhaalde lange duurtraining zonder voldoende herstel kan mogelijk leiden tot pathologisch hermodellering en een aritmogeen litteken. Hoewel het onderliggende mechanisme onduidelijk blijft, is de epicardiale RVOT mogelijk gevoelig voor inspanning geïnduceerde wandspanning en daarmee de achilleshiel van duuratleten. Toekomstige studies moeten zich focussen op welke atleten gevaar lopen om dit zeldzame ziektebeeld te ontwikkelen en of er tot heden onbekend onderliggend genetisch risico bestaat. Om het ziektemechanisme te begrijpen is het belangrijk om te weten of er asymptomatische duuratleten zonder VT zijn met een litteken in de RVOT zonder geleidingsvertraging. In een eerdere

studie in 5011 asymptomatische duursporters kwamen inspanningsgerelateerde PVC en non-sustained VT voor in 7% van de atleten. Het substraat was in 68% in de RVOT gelokaliseerd. De overlappende locatie is opvallend en suggereert dat EIAR mogelijk de meest ernstige manifestatie is binnen een spectrum van RVOT kamerritmestoornissen bij intensieve duursporters.

Identificatie van het aritmogene substraat in de RV tijdens EAM is uitdagend vanwege de epicardiale locatie en de dikke epicardiale vetlaag. Deze vetlaag is het dikst richting de RV groeve, een voorkeurslocatie van het substraat in ARVC. Epicardiale vet verlaagt de amplitude van voltages en kan daarmee leiden tot overschatting van het epicardiaal litteken. De aanwezigheid van epicardiaal litteken kan worden gedetecteerd met lage endocardiale unipolaire voltages. **Hoofdstuk 3** is de eerste studie die middels CT verkregen epicardiale vetdikte gebruikt om een optimale endocardiale unipolaire afkapwaarde te vinden voor detectie van een epicardiaal litteken. Hiervoor werden 33 patiënten met gecombineerde endocardiale en epicardiale mapping en CT integratie geïncludeerd. De optimale endocardiale unipolaire afkapwaarde voor detectie van epicardiaal litteken was 3.9 mV (sensitiviteit 60%, specificiteit 79%) in gebieden met <1 mm epicardiaal vet. Abnormale electrogrammen (gefragmenteerde electrogrammen of late potentialen) waren voornamelijk gelokaliseerd in transmurale litteken gebieden. De optimale afkapwaarde voor identificatie van deze, klinisch meer relevante, abnormale epicardiale electrogrammen was 3.7 mV (sensitiviteit 100%, specificiteit 67%). Het gecombineerde gebruik van zowel endocardiale bipolaire en unipolaire voltages resulteerde in detectie van alle afwijkende electrogrammen in gebieden met <1 mm vetdikte. De gevonden endocardiale afkapwaarde van 3.9 mV had een hogere specificiteit (79%) vergeleken met eerdere gevonden afkapwaarden (afkapwaarde 4.4 mV, specificiteit 75%; en 5.5 mV, specificiteit 56%). Deze twee eerdere studies over endocardiale unipolaire afkapwaarden hadden niet de beschikking over epicardiale vetdikte met mogelijk overschatting van de littekengrootte tot gevolg. Dit resulteerde in hoger gevonden afkapwaarden. De nieuwe lagere afkapwaarde kan onnodige epicardiale puncties, met de daarmee gepaard gaande risico's als bloeding en epicardiale verklevingen, voorkomen. Toekomstige studies zijn nodig om te kijken of de huidige afkapwaarde ARVC in een vroeg stadium kan diagnosticeren met name in patiënten die worden verwezen voor catheter ablatie van idiopathische PVC en nsVT uit de RVOT. Hogere endocardiale unipolaire voltages werden geobserveerd in punten met een dikkere vetlaag vergeleken met punten <1 mm vetdikte. De huidig gerapporteerde afkapwaarden hadden een lagere betrouwbaarheid in punten >1 mm vetdikte, waarschijnlijk gerelateerd aan dikkere epicardiale vetlaag en RV wanddikte richting de basale RV. Verder onderzoek is nodig of er verschillende afkapwaarden per regio noodzakelijk zijn.

**Hoofdstuk 4** beschrijft een nieuwe methode om VT substraat te identificeren middels weefselheterogeniteit op CT. CT heterogeniteit is een meetwaarde van de complexiteit van weefsel transitie van epicardiaal vet naar myocardium en wordt uitgedrukt in Hounsfield units per millimeter (HU/mm). De hypothese was dat een homogeen gebied met (fibreus)vettige infiltratie (waarschijnlijk niet gerelateerd aan VT) resulteert in lage heterogeniteit, terwijl heterogene gebieden met (fibreus) vettige infiltratie met tussengelegen myocarbundels (waarschijnlijk gerelateerd aan VT) resulteert in hoge CT heterogeniteit. Late potentialen (LP, laat geactiveerde gebieden) gedetecteerd met EAM werd gebruikt als surrogaat voor mogelijk VT gerelateerde punten. In patiënten met ARVC was de CT heterogeniteit hoger in LP punten vergeleken met lage voltage punten zonder geleidingsvertraging en punten met normale voltages. Met optimale CT heterogeniteit afkapwaarde (25 HU/mm), kon er accuraat onderscheid gemaakt worden tussen late potentialen en alle andere mapping punten. Eén eerdere mapping studie heeft abnormale electrogrammen vergeleken met intramyocardiaal vet percentage op CT in 16 ARVC patiënten. In de huidige studie, CT heterogeniteit had een hogere diagnostische accuraatheid voor het detecteren van LP vergeleken met intramyocardiaal vet percentage. Dit steunt de hypothese dat weefsel heterogeniteit op CT een meer betrouwbare maat is van het aritmogene substraat in ARVC dan het percentage intramyocardiaal vet. CT heterogeniteit kan in de toekomst een belangrijke rol spelen in substraat identificatie in ARVC patiënten tijdens VT-ablatie. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of CT heterogeniteit gebruikt kan worden voor non-invasieve risico stratificatie voor ventriculaire ritmestoornissen in ARVC patiënten.

De gemiddelde CT heterogeniteit van hele RV vrije wand was hoger in ARVC patiënten vergeleken met gezonde controles. De beste afkapwaarde voor onderscheid tussen ARVC en gezonde controles was 15 HU/mm (sensitiviteit 100%, specificiteit 82%). De beste afkapwaarde voor onderscheid tussen ARVC en EIAR was 21 HU/mm (sensitiviteit 65%, specificiteit 89%). CT heterogeniteit had een hogere sensitiviteit vergeleken met intramyocardiaal vet percentage. Dit suggereert dat weefsel heterogeniteit een meer specifieke eigenschap is van pathologische infiltratie bij ARVC. CT scans zijn geen onderdeel van de ARVC Task Force criteria, maar hadden een hogere diagnostische waarde dan echo en CMR in de huidige studie. Dit suggereert dat CT heterogeniteit mogelijk een belangrijke waarde kan hebben voor het diagnosticeren van ARVC. Verder onderzoek is nodig om te bepalen of CT heterogeniteit gebruikt kan worden voor het diagnosticeren van ARVC in een vroeg stadium en of het kan worden toegevoegd aan de ARVC Task Force criteria voor het stellen van de diagnose ARVC.

Een intramuraal litteken voorkomt directe endocardiale naar epicardiale activatie. In dit geïsoleerde subepicardium kan zo re-entry circuit ontstaan. **Hoofdstuk 5** had tot doel om te onderzoeken of transmurale activatie tijd (TAI) in sinusritme gebruikt kan worden

als tool om VT gerelateerde punten in patiënten met ARVC en EIAR te identificeren. TAI was gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste endocardiale scherpe piek tot het eerste epicardiale scherpe piek signaal. Maximale activatie tijd (MAI) was de tijd vanaf de eerste endocardiale scherpe piek tot de laatste epicardiale scherpe piek. Negentien patiënten (63% ARVC en 37% EIAR) met simultane endocardiale en epicardiale mapping werden hiervoor geïnccludeerd. De mediane TAI was langer in VT gerelateerde punten in vergelijking met overige lage voltage punten, met als optimale afkapwaarde 17 ms (sensitiviteit 75%, specificiteit 84%). De mediane MAI was significant langer in VT gerelateerde punten vergeleken met alle overige lage voltage punten, met als optimale afkapwaarde 45 ms (sensitiviteit 77%, specificiteit 80%). Een verlengde TAI en MAI kunnen VT gerelateerde gebieden identificeren en hadden een hogere accuraatheid in vergelijking met gebruikelijke parameters als bipolair en unipolair voltage en epicardiaal electrogram duur (AUC 0.51-0.73). De epicardiale electrogram duur was normaal in de meerderheid van de VT gerelateerde punten. Deze bevindingen suggereren dat gebieden zonder evidente subepicardiale geleidingsvertraging tijdens sinusritme nog steeds essentieel kunnen zijn voor een VT circuit dat afhankelijk is van intramuraal geleidingsvertraging. Deze bevindingen ondersteunen het concept dat VT kan ontstaan in een epicardiaal substraat mits dit beschermd is tegen snelle en directe activatie vanaf het endocardium. Automatische electrogram annotatie wordt steeds vaker gebruikt in 3D mapping met hoge punt dichtheid. De transmurale activatietijden zouden daarmee direct gevisualiseerd kunnen worden, wat kan helpen bij substraatidentificatie. Toekomstige prospectieve studies zijn nodig om TAI en MAI te valideren.

**Hoofdstuk 6** is een multicenter studie die behandeling met anti-aritmica (AAD) vergelijkt met VT-ablatie in patiënten met ARVC ter preventie van VT. In deze retrospectieve studie werden 110 patiënten met ARVC en >3 VT geïnccludeerd. Hiervan werden 77 patiënten (70%) initieel behandeld met AAD en 32 patiënten ondergingen een VT-ablatie. VT-vrije overleving was na 3 jaar follow-up was vergelijkbaar in beide groepen (VT-ablatie 35% en AAD groep 28%). Van de 77 patiënten initieel behandeld met medicatie onderging alsnog 43 (56%) patiënten een VT-ablatie na AAD falen. In de VT-ablatie groep onderging 53% van de patiënten een gecombineerde endocardiale/epicardiale benadering en dit was geassocieerd met lagere VT recidief (gecombineerde endocardiale/epicardiale benadering 71% versus endocardiaal alleen 47% VT vrije overleving na 3 jaar,  $P=0.05$ ). Er was geen verschil in mortaliteit of harttransplantaties tussen beide groepen. Deze resultaten waren in lijn met eerdere ARVC studies en toonde ook frequente VT recidieven en een gunstig effect van gecombineerde endocardiale-epicardiale benadering. Toekomstige gerandomiseerde studies zijn nodig om optimale timing en behandelstrategie (AAD en endocardiale/ epicardiale VT-ablatie) voor VT in patiënten met ARVC.

## **Conclusies**

De artikelen uit dit proefschrift proberen een beter inzicht te geven in het mechanisme en de behandeling van VT uit de RV. Een geïsoleerd epicardiaal RVOT litteken wordt beschreven in duur atleten met VT. Nieuwe parameters zoals endocardiale unipolair voltage, transmurale activatietijd en CT heterogeniteit kunnen gebruikt worden om aritmogene substraat te identificeren. De implementatie van deze technieken in de huidige praktijk kunnen waarschijnlijk helpen bij het identificeren en het behandelen van het substraat voor VT bij RV cardiomyopathieën.