

# A bal pitvari méret, funkció és a bal kamrai diasztolés funkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben, valamint változásuk sikeres és sikertelen cryoballonos abláció után

Doktori értekezés

**Dr. Erdei Tamás**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Lengyel Mária c. egyetemi tanár, az MTA doktora †  
Dr. Temesvári András főorvos, PhD

Hivatalos bírálók: Dr. Zsáry András egyetemi adjunktus, PhD  
Dr. Andrassy Péter osztályvezető főorvos, PhD

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Keltai Mátyás egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Jánoskuti Livia egyetemi docens, PhD  
Dr. Zámolyi Károly osztályvezető főorvos,  
az orvostudomány kandidátusa

Budapest  
2014

# TARTALOM

<b>1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE</b> .....	<b>4</b>
<b>2. BEVEZETÉS</b> .....	<b>8</b>
2.1 Pitvarfibrilláció .....	8
2.2. Bal pitvari méret és funkció pitvarfibrilláló betegekbén.....	23
2.3 A katéterablációs kezelés hatása a bal pitvari méretre és funkcióra .....	29
2.4 Bal kamrai diasztolés funkció pitvarfibrilláló betegekbén.....	31
2.5 Katéterablációs kezelés hatása a bal kamrai diasztolés funkcióra.....	35
<b>3. CÉLKITŰZÉSEK</b> .....	<b>36</b>
3.1. Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekbén a bal pitvari méret, a bal pitvari és a bal pitvari fülcse funkció, valamint a bal kamrai diasztolés funkció részletes meghatározása echokardiográfiával.....	36
3.2. A cryoballonos katéterabláció hatásának vizsgálata a bal pitvari méretre, funkcióra, és a bal kamrai diasztolés funkcióra paroxizmális pitvarfibrilláló betegekbén, az ablációt követő első évben.....	36
<b>4. MÓDSZEREK</b> .....	<b>38</b>
4.1. Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekbén a bal pitvari méret, a bal pitvari és a bal pitvari fülcse funkció, valamint a bal kamrai diasztolés funkció részletes meghatározása echokardiográfiával.....	38
4.1.1 <i>Betegek</i> .....	38
4.1.2 <i>Transthoracalis echokardiográfia</i> .....	38
4.1.3 <i>Transoesophagealis echokardiográfia</i> .....	43
4.1.4 <i>Statisztika</i> .....	44
4.2. A cryoballonos katéterabláció hatásának vizsgálata a bal pitvari méretre, funkcióra, és a bal kamrai diasztolés funkcióra paroxizmális pitvarfibrilláló betegekbén, az ablációt követő első évben.....	45
4.2.1 <i>Betegek</i> .....	45
4.2.2 <i>Cryoballonos abláció</i> .....	45
4.2.3 <i>Vizsgálati protokoll, utánkövetés</i> .....	47
4.2.4 <i>Siker definíciója</i> .....	48
4.2.5 <i>Statisztika</i> .....	48
<b>5. EREDMÉNYEK</b> .....	<b>49</b>
5.1. Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekbén a bal pitvari méret, a bal pitvari és a bal pitvari fülcse funkció, valamint a bal kamrai diasztolés funkció részletes meghatározása echokardiográfiával.....	49

5.2. A cryoballonos katéterabláció hatásának vizsgálata a bal pitvari méretre, funkcióra, és a bal kamrai diasztolés funkcióra paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben, az ablációt követő első évben.....	58
<b>6. MEGBESZÉLÉS.....</b>	<b>70</b>
6.1. Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a bal pitvari méret, a bal pitvari és a bal pitvari fülcse funkció, valamint a bal kamrai diasztolés funkció részletes meghatározása echokardiográfiával.....	70
6.1.1 <i>Bal pitvari strukturális remodelling paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben.....</i>	70
6.1.2 <i>Bal pitvari funkcionális remodelling paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben.....</i>	72
6.1.3 <i>Bal pitvari fülcse funkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben .....</i>	74
6.1.4 <i>A bal pitvari funkció és a fülcse funkció összefüggései paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben.....</i>	76
6.1.5 <i>A bal kamrai diasztolés diszfunkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben .....</i>	79
6.1.6 <i>A vizsgálat korlátai.....</i>	81
6.2. A cryoballonos katéterabláció hatásának vizsgálata a bal pitvari méretre, funkcióra, és a bal kamrai diasztolés funkcióra paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben, az ablációt követő első évben.....	83
6.2.1 <i>Klinikai és echokardiográfiás különbségek a rekurrens és az aritmia-mentes csoportban abláció előtt.....</i>	83
6.2.2 <i>Strukturális remodelling paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben cryoballonos abláció után.....</i>	84
6.2.3 <i>Funkcionális remodelling paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben cryoballonos abláció után.....</i>	86
6.2.4 <i>A bal kamrai diasztolés funkció változása paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben cryoballonos abláció után .....</i>	88
6.2.5 <i>A vizsgálat korlátai.....</i>	89
<b>7. KÖVETKEZTETÉSEK .....</b>	<b>91</b>
<b>8. ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>92</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>93</b>
<b>10. IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>94</b>
<b>11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....</b>	<b>121</b>
<b>12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....</b>	<b>125</b>

## 1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

$\tau$ :	invazív úton mért bal kamrai relaxációs időkonstans
$\Delta L$ :	deformáció, megnyúlás
$\varepsilon$ :	strain
2D:	kétdimenziós
2DSTE:	kétdimenziós speckle tracking echokardiográfia
3D:	háromdimenziós
A:	a mitrális beáramlási pulzatis Doppler görbe késődiasztolés sebessége
$A_1$ :	bal pitvari area (terület) a csúcsi 4 üregi metszeten
$A_2$ :	bal pitvari area (terület) a csúcsi 2 üregi metszeten
$A_{a_{lat}}$ :	szöveti Doppler echokardiográfiával a laterális mitrális annuluson mért késődiasztolés sebesség
$A_{a_{sept}}$ :	szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális mitrális annuluson mért késődiasztolés sebesség
ACE-gátló:	angiotenzin-konvertáló enzim gátló
AF-CHF:	Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure
AFFIRM:	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
Ar:	reverz pitvari hullám a tüdővéna pulzatis Doppler görbén
ARB:	angiotenzin-receptor blokkoló
ASA:	acetilszalicilsav
ASE:	American Society of Echocardiography
BK:	bal kamra
BMI:	body mass index (testtömegindex)
BNP:	brain natriuretic peptide (agyi natriuretikus peptid)
BP SI átm.:	bal pitvari supero-inferior átmérő a csúcsi 4-üregi felvételen
BP:	bal pitvar
BPÖÜF:	bal pitvari összűrítési frakció= $(BPV_{max}-BPV_{min})/BPV_{max}$
BPTF:	bal pitvari telődési frakció= $VTI_A/VTI_{E+A}$
BPV:	bal pitvari volumen
BPVI:	bal pitvari volumen index
$BPV_{max}$ :	maximális BP-i volumen

BPV <sub>min</sub> :	minimális BP-i volumen
BPV <sub>preA</sub> :	pitvari kontrakciót megelőző BP-i volumen
CABANA:	Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation
CABG:	coronary artery bypass graft
CFAE:	komplex frakcionált pitvari elektrogram
CT:	computed tomography (komputer tomográfia)
D:	tüdővéna pulztilis Doppler görbe diasztolés sebessége
Dd:	bal kamrai végdiasztolés átmérő
DD:	diasztolés diszfunkció
DT:	a mitrális beáramlási pulztilis Doppler görbe koradiasztolés sebességének decelerációs ideje
E:	a mitrális beáramlási pulztilis Doppler görbe koradiasztolés sebessége
Ea <sub>átl</sub> :	szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális és laterális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebességek átlaga
EAE:	European Association of Echocardiography
Ea <sub>lat</sub> :	szöveti Doppler echokardiográfiával a laterális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebesség
Ea <sub>szept</sub> :	szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebesség
EF:	ejekciós frakció
EKG:	elektrokardiogram
FAC:	fractional area change (frakcionális területváltozás)
FVC:	fractional volume change (frakcionális volumenváltozás)
HOT CAFE:	How to Treat Chronic Atrial Fibrillation
ICE:	intracardialis echokardiográfia
IVS:	interventriculáris szeptum
L:	bal pitvari hosszátmérő
L <sub>0</sub> :	eredeti hossz
LVMI:	left ventricular mass index (bal kamrai tömegindex)
LVOT:	left ventricular outflow tract (bal kamrai kiáramlási pálya)

MANTRA	Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal –PAF: Atrial Fibrillation
MRI:	magnetic resonance imaging (mágneses rezonancia alapú képalkotás)
NT-proBNP:	N-terminal brain natriuretic peptide (N-terminális agyi natriuretikus peptid)
PAF:	paroxysmal atrial fibrillation (paroxizmális pitvarfibrilláció)
PCI:	percutaneous coronaria intervention (perkután koronária intervenció)
PF:	pitvarfibrilláció
PIAF:	Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation
PLAAEFV:	peak left atrial appendage emptying flow velocity (ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebesség)
PV:	pulmonális véna
PVI:	pulmonális véna izoláció
PVSF:	systolic fraction of pulmonary venous flow (tüdővéna görbe szisztolés frakció)= $VTI_S/VTI_{S+D}$
PW:	posterior wall (hátsó fal)
RACE:	RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation
RF:	rádiofrekvenciás
RFCA:	radiofrequency catheter ablation (rádiofrekvenciás katéterabláció)
S:	tüdővéna pulzatis Doppler görbe szisztolés sebessége
Sa <sub>lat</sub> :	szöveti Doppler echokardiográfiával a laterális mitrális annuluson mért szisztolés sebesség
Sa <sub>szept</sub> :	szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális mitrális annuluson mért szisztolés sebesség
SD:	standard deviáció
SEC:	spontán echo kontraszt
SI:	supero-inferior
SR:	strain rate
STAF:	Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation
STOP-AF:	Sustained Treatment Of Paroxysmal Atrial Fibrillation
TDI:	tissue Doppler imaging (szöveti Doppler echokardiográfia)
TIA:	transziens ischaemiás attack

TOE:	transoesophagealis echokardiográfia
TTE:	transthoracalis echokardiográfia
Vp:	flow propagation velocity (a bal kamrai beáramlás áramlás-propagációs sebessége)
VTI:	velocity-time integral (idő-sebesség integrál)
WACA:	wide area circumferential ablation (széles terület cirkumferenciális abláció)

## 2. BEVEZETÉS

### 2.1 Pitvarfibrilláció

#### *Definíció, típusok, tünetek*

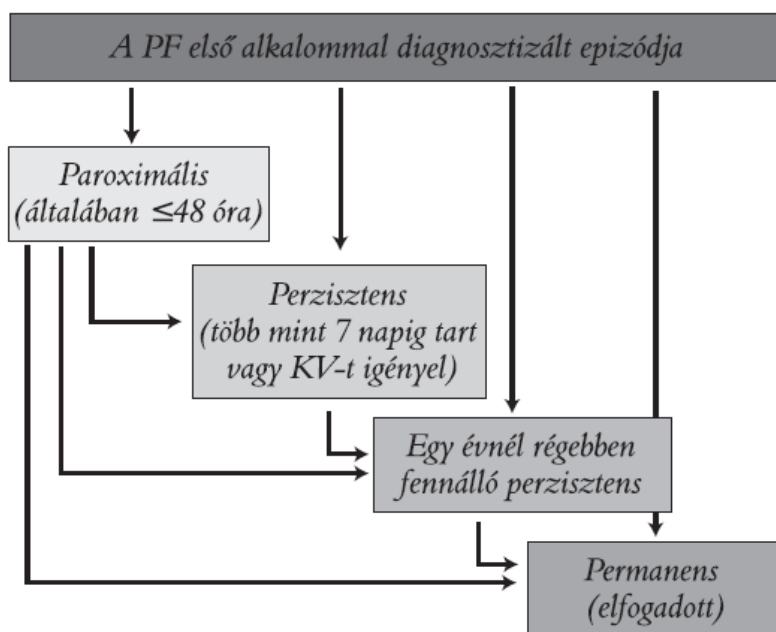
A pitvarfibrilláció (PF) egy olyan szupraventrikuláris ritmuszavar, amelyet kaotikus pitvari aktivitás jellemez. A pitvarfibrilláció diagnózisához olyan EKG (elektrokardiogram) felvételre van szükség, ami megfelel az alábbi 3 feltételnek: 1) teljesen szabálytalan RR intervallumok (teljes atrioventrikuláris-blokk hiányában), 2) a felszíni EKG-n nem kivehető P hullámok, 3) a pitvari ciklus hossza (ha látható), vagyis a két pitvari aktiváció között intervallum általában változó, és nem éri el a 200 ms-ot ( $>300/\text{min}$ ). Minden olyan aritmiát pitvarfibrillációnak kell tekinteni, amely a pitvarfibrillációra jellemző EKG-jeleket mutatja, és elég hosszan tart ahhoz, hogy 12 elvezetéses EKG-val rögzíthető legyen, vagy legalább 30 másodpercig jelen van egy ritmuscsíkon (Camm et al. 2010).

Azt a beteget, akinél első alkalommal fordul elő pitvarfibrilláció, újkeletű pitvarfibrillációban szenvedő betegnek kell tekinteni, függetlenül az aritmia időtartamától, illetve a pitvarfibrilláció tüneteinek meglététől és súlyosságától. Paroxizmálisnak nevezzük a pitvarfibrillációt, ha spontán, egy héten belül (általában  $\leq 48$  óra) megszűnik. Perzisztens PF-ről beszélünk, ha egy PF-epizód több mint 7 napig tart, vagy csak gyógyszeres, illetve elektromos kardioverzióval állítható meg. „Régóta fennálló” (longstanding) perzisztens a PF, amely legalább egy éve folyamatosan fennáll. Permanensnek akkor nevezzük a PF-t, ha az aritmia meglétét a beteg és az orvos egyaránt elfogadja, nem tervezik a szinuszritmus visszaállítását (1. ábra).

A pitvarfibrilláció gyakran okoz panaszokat: palpitáció, terhelési intolerancia, szívelégtelenség, angina, nagy vérköri (leggyakrabban agyi) embólia, de lehet néma (tünetmentes) is. Ebben az esetben sokáig diagnosztizálatlanul maradhat, felfedezésére véletlenül vagy szövődményeket követően, egy EKG vizsgálatnak köszönhetően kerül sor. Néma PF gyakran fordul elő szimptomatikus betegeknél is, függetlenül attól, hogy a betegség kezdetben paroxizmális vagy perzisztens volt. Ezt figyelembe kell venni a pitvarfibrillációval kapcsolatos szövődmények megelőzésére irányuló terápiák



folytatása vagy megszakítása szempontjából (Camm et al. 2010). A páciensről függően a pitvarfibrilláció tünetei jelentősen változhatnak hónapok vagy akár évek távlatában (Kirchhof et al. 2007).



**1. ábra.** A pitvarfibrilláció típusai (Irányelvek a pitvarfibrilláció kezeléséhez, Camm et al. 2010 – magyar fordítás: Dr. Gellér László)

### ***Etiológia***

A pitvarfibrillációhoz társult leggyakoribb betegségek, kiváltó okok a következők: hipertónia, koszorúérbetegség, szívelégtelenség, cardiomyopathiák, pitvari sövényhiány, egyéb kongenitális szívbetegségek, billentyűbetegségek (főleg mitrális vitium), pajzsmirigy-diszfunkció, obezitás, krónikus obstruktív tüdőbetegség, alvási apnoé, krónikus vesebetegség, idősor (Camm et al. 2010). Megkülönböztetünk valvuláris és non-valvuláris PF-t attól függően, hogy a ritmuszavar társul-e billentyűbetegséggel (elsősorban mitrális billentyűbetegség, műbillentyű vagy billentyűplasztika) vagy sem (Fuster et al. 2006).

Az idiopátiás („lone”) pitvarfibrilláció fogalma olyan 60 évnél fiatalabb egyénekre vonatkozik, akiknél kimutatható ok és társult betegség - beleértve a hipertóniát is- nem igazolható (Kopecky et al. 1987). Populációs studykban a lone PF

előfordulási gyakorisága kevesebb volt, mint az összes PF 12%-a (Furberg et al. 1994), azonban esetsorozat-tanulmányokban néha a 30%-ot is meghaladta; 30 és 45% között volt paroxizmális, 20 és 25% között volt perzisztens PF esetén (Levy et al. 1999).

### ***Epidemiológia, kórlefolyás***

A pitvarfibrilláció a leggyakoribb tartós ritmuszavar, prevalenciája 1-2 % körül van az általános populációban, a népesség idősödése miatt a betegség prevalenciája várhatóan megkétszereződik az elkövetkező 50 évben (Go et al. 2001, Stewart et al. 2001). Idős korban előfordulása lényegesen gyakoribb, 80 év felett akár 8% is lehet (Furberg et al. 1994). A pitvarfibrilláló betegek körülbelül 40%-ának paroxizmális pitvarfibrillációja van (Aboaf et al. 1996).

A PF az idő előrehaladtával súlyosbodik és sok betegnél a pitvarfibrilláció tartósabb formái alakulnak ki. A lone pitvarfibrillációban szenvedő betegek csupán kis részénél marad a PF több évtizedig paroxizmális (a PF-ben szenvedő betegek 2-3%-a) (Jahangir et al. 2007).

Pitvarfibrilláló betegeknél jelentősen emelkedett a stroke, egyéb thromboembóliás események és a szívelégtelenség kialakulásának kockázata, valamint az összhalálozás (Stewart et al. 2002). A pitvarfibrilláló betegek mortalitása kétszeres a szinuszritmusban lévőkhez képest (Krahn et al. 1995, Kannel et al. 1983). A ritmuszavar miatti hospitalizációk egyharmada pitvarfibrilláció miatt történik, jelentős költségeket von maga után (Friberg et al. 2003). A PF-ben szenvedők életminősége jelentősen csökken az egészséges kontrollokhoz, az általános populációhoz vagy a szinuszritmusban lévő koszorúér-betegségben szenvedőkhöz képest (Thrall et al. 2006).

### ***Hemodinamikai következmények***

Pitvarfibrillációban az összehangolt pitvari mechanikus funkció akut elvesztése 15-30%-kal csökkenti a perctérfogatot. Ez még kifejezettebben jelentkezik csökkent kamrai compliance-ű betegeknél, ahol a pitvari kontraktilitás jelentősen hozzájárul a kamrai preloadhoz. A magas kamrai frekvencia a diasztolés intervallum lerövidülése által csökkenti a kamrai telődést. A szabálytalan kamrai ritmus, az RR-intervallumok

ingadozása miatt a szívverések erőssége nagyon változó, ez gyakran pulzus deficithez vezet. A tartósan magas kamrafrekvencia kamrai tachycardiomyopathiát okozhat. A PF további következménye lehet a bal pitvari nyomás és volumen növekedése. A szívfrekvencia csökkentésével helyreállhat a kamrai funkció, és megelőzhető a pitvar további tágulása és károsodása (Clark et al. 1997, Camm et al. 2010).

### ***A pitvarfibrilláció lehetséges mechanizmusai, pitvari remodelling***

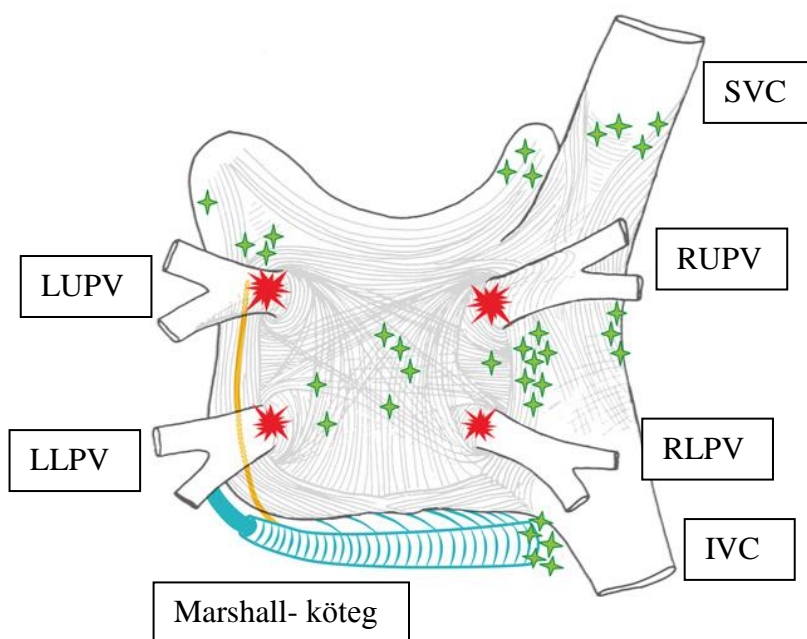
A pitvarfibrilláció által kiváltott strukturális remodelling során a bal pitvarban fokozódik a fibroblasztok proliferációja és miofibroblasztokká történő differenciációja, valamint a kötőszövet-képződés (fibrózis). Mindezek következtében az izomkötegek és a helyi ingerületvezetési heterogenitások között elektromos disszociáció jöhet létre, amely elősegíti a PF fennmaradását (Camm et al. 2010). Lone pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél fibrózisról és gyulladásos elváltozásokról számoltak be (Frustaci et al. 1997).

A PF kialakulását követő napokban elektromos remodelling történik, mely hozzájárul a PF stabilitásának fokozódásához. Ennek során a pitvari effektív refrakter periódus rövidül (Daoud et al. 1996), melynek hátterében meghúzódó legfontosabb celluláris mechanizmusok a befelé irányító L-típusú  $Ca^{2+}$ -áram down-regulációja és a befelé irányító  $K^{+}$ -áramok up-regulációja. A befelé irányító  $Ca^{2+}$ -áram downregulációja, a károsodott  $Ca^{2+}$ -felszabadulás, valamint a miofibrillum sejt-energetikai elváltozásai miatt a PF kialakulása után néhány napon belül pitvari kontraktilis diszfunkció jelenik meg. A szinuszritmus helyreállítását követően a pitvar néhány napon belül visszanyeri normális refrakteritását (Camm et al. 2010). (Camm et al. 2010).

A pitvarfibrilláció elektrofiziológiai mechanizmusa rendkívül komplex, a mai napig nem teljesen tisztázott. Létrejöttében szerepet játszanak autonóman működő, a ritmuszavart kiváltó fókuszok (triggerek) és a pitvari szövetben (aritmia-szubsztrát) kialakuló többszörös microentry hullámok.

Haissaguerre írta le először (Haissaguerre et al. 1994), és bizonyította későbbi vizsgálataiban is (Jais et al. 1997, Haissaguerre et al. 1998), hogy a pitvarfibrilláció kiváltásában gyakran vesznek részt fokális triggerek, és ezek eliminálása ablációval megszüntetheti a ritmuszavart. A leggyakoribb fokális triggerek a pulmonális vénák

(PV) szájadékában helyezkednek el, paroxizmális pitvarfibrilláció esetén sokszor ezek eliminálása önmagában elegendő a ritmuszavar megszüntetéséhez (Sanders et al. 2005). A pitvarfibrilláció kórlefolysa során, ahogy a PF egyre inkább perzisztenssé válik és a pitvari remodelling progrediál, úgy lesznek egyre dominánsabbak a PF kiváltásában olyan triggerek, amik nem a pulmonális vénákban helyezkednek el (ún. non-PV triggerek) (Jais et al. 2002). Azonban a katéteres ablációra kerülő paroxizmális PF betegek akár egyharmadában is részt vehetnek a PF kiváltásában non-PV triggerek (Haissaguerre et al. 1998, Shah et al. 2003). A legfontosabb non-PV triggerek az alábbi helyeken találhatóak: a bal pitvar hátsó fala, a vena obliqua atrií sinistri maradványa (Marshall-köteg), vena cava superior, crista terminalis, fossa ovalis, sinus coronarius szájadék környéke (2. ábra) (Shah et al. 2003, Lin et al. 2003).



**2. ábra.** A leggyakoribb PV (piros csillag) és non-PV (zöld kereszt) triggerek elhelyezkedése a bal és a jobb pitvar posterior nézetből ábrázolt sematikus rajzán (Calkins et al. 2012) Rövidítések: LUPV: bal felső pulmonális véna (PV); RUPV: jobb felső PV; LLPV: bal alsó PV; RLPV: jobb alsó PV; IVC: vena cava inferior; SVC: vena cava superior

A többszörös hullámok (wavelet) hipotézise szerint a PF a pitvar szövetében terjedő számos független hullám látszólag kaotikus, folyamatos terjedése miatt marad fenn. A fibrillációs hullámfrontok állandóan interakcióban vannak, ami a hullámok megtöréséhez és újabb hullámfrontok kialakulásához vezet, míg a hullámfrontok akadályozása, ütközése és fúziója általában csökkenti ezek számát. Amíg a hullámfrontok száma nem csökken egy kritikus szint alá, a többszörös hullámoknak köszönhetően az aritmia fennmarad (Camm et al. 2010).

A pitvarfibrilláció egyik hosszútávú következménye a bal pitvari dilatáció (Sanfilippo et al. 1990). Dittrich és munkatársai egy nagy kohort vizsgálatban igazolták, hogy a pitvarfibrilláció a bal pitvari (BP) méret független prediktora (Dittrich et al. 1999).

Ugyanakkor az is ismert korábbi tanulmányokból, hogy a BP-i tágulat hajlamosít PF kialakulására (Tsang et al. 2001, Vaziri et al. 1994), különösen idősekben (Psaty et al. 1997). A bal pitvari volumennövekedés jellemző a krónikus diasztolés diszfunkcióra, illetve a tartósan emelkedett töltőnyomásra is (Tsang et al. 2001, Douglas 2003).

A bal pitvari volumen index későbbi kardiovaszkuláris események (szívelégtelenség, stroke) erős prognosztikus markere (Barnes et al. 2004, Takemoto et al. 2005). A súlyosan tágult bal pitvar jelentősen növeli a mortalitást a normál tág bal pitvarú betegekhez képest megtartott bal kamrai ejekciós frakciójú betegekben (Patel et al. 2011).

A bal pitvari dilatációt kísérő intersticiális fibrózis hozzájárul a bal pitvari funkció romlásához (Casaclang-Verzosa G et al. 2008). Bár a bal pitvari funkció prognosztikai szerepét a bal pitvari mérethez képest kevésbé intenzíven vizsgálták, de többek között a bal pitvari összűrítési frakcióról és a pulzatis szöveti Dopplerrel mért késődiasztolés Aa sebességről igazolódott, hogy amennyiben csökkent, az hosszútávon rontja a prognózist (Tsang et al. 2012, Gupta et al. 2013, Wang et al. 2003).

### ***Pitvarfibrilláció és szívelégtelenség***

A pitvarfibrilláló betegek 30%-ánál fordul elő szimptomatikus szívelégtelenség (Nieuwlaat et al. 2005). Illetve fordítva, kiváltó októl és a szívelégtelenség súlyosságától függően a szívelégtelenséghez akár 30-40%-ban is társulhat PF. A

szívelégtelenség egyaránt lehet a PF következménye (pl. tachycardiomyopathia, dekompenzáció akut PF-ben), illetve az aritmia oka, amely az emelkedett bal pitvari nyomásnak, a volumen túlterhelésnek, a másodlagos billentyű-diszfunkciónak, illetve a krónikus neurohumorális stimulációnak tulajdonítható. Tachycardiomyopathiára utalhat, ha gyors kamrai frekvencia mellett, de strukturális szívbetegség jelei nélkül balkamra-diszfunkciót diagnosztizálnak. A diagnózist igazolja, ha a szinuszritmus helyreállítása vagy megfelelő kamrai frekvenciakontroll elérése után a szisztolés balkamra-funkció javul vagy normalizálódik. (Camm et al. 2010).

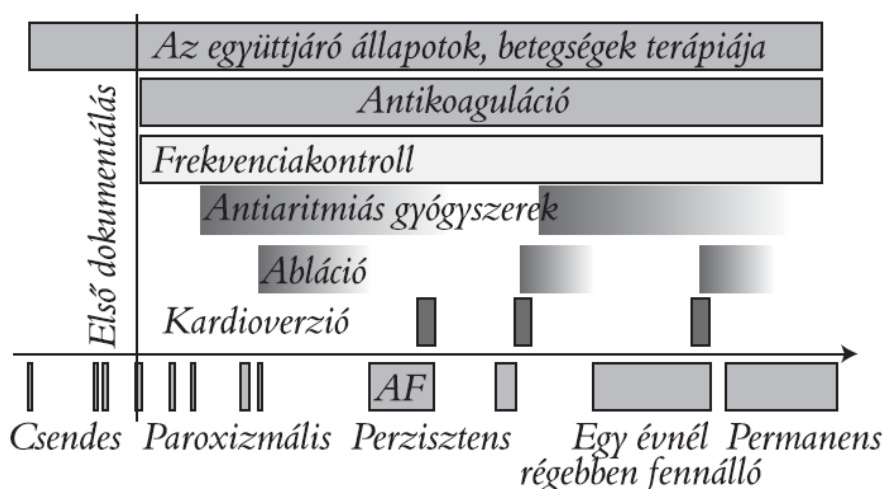
A pitvarfibrilláció nemcsak szisztolés bal kamra diszfunkcióhoz, hanem korábbi vizsgálatok alapján bal kamrai diasztolés diszfunkcióhoz is vezet (Jais et al. 2000; Thamilarasan et al. 2000; Reant et al. 2005; Reant et al. 2009; Donal et al. 2010). Ugyanakkor a diasztolés diszfunkció jelenléte a non-valvuláris PF kialakulásának kortól független prediktora, a rizikó mértéke a diasztolés diszfunkció súlyosságától függ (Tsang et al. J Am Coll Cardiol 2002).

A normális ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségről szóló konszenzus dokumentumban a diasztolés diszfunkció noninvasív diagnosztikájában a pitvarfibrilláció, mint kiegészítő kritérium szerepel, ha a töltőnyomás becslésére szolgáló E/Ea hányados nem diagnosztikus ( $E/Ea=8-15$ ) (Paulus et al. 2007).

### ***Kezelés***

A PF-ben szenvedő betegek kezelésének fő célja a tünetek enyhítése/megszüntetése és a betegséghez társuló súlyos szövődmények megelőzése. A szövődmények megelőzése az antithrombotikus terápián, a kamrai frekvenciakontrollon, valamint az egyidejűleg fennálló szívbetegségek megfelelő kezelésén alapul. Ezen terápiás lehetőségek alkalmasak a tünetek enyhítésére, de további ritmuskontrollt célzó terápia is szükségessé válhat, amely elektromos vagy gyógyszeres kardioverzióval, illetve sebészi- vagy katéteres ablációval érhető el. A PF megjelenése után a kezdeti terápiának a megfelelő antithrombotikus kezelést és a kamrafrekvencia ellenőrzését mindig magában kell foglalnia. Ha a frekvenciakontroll nem enyhíti kellő mértékben a tüneteket, a hosszú távú cél egyértelműen a szinuszritmus helyreállítása lesz, de a frekvenciakontrollt célzó gyógyszeres kezelést az

utánkövetés során is folytatni kell. Ha a ritmuszavar hipotóniához vagy a szívelégtelenség súlyosbodásához vezet, korai ritmuskontrollra lehet szükség. Idősebb betegek esetében, a tünetek frekvenciakontroll hatására való jelentős enyhülése esetén nem feltétlenül szükséges a szinuszritmus helyreállítására. A PF kezelésének a ritmuskontroll terápiával való kiegészítéséről eseti alapon kell dönteni (betegre szabott terápia), figyelembe kell venni a tünetek súlyosságát, valamint a ritmuskontroll sikerességét esetleg befolyásoló tényezőket (3. ábra) (Camm et al. 2010).



**3. ábra.** A pitvarfibrilláció természetes lefolyása és kezelése (Irányelvek a pitvarfibrilláció kezeléséhez, Camm et al. 2010 – magyar fordítás: Dr. Gellér László)

### **Gyógyszeres ritmus- és frekvenciakontroll hosszútávú hatásai**

Míg a gyógyszeres ritmuskontroll stratégia során a szinuszritmus visszaállítására és fenntartására törekszünk, addig a frekvenciakontroll során csak arra, hogy a megfelelő gyógyszeres kezelés hatására a kamrai frekvencia normál határok közé kerüljön. A kamrafrekvencia megfelelő kontrollja enyhítheti a tüneteket, és javíthatja a hemodinamikai állapotot, mivel elegendő időt biztosít a kamra feltöltődéshez. Azonban a frekvenciakontroll az esetek mintegy 20%-ában nem hatékony (Weerasooriya et al. 2003), melynek káros következménye lehet a tachycardiomyopathia, pitvari elektromos és strukturális remodelling, a pitvarfibrilláció progressziója.

Több nagy randomizált klinikai vizsgálatban hasonlították össze a gyógyszeres ritmus- és frekvenciakontrollt. Az AFFIRM (Wyse et al. 2002), RACE (Van Gelder et al. 2002), PIAF (Hohnloser et al. 2000) és STAF (Carlsson et al. 2003) vizsgálatok nem mutattak ki különbséget a ritmuskontroll, illetve a frekvenciakontroll csoportok között az életminőség tekintetében. Az életminőség felmérésére szolgáló tesztek ezekben a vizsgálatokban nem a legkifinomultabbak voltak, és több post hoc analízis arra utal, hogy a szinuszritmus fenntartása javíthatja az életminőséget (Camm et al. 2010). A PIAF (Hohnloser et al. 2000) és a HOT CAFE (Opolski et al. 2004) vizsgálatokban a ritmuskontroll stratégia jobb terhelési toleranciát eredményezett.

Az AFFIRM, a RACE, illetve az AF-CHF vizsgálatban nem volt különbség a frekvenciakontroll és a ritmuskontroll kezelési csoportok között a szívelégtelenség kialakulása tekintetében (Wyse et al. 2002; Van Gelder et al. 2002; Roy et al. 2008). A RACE vizsgálat keretében végzett alvizsgálatok, valamint kiterjedt katéterablációra kerülő szívelégtelen pitvarfibrilláló betegek echokardiográfiás vizsgálata arra utal, hogy a ritmuskontroll kezelésben részesülő betegeknél a szisztolés balkamra-funkció kevésbé károsodik, vagy éppen javul (Hsu et al. 2004; Khan et al. 2008).

Az AFFIRM (Wyse et al. 2002), RACE (Van Gelder et al. 2002), STAF (Carlsson et al. 2003) és HOT CAFE (Opolski et al. 2004) vizsgálatok egyikében sem találtak szignifikáns különbséget a két stratégia között a mortalitás tekintetében. Az AFFIRM vizsgálat egy post hoc analízise (Corley et al. 2004), melyben külön elemezték a szinuszritmusnak és az alkalmazott szereknek a halálózásra gyakorolt hatását, azt mutatta, hogy a szinuszritmus csökkenti a mortalitást, az antiaritmiás szerek növelik azt. A ritmus- és frekvenciakontrollt összehasonlító vizsgálatok eredményét magyarázhatja, hogy a szinuszritmus fenntartásából származó túlélési előnyt lerontja a szinuszritmus fenntartása céljából szükséges antiaritmiás szerek proaritmiás hatása és non-kardiális toxicitása, valamint az, hogy a ritmuskontroll csoportban gyakran abbahagyott tartós orális antikoaguláns kezelés rekurrencia esetén növelheti a stroke rizikót (Corley et al. 2004). Mindezek azt sugallják, hogy a ritmuskontroll terápia előnyösebb lehetne a frekvenciakontrollnál, ha a mortalitást növelő antiaritmiás szerek nélkül, illetve kisebb szükséges mennyiségük mellett lehetne a hemodinamikailag is kedvezőbb szinuszritmust visszaállítani. A pitvarfibrilláció különböző ablációs kezelési módszerei ezt a lehetőséget hordozzák magukban.



## ***Pitvarfibrilláció katéterablációs kezelése***

Az elmúlt évtizedekben a PF katéterablációs kezelésében jelentős fejlődés ment végbe. A 2010-es európai pitvarfibrilláció ajánlás 2012-es update-je alapján a katéterablációs kezelés I. osztályú indikáció szimptomatikus, paroxizmális pitvarfibrilláció esetén, amennyiben a gyógyszeres kezelés legalább egy szerrel eredménytelen volt. Strukturális szívbetegség nélküli, szimptomatikus, paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben pedig II.a indikációval választható, mint elsődleges kezelés, figyelembe véve a katéterabláció rizikóját, valamint a beteg döntését (Camm et al. 2012).

Az ablációs kezelés célja a ritmuszavar kiváltásában és fenntartásában szerepet játszó triggererek eliminálása, valamint a pitvari szövet (aritmia szubsztrát) vezetési tulajdonságainak módosítása. A tüdővénákban elhelyezkedő triggererek felismerése után először közvetlenül a triggereket próbálták kiiktatni a PV-kben (Haissaguerre et al. 1994). A PV-ken belül nehézkes volt a térképezés, ezért a későbbiekben a PV myocardium elektromos izolálását végezték (Haissaguerre et al. 2000). Nem sokkal ezután Pappone és munkatársai a PV-k körül szekvenciálisan cirkumferenciális rádiófrekvenciás (RF) léziókat alakítottak ki, melyet háromdimenziós (3D) térképező rendszerek segítettek (Pappone et al. 2000).

Felismerve azt, hogy egyrészt a PV-n belül végzett RF roncsolás miatt fennáll a szájadékszűkület és/vagy elzáródás veszélye, másrészt, hogy a PF kiváltásában és fenntartásában a pitvari antrum fontos szerepet játszik, vezetett ahhoz, hogy az ablációt távolabb, a pitvari oldalon kezdték végezni („antrális” vagy „ostiális” abláció) (Calkins et al. 2012). Az ablációk végezhetőek szegmentálisan, körkörös térképező katéter irányításával a PV ostiumok közelében (szegmentális PV abláció), vagy szélesebb, folyamatos, cirkumferenciális léziók kialakításával körülvéve az azonos oldali PV-kat (WACA: wide area circumferential ablation (széles terület cirkumferenciális abláció). Egy randomizált vizsgálat ez utóbbit előnyösebbnek találta a szegmentális ablációval szemben (Arentz et al. 2007). A PV potenciálok megszűnésének körkörös térképező katéterrel való rögzítése a PV izoláció (PVI) primer végpontja.

A cirkumferenciális PVI a paroxizmális PF standard és általában elégséges terápiája. Azonban perzisztens vagy „régóta fennálló” (longstanding) perzisztens PF-

ben szenvedő betegek többségénél a PVI önmagában nem elégséges. Az előrehaladottabb pitvari remodelling és a tapasztalt magasabb rekurrencia arány miatt általában további szubsztrátum módosításra van szüksége. Az egyik ilyen lehetőség az ún. lineáris ablációs vonalak kialakítása. Ez úgy történik, hogy az anatómiai vagy funkcionális elektromos akadályokat összekötik annak érdekében, hogy vezetési szempontból átvágják az említett területeket és így megelőzzék a reentry-t. A pitvar kompartmentalizációjára alapuló szubsztrátum-módosítás a többszörös hullámok hipotézisére épül. A lineáris ablációs lézióknak transzmurálisan kell elhelyezkedniük ahhoz, hogy teljes vezetési blokkot lehessen elérni. A leggyakoribb lineáris ablációs vonalak közé tartoznak: a) a „roof-line” (felül összekötve a bal és jobb oldali PV-k körüli körkörös léziókat), b) a „mitrális isthmus” line (összekötve a mitrális billentyűt és a bal oldali PV-ket körülvevő léziót a bal alsó PV szintjén, c) az „anterior lineáris lézió” (összekötve akár a roof-line-t vagy a bal vagy a jobb oldali körkörös léziókat elől) (Camm et al. 2010; Calkins et al. 2012).

A perzisztens vagy „régóta fennálló” (longstanding) perzisztens PF-ben további ablációs technikák közé tartoznak a korábban említett non-PV triggerok azonosítása és eliminációja, az ún. komplex fracionált pitvari elektrogramokat (CFAE) létrehozó pitvari szövet ablációja, valamint ganglionáris plexus rádiófrekvenciás ablációja (Calkins et al. 2012).

### ***Ablációs energiaforrások***

A leggyakrabban használt energiaforrás, a rádiófrekvenciás energia váltóáramnak a myocardiumon, mint ellenálláson keresztül való vezetésével eredményez ablációt. Az RF energia a szövetben hő formájában szabadul fel, és vezet irreverzibilis koagulációs nekrozishoz, melynek következtében nem-vezető heg alakul ki a myocardiumban (Calkins et al. 2012).

Alternatív energiaforrások közé tartoznak a cryotermia, az ultrahang és a lézer. A cryoablációs rendszerek működése során folyékony nitrogén-oxid kerül a katéter hegybe vagy a ballonba, ahol gázzá alakul, és a környező szövet lehűtését, fagyását eredményezi (Calkins et al. 2012). A cryotermális ablációnak számos előnyös tulajdonsága lehet az RF ablációval szemben: kevesebb endothel roncsolás alacsonyabb

thromboembóliás rizikóval, kevesebb inhomogén lézió, minimális szövetkontrakció a gyógyulás során, stabilabb katéterpozíció az abláció során (Khairy et al. 2003, Khairy et al. 2008, Lemola et al. 2008, Sarabanda et al. 2005). Egy metaanalízis alapján a beavatkozással kapcsolatos súlyos szövődmények (stroke/TIA, szívtamponád, szignifikáns PV szűkület/elzáródás, atrio-oesophagealis fistula, vaszkuláris szövődmények) tekintetében nincs szignifikáns különbség a cryoballonos abláció és az RFCA között, annak ellenére, hogy a metaanalízisbe bekerült cryoballonos vizsgálatok a vizsgáló centrumok korai tapasztalatairól számoltak be. Ez arra enged következtetni, hogy a későbbiekben, az operátorok növekvő tapasztalatával párhuzamosan a szövődményráta csökkenhet. A nervus phrenicus bénulás előfordulását cryoballonos abláció után gyakorinak találták (6,38%), azonban ez nagyrészt tranziens volt, és egy évvel az abláció utáni előfordulása az RFCA-hoz hasonlóan alacsony volt (0,37% vs 0,17%) (Andrade et al. 2011).

A cryoballonos technológia egyike azoknak a fejlesztéseknek, amit a szekvenciális, „pontról pontra” kialakított léziók létrehozásával kapcsolatos korlátok és a potenciálisan nem komplett cirkumferenciális lézió létrejöttének ellensúlyozása céljából, mint ún. single-shot („egylövetű”) eszközt alakítottak ki, amely – ideális esetben – csak egyszeri (vagy kevés) alkalmazást tesz szükségessé. A cryoballon alkalmazása egy egyszerűbb és gyorsabb, kisebb sugáridővel járó módját kínálja a PVI-nek, ami elméletileg kevésbé függ az operátor képességeitől és gyakorlottságától, kevesebb heget hoz létre a bal pitvarban és nem szükséges hozzá 3D térképező rendszer használata. Egy szisztematikus összefoglaló közlemény alapján ez a technika biztonságos, amely a paroxizmális pitvarfibrilláció (PAF) betegekben az RFCA-hoz hasonló sikerarányt tud elérni (Andrade et al. 2011).

### ***A pitvarfibrilláció-abláció hatékonysága, rekurrencia***

A pitvarfibrilláció-abláció hatékonyságáról, különösen a kezdeti klinikai vizsgálatok idején meglehetősen heterogén adatok álltak rendelkezésre, mivel a rekurrencia és a siker definíciója, valamint az utánkövetés módszerei nem voltak egységesek. Az elsőként 2007-ben, majd később 2012-ben megjelent konszenzus

dokumentumok pontos definíciókat adnak, amely az ablációs tanulmányok jobb összehasonlíthatóságát teszik lehetővé (Calkins et al. 2007, Calkins et al. 2012).

A beavatkozás akut sikeréről az összes PV elektromos izolációja esetén beszélhetünk. A rekurrencia definíciója a legalább 30 másodpercet elérő, EKG-val vagy valamilyen egyéb eszközzel regisztrált pitvarfibrilláció vagy pitvari flutter vagy pitvari tachycardia.

Az ablációt követő korai időszakban ( $\leq 3$  hónap) a rekurrens pitvari ritmuszavarok nagyon gyakoriak, de általában átmenetiek. Bár a korai rekurrencia a sikertelen ablációnak független prediktora, de akár a betegek 60%-ánál is előfordulhat úgy, hogy a hosszútávú utánkövetés során nem jelentkezik további aritmia. Emiatt a konszenzus dokumentum az ablációt követő 3 hónapot ún. blanking periódusként definiálja, mely időszak alatt bekövetkező rekurrens pitvar ritmuszavarok (PF, pitvari flutter vagy tachycardia) nem tekintendők a kezelés sikertelenségének és újabb (ún. „redo”) ablációt kizárólag ennek alapján nem javasolt végezni.

A korai rekurrencia okai közé tartozik az ablációs hősérülés következtében kialakuló steril gyulladásos válasz és/vagy pericarditis, továbbá az autonóm idegrendszer átmeneti egyensúlyzavara, valamint az ablációs lézió növekedése a beavatkozás után. Az ablációt követően legalább 2 hónapig antikoagulációs kezelés javasolt, részben a gyakori korai rekurrencia, részben pedig a károsodott, és ezáltal thrombogén endothelium, valamint az ablációt követő ún. pitvari „stunning” („kábulat”; átmeneti bal pitvari funkció csökkenés) miatt.

Az első 3 hónapon túli rekurrencia leggyakoribb oka a beavatkozás során izolált pulmonális vénák (triggerek) pitvari szövetrel való újbóli elektromos összeköttetése (rekonnekció). A PF abláción átesett betegek 20-40%-ánál szükséges redo abláció. Ennek első lépéseként a korábban izolált PV-k elektromos rekonnekcióját kell ellenőrizni és szükség esetén ismételt ablálni. További lépések lehetnek a non-PV triggerek azonosítása és ablációja, illetve további szubsztrát modifikáció (lineáris ablációs technikák) (Calkins et al. 2012).

Az abláció akkor tekintendő egy évvel a beavatkozás után sikeresnek („egy éves siker”), ha antiaritmiás kezelés nélkül, a 3 hónapos blanking periódustól a 12. hónap végéig pitvarfibrilláció vagy pitvari flutter vagy pitvari tachycardia nem jelentkezett ( $\geq 30$  s, regisztrált).

A 12 hónapon túl jelentkező rekurrencia a késői rekurrencia, amelynek incidenciája az első abláció után 11-29% között van, ismételt ablációk esetén 7-24% között. A késői rekurrencia prediktorai a perzisztens PF, kor, bal pitvari méret, diabetes mellitus, billentyű betegség, non-ischaemiás dilatatív cardiomyopathia.

Hosszútávú sikerről akkor beszélhetünk, ha antiaritmiás kezelés nélkül, a 3 hónapos blanking periódustól a legalább 36. hónapos utánkövetésig pitvarfibrilláció vagy pitvari flutter vagy pitvari tachycardia nem jelentkezett (Calkins et al. 2012.)

A kimenetellel kapcsolatos adatok randomizált klinikai vizsgálatokból, metaanalízisekből és felmérésekből származnak.

Az RFCA és az antiaritmiás kezelése hatékonyságát 7 randomizált klinikai vizsgálatban hasonlították össze (Pappone et al. 2006, Wazni et al. 2005, Jais et al. 2008, Oral et al. 2006, Krittayaphong et al. 2003, Stabile et al. 2006, Wilber et al. 2010). Az abláció hatékonysága (86%, 87%, 74%, 76%, 89%, 79%, 66%) mindegyik studyban meghaladta a gyógyszeres terápia hatékonyságát (22%, 37%, 58%, 17%, 23%, 40%, 16%). Ezen eredmények legtöbbje a 12 hónapos utánkövetés adatai. A studykban a betegek többsége középkorú, fehér férfi volt, paroxizmális pitvarfibrillációval, kevés társbetegséggel, akiknél korábban legalább egy antiaritmiás szer eredménytelennek bizonyult. A MANTRA-PAF randomizált study az RFCA-t, mint elsővonalbeli kezelést hasonlította össze PAF betegekben az antiaritmiás gyógyszeres kezeléssel. 24 hónapos utánkövetés során az abláción átesett betegek között többen voltak aritmiamentesek és az életminőség is szignifikánsan jobb volt (Cosedis et al. 2012)

Az elmúlt években több metaanalízis is megjelent, Bonnano és munkatársai a korábban említett randomizált vizsgálatok adatait összegezték, és ez alapján az abláció sikeraránya 78 %, míg a gyógyszeres terápiaé mindössze 23 % volt (Bonanno et al. 2010). Egy másik metanalízisben összesen 63, az RFCA-t antiaritmiás kezeléssel összehasonlító randomizált és nem-randomizált klinikai vizsgálatot elemeztek. Az egyszeri RFCA sikeraránya (antiaritmiás kezelés nélkül) 57%, a többszörös RFCA sikeraránya antiaritmiás kezelés nélkül 71%, antiaritmiás kezeléssel kiegészítve 77% volt. Az antiaritmiás kezelés hatékonysága ebben a metaanalízisben 52% volt (Calkins et al. 2009).

Perzisztens vagy „régóta fennálló” (longstanding) perzisztens PF betegekben végzett tanulmányok metaanalízisében az abláció sikeraránya 21% volt, ha csak PVI

történt; 37%, ha csak CFAE abláció, és 47%, ha a különböző ablációs technikákat kombinálták (Brooks et al. 2010).

A PF ablációs beavatkozásokkal kapcsolatban Cappato és munkatársai 2 nagyobb világméretű felmérést (survey) is publikáltak. Az első survey-ben 180 centrum vett részt, 2002-ben fejeződött be és az eredményeket 2005-ben publikálták. A betegek 27%-ában történt ismételt abláció. Az abláció sikeraránya (antiaritmiás kezelés nélkül) 52% volt; a betegek további 24%-a volt tünetmentes a korábban eredménytelen antiaritmiás kezelés abláció utáni folytatása mellett (Cappato et al. 2005).

Az újabb, 2003 és 2006 között végzett felmérésben 85 centrum vett részt, az abláció sikeraránya (antiaritmiás kezelés nélkül) 70% volt, további 10% volt tünetmentes a korábban eredménytelen antiaritmiás kezelés abláció utáni folytatása mellett (Cappato et al. 2010).

Az abláció hosszútávú eredményéről kevesebb adat áll rendelkezésünkre. Weerasooriya és munkatársai vizsgálatában a betegek mindössze 29%-a volt aritmiamentes egyszeri abláció után 5 évvel a beavatkozás után (Weerasooriya et al. 2011).

A PF abláció mortalitást csökkentő hatásáról nincs elegendő adat. Folyamatban van egy nagyméretű nemzetközi prospektív vizsgálat, a CABANA trial, ami arra a kérdésre keresi a választ, hogy az ablációnak van-e mortalitást csökkentő hatása a gyógyszeres frekvencia- és ritmuskontrollhoz képest (Cleland et al. 2010). Továbbá vizsgálja a kardiovaszkuláris mortalitást, stroke, a súlyos vérzések és a szívmegállás rizikóját valamint az életminőséget és a költséghatékonyságot. A vizsgálat eredményei 2015-ben várhatók.

A cryoballonos abláció eredményességére vonatkozóan rendelkezésre álló adatok sok, egy centrumos vizsgálatból, számos kisebb multi-center tanulmányból, egy metaanalízisből és egy prospektív randomizált vizsgálatból származnak, melyekben a beavatkozást az antiaritmiás kezeléssel hasonlítják össze. Az említett metaanalízisben 23 study adatait elemezték, 20 studyban paroxizmális PF, 1 vizsgálatban perzisztens PF és 2 trialben mind paroxizmális és mind perzisztens PF miatt történt cryoballonos abláció (Andrade et al. 2011). PAF betegekben az első cryoballonos abláció egyéves sikere 73% volt 5 study adatai alapján - kiegészítő antiaritmiás kezelés nélkül, az első 3 hónapos blanking periódusban történt átmeneti rekurrens ritmuszavarok figyelmen kívül

hagyásával. Három vizsgálat összesített adatai alapján az egyéves aritmiamentesség 60% volt, amennyiben a blanking periódusban észlelt aritmiákat is rekurenciának értékelték. A STOP-AF randomizált vizsgálatban a sikerarány 70% volt a cryoballonos csoportban és 7,3% gyógyszeres kezelés esetén (Packer et al. 2010). Egy nemrég megjelent közleményben az egyszeri cryoballonos abláció 5 éves sikere 53%-nak bizonyult (Neumann et al. 2013).

Az RFCA és a cryoballonos abláció hatékonyságát 3 nem-randomizált vizsgálatban hasonlították össze, és nem találtak szignifikáns különbséget a két módszer között (Linhart et al. 2009, Kojodjojo et al. 2010, Kühne et al. 2010).

## **2.2. Bal pitvari méret és funkció pitvarfibrilláló betegeken**

### ***A bal pitvari méret meghatározása***

A bal pitvari méret meghatározására számos noninvazív képalkotó eljárás (echokardiográfia, MRI, CT) áll rendelkezésünkre. A legelterjedtebb és a napi rutin, valamint a klinikai vizsgálatok során leggyakrabban használt módszer az echokardiográfia, a javasolt módszereket és a normálértékeket egy ajánlásban foglalta össze az Amerikai (ASE) és Európai (EAE) Echokardiográfiás Társaság (Lang et al. 2005). Régen leggyakrabban a paraszternális hosszmetsetben M-mode módszerrel mért antero-posterior átmérőt használták (Sahn et al. 1978), azonban később igazolódott, hogy a bal pitvar valós méretével jobban korrelál a csúcsi 4 üregi metszetből meghatározott supero-inferior hosszátmérő (Lester et al. 1999).

A mellkas visszatartó ereje miatt azonban a BP-i megnagyobbodás sokszor aszimmetrikus és túlnyomóan supero-inferior és medio-lateralis irányú. Bármely, egy dimenziót kifejező átmérő változás nem kellően érzékeny a bal pitvar méretének változására. Több helyen a mai napig megelégszenek a BP-i átmérők valamelyikének vagy a bal pitvar területének megméréseivel, azonban a BP-i méret echokardiográfiás meghatározására mind a klinikai gyakorlatban, mind a kutatásban a BP-i volumen meghatározását kell előnyben részesíteni (Lester et al. 1999), mely sokkal pontosabb és reprodukálhatóbb becslést ad a bal pitvar méretére a referenciának számító MRI-hez és CT-hez viszonyítva is (Rodevan et al. 1999; Kircher et al. 1991). A bal pitvari volument

kétdimenziós (2D) echokardiográfiával meghatározhatjuk az ellipszoid módszer, a biplane (kétsíkú) area-length módszer, a biplane Simpson módszer segítségével, ill. újabban rendelkezésünkre áll a 3D echokardiográfia (Lang et al. 2005). A 2D echokardiográfiás módszerek közül a biplane módszerek két egymásra merőleges síkban, a csúcsi 4- illetve 2-üregi felvételen kalkulált volumenek átlagát veszik, a számított volumenek eredményei hasonlóak; azonban az ellipszoid módszer, melynek használata során 3 különböző bal pitvari átmérőt használunk a kalkulációhoz, általában kisebb volumeneket eredményez (Ujino et al. 2006). A 2D echokardiográfiával meghatározott biplane BP volumenek szoros korrelációt mutatnak a 3D echokardiográfiával meghatározott térfogatokkal (Jenkins et al. 2005; Badano et al. 2008; Anwar et al. 2008). Az ajánlásokból ismert normál referencia értékek olyan studykból származnak, ahol biplane 2D módszereket használtak (Lang et al. 2005). A gyakorlatban a BP tágasságának megítélésére biplane módszerek használatával javasolt a maximális BP volumen ( $BPV_{max}$ ) és ezen volumen testfelszínnel való hányadosának, a bal pitvari volumen indexnek (BPVI) a meghatározása.

Bár az echokardiográfiás módszerek szisztematikusan alábecsülik a BP-i volument a CT-vel (Vandenberg et al. 1995) és az MRI-vel (Rodevan et al. 1999) meghatározotthoz képest, azonban az echokardiográfia biztonságos, széles körben elérhető, nem drága, megbízható a napi klinikai rutinban akár a betegágy mellett is.

### ***A bal pitvari funkció vizsgálata***

A bal pitvari funkció megítélésére a bal pitvari mérettel ellentétben nincs széles körben elfogadott konszenzus, ajánlás nem áll rendelkezésünkre. A klinikai gyakorlatban és a kutatásban különböző echokardiográfiás módszerek terjedtek el (Thomas et al. 2007, Leung et al. 2008, Blume et al. 2011). Echokardiográfia segítségével a bal pitvari funkciót leírhatjuk a bal pitvari volumen változásaival, valamint a pulzatilis- és szöveti-Doppler echokardiográfia különböző módszereivel.

A bal pitvar működése lényegében három fázisra osztható: reservoir, conduit és aktív pumpa (Abhayaratna et al. 2006). A bal kamrai szisztole és az izovolumetriás relaxáció ideje alatt a BP, mint reservoir fogadja a vért a pulmonális vénákból. A bal kamrai diasztole korai szakaszában -a mitrális billentyűk nyitódása után- a BP, mint



conduit vezet a vért passzívan a pulmonális vénákból a bal kamra üregébe. A bal kamrai diasztole késői szakaszában a BP aktívan pumpálja a vért a bal kamra üregébe és 15-30%-kal hozzájárul a bal kamrai stroke volumenhez.

A bal pitvari volumeneket a bal pitvari működés különböző fázisaiban határozhatjuk meg, melyek segítségével a BP-i működés részletesen leírható (Abhayaratna et al. 2006). A maximális BP-i volumen ( $BPV_{max}$ ) a legtágabb BP-i volumen, épphogy a mitrális billentyű nyitódása előtt. A minimális BP-i térfogat ( $BPV_{min}$ ) a legkisebb BP-i térfogat, a mitrális billentyű záródásakor. A BP-i összűrítési volumen a maximális és minimális térfogatok különbsége ( $BPV_{max}-BPV_{min}$ ), amivel a reservoir volument becsülhetjük. A BP passzív ürítési volumen a maximális BP volumen és pitvari kontrakciót -vagyis a testfelszíni EKG-n a P hullámot- megelőző BP-i volumen különbsége ( $BPV_{max}-BPV_{preA}$ ). A BP aktív ürítési volumen a pitvari kontrakciót megelőző BP-i volumen és minimális BP volumen különbsége ( $BPV_{preA}-BPV_{min}$ ). A BP-i conduit volumen a bal kamrai stroke volumen és a BP-i összűrítési volumen különbsége. A volumenek segítségével a BP-i működés különböző szakaszait jellemző frakciók is meghatározhatók. A BP-i összűrítési frakció (BPÖÜF:  $BPV_{max}-BPV_{min} / BPV_{max}$ ) a reservoir-funkció, a BP-i passzív ürítési frakció ( $BPV_{max}-BPV_{preA} / BPV_{max}$ ) a conduit-funkció, a BP-i aktív ürítési frakció ( $BPV_{preA}-BPV_{min} / BPV_{preA}$ ) pedig a BP-i pumpafunkció leírására szolgál (Abhayaratna et al. 2006).

A bal pitvari funkció vizsgálatában a pulzatilis Doppler echokardiográfia segítségével a transzmitrális áramlást, illetve a véna pulmonális Doppler görbét tanulmányozhatjuk. A mitrális beáramlási görbe értékelése során mérjük a mitrális billentyűn átáramló vér sebességeit a diasztole különböző fázisaiban. A beáramlási görbe két beáramlási csúcsot tartalmaz, az első hullám (E) a gyors, koradiasztolés telődés fázisában jelentkezik, a második (A) pedig a pitvari kontrakció idején. A véna pulmonális Doppler görbén meghatározható a szisztolés (S), és diasztolés sebesség (D), valamint egy fordított irányú, a pitvari kontrakció okozta reverz pitvari hullám (Ar).

A BP-i pumpafunkciót jellemző paraméterek a transzmitrális, késődiasztolés A hullám csúcssebessége, VTI-je (velocity-time integral: idő-sebesség integrál), valamint a BP-i telődési (filling) frakció (BPTF), mely a transzmitrális A hullám idő-sebesség integráljának és a teljes mitrális beáramlás idő-sebesség integráljának a hányadosa ( $VTI_A / VTI_{E+A}$ ). A pulmonális vénás Doppler görbén a pitvari kontrakció okozta reverz

A hullám (Ar) maximális sebessége és idő-sebesség integrálja használható a pumpafunkció jellemzésére.

A BP-i reservoir-funkciót jellemzik a pulmonális vénás Doppler görbe bal kamrai (BK) szisztole alatti hullámának (S) maximális sebessége, idő-sebesség integrálja, valamint pulmonális vénás Doppler görbe szisztolés frakciója (PVSF), mely a pulmonális vénás Doppler görbe szisztole alatti hullám idő-sebesség integráljának és a szisztole és diasztole alatti hullámok idő-sebesség integráljának a hányadosa ( $VTI_S/VTI_{S+D}$ ).

A BP-i conduit-funkció meghatározásra használható a pulmonális vénás Doppler görbe BK-i koradiasztole alatti D hullámának maximális sebessége és idő-sebesség integrálja (Abhayaratna et al. 2006).

A BP-i funkció vizsgálatában, az utóbbi években egyre nagyobb teret kaptak a modernebb echokardiográfias módszerek, a pulzatis- és szinkódolt szöveti Doppler echokardiográfia (tissue Doppler imaging, TDI), valamint a 2 dimenziós speckle-tracking echokardiográfia (2DSTE). A hagyományos Doppler-technika a vér áramlási sebességét határozza meg, a vörösvértestek mozgásából eredő jel alacsony amplitúdójú, és magas frekvenciájú, ezért a tisztább kép elérése céljából a myocardiumról visszaverődő, magas amplitúdójú, alacsony frekvenciájú jelet szűrőkkel küszöbölik ki. A TDI technika során ezt a Doppler technika során zajnak minősülő, a myocardium mozgásából eredő jelet erősítik fel, és vörösvértestek mozgásából származó jel kerül kiszűrésre.

Pulzatis TDI-vel a vizsgálat közben (online analízis) mérhetjük a csúcsi 4-üregi nézetben a mitrális annulus szeptális és laterális szélén a szisztolés (Sa), koradiasztolés (Ea) és késődiasztolés (Aa) longitudinális myocardialis sebességeket. A késődiasztolés myocardialis sebességek ( $Aa_{szept}$ ,  $Aa_{lat}$ ), a globális BP-i pumpafunkciót jellemzik.

A bal pitvari funkciót jellemző változók normálértékeit összefoglaló cikkekből (Blume et al. 2011, Innelli et al. 2008), valamint korábbi tanulmányok kontroll csoportjainak adataiból ismerjük (Khankirawatana et al. 2004, Thomas et al. 2004, Rodrigues et al. 2009).

### *A bal pitvari fülcse funkció*

A bal pitvari fülcse leginkább pitvarfibrilláció esetén bír jelentőséggel, mert predilekciós helye a BP-i thrombus képződésének, mely thromboembóliás szövődmények forrása lehet. A bal pitvari fülcse az esetek 80%-ában többlebenyes ( $\geq 2$  lebeny) (Veinot et al. 1997). A nem valvuláris PF-ben az embólia legfontosabb forrása ( $>90\%$ ) a bal pitvari fülcse (Watson et al. 2009). Jól ismert, hogy a kardioverzió után megnő a thromboembólia kockázata, ezért a 48 óránál hosszabb ideig tartó PF vagy az ismeretlen időtartamú PF esetén alkalmazott elektív gyógyszeres vagy elektromos kardioverzió előtt kötelező antikoaguláns kezelést alkalmazni -a megfigyeléses kohorsz vizsgálatok alapján- legalább 3 hétig. Amennyiben tapasztalt személyzet és megfelelő felszerelés áll rendelkezésre, és korai kardioverzióra van szükség, ennek alternatívájaként választható a transoesophagealis echokardiográfia (TOE) alapján irányított kardioverziós stratégia. Amennyiben TOE-vel a bal pitvari vagy fülcse thrombus kizárásra kerül, a kardioverzió elvégezhető (Camm et al. 2010.)

Több tanulmány vizsgálta a BP-i és fülcse thrombus gyakoriságát TOE-vel olyan pitvarfibrilláció miatt katéterablációra kerülő betegek között, akik abláció előtt legalább 3 hétig terápiásan antikoagulálva voltak, és 1,6-2%-ban igazoltak fülcsethrombust (Scherr et al. 2009). A PF ablációs konszenzus dokumentum alapján a szakértői csoport 50%-a minden betegnél TOE-t végez abláció előtt (Calkins et al. 2012).

A bal pitvari fülcse vizsgálata transoesophagealis echokardiográfiával lehetséges. Mérhető a bal pitvari fülcse area (terület), mely  $6\text{cm}^2$  felett szignifikáns rizikófaktornak bizonyult az artériás thromboembóliás eseményekre vonatkozóan (The stroke prevention in atrial fibrillation investigators, 1992). Pulzatis Doppler echokardiográfiával a mintavételi pontot a BP-i fülcse orifitiumába helyezve rögzíthető a fülcse flow spektrális görbéje. Szinuszritmusban a tipikus BP fülcse flow 2 fő hulláma az EKG P hulláma után a fülcse kontrakció eredményeként az ürítési fülcse flow, majd ezt követi a telődési fülcseflow. Emelett még esetenként láthatóak alacsony sebességű, pozitív és negatív szisztolés reflexiós hullámok, valamint koradiasztolés, passzív hullámok (Agmon et al. 1999). A klinikai gyakorlatban az ürítési fülcse flow

csúcssebessége a leggyakrabban használt paraméter, mely 50 cm/s alatt csökkent, 20 cm/s alatt jelentősen csökkent (Oh et al. 2006).

A spontán echo kontraszt (SEC) egy kiegészítő markere a fülse funkciónak, nagyfokú SEC alacsony üritési fülseflow sebességgel társul (Garcia-Fernandez et al. 1992). Az alacsony fülse áramlási sebességek, a SEC és a fülsethrombus egyértelmű rizikót jelentenek a thromboembóliás stroke vonatkozásában (Garcia-Fernandez et al. 1992; Panagiotopoulos et al. 1998; Handke et al. 2005).

A SPAF III vizsgálatban a 20 cm/s alatti üritési fülse flow csúcssebesség esetén a bal pitvari fülse thrombus gyakoribb volt (17% vs 5%), az ischaemiás stroke rizikója pedig 2,6-szor nagyobb volt, mint magasabb sebességek esetén (The stroke prevention in atrial fibrillation investigators, 1998; Zabalgoitia et al. 1998).

A bal pitvari fülse és a bal pitvar fejlődéstanilag különböző eredetűek (Agmon et al. 2002). Kérdéses, és az irodalomban is vitatott, hogy a BP fülse funkció használható-e a BP-i funkció helyettes markereként (Agmon et al. 2002, Bollmann et al. 2001, Tsiaousis et al. 2008), esetleg valamely transzthoracalis echokardiográfiával (TTE) meghatározható BP funkciós paraméter a leginkább transoesophagealis echokardiográfiával leírható fülse funkció becslésére.

### ***A bal pitvari méret, funkció és a bal pitvari fülse funkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben***

Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a bal pitvart több tanulmányban enyhén tágultnak találták az anteroposterior átmérő (Colkesen et al. 2008, Schneider et al. 2008, Thamilarasan et al. 2000; Reant et al. 2005; Rodrigues et al. 2009), a bal pitvari terület (area) (Reant et al. 2005) vagy a BP-i méret meghatározásában leginkább ajánlott biplane BP-i volumen index alapján (Rodrigues et al. 2009). Más vizsgálatokban azonban (Donal et al. 2010, Ollivier et al. 2010) a bal pitvari volumen index (BPVI) alapján a BP középsúlyosan-súlyosan tágult volt lone PAF betegekben, egyéb BP tágulathoz vezető társbetegségek hiányában, az ajánlásban megadott normálértékkel összevetve. (Lang et al. 2005).

A BP funkció teljes körű, pumpafunkciót is értékelő echokardiográfiás vizsgálata csak szinuszritmusban lehetséges. Paroxizmális pitvarfibrilláló betegeknél a

BP funkcióról keveset tudunk, komplex, a BP-i funkciót is értékelő echokardiográfiás vizsgálat csak néhány, kisebb esetszámú vizsgálatban történt, elsősorban katéterablációra kerülő betegeknél. A BP funkciós paraméterek közül PAF betegeknél csökkentnek találták kontrollukhoz képest a BP-i összurítési frakciót, a BP-i aktív ürítési frakciót, a BP-i telődési frakciót, a pulzatis TDI-vel mért késődiasztolés myocardialis sebességeket ( $A_{a_{sept}}$ ,  $A_{a_{lat}}$ ), a szinkódolt TDI alapú bal pitvari strain és a szisztolés, kora- és késő diasztolés strain rate értékeket (Schneider et al. 2008; Reant et al. 2005; Reant et al. 2009, Rodrigues et al. 2009; Donal et al. 2010). Nem ismert, hogy paroxizmális pitvarfibrilláló betegeknél a strukturális remodelling milyen arányban jár funkcionális remodellinggel, vagyis a tág bal pitvar esetén milyen gyakran van jelen csökkent bal pitvari funkció.

A bal pitvari fülce vizsgálata TOE-val a katéterablációs éra előtt paroxizmális pitvarfibrilláló betegeknél nem volt gyakori, mert kezelésük ezt a legtöbb esetben nem tette szükségessé, kivéve kardiogén embólia gyanúja esetén. Emiatt PAF betegeknél a bal pitvari fülce funkcióról, valamint a fülce funkció és bal pitvari funkció közötti kapcsolatról kevés információ áll rendelkezésünkre. Azonban a panaszos, rekurrens PAF miatt katéterablációra kerülő betegek jelentős részénél rutinszerűen TOE vizsgálat is történik a bal pitvari és fülce thrombus kizárása céljából (Calkins et al. 2012), így kivételes lehetőség adódik a transthoracalisán meghatározott bal pitvari funkció és a TOE-val megítélhető BP-i fülce funkció összevetésére.

### **2.3 A katéterablációs kezelés hatása a bal pitvari méretre és funkcióra**

A pitvarfibrilláció katéterablációs kezelésének hatása lehet a bal pitvari méretre és funkcióra egyrészt a beavatkozás okozta hegképződés, másrészt a pitvarfibrillációs epizódok gyakoriságának csökkenése, vagy a szinuszritmus visszaállítása által kiváltott pitvari reverz remodelling révén.

A rádiófrekvenciás katéterabláció (RFCA) bal pitvari méretre és funkcióra gyakorolt hatását, a technika széleskörű elterjedését követően, igen sok vizsgálatban, többfajta képalkotó módszerrel (2D és 3D echokardiográfia, CT, MRI) tanulmányozták. Számos vizsgálatban igazolták, hogy sikeres RFCA után a bal pitvari méret csökkenhet, és a bal pitvari funkció javulhat; sikertelen abláció esetén ezzel ellentétes változásokat

figyeltek meg (Reant et al. 2005; Reant et al. 2009; Beukema et al. 2005; Tops et al. 2006; Verma et al. 2006; Takahashi et al. 2007; Müller et al. 2008; Marsan et al. 2008; Jayam et al. 2005).

Sok vizsgálat eredményeinek értékelését nehezíti, hogy több tanulmányban az abláció hatását nem vizsgálták külön a sikeres és a sikertelen csoportban. Egy 2010-ben publikált metaanalízis azt mutatta, hogy sikeres RFCA után a BP anteroposterior átmérő, a maximális- és minimális BP volumenek szignifikánsan csökkentek, sikertelen RFCA után a BP méret nem változott. Sikertelen abláció után a reservoir funkciót leíró BP összűrítési frakció és a pumpafunkciót jellemző aktív ürítési frakció romlott, sikeres abláció után nem változott. A metaanalízisbe 17 olyan randomizált és nem randomizált vizsgálat került be, ahol paroxizmális és/vagy perzisztens PF betegek RFCA-ja előtt és legalább 1 hónappal utána egyaránt vizsgálták valamely képalkotóval (2D vagy 3D echokardiográfia vagy CT vagy MRI) a BP méretet és/vagy funkciót (Jeevanantham et al. 2010).

### ***A katéterablációs kezelés hatása a bal pitvarra paroxizmális pitvarfibrilláló betegeken***

Mivel a pitvarfibrilláció jelenléte teljesen megszünteti a BP-i kontraktilis funkciót, így az elfogadott, hogy perzisztens PF esetén a szinuszritmus ablációval való visszaállítása javítja a BP-i pumpafunkciót. Az viszont kérdéses, hogy paroxizmális pitvarfibrilláló betegek esetén, akik idejük egy részét szinuszritmusban töltik, vajon a katéteres abláció javítja vagy rontja a bal pitvari funkciót.

Kevés adat áll rendelkezésünkre paroxizmális PF betegeken a bal pitvari méret és funkció abláció után változására vonatkozóan, mert mind a vizsgálatok nagy részében, mind pedig az említett metaanalízisben sokszor paroxizmális és perzisztens pitvarfibrilláló betegek eredményeit együtt vizsgálták, kevés olyan vizsgálat volt, ami kifejezetten ebben a betegcsoportban vizsgálta volna a BP-i strukturális és funkcionális remodelling kérdéseit.

PAF betegeken a BP-i strukturális és funkcionális remodellinget illetően ellentmondásosak az eredmények. Egyes vizsgálatokban sikeres RFCA után a BP méret csökkent (Beukema et al. 2005, Donal et al, 2010), míg más vizsgálatban a bal pitvari

méret nem változott (Rodrigues et al. 2009), vagy sikeres és sikertelen RFCA után is csökkent (Reant et al. 2005).

A BP-i pumpafunkció javulását észlelték sikeres abláció után Donal és munkatársai (Donal et al. 2010), azonban több más vizsgálatban a BP-i pumpafunkció nem változott (Reant et al. 2005; Reant et al. 2009; Rodrigues et al. 2009). A bal pitvari reservoir funkció sikeres abláció utáni javulását írták le Donal és munkatársai (Donal et al. 2010), bár több más vizsgálatban ezt nem észlelték (Reant et al. 2005; Reant et al. 2009; Rodrigues et al. 2009).

Míg az RFCA által okozott pitvari szövetroncsolás sokszor betegenként nagyon különböző mértékű, gyakran kiterjedt, addig a cryoballonos abláció során az egyes betegekben az ablációs technika miatt a roncsolás hasonló mértékű, általában kevésbé kiterjedt. Sikertelen RFCA után nehéz eldönteni, hogy a csökkenő bal pitvari funkció vajon a kiterjedt hegnek, vagy a pitvarfibrilláció -folyamatos vagy intermittáló-fennmaradásának köszönhető. Cryoballonos abláció esetén azonban, a kiterjedt pitvari szövetroncsolás hiányában, a progrediáló bal pitvari strukturális és funkcionális remodelling nagyobb valószínűséggel utal rekurrenciára. A cryoballonos abláció bal pitvari strukturális és funkcionális remodellingre gyakorolt hatását tudomásunk szerint még nem vizsgálták paroxizmális PF betegekben.

## **2.4 Bal kamrai diasztolés funkció pitvarfibrilláló betegekben**

### ***A bal kamrai diasztolés funkció meghatározása***

A bal kamrai diasztolés funkció és a pitvarfibrilláció kétirányú kapcsolatát korábban említettük. Ennek részletesebb áttekintése előtt a bal kamrai diasztolés diszfunkció diagnosztikáját foglaljuk össze.

A diasztolés diszfunkció (DD) igazolása történhet invazív úton, és a napi gyakorlatban gyakoribb noninvazív módon, echokardiográfiával. Korábban a bal kamra diasztolés funkciójának echokardiográfiás vizsgálatában az első helyet hagyományosan a mitrális beáramlási görbe értékelése jelentette (European Study Group on Diastolic Heart Failure 1998). A diasztolés funkció értékelésére használjuk fel a kora- és késődiasztolés mitrális beáramlási sebesség arányát (E/A), valamint a decelerációs időt

(DT), ami az az időtartam, ami az E hullám csúcsától az x-tengellyel való metszéspontig tart. A kapott értékek azonban jelentősen függenek az életkortól, szívfrekvenciától és a volumenterheléstől, preloadtól, kontraktilitástól, valamint nem értékelhető a görbe az A hullám hiánya miatt pitvarfibrillációban. Ezen hátrányok miatt további kiegészítő vizsgálatokra van szükség a DD átfogó értékelésére.

Ilyen kiegészítő vizsgálat a pulmonális véna Doppler görbe értékelése. Leggyakrabban a szisztolés és a diasztolés sebesség arányát szokás megadni (S/D hányados). A módszer előnye, hogy lehetőséget teremt a mitrális görbe alapján normálisnak, illetve pszeudonormálisnak mondott görbék egymástól való elkülönítésére. Egészségesekben –a fiatalok kivételével- nagy S hullámot látunk, így az S/D arány nagyobb, mint 1. Emelkedett bal kamrai töltőnyomás esetén  $S/D < 1$ .

Újabban a bal kamra diasztolés funkciójának vizsgálata és a diasztolés diszfunkció osztályozása során az ajánlásoknak megfelelően (Paulus et al. 2007; Nagueh et al. 2009) első helyre került a pulzatilis TDI, melynek segítségével a mitrális annulus szeptális és laterális szélén meghatározhatók a bal kamrai relaxációt jellemző koradiasztolés myocardiális sebességek ( $Ea_{\text{szept}}$ ,  $Ea_{\text{lat}}$ ). Az  $Ea$  csaknem preload independens, és jól korrelál az invazív módon mérhető BK-i relaxációs időkonstanssal,  $\tau$ -val, -még pitvarfibrilláló betegeknél is (Sohn et al. 1997, Sohn et al. 1999). A mitrális beáramlási görbe koradiasztolés telődési hullámának (E) és az  $Ea$ -nak a hányadosa az  $E/Ea$  -szimultán invazív hemodinamikai mérések alapján- jól korrelál a pulmonális kapilláris éknyomással, így a BK-i töltőnyomással normál és csökkent ejekciós frakciójú (EF) betegeknél egyaránt, mind szinuszritmusban, mind pitvarfibrilláció esetén (Omnen et al. 2000). A diasztolés szívelégtelenség konszenzus dokumentum szerint a 8 alatti  $E/Ea_{\text{atl}}$  (szeptális-laterális átlag  $Ea$ -val számolva) normál töltőnyomásra utal, a 15 feletti pedig magasra, 8 és 15 közötti érték a diasztolés diszfunkcióra önmagában nem diagnosztikus. Ilyenkor további kiegészítő kritériumokra van szükség:  $E/A < 0,5$  és  $DT > 280$  ms, vagy  $A_{\text{rd}} - A_{\text{d}} > 30$  ms (a pulmonális vénás Doppler görbén a reverz A hullám és a mitrális beáramlási Doppler görbén az A hullám időtartamának különbsége), vagy a bal pitvari volumen index (BPVI)  $> 40$  ml/m<sup>2</sup>, vagy a bal kamrai tömegindex ♀:  $> 122$ , ♂:  $> 149$  g/m<sup>2</sup>, vagy BNP (brain natriuretic peptide: agyi natriuretikus peptid)  $> 200$  pg/ml vagy NT-proBNP (N-terminal brain natriuretic peptide: N-terminális agyi natriuretikus peptid)  $> 220$  pg/ml (Paulus et al. 2007). Az Amerikai és



Európai Echokardiográfiás Társaság bal kamrai diasztolés funkcióról szóló közös ajánlásában ettől némiképp eltérően a legalább 13-at elérő  $E/E_{a_{\text{átl}}}$  hányados esetén tekintik a töltőnyomást emelkedettnek, 8 vagy az alatti  $E/E_{a_{\text{átl}}}$  hányados esetén pedig normálisnak. 8 és 13 közötti  $E/E_{a_{\text{átl}}}$  esetén ez az ajánlás is kiegészítő kritériumok meglétét teszi szükségessé az emelkedett töltőnyomás meghatározásához:  $BPVI \geq 34 \text{ ml/m}^2$  vagy  $A_{\text{rd}} - A_{\text{d}} \geq 30 \text{ ms}$  vagy az  $E/A$  hányados változása Valsalva manőverre  $\geq 0,5$ , vagy az artéria pulmonális szisztolés nyomás  $> 35 \text{ Hgmm}$  (Nagueh et al. 2009).

Színes M-mode technikával meghatározható a bal kamrai beáramlás flow-propagációs sebessége ( $V_p$ ), amely preload independens, a koradiasztolés BK-i relaxációt és bal kamrai szívó funkciót jellemzi, jól korrelál  $\tau$ -val, sőt az  $E/V_p$  hányados a töltőnyomás becslésére is használható (Garcia et al. 2000).

A diasztolés diszfunkciót súlyossága alapján három fokozatba soroljuk. A fokozati besorolás alapját hagyományosan a mitrális beáramlási görbe adja, és ehhez társulnak további kiegészítő kritériumok. Legenyhébb esetben a bal kamra relaxációs zavaráról van szó (I. fokú DD), ilyenkor csökken a koradiasztolés nyomásgradiens a pitvar és a kamra között (csökken az E hullám). A megfelelő töltőnyomás létrejöttét a pitvar fokozott kontrakcióval próbálja kompenzálni (nagyobb A hullám), az  $E/A$  hányados kisebb lesz, mint 1, megnyúlik a decelerációs idő. Középsúlyos diasztolés diszfunkció (II. fokú DD), vagy más néven pszeudonormalizáció esetén a kamra relaxációs zavarának leküzdése céljából fokozódik a pitvari nyomás, és emelkedik a bal kamrai töltőnyomás. Mivel megnő a koradiasztolés beáramlási sebesség, ezért a görbe alakja utánozza az egészségesekben regisztráltat, a DT kezdetben normális, majd rövidült. A bal kamrai diasztolés diszfunkció legsúlyosabb formája a restriktív zavar (III. fokú DD). A koradiasztolés telődési sebesség abnormális mértékben megnő, így az  $E/A$  arány gyakran nagyobb, mint kettő, a decelerációs megrövidül. Az emelkedett töltőnyomásnak a közepes vagy súlyos diasztolés diszfunkció felel meg. Az Amerikai és Európai Echokardiográfiás Társaság közös ajánlása szerint enyhe, I. fokú DD-ről beszélünk, ha az  $E_{a_{\text{szept}}} < 8 \text{ cm/s}$ ,  $E_{a_{\text{lat}}} < 10 \text{ cm/s}$  és az  $E/E_{a_{\text{átl}}} \leq 8$ ,  $E/A < 0,8$ ,  $DT > 200 \text{ ms}$ ,  $S > D$ . Közepes, II. fokú a DD, ha  $E_{a_{\text{szept}}} < 8 \text{ cm/s}$ ,  $E_{a_{\text{lat}}} < 10 \text{ cm/s}$ , a BP-i dilatáció legalább közepes fokú ( $BPVI \geq 34 \text{ ml/m}^2$ ) és  $8 < E/E_{a_{\text{átl}}} < 13$ ,  $0,8 \leq E/A \leq 1,5$ ,  $DT: 160-200 \text{ ms}$ ,  $S < D$ . A súlyos, III. fokú DD kritériumai:  $E_{a_{\text{szept}}} < 8 \text{ cm/s}$ ,  $E_{a_{\text{lat}}} < 10 \text{ cm/s}$ , a  $BPVI \geq 34 \text{ ml/m}^2$  és  $E/E_{a_{\text{átl}}} \geq 13$ ,  $E/A \geq 2$ ,  $DT < 160 \text{ ms}$ ,  $S < D$  (Nagueh et al. 2009).

A közepes (II.) és súlyos (III.) fokú diasztolés diszfunkció prognosztikai szempontból is fontos, a CHARME vizsgálatban kimutatták, hogy megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelen betegekben a közepes és a súlyos fokú DD növeli a cardiovasculáris halálozást, és a SZE miatti hospitalizáció kockázatát (Persson et al. 2007).

### ***Diasztolés diszfunkció pitvarfibrilláló betegekben***

Lone paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben emelkedett bal kamrai végdiasztolés nyomást igazoltak invazív hemodinamikai vizsgálat során (Jais et al. 2000), illetve a kontrollokhoz képest csökkent koradiasztolés myocardiális sebességet (Ea) pulztilis szöveti Doppler echokardiográfiával (Thamilarasan et al. 2000; Reant et al. 2005; Donal et al. 2010). Reant és munkatársai perzisztens pitvarfibrilláló betegekben is igazolták a csökkent koradiasztolés myocardiális sebességet (Reant et al. 2005). A bal kamrai töltőnyomás becslésére használt E/Ea hányados több vizsgálatban a kontrollhoz képest emelkedett volt paroxizmális (Reant et al. 2005, Donal et al. 2010) és perzisztens PF (Reant et al. 2009) betegekben.

Keveset tudunk arról, hogy a diasztolés diszfunkció stádiumai milyen eloszlást mutatnak a pitvarfibrilláló betegekben. Az emelkedett töltőnyomással járó DD előfordulása paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a kisszámú eddig elvégzett tanulmányok szerint 16% és 68% között mozog (Reant et al. 2005; Reant et al. 2009; Kosiuk et al. 2012). Reant és munkatársai perzisztens pitvarfibrilláló betegek (n=11) 100%-ában restriktív funkciózavart találtak (Reant et al. 2005). Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben ugyanaz a munkacsoport egyik vizsgálatában a betegek 26%-ában (Reant et al. 2005), másik vizsgálatában 68%-ában írt le II. vagy III. fokú DD-t (Reant et al. 2009). Az említett tanulmányok egyikében sem az ASE/EAE ajánlásban szereplő valamennyi változó figyelembevételével (Nagueh et al. 2009) történt a diasztolés funkció osztályozása.

Egy korábbi, idősek ( $\geq 65$  év) körében végzett kohort vizsgálatból tudjuk, hogy a diasztolés diszfunkció jelenléte a non-valvuláris PF kialakulásának kortól független prediktora, a rizikó mértéke a diasztolés diszfunkció súlyosságától függ (Tsang et al. J Am Coll Cardiol 2002). A bal kamrai relaxációs zavar a passzív BP ürítés zavarához

vezet, aminek következtében a bal pitvari nyomás megnő a pitvari diasztole alatt, melynek hatására egy idő után a BP és pulmonális vénák tágulnak. A tágulás és a feszülés elektromos remodellinghez, valamint pitvari natriuretikus faktor felszabadulásához vezethet (Christensen et al. 1997). Ezek a folyamatok összességében hozzájárulhatnak a PF kialakulásához (Tsang et al. Am J Cardiol 2002).

## **2.5 Katéterablációs kezelés hatása a bal kamrai diasztolés funkcióra**

Mindössze néhány tanulmányban vizsgálták a bal kamrai diasztolés funkció változását RFCA után. Reant és munkatársai paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben egy évvel az rádiófrekvenciás katéterabláció után döntően rekurrencia-mentes betegekben a relaxáció javulását, a töltőnyomás csökkenését, és a diasztolés diszfunkció súlyosságának csökkenését, fokozati besorolásának enyhülését írták le (Reant et al. 2005; Reant et al. 2009). Donal vizsgálatában azonban PAF betegekben egy évvel a sikeres RFCA után a diasztolés funkció a mért változók alapján nem változott szignifikánsan (Donal et al. 2010).

A cryoballonos abláció bal kamrai diasztolés funkcióra gyakorolt hatását még nem vizsgálták paroxizmális PF betegekben.

### **3. CÉLKITŰZÉSEK**

#### **3.1. Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a bal pitvari méret, a bal pitvari és a bal pitvari fülcse funkció, valamint a bal kamrai diasztolés funkció részletes meghatározása echokardiográfiával**

I. Ezen vizsgálat során az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

- A) Milyen gyakori az emelkedett mortalitási rizikót jelentő, súlyosan tágult bal pitvar paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben?
- B) A strukturális remodelling milyen arányban jár funkcionális remodellinggel paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben?
- C) Milyen gyakori az embóliás rizikófaktort jelentő súlyosan csökkent bal pitvari fülcse funkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben?
- D) Van-e összefüggés a bal pitvari funkció és a bal pitvari fülcse funkció között paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben?
- E) Milyen eloszlást mutatnak a bal kamrai diasztolés diszfunkció különböző stádiumai paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben, azon belüli is milyen gyakori a rosszabb kimenetelt előrevetítő, emelkedett töltőnyomással járó (közepes [II. fokú] és súlyos [III. fokú]) bal kamrai diasztolés diszfunkció előfordulása az ASE/EAE stádiumbeosztás alapján?

#### **3.2. A cryoballonos katéterabláció hatásának vizsgálata a bal pitvari méretre, funkcióra, és a bal kamrai diasztolés funkcióra paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben, az ablációt követő első évben**

II. Ebben a vizsgálatban a következő kérdéseket vizsgáltuk:

- A) Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben van-e bal pitvari strukturális reverz remodelling (volumencsökkenés) sikeres cryoballonos abláció után, illetve tovább tágul-e a bal pitvar sikertelen abláció után (folytatódó bal pitvari remodelling)?
- B) Milyen hatása van a cryoballonos ablációnak a bal pitvari funkcióra paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben?
- C) Változik-e a bal kamrai diasztolés funkció, illetve a betegek diasztolés diszfunkciójának stádiumbeosztása cryoballonos ablációt követően paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben?

## 4. MÓDSZEREK

### 4.1. Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a bal pitvari méret, a bal pitvari és a bal pitvari fülcse funkció, valamint a bal kamrai diasztolés funkció részletes meghatározása echokardiográfiával

#### 4.1.1 Betegek

Ezen vizsgálatunkba 2008 júniusa és 2009 júliusa között 46 konszekutív, antiaritmiás (propafenon vagy amiodaron vagy sotalol) vagy béta-blokkoló kezelésre nem reagáló, jelentős panaszokat okozó non-valvuláris PAF miatt rádiófrekvenciás vagy cryoballonos katéterablációra kerülő beteget vizsgáltunk (Erdei et al. 2011). Valamennyi beteg a vizsgálatban való részvétel előtt írásos beleegyező nyilatkozatot tett. A kutatást a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (TUKEB szám: 70/2008.), a tanulmányt az Orvosok Világszövetsége Helsink Deklarációjában foglaltakkal összhangban végeztük.

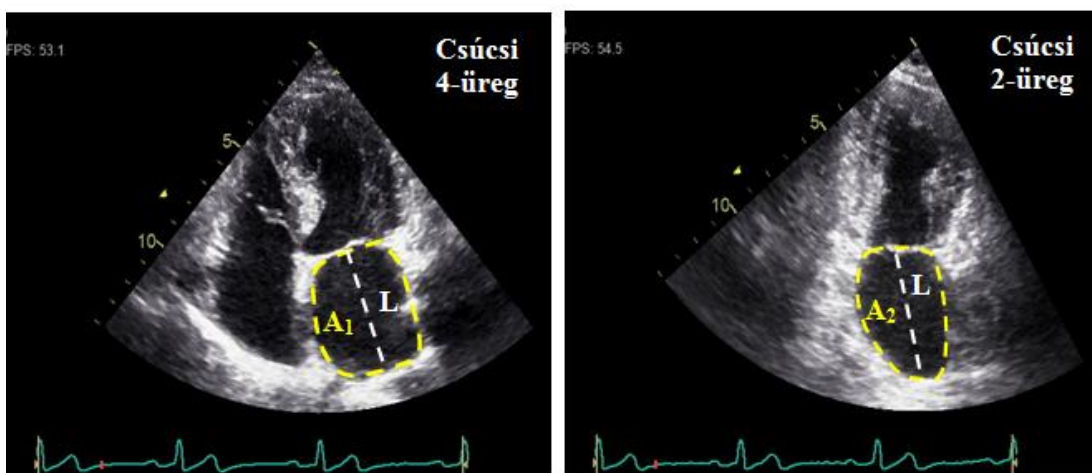
#### 4.1.2 Transthoracalis echokardiográfia

A transthoracalis echokardiográfias vizsgálatokat minden betegnél az abláció előtt, szinuszritmusban, ugyanazzal a General Electric Vivid S6 (General Electric, Milwaukee, WI, USA) készülékkel végeztem.

A bal kamrai globális szisztolés funkció leírására az ejekciós frakciót használtuk, melyet a biplane Simpson módszerrel határoztunk meg. A bal kamrai pumpafunkció jellemzésére használtuk a bal kamrai stroke volumen helyettesítő markereként a bal kamrai kiáramlási pályában (LVOT) pulzatis Doppler echokardiográfiával mért sebesség idő-sebesség integrált (VTI). A bal kamrai longitudinális szisztolés funkciót pulzatis szöveti Doppler echokardiográfiával határoztuk meg: a csúcsi 4-üregi nézetben a mitrális annulus szeptális és laterális szélén mértük a szisztolés (Sa) myocardiális sebességeket.

Meghatároztuk a maximális BP-i volument a bal kamrai végszisztolében, épphogy a mitrális billentyű nyitódása előtt ( $BPV_{max}$ ), valamint a minimális BP-i

volument a bal kamrai végdiasztolében ( $BPV_{\min}$ ). A bal pitvari volumenek meghatározása 2D echokardiográfiával, biplane area-length módszerrel történt (4. ábra). Ennek során a csúcsi 4- és 2-üregi nézetből mértük a bal pitvari területeket ( $A_1$ ,  $A_2$ ). Mindkét nézetben mértük a bal pitvari hosszátmérőt ( $L$ ), és a rövidebbet helyettesítettük be az alábbi képletbe: BP volumen=  $8/3\pi * A_1 * A_2 / L = 0,85 * A_1 * A_2 / L$  (Lang et al. 2005). A bal pitvari volumen index (BPVI) testfelületre vonatkoztatott index, a  $BPV_{\max}$ -ot osztottuk a testmagasságból és testsúlyból Dubois formula alapján kalkulált testfelülettel.



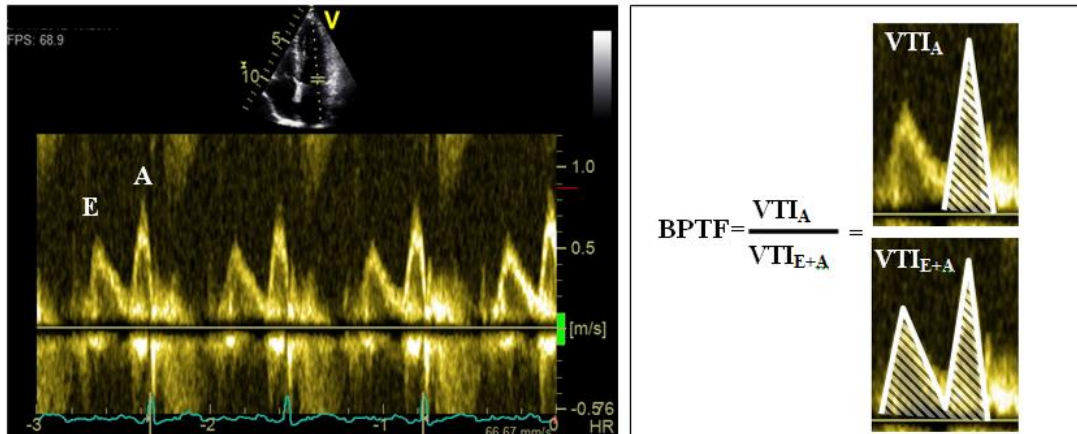
**4. ábra.** A maximális bal pitvari volumen ( $BPV_{\max}$ ) meghatározása biplane area-length módszerrel.  $A_1$ : bal pitvari maximális terület a csúcsi 4-üregi felvételen;  $A_2$ : bal pitvari maximális terület a csúcsi 2-üregi felvételen;  $L$ : bal pitvari maximális supero-inferior hosszátmérő. BP volumen=  $8/3\pi * A_1 * A_2 / L = 0,85 * A_1 * A_2 / L$

A bal pitvari funkció meghatározására 4 féle TTE módszert használtunk.

A BP-i pumpafunkció meghatározására használtuk:

a) a BP-i telődési frakciót, melyet úgy számítottuk, hogy a mitrális beáramlási Doppler görbe A hullámának idő-sebesség integrálját (VTI) osztottuk a teljes mitrális beáramlási görbe VTI-jével ( $BPTF = VTI_A / VTI_{E+A}$ ) (5. ábra). A mitralis beáramlási Doppler görbe felvétele során az ajánlást követtük, mely szerint a mintavevőt a mitralis annulus szintjébe javasolt helyezni, amennyiben az elsődleges cél idő-sebesség integrál felvétele. Ha az E és A sebességek, valamint a DT meghatározása a cél, akkor a mitralis

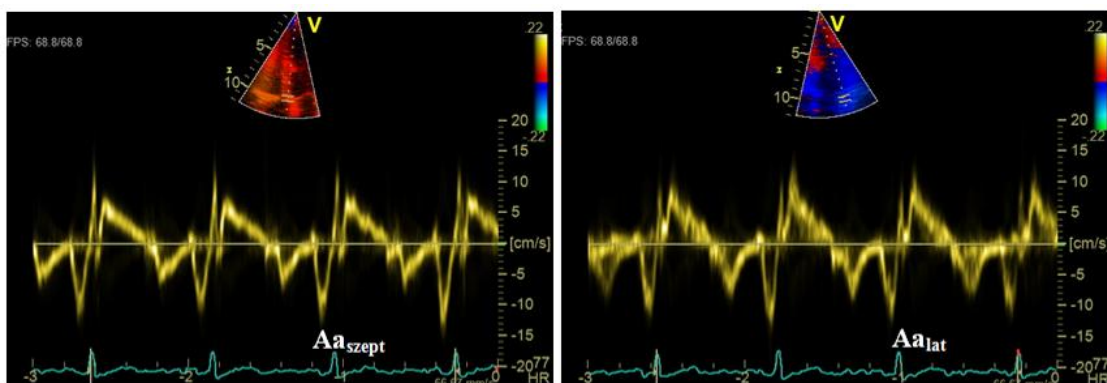
billentyűk hegye közé (esetleg 0,5-1 mm-rel az alá, a mitralis annulus szisztolés előremozdulása miatt) javasolt tenni a mintavevőt (Quinones et al. 2002).



**5. ábra.** A bal pitvari telődési frakció (BPTF) meghatározása.

E: a mitrális beáramlás koradiasztolés hulláma; A: a mitrális beáramlás késődiasztolés, pitvari kontrakció okozta hulláma;  $VTI_A$ =az A hullám idő-sebesség integrálja;  $VTI_{E+A}$ =az E és az A hullám idő-sebesség integrálja.

b) a csúcsi 4-üregi metszeten pulzatilis TDI-vel mértük a mitrális annulus szeptális és laterális szélén a bal kamra késődiasztolés, pitvari kontrakció okozta myocardialis sebességeit ( $Aa_{szept}$ ,  $Aa_{lat}$ ) (6. ábra).



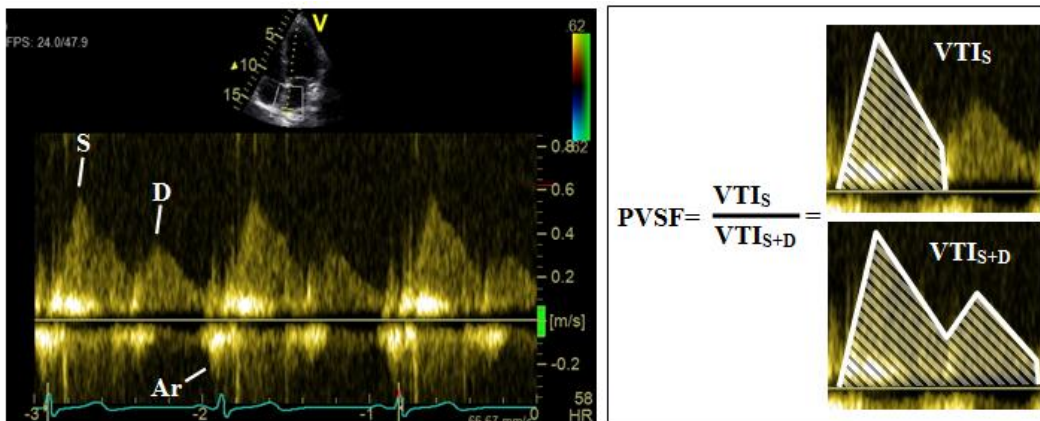
**6. ábra.** Szeptális és laterális késődiasztolés annuláris sebességek pulzatilis szöveti Doppler echokardiográfiával ( $Aa_{szept}$ ,  $Aa_{lat}$ )

A BP-i reservoir funkciót pedig az alábbi 2 módszerrel vizsgáltuk:

a) a maximális és minimális BP-i volumenek segítségével számítottuk a BP-i összűrítési frakciót:  $BP\ddot{O}UF=(BPV_{max}-BPV_{min})/BPV_{max}$

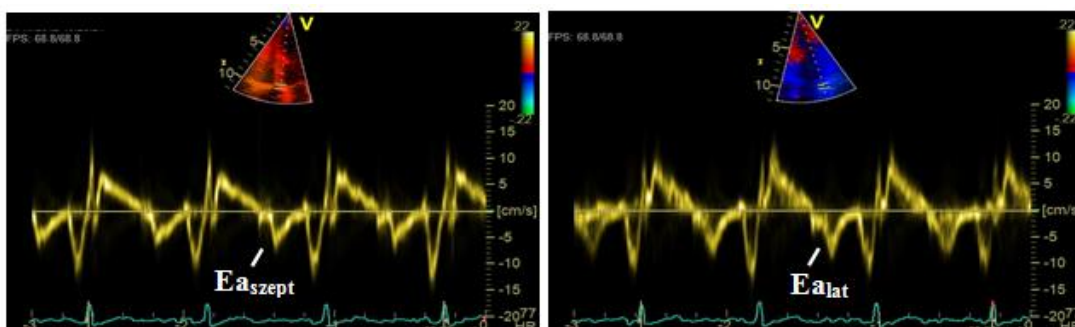


b) számítottuk a pulmonális vénás Doppler görbe szisztolés frakcióját, ami a pulmonális vénás Doppler görbe szisztole alatti hulláma idő-sebesség integráljának és a szisztole és diasztole alatti hullámok idő-sebesség integráljának a hányadosa:  $PVSF = VTI_S / VTI_{S+D}$ . A pulmonális vénás flow mérésére a jobb felső pulmonális vénát használtuk a csúcsi 4-üregi metszeten (7. ábra).



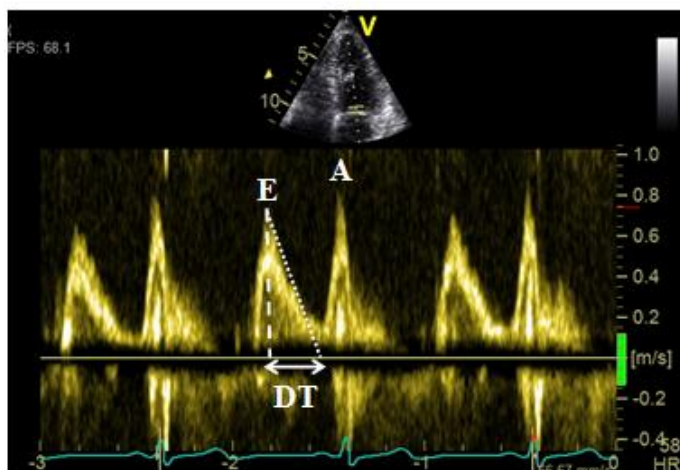
**7. ábra.** A pulmonális vénás Doppler görbe szisztolés frakciójának (PVSF) meghatározása a jobb felső tüdővénában. S: szisztolés hullám; D: diasztolés hullám; Ar: reverz pitvari hullám;  $VTI_S$ =az S hullám idő-sebesség integrálja;  $VTI_{S+D}$ =az S és a D hullám idő-sebesség integrálja.

A bal kamra diasztolés funkciójának vizsgálata során pulzatilis TDI segítségével mértük a csúcsi 4-üregi metszeten a mitrális annulus szeptális és laterális szélén a bal kamrai relaxációt jellemző koradiasztolés myocardiális sebességeket ( $E_{a_{szept}}$ ,  $E_{a_{lat}}$ ) (8.ábra).



**8. ábra.** Koradiasztolés myocardiális sebességek ( $E_{a_{szept}}$ ,  $E_{a_{lat}}$ ) pulzatilis szöveti Doppler echokardiográfiával

Töltőnyomás becslés céljából számítottuk a mitrális E és a szöveti Ea arányát (E/Ea), a hányados kiszámításánál a laterális és szeptális Ea-k átlagát vettük figyelembe. Pulzatis Doppler echokardiográfiával, a mintavevőt a mitrális billentyű hegyei közé helyezve mértük a mitrális beáramlás koradiasztolés (E) és késődiasztolés (A) sebességeit, a decelerációs időt (DT), és számítottuk az E és A sebességek arányát (E/A) (9. ábra).



**9. ábra.** Mitrális beáramlási görbe pulzatis Doppler echokardiográfiával. E: koradiasztolés sebesség; A: késődiasztolés sebesség; DT: decelerációs idő

Mértük a véna pulmonális Doppler görbe szisztolés (S) és diasztolés (D) sebességét, számítottuk az S/D hányadost. Meghatároztuk a bal kamrai tömegindexet (LVMI) az ASE (American Society of Echocardiography) által javasolt képlet segítségével (Lang et al. 2005):  $LVMI = 0,8 * (1,04 * ([Dd + IVS + PW]^3 - Dd^3) + 0,6) / \text{testfelület}$  (Dd: bal kamrai végdiasztolés átmérő, IVS: interventriculáris szeptum vastagsága, PW: posterior wall (hátsó fal) vastagsága a paraszternális hosszmetzeti felvételen).

A diasztolés diszfunkció fokozati besorolása (1. táblázat) az Amerikai és Európai Echokardiográfiás Társaság közös ajánlása alapján történt (Nagueh et al. 2009). A töltőnyomást közepes (II. fokú) vagy súlyos (III. fokú) diasztolés diszfunkció esetén tekintettük emelkedettnek.

	$Ea_{szept}$ (cm/s)	$Ea_{lat}$ (cm/s)	BPVI (ml/m <sup>2</sup> )	$E/Ea_{atl}$	E/A	DT (ms)	S/D
<b>Enyhe (I. fokú) DD</b>	<8	<10	-	$\leq 8$	<0,8	>200	>1
<b>Közepes (II. fokú) DD</b>	<8	<10	$\geq 34$	$8 < E/Ea_{atl} < 13$	$0,8 \leq E/A \leq 1,5$	160-200	<1
<b>Súlyos (III. fokú) DD</b>	<8	<10	$\geq 34$	$\geq 13$	$\geq 2$	<160	<1

**1. táblázat.** A diasztolés diszfunkció fokozati besorolása az Amerikai és Európai Echokardiográfiás Társaság közös ajánlása alapján (Nagueh et al. 2009)

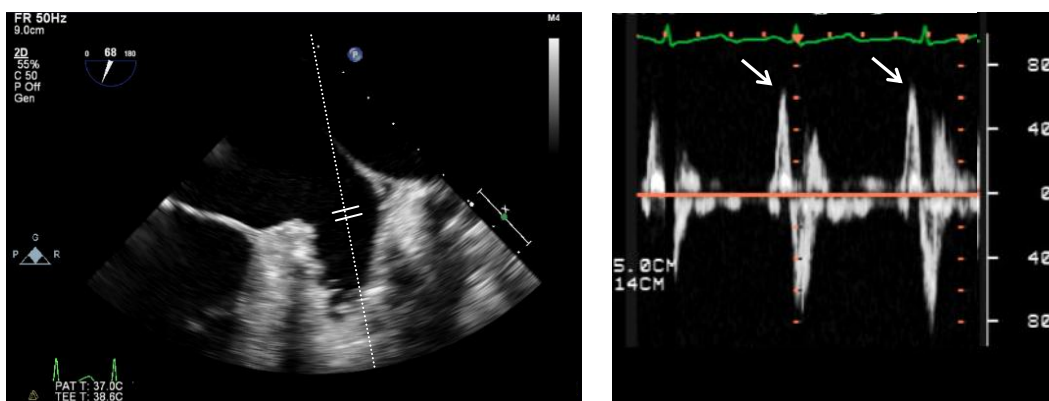
A transthoracalis echokardiográfiás vizsgálatok során az intra-observer variabilitás csökkentése érdekében mind az echokardiográfiás felvételek elkészítése, mind a mérések tekintetében szigorú írott protokollt követtem, az egyes álló- és mozgóképek sorrendje minden betegnél ugyanaz volt. A felvételeket az ajánlásokból és tankönyvekből ismert standard síkokból végeztem. A kép optimalizálására a klinikai vizsgálatoknál jóval több időt fordítottam, hogy a felvételek a lehető legjobb minőségűek legyenek. Az echokardiográfiás felvételeket passzív kilégzés végén rögzítettem, hogy a légzés okozta variabilitásból adódó különbségeket elkerüljem. A használt echoablak elhelyezkedéséről, különösen a nehezebben vizsgálható betegeknél írásos feljegyzést készítettem. A vizsgálatok ugyanazon vizsgálóágyon, lehetőleg azonos dőlésszögű fejtámla pozícióval készültek. A vizsgálatokat ugyanazzal a géppel végeztem, hogy a rendszerek közötti differenciát elkerüljem.

#### **4.1.3 Transoesophagealis echokardiográfia**

Valamennyi betegnél az abláció előtt rutinszerűen transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálat történt a bal pitvari és fülcsethrombus kizárása céljából, a bal pitvari és fülcse funkció meghatározását ekkor végeztük. A vizsgálatok Philips iE33 (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts, USA) készülékekkel történtek, valamennyi betegünkönél szinuszritmusban. A TOE és a transthoracalis

echokardiográfiás vizsgálat egymáshoz képest rövid időn belül, ugyanazon a napon történtek.

A bal pitvari fülcse funkció meghatározása céljából mértük az ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebességét (PLAAEFV) úgy, hogy a pulzatis Doppler mintavevőjét a fülcseszájadékon belül 1 cm-re helyeztük (10. ábra). A 2 dimenziós szűrkeskálás képen vizsgáltuk spontán echo kontraszt (SEC) jelenlétét



**10. ábra.** Az ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebesség (PLAAEFV; nyíl) meghatározása transoesophagealis echokardiográfiával

#### 4.1.4 Statisztika

A kapott értékeket átlag  $\pm$  standard deviáció (95%-os konfidencia intervallum) formában határoztuk. Az egyes betegekben mért vagy számított értékeket ahol csak lehet nemzetközi *ajánlásokból ismert* normál- és referencia értékekhez, illetve ennek hiányában egyéb, az *irodalmból ismert* normálértékekhez hasonlítottuk. Amennyiben az irodalmi normálérték kizárólag átlag  $\pm$  standard deviáció (SD) formában állt rendelkezésre, akkor a referenciatartománynak az átlag  $\pm$  2SD tartományt tekintettük. Ennek felső vagy alsó határértékéhez hasonlítottuk az egyes betegekben kapott értékeket. Korfüggő irodalmi normálértékek esetén -melyek minden esetben átlag  $\pm$  SD formában voltak elérhetőek- a betegekben kapott értékeket, a beteg korát figyelembe véve használtuk a megfelelő irodalmi átlag  $\pm$  SD-t, és normál referenciatartománynak az átlag  $\pm$  2SD tartományt.

Az egyes változók közötti lineáris összefüggés vizsgálata céljából számítottuk a Pearson-féle korrelációs együtthatót. Statisztikailag szignifikánsnak a  $p < 0,05$  értéket tekintettük. Számításainkat az SPSS 13.0 program segítségével végeztük.

## **4.2. A cryoballonos katéterabláció hatásának vizsgálata a bal pitvari méretre, funkcióra, és a bal kamrai diasztolés funkcióra paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben, az ablációt követő első évben**

### **4.2.1 Betegek**

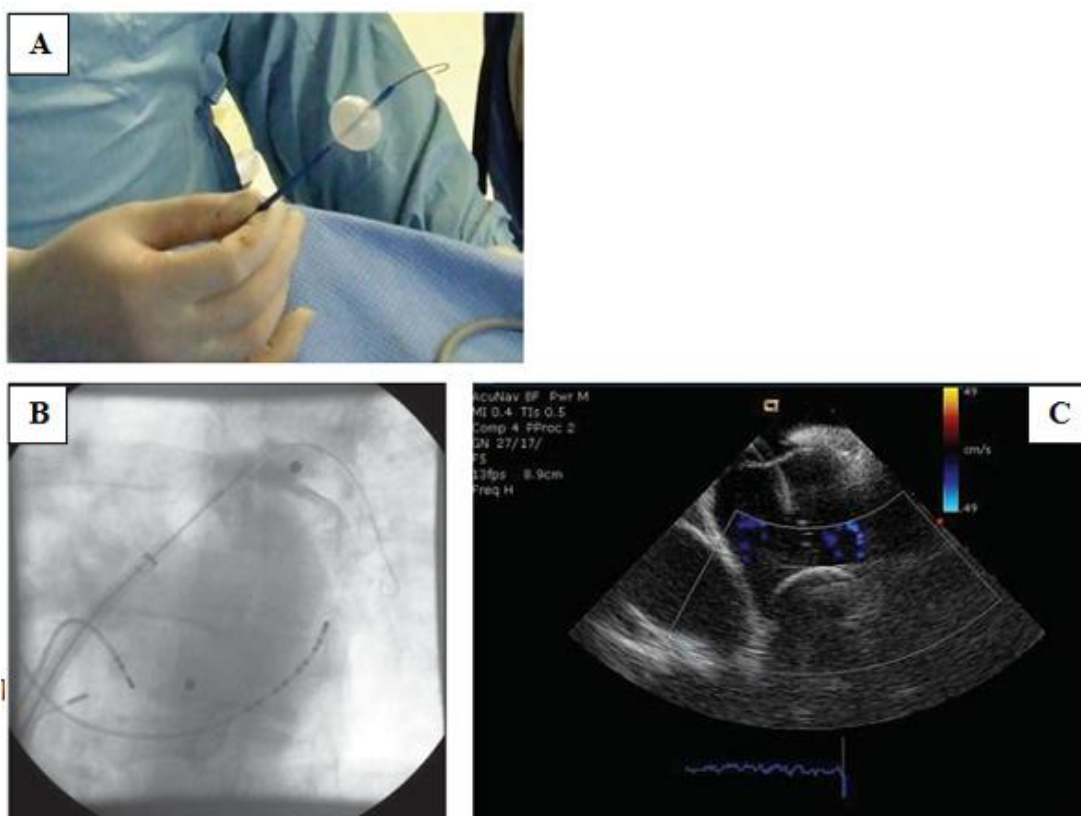
2008 júniusa és 2009 júliusa között 36, konsekutív, antiaritmias (propafenon vagy amiodaron vagy sotalol) vagy béta-blokkoló kezelésre nem reagáló, szimptomatikus, non-valvuláris PAF miatt első cryoballonos katéterablációra kerülő beteget vizsgáltunk (Erdei et al. 2012).

Valamennyi beteg a vizsgálatban való részvétel előtt írásos beleegyező nyilatkozatot tett. A kutatást a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (TUKEB szám: 70/2008.), a tanulmányt az Orvosok Világszövetsége Helsinkai Deklarációjában foglaltakkal összhangban végeztük.

### **4.2.2 Cryoballonos abláció**

A cryoballonos ablációra előzetes felvilágosítás, és a beteg beavatkozásba való írásos beleegyezése után került sor a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Elektrofiziológiai Laboratóriumában, a beteg klinikai kezelésének részeként. A beavatkozást megelőzően (<48 óra) a bal pitvari- és fülcse thrombus kizárása céljából transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálat történt. Az abláció helyi érzéstelenítés mellett felületes altatásban (bolus midazolam és fentanyl) történt dupla lumenű cryoballonnal (Arctic front, Cryocath, Montreal, Quebec). Ennek első lépéseként a jobb vena jugularison keresztül decapolaris elektrofiziológiai (EP) katéter (Bard Electrophysiology Inc., Lowell, MA, USA) került bevezetésre a sinus coronariusba, a jobb vena femoralis felől pedig diagnosztikus kvadripoláris EP-katétert juttattak a jobb kamrába. A bal vena femoralison át, a biztonságos transseptalis punctióhoz intracardialis ultrahang- (ICE-) katétert (Acunave, Acuson, Mountain View, CA, Egyesült Államok) pozicionáltak a jobb pitvarban. ICE-vezérelt sikeres transseptalis punctiót követően multipoláris mozgatható görbületű és átmérőjű, úgynevezett Lasso

katéterrel (PV Orbiter, Bard) megkeresték minden egyes tüdővéna antrumát, és regisztrálták a paroxizmális pitvarfibrillációért felelőssé tehető tüdővéna-potenciálokat. Ezt követően a 8F sheathet 14 F átmérőjű sheathre cserélték, a térképező katétert pedig 28 mm-es ballonkatéterre cserélték, majd a vezetődrót segítségével egyenként kanulálták, illetve átmeneteileg okkludálták a tüdővéna szájadékát és elvégezték a cryoballonos ablációt (11. ábra). Legalább két ötperces cryo-applikációt adtak le vénánként. A jobb felső tüdővéna ablációja közben, az esetleges jobb rekeszizombénulás elkerülése céljából, folyamatos jobb nervus phrenicus ingerlés történt. A postablációs ellenőrzés során ismételten a Lasso katéter került felvezetésre a bal pitvarba. Amely vénánál az izoláció inkomplett volt (továbbra is pulmonális véna potenciálokat regisztráltak antrálisan) a korábban használt cryoballonnal, vagy fokális cryoablációs katéterrel (Frezor Max 8mm) ismételt fagyasztásos léziókat hoztak létre az izoláció komplettálására.



**11. ábra.** A) 28 mm-es cryoballon, B) A cryoballonos abláció előtti bal felső tüdővéna-okklúzió röntgenátvilágítás, valamint C) ICE-kép, érdemi áramlás nem detektálható a ballon mellett) (Földesi et al. 2008)

### **4.2.3 Vizsgálati protokoll, utánkövetés**

#### Echokardiográfia

Részletes transthoracalis echokardiográfiás vizsgálat történt a cryoballonos abláció előtt, valamint 3, 6 és 12 hónappal utána –azonos protokoll szerint-, minden betegnél szinuszritmusban.

Valamennyi betegnél az abláció előtt transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálatot végeztünk a bal pitvari és fülcsethrombus kizárása, továbbá a bal pitvari és fülcse funkció meghatározása céljából. A TOE és a transthoracalis echokardiográfiás vizsgálat egymáshoz képest rövid időn belül, ugyanazon a napon történtek. A transthoracalis és transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálat során használt készülékek és a vizsgálati protokollok megegyeztek a másik vizsgálat metodikájában (4.1) leírtakkal.

#### Aritmia-monitorozás

A kontroll echokardiográfiás vizsgálatok során a vizsgálat alatti szívritmus minden alkalommal rögzítésre került. Az utánkövetés során az echokardiográfiás vizsgálaton kívül 1, 3, 6 és 12 hónappal az abláció után ambuláns klinikai kontroll vizsgálat történt, melynek során fizikális vizsgálat, az esetleges aritmiákra is kitérő anamnézis felvétel történt, valamint 12 elvezetéses EKG készült.

Az aritmia-monitorozás javítása érdekében a 3, 6 és 12 hónapos kontroll vizsgálatok előtt 24-órás Holter EKG vizsgálat és/vagy 10-napos transztelefonos EKG vizsgálatok elvégzését terveztük, mely a betegek jelentős részénél (81 %) technikailag megoldható volt. A betegek kisebb része azonban, főleg a Budapesttől nagyobb távolságra élők, nem vállalta a Holter és transztelefonos EKG vizsgálat miatt szükséges Budapestre való többszöri felutazást.

#### **4.2.4 Siker definíciója**

A cryoballonos ablációt klinikailag sikeresnek tekintettük a konszenzus dokumentummal összhangban (Calkins et al. 2012), ha a kezdeti, 3-hónapos blanking periódus után a klinikai, EKG, Holter-EKG vagy transztelefonos EKG vizsgálat során rekurrens pitvari aritmiát (30 másodpercet meghaladó, regisztrált pitvarfibrilláció vagy pitvari flutter vagy pitvari tachycardia) nem észleltünk.

Vizsgálatunkban az összes, így az első 3 hónapban jelentkező rekurrens epizódbal pitvarra és bal kamrai diasztolés funkcióra gyakorolt hatását is vizsgálni kívántuk. Az utánkövetés eredményeinek értékelésekor ezért két csoportot definiáltunk. A PF-mentes csoportban megfigyelésünk első éve alatt egyáltalán nem észleltünk rekurrens pitvari ritmuszavart. A rekurrens csoportba pedig azokat a betegeket soroltuk, akiknél az utánkövetés 12 hónapja alatt bármikor, akár a blanking periódusban is, rekurrens pitvari aritmia jelentkezett.

#### **4.2.5 Statisztika**

A kapott értékeket átlag  $\pm$  standard deviáció (95%-os konfidencia intervallum) formában határoztuk meg. A rekurrens és aritmia-mentes betegcsoportokban meghatározott folytonos változók átlagait kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze, a diszkrét változók értékeinek összehasonlítására pedig Chi-négyzet vagy Fisher-féle egzakt tesztet használtunk. Egymintás t-teszttel hasonlítottuk össze a bal pitvari méret és funkció, és a bal kamrai diasztolés funkció paramétereinek csoporton belüli változását az utánkövetés során. Statisztikailag szignifikánsnak a  $p < 0,05$  értéket tekintettük. Számításainkat az SPSS 13.0 program segítségével végeztük.



## 5. EREDMÉNYEK

### 5.1. Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a bal pitvari méret, a bal pitvari és a bal pitvari fülcse funkció, valamint a bal kamrai diasztolés funkció részletes meghatározása echokardiográfiával

#### *Betegek általános klinikai jellemzői*

A 46 vizsgált beteg közül 33 férfi volt, átlagéletkoruk  $57,7 \pm 9,6$  év volt (23-77 év; medián: 57 év). A betegek fő panasza palpitáció volt, szívelégtelenségre utaló panaszt nem említettek, tünetet nem észleltünk. A ritmuszavar első észlelése óta eltelt idő átlagosan  $6,9 \pm 7,3$  (0,5-34; medián: 5,0) év volt.

A betegek több mint 2/3-a (32 beteg) hipertóniás volt. Ischaemiás szívbetegség (definíció: korábbi perkután coronária intervenció vagy aorto-coronariás bypass műtét vagy korábbi myocardialis infarctus) csak kis hányaduknál fordult elő (6 beteg). 32 beteg (70%) hyperlipidaemiás volt. Pajzsmirigybetegség 7, II-es típusú diabetes 5 betegnél szerepelt az anamnézisben. A testtömegindex (BMI)  $28,8 \pm 4,1$   $\text{kg/m}^2$  volt, 12 beteg volt elhízott ( $\text{BMI} \geq 30$   $\text{kg/m}^2$ ). A pitvarfibrilláció további lehetséges etiológiai faktorai közül kongenitális szívbetegség, jelentős billentyűbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, alvási apnoé, krónikus vesebetegség nem fordult elő (Erdei et al. 2011).

#### *Bal kamrai méret és szisztolés funkció*

A bal kamrai méret és a szisztolés funkció leírását szolgáló echokardiográfiás változók mért értékeit és az irodalmi normálértékeket az 2. táblázatban foglaltam össze. A bal kamrai végdiasztolés átmérő 4, a végdiasztolés volumen 8 betegnél mutatott a normálértéket meghaladó, kissé tágabb bal kamrai üreget. Bal kamra hypertrophiát (szeptum vagy hátsó fal vastagság  $\geq 11$  mm) 28 betegnél észleltünk; jelentős hypertrophia ( $\geq 17$  mm) nem fordult elő. A kalkulált bal kamrai tömegindex (LVMI) 11 férfiben és 5 nőben volt emelkedett ( $\text{♀}: >96$ ,  $\text{♂}: >116$   $\text{g/m}^2$ ). A minta átlag értéke ( $100 \pm 26$   $\text{g/m}^2$ ) nem utal jelentős tömegnövekedésre ( $\text{♀}: >122$ ,  $\text{♂}: >149$   $\text{g/m}^2$ ). A bal kamrai globális szisztolés funkciót jellemző, biplane Simpson-módszerrel meghatározott ejekciós frakció minden betegnél normál tartományban ( $\geq 55\%$ ), átlagosan  $62 \pm 6\%$  volt. A bal kamrai longitudinális szisztolés funkció a pulzatis szöveti

Dopplerrel mért laterális és szeptális  $Sa$  sebességek alapján az összes betegben megtartott volt ( $>$  irodalmi átlag-2SD). A bal kamrai stroke volumen helyettesítő markereként mért bal kamrai kiáramlási pálya (LVOT) idő-sebesség integrálja (VTI) két betegben volt csökkent.

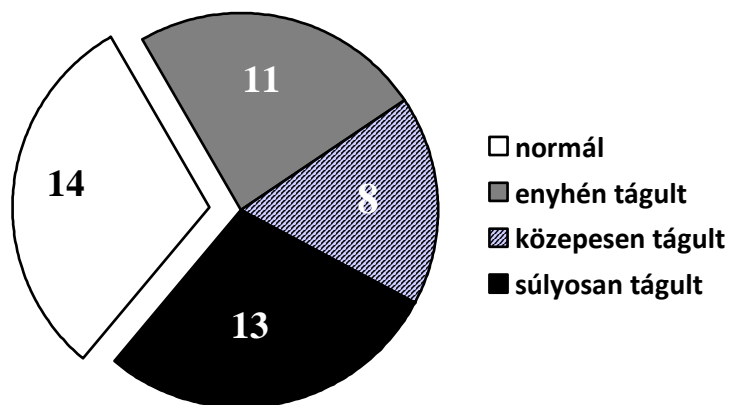
	PAF (n=46)	Normálértékek (ajánlás)	Ref.	Normálértékek (közlemény)	Ref.
BK Dd (mm)	51,6±4,5	♀:<54, ♂:<60	Lang 2005	-	-
BK Ds (mm)	31,6±3,6	-	-	-	-
IVS (mm)	10,8±1,9	<11	Lang 2005	-	-
PW (mm)	10±1,7	<11	Lang 2005	-	-
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	100±26	♀:<96, ♂:<116	Lang 2005	-	-
BK EDV (ml)	113±24	♀:<105, ♂:<156	Lang 2005	-	-
BK ESV (ml)	43±11	♀:<50, ♂:<59	Lang 2005	-	-
BK EF (%)		≥55%	Lang 2005	-	-
LVOT VTI (cm)	22,4±4,2	>16		-	-
$Sa_{lat}$ (cm/s)	8,7±2,5	-	-	40-49 év (n=37): 10,8±2,9 50-59 év (n=45): 8,5±2,2 60-69 év (n=25): 8,3±1,6	Innelli 2008
$Sa_{szept}$ (cm/s)	7,3±1,1	-	-	40-49 év (n=37): 8,7±1,4 50-59 év (n=45): 7,7±1,7 60-69 év (n=25): 7,2±1,9	Innelli 2008
<p><b>Rövidítések:</b>  BK: bal kamra  Dd: bal kamrai végdiasztolés átmérő  EDV: end-diasztolés volumen (végdiasztolés volumen; biplane Simpson módszer)  EF: ejekciós frakció (biplane Simpson módszer)  ESV: end-systolés volumen (végszisztolés volumen; biplane Simpson módszer)  IVS: interventriculáris szeptum  LVMI: left ventricular mass index (bal kamrai tömegindex)  LVOT: left ventricular outflow tract (bal kamrai kiáramlási pálya)  PAF: paroxysmal atrial fibrillation (paroxizmális pitvarfibrilláció)  PW: posterior wall (hátsó fal)  Ref: referencia  <math>Sa_{lat}</math>: szöveti Doppler echokardiográfiával a laterális mitrális annuluson mért szisztolés sebesség  <math>Sa_{szept}</math>: szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális mitrális annuluson mért szisztolés sebesség  VTI: velocity-time integral (idő-sebesség integrál)</p>					

**2. táblázat.** Bal kamrai dimenziók és szisztolés funkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben

### ***Bal pitvari dimenziók paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben***

A bal pitvari méret és funkció, valamint a bal pitvari fülcse funkció főbb echokardiográfiás változói és az ismert irodalmi normálértékek a 3. táblázatban kerültek összefoglalásra.

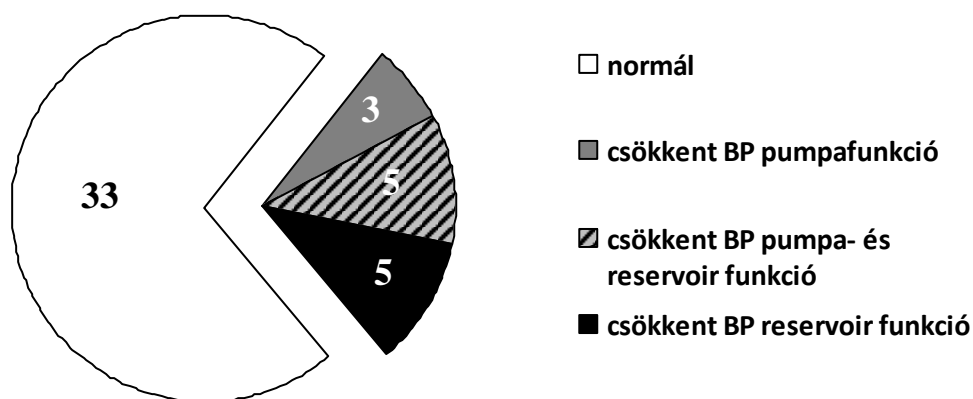
A bal pitvar a betegek kb. 70%-ában volt tágult, a bal pitvari volumen index (BPVI) 32 betegben haladta meg az ide vonatkozó ajánlásból ismert irodalmi normál értéket ( $29 \text{ ml/m}^2$ ) (Lang et al. 2005). Tizenegy betegben enyhén tágult ( $29 \text{ ml/m}^2 < \text{BPVI} < 34 \text{ ml/m}^2$ ), 8 betegben közepesen tágult ( $34 \text{ ml/m}^2 \leq \text{BPVI} < 40 \text{ ml/m}^2$ ), 13 betegben súlyosan tágult ( $\text{BPVI} \geq 40 \text{ ml/m}^2$ ) bal pitvar igazolódott (12. ábra).



**12. ábra.** A bal pitvari volumen index paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben (n=46)

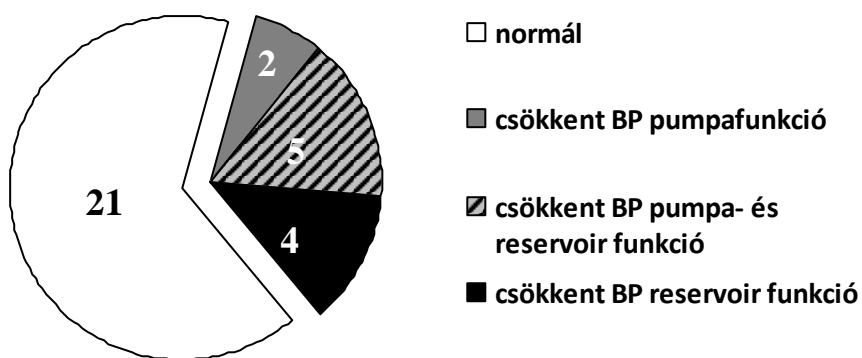
### ***A bal pitvari és a bal pitvari fülcse funkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben***

Az irodalmi normálértékekkel összehasonlítva a pumpafunkciót jellemző bal pitvari telődési frakció (BPTF) öt, az  $Aa_{\text{lat}}$  kettő, az  $Aa_{\text{sept}}$  négy esetben volt csökkent. A bal pitvari reservoir funkció a tüdővéna görbe szisztolés frakció (PVSF) alapján négy, a bal pitvari összűrítési frakció (BPÖÜF) alapján 9 betegben volt csökkent. Összességében a 46 beteg közül 13 betegnél észleltünk bal pitvari diszfunkciót. A bal pitvari pumpafunkció 8, a bal pitvar reservoir funkció pedig 10 betegben volt károsodott (5 betegben mind a pumpa, mind a reservoir funkció csökkent volt) (13. ábra). Két kivételtől eltekintve ezen betegekben a bal pitvar tágult volt.



**13. ábra.** A bal pitvari funkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben (n=46)

A 32 tágult bal pitvarú beteg közül 11 betegnél (34 %) észleltünk bal pitvari funkciózavart; a bal pitvari pumpafunkció 7 betegnél (22 %), a reservoir funkció 9 betegnél (28 %) volt károsodott (5 esetben a pumpa- és reservoir funkció egyaránt károsodott) (14. ábra).



**14. ábra.** A bal pitvari funkció tágult bal pitvarú (bal pitvari volumen index > 29 ml/m<sup>2</sup>) paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben (n=32)

A bal pitvari fülcse funkció az üritési bal pitvari fülcse flow csúcssebessége alapján 10 betegben volt csökkent (<50 cm/s), ezen betegek közül 8 betegnek tág volt a bal pitvara, és 6 betegnél a bal pitvari funkció is csökkent volt. Súlyosan csökkent

fülcse funkciót (<20 cm/s) egyetlen betegnél sem észleltünk. Bal pitvar illetve fülcsethrombus nem volt, spontán echo kontrasztot nem volt.

	PAF (n=46)	Normálértékek (ajánlás)	Ref.	Normálértékek (közlemény)	Ref.
BPV <sub>max</sub> (ml)	70±21	♀:<53, ♂:<59	Lang 2005	42±13 (n=28)	Rodrigues 2009
BPVI (ml/m <sup>2</sup> )	35±10	normál: <29 enyhén tág: 29-34 közepesen tág: 34-40 jelentősen tág: >40	Lang 2005	23±6 (n=28)	Rodrigues 2009
BPV <sub>min</sub> (ml)	36±16	-	-	20±7 (n=28)	Rodrigues 2009
BPSId <sub>4ch</sub> (mm)	56±6	-	-	47±7 (n=230)	Aurigemma 2009
BPÖÜF (%)	50±11	-	-	53±6 (n=28)	Rodrigues 2009
BPTF (%)	35±7	-	-	46±10 (n=42)	Thomas 2004
PVSF (%)	57±9	-	-	60±9 (n=42)	Thomas 2004
Aa <sub>lat</sub> (cm/s)	9,9±2,6	-	-	40-49 év (n=37): 10,7±2,5 50-59 év (n=45): 10,9±2,5 60-69 év (n=25): 11,2±2,8	Innelli 2008
Aa <sub>szept</sub> (cm/s)	8,9±2	-	-	40-49 év (n=37): 9,2±1,8 50-59 év (n=45): 9,8±1,9 60-69 év (n=25): 10,2±2,6	Innelli 2008
Peak LAAEFV (cm/s)	66±21	normál: >50 csökkent: 20-50 jelentősen csökkent:<20	Oh 2006	45-54 év (n=78): 83±25 55-64 év (n=90): 82±23 65-74 év (n=65): 77±31	Agmon 2000
<b>Rövidítések:</b> Aa <sub>lat</sub> : szöveti Doppler echokardiográfiával a laterális mitrális annuluson mért késődiasztolés sebesség Aa <sub>szept</sub> : szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális mitrális annuluson mért késődiasztolés sebesség BP: bal pitvar BPÖÜF: bal pitvari összűrítési frakció=(BPV <sub>max</sub> -BPV <sub>min</sub> )/BPV <sub>max</sub> BPSId <sub>4ch</sub> : bal pitvari maximális supero-inferior átmérő a csúcsi 4-üregi felvételen BPTF: bal pitvari telődési frakció=VTI <sub>A</sub> /VTI <sub>E+A</sub> BPVI: bal pitvari volumen index BPV <sub>max</sub> : maximális BP-i volumen BPV <sub>min</sub> : minimális BP-i volumen PAF: paroxysmal atrial fibrillation (paroxizmális pitvarfibrilláció) PLAAEFV: peak left atrial appendage emptying flow velocity (ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebesség) PVSF: systolic fraction of pulmonary venous flow (tüdővéna görbe szisztolés frakció)=VTI <sub>S</sub> /VTI <sub>S+D</sub> Ref: referencia					

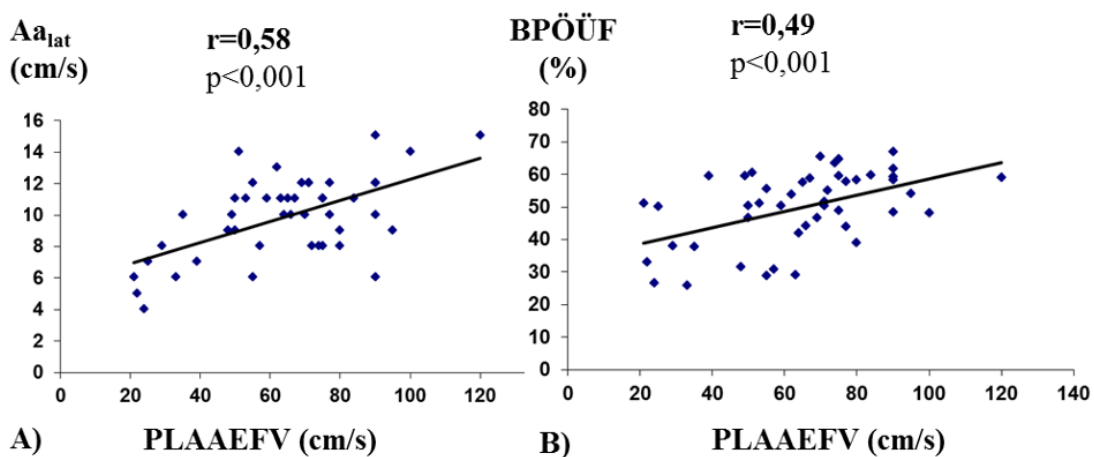
**3. táblázat.** Bal pitvari dimenziók, a bal pitvari és fülcse funkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben

***A bal pitvari méret, funkció és a bal pitvari fülcse funkció összefüggései paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben***

A minimális BP volumen inverz korrelációt mutatott a laterális Aa sebességgel ( $r=-0,54$ ;  $p<0,001$ ), a szeptális Aa sebességgel ( $r=-0,51$ ;  $p<0,001$ ) és az üritési bal pitvari fülcse flow csúcssebességével ( $r=-0,52$ ;  $p<0,001$ ).

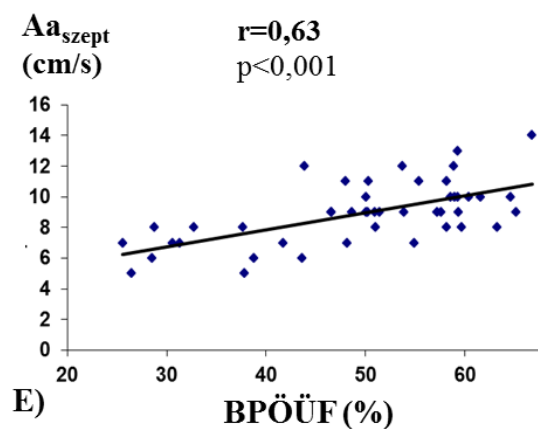
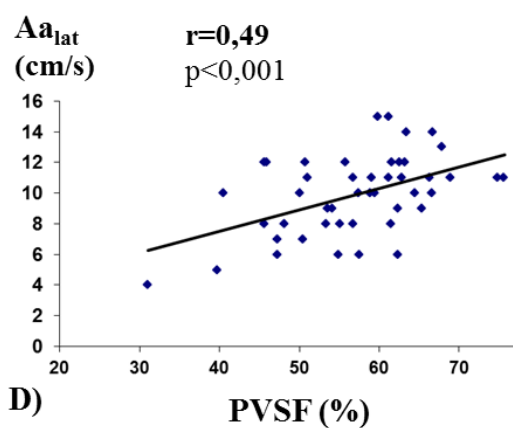
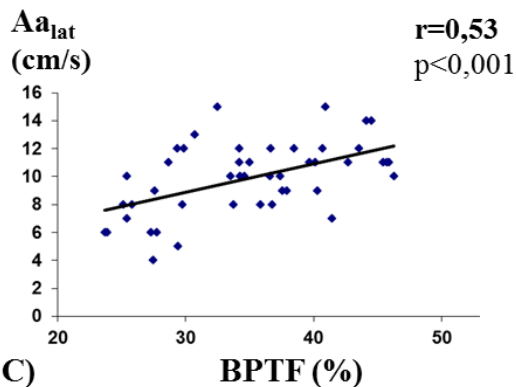
Az üritési fülcseflow csúcssebessége pozitív összefüggést mutatott a pumpafunkciót jellemző Aa sebességekkel ( $Aa_{lat}$ :  $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ;  $Aa_{sept}$ :  $r=0,45$ ;  $p<0,01$ ) és a bal pitvari összürítési frakcióval is ( $r=0,49$ ;  $p<0,001$ ). (15. ábra A, B).

$Aa_{lat}$  és  $Aa_{sept}$  pozitív korrelációt mutattak a bal pitvari telődési frakcióval ( $Aa_{lat}$ :  $r=0,53$ ;  $p<0,001$ ;  $Aa_{sept}$ :  $r=0,43$ ;  $p<0,05$ ), a bal pitvari összürítési frakcióval ( $Aa_{lat}$ :  $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ;  $Aa_{sept}$ :  $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ), a tüdővéna görbe szisztolés frakcióval ( $Aa_{lat}$ :  $r=0,49$ ;  $p<0,001$ ;  $Aa_{sept}$ :  $r=0,46$ ;  $p<0,005$ ) (15. ábra).



**15. ábra.** Összefüggések a bal pitvari fülcse funkció és a bal pitvari funkciós paraméterek között

**A)** Az üritési bal pitvari fülcse flow csúcssebesség (PLAAEFV) korrelációja  $Aa_{lat}$  sebességgel és **B)** a bal pitvari összürítési frakcióval (BPÖÜF)



### 15. ábra (folytatás)

**C)** Szöveti Aa sebességek összefüggései a bal pitvari telődési frakcióval (BPTF), **D)** a tüdővéna görbe szisztolés frakcióval (PVSF), **E)** a bal pitvari összűrítési frakcióval (BPÖÜF)

### *Bal kamrai diasztolés funkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegeknél*

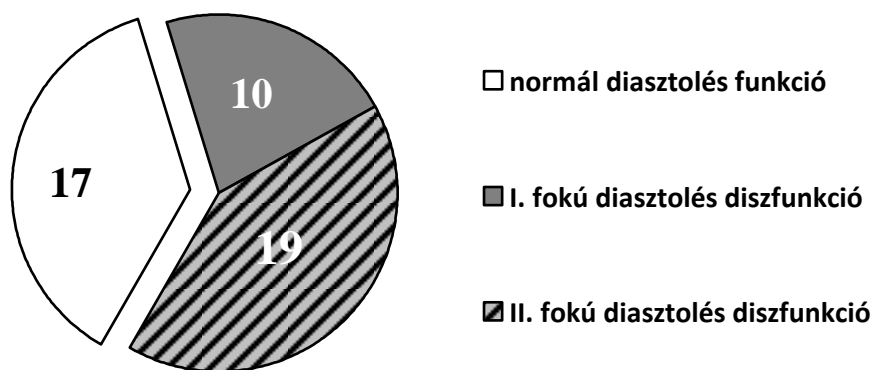
A paroxizmális pitvarfibrilláló betegeknél meghatározott, a bal kamrai diasztolés funkciót jellemző főbb echokardiográfias változók és az irodalmi normálértékek a 4. táblázatban kerültek összefoglalásra.

A korfüggő irodalmi normálértékekkel összehasonlítva az E/A arány 3 esetben nagyobb, 5 esetben kisebb, a decelerációs idő (DT) 14 esetben hosszabb, 1 esetben rövidebb, az S/D arány 3 betegnél nagyobb, 1 betegnél kisebb volt, mint a normálérték.

A mitrális annulus szeptális és laterális szélén pulztilis szöveti Doppler echokardiográfiával meghatározott, a bal kamrai relaxációt jellemző koradiasztolés myocardiális sebességek közül az  $Ea_{\text{szept}}$  21 betegben,  $Ea_{\text{lat}}$  18 betegben volt kisebb az ajánlásban megadott normálértéknél (csökkent, ha  $Ea_{\text{szept}} < 8$  cm/s,  $Ea_{\text{lat}} < 10$  cm/s).

Az  $E/Ea_{\text{átl}}$  hányados 27 betegben (59%) volt normális ( $\leq 8$ ), 19 betegben (41%) az intermedier zónába esett ( $8 < E/Ea_{\text{átl}} < 13$ ), és egyetlen betegben sem volt  $\geq 13$ . Az  $E/Ea$  hányadosok korreláltak az életkorral, különösen az  $E/Ea_{\text{szept}}$  ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ).

A diasztolés funkció osztályozása az Amerikai és Európai Echokardiográfias Társaság közös ajánlása alapján történt az  $E/Ea_{\text{átl}}$  hányados, az  $E/A$  arány, a DT, az  $S/D$  arány, az  $Ea_{\text{szept}}$ , az  $Ea_{\text{lat}}$  valamint a bal pitvari volumenindex mért értékeinek figyelembevételével. 17 betegben (37%) normál diasztolés funkció, 10 esetben (22%) enyhe (I. fokú) diasztolés diszfunkció (DD), 19 betegben (41%) közepes (II. fokú) diasztolés diszfunkció igazolódott. Súlyos (III. fokú) DD nem volt (16. ábra).



**16. ábra.** A bal kamrai diasztolés diszfunkció stádiumainak eloszlása paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben (n=46)



	PAF (n=46)	Normálértékek (ajánlás)	Ref.	Korfüggő irodalmi normálértékek	Ref.
<b>E (cm/s)</b>	70±19	-	-	40-49 év (n=37): 65±13 50-59 év (n=45): 64±20 60-69 év (n=25): 76±20	Innelli 2008
<b>A (cm/s)</b>	67±16	-	-	40-49 év (n=37): 65±13 50-59 év (n=45): 64±20 60-69 év (n=25): 76±20	Innelli 2008
<b>E/A</b>	1,1±0,4	0,8-1,5	Nagueh 2009	40-60 év: 1,28±0,25 >60 év: 0,96±0,18	Nagueh 2009
<b>DT (ms)</b>	206±39	160-200	Nagueh 2009	40-60 év: 181±19 >60 év: 200±29	Nagueh 2009
<b>S (cm/s)</b>	56±13	-	-	40-49 év (n=): 51±8 50-59 év (n=): 53±8 60-69 év (n=): 54±8	Gentile 1997
<b>D (cm/s)</b>	48±15	-	-	40-49 év (n=): 49±8 50-59 év (n=): 41±7 60-69 év (n=): 37±9	Gentile 1997
<b>S/D</b>	1,2±0,4	>1	Nagueh 2009	40-60 év: 1,21±0,2 >60 év: 1,39±0,47	Nagueh 2009
<b>E<sub>lat</sub> (cm/s)</b>	11,2±2,9	≥10	Nagueh 2009	40-60 év: 16,1±2,3 >60 év: 12,9±3,5	Nagueh 2009
<b>E<sub>szept</sub> (cm/s)</b>	8,3±2,2	≥8	Nagueh 2009	40-60 év: 12,2±2,3 >60 év: 10,4±2,1	Nagueh 2009
<b>E/E<sub>átl</sub></b>	7,4±2,1	≤8: normális 8< E/E <sub>átl</sub> <13: nem diagnosztikus ≥13 emelkedett	Nagueh 2009	40-49 év (n=37): 6,9±1,5 50-59 év (n=45): 7,7±2,2 60-69 év (n=25): 8,6±2,4	Innelli 2008
<p><b>Rövidítések:</b></p> <p>A: a mitrális beáramlási pulzatis Doppler görbe késődiasztolés sebessége  D: tüdővéna pulzatis Doppler görbe diasztolés sebessége  DT: a mitrális beáramlási pulzatis Doppler görbe koradiasztolés sebességének decelerációs ideje  E: a mitrális beáramlási pulzatis Doppler görbe koradiasztolés sebessége  E<sub>lat</sub>: szöveti Doppler echokardiográfiával a laterális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebesség  E<sub>szept</sub>: szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebesség  E<sub>átl</sub>: szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális és laterális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebességek átlaga  PAF: paroxysmal atrial fibrillation (paroxizmális pitvarfibrilláció)  Ref.: referencia  S: tüdővéna pulzatis Doppler görbe szisztolés sebessége</p>					

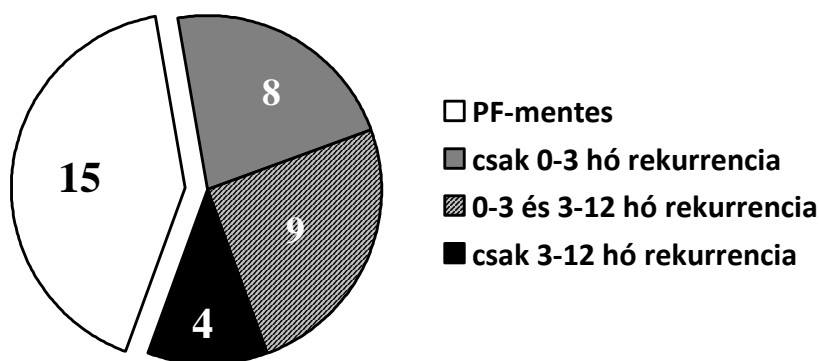
**4. táblázat.** Bal kamrai diasztolés funkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben

## 5.2. A cryoballonos katéterabláció hatásának vizsgálata a bal pitvari méretre, funkcióra, és a bal kamrai diasztolés funkcióra paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben, az ablációt követő első évben

### *A cryoballonos abláció kimenetele paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben*

A klinikai sikerarány, vagyis a korábban részletezett definíció szerint azon betegek aránya akiknél a 3-hónapos blanking periódus után rekurrens pitvari aritmiát nem észleltünk, 64 % volt (23 beteg a 36-ból). A betegekben nem észleltünk a beavatkozáshoz társuló súlyos szövödményt (stroke/TIA, szívtamponád, szignifikáns PV szűkület/elzáródás, atrio-oesophagealis fistula, nervus phrenicus bénulás). Redo ablációra az egyéves utánkövetés alatt nem került sor. Pitvarfibrillációhoz társuló súlyos szövödmény az utánkövetés 1 éve alatt nem jelentkezett.

A betegek közül 15 beteg (42%) volt teljesen mentes rekurrens pitvari aritmiáktól az utánkövetés 12 hónapja alatt ("PF-mentes csoport"). A 21 további betegnél ("rekurrens csoport") az utánkövetés 1 éve alatt valamikor rekurrens pitvari ritmuszavart (90% pitvarfibrilláció, 5-5% pitvari tachycardia vagy flutter) észleltünk. Csak korai (<3 hónap) rekurrenciát 8, csak 3 és 12 hó közötti rekurrenciát 4, mind korai és 3-12 hó közötti rekurrenciát 9 betegnél észleltünk (17. ábra) (Erdei et al. 2012).



**17. ábra.** Rekurrencia a cryoballonos ablációt követően paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben (n=46)

### ***Kiindulási klinikai és echokardiográfiás jellemzők***

A betegek közül 26 férfi volt, átlagéletkoruk  $57,4 \pm 8,9$  év volt (23-70 év; medián: 57 év). A betegek fő panasza palpitáció volt. A betegek háromnegyede (27 beteg) hipertóniás volt; ischaemiás szívbetegség mindössze 4 betegnél fordult elő. Hyperlipidaemia 26, pajzsmirigybetegség 6, II-es típusú diabetes 4 betegnél szerepelt az anamnézisben. A testtömegindex (BMI)  $29,8 \pm 3,7$   $\text{kg/m}^2$  volt, 10 beteg volt elhízott ( $\text{BMI} \geq 30$   $\text{kg/m}^2$ ). A ritmuszavar első észlelése óta eltelt idő átlagosan  $6,7 \pm 7,3$  (0,5-34; medián 5,0) év volt.

A gyógyszeres terápiát illetően a beavatkozás előtt ritmus- és frekvenciakontroll céljából 26 beteg kapott bétablokkoló (16-an bisoprolol, 9-en metoprolol, 1 beteg pedig nevigolol), 16 beteg propafenon, 10 beteg sotalol, 3 beteg pedig amiodaron kezelést. Az antikoaguláns és/vagy thrombocytáaggregáció-gátló kezelés az abláció előtt és után az aktuális irányelveknek megfelelően a CHADS<sub>2</sub>-score alapján történt (Fuster et al. 2006). 15-en acenocoumarol, 15-en acetilszalícilsav (ASA), 2-en acenocoumarol és ASA, 2-en warfarin, 1 beteg pedig clopidogrel kezelésben részesült. Az antihipertenzív kezelés részeként 11 beteg angiotenzin-receptor blokkoló (ARB), 11 beteg angiotenzin-konvertáló enzim gátló (ACE-gátló), 8 beteg thiazid, 1 beteg indapamid, 8 beteg kalciumcsatornablokkoló, 2 beteg pedig centralis vérnyomáscsökkentő kezelést kapott. 26 beteg statin terápiában részesült. Szívelégtelenségre utaló panaszok hiányában diuretikus kezelésben egyetlen beteg sem részesült.

Az összes beteg, valamint a rekurrens és PF-mentes csoportok kiindulási klinikai jellemzőinek összehasonlítása az 5. táblázatban található. A rekurrens csoportban a ritmuszavar első észlelése óta eltelt idő hosszabb volt, mint a PF-mentes csoportban ( $8,8 \pm 8,7$  vs  $3,8 \pm 3,3$  év,  $p < 0,05$ ). A kor, a nem, és a kísérőbetegségek, mint obezitás, hipertónia, ischaemiás szívbetegség, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, pajzsmirigybetegség tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség a rekurrens és a PF-mentes csoport között.

<b>Klinikai jellemzők</b>	<b>Összes beteg (n=36)</b>	<b>Rekurrens csoport (n=21)</b>	<b>PF-mentes csoport (n=15)</b>
<b>Kor (év)</b>	57,4±8,9	59,6±5,8	54,2±11,5
<b>Férfi nem (n)</b>	26	13	13
<b>PF fennállásának ideje (év)</b>	6,7±7,3	8,8±8,7*	3,8±3,3
<b>Testtömegindex (BMI)</b>	29,8±3,7	28,8±3,8	30,6±3,6
<b>Obezitás (n)</b>	10	8	2
<b>Hipertónia (n)</b>	27	16	11
<b>Ischaemiás szívbetegség (n)</b>	4	1	3
<b>Hyperlipidaemia (n)</b>	26	15	11
<b>Diabetes mellitus (n)</b>	4	4	0
<b>Pajzsmirigybetegség (n)</b>	6	3	3
*: p<0,05, rekurrens vs PF-mentes csoport PF: pitvarfibrilláció			

**5. táblázat.** Kiindulási klinikai jellemzők összehasonlítása a rekurrens és a PF-mentes betegcsoportban

A bal kamrai szisztolés funkció, a bal pitvari méret, funkció és a bal kamrai diasztolés funkció főbb echokardiográfiás változói a vizsgált betegpopulációban, valamint ezek összehasonlítása a rekurrens és a PF-mentes betegcsoportban az abláció előtt az 6. táblázatban található. A bal kamrai globális szisztolés funkciót jellemző, biplane Simpson-módszerrel meghatározott ejekciós frakció minden betegnél normál tartományban ( $\geq 55\%$ ), átlagosan  $63 \pm 5\%$  volt. Bal pitvari- és fülcse thrombust, spontán echo kontrasztot nem észleltünk.

A vizsgált változók közül a longitudinális szisztolés funkciót jellemző laterális Sa sebességet ( $8 \pm 1,6$  vs  $9,5 \pm 3$  cm/s,  $p < 0,05$ ) és a bal pitvari reservoir funkciót jellemző bal pitvari összurítési frakciót (BPÖÜF;  $55 \pm 8$  vs  $48 \pm 11$  %,  $p < 0,05$ ) találtuk kisebbnek a rekurrens csoportban a PF-mentes csoporttal szemben kiinduláskor, az abláció előtt. Az ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebessége a rekurrens csoportban közel

szignifikánsan kisebb volt, mint a PF-mentes csoportban ( $58\pm 21$  vs  $73\pm 23$  cm/s,  $p=0,05$ ). A többi vizsgált paraméter tekintetében nem észleltünk szignifikáns különbséget.

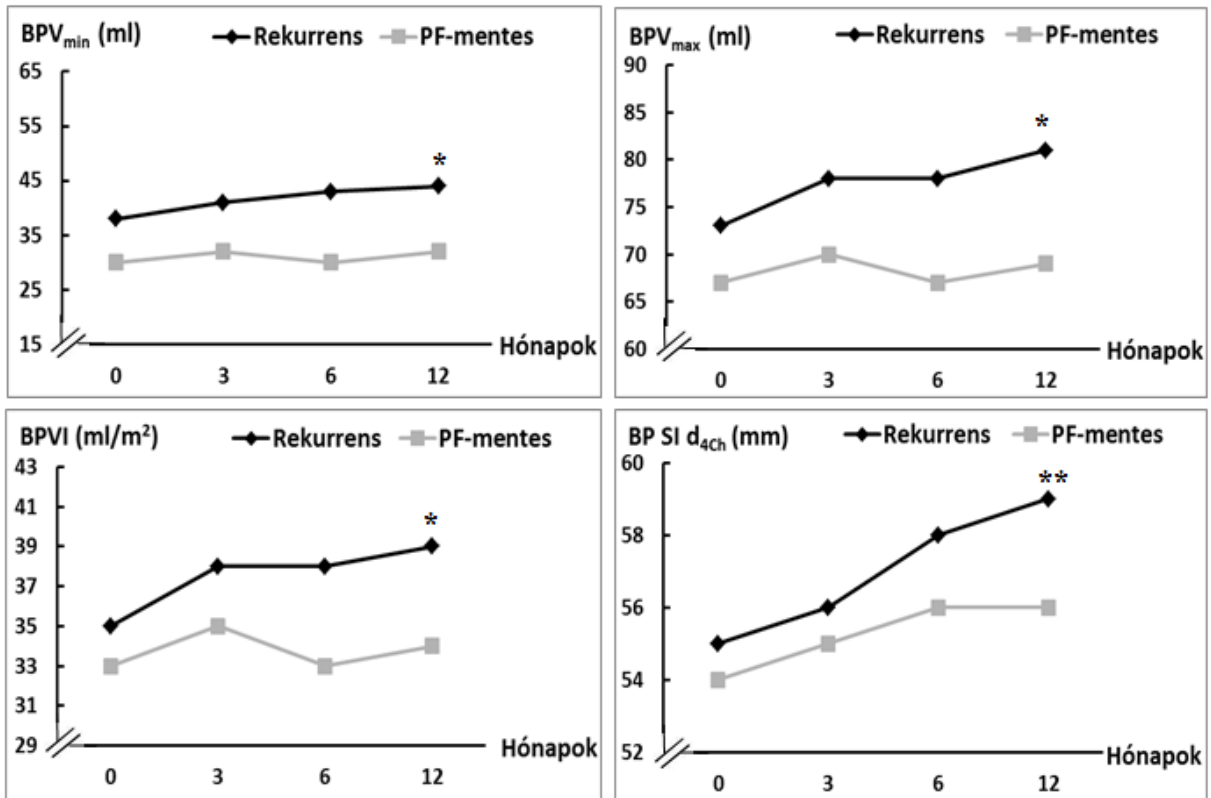
	Összes beteg (n=36)	Rekurrens csoport (n=21)	PF-mentes csoport (n=15)	Normálértékek (ajánlás)	Ref.	Normálértékek (közlemény)	Ref.
LVMl (g/m <sup>2</sup> )	104±27	110±26	95±28	♀:<96, ♂:<116	Lang 2005		
BK EF (%)	63±5	64±5	62±6	≥55%	Lang 2005		
Sa <sub>lat</sub> (cm/s)	8,6±2,4	8±1,6*	9,5±3	-	-	40-49 év (n=37): 10,8±2,9 50-59 év (n=45): 8,5±2,2 60-69 év (n=25): 8,3±1,6	Innelli 2008
Sa <sub>szept</sub> (cm/s)	7,4±1,1	7,2±0,7	7,8±1,4	-	-	40-49 év (n=37): 8,7±1,4 50-59 év (n=45): 7,7±1,7 60-69 év (n=25): 7,2±1,9	Innelli 2008
BPV <sub>max</sub> (ml)	71±21	73±23	67±20	♀:<53, ♂:<59	Lang 2005	42±13 (n=28)	Rodrigues 2009
BPVI (ml/m <sup>2</sup> )	34±10	35±10	33±9	<29	Lang 2005	23±6 (n=28)	Rodrigues 2009
BPV <sub>min</sub> (ml)	36±17	38±19	30±12	-	-	20±7 (n=28)	Rodrigues 2009
BPSId <sub>dch</sub> (mm)	55±5	55±5	54±6	-	-	47±7 (n=230)	Aurigemina 2009
BPÖÜF (%)	51±10	48±11*	55±8	-	-	53±6 (n=28)	Rodrigues 2009
BPTF (%)	35±7	36±7	34±7	-	-	46±10 (n=42)	Thomas 2004
PVSF (%)	59±8	58±9	60±7	-	-	60±9 (n=42)	Thomas 2004
Aa <sub>lat</sub> (cm/s)	10,1±2,3	9,7±2	10,7±2,7	-	-	40-49 év (n=37): 10,7±2,5 50-59 év (n=45): 10,9±2,5 60-69 év (n=25): 11,2±2,8	Innelli 2008
Aa <sub>szept</sub> (cm/s)	9,1±2	8,8±1,8	9,7±2,1	-	-	40-49 év (n=37): 9,2±1,8 50-59 év (n=45): 9,8±1,9 60-69 év (n=25): 10,2±2,6	Innelli 2008
Peak LAA EFV (cm/s)	64±22	58±21	73±23	normál: >50 csökk.: 20-50 jel.csökk.: <20	Oh 2006	45-54 év (n=78): 83±25 55-64 év (n=90): 82±23 65-74 év (n=65): 77±31	Agmon 2000
E/A	1,1±0,3	1,1±0,3	1,1±0,4	0,8-1,5	Nagueh 2009	40-60 év: 1,28±0,25 >60 év: 0,96±0,18	Nagueh 2009
DT (ms)	203±42	198±35	210±51	160-200	Nagueh 2009	40-60 év: 181±19 >60 év: 200±29	Nagueh 2009
S/D	1,3±0,4	1,3±0,4	1,4±0,4	>1	Nagueh 2009	40-60 év: 1,21±0,2 >60 év: 1,39±0,47	Nagueh 2009
Ea <sub>lat</sub> (cm/s)	11,1±2,8	11,2±2,4	10,9±3,2	≥10	Nagueh 2009	40-60 év: 16,1±2,3 >60 év: 12,9±3,5	Nagueh 2009
Ea <sub>szept</sub> (cm/s)	8,4±2,3	8,1±1,9	8,8±2,8	≥8	Nagueh 2009	40-60 év: 12,2±2,3 >60 év: 10,4±2,1	Nagueh 2009

<b>E/E<sub>atl</sub></b>	7,3±2	7,2±1,8	7,3±2,1	≤8	Nagueh 2009	40-49 év (n=37): 6,9±1,5 50-59 év (n=45): 7,7±2,2 60-69 év (n=25): 8,6±2,4	Innelli 2008
*: p<0,05, rekurrens vs PF-mentes csoport							
<b>Rövidítések:</b> A: a mitrális beáramlási pulzatis Doppler görbe késődiasztolés sebessége A <sub>lat</sub> : szöveti Doppler echokardiográfiával a laterális mitrális annuluson mért késődiasztolés sebesség A <sub>szept</sub> : szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális mitrális annuluson mért késődiasztolés sebesség BK: bal kamra BP: bal pitvar BPÖÜF: bal pitvari összürtési frakció=(BPV <sub>max</sub> -BPV <sub>min</sub> )/BPV <sub>max</sub> BPSId <sub>ch</sub> : bal pitvari maximális supero-inferior átmérő a csúcsi 4-üregi felvételen BPTF: bal pitvari telődési frakció=VTI <sub>A</sub> /VTI <sub>E+A</sub> BPVI: bal pitvari volumen index BPV <sub>max</sub> : maximális BP-i volumen BPV <sub>min</sub> : minimális BP-i volumen csökk.: csökkent D: tüdővéna pulzatis Doppler görbe diasztolés sebessége DT: a mitrális beáramlási pulzatis Doppler görbe koradiasztolés sebességének decelerációs ideje E: a mitrális beáramlási pulzatis Doppler görbe koradiasztolés sebessége E <sub>atl</sub> : szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális és laterális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebességek átlaga E <sub>lat</sub> : szöveti Doppler echokardiográfiával a laterális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebesség E <sub>szept</sub> : szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebesség EF: ejekciós frakció jel. csökk.: jelentősen csökkent LVMI: left ventricular mass index (bal kamrai tömegindex) PF: pitvarfibrilláció PLAAEFV: peak left atrial appendage emptying flow velocity (ürítési bal pitvari fülcsé flow csúcssebesség) PVSF: systolic fraction of pulmonary venous flow (tüdővéna görbe szisztolés frakció)=VTI <sub>S</sub> /VTI <sub>S+D</sub> Ref.: referencia S: tüdővéna pulzatis Doppler görbe szisztolés sebessége S <sub>lat</sub> : szöveti Doppler echokardiográfiával a laterális mitrális annuluson mért szisztolés sebesség S <sub>szept</sub> : szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális mitrális annuluson mért szisztolés sebesség SI: supero-inferior							

**6. táblázat.** A bal kamrai szisztolés funkció, a bal pitvari méret, funkció és a bal kamrai diasztolés funkció főbb jellemzőinek összehasonlítása a rekurrens és a PF-mentes betegcsoportban az abláció előtt

### ***Bal pitvari méret az utánkövetés során***

A rekurrens csoportban 12 hónappal az abláció után a minimális bal pitvari volumen (BPV<sub>min</sub>; 38±19 ml-ről 44±20 ml-re; p<0,05), a maximális bal pitvari volumen (BPV<sub>max</sub>; 73±23 ml-ről 81±24 ml-re; p<0,05), a bal pitvari volumen index (BPVI; 35±10 ml/m<sup>2</sup>-ről 39±11 ml/m<sup>2</sup>-re; p=0,01) és a bal pitvari maximális supero-inferior átmérő a csúcsi 4-üregi felvételen (55±5 mm-ről 59±6 mm-re; p<0,01) nőttek (18. ábra). Ezzel ellentétben, sikeres cryoballonos abláció megakadályozta a bal pitvari méret további növekedését a PF-mentes csoportban (18. ábra, 7. táblázat).



**18. ábra.** A bal pitvari méret változása cryoballonos abláció után

(\*:  $p < 0,05$ , a beavatkozás előtti és 12 hónappal a beavatkozás utáni eredmények közötti különbség; \*\*:  $p < 0,01$ , a beavatkozás előtti és 12 hónappal a beavatkozás utáni eredmények közötti különbség; a standard deviáció (SD) értékei a 7. táblázatban található meg.)

BPV<sub>min</sub>: minimális BP-i volumen, BPV<sub>max</sub>: maximális BP-i volumen, BPVI: bal pitvari volumen index, BP SI d<sub>4ch</sub>: a bal pitvari maximális supero-inferior átmérő a csúcsi 4-üregi felvételen

	Rekurrens csoport (n=21)				PF-mentes csoport (n=15)			
	Abl. előtt	3 hó	6 hó	12 hó	Abl. előtt	3 hó	6 hó	12 hó
BPV <sub>min</sub> (ml)	38±19	41±16	43±18	44±20 <sup>a</sup>	30±12	32±13	30±11	32±11
BPV <sub>max</sub> (ml)	73±23	78±29	78±23	81±24 <sup>a</sup>	67±20	70±20	67±19	69±15
BPVI (ml/m <sup>2</sup> )	35±10	38±13	38±10	39±11 <sup>a</sup>	33±9	35±8	33±8	34±7
BP SI d <sub>4ch</sub> (mm)	55±5	56±6	58±6	59±6 <sup>b</sup>	54±6	55±5	56±4	56±5

<b>BPTF (%)</b>	36±7	35±8	34±6	<b>33±8<sup>a</sup></b>	34±7	35±11	38±11	32±8
<b>Aa<sub>szept</sub> (cm/s)</b>	8,8±1,8	8,3±2,1	8,6±1,8	8,8±2,2	9,7±2,1	<b>10,3±3,1<sup>c</sup></b>	<b>10,4±1,7<sup>c</sup></b>	9,7±2,1
<b>Aa<sub>lat</sub> (cm/s)</b>	9,8±2,1	10,1±3,4	10,2±2,7	10,2±2,7	10,7±2,7	10,7±2,2	11,5±2,1	10,8±3,1
<b>BPÖÜF (%)</b>	48±11	47±13	45±10	47±11	<b>55±8<sup>c</sup></b>	<b>55±8<sup>c</sup></b>	<b>56±8<sup>d</sup></b>	<b>55±9<sup>c</sup></b>
<b>PVSF (%)</b>	58±9	55±8	55±9	<b>50±10<sup>a</sup></b>	60±7	56±9	61±9	60±10
<b>E (cm/s)</b>	71±15	74±17	80±18	80±18	70±19	74±20	68±15	64±15
<b>Ea<sub>szept</sub> (cm/s)</b>	8,1±1,9	8,8±1,6	8,9±1,9	7,7±1	8,8±2,8	9±2,5	8,6±2,3	8,8±2,3
<b>Ea<sub>lat</sub> (cm/s)</b>	11,2±2,4	12±2,5	12±2,8	11,3±1,6	10,9±3,2	11,6±3,5	11,6±3,6	11,7±3,1
<b>E/Ea<sub>át</sub></b>	7,2±1,8	7,3±2,1	8±2,6	<b>8,5±2,3<sup>b</sup></b>	7,3±2,1	7,4±2	7±1,5	7,4±2,4
<b>BK EF (%)</b>	63,9±5,1	60,9±6,3	60,8±5	60,8±4	61,6±5,7	62,1±6	60,4±5,5	62,7±3,5
<b>Sa<sub>szept</sub> (cm/s)</b>	7,2±0,7	7,1±0,7	7,5±1,3	7,4±1,3	7,8±1,4	7,9±1,8	8,1±1,7	8±1,7
<b>Sa<sub>lat</sub> (cm/s)</b>	8±1,6	8,2±1,9	8,8±2	8,9±1,3	<b>9,5±3<sup>c</sup></b>	9,7±2,6	10,3±2,5	<b>10,7±2,4<sup>d</sup></b>

<sup>a</sup>: p<0,05, kiindulási és 12 hónappal a beavatkozás utáni eredmények közötti különbség

<sup>b</sup>: p<0,01, kiindulási és 12 hónappal a beavatkozás utáni eredmények közötti különbség

<sup>c</sup>: p<0,05, a rekurrens és a PF-mentes csoport közötti különbség ugyanazon utánkövetési vizit alkalmával

<sup>d</sup>: p<0,01, a rekurrens és a PF-mentes csoport közötti különbség ugyanazon utánkövetési vizit alkalmával

#### Rövidítések:

Aa<sub>lat</sub>: szöveti Doppler echokardiográfiával a laterális mitrális annuluson mért késődiasztolés sebesség

Aa<sub>szept</sub>: szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális mitrális annuluson mért késődiasztolés sebesség

BK: bal kamra

BP: bal pitvar

BPÖÜF: bal pitvari összűritési frakció=(BPV<sub>max</sub>-BPV<sub>min</sub>)/BPV<sub>max</sub>

BP SI d<sub>4ch</sub>: bal pitvari maximális supero-inferior átmérő a csúcsi 4-üregi felvételen

BPTF: bal pitvari telődési frakció=VTI<sub>a</sub>/VTI<sub>E+A</sub>

BPVI: bal pitvari volumen index

BPV<sub>max</sub>: maximális BP-i volumen

BPV<sub>min</sub>: minimális BP-i volumen

Ea<sub>át</sub>: szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális és laterális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebességek átlaga

Ea<sub>lat</sub>: szöveti Doppler echokardiográfiával a laterális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebesség

Ea<sub>szept</sub>: szöveti Doppler echokardiográfiával a szeptális mitrális annuluson mért koradiasztolés sebesség

EF: ejekciós frakció

PF: pitvarfibrilláció

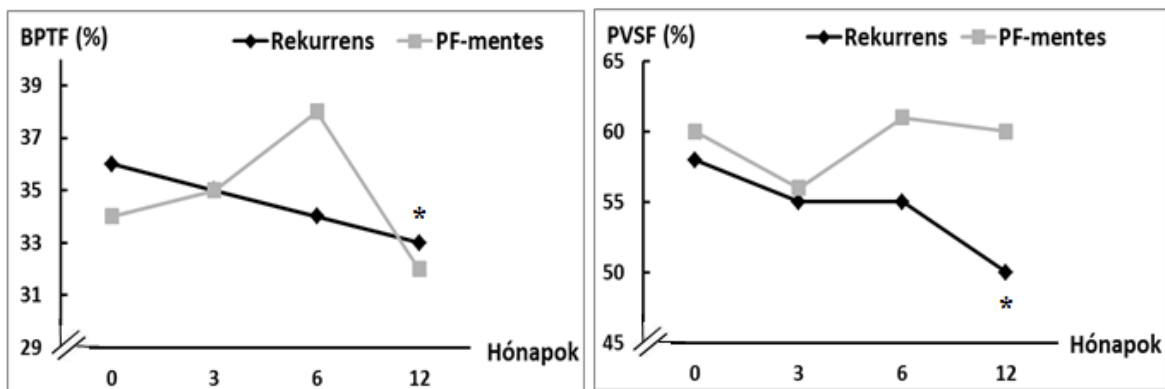
PVSF: systolic fraction of pulmonary venous flow (tüdővéna görbe szisztolés frakció)=VTI<sub>S</sub>/VTI<sub>S+D</sub>

**7. táblázat.** A bal pitvari méret, funkció és a bal kamrai szisztolés és diasztolés funkció főbb jellemzőinek változása az ablációt követően az utánkövetés során



### Bal pitvari funkció az utánkövetés során

A rekurrens csoportban 12 hónappal az abláció után a bal pitvari reservoir funkció, a tüdővéna görbe szisztolés frakció (PVSF) alapján csökkent ( $58\pm 9\%$ -ról  $50\pm 10\%$ -ra;  $p=0,01$ ), és a bal pitvari pumpafunkció is csökkent a bal pitvari telődési frakció (BPTF) alapján ( $36\pm 7\%$ -ról  $33\pm 8\%$ -ra;  $p=0,03$ ) (19. ábra).

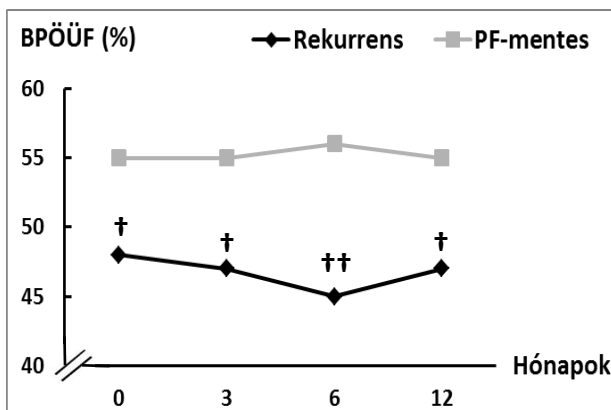


**19. ábra.** A bal pitvari pumpa és reservoir funkció változása cryoballonos abláció után (\*:  $p<0,05$ , a beavatkozás előtti és 12 hónappal a beavatkozás utáni eredmények közötti különbség; a standard deviáció (SD) értékei a 7. táblázatban található meg.)

BPTF: bal pitvari telődési frakció= $VTI_A/VTI_{E+A}$ ; PVSF: systolic fraction of pulmonary venous flow (tüdővéna görbe szisztolés frakció)= $VTI_S/VTI_{S+D}$

A bal pitvari összurítési frakció (BPÖÜF), mely a BP-i reservoir funkció egy másik jellemzője nem változott szignifikánsan az utánkövetés során, azonban kiinduláskor és valamennyi utánkövetési vizit alkalmával szignifikánsan alacsonyabb volt a rekurrens csoportban (7. táblázat, 20. ábra). A szeptális Aa sebesség 3 és 6 hónappal az abláció után szignifikánsan alacsonyabb volt a rekurrens csoportban (3. hó:  $8,3\pm 2,1$  vs  $10,3\pm 3,1$ ,  $p<0,05$ ; 6. hó:  $8,6\pm 1,8$  vs  $10,4\pm 1,7$ ,  $p<0,05$ )

A rekurrens csoporttal ellentétben, a sikeres cryoballonos abláció megelőzte a bal pitvari funkció további romlását a PF-mentes csoportban az utánkövetés során (7. táblázat).

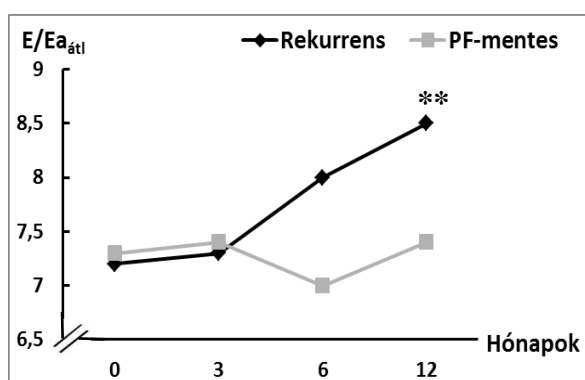


**20. ábra.** A bal pitvari összurítési frakció (BPÖÜF) az utánkövetés során

(†:  $p < 0,05$ , a rekurrens és a PF-mentes csoport közötti különbség ugyanazon utánkövetési vizit alkalmával; ††:  $p < 0,01$ , rekurrens és a PF-mentes csoport közötti különbség ugyanazon utánkövetési vizit alkalmával; a standard deviáció (SD) értékei a 7. táblázatban találhatók meg.)

### **Bal kamrai diasztolés funkció az utánkövetés során**

A laterális és szeptális koradiasztolés sebességek ( $Ea_{lat}$ ,  $Ea_{sept}$ ) nem változtak szignifikánsan az utánkövetés során sem a rekurrens, sem a PF-mentes csoportban (7. táblázat). Azonban a bal kamrai töltőnyomás becslésére használt  $E/Ea_{átl}$  hányados értéke a rekurrens csoportban szignifikánsan emelkedett egy évvel az abláció után a kiindulási értékhez képest ( $7,2 \pm 1,8$ -ról  $8,5 \pm 2,3$ -ra;  $p = 0,005$ ) (21. ábra).



**21. ábra.**  $E/Ea_{átl}$  az utánkövetés során

(\*\*):  $p < 0,01$ , a beavatkozás előtti és 12 hónappal a beavatkozás utáni eredmények közötti különbség; a standard deviáció (SD) értékei a 7. táblázatban találhatók meg.)

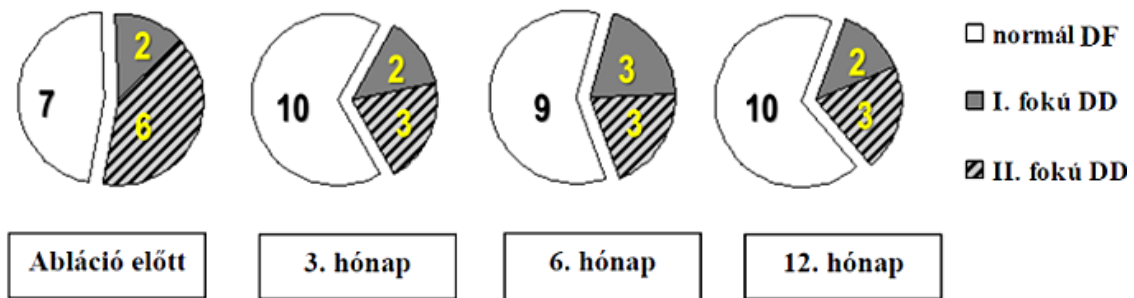
A bal kamrai diasztolés funkció stádiumbeosztása a rekurrens és PF-mentes betegcsoportban az ablációt követően az utánkövetés során a 8. táblázatban került összefoglalásra.

Diasztolés funkció	Rekurrens csoport (n=21)				PF-mentes csoport (n=15)			
	Abl. előtt	3 hó	6 hó	12 hó	Abl. előtt	3 hó	6 hó	12 hó
Norm. (n)	13	13	12	10	7	10	9	10
DD I (n)	2	2	2	3	2	2	3	2
DD II (n)	6	6	6	7	6	3	3	3
DD III (n)	0	0	1	1	0	0	0	0
<b>Rövidítések:</b> Abl: abláció Norm: normális DD: diasztolés diszfunkció								

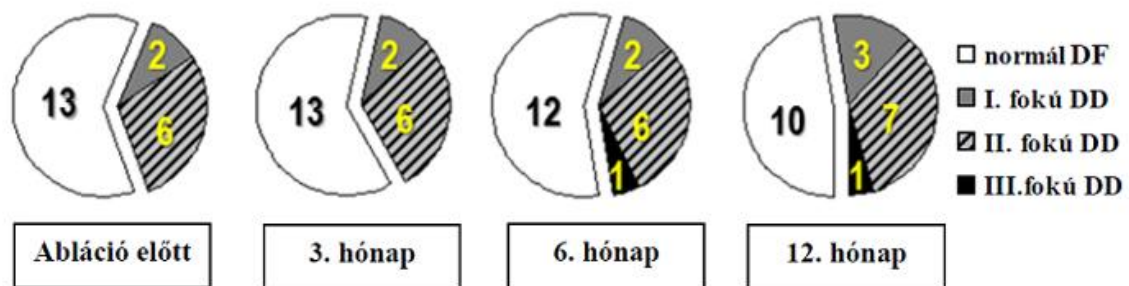
**8. táblázat.** A bal kamrai diasztolés funkció stádiumbeosztása a rekurrens és PF-mentes betegcsoportban az ablációt követően az utánkövetés során

A rekurrens csoportban 12 hónappal az abláció után a DD „átlagos fokozati besorolása” az abláció előttivel összehasonlítva nőtt ( $0,67 \pm 0,91$  vs  $0,95 \pm 1,01$ ;  $p=0,01$ ), míg az aritmia-mentes csoportban csökkent ( $0,93 \pm 0,96$  vs  $0,53 \pm 0,83$ ;  $p=0,03$ ); a diasztolés diszfunkció fokozatait számmal helyettesítettük (normális diasztolés funkció=0, DD I=1, DD II=2, DD III=3).

Az emelkedett töltőnyomással járó diasztolés diszfunkció előfordulási gyakoriságának változásában bár statisztikailag szignifikáns változást az utánkövetés során nem tudtunk igazolni, azonban a PF-mentes csoportban 12 hónappal az abláció után csökkenő (22. ábra), míg a rekurrens csoportban növekvő (23. ábra) tendenciát észleltünk. A rekurrens csoportban egy betegnél a 6- és 12 hónapos kontroll vizit alkalmával III. fokú diasztolés diszfunkciót is észleltünk.



**22. ábra.** A bal kamrai diasztolés diszfunkció stádiumainak eloszlása a **PF-mentes** csoportban (n=15) az utánkövetés során; DD: diasztolés diszfunkció; DF: diasztolés funkció



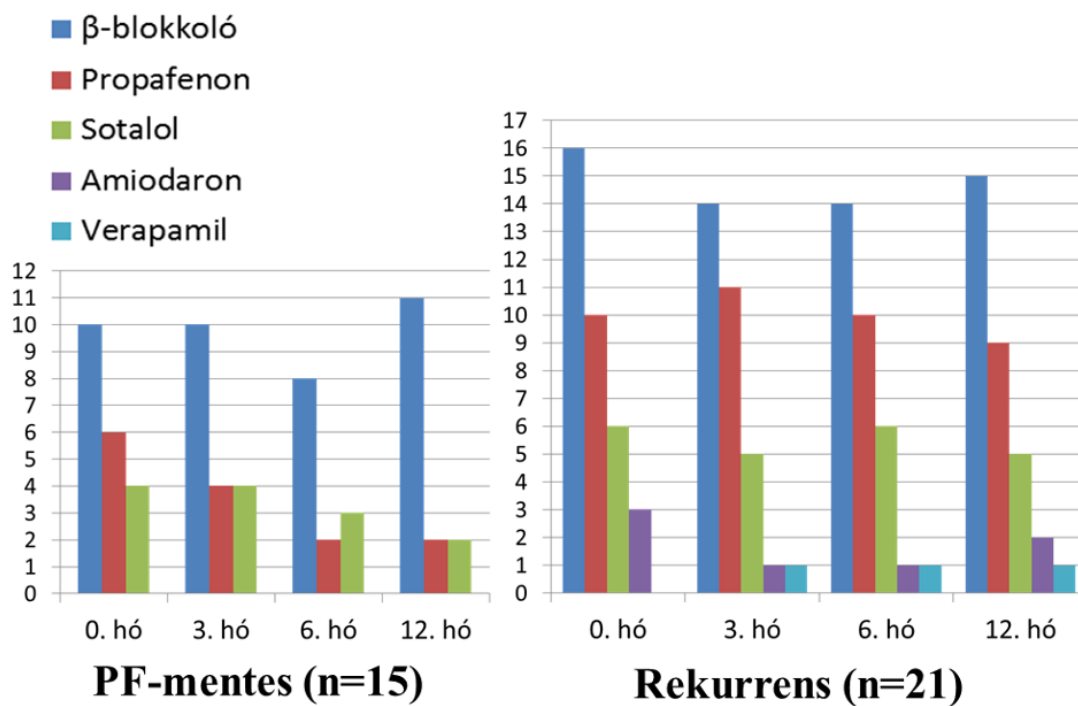
**23. ábra.** A bal kamrai diasztolés diszfunkció stádiumainak eloszlása a **rekurrens** csoportban (n=21) az utánkövetés során; DD: diasztolés diszfunkció; DF: diasztolés funkció

### ***Bal kamrai szisztolés funkció az utánkövetés során***

A bal kamrai globális szisztolés funkció az ejekciós frakció alapján nem változott szignifikáns mértékben az utánkövetés során sem a rekurrens, sem a PF-mentes csoportban. A longitudinális szisztolés funkciót jellemző laterális Sa sebesség nem változott szignifikáns mértékben az utánkövetés során, azonban az abláció előtt ( $9,5 \pm 3$  vs  $8 \pm 1,6$  cm/s,  $p < 0,05$ ) és 12 hónappal az abláció után ( $10,7 \pm 2,4$  vs  $8,9 \pm 1,3$  cm/s,  $p < 0,05$ ) a PF-mentes csoportban szignifikánsan nagyobb volt (7. táblázat).

### *Antiaritmiás kezelés az utánkövetés során*

A  $\beta$ -blokkoló kezelés intenzitásában nem volt változás az utánkövetés során az egyik csoportban sem. Az antiaritmiás kezelésben (AAD; propafenon, sotalol, amiodaron, verapamil) részesülő betegek aránya közvetlenül az abláció után és az utánkövetés során a későbbiekben sem változott szignifikánsan egyik csoportban sem, bár a PF-mentes csoportban erre utaló trendet láttunk (0. hó: 10 beteg kapott AAD-t vs 12. hó: 4 beteg kapott AAD-t) (24. ábra). Vizsgálatunk egy tisztán obszervációs vizsgálat volt, az abláció előtt és után alkalmazott gyógyszeres kezelésbe nem avatkoztunk bele.



**24. ábra.** Antiaritmiás és  $\beta$ -blokkoló terápia az utánkövetés során

## 6. MEGBESZÉLÉS

### 6.1. Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a bal pitvari méret, a bal pitvari és a bal pitvari fülcse funkció, valamint a bal kamrai diasztolés funkció részletes meghatározása echokardiográfiával

#### 6.1.1 Bal pitvari strukturális remodelling paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben

A pitvarfibrilláció egyik hosszútávú következménye a bal pitvari strukturális remodelling (dilatáció) (Sanfilippo et al. 1990); a PF a bal pitvari méret független prediktora (Dittrich et al. 1999).

Vizsgálatunkban szimptomatikus, non-valvuláris paroxizmális pitvarfibrillációban szenvedő, megtartott bal kamrai ejekciós frakciójú, szívelégtelenség tüneteitől mentes betegek 70%-ában észleltünk tág bal pitvart, 13 betegben (28%) a bal pitvar súlyosan tágult ( $BPVI > 40 \text{ ml/m}^2$ ) volt.

A tág bal pitvar klinikai jelentőségét az adja, hogy későbbi kardiovaszkuláris események prediktora. A legalább  $32 \text{ ml/m}^2$ -es bal pitvari volumenindex idős betegekben az

ischaemiás stroke független prediktora (Barnes et al. 2004), illetve megtartott ejekciós frakciójú idős betegekben a szívelégtelenség kialakulásának független előrejelzője (Takemoto et al. 2005). A bal pitvari méret és a kardiovaszkuláris események közötti összefüggések bal pitvari volumen esetén erősebbek, mint bal pitvari átmérők esetén (Tsang et al. 2006)

A súlyosan tágult bal pitvar (bal pitvari volumen index  $> 40 \text{ ml/m}^2$ ) egy 36561 beteg túlélési adatait összesítő nagy kohort vizsgálat multivariáns regressziós analízise alapján megtartott ejekciós frakciójú betegekben jelentősen, az összpopulációban 42%-kal növelte a mortalitást a normál tág bal pitvarú betegekhez képest. Az enyhén és közepesen tágult bal pitvar nem növelte a mortalitást (Patel et al. 2011).

Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a bal pitvart az anteroposterior átmérő alapján, két nagyobb (Colkesen et al. 2008, Schneider et al. 2008) és több kisebb betegszámú tanulmányban (Thamilarasan et al. 2000; Reant et al. 2005; Rodrigues et al.

2009) is nagyobbak találták a kontrollcsoportokhoz viszonyítva, az ajánlásban megadott normálértékek alapján (Lang et al. 2005) enyhén tágultak.

A BP-i méret meghatározásában leginkább ajánlott biplane BP-i volumen index két vizsgálatban is nagyobb volt PAF betegekben, mint a kontrollcsoportban (Rodrigues et al. 2009; Donal et al. 2010). Rodrigues és munkatársai vizsgálatában a különbség a PAF és a kontroll csoport BP-i mérete között ( $28 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup> vs  $23 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup>) kevésbé volt jelentős, mint Donal és munkatársai vizsgálatában ( $39$  (32,5-58) ml/m<sup>2</sup> vs  $23$  (21,5-27) ml/m<sup>2</sup>; az értékek itt a mediánt és az interkvartilis tartományt jelölik). Ez utóbbi vizsgálatban lone PAF betegekben az irodalmi normálértékek alapján a bal pitvari volumen index középsúlyosan-súlyosan tágult, míg Rodrigues és mtsai vizsgálatában -a korábban említett BP-i átmérőt vizsgáló tanulmányokkal összehangban- csak enyhén tágult volt. Saját vizsgálatunkban PAF betegekben a bal pitvari volumen index átlagosan  $35 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup> volt, melyhez a pitvarfibrilláció mellett egyéb faktorok is hozzájárulhattak.

A bal pitvari méretet nagymértékben befolyásolja a testalkat, elsősorban a testfelület, ezért is szükséges a bal pitvari méret értékelésekor volumen helyett a volumen indexet használni. A férfiakban nagyobb a bal pitvar, ez elsősorban a két nem testalkata közötti különbségnek köszönhető. A bal pitvari méretet az életkor önmagában nem, de a korhoz kötődő betegségek és rizikófaktorok befolyásolják.

A bal pitvari strukturális remodelling patofiziológiai okai közül a legfontosabbak a nyomás- és/vagy volumenterheléssel járó állapotok. A bal pitvar ezekhez a terheléses állapotokhoz próbál alkalmazkodni, többek között az alábbi adaptív és maladaptív folyamatokkal myocyt hypertrophia, apoptózis, nekrozis, az extracelluláris mátrix összetételének megváltozása, a sejtszintű energiaháztartás megváltozása, és neurohormonális változások (Casaclang-Verzosa G et al. 2008).

Nyomásterhelést jelent a megnövekedett bal pitvari afterload mitrális stenosis vagy bal kamrai diszfunkció esetén. A bal pitvari tágulat és az emelkedett töltőnyomás közötti kapcsolatot igazolták mind mitrális billentyűbetegség mellett, mind annak hiányában (Pape et al. 1991, Appeleton et al. 1993). Bal pitvari volumenterhelést jelentenek a mitrális regurgitáció, arteriovenosus fistula, bal-jobb shunt, fokozott cardiac outputtal járó állapotok (Patel et al. 2009). A bal kamrai diasztole alatt a nyitott mitrális billentyűn keresztül a bal kamrai nyomások közvetlenül hatnak a bal pitvarra.

Romló bal kamrai compliance vagy emelkedő bal kamrai merevség esetén a megfelelő telődés fenntartásához a bal pitvari nyomás emelkedik, melynek következménye a bal pitvari tágulat lesz (Patel et al. 2009, Tsang et al. 2012). A bal pitvari tágulat ezért a tartósan emelkedett bal kamrai töltőnyomás, azaz a krónikus diasztolés diszfunkció jelzője is, ahhoz hasonlóan, ahogy diabetes mellitusban az emelkedett HgbA<sub>1C</sub> jelzi az elmúlt időszakban tartósan emelkedett vércukorszintet (Douglas. 2003). Tsang és munkatársai összefüggést írtak le a diasztolés diszfunkció súlyossága és a bal pitvar nagysága között, súlyosabb diasztolés diszfunkcióhoz tágabb bal pitvar társult (Tsang et al. 2002). A hipertónia betegség hosszú távú következménye, főleg ha későn kerül felismerésre, a bal kamra hypertrophia, valamint a bal kamra kötőszövetes állományának felszaporodása. Ezek a változások együttesen vezetnek szisztolés és diasztolés bal kamrai diszfunkcióhoz (Berk et al. 2007, Li et al. 2001). Redfield és munkatársai egy nagy, populációs vizsgálat hipertóniás al csoportjában azt találták, hogy az enyhe fokú diasztolés diszfunkció előfordulása 34,5%, a közepes fokúé 11,2%, míg a súlyos fokú diszfunkcióé 1,6% volt (Redfield et al. 2003).

Saját vizsgálatunkban az átlagosan közepsúlyos bal pitvari dilatációhoz a pitvarfibrilláció mellett hozzájárulhatott, hogy betegek több mint 70%-a férfi volt, a hipertóniások aránya is magas volt (70%), továbbá a II. fokú diasztolés diszfunkció relatíve magas aránya (41%).

### ***6.1.2 Bal pitvari funkcionális remodelling paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben***

Vizsgálatunkban PAF betegek közel egyharmadánál észleltünk bal pitvari diszfunkciót. 46 betegből a bal pitvari pumpafunkció 8 betegben (17 %), a bal pitvar reservoir funkció pedig 10 betegben (22%) volt károsodott, két kivételtől eltekintve ezen betegekben a bal pitvar dilatált volt.

A strukturális remodelling (bal pitvari tágulat) azonban nem mindig járt együtt funkcionális remodellinggel. Tág bal pitvar esetén mindössze az esetek egyharmadában észleltünk bal pitvari funkciózavart, míg kétharmadukban a bal pitvari funkció megtartott volt.



A bal pitvari dilatációt gyakran fokozott intersticiális fibrózis kíséri, mely hozzájárul a bal pitvari funkció romlásához (Casaclang-Verzosa G et al. 2008). A bal pitvari funkció meghatározása fontos lehet, mert későbbi kardiovaszkuláris események előrejelzésében hozzájárulhat a bal pitvari volumen index már ismertetett szerepéhez. A bal pitvari összűrítési frakcióról kimutatták, hogy az ischaemiás stroke független prediktora (Tsang et al. 2012). Gupta és munkatársai 1802 beteg hosszútávú utánkövetése során azt találták MRI-vel, hogy a csökkenő bal pitvari összűrítési frakció emelkedett mortalitással társult (Gupta et al. 2013).

A pulztilis szöveti Dopplerrel mért késődiasztolés Aa sebesség prognosztikai szerepét Wang és kollégái igazolták egy 2 éves utánkövetéses vizsgálatukban, ahol 353 szívbeteget (ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, billentyűbetegség, hipertónia) és 165 normál kontrollt vizsgáltak. Ha az Aa sebesség  $\leq 4$  volt, vagy 4 és 7 közé esett, akkor a kardiális összhalálozás 2 éves rizikója megnőtt (hazard ratio (HR): 11,53, illetve 4,28) azokhoz képest akiknél az Aa sebesség  $> 7$  cm/s (Wang et al. 2003). Kaminski és kollégái vizsgálatukban szív MRI-vel igazolták 210 hipertóniás beteg utánkövetése során, hogy a csökkent bal pitvari pumpafunkció szoros összefüggést mutatott a mortalitással, és valamennyi major kardiális eseménnyel (összhalálozás, újkeletű akut myocardialis infarktus, instabil angina, újkeletű vagy rosszabbodó szívelégtelenség) (Kaminski et al. 2011).

Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a normál kontrollokhoz képest csökkent BP-i pumpafunkciót igazoltak több vizsgálatban a BP-i telődési frakció (Reant et al. 2009), a BP-i aktív ürítési frakció (Reant et al. 2009, Donal et al. 2010), a pulztilis TDI-vel mért késődiasztolés myocardialis sebességek ( $Aa_{\text{szsept}}$ ,  $Aa_{\text{lat}}$ ) (Rodrigues et al. 2009, Donal et al. 2010, Reant et al. 2009), valamint késődiasztolés strain rate (Donal et al. 2010) alapján. A BP-i reservoir funkció csökkenését írták le a BP-i összűrítési frakció (Rodrigues et al. 2009, Donal et al. 2010, Schneider et al. 2008), a színkódolt TDI alapú bal pitvari strain (Donal et al. 2010, Schneider et al. 2008) és a szisztolés strain rate (Donal et al. 2010, Schneider et al. 2008) alapján. Ezekben a vizsgálatokban azonban sem a bal pitvari diszfunkcióval bíró betegek arányát, sem a funkcionális remodelling és a strukturális remodelling viszonyát nem vizsgálták.

### **6.1.3 Bal pitvari fülcse funkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben**

Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben azt találtuk, hogy a bal pitvari fülcse funkció a betegek jelentős részében, 36 betegben (78%) megtartott (>50 cm/s), súlyosan csökkent (<20 cm/s) fülcse funkciót nem észleltünk.

A csökkent bal pitvari fülcse flow-t, mint thromboembóliás rizikófaktort több tanulmányban is vizsgálták. A SPAF III vizsgálat (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III) egyik alvizsgálatában 382 magas thromboembóliás rizikójú pitvarfibrilláló betegekben (14% paroxizmális) azt találták, hogy 20 cm/s alatti üritési fülcse flow csúcsebesség esetén a spontán echo kontraszt (SEC) gyakoribb volt, mint magasabb sebességek esetén (75% vs 58%,  $p < 0,001$ ) esetén (The stroke prevention in atrial fibrillation investigators, 1998). A spontán echo kontraszt (SEC) egy helyettesítő markere a fülcse funkciónak, nagyfokú SEC alacsony üritési fülcseflow sebességgel társul (Garcia-Fernandez et al. 1992). 20 cm/s alatti üritési fülcse flow csúcsebesség esetén a bal pitvari fülcse thrombus gyakoribb volt (17% vs 5%,  $p < 0,001$ ), az ischaemiás stroke rizikója 2,6-szor nagyobb volt ( $p = 0,02$ ), mint magasabb sebességek esetén (The stroke prevention in atrial fibrillation investigators, 1998). Mügge és munkatársai 25 cm/s alatti üritési fülcse flow csúcsebesség esetén írtak le magasabb arányban előforduló SEC-t nem-rheumás pitvarfibrilláló betegekben (kizárási kritériumok: mitrális stenosis vagy műbillentyű, korábbi szívműtét, súlyos mitrális regurgitáció, congenitális szívbetegség). A 29 pitvarfibrilláló beteg vizsgálata során (14% paroxizmális) az alacsony (<25 cm/s) fülcseflow esetén gyakoribb volt a bal pitvari thrombus előfordulása és a kardiogén embólia is (Mügge et al. 1994). Handke és kollégái 500, stroke vagy TIA miatt TOE vizsgálatra kerülő betegben az 55 cm/s feletti üritési fülcse flow csúcsebesség magas negatív prediktív értékét írták le SEC-ra (99%) és thrombusra (100%) (Handke et al. 2005).

Vizsgálatunkban az üritési bal pitvari fülcse flow csúcsebesség átlagosan  $66 \pm 21$  cm/s volt, mely a 3. táblázatban szereplő irodalmi normálértékhez (Agmon et al. 2000) képest enyhén csökkent. Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekből kevés adat áll rendelkezésünkre a fülcseflow-t illetően. A bal pitvari fülcse vizsgálata TOE-val a katéterablációs kezelés széleskörű elterjedése előtt paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben nem volt gyakori, mert kezelésük ezt a legtöbb esetben nem tette

szükségessé. A rendelkezésünkre álló adatok főleg olyan vizsgálatokból származnak, ahol a TOE-t kardiogén agyi embólia miatt végezték. A PAF betegekben mért ürítési fülcseflow csúcssebességek meglehetősen széles skálán mozognak ( $32\pm 12$  és  $70\pm 30$  cm/s között).

Kaneko és kollégái vizsgálatában az ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebesség PAF betegekben kardiogén agyi embólia hiányában  $70\pm 30$  cm/s, agyi embólia esetén  $60\pm 20$  cm/s volt ( $p=NS$ ), ezek a sebességek a mi vizsgálatunkban kapott átlaghoz ( $66\pm 21$  cm/s) hasonlóak (Kaneko et al. 2003). Kato és munkatársai TOE-ra kerülő konzekutív betegekben a fülcseflow csúcssebességét PAF betegekben  $48\pm 19$  cm/s-nak, szinuszritmus esetén  $53\pm 18$  cm/s-nak, krónikus PF esetén  $23\pm 18$  cm/s-nak találták. Ebben a vizsgálatban a 13 PAF beteg több mint felénél találtak Alunex kontraszt echokardiográfiával kései és inkomplett fülcse telődést. Handke és munkacsoportja 500, stroke vagy TIA miatt TOE vizsgálatra kerülő betegben az ürítési fülcse flow csúcssebességét szignifikánsan különbözőnek találta a vizsgált betegcsoportok között. Szinuszritmus esetén  $71\pm 16$  cm/s, PAF esetén, ha a vizsgálat szinuszritmusban történt  $46\pm 13$  cm/s, PAF esetén ha a vizsgálat alatt pitvarfibrilláció volt  $32\pm 12$  cm/s, krónikus pitvarfibrilláció esetén  $27\pm 9$  cm/s ( $p<0,001$ ) volt a sebesség. Az alacsonyabb ürítési fülcseflow sebesség kifejezettebb bal pitvari fülcse diszfunkciót jelent a betegség progressziójával összhangban (Handke et al. 2005). Ez alapján a saját vizsgálatunkban a vizsgált PAF populációban a bal pitvari fülcse átlagos remodellációja valószínűleg enyhe fokú volt. Shimizu és munkatársai egy 300, stroke vagy TIA miatt TOE vizsgálatra kerülő beteg vizsgálatánál írtak le Handke vizsgálatához hasonló módon egymástól szignifikánsan különböző ürítési fülcse flow csúcssebességeket: szinuszritmus esetén  $62\pm 22$  cm/s, PAF esetén (a vizsgálat szinuszritmusban)  $46\pm 21$  cm/s, krónikus pitvarfibrilláció esetén  $25\pm 19$  cm/s ( $p<0,001$ ) (Shimizu et al. 2013).

Az ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebesség értékét a bal pitvari fülcse funkcionális remodellingjének a mértékén túl számos tényező befolyásolhatja. Szinuszritmusban végzett TOE vizsgálatok esetén Handke és munkacsoportja multivariáns analízis során azt találták, hogy a csökkent bal kamrai ejekciós frakció, a nagyobb bal pitvari átmérő, a paroxizmális pitvarfibrilláció (anamnézisben), idősebb kor és a női nem a csökkent bal pitvari ürítési fülcseflow független prediktorai. A hipertónia betegségről, a bal kamra hypertrophiáról és a koszorúérbetegségről mindez

nem igazolódott (Handke et al. 2004). A saját vizsgálatunkban észlelt, relatíve megtartott átlagos fülcse funkcióhoz hozzájárulhatott, hogy betegeink 72%-a férfi volt, jó bal kamrai ejekciós frakcióval. A fülcseflowra hatással lehet a bal pitvari fülcse mérete és morfológiája is, amely rendkívül variábilis a populációban (Veinot et al. 1997).

Goldberg és kollégái arra hívták fel a figyelmet, hogy a fülcseflow sebességét a mérés technikai kivitelezése is befolyásolhatja. A bal pitvari fülcse orifitiumában mért ürítési fülcse flow sebességek szignifikánsan nagyobbak voltak, mint distalisabban, a fülcse csúcsában mért sebességek ( $66\pm 27$  vs  $42\pm 18$  cm/s,  $p < 0,001$ ) (Goldberg et al. 2010).

#### ***6.1.4 A bal pitvari funkció és a fülcse funkció összefüggései paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben***

Vizsgálatunkban rekurrens PAF miatt katéterablációra kerülő betegekben rutinszerűen TOE vizsgálat történt a bal pitvari és fülcse thrombus kizárása céljából, így kivételes lehetőség adódott a transthoracalis meghatározott bal pitvari funkció és a TOE-val megítélhető BP-i fülcse funkció összevetésére. Kimutattuk, hogy paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a transoesophagealis echokardiográfiával mérhető ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebessége pozitív korrelációt mutat a transthoracalis szöveti Doppler echokardiográfiával mérhető, a bal pitvari pumpafunkciót jellemző, késődiasztolés Aa sebességekkel, valamint a bal pitvari reservoir funkciót leíró bal pitvari összurítési frakcióval.

A bal pitvari fülcse és a bal pitvar embriológiailag különböző eredetűek. A trabekulált bal pitvari fülcse az embrionális bal pitvar maradványa, míg a bal pitvar maga a pulmonális vénából alakult ki (Agmon et al. 2002). Az ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebességet sokan használják a bal pitvari funkció jellemzésére. Agmon és munkatársai egy populációs echokardiográfiás vizsgálatban (Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community [SPARC];  $n=349$ ) arra a kérdésre keresték a választ, hogy a TOE-val mért ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebesség használható-e a globális bal pitvari funkció jellemzésére. A bal pitvari funkció meghatározásában transthoracalis echokardiográfiával kalkulálták a bal pitvari összurítési frakciót, mérték

a mitrális beáramlás koradiasztolés (A) sebességét, és a pulmonális vénás beáramlás reverz A hullámát, továbbá TOE során mérték szöveti Doppler echokardiográfiával az Aa sebességeket. A fülcseflow és a BP-i funkciós paraméterek közötti összefüggések gyengék vagy non szignifikánsak voltak. A legjobb -bár a saját vizsgálatunkban észlelnél gyengébb- korrelációt az ürítési fülcseflow csúcssebessége és  $Aa_{lat}$  ( $r=0,35$ ;  $p<0,001$ ), valamint  $Aa_{szept}$  ( $r=0,32$ ;  $p<0,001$ ) között találták. A saját vizsgálatunkban észlelnél gyengébb korrelációhoz hozzájárulhatott, hogy ebben a vizsgálatban az Aa sebességeket a standardtól elérő módon, TOE-val határozták meg. Ugyanebben a vizsgálatban a fülcseflow és az Aa sebességek közötti korreláció csökkent ejekciós frakció ( $EF<50\%$ ) esetén erősebbnek bizonyult ( $Aa_{lat}$ :  $r=0,59$ ;  $p=0,003$ ;  $Aa_{szept}$ :  $r=0,62$ ;  $p=0,003$ ). Egy görög munkacsoport 65 konszekutív beteg TOE vizsgálata során talált pozitív korrelációt ( $r=0,552$ ;  $p<0,005$ ) a fülcseflow csúcssebessége és a csúcsi 4 üregben mért bal pitvari frakcionális területváltozás (FAC: fractional area change) között, mely lényegében a reservoir funkciót jellemző bal pitvari összürítési frakció egyszerűsített változata (volumen helyett területet használ, és nem biplane, csak egysíkú, csúcsi 4-üregi mérést tartalmaz) (Tsiaousis et al. 2008). Szintén a fülcseflow és a BP-i reservoir funkció között talált pozitív összefüggést Bollman és munkacsoportja; az ürítési fülcseflow sebesség és a tüdővéna görbe szisztolés frakció közötti írtak le korrelációt ( $r=0,627$ ;  $p<0,0001$ ) nem-rheumás pitvarfibrilláló betegek ( $n=33$ ) vizsgálata során (Bollmann et al. 2001). Célzottan paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben korábban nem vizsgálták ezeket az összefüggéseket. Eredményeink alapján felmerül, hogy a szemi-invazívan hozzáférhető bal pitvari fülcse funkció becslésére esetleg használható a teljesen non-invazív, transzthoracalis echokardiográfiával meghatározható késődiasztolés Aa sebesség, illetve a bal pitvari összürítési frakció, de ezt nagyobb esetszámú vizsgálatnak kell megerősítenie.

Saját vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a bal pitvari pumpafunkciót jellemző  $Aa_{lat}$  és  $Aa_{szept}$  sebességek pozitív korrelációt mutattak a szintén pumpafunkciót jellemző bal pitvari telődési frakcióval, valamint két, a bal pitvari reservoir funkciót leíró paraméterrel: a bal pitvari összürítési frakcióval és a tüdővéna görbe szisztolés frakcióval.

Állatkísérletes modellből ismert a pozitív összefüggés az Aa sebesség és az invazív úton mért bal pitvari kontraktilitás (bal pitvari  $dp/dt$ ;  $r=0,67$ ;  $p<0,01$ ), valamint a

bal pitvari relaxáció ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,01$ ) között (Nagueh et al. 2001). Hesse és kollégái 61 konsekutív beteg vizsgálata során lineáris regressziós analízissel szoros pozitív korrelációt bizonyítottak az Aa sebességek és a bal pitvari frakcionális területváltozás (FAC;  $r = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ), valamint a bal pitvari frakcionális volumenváltozás (FVC;  $r = 0,74$ ;  $p < 0,001$ ) között; ugyanez az összefüggés a kórelőzményben pitvarfibrillációt elmondó betegcsoportban is hasonló volt (Aa vs FVC:  $r = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ). Thomas és munkatársai 92 egészséges önkéntesben gyenge korrelációt találtak a bal pitvari telődési frakció és az Aa sebesség között ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,007$ ) (Thomas et al. 2003, EJE). Ugyanez az ausztrál kutatócsoport, 96 beteg (21 sebészeti abláció, 33 kardioverzió átesett pitvarfibrilláló beteg, 42 normál kontroll) vizsgálata során írt le pozitív összefüggést az Aa sebesség és a bal pitvari telődési frakció ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,0001$ ), valamint a bal pitvari összurítési frakció között ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,0001$ ) (Thomas et al. 2004). Hasonló korrelációkat találtak egy másik vizsgálatuk során 29 sebészeti abláció átesett és 29 normál kontroll vizsgálata során (Aa vs BPTF:  $r = 0,61$ ;  $p = 0,0001$ ; Aa vs BPÖÜF:  $r = 0,64$ ;  $p = 0,0001$ ) (Thomas et al. 2003 EHZ). Khankirawatana és munkatársai egészséges önkéntesekben ( $n = 60$ ) és emelkedett bal kamrai tömegindexszel bíró betegekben írtak le pozitív korrelációt az Aa sebesség és a bal pitvari összurítési frakció között (mindkét csoportban  $r = 0,8$ ;  $p < 0,01$ ) (Khankirawatana et al. 2004).

Vizsgálatunkban a minimális BP volumen inverz korrelációt mutatott a laterális és szeptális Aa sebességekkel, valamint az üritési bal pitvari fülcse flow csúcssebességével, mely arra utalhat, hogy tágabb minimális bal pitvar csökkent bal pitvari, ill. bal pitvari fülcse funkcióval jár együtt. Hasonló negatív korrelációkat találtak Thomas és munkatársai korábban említett vizsgálataiban egyikében a minimális BP volumen és az Aa sebesség között ( $r = -0,61$ ;  $p = 0,0001$ ) (Thomas et al. 2003, EHZ), valamint két másik vizsgálatukban a maximális BP volumen és az Aa sebesség között ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,0001$ ) (Thomas et al. 2003, EHZ), valamint  $r = -0,4$ ;  $p = 0,0001$ ; Thomas et al. 2004).

Az Aa sebességről vizsgálatunkban tisztán paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben igazoltunk az irodalomból más betegcsoportokból vagy egészséges önkéntesek vizsgálatából ismerthez hasonló összefüggéseket más, komplexebb számításokat és méréseket igénylő bal pitvari funkcionális paramétereiről. A bal pitvari méret meghatározása egyre inkább része a klinikai rutinnak, de a bal pitvari funkció

mérése annak bonyolultsága, és egyelőre vitatható klinikai haszna miatt kevésbé elterjedt. Az Aa sebesség mérése egyszerű, nem költség- és időigényes, hasznos lehet olyan betegek utánkövetésében, ahol bal pitvari funkcionális remodelling (pl. pitvarfibrilláló betegek) vagy reverz remodelling (PF abláció után) várható.

Aa sebesség prognosztikai szerepét Wang és kollégái igazolták (Wang et al. 2003).

#### **6.1.5 A bal kamrai diasztolés diszfunkció paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben**

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a bal kamrai diasztolés diszfunkció előfordulása gyakori (29/46; 63%), az emelkedett töltőnyomással járó közepes vagy súlyos fokú diasztolés diszfunkció gyakoribb (19/46; 41%), mint a relaxációs zavar (10/46; 22%).

A közepes (II.) és súlyos (III.) fokú diasztolés diszfunkció prognosztikai szempontból fontos, a CHARM vizsgálat echokardiográfiai alcsoportelemzésében (CHARMES) kimutatták, hogy megtartott ejekciós frakciójú szívelegtelen betegekben a közepes fokú diasztolés diszfunkció 3,7-szeresére, a súlyos fokú DD pedig 5,7-szeresére növeli a cardiovasculáris halálozást, és a SZE miatti hospitalizáció kockázatát (Persson et al. 2007). Somaratne és kollégái 887 szívelegtelen vagy koszorúérbeteg adatait összesítve egy metanalízisben bizonyították, hogy az összhálaozás közepes fokú DD esetén ugyanolyan magas (38,8%), mint súlyos fokú DD esetén (39,4%), míg ezek hiányában alacsonyabb volt (10,7%).

Az irodalomban mindössze néhány tanulmányban vizsgálták, hogy a diasztolés diszfunkció stádiumai milyen eloszlást mutatnak paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben, milyen gyakori az emelkedett töltőnyomással járó DD aránya. Reant és munkatársai két tanulmányukban vizsgálták ezt a kérdést, melyhez a mitrális beáramlási görbe értékelése (E/A arány) mellett figyelembe vették a koradiasztolés myocardialis sebességet (Ea), a pulmonális vénás Doppler görbe szisztolés és diasztolés sebességarányát (S/D) és a bal kamrai beáramlás áramlás-propagációs sebességet (Vp); azonban a decelerációs időt (DT) és az E/Ea hányadost nem használták. Első vizsgálatuk szerint 37 lone paroxizmális pitvarfibrilláló beteg 68%-ában igazolódott emelkedett töltőnyomással járó diasztolés diszfunkció [pseudonormalizáció (II. fokú; 35%) vagy restriktív funkciózavar (III. fokú; 33%)] és a betegek 22%-ában relaxációs zavar (I.

fokú). A perzisztens pitvarfibrilláló betegek (n=11) 100%-ában restriktív funkciózavart találtak (Reant et al. 2005). Későbbi vizsgálatukban lone paroxizmális PF betegek (n=30) lényegesen kisebb hányadában, mindössze 26%-ában írtak le emelkedett töltőnyomással járó diasztolés diszfunkciót [pszeudonormalizáció (II. fokú; 10%) vagy restriktív funkciózavar (III. fokú; 16%)] és a betegek 33%-ában relaxációs zavart (I. fokú) (Reant et al. 2009).

Egy körülbelül fele-fele arányban paroxizmális (n=70) és perzisztens (n=54) PF betegeket tartalmazó mintában a betegek 16%-ában igazolódott emelkedett töltőnyomással járó DD (II. fokú; 13%; III. fokú; 3%) (Kosiuk 2012). Relaxációs zavart a betegek 21%-ában írtak le. Ebben a vizsgálatban a diasztolés diszfunkció stádium meghatározásához használták az E/A arányt, DT-t és az E/Ea hányadost.

Az ASE/EAE stádiumbeosztás alapján korábban nem történt még részletes felmérés tisztán paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a diasztolés funkció stádiumait illetően. Mi a vizsgálatunkban ennek alapján végeztük el a fokozati besorolást, melyhez felhasználtuk az ajánlásnak megfelelően az  $E/Ea_{\text{átl}}$  hányados, az E/A arány, a DT, az S/D arány, az  $Ea_{\text{sept}}$ , az  $Ea_{\text{lat}}$ , valamint a bal pitvari volumenindex mért értékeit.

Az irodalmi adatok heterogenitását részben magyarázhatják az eltérő funkcionális osztályozás használata, illetve a közepes és súlyos fokú diasztolés diszfunkció definíciójában tapasztalható különbségek. Szerepet játszhatnak a vizsgált betegpopulációk között társbetegségek tekintetében megfigyelhető különbségek. Reant és munkatársai mindkét vizsgálatukban lone paroxizmális pitvarfibrilláló betegeket vizsgáltak, a nemek aránya és az átlagos életkor is hasonló volt a két vizsgálatban, így az emelkedett töltőnyomással járó DD arányában tapasztalt jelentős különbséget (68% vs 26%) nehéz magyarázni.

Saját vizsgálatunkban jelentős volt a hipertónia betegség jelenléte (70%), mely fokozza a diasztolés diszfunkció előfordulását. Egy nagy, populációs vizsgálat hipertóniás alcsoportjában az enyhe fokú diasztolés diszfunkció előfordulása 34,5%, a közepes fokúé 11,2%, míg a súlyos fokú diszfunkcióé 1,6% volt (Redfield et al. 2003). Egy hazai mintában (n=322) idős, nem szívelégtelen, megtartott ejekciós frakciójú, hipertóniás betegek 80%-ának volt diasztolés diszfunkciója, 46,5%-nak enyhe, 27%-nak közepes, és 7 %-nak súlyos fokú (Dénes et al. 2009).



Több vizsgálatban lone paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben a normál kontrollokhoz képest csökkent koradiasztolés myocardiális sebességet (Ea) igazoltak, amely károsodott myocardiális relaxációra utal (Thamilarasan et al. 2000; Reant et al. 2005; Donal et al. 2010). Saját vizsgálatunkban mind a szeptális, mind a laterális Ea értékek átlaga az irodalmi átlagnál alacsonyabb volt. Az Ea sebesség vizsgált populáció (n=46) jelentős részében - az  $Ea_{\text{szsept}}$  21, az  $Ea_{\text{lat}}$  18 betegben - alacsonyabb volt az ajánlásban megadott normálértéknél.

Az emelkedett bal kamrai töltőnyomás becslésére használt E/Ea hányados értéke a kontroll csoport adataihoz képest emelkedett volt paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben Reant és kollégái vizsgálatában ( $9,9 \pm 3,2$  vs  $4,2 \pm 1,9$ ,  $p < 0,001$ ), valamint Donal és munkacsoportja vizsgálatában ( $6,9$  ( $5,4$ ;  $9,6$ ) vs ( $5,4$  ( $4,8$ ;  $6,1$ ),  $p < 0,05$ ; az értékek a mediánt és az interkvartilis tartományt jelölik) (Reant et al. 2005, Donal et al. 2010). Saját vizsgálatunkban PAF betegekben E/Ea hányados átlagos értéke ( $7,4 \pm 2,1$ ) hasonló volt a két idézett tanulmány eredményeihez (Reant et al. 2005, Donal et al. 2010).

Vizsgálatunkban paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben kimutattuk, hogy az E/Ea arány pozitívan korrelál az életkorral a normál populációban igazoltakhoz hasonlóan (Innelli et al. 2008).

### **6.1.6 A vizsgálat korlátai**

A vizsgálat korlátját jelenti az alacsony betegszám, azonban a vizsgált populáció relative homogén volt: valamennyi beteg olyan jó bal kamra ejekciós frakciójú, non-valvuláris, paroxizmális pitvarfibrilláló beteg volt, akiknek jelentős részében (70%) igazolódott hipertónia betegség, de az egyéb kísérőbetegségek aránya alacsony volt.

Eredményeinket normál kontroll csoport hiányában ahol csak lehet nemzetközi ajánlásokból ismert normál- és referencia értékekkel vetettük össze. A bal kamrai méret, globális szisztolés és diasztolés funkció, valamint a bal pitvari méret és a bal pitvari fülcse funkció tekintetében rendelkezésre állnak széles körben elfogadott normálértékek ajánlásokból és tankönyvekből (Lang et al. 2005, Nagueh et al. 2009, Oh et al. 2006), azonban a bal pitvari funkció értékeléséhez más vizsgálatok normál kontroll csoportjának adatait használtuk fel a módszerek részben ismertetett módon.

A BP-i funkció vizsgálatában bizonyos modernebb echokardiográfiás módszerek, mint színkódolt szöveti Doppler echokardiográfia és a két-dimenziós speckle-tracking echokardiográfia (2DSTE), melyek a regionális és globális BP-i funkció mérésére kínálnak új lehetőségeket (Thomas et al. 2007, Leung et al. 2008, Blume et al. 2011), továbbá a szükséges elemző szoftverek a kutatás ideje alatt nem álltak rendelkezésünkre, így ezeket nélkülöznünk kellett.

A színkódolt TDI technika szöveti sebességek és további származtatott paraméterek (displacement (elmozdulás), strain, strain rate) utólagos, offline analízisét teszi lehetővé az eltárolt 2D színkódolt felvételekből a megfelelő szoftverek segítségével. Ez a technika alkalmas arra, hogy myocardialis sebességeket a BP különböző régióiban szimultán rögzítsen és így nemcsak a globális, hanem a regionális BP funkciót is jellemezze. A strain és strain rate technika előnye a TDI alapú sebességméréshez képest, hogy kevésbé befolyásolja a szomszédos szegmentumok kontrakciója, valamint a szív mellűrön belüli komplex mozgása. A strain ( $\epsilon$ ) egy dimenzió nélküli hányados, ami a myocardium adott szegmensének egy szívcikluson belüli rövidülését vagy nyúlását (deformáció;  $\Delta L$ ) fejezi ki az eredeti hosszhoz ( $L_0$ ) képest ( $\Delta L/L_0$ ). A strain rate (SR) a deformáció sebességét írja le, vagyis azt, hogy milyen gyorsan történik a rövidülés vagy nyúlás, mértékegysége 1/s. A BP különböző régióiban (szeptális, laterális, inferior és anterior fal) kapott strain és strain rate a regionális BP funkció meghatározására alkalmas. A strain görbe monofázisos, a strain rate esetén megkülönböztetünk szisztolés, kora- és késő diasztolés strain-t.

A TDI alapú strain és strain rate technika használatát azonban -a TDI alapú sebességekhez hasonlóan- korlátozza a technika szögfüggősége, vagyis hogy a mintavételi sugárirány és a vizsgált mozgása iránya közötti szögeltérés ideális esetben nem lehet nagyobb  $15^\circ$ -nál. A 2 dimenziós speckle-tracking echokardiográfia egy alternatív módját kínálja a strain és strain rate meghatározásának. A technika alapja a kétdimenziós szürkeskálás képen az echokardiográfiás B-mode speckle-k (szóródásos echók) elmozdulásának frame-ről frame-re való követése. A TDI alapú módszerhez képest előnye, hogy nincs szögfüggőség, hátránya azonban, hogy csak jó minőségű 2D szürkeskálás kép esetén használható – ellentétben a TDI technikákkal.

## **6.2. A cryoballonos katéterabláció hatásának vizsgálata a bal pitvari méretre, funkcióra, és a bal kamrai diasztolés funkcióra paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben, az ablációt követő első évben**

### ***6.2.1 Klinikai és echokardiográfiás különbségek a rekurrens és az aritmia-mentes csoportban abláció előtt***

A klinikai jellemzők között az egyetlen szignifikáns különbség a ritmuszavar első észlelése óta eltelt hosszabb idő volt a rekurrens csoportban. Balk és munkatársai egy szisztematikus összefoglaló cikkben az RFCA utáni rekurrencia lehetséges prediktorait vizsgálták 45 közlemény adatai alapján, és az egyedüli független prediktornak az találták, ha a pitvarfibrilláció nem-paroxizmális (perzisztens v. permanens) volt. 25 study multivariáns analízisét elemezve azt találták, hogy a tanulmányok jelentős részében (kb. 70-90%-ukban) nem igazolódott azon tényezők (a bal kamrai ejekciós frakció, a bal pitvari átmérő, a hipertónia, a strukturális szívbetegség, és a pitvarfibrilláció fennállási ideje, a nem, a kor, az obezitás) rekurrenciára vonatkozó prediktor szerepe, amely egy vagy néhány tanulmányban prediktornak bizonyult (Balk et al. 2010).

Egy másik, 22 olyan vizsgálat adatait elemző metaanalízisben, ahol az első abláció utáni rekurrenciákat értékelték, a nagyobb bal pitvari átmérőt prediktornak találták a rekurrenciára vonatkozóan (Zhuang et al. 2012). Jelen vizsgálatunkban az abláció előtti bal pitvari méret nem befolyásolta a sikerarányt, a rekurrens és a PF-mentes csoport között nem volt szignifikáns különbség a bal pitvari volumen index tekintetében ( $35 \pm 10$  vs  $33 \pm 9$  ml/m<sup>2</sup>), hasonlóan Rodrigues és munkatársai PAF betegeken végzett tanulmányához, ahol a BPVI nem különbözött a sikertelen és a sikeres csoportban ( $28 \pm 10$  vs  $23 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup>) (Rodrigues et al. 2009). Több más vizsgálatban, többféle képalkotó modalitással (2D és 3D echokardiográfia, CT, MRI) igazolódott a bal pitvari volumen tágulatról, hogy az RFCA után rekurrenciára hajlamosít (Shin et al. 2008, Marsan et al. 2008; Abecasis et al. 2009; Montefusco et al. 2010).

Kiinduláskor a bal pitvari összűrítési frakció szignifikánsan alacsonyabb volt a rekurrens csoportban, mint a PF-mentes csoportban ( $48 \pm 11$  % vs  $55 \pm 8$  %,  $p < 0,05$ ).

Egy tanulmányban sebészeti ablációra kerülő perzisztens PF betegekben a mi vizsgálatunkhoz hasonlóan a BPÖÜF a sikertelen csoportban alacsonyabbnak bizonyult ( $21,4\pm 10,9\%$  vs  $31,2\pm 8,5\%$ ,  $p=0,001$ ), és a 26% feletti BPÖÜF 71%-os szenzitivitással és 79%-os specificitással jelezte előre az abláció sikerét (Aikawa et al. 2009). Az átlagos BPÖÜF mindkét csoportban jóval alacsonyabb volt, mint saját vizsgálatunkban, feltételezhetően a perzisztens PF betegek nagyobb mértékű bal pitvari remodellingje miatt.

A longitudinális szisztolés funkciót jellemző laterális Sa sebességet az abláció előtt a rekurrens csoportban szignifikánsan kisebbnek találtuk ( $8\pm 1,6$  cm/s vs  $9,5\pm 3$  cm/s,  $p<0,05$ ), a bal kamrai ejekciós frakció tekintetében nem volt különbség ( $62\pm 6\%$  vs  $64\pm 5\%$ ). Bár az Sa sebesség átlagok az irodalmi normálértékekkel összevetve egyik csoportban sem csökkentek, de ennek ellenére felmerül, hogy paroxizmális PF esetén is a csökkent longitudinális szisztolés funkció a szubklinikus bal kamra diszfunkció jele lehet. A myocardium három rétege közül a szubendokardiálisan elhelyezkedő hosszanti rostok a legérzékenyebbek a szívet ért káros behatásokra, és több klinikai entitás (hipertónia, diabetes mellitus, hypertrophiás cardiomyopathia, aorta stenosis) esetén igazolták, hogy longitudinális szisztolés diszfunkció korábban jelentkezik, mint a radiális (Sanderson et al. 2007, Fang et al. 2004). Paroxizmális PF esetén Reant és munkatársai igazoltak 2D speckle tracking echokardiográfiával a kontroll csoporthoz képest csökkent globális longitudinális strain ( $-17.7\%\pm 2.4\%$  vs  $-21.5\%\pm 2.0\%$ ,  $p<0,01$ ) (Reant et al. 2009).

A sikerarányt a kiindulási diasztolés diszfunkció nem befolyásolta, az abláció előtt a rekurrens és a PF-mentes csoport között nem volt szignifikáns különbség sem az emelkedett töltőnyomással járó (közepes vagy súlyos fokú) diasztolés diszfunkció előfordulási gyakoriságában, sem az egyes, a diasztolés funkciót jellemző echokardiográfiás paraméterek között.

### ***6.2.2 Strukturális remodelling paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben cryoballoonos abláció után***

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy paroxizmális pitvarfibrilláló betegek cryoballoonos katéterablációja után egy évvel rekurrencia jelenléte esetén a bal pitvari

méret ( $BPV_{\min}$ ,  $BPV_{\max}$ , BPVI, BPSI  $d_{4ch}$ ) nő, a sikeres cryoballon abláció megakadályozza a progresszív bal pitvari strukturális remodellinget.

Jeevanantham és kollégái 17 vizsgálat (869 beteg adatainak) metaanalízise alapján azt igazolták, hogy paroxizmális és/vagy perzisztens PF miatt sikeres RFCA-n áteső betegekben a bal pitvari reverz remodelling következtében a BP-i méret ( $BP$  anteroposterior átmérő,  $BPV_{\max}$ ,  $BPV_{\min}$ ) csökkent, sikertelen RFCA után a BP méret vagy nem változott, vagy nem szignifikáns mértékben nőtt a folytatódó BP-i remodelling következtében. A metaanalízisbe olyan 2009 áprilisa előtt publikált randomizált és nem randomizált vizsgálatok kerültek be, ahol az RFCA előtt és legalább egy hónappal utána egyaránt vizsgálták képalkotóval (2D vagy 3D echokardiográfia, CT, MRI) a BP méretet és/vagy funkciót (Jeevanantham et al. 2010).

Paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben ellentmondásosak az eredmények, sikeres RFCA után nem mindig észleltek BP-i strukturális reverz remodellinget. Beukema és kollégái 52 PAF beteg vizsgálata során azt találták, hogy 6 hónappal az abláció után azokban a betegekben, akik szinuszritmusban maradtak (45 beteg) csökkent az anteroposterior ( $40,5 \pm 4,4$  vs  $37,5 \pm 3,5$  mm,  $p < 0,01$ ) és a supero-inferior bal pitvari átmérő ( $59 \pm 7,9$  vs  $54 \pm 7,1$  mm,  $p < 0,01$ ) (Beukema et al. 2005). Donal 31 sikeres RFCA-n átesett lone paroxizmális PF beteget vizsgálva azt írták le, hogy egy évvel az abláció csökkent az anteroposterior átmérő (49 (45; 55) mm vs 42 (39; 46) mm,  $p < 0,05$ ) és a bal pitvari volumen index (39 (32,5; 58)  $ml/m^2$  vs 26 (26,5; 45)  $ml/m^2$ ,  $p < 0,05$ ) (Donal et al. 2010). Reant és kollégái 29 vizsgálatában beteg sikeres RFCA-ja után 11 hónappal a bal pitvari terület (a csúcsi 4-üregi felvételen) csökkent ( $23,5 \pm 4,8$  vs  $19 \pm 3,8$   $cm^2$ ,  $p < 0,001$ ); a bal pitvari terület azonban sikertelen abláció után ( $n=8$ ) is csökkent ( $20,8 \pm 4,5$  vs  $19,6 \pm 4,5$   $cm^2$ ,  $p < 0,05$ ) (Reant et al. 2005).

Rodrigues és kollégái 28 PAF betegben (39% hipertóniás) nem észleltek szignifikáns változást a maximális bal pitvari volumen vonatkozásában a  $8 \pm 2$  hónapos utánkövetés során sem sikeres ( $n=17$ )  $56 \pm 21$  vs  $58 \pm 20$  ml, NS), sem sikertelen RFCA ( $n=11$ ) után ( $53 \pm 14$  vs  $57 \pm 20$  ml, NS) (Rodrigues et al. 2009). Rodrigues tanulmányához hasonlóan sikeres cryoballonos abláció után nem tudunk kimutatni vizsgálatunkban strukturális reverz remodellinget, a bal pitvari méret nem változott szignifikánsan az egy éves utánkövetés során. Ebben Rodrigues tanulmányához hasonlóan szerepet játszhatott az alacsony esetszám ( $n=15$ ), illetve a hipertónia magas

előfordulási aránya (betegek  $\frac{3}{4}$  része). A hipertónia fokozza a bal pitvari remodellinget és rontja a bal kamrai diasztolés funkciót, mindezek együttesen csökkenthetik a reverz remodelling esélyét. További lehetséges magyarázat a reverz remodelling hiányára, hogy a 15 PF-mentes betegben a bal pitvari remodelling a ritmuszavar  $3,8 \pm 3,3$  éves átlagos fennállási ideje alatt annyira előrehaladt, hogy az egy éves utánkövetési idő nem volt elég hosszú arra, hogy 2D echokardiográfiával reverz remodellinget mutassunk ki.

### ***6.2.3 Funkcionális remodelling paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben cryoballonos abláció után***

Vizsgálatunk alapján cryoballonos katéterabláció után egy évvel paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben rekurrens ritmuszavar esetén a bal pitvari pumpa és reservoir funkció csökken a progrediáló bal pitvari remodelling miatt, a sikeres cryoballon abláció megakadályozza a további bal pitvari funkcionális remodellinget.

Perzisztens PF esetén a szinuszritmus ablációval való visszaállítása a bal pitvari pumpafunkció helyreállításával egyértelműen javítja a BP-i funkciót. A paroxizmális pitvarfibrilláló betegek azonban idejük jelentős részét szinuszritmusban töltik, így az abláció által okozott hegeképződésnek és a ritmuszavar megszűnésének vagy gyakorisága csökkenésének együttes hatása a bal pitvari funkcióra sikeres abláció esetén kérdéses.

#### **Bal pitvari pumpafunkció**

Vizsgálatunkban a bal pitvari telődési frakció, mely a BP-i pumpafunkciót leíró egyik paraméter, a rekurrens csoportban 12 hónappal az abláció után csökkent, mely folytatódó bal pitvari remodellingre utal. A sikeres cryoballonos abláció megelőzte a bal pitvari pumpafunkció további romlását a PF-mentes csoportban az utánkövetés során.

A bal pitvari telődési frakció Reant és kollégái vizsgálatában PAF betegekben RFCA után nem változott a 11 hónapos utánkövetés alatt ( $26 \pm 9$  vs  $28 \pm 10\%$ ), azonban krónikus PF RFCA-ját követően nőtt ( $15 \pm 7$  vs  $30 \pm 5\%$ ,  $p < 0,05$ ), függetlenül az RFCA sikerétől (Reant et al. 2005).

Az első vizsgálatunk alapján ígéretesnek tűnő BP pumpafunkciós paraméter, a szöveti Dopplerrel mért késődiasztolés myocardialis sebesség (Aa) nem változott szignifikánsan az utánkövetés során egyik csoportban sem, azonban a 3 és 6 hónapos vizit alkalmával a rekurrens csoportban szignifikánsan alacsonyabbnak észleltük. Vizsgálatunkhoz hasonlóan nem változott az Aa sebesség Rodrigues és kollégái vizsgálatában 28 PAF beteg RFCA-ja után a 8±2 hónapos utánkövetés során az összpopulációban ( $Aa_{\text{sept}}$ :  $8,2\pm 1,8$  vs  $7,7\pm 1,4$  cm/s;  $Aa_{\text{lat}}$ :  $7,9\pm 2,3$  vs  $8,1\pm 2,8$  cm/s) (Rodrigues et al. 2009), és Reant munkacsoportjának vizsgálata során sem sikeres RFCA után ( $Aa_{\text{lat}}$ :  $8,7\pm 4,1$  vs  $9,2\pm 3,4$  cm/s) (Reant et al. 2009). Vizsgálatunkkal ellentétben Donal és munkatársai 31 sikeres RFCA-n átesett lone paroxizmális PF beteget vizsgálva azt találták, hogy nemcsak az Aa sebesség ( $7,5$  (3; 9) cm/s vs  $10$  (9; 11) cm/s,  $p < 0,05$ ), hanem a szintén pumpafunkciót jellemző késődiasztolés BP-i strain rate (SRa) is nőtt (Donal et al. 2010).

#### Bal pitvari reservoir funkció

A rekurrens csoportban 12 hónappal az abláció után a bal pitvari reservoir funkció, a tüdővéna görbe szisztolés frakció (PVSF) alapján csökkent, a sikeres cryoballonos abláció pedig megelőzte a bal pitvari reservoir funkció további romlását a PF-mentes csoportban az utánkövetés során.

Vizsgálatunkban a bal pitvari összurítési frakció (BPÖÜF), mely a BP-i reservoir funkció egy másik jellemzője nem változott szignifikánsan az utánkövetés során, azonban kiinduláskor és valamennyi utánkövetési vizit alkalmával szignifikánsan alacsonyabb volt a rekurrens csoportban.

Schneider és munkatársai 118 beteg (74 paroxizmális PF, 44 perzisztens PF) RFCA-ja után írtak le sikeres RFCA (69%) esetén javuló BPÖÜF-t (Schneider et al. 2008). A korábban említett metaanalízis szerint a bal pitvari összurítési frakció sikertelen abláció esetén romlik, sikeres abláció esetén nem változik szignifikánsan (Jeevanantham et al. 2010).

Paroxizmális PF betegekben sikeres RFCA esetén a bal pitvari reservoir funkció javulását írták le Donal és munkatársai a BP-i összurítési frakció javulása alapján (Donal et al. 2010), bár több más vizsgálatban ezt nem észlelték (Reant et al. 2005;

Reant et al. 2009; Rodrigues et al. 2009). Javuló bal pitvari reservoir funkciót igazolt Donal sikeres RFCA után egy évvel az emelkedett bal pitvari strain és bal pitvari szisztolés strain rate alapján is (Donal et al. 2010).

#### ***6.2.4 A bal kamrai diasztolés funkció változása paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben cryoballonos abláció után***

Vizsgálatunkban paroxizmális pitvarfibrilláló betegek cryoballonos katéterablációja után egy évvel rekurrencia jelenléte esetén a bal kamrai töltőnyomás noninvazív becslésére szolgáló E/Ea hányados emelkedését igazoltuk, míg a sikeres abláció megelőzte a töltőnyomás emelkedését.

Reant és munkatársai 2005-ben publikált vizsgálatukban paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben (n=37), 11 hónappal a rádiófrekvenciás katéterabláció után döntően (76%) rekurrencia-mentes betegekben a töltőnyomás csökkenését igazolták (E/Ea<sub>szept</sub>: 11,92±4 vs 9,97±2,7, p<0,05; E/Ea<sub>lat</sub>: 9,91±3,2 vs 7,47±2,2, p<0,001; E/Vp: 1,66±0,38 vs 1,33±0,35, p<0,001) (Reant et al. 2005). 2009-ben végzett vizsgálatukban 30 PAF betegben sikeres RFCA után szintén a töltőnyomás csökkenését igazolták (E/Ea: 7,9±3,0 vs 6,7±1,8, p<0,05; E/Vp: 1,7±0,4 vs 1,4±0,3, p<0,05) (Reant et al. 2009). A korábbi vizsgálatokkal ellentétben Donal és munkatársai vizsgálatában 30 PAF beteg sikeres RFCA-ja után sem az E/Ea, sem az E/Vp nem változott szignifikánsan (Donal et al. 2010). Saját vizsgálatunk eredményével a fenti vizsgálatok összehasonlítását nehezíti, hogy rekurrens betegeket ezekben a tanulmányokban vagy nem vizsgáltak, vagy az adatok a publikációkból nem elérhetők.

Jelen tanulmányunkban a bal kamrai relaxáció noninvazív meghatározására használt laterális és szeptális koradiasztolés sebességek (Ea<sub>lat</sub>, Ea<sub>szept</sub>) nem változtak szignifikánsan az utánkövetés során sem a rekurrens, sem a PF-mentes csoportban. Tanulmányunkkal összhangban Donal és kollégái vizsgálatában PAF betegekben egy évvel a sikeres RFCA után az Ea sebesség nem változott szignifikánsan (Donal et al. 2010). Reant munkacsoportja ezzel szemben 2005-ben és 2009-ben végzett vizsgálatukban is igazolta a BK-i relaxációt jellemző változók, Ea és Vp növekedését egy évvel az RFCA után, döntően rekurrencia nélküli betegekben (Reant et al. 2005; Reant et al. 2009).



Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy a diasztolés funkciózavar súlyossága - az átlagos fokozati besorolása változása alapján- rekurrencia jelenléte esetén nő, míg sikeres abláció esetén csökken. Az emelkedett töltőnyomással járó (II. és III. fokú) diasztolés diszfunkció előfordulási gyakorisága rekurrencia jelenléte esetén növekvő, míg rekurrencia hiányában csökkenő tendenciát mutat.

Ezzel összhangban volt Reant és munkatársai mindkét tanulmánya. 2005-ben megjelent vizsgálatukban RFCA után 11 hónappal a 29 rekurrencia nélküli betegben a diasztolés diszfunkció átlagosan „közel egy stádiumot” javult (a szokatlan formában megfogalmazott eredmény szerint a DD „átlagos fokozati besorolása”  $1,59 \pm 0,84$ -ről  $0,7 \pm 0,95$ -re csökkent [ $p < 0,001$ ]), míg a rekurrens betegekben nem változott szignifikánsan (Reant et al. 2005). Korábbi vizsgálatukkal összhangban a 2009-ben publikált tanulmányukban 12 hónappal a sikeres RFCA után a diasztolés funkció „átlagos fokozata”  $1,1 \pm 1,1$ -ről  $0,33 \pm 0,5$ -re csökkent ( $p < 0,01$ ) (Reant et al. 2009).

Egy tanulmányban 157, megtartott ejekciós frakcióval, kiinduláskor diasztolés diszfunkcióval bíró pitvarfibrilláló (50% paroxizmális) betegben RFCA után a betegek 30%-ánál mutatkozott legalább 1 fokozatnyi diasztolés funkció javulás, 62%-ukban nem változott a diasztolés funkció, míg 8%-ukban romlott (Cha et al. 2011).

### **6.2.5 A vizsgálat korlátai**

A vizsgálatban szereplő betegek száma ( $n=36$ ) alacsony volt, más, a témában megjelent közleményekhez hasonlóan (Reant et al. 2005:  $n=37$  (részben sikeres RFCA); Reant et al. 2009:  $n=30$  (sikeres RFCA); Rodrigues et al. 2009:  $n=28$  (17 sikeres, 11 rekurrens); Donal et al. 2010:  $n=30$  (sikeres)). A populáció azonban viszonylag homogén volt: valamennyi beteg megtartott ejekciós frakciójú, non-valvuláris, paroxizmális pitvarfibrilláló beteg volt, akiknek jelentős része (75%) szenvedett hipertónia betegségben, de az egyéb kísérőbetegségek aránya alacsony volt.

A vizsgálatunkban a rekurrencia-mentes betegek száma ( $n=15$ ) alacsony volt az egyéb, a bal pitvari remodellinget paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben abláció után megfigyelő vizsgálatokhoz képest [Reant et al. 2005 ( $n=29$ ); Reant et al. 2009 ( $n=30$ ); Donal et al. 2010 ( $n=31$ )], ahol a sikeres betegcsoportban statisztikailag szignifikáns reverz remodellinget tudtak igazolni. Saját vizsgálatunkban a sikeres csoportban sokszor

csak trendek mutatkoztak, a valamivel nagyobb létszámú rekurrens csoportban (n=21) azonban több, statisztikailag is szignifikáns változás igazolódott.

Az utánkövetés alatt az aritmia-monitorozás meglehetősen intenzív volt, azonban annak a lehetőségét nem tudjuk kizárni, hogy néhány tünetmentes rekurrens epizódot elmulasztottunk, aminek akár az eredmények értékelésére is hatása lehet. A 24 óránál hosszabb időtartamú Holter monitor használata hasznos lett volna a vizsgálat során, azonban a vizsgálat ideje alatt erre nem volt lehetőség. Az utánkövetés alatti aritmia-monitorozásra legmegbízhatóbb megoldás az implantálható loop recorder lenne, de a mienkhez hasonló méretű, kicsi obszervációs studykban erre lehetőség nincs, etikai engedélyezése kérdéses.

Vizsgálatunk egy tisztán obszervációs vizsgálat volt, a betegekkel kapcsolatos klinikai döntésekbe, valamint az abláció előtt és után alkalmazott gyógyszeres kezelésbe nem avatkoztunk bele. Az alkalmazott gyógyszereknek hatása lehetett a vizsgált echokardiográfiás paraméterekre, azonban a gyógyszeres kezelés intenzitása nem változott az utánkövetés során, méréseinket valamennyi vizit alkalmával gyógyszerhatásban végeztük.

## 7. KÖVETKEZTETÉSEK

I. Non-valvuláris paroxizmális pitvarfibrilláló betegekről - egy megtartott bal kamrai ejekciós frakciójú, szívelégtelenség tüneteitől mentes minta részletes echokardiográfiás vizsgálata alapján- megállapítottuk, hogy:

- A) a rosszabb prognózist jelentő, súlyosan tágult bal pitvar egy nagy arányban hipertóniás mintában sem gyakori, a betegek közel egyharmadában fordul elő.
- B) a bal pitvari strukturális remodelling nem mindig jár együtt funkcionális remodellinggel.
- C) a bal pitvari fülcse funkció a betegek többségében megtartott; az embólia rizikót jelentősen emelő súlyosan csökkent fülcse funkció nem jellemző.
- D) az ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebessége pozitív korrelációt mutat a bal pitvari pumpafunkciót jellemző, késődiasztolés Aa sebességekkel, valamint a bal pitvari reservoir funkciót leíró bal pitvari összurítési frakcióval.
- E) a bal kamrai diasztolés diszfunkció előfordulása egy nagy arányban hipertóniás mintában gyakori; az emelkedett töltőnyomással járó diasztolés diszfunkció gyakoribb, mint a relaxációs zavar.

II. Paroxizmális pitvarfibrilláló betegek cryoballonos katéterablációja után egy évvel rekurrencia jelenléte esetén:

- A) a bal pitvari méret nő, míg a sikeres cryoballon abláció megakadályozza a további bal pitvari strukturális remodellinget.
- B) a bal pitvari pumpa és reservoir funkció csökken, a sikeres cryoballon abláció megakadályozza a további bal pitvari funkcionális remodellinget.
- C) a bal kamrai töltőnyomás emelkedik, valamint a diasztolés funkciózavar súlyossága - az átlagos fokozati besorolás változása alapján- nő, míg sikeres abláció esetén csökken.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb tartós ritmuszavar, prevalenciája 1-2 % körül van, a betegek közel felének paroxizmális pitvarfibrillációja (PAF) van. Ismert, hogy a PF hosszútávon bal pitvari (BP) strukturális és funkcionális remodellinghez, illetve bal kamrai diasztolés funkciózavarhoz vezethet. A katéterablációs kezelésnek hatása lehet a bal pitvari méretre és funkcióra, továbbá a bal kamrai diasztolés funkcióra egyrészt a beavatkozás okozta hegeképződés, másrészt a PF epizódok gyakoriságának csökkenése, vagy a szinuszritmus visszaállítása által kiváltott pitvari reverz remodelling révén.

PAF betegekben részletesen vizsgáltuk echokardiográfiával a BP strukturális és funkcionális remodelling és a PF bal kamrai diasztolés funkcióra gyakorolt hatásának kérdéseit. Továbbá vizsgáltuk a cryoballonos ablációnak, mint újabb ígéretes ablációs technikának a BP méretre, funkcióra és bal kamrai diasztolés funkcióra gyakorolt hatását. Mivel az ablációra kerülő betegeknél transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálat is történt a BP és fülcse thrombus kizárása céljából, így kivételes lehetőség adódott a fülcse funkció vizsgálatára és a bal pitvari funkcióval való összevetésére

Paroxizmális pitvarfibrilláló betegek részletes echokardiográfiás vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a rosszabb prognózist jelentő, súlyosan tágult bal pitvar nem gyakori; a bal pitvari strukturális remodelling nem mindig jár együtt funkcionális remodellinggel. A bal pitvari fülcse funkció a betegek jelentős részében megtartott volt, az embólia rizikót jelentősen emelő súlyosan csökkent fülcse funkciót nem észleltünk. Összefüggést találtunk az ürítési bal pitvari fülcse flow csúcssebessége és a bal pitvari pumpafunkciót jellemző, késődiasztolés Aa sebességek valamint a bal pitvari reservoir funkciót leíró bal pitvari összűrítési frakcióval. Megállapítottuk, hogy PAF betegekben a bal kamrai diasztolés diszfunkció előfordulása gyakori, az emelkedett töltőnyomással járó diasztolés diszfunkció gyakoribb, mint a relaxációs zavar.

PAF betegek cryoballonos katéterablációja után egy évvel rekurrencia esetén a bal pitvari méret nő, a bal pitvari pumpa és reservoir funkció csökken és a bal kamrai töltőnyomás emelkedik, valamint a diasztolés funkciózavar súlyossága progrediál. Sikeres cryoballon abláció megakadályozza a folytatódó bal pitvari strukturális és funkcionális remodellinget, és a diasztolés funkció javul.

## 9. SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia. Its prevalence is 1–2%, approximately half of the patients have paroxysmal AF (PAF). The long-term consequences of AF include left atrial (LA) structural and functional remodeling and left ventricular (LV) diastolic dysfunction. Catheter ablation of AF can affect left atrial size, function and LV diastolic function either from the scar caused by the ablation or from reverse atrial remodeling following conversion to normal sinus rhythm or reduction of frequency of AF episodes.

We assessed in detail the left atrial structural and functional remodeling and the effect of atrial fibrillation on left ventricular diastolic function by echocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Furthermore, the effects of cryoballoon ablation - a novel, promising method of AF ablation – on left atrial size, structure and LV diastolic function were also evaluated. The left atrial appendage function could be assessed and compared to left atrial function in PAF patients as transoesophageal echocardiography was routinely performed before ablation to exclude LA and left atrial appendage thrombus.

We demonstrated in patients with PAF that a severely enlarged left atrium – which confers a poorer prognosis – is uncommon and that left atrial structural remodeling is not always associated with functional remodeling. Left atrial appendage function was preserved in most of the patients and severely impaired appendage function, which increases the risk of embolism, was not found in any patient.

We found that peak left atrial appendage emptying flow velocity correlated both with left atrial pump function (late diastolic Aa velocities) and with left atrial reservoir function (left atrial total emptying fraction). We demonstrated in PAF patients in a mostly hypertensive sample that LV diastolic dysfunction is common and diastolic dysfunction with elevated filling pressure is more common than relaxation abnormality.

In patients whose non-valvular paroxysmal atrial fibrillation recurs within one year after cryoballoon ablation, left atrial size increases, left atrial pump and reservoir function decline, left ventricular filling pressure increases, and the grade of diastolic dysfunction worsens. In contrast, successful cryoballoon catheter ablation prevents progressive LA structural and functional remodeling and diastolic function improves.

## 10. IRODALOMJEGYZÉK

Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, Saraiva C, Cavaco D, Santos KR, Morgado FB, Adragão P, Silva A. (2009) Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*, 11:1289–94.

Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. (2006) Left Atrial Size. Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol*, 47: 2357-2363

Aboaf AP, Wolf PS. (1996) Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. *Arch Intern Med*, 156: 362-367

Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. (1999) Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol*, 34: 1867–1877

Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Petterson TM, O'Fallon WM, Gentile F, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Seward JB. (2000) Left atrial appendage flow velocities in subjects with normal left ventricular function. *Am J Cardiol*, 86:769-773.

Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Petterson TM, O'Fallon WM, Wiebers DO, Seward JB. (2002) Are Left Atrial Appendage Flow Velocities Adequate Surrogates of Global Left Atrial Function? A Population-Based Transthoracic and Transesophageal Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiography*, 15: 433-440

Aikawa M, Watanabe H, Shimokawa T, Inoue K, Takamisawa I, Seki A, Tobaru T, Iguchi N, Misu K, Nagayama M, Asano R, Umemura J, Takanashi S, Sumiyoshi T. (2009) Preoperative left atrial emptying fraction is a powerful predictor of successful maze procedure. *Circ J*, 73:269-273.

Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, Thibault B, Talajic M, Roy D, Dubuc M. (2011) Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm*, 8: 1444-1451

Anwar AM, Soliman OI, Geleijnse ML, Nemes A, Vletter WB, ten Cate FJ. (2008) Assessment of left atrial volume and function by real-time three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiol*, 123: 155-161

Appelton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. (1993) Estimation of left ventricular filling pressures using twodimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction, and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol*, 22:1972–1982.

Arentz T, Weber R, Bürkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, Minners J, Neumann FJ, Kalusche D. (2007) Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation*, 115: 3057–3063

Aurigemma GP, Gottdiener JS, Arnold AM, Chinali M, Hill JC, Kitman D. (2009) Left atrial volume and geometry in healthy aging: the Cardiovascular Health Study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2:282-289

Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Terasawa T, Chung M, Ip S. (2010) Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21:1208-1216

Badano LP, Pezzutto N, Marinigh R, Cinello M, Nucifora G, Pavoni D, Gianfagna P, Fioretti PM. (2008) How many patients would be misclassified using M-mode and two-dimensional estimates of left atrial size instead of left atrial volume? A three-dimensional echocardiographic study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 9: 476-484

Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, Petty GW, Wiebers DO, Tsang TS. (2004) Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc*, 79:1008-1014.

Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S (2007). ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*, 117:568-575

Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier AR, Wellens HJ. (2005) Successful Radiofrequency Ablation in Patients With Previous Atrial Fibrillation Results in a Significant Decrease in Left Atrial Size. *Circulation*, 112: 2089-2095

Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, Tsang TS. (2011) Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*, 12: 421-430

Bollmann A, Binias K, Grothues F, Sonne K, Esperer H, Nikutta P, Klein H. (2001) Left atrial appendage flow in nonrheumatic atrial fibrillation: relationship with pulmonary venous flow and ECG fibrillatory wave amplitude. *Chest*, 119: 485-492

Bonanno C, Paccanaro M, La Vecchia L, Ometto R, Fontanelli A. (2010) Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 11: 408–418

Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, Hsu LF, Sanders P. (2010) Outcomes of longstanding persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm*, 7: 835– 846

Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ, European Heart Rhythm Association (EHRA); European Cardiac Arrhythmia Society



(ECAS); American College of Cardiology (ACC); American Heart Association (AHA); Society of Thoracic Surgeons (STS). (2007) HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 4: 816–861

Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. (2009) Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2: 349–361

Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D; Heart Rhythm Society Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. (2012) 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the

European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*, 9: 632-696

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31: 2369–2429. ; ©Magyar fordítás: Dr. Gellér László (2011), *Cardiol Hung*, 41 : H3–H61

Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blömstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbüchel H, Heldal M, Kristensen SD, Kolh P, Le Heuzey JY, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW. (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 33: 2719-2747

Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A. (2005) Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*, 111: 1100–1105

Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. (2010) Updated worldwide

survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3: 32–38

Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U; STAF Investigators. (2003) Randomized trial of rate-control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation. The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) Study. *J Am Coll Cardiol*, 41: 1690-1696

Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. (2008) Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 51: 1–11

Cha YM, Wokhlu A, Asirvatham SJ, Shen WK, Friedman PA, Munger TM, Oh JK, Monahan KH, Haroldson JM, Hodge DO, Herges RM, Hammill SC, Packer DL. (2011) Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: a comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4: 724-732

Christensen G, Leistad E. (1997) Atrial systolic pressure, as well as stretch, is a principal stimulus for release of ANF. *Am J Physiol*, 272: H820–826

Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. (1997) Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 30: 1039–1045

Cleland JG, Coletta AP, Buga L, Ahmed D, Clark AL. (2010) Clinical trials update from the American College of Cardiology meeting 2010: DOSE, ASPIRE, CONNECT, STICH, STOP-AF, CABANA, RACE II, EVEREST II, ACCORD, and NAVIGATOR. *Eur J Heart Fail*, 12: 623– 629

Colkesen Y, Acil T, Demircan S, Sezgin AT, Ozin B, Muderrisoglu H. (2008) Echocardiographic features of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*, 24: 159-163

Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG; AFFIRM Investigators. (2004) Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the AFFIRM study. *Circulation*, 109: 1509-1513

Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. (2012) Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 367:1587-1595

Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. (1996) Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*, 94: 1600–1606

Dénes M, Kiss I, Lengyel M. (2009) Assessment of diastolic dysfunction in elderly hypertensive patients using integrated Doppler echocardiography. *Blood Press*, 18:135-141

Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgaitia M, Pennock GD, Safford RE, Rothbart RM, Halperin JL, Hart RG. (1999) Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Am Heart J*, 137: 494–499.

Donal E, Ollivier R, Veillard D, Hamonic S, Pavin D, Daubert JC, Mabo P. (2010) Left atrial function assessed by trans-thoracic echocardiography in patients treated by ablation for a lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr*, 11: 845-852

Douglas PS. (2003) The left atrium. A biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 42: 1206-1207

Erdei T, Dénes M, Temesvári A, Földesi Cs, Kardos A, Lengyel M. Left atrial and left atrial appendage function in paroxysmal atrial fibrillation. (2011) *Acta Physiol Hung*. 98: 137-146

Erdei T, Dénes M, Kardos A, Mihálcz A, Földesi C, Temesvári A, Lengyel M. (2012) Could successful cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation prevent progressive left atrial remodeling? *Cardiovascular Ultrasound*, 10: 11

European Study Group on Diastolic Heart Failure. (1998) How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*, 19: 990–1003

Fang ZY, Leano R, Marwick TH. (2004) Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci (Lond)*, 106:53– 60.

Földesi C, Kardos A, Mihálcz A, Som Z, Hódi G, Andréka P, Szili-Török T. (2008) A paroxizmális pitvarfibrilláció kezelésének új módszere: cryoballoonos pulmonalis véna cirkumferenciális ablatiója. *Orv Hetil.*, 149:1779-84.

Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbøll N, Jensen GB. (2003) Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*, 14: 666–672

Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. (1997) Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 96: 1180–1184

Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. (1994) Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*, 74: 236–241

Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Europace*, 8: 651-745

Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, Thomas JD. (2000) Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol*, 35: 201-208

Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG, San Roman D, Azevedo J, Bueno H, Moreno MM, Delcan JL. (1992) Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *Am Heart J*, 124: 955-961

Gentile F, Mantero A, Lippolis A, Ornaghi M, Azzollini M, Barbier P, Beretta L, Casazza F, Corno R, Faletra F, Giagnoni E, Gualtierotti C, Lombroso S, Mattioli R, Morabito A, Pepi M, Todd S, Pezzano A. (1997) Pulmonary venous flow velocity patterns in 143 normal subjects aged 20 to 80 years old. An echo 2D colour Doppler cooperative study. *Eur Heart J.*, 18:148-164.

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. (2001) Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm

management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 285: 2370–2375

Goal-Directed and Comprehensive Examination. In: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ (szerk). *The Echo Manual*. 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 390–400

Goldberg YH, Gordon SC, Spevack DM, Gordon GM. (2010) Disparities in emptying velocity within the left atrial appendage. *Eur J Echocardiogr*, 11:290-295.

Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR, Berry JD, Patel PC, Markham DW, Levine BD, Chin KM, de Lemos JA, Peshock RM, Drazner MH. (2013) Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur Heart J.*, 34:278-285

Haïssaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clémenty J. (1994) Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 5: 743–751

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339: 659–666

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clémenty J. (2000) Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*, 101: 1409–1417

Handke M, Harloff A, Hetzel A, Olschewski M, Bode C, Geibel A. (2005) Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation—a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia. *J Am Soc Echocardiogr*, 18: 1366–1372

Hesse B, Schuele SU, Thamilarasan M, Thomas J, Rodriguez L. (2004) A rapid method to quantify left atrial contractile function: Doppler tissue imaging of the mitral annulus during atrial systole. *Eur J Echocardiogr*, 5:86-92

Hohnloser SH, Kuck KH, Liliental J. (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF). a randomised trial. *Lancet*, 356: 1789-1794

Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié JL, Scavée C, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M. (2004) Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 351: 2373–2383

Innelli P, Sanchez R, Marra F, Esposito R, Galderisi M. (2008) The impact of aging on left ventricular longitudinal function in healthy subjects: a pulsed tissue Doppler study. *Eur J Echocardiogr.*, 9:241-249.

Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. (2007) Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*, 115: 3050–3056

Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J. (1997) A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, 95: 572–576

Jais P, Peng JT, Shah DC, Garrigue S, Hocini M, Yamane T, Haïssaguerre M, Barold S, Roudaut R, Clementy J. (2000) Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 11: 623– 625

Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M. (2002)



Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 106: 2479–2485

Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clémenty J, Haïssaguerre M. (2008) Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*, 118:2498 –2505

Jayam VK, Dong J, Vasamreddy CR, Lickfett L, Kato R, Dickfeld T, Eldadah Z, Dalal D, Blumke DA, Berger R, Halperin HR, Calkins H. (2005) Atrial volume reduction following catheter ablation of atrial fibrillation and relation to reduction in pulmonary vein size: an evaluation using magnetic resonance angiography. *J Interv Card Electrophysiol*, 13: 107-114

Jeevanantham V, Ntim W, Navaneethan SD, Shah S, Johnson AC, Hall B, Shah A, Hundley WG, Daubert JP, Fitzgerald D. (2010) Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 105: 1317-1326

Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. (2005) Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr*, 18: 991-997

Kaminski M, Steel K, Jerosch-Herold M, Khin M, Tsang S, Hauser T, Kwong RY. (2011) Strong cardiovascular prognostic implication of quantitative left atrial contractile function assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson.*, 13:42.

Kaneko K, Hirono O, Fatema K, Zhang X, Takeishi Y, Kayama T, Kubota I. (2003) Direct evidence that sustained dysfunction of left atrial appendage contributes to the occurrence of cardiogenic brain embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Intern Med*, 42:1077-1083.

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. (1983) Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J*, 106: 389–396

Kato H, Yoshida M, Takata K, Kanehara H, Maekawa N, Ohnishi T, Murakita H, Kuriyama T, Yamamoto M. (1999) Hemodynamic abnormalities in the left atrial appendage in patients with paroxysmal atrial fibrillation, with special reference to albumin-contrast echocardiographic aspects. *Cardiology*, 92:135-143.

Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, Sirois MG, Sautoianni D, Dubuc M. (2003) Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*, 107:2045-2050.

Khairy P, Dubuc M. (2008) Transcatheter cryoablation part I: preclinical experience. *Pacing Clin Electrophysiol*, 31:112-120.

Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haïssaguerre M, Natale A; PABA-CHF Investigators. (2008) Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 359: 1778–1785

Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, Mahrous H, Porter TR. (2004) Peak Atrial Systolic Mitral Annular Velocity by Doppler Tissue Reliably Predicts Left Atrial Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr*, 17: 353-360

Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB, Lipton MJ, Schiller NB. (1991) Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Heart J*, 121: 864 – 871

Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. (2007) Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 28: 2803–2817

Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, Malcolm-Lawes L, Whinnett ZI, Salukhe TV, Linton NW, Lefroy D, Mason A, Wright I, Peters NS, Kanagaratnam P, Davies DW. (2010) Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart*, 96: 1379 –1384

Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL. (1987) The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med*, 317: 669 –674

Kosiuk J, Van Belle Y, Bode K, Kornej J, Arya A, Rolf S, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. (2012) Left ventricular diastolic dysfunction in atrial fibrillation: predictors and relation with symptom severity. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23: 1073-1077

Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. (1995) The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*, 98: 476–484

Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, Kangkagate C. (2003) A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai*, 86 (Suppl 1): S8 –S16

Kühne M, Suter Y, Altmann D, Ammann P, Schaer B, Osswald S, Sticherling C. (2010) Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm*, 7: 1770–1776

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 18: 1440–1463

Lemola K, Dubuc M, Khairy P. (2008) Transcatheter cryoablation part II: clinical utility. *Pacing Clin Electrophysiol*, 31:235-244.

Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. (1999) Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*, 84: 829-832

Leung DY, Boyd A, Ng AA, Chi C, Thomas L. (2008) Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: Current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J*, 156: 1056-1064

Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. (1999) Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*, 99: 3028–3035

Li L, Shigematsu Y, Hamada M, Hiwada K. (2001) Relative wall thickness is an independent predictor of left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in essential hypertension. *Hypertens Res*, 24:293-299.

Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA. (2003) Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*, 107: 3176–3183

Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, Schrickel JW, Bitzen A, Andrié R, Yang A, Nickenig G, Lickfett L, Lewalter T. (2009) Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20: 1343–1348

Marsan NA, Tops LF, Holman ER, Van de Veire NR, Zeppenfeld K, Boersma E, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. (2008) Comparison of left atrial volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography in patients having catheter ablation for atrial fibrillation with persistence of sinus rhythm versus recurrent atrial fibrillation three months later. *Am J Cardiol*, 102: 847–853

Montefusco A, Biasco L, Blandino A, Cristoforetti Y, Scaglione M, Caponi D, Di Donna P, Boffano C, Cesarani F, Coin D, Perversi J, Gaita F. (2010) Left atrial volume at MRI is the main determinant of outcome after pulmonary vein isolation plus linear lesion ablation for paroxysmal-persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 11:593-8.

Mügge A, Kühn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG. (1994) Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol*, 23:599-607.

Müller H, Noble S, Keller PF, Sigaud P, Gentil P, Lerch R, Shah D, Burri H. (2008) Batrial anatomical reverse remodeling after radiofrequency catheter ablation for atrial

fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace*, 10: 1073-1078

Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. (2001) Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol*, 37:278-285

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. (2009) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiography*, 10: 165-193

Neumann T, Wójcik M, Berkowitsch A, Erkapic D, Zaltsberg S, Greiss H, Pajitnev D, Lehinant S, Schmitt J, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M. (2013) Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. *Europace*, 15:1143-1149

N Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Lévy S, Crijns HJ; European Heart Survey Investigators. (2005) Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 26: 2422–2434

Ollivier R, Donal E, Veillard D, Pavin D, Hamonic S, Daubert JC, Mabo P. (2011) Early and late cardiac ventricular reverse remodeling after catheter ablation for lone paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 60:1-8.

Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P; Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. (2004) Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*, 126: 476-486

Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. (2006) Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 354: 934–941

Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. (1986) Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 57: 563–570

Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN; STOP AF Cryoablation Investigators. (2013) Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front STOP-AF pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 61: 1713-23

Panagiotopoulos K, Toumanidis S, Saridakis N, Vemmos K, Mouloupoulos S. Left atrial and left atrial appendage functional abnormalities in patients with cardioembolic stroke in sinus rhythm and idiopathic atrial fibrillation. (1998) *J Am Soc Echocardiogr*, 11: 711–719

Pape LA, Price JM, Alpert JS, Ockene IS, Weiner BH. (1991) Relation of left atrial size to pulmonary capillary wedge pressure in severe mitral regurgitation. *Cardiology*, 78:297-303.

Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. (2000) Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 102: 2619–2628

Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A,

Manguso F, Santinelli V. (2006) A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*, 48: 2340–2347

Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Shah S, Gilliland Y. (2009) Clinical implications of left atrial enlargement: a review. *Ochsner J*, 9:191-196.

Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. (2011) Left atrial volume index predictive of mortality independent of left ventricular geometry in a large clinical cohort with preserved ejection fraction. *Mayo Clin Proc*, 86:730-737.

Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 28: 2539–2550

Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, Ostergren J, McKelvie RS; Investigators of the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. (2007) Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol*, 49:687-94

Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. (1997) Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*, 96: 2455–2461

Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. (2002) Recommendations for quantification of



Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 15:167-84.

Reant P, Lafitte S, Jaïs P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M, Pillois X, Clementy J, Haïssaguerre M, Roudaut R. (2005) Reverse Remodeling of the Left Cardiac Chambers After Catheter Ablation After 1 Year in a Series of Patients With Isolated Atrial Fibrillation. *Circulation*, 112: 2896-2903

Reant P, Lafitte S, Bougteb H, Sacher F, Mignot A, Douard H, Blanc P, Hocini M, Clementy J, Haïssaguerre M, Roudaut R, Jais P. (2009) Effect of catheter ablation for isolated paroxysmal atrial fibrillation on longitudinal and circumferential left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*, 103: 232-237

Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. (2003) Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 289:194-202.

Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, Maehle J, Smith HJ, Ihlen H. (1999) Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Card Imaging*, 15: 397–410

Rodrigues AC, Scannavacca MI, Caldas MA, Hotta VT, Pisani C, Sosa EA, Mathias W Jr. (2009) Left Atrial Function After Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*, 103: 395–398

Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. (2008) Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 358: 2667–2677

Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. (1978) Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, 58: 1072–1083

Sanderson JE. (2007) Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*, 93:155–158.

Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jais P, Vaidyanathan R, Hsu LF, Garrigue S, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Scavée C, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Haïssaguerre M. (2005) Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 112: 789–797

Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE. (1990) Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*, 82: 792–797.

Sarabanda AV, Bunch TJ, Johnson SB, Mahapatra S, Milton MA, Leite LR, Bruce GK, Packer DL. (2005) Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol*, 46:1902-1912.

Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, Dong J, Spragg D, Henrikson CA, Nazarian S, Cheng A, Berger RD, Abraham TP, Calkins H, Marine JE. (2009) Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*, 20: 379–384

Shah D, Haïssaguerre M, Jais P, Hocini M. (2003) Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol*, 26: 1631–1635

Shimizu T, Takada T, Shimode A, Fujita Y, Usuki N, Kato B, Takaishi S, Hirayama T, Hanzawa K, Hasegawa Y. (2013) Association between Paroxysmal Atrial Fibrillation and the Left Atrial Appendage Ejection Fraction during Sinus Rhythm in the Acute

Stage of Stroke: A Transesophageal Echocardiographic Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22:1370-6

Shin SH, Park MY, Oh WJ, Hong SJ, Pak HN, Song WH, Lim DS, Kim YH, Shim WJ. (2008) Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr*, 21:697–702.

Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Lopez B, Raisch DW, Ezekowitz MD; SAFE-T Investigators. (2006) Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies program Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 48: 721-730

Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. (1997) Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*, 30:474-480.

Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. (1999) Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*, 12:927-931.

Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. (2006) Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*, 27: 216–221

Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. (2001) Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, 86: 516–521

Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. (2002) A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 113: 359–364

Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, Reant P, Jonsson A, Jaïs P, Sanders P, Rostock T, Rotter M, Sacher F, Laffite S, Roudaut R, Clémenty J, Haïssaguerre M. (2007) Effects of Stepwise Ablation of Chronic Atrial Fibrillation on Atrial Electrical and Mechanical Properties. *J Am Coll Cardiol*, 49: 1306–1314

Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, Bailey KR, Tsang TS. (2005) Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients  $\geq$  65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*, 96:832-836.

Thamilarasan M, Grimm RA, Rodriguez LL, Sun JP, Odabashian JA, Agler DA, Morehead A, Chung MK, Klein AL, Thomas JD. (2000) Left ventricular diastolic dysfunction in lone atrial fibrillation determined by Doppler tissue imaging of mitral annular motion. *Am J Cardiol*, 86:1026–1029

The stroke prevention in atrial fibrillation investigators. (1992) Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med*, 116: 6–12

The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. (1998) Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 128:639–647.

Thomas L, Boyd A, Thomas SP, Schiller NB, Ross DL. (2003) Atrial structural remodelling and restoration of atrial contraction after linear ablation for atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 24:1942-1951.

Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. (2003) Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr*, 4:92-100.

Thomas L, Thomas SP, Hoy M, Boyd A, Schiller NB, Ross DL. (2004) Comparison of Left Atrial Volume and Function After Linear Ablation and After Cardioversion for Chronic Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*, 93:165-170

Thomas L. (2007) Assessment of Atrial Function. *Heart, Lung and Circulation*, 16: 234-242

Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. (2006) Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*, 119: 448. e1–e19

Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, Jongbloed MR, van der Wall EE, Schalij MJ. (2006) Effect of Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation on Left Atrial Cavity Size. *Am J Cardiol*, 97: 1220-1222

Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, Diamond PM, Marra MA, Gersh BJ, Wiebers DO, Petty GW, Seward JB. (2001) Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*, 76: 467–475

Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. (2002) Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*, 90: 1284–1289

Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB. (2002) Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*, 40: 1636-1644

Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, Cha SS, Seward JB. (2006) Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*, 47:1018-1023

Tsang MY, Barnes ME, Tsang TS. (2012) Left atrial volume: clinical value revisited. *Curr Cardiol Rep*, 14:374-380.

Tsiaousis G, Beidekos D, Theodosis-Georgilas A. (2008) The E/Em ratio in the prediction of left atrial appendage function. *Eur J Echocardiogr*, (suppl 1): S153

Ujino K, Barnes ME, Cha SS, Langins AP, Bailey KR, Seward JB, Tsang TS. (2006) Two-Dimensional Echocardiographic Methods for Assessment of Left Atrial Volume. *Am J Cardiol*, 98: 1185-1188

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347: 1834-1840

Vandenberg BF, Weiss RM, Kinzey J, Acker M, Stark CA, Stanford W, Burns TL, Marcus ML, Kerber RE. (1995) Comparison of left atrial volume by two-dimensional echocardiography and cine-computed tomography. *Am J Cardiol*, 75: 754-757

Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. (1994) Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 89: 724-730

Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, Khandheria BK, Bailey KR, Eickholt JT, Seward JB, Tajik AJ, Edwards WD. (1997) Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*, 96:3112-3115

Verma A, Kilicaslan F, Adams JR, Hao S, Beheiry S, Minor S, Ozduran V, Claude Elayi S, Martin DO, Schweikert RA, Saliba W, Thomas JD, Garcia M, Klein A, Natale A. (2006) Extensive Ablation During Pulmonary Vein Antrum Isolation Has No Adverses Impact on Left Atrial Function: An Echocardiography and Cine Computed Tomography Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17: 741-746

Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, Lam PK, Sanderson JE. (2003) Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol*, 41:820-826

Watson T, Shantsila E, Lip GY. (2009) Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*, 373: 155–166

Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. (2005) Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 293: 2634–2640

Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. (2003) The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol*, 41: 1697–1702

Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M, Jais P. (2011) Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*, 57: 160–166

Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA; ThermoCool AF Trial Investigators. (2010) Comparison of

antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303: 333–340

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347: 1825-1833

Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. (1998) Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 31:1622-1666.

Zhuang J, Wang Y, Tang K, Li X, Peng W, Liang C, Xu Y. (2012) Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace*, 14:638-645.



## 11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### A disszertáció megírásához felhasznált eredeti közlemények

Erdei T, Dénes M, Temesvári A, Földesi Cs, Kardos A, Lengyel M. (2011) Left atrial and left atrial appendage function in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Physiol Hung*, 98:137-46. **IF: 0,821**

Erdei T, Dénes M, Kardos A, Mihálcz A, Földesi C, Temesvári A, Lengyel M. (2012) Could successful cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation prevent progressive left atrial remodeling? *Cardiovascular Ultrasound*, 10: 11. **IF: 1,320**

### Az értekezés témájához kapcsolódó idézhető absztraktok

Erdei T, Dénes M, Temesvári A, Lengyel M. (2009) A bal pitvari volumen, funkció és a bal kamrai diasztolés funkció összefüggéseinek vizsgálata echokardiographiával paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben. *Cardiol Hung*, 39 (Suppl A): A15

Erdei T, Dénes M, Temesvári A, Lengyel M. (2009) Echocardiographic study of correlations between left atrial volume, function and left ventricular diastolic function in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail Suppl*, 8 (Suppl 2): ii249

Erdei T, Dénes M, Mihálcz A, Kardos A, Földesi C, Temesvári A, Lengyel M. (2010) A bal pitvari méret, funkció és a bal kamrai diasztolés funkció cryoballoonos katéterablatiós kezelés előtt és után paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben. *Cardiol Hung*, 40 (Suppl A)

Erdei T, Dénes M, Mihálcz A, Kardos A, Földesi C, Temesvári A, Lengyel M. (2010) Left atrial size, function and left ventricular diastolic function after cryoballoon catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Austrian Journal of Cardiology*, 16 (Supplement A): 35

Erdei T, Dénes M, Mihálcz A, Kardos A, Földesi C, Temesvári A, Lengyel M. (2010) Does the early recurrence after cryoballoon catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation affect the left atrial size and function? *Eur J Echocardiogr*, 11 (Suppl 2): ii125

Erdei T, Dénes M, Mihálcz A, Kardos A, Földesi C, Temesvári A, Lengyel M. (2011) A bal pitvari méret, funkció és a bal kamrai diasztolés funkció változása paroxizmális pitvarfibrilláló betegek cryoballoonos katéterablatiós kezelése után 1 évvel. *Cardiol Hung*, (Suppl A)

Erdei T, Dénes M, Kardos A, Földesi C, Temesvári A, Lengyel M. (2011) Left atrial size, function and left ventricular diastolic function one year after cryoballoon catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr*, 12 (Suppl 2): ii92

### **Egyéb közlemények**

Erdei T, Dénes M, Temesvári A, Földesi Cs, Kardos A, Lengyel M. (2010) A bal pitvari volumen, funkció és a bal kamrai diasztolés funkció összefüggéseinek vizsgálata echokardiographiával paroxizmális pitvarfibrilláló betegekben. *Cardiol Hung*, 40:7-13. **(Legjobb eredeti közlemény díja, 2010)**

Dénes M, Farkas K, Erdei T, Lengyel M. (2010) Comparison of tissue Doppler velocities obtained by different types of echocardiography machines. Are they compatible? *Echocardiography*, 27:230-235. **IF: 1,415**

Erdei T. (2004) Evidenciák és új próbálkozások a krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelésében. *Hippocrates*, 6: 197-201

Erdei T, Nyilas L. (2009) A kompressziós harisnyák alkalmazása a perioperatív trombózis profilaxisban. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*, 39: 24-27

## Egyéb idézhető absztraktok

Erdei T, Tallós G, Östör E, Lengyel M. (2002) Az ST elevációval nem járó acut coronaria syndroma diagnosztikája, kezelése és korai prognózisa. *Cardiol Hung (Suppl)*

Tallós G, Erdei T, Östör E, Lengyel M. (2002) Az ST elevációval járó acut coronaria syndroma diagnosztikája, kezelése és korai prognózisa. *Cardiol Hung, (Suppl)*

Dénes M, Farkas K, Erdei T, Lengyel M. (2009) Comparing tissue Doppler velocities by different types of echocardiography systems. *Eur J Echocardiography, 10 (Suppl 2): S109*

Dénes M, Erdei T, Farkas K, Lengyel M. (2010) Van-e különbség az egyes echokardiográfiai gépekkel mért szöveti Doppler sebességekben? *Cardiol Hung, (Suppl)*

Dénes M, Csepregi A, Csillik A, Erdei T, Temesvári A, Lengyel M. (2011) Longitudinális szisztolés diszfunkció emelkedett töltőnyomás esetén szívtranszplantált betegekben. *Cardiol Hung, (Suppl)*

Dénes M, Bálint OH, Csepregi A, Csillik A, Erdei T, Temesvári A. (2011) Longitudinal systolic dysfunction is associated with elevated left ventricular filling pressure in patients after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr, 12 (Suppl 2): ii172*

Erdei T, Fraser AG. (2012) The rationale of a simple handheld echo protocol to exclude heart failure with preserved ejection fraction in the community. *Eur J Heart Fail Suppl, 11 (Suppl 1): S275*

Erdei T, Yousef Z, Fraser AG. (2013) Systematic review of diastolic stress tests and rationale for a new diastolic stress echo protocol from the Cardiff MEDIA (The Metabolic Road to Diastolic Heart Failure) centre. *Eur J Heart Fail Suppl, 12 (Suppl 1): S295*

Erdei T, Edwards J, Braim D, Yousef Z, Fraser AG. (2013) Which indices demonstrate changes in diastolic function during sub-maximal exercise testing? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14 (suppl 2):ii72

**Egyéb – nem az értekezés témájához kapcsolódó – pályázatok, jutalomdíjak**

2001: ***Rektori pályamunka***

Erdei T, Tallós G: A krónikus szívelégtelenség korszerű kezelése

**I. díj**

2001: ***Dr Haynal Imre emlékérem és jutalomdíj***

Erdei T, Tallós G: A krónikus szívelégtelenség korszerű kezelése

**Díjnyertes pályamű**

2002: **“A Semmelweis Egyetem Kiváló Tudományos Diákköröse”**

2011-2013: **Az Európai Kardiológia Társaság Szívelégtelenség Munkacsoportjának (HFA of ESC) 2 éves kutatói ösztöndíja (Cardiff, Egyesült Királyság)**

## 12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik doktori értekezésem elkészítéséhez lehetőséget és támogatást nyújtottak.

Mindenek előtt szeretném megköszönni Lengyel Mária Professzor asszonynak, témavezetőmnek, hogy még tudományos diákkörös koromban megszerettette velem a kardiológiát és az echokardiográfiát. Hogy PhD munkám során, hirtelen bekövetkezett tragikus haláláig mindvégig támogatt, jó tanácsaival segített. Lelkesedése pótolhatatlan.

Köszönöm Dr. Temesvári András Főorvos úrnak, részint mint új témavezetőmnek, részint mint az Echokardiográfiás Labor vezetőjének, hogy amikor az intézetbe kerültem, támogatta munkámat, akítvan csiszolta echokardiográfiás tudásomat, valamint a kutatás során a transoesophagealis echo vizsgálatok elvégzésével, illetve felügyeletével segítette munkámat.

Külön köszönet illeti Dr. Dénes Mónikát, akire a kutatás során mindig számíthattam. Köszönöm a sok segítséget, biztatást és az együtt végzett közös munkát. Kiemelném segítségét az adatok statisztikai elemzésében.

Hálás vagyok az echo labor főorvosainak, Dr. Borbás Saroltának, Dr. Kancz Sándornak és Dr. Pál Mátyásnak, hogy echo tudásukat és idejüket megosztották velem.

Köszönöm az echo labor asszisztenseinek, Magdinak, Julinak, Áginak, Ildinek, Magdinak a napi echos munka kapcsán nyújtott segítségüket.

Köszönöm az elektrofiziológusoknak, Dr. Kardos Attilának és Dr. Földesi Csabának, hogy hozzájárultak, hogy ablációra kerülő betegeiket extra vizsgálatokkal terheljem, és hogy ötleteikkel, tanácsaikkal támogattak.

Hálás vagyok az Intézet vezetőjének Dr. Ofner Péternek és a Kardiológiai osztály vezetőjének, Dr. Andréka Péternek, hogy lehetővé tették számomra az intézetben végzett tudományos munkát.

Köszönöm Dr. Keltai Mátyás Professzor úrnak az évek alatti biztatását, és hogy a szigorlati bizottság elnökeként segítette doktori szigorlatom levezénylését.

Köszönöm Varga Katinak, hogy a PhD hallgatói évek alatt mindig készségesen segített, nagyon köszönöm az intézeti házi védés megszervezésében nyújtott szervező munkáját.

Köszönettel tartozom Dr. Alan Fraser professzornak, hogy a PhD időszakot követően Cardiffban töltött ösztöndíjas időszak alatt a PhD dolgozat befejezésére biztatott, tanácsaival ellátott.

Köszönöm szüleimnek és családomnak, hogy támogattak tanulmányaim elvégzésében és biztattak a nehezebb időszakokban.

Köszönöm feleségemnek, Orsinak és két kis hercegnőmnek, Grétinek és Abinak, hogy munkám végzéséhez végig biztos, szerető és megértő családi háttérrel nyújtottak és nyújtanak, és Teremtőmnek, hogy kirendelte őket mellém.