

<http://hdl.handle.net/1765/131002>

**Erasmus MC**

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



# Nederlandse Samenvatting





De achtergrond van het ziektebeeld atriumfibrilleren (boezemfibrilleren) wordt ingeleid in **Hoofdstuk 1**. Hier wordt toegelicht dat atriumfibrilleren de meest voorkomende hartritmestoornis is die ook ernstige complicaties op de lange termijn kan hebben. De behandel mogelijkheden falen regelmatig en de ziekte heeft in een kwart van de patiënten een progressief beloop. Een belangrijke oorzaak is dat het mechanisme van atriumfibrilleren nog niet goed vastgesteld kan worden bij de individuele patiënt. Dit proefschrift richt zich op 1) nieuwe technieken om geleidingsstoornissen van het hart vast te kunnen stellen met een hoge resolutie, 2) aanwezigheid van verschillen in elektrische geleiding tijdens het normale hartritme tussen patiëntgroepen en gebieden van de hartboezems, 3) de betekenis en waarde van complexe elektrische signalen en 4) asynchrone activatie van de binnenste en buitenste laag van de boezemwand en de rol die dit mogelijk heeft in de pathofysiologie van atriumfibrilleren.

In **Hoofdstuk 2** wordt beschreven dat op dit moment de enige mogelijkheid voor het curatief behandelen van atriumfibrilleren bestaat uit het elektrisch isoleren van de pulmonaal venen door middel van ablatie. Vaak is één behandeling echter niet genoeg en komt het regelmatig voor dat de geleiding vanaf de pulmonaal venen zich herstelt. Er worden nog steeds nieuwe ablatie technieken voor de pulmonaal venen ontwikkeld zoals het visualiseren van het behandelde gebied tijdens de ablatie om te voorkomen dat de geleiding zich herstelt. Echter bij een deel van de patiënten komt atriumfibrilleren toch terug ondanks dat de pulmonaal venen goed zijn geïsoleerd. Op dit moment bestaat voor deze patiënten nog geen bewezen effectieve vervolg behandeling na pulmonaal venen isolatie. Hiervoor moet eerst worden onderzocht wat het onderliggende mechanisme van atriumfibrilleren is bij deze patiënten.

Om de eerste stap te zetten voor de individualisering van de diagnose en behandeling voor patiënten met atriumfibrilleren, wordt in **Hoofdstuk 3** een nieuw onderzoeksvoorstel gedaan. Patiënten met atriumfibrilleren kunnen een diversiteit van andere onderliggende hartziekten hebben. Hartziekten zoals kransslagaderlijden, hartklepafwijkingen en aangeboren hartaandoeningen kunnen allen bijdragen aan het ontstaan van boezemfibrilleren. De schade aan het hartweefsel zou bij deze verschillende hartaandoeningen op andere (voorkeurs)plaatsen in de boezems kunnen optreden. Hierdoor kan de oorzaak en mechanisme van atriumfibrilleren op andere plekken in de boezems liggen. In dit onderzoeksvoorstel wordt gebruik gemaakt van een hoge resolutie epicardiale mapping methode om bij patiënten die een hartoperatie ondergaan de elektrische geleiding van de boezems te meten tijdens de operatie. Deze patiënten worden in 12 groepen verdeeld op basis van hun onderliggende hartziekte(n) en of zij in hun voorgeschiedenis atriumfibrilleren hebben gehad. Deze groepen worden met elkaar vergeleken om zo te zien waar de verschillen zitten in de elektrische geleiding en de morfologie van de elektrische signalen

die mogelijk in verband kunnen worden gebracht met het ontstaan van atriumfibrilleren. Na de operatie worden de patiënten 5 jaar opgevolgd om te zien of zij vroeg of laat na de operatie atriumfibrilleren ontwikkelen.

De epicardiale mapping techniek die voor deze studie wordt toegepast is een unieke, nieuwe methode van mapping. In **Hoofdstuk 4** wordt de uitvoering en onze ervaringen met het gebruik van deze techniek in detail beschreven. Bij volwassen patiënten die een openhartoperatie ondergaan wordt tijdens de operatie, net voordat zij aan de hartlong-machine gaan, een lint-elektrode op de boezems gelegd. Deze lint-elektrode bestaat uit een array van totaal 192 elektrodes van 0.45 mm groot met een afstand van 2 mm tussen de elektrodes. De flexibele lint-elektrode wordt gebonden op een stalen buigzame spatel voor stevigheid. Vervolgens wordt de elektrode op alle bereikbare plekken van de linker- en rechterboezem gelegd, waaronder ook de bundel van Bachmann. Dit wordt gedaan volgens een vast schema met anatomische oriëntatiepunten. Gedurende 5 tot 10 seconden worden op 192-plaatsen gelijktijdig unipolaire elektrische signalen (elektrogrammen) van de boezem gemeten. Als de elektrode op alle plaatsen van beide boezems is gelegd, zijn er op minimaal 1728 plekken unipolaire elektrogrammen met boezemsignalen opgenomen. Epicardiale mapping wordt tijdens sinusritme en atriumfibrilleren uitgevoerd. Indien nodig wordt met behulp van een pacemaker die met hoge frequentie de boezems stimuleert atriumfibrilleren geïnduceerd tijdens de operatie. Patiënten die atriumfibrilleren hebben bij aanvang van de operatie worden elektrisch gecardioverteerd naar sinusritme na mapping van atriumfibrilleren. In de 168 patiënten waarbij deze techniek is uitgevoerd in dit hoofdstuk duurde de gehele epicardiale mapping procedure inclusief voorbereidingen  $9\pm 2$  minuten en waren er geen complicaties.

De chirurgische technieken voor hartpatiënten zijn volop in ontwikkeling en steeds meer operaties worden niet meer via een 'openhart' procedure uitgevoerd maar via minimaal invasieve technieken. Hierbij wordt, zoals bij een kijkoperatie, gebruik gemaakt van kleine openingen in de borstkas om de operatie uit te voeren in plaats van het openzagen van het borstbeen. Een patiëntengroep waarbij veel atriumfibrilleren voorkomt die steeds vaker minimaal invasief worden geopereerd zijn patiënten met mitraliskleplijden. Dat ook tijdens deze operaties onze epicardiale mapping techniek kan worden toegepast wordt gedemonstreerd bij 3 patiënten in **Hoofdstuk 5**. De elektrode gebonden op de spatel wordt ingebracht via de laterale mini-thoracotomie snede van 4-5 cm tussen de ribben aan de rechterzijde van de borstkas. De rechterboezem en de bundel van Bachmann zijn vanuit hier goed bereikbaar, maar de linkerboezem was niet geheel bereikbaar. Het linkerhartoor was wel bereikbaar door de elektrode voorbij de bundel van Bachmann door te schuiven. De achterwand van de linkerboezem onder de pulmonaal venen was in één patiënt bereikbaar. Een extra toegang via de borstkas aan de linkerkzijde zou mogelijk een

uitkomst bieden voor het bereiken van de linkerboezem in de toekomst. De studie heeft laten zien dat ook bij minimaal invasieve operaties epicardiale mapping met een hoge resolutie en hoge signaalkwaliteit haalbaar is. Daarnaast is epicardiale hoge resolutie mapping via minimaal invasieve methoden ook in de toekomst toegankelijker voor de vele patiënten met atriumfibrilleren die geen openhartoperatie hoeven ondergaan.

De incidentie van atriumfibrilleren bij patiënten met mitraliskleplijden ligt tussen de 25-50%. Dit is ruim hoger dan bij patiënten met aortakleplijden, de andere meest voorkomende hartklepafwijking. Bij aortaklepafwijkingen komt atriumfibrilleren voor bij ongeveer 12% van de patiënten. De rek op de linkerboezem is bij een lekkende mitralisklep groter dan bij patiënten met een lekkende of vernauwde aortaklep. Hierdoor ontstaat waarschijnlijk meer schade in het hartspierweefsel van de boezems wat kan leiden tot atriumfibrilleren. In **Hoofdstuk 6** werd onderzocht of patiënten met mitraliskleplijden meer vertraging van de elektrische geleiding hebben tijdens sinusritme dan patiënten met aortakleplijden en of er voorkeurslocaties waren voor geleidingsstoornissen. In 85 patiënten met aortaklepstenose of -insufficiëntie en 54 patiënten met mitralisklep insufficiëntie werd de mate van geleidingsstoornissen op de hele oppervlakte van beide boezems onderzocht. Hierbij werd opnieuw gebruik gemaakt van de epicardiale mapping techniek met een hoge resolutie welke kleine geleidingsstoornissen kan opsporen. Tijdens sinusritme waren er in beide groepen in verschillende mate geleidingsstoornissen aanwezig verspreid over de hele boezems. De meeste geleidingsstoornissen zaten in het bovenste deel van de rechterboezem, in het gebied van de sinusknop. Patiënten met mitraliskleplijden hadden vaker geleidingsstoornissen aan de zijkant van de linkerboezem waaronder het linker hartoor. Bij de 38 patiënten uit beide groepen met een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren werden juist vaker geleidingsstoornissen gezien op de bundel van Bachmann.

In **Hoofdstuk 7** is de geleiding op de bundel van Bachmann tijdens sinusritme verder geanalyseerd bij patiënten met kransslagaderlijden en/of hartklepafwijkingen en het verband op de aanwezigheid van atriumfibrilleren. Bij 304 patiënten waarvan 193 met ischemische hartziekte en 111 met hartklepafwijkingen werd gekeken naar het activatiepatroon van de bundel van Bachmann en de lengte en aantal lijnen die de elektrische geleiding verstoorden. Geleidingsstoornissen op de bundel van Bachmann kwamen bij patiënten met kransslagaderlijden en hartklepafwijkingen evenveel voor. Patiënten waarbij de bundel van Bachmann (ook) vanuit het midden van de bundel werd geactiveerd hadden vaker een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren. In dit onderzoek bleek dat de afwezigheid van activatie vanuit het midden en een lange lijn  $\geq 12$  mm met onderbroken geleiding erg voorspellend (90%) was voor de afwezigheid van atriumfibrilleren. Geleidingsstoornissen

en het activatiepatroon op de bundel van Bachmann zijn dus niet geassocieerd met de onderliggende hartziekte maar wel met aanwezigheid van atriumfibrilleren.

Naast de bundel van Bachmann staat ook het pulmonaal venen gebied als een potentieel belangrijk gebied voor atriumfibrilleren. Verlittekening van de achterwand van de linkerboezem waar de pulmonaalvenen uitmonden is geassocieerd met een hogere recidiefkans van atriumfibrilleren na ablatie van de pulmonaalvenen zelf. In **Hoofdstuk 8** hebben we de geleidingsstoornissen in dit gebied onderzocht en de relatie tot persistentie van het atriumfibrilleren. Hiervoor is er tijdens sinusritme hoge resolutie mapping verricht van de achterwand tussen de pulmonaal venen bij 268 patiënten met kransslagaderlijden en/of hartklepafwijkingen. Van deze patiënten waren er 49 bekend met atriumfibrilleren. Deze patiënten met atriumfibrilleren hadden meer aaneengesloten lijnen van geleidingsstoornissen en meer lange lijnen >6 mm van gestoorde geleiding tussen de pulmonaalvenen. Er werd geen verschil gezien in de mate of verdeling van geleidingsstoornissen tussen patiënten met paroxismaal of persistent atriumfibrilleren. Hoewel er dus duidelijk meer geleidingsstoornissen aanwezig zijn tijdens sinusritme bij patiënten met atriumfibrilleren, is het nog onduidelijk wat het verband is met atriumfibrilleren. Het kan slechts een uiting zijn van de ziekte of een mede-veroorzaker.

De spontane elektrische impulsen die ontstaan *in* de pulmonaalvenen staan al enkele jaren bekend als de belangrijkste oorzaak achter het opstarten van paroxismaal atriumfibrilleren. Maar het elektrische mechanisme die het persisteren van atriumfibrilleren veroorzaakt is nog niet precies bekend. In **Hoofdstuk 9** wordt een nieuwe bevinding beschreven die een mogelijke verklaring hiervoor biedt. Bij 14 patiënten is aangetoond dat tijdens (geïnduceerd) atriumfibrilleren de boezemwand asynchroon wordt geactiveerd. Om dit te kunnen doen zijn tijdens de operatie elektrische signalen van de rechterboezem aan de epicardiale (buiten-) zijde en de endocardiale (binnen-) zijde tegelijkertijd gemeten. Eén van twee identieke elektrode-arrays werd tegen de binnenzijde van de rechterboezem gelegd via een snede in het rechterhartoor die werd gemaakt voor het aansluiten van de hartlongmachine. De activatietijden tussen de 128 paar tegenoverliggende epicardiale en endocardiale elektrogrammen werden met elkaar vergeleken. De mate van endo-epicardiale asynchrone activatie van de rechterboezem tijdens atriumfibrilleren varieerde tussen de 0.9-55.9%. Patiënten met langdurig persistent atriumfibrilleren hadden allen >20% asynchrone activatie. Er werden ook frequent focale golven gezien aan beide kanten; golven die middenin het mapping-gebied ontstaan. In 65% van de gevallen werd gezien dat een focale golf aan de ene zijde vooraf werd gegaan door een golf die voorbij kwam aan de andere zijde. Focale golven konden dus in de meerderheid worden verklaard door transmurale geleiding van een golf van de ene naar de andere zijde. De asynchrone activatie van de epicardiale en endocardiale laag van de boezems geeft ruimte voor golven om

van de ene naar de andere zijde te geleiden en daar nieuwe golven te creëren, waardoor atriumfibrilleren kan blijven doorgaan.

In **Hoofdstuk 10** wordt een casus gepresenteerd waarbij de dynamiek van focale golven tijdens atriumfibrilleren wordt gedemonstreerd. Er was endo-epicardiale mapping verricht in een 63-jarige patiënte met mitralis- en tricuspidalisinsufficiëntie en langdurig persisterend atriumfibrilleren. Focale golven verschenen even vaak aan zowel de epicardiale als endocardiale zijde, respectievelijk 59 en 53 keer, gedurende 10 seconden atriumfibrilleren. Daarbij verschenen de meeste op een willekeurige locatie zonder vast patroon of vaste tijdsduur tussen de focale golven. Deze bevinding maakt het minder waarschijnlijk dat focale golven worden veroorzaakt door een mechanisme zoals een rotor of een ectopisch focus. Het willekeurig verschijnen van deze golven past beter bij het mechanisme van endo-epicardiale asynchronie en transmurale geleiding van atriumfibrillatie-golven zoals beschreven in hoofdstuk 9.

Eén van de behandelingen die is toegepast als aanvulling op pulmonaalvenen isolatie ter voorkomen van recidieven van atriumfibrilleren, is het ableren van complex gefractioneerde atriale elektrogrammen (CFAEs). Deze elektrogrammen bestaan uit signalen met meerdere deflecties die kunnen wijzen op gebieden met geleidingsstoornissen. Alleen zijn er ook andere pathofysiologische oorzaken voor deze elektrogrammen en de definities gebruikt voor CFAE verschillen tussen studies. Er is daarom in **Hoofdstuk 11** een literatuurstudie gedaan waarin eerst een overzicht is geven van de oorzaken van elektrogram fractionatie. Er wordt beschreven dat er zowel pathologische als niet-pathologische oorzaken zijn voor fractionatie van elektrogrammen. Daarnaast is er op een systematische wijze gezocht naar de definities voor CFAE die de afgelopen jaren zijn gebruikt. Er werden grote verschillen onder studies gevonden voor het bepalen van fractionatie: 11 visuele definities voor CFAE, 3 verschillende automatische detectie programma's voor CFAE en 7 verschillende parameters om CFAE te omschrijven. Voordat er (onnodig) op plaatsen van CFAE een ablatie behandeling wordt toepassen, moet eerst duidelijk worden hoe we pathologische fractionatie kunnen identificeren.

De morfologische eigenschappen van elektrogrammen zoals fractionatie (CFAE) worden dus gebruikt voor het identificeren van gebieden om te ableren. Echter in hoofdstuk 9 is gezien dat de activatie van het epicardiale en endocardiale zijde van de boezem niet altijd synchroon plaatsvindt. Er zijn dus verschillen tussen meten van elektrogrammen aan de binnenzijde en buitenzijde van het hart. In **Hoofdstuk 12** is de epicardiale en endocardiale morfologie van atriale signalen op 16.954 unipolaire elektrogrammen van 26 patiënten met elkaar vergeleken tijdens sinusritme. Ook is er onderzocht of asynchrone activatie van de boezemwand fractionatie kan veroorzaken. Voor het grootste deel kwam fractionatie

aan beide zijde overeen tijdens sinusritme, in incidentele gevallen waren er signalen tot 4 mV die niet werden gezien op dezelfde plek aan de andere zijde. De grote meerderheid (95%) van de extra deflecties (fractionatie) gezien op unipolaire elektrogrammen kon worden toegeschreven aan elektrische activatie in de omgeving. Hiervan bestond 4% uit asynchrone activatie aan de tegenoverliggende zijde. Hoewel verschillen in fractionatie tussen de epicardiale en endocardiale zijde dus maar weinig voorkomen tijdens sinusritme, zullen deze waarschijnlijk toenemen tijdens atriumfibrilleren door de toename van asynchronie en kleinere golven. Een belangrijke bevinding in deze studie is dat asynchronie weerspiegeld kan zijn op het electrogram aan de andere zijde.

De gevolgen die endo-epicardiale asynchronie kan hebben tijdens atriumfibrilleren wordt verder toegelicht in **Hoofdstuk 13**. Er wordt ook een studie besproken waarin is aangetoond dat asynchronie ook een rol kan hebben bij het onderhouden van een andere hartritmestoornis; een atriumflutter. Het is daarom van belang de betekenis van endo-epicardiale asynchronie in de pathofysiologie van hartritmestoornissen verder te onderzoeken. Maar is er ook een grote hindernis: tijdens de meeste elektrofysiologische onderzoeken kan er maar aan één kant van het hart worden gemeten. In hoofdstuk 12 is echter gezien dat de morfologie van unipolaire elektrogrammen informatie bevat over wat er gebeurd in de omgeving en daarbij de aanwezigheid van asynchronie. Dit is een mogelijke methode om asynchronie indirect te meten wanneer er maar aan één zijde signalen worden gemeten.

In de klinische praktijk wordt er daarentegen voornamelijk gebruik gemaakt van bipolaire elektrogrammen. Of bipolaire elektrogrammen even geschikt zijn voor het aantonen van asynchronie door middel van fractionatie als unipolaire elektrogrammen is onderzocht in **Hoofdstuk 14**. Unipolaire elektrogrammen van gebieden met endo-epicardiale asynchronie werden omgezet naar bipolaire elektrogrammen in twee verschillende richtingen (x en y). Twee onderzoekers markeerde onafhankelijk van elkaar handmatig alle fractionatie op de unipolaire en bipolaire elektrogrammen. Vervolgens werd gezocht naar fractionatie die overeenkwam met het moment van activatie aan de andere zijde (asynchronie). Fractionatie overeenkomend met asynchronie kwam even vaak voor op unipolaire als bipolaire elektrogrammen. Bij 19 van de 20 patiënten was fractionatie gebaseerd op asynchronie aanwezig. Alleen was deze fractionatie op bipolaire elektrogrammen in de y-richting aan de endocardiale zijde minder goed te onderscheiden van de ruis dan op unipolaire elektrogrammen. Daarnaast was er meer extra fractionatie aanwezig op bipolaire elektrogrammen in de x-richting dan op unipolaire elektrogrammen, waardoor het onderscheiden van fractionatie door asynchronie lastiger wordt. Unipolaire elektrogrammen zijn hierdoor meer geschikt voor het detecteren van endo-epicardiale asynchronie op basis van fractionatie.



Naast een rol bij het persisteren van atriumfibrilleren is endo-epicardiale asynchronie ook een mogelijk mechanisme voor het opstarten van atriumfibrilleren, dit wordt onderzocht in **Hoofdstuk 15**. De meeste episodes van atriumfibrilleren worden voorafgegaan door een atriale extra slag. Deze ontstaan spontaan in de boezems, meestal in de pulmonaal venen, en zorgen voor meer geleidingsstoornissen doordat ze vroeger komen of vanuit een andere plek dan bij sinusritme. In deze studie werden in 23 patiënten 60 atriale extra slagen onderzocht op de mate van endo-epicardiale asynchronie in vergelijking tot sinusritme. Tijdens atriale extra slagen was er meer endo-epicardiale asynchronie aanwezig was dan tijdens sinusritme slagen. Eén van de mogelijke oorzaken hiervoor was dat er een grotere ongelijkheid was in het aantal geleidingsstoornissen in het endocardiale vlak ten opzichte van het epicardiale vlak tijdens atriale extra slagen. Het maximale tijdsverschil tussen de epicardiale en endocardiale laag dat werd geobserveerd tijdens een atriale extra slag was 130 ms. Onder de juiste omstandigheden zou deze mate van asynchronie tijdens een atriale extra slag kunnen leiden tot het opstarten van een hartritmestoornis.