

Dual-site left ventricular cardiac resynchronization therapy

Doç. Dr. Ahmet Kaya Bilge

İki sol ventrikül (LV) bölgesinin eş zamanlı stimülasyonu kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (CRT) etkinliğini artırabilir. Bu çalışmanın amacı LV iki bölgeden CRT'ye akut hemodinamik cevabı değerlendirmek idi. 12 CRT uygun hastaya (New York Kalp Cemiyeti sınıfı III-IV, QRS \geq 120 msn) iki LV pacing leadi başarı ile implante edildi. Hedef bölgeler lateral veya posterolateral ven (A bölgesi) ve anterior veya anterolateral venler (B bölgesi) idi. Basınç-hacim ölçümleri için bir iletken kateter sol ventriküle yerleştirildi. Sabit hızda atriyal overdrive pacing ve 4 farklı atrio-ventriküler intervalde yalnız A ve B bölgeleri ve LV'de iki bölgede (2 LV bölgesi ile sağ ventrikül apeks) CRT olacak şekilde farklı konfigürasyonlar test edildi. A bölgesinden uyarı verildiğinde tek bölgeli CRT ile atım hacmi, atım gücü, maksimum basınç türevi ve LV senkroni indekslerinde anlamlı artış olurken, B bölgesinden pacing yapıldığında anlamlı değişiklik izlenmedi. Özellikle, daha yüksek atım hacmi artışı (en iyi hemodinamik cevabın alındığı LV pacing bölgesi [en iyi LV]) 8 hastada A bölgesinden pacing ile izlenirken, 4 hastada en iyi-LV, B bölgesinden pacing ile görüldü. Ara atrio-ventriküler intervallerde iki bölgeli LV CRT, en iyi-LV bölgesinden pacing yapılan tek bölgeli CRT'ye göre atım hacmi, atım gücü, maksimum basınç türevi ve LV senkronisinde iyileşme ile sonuçlandı ($p < 0.05$). Bununla birlikte, her hastada atrio-ventriküler interval optimize edildiğinde, en iyi-LV'ün sağlandığı tek bölgeli CRT ile iki bölgeli LV CRT'nin sonuçları benzer bulundu. Sonuç olarak, LV pacing bölgesi ve atrio-ventriküler interval değeri optimal yapıldığında, ikinci bir LV leadinin yerleştirilmesi standart CRT'ye göre akut hemodinamik cevapta ilave katkı sağlamamaktadır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (CRT) semptomları ve prognozu iyileştirdiği gösterilmiş ve son dönem ilaca dirençli kalp yetersizliği hastalarının tedavisini değiştirmiştir. Bazı çalışmalarda sol ventrikül (LV) stimülasyon bölgesi ile CRT'nin akut ve uzun dönem faydası arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaların tedaviye farklı cevaplar vermesi; en iyi cevabın alınacağı bölgenin hastalar arasında değişiklikler göstermesi ve pratikte pacing yapılan bölge ile bu bölgelerin uyumsuzluğuna bağlanmaktadır. Son zamanlarda, iki bölgeli LV pacing olarak bilinen, LV farklı iki bölgesinin eş zamanlı stimülasyonu, CRT'nin etkinliğini artırmada bir seçenek olarak öne sürülmektedir ve teknik olarak uygulanabilirliği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, basınç-hacim analizini kullanarak iki bölgeli LV CRT'ye akut hemodinamik cevabı değerlendirmektir.

METODLAR

CRT indikasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yerel etik kurul onayı ve tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş olur formu alındı. Daha önceden cihaz implantasyonu geçirmiş, kapak yetersizlik veya darlığı olan hastalar dahil edilmedi. İmplantasyon süresince hastalar hafif sedatize edildi. Atriyal ve sağ ventrikül leadleri standart yöntemlerle sağ atrium ve sağ ventrikül apeksine yerleştirildi. Koroner sinüs anjiyografisi yapıldı ve 2 LV leadi (Model 4193; Medtronic, Minneapolis, Minnesota) kullanıldı. Hedef pozisyonlar lateral veya posterolateral ven (A bölgesi) ve anterior veya anterolateral venler (B bölgesi) idi.

İki unipolar leadin bipolar stimülasyonun anodu ve katodu olmasına olanak sağlayan bir Y adaptöre sol ventrikül leadleri bağlandı. Burada daha önce bildirilen iki bölgeli katodal pacinge göre farklı bir teknik kullanıldı. Dizaynımızda basitçe LV leadinin polaritesi yeniden programlanarak hem tek hem de iki bölgeli pacing yapabilmek imkanı mevcut idi. Unipolar programlama yapılması tek bölgeden katodal pacinge yol açarken, bipolar programlama ile yeterli output sağlandığında 2 LV leadinden iki bölgeli katodal-anodal pacing elde edildi. Her iki konfigürasyonda lead performans testleri yapıldı ve 12 derivasyon EKG kullanılarak tek ve iki bölgeli "capture" gösterildi. İşlem biventriküler kardioverter-defibrilatör implantasyonu ile tamamlandı.

Bir basınç-iletken hacim kateteri (F7; CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands) pigtail ucu sol ventrikül apeksinde olacak şekilde femoral arter yoluyla yerleştirildi. Kateter, hacim sinyalleri (örnek frekans 250 Hz), LV basıncı ve EKG'yi online gösteren bir kalp fonksiyon analizörüne (CFL 512; CD Leycom) bağlandı. Elektrodlar arası boşluk kalbin uzun eksenine boyunca ayarlandı ve proksimal çıkan aortadan kaynaklanan bölgesel hacim göz ardı edildi. Maksimum ve minimum basınç türevleri sırasındaki iletilen hacimler arasındaki fark efektif atım hacmi olarak hesaplandı. Daha önce tanımlandığı üzere hacim kalibrasyonu yapıldı.

Girişimler cihaz implantasyonu sırasında yapıldı. Her pacing konfigürasyonunda en az iki dakika beklenip kararlı hemodinamik durum sağlandığında veriler toplandı. Tüm pacing girişimleri sinüs hızından 10 vuru/dk daha hızlı olacak şekilde test edildi. Bazal veriler spontan ventriküler aktivasyon ile sabit atriyal "overdrive" pacing sırasında kaydedildi. Biventriküler konfigürasyonlar 4 atrio-ventriküler intervalde test edildi. En uzun interval hastanın kendi PQ intervalinden 40 msn daha kısa olacak şekilde programlandı. Bu değer % 75, % 50 ve % 25'i ise diğer intervaller olarak programlandı. İnterventriküler geçikme, diğer bir deyişle sağ ve sol ventrikül leadleri arasındaki pacing intervali tüm pacing konfigürasyonlarında 0 msn olarak belirlendi.

A ve B bölgesinden tek bölgeli LV CRT (katodal LV ile sağ ventrikül apikal pacing) sabit bir atrio-ventrikül geçikme değerinde $[0.5 \cdot (PQ - 40 \text{ msn})]$ kıyaslandı. Her hastada en iyi hemodinamik cevabın alındığı (en iyi-LV) LV pacing bölgesi belirlendi. Atım hacminin maksimale ulaştığı değerler optimal pacing olarak tanımlandı. Optimal biventriküler tek bölgeli pacing (en iyi-LV pacing bölgesi ile sağ ventrikül pacing), iki bölgeli pacing (katodal ve anodal LV pacing ile sağ ventrikül pacing) ile 4 farklı atrio-ventriküler intervalde karşılaştırıldı. Pacing konfigürasyonları ve atrio-ventriküler intervallerin sıralaması rasgele belirlendi.

Her hastada maksimal atım hacmi ile tanımlanan optimal sistolik fonksiyonu oluşturan atrio-ventriküler interval her iki konfigürasyon için belirlendi. Daha sonra optimal atrio-ventriküler intervallerde tek ve iki bölgeli LV CRT hemodinamik açıdan kıyaslandı. LV basınç, hacim ve fonksiyonu ile ilgili farklı parametreler hesaplandı. LV sistol sonu ve diyastol sonu basınçları, maksimum ve minimum LV basınç türevi, LV diyastol sonu hacmi, atım hacmi, atım gücü ve isovolumetrik relaksasyonun zaman sabitini de (Γ , asymptote) içeren ekspirasyon sonunda alınan 8-10 vurunun işlenmemiş LV basınç ve

iletilem hacim ile ilgili verilerinin ortalamaları bir software ortamında (Conduct NT; Leycom) alındı. Diyastol sonu, LV basınç türevinde isovolumetrik artışın hemen öncesi, sistol sonu ise, LV basınç-hacim oranının maksimum olduğu an olarak belirlendi. Sistolik (DYSS) ve diyastolik dissenkroni göstergesi daha önce tanımlandığı üzere, dissenkronik segmental hacmin total hacme göre yüzdesi olarak kantite edildi. Siklus etkinliği, atım gücü/(Δ LV basınç* Δ LV hacim) formülü ile hesaplandı ve basınç-hacim eğrisindeki bükülmeler kantite edildi.

Nümerik veriler ortalama \pm SD olarak gösterildi. Tek bölgeden (A ve B bölgesi) pacing ile atriyal pacing Bonferroni düzeltmesi ile kıyaslandı. Sabit ve optimal atrio-ventriküler gecikmelerde tek ve iki bölge pacing esnasında toplanan hemodinamik veriler eşleşmiş serilerde Student's t-testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi. Tüm istatistik analizler SPSS programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

SONUÇLAR

On beş hasta çalışmaya dahil edildi. Üç hasta koroner sinüs anjiyografisinde 2 leadin yerleştirilmesine uygun anatomi olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 12 hastaya ait demografik veriler Tablo 1. de gösterilmiştir.

Tablo 1

Demografik ve bazal klinik parametreler

Patient No.	Sex	Age (yrs)	Cause	NYHA Class	PQ Interval (ms)	QRS Duration (ms)	LV Ejection Fraction (%)
1	M	43	CAD	III	160	120	33
2	M	64	CAD	III	180	180	17
3	F	66	CAD	IV	180	120	28
4	M	69	CAD	III	180	120	35
5	M	67	CAD	III	200	160	30
6	M	74	CAD	III	200	160	23
7	M	78	CAD	III	220	150	25
8	M	42	DC	IV	180	160	15
9	M	66	DC	III	160	120	31
10	M	70	DC	III	180	120	25
11	F	78	DC	III	140	160	27
12	F	82	DC	III	180	120	22

CAD - koroner arter hastalığı, DC - dilate KMP, NYHA – New York kalp cemiyeti

Atriyal pacing ve sabit atrio-ventriküler gecikme ile [0.5*(PQ-40 msn)] A ve B bölgelerinden CRT esnasında alınan ortalama hemodinamik veriler Tablo 2. de gösterilmiştir.

Tablo 2

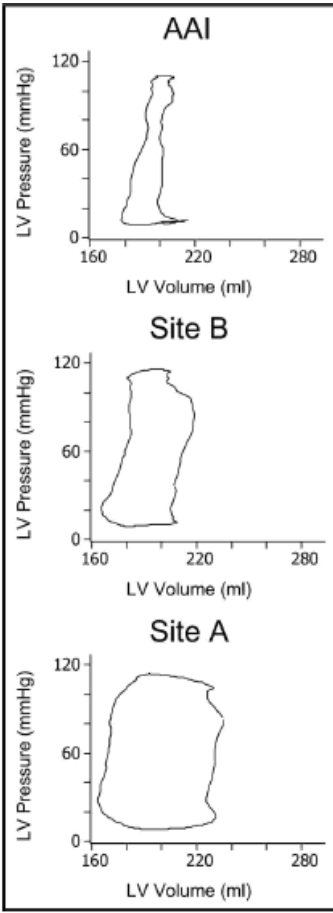
Farklı LV bölgelerinden biventriküler pacing esnasında hemodinamik veriler

Parameter	Atrial Overdrive Pacing	Site A	Site B
Heart rate (beats/min)	84 \pm 11	85 \pm 12	86 \pm 12
Stroke volume (ml)	36 \pm 10	69 \pm 12*	56 \pm 14
Stroke work (l * mm Hg)	3.1 \pm 1.0	6.7 \pm 3.5*	5.6 \pm 3.4
End-diastolic volume (ml)	223 \pm 94	220 \pm 90	208 \pm 66
Pressure-derivative maximum (mm Hg/s)	815 \pm 175	907 \pm 208*	865 \pm 215*
End-diastolic pressure (mm Hg)	20 \pm 7	11 \pm 8*	13 \pm 8
End-systolic pressure (mm Hg)	109 \pm 29	108 \pm 26	111 \pm 29
Pressure-derivative minimum (mm Hg/s)	-857 \pm 214	-842 \pm 227	-848 \pm 214
Time constant of relaxation (ms)	45 \pm 7	46 \pm 6	44 \pm 5
Cycle efficiency (%)	46 \pm 21	72 \pm 23*	56 \pm 25
DYSS (%)	33 \pm 8	27 \pm 7*	28 \pm 6*
Diastolic dyssynchrony index (%)	32 \pm 7	30 \pm 7	31 \pm 4

* $p < 0.017$ versus atrial pacing.

* $p < 0.017$ versus lateral (analysis of variance for repeated measures with Bonferroni correction).

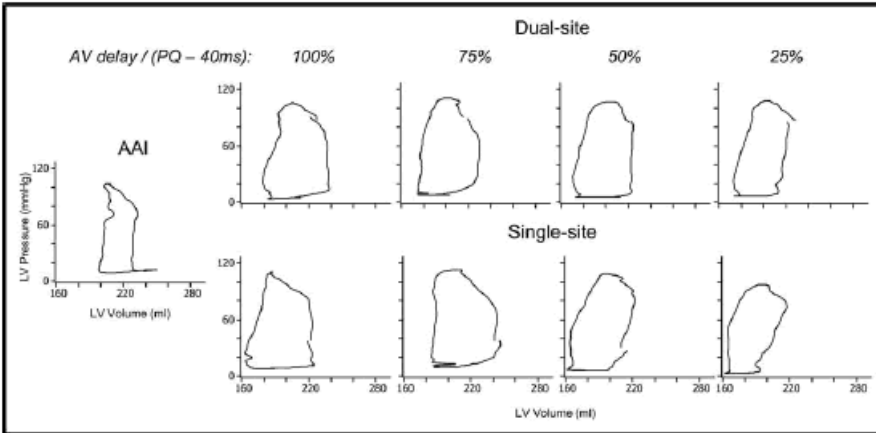
Atriyal pacing göre her iki CRT konfigürasyonunda da ortalama atım hacmi, atım gücü ve maksimal basınç türevi artmasına rağmen, sadece A bölgesinden yapılan pacing ile izlenen artış anlamlı idi. A bölgesinden pacing, B bölgesinden farklı olarak atriyal pacing göre LV diyastol sonu basıncını anlamlı azalttı. LV senkronisinde iyileşme ile siklus etkinliğinde artma ve DYSS'de azalma her iki pacing bölgesinde de izlendi. B bölgesinden yapılan CRT'de A bölgesine göre maksimum basınç türevi anlamlı olarak daha düşük bulundu. Diğer değişkenlerde ise CRT ile bir değişiklik olmadı. Figür 1, bir hastanın atriyal pacing, A ve B bölgelerinden CRT esnasında alınmış basınç-hacim eğrilerinden bir örneği göstermektedir.



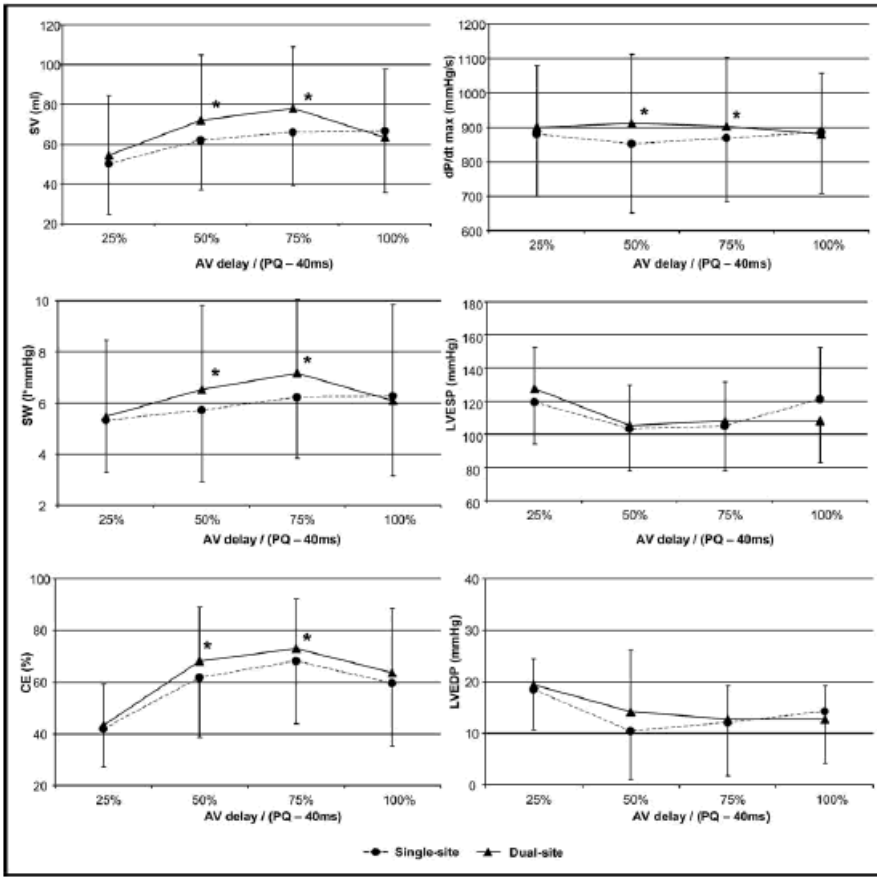
Figür 1: Atriyal overdrive pacing ile lateral veya posterolateral ven (A bölgesi) ve anterior veya anterolateral venden (B bölgesi) biventriküler pacing (DDD mode, atrio-ventriküler geçikme: $0.5 \cdot [PQ-40 \text{ ms}]$) esnasında LV basınç-hacim eğrileri. İki bölge biventriküler pacing ile kıyaslanarak en iyi-LV performansı belirlendi. Bu örnekte A bölgesinden biventriküler pacing daha yüksek atım hacmine neden olmaktadır.

Atım hacmi artışı ile ifade edilen en iyi hemodinamik cevabın alındığı LV pacing bölgesi (en iyi-LV) 8 hastada A bölgesi (4'ü koroner arter hastası), 4 hastada ise B bölgesi (3'ü koroner arter hastası) idi. Atriyal pacing sırasında ortalama QRS süresi $141 \pm 23 \text{ msn}$, en iyi-LV bölgesinden tek lead ile CRT esnasında $129 \pm 34 \text{ msn}$ ($p = \text{NS}$) ve iki bölge LV CRT esnasında ise $123 \pm 31 \text{ msn}$ idi ($p = 0.008$ vs atriyal pacing, $p = \text{NS}$ vs tek bölge CRT).

Figür 2, bir hastanın 4 ayrı atrio-ventriküler intervalde tek bölgeden (en iyi-LV CRT) ve iki bölge CRT yapılırken alınmış basınç-hacim eğrilerini göstermektedir. Ara atrio-ventriküler intervallerde iki bölge LV CRT, optimal tek bölge CRT'ye göre atım hacmi, atım gücü, maksimum basınç türevi, siklus etkinliği ve DYSs'de iyileşme ile ilişkili bulundu (Figür 3, Tablo 3). Buna karşın, maksimum ve minimum atrio-ventriküler intervallerde ise her iki pacing konfigürasyonu için elde edilen hemodinamik fayda daha azdı.



Figür 2: 4 farklı atrio-ventriküler gecikmede (1, 0.75, 0.5 ve $0.25 \cdot [PQ-40 \text{ ms}]$) atriyal overdrive, tek ve iki bölge biventriküler pacing esnasında alınmış LV basınç-hacim eğrilerinin örneği



Figür 3: 4 atrio-ventriküler intervalde atım hacmi (SV), atım gücü (SW), siklus etkinliği (CE), maksimum LV basınç türevi (dP/dt max), LV sistol sonu basıncı (LVESP) ve LV diyastol sonu basıncında (LVEDP) tek (en iyi hemodinamik cevap alınan bölge) ve iki bölge biventriküler pacing esnasında gözlenen değişiklikler. *p<0.05 vs tek bölge.

Tablo 3

Farklı atrio-ventriküler gecikmelerde tek (en iyi hemodinamik cevap alınan bölge) ve iki bölge biventriküler pacing yapıldığında hemodinamik veriler

Parameter	Atrioventricular Delay/ (PQ - 40 ms):	25%	50%	75%	100%
		Heart rate (beats/min)	Single-site Dual-site	81 ± 6 82 ± 6	82 ± 7 82 ± 7
End-diastolic volume (ml)	Single-site Dual-site	175 ± 60 190 ± 60	188 ± 73 191 ± 66	169 ± 56 203 ± 83	196 ± 83 210 ± 82
Pressure-derivative minimum (mm Hg/s)	Single-site Dual-site	-850 ± 180 -840 ± 174	-825 ± 212 -827 ± 170	-838 ± 205 -833 ± 179	-859 ± 190 -833 ± 179
Time constant of relaxation (ms)	Single-site Dual-site	45 ± 4 45 ± 5	45 ± 5 46 ± 6	45 ± 5 46 ± 6	44 ± 6 46 ± 6*
DYSs (%)	Single-site Dual-site	28 ± 7 29 ± 10	27 ± 6 25 ± 6*	28 ± 7 26 ± 7*	28 ± 7 28 ± 7
Diastolic dyssynchrony index (%)	Single-site Dual-site	28 ± 7 29 ± 7	28 ± 6 29 ± 6	29 ± 6 29 ± 6	29 ± 7 29 ± 6

* p < 0.05 versus single site (paired t test).

Her bir hasta için optimal sistolik fonksiyonu (maksimal atım hacmi) sağlayan atrio-ventriküler interval her iki konfigürasyonda da belirlendi. Optimal atrio-ventriküler intervallerde tek ve iki bölge LV CRT kıyaslandığında ise anlamlı bir fark gösterilemedi (Tablo 4).

Tablo 4

Optimal atrio-ventriküler gecikmede tek (en iyi hemodinamik cevap alınan bölge) ve iki bölge biventriküler pacing yapıldığında hemodinamik veriler

Parameter	Single Site	Dual Site
Heart rate (beats/min)	81 ± 6	83 ± 8
Stroke volume (ml)	75 ± 31	78 ± 30
Stroke work (l * mm Hg)	7.1 ± 3.4	7.2 ± 3.1
End-diastolic volume (ml)	186 ± 82	206 ± 86
Pressure-derivative maximum (mm Hg/s)	869 ± 191	875 ± 183
End-diastolic pressure (mm Hg)	13 ± 9	14 ± 8
End-systolic pressure (mm Hg)	107 ± 29	110 ± 23
Pressure-derivative minimum (mm Hg/s)	-840 ± 187	-847 ± 189
Time constant of relaxation (ms)	45 ± 6	47 ± 6
Cycle efficiency (%)	72 ± 24	70 ± 21
DYSs (%)	27 ± 7	26 ± 7
Diastolic dyssynchrony index (%)	28 ± 7	29 ± 7

Comparisons using paired *t* test.

TARTIŞMA

İlaça dirençli kalp yetersizliğinin tedavisinde CRT'nin etkili olduğunun gösterilmesine rağmen, kişisel cevap analizleri incelendiğinde hatırı sayılır bir hasta grubu CRT'den fayda görmemektedir. Kalp yetersizliğinin sebebi ve mekanik dissenkroninin değişik biçimlerine ilave olarak, LV stimülasyonu yapılan bölge de CRT'ye hastaların farklı cevap vermelerini açıklayabilir.

Hemodinamik çalışmamızda, lateral ve posterolateral venden (A bölgesi) tek bölgeli CRT'nin LV toplam ve sistolik dissenkronisinde daha fazla azalma yaparak sistolik fonksiyonlarda anlamlı artışa neden olduğu gösterildi. Ayrıca A bölgesinden pacing ile LV diyastol sonu basıncı ve hacminde azalma saptandı. Bununla birlikte diğer diyastolik fonksiyon parametrelerinde değişiklik izlenmedi. Bu veriler CRT'nin diyastolik parametrelere minör akut etkilerini gösteren daha önceki deneyimleri teyit etmektedir.

Butter ve ark. tarafından yapılan çalışmada benzer olarak anterior duvara kıyasla lateral duvardan CRT yapıldığı zaman nabız basıncı ölçümlerinde daha fazla iyileşme gözlenmiştir. Daha yeni bir çalışmada Cock ve ark. LV leadinin posterolateral pozisyonda olması halinde daha fazla olumlu cevap verildiğini bildirmiştir. Bununla birlikte bu sonuçlar çalışmamızdaki bulgularla tam olarak karşılaştırılmaz. Bu çalışmada basınç-hacim verilerinin toplanmasında sadece maksimum basınç türevi esas alınmıştır. Üstelik ventrikülün yakalayabildiği en uzun atrio-ventriküler interval ile pacing yapılmıştır. Bizim kişisel cevap analizimiz 8 hastada en iyi cevabın A bölgesinden, 4 hastada ise anterior veya anterolateral venden (B bölgesi) sağlandığını göstermektedir. Bu bulgu basınç ölçümüne göre bulunan optimal pacing bölgesinin hastalar arasında büyük değişkenlik gösterebileceğini söyleyen Gold ve ark. sonuçlarını teyit etmektedir. Benzer olarak, Dekker ve ark. epikardiyal pacing için torakotomi esnasında gerçekleştirilen basınç-hacim ölçümleri ile hastalar arasında en iyi ve en kötü pozisyonların büyük farklılıklar içerdiğini gözlemlemişlerdir.

En iyi cevabın B bölgesinden pacing ile alındığı hastaların A bölgesine göre daha büyük oranı iskemik kardiyomyopati idi. Bu sonuç, iskemik hastalarda kontraksiyon geçikmesi gösteren segmentlerin daha az sıklıkta lateral ve posterior duvarda olduğunu gösteren Sogaard ve ark.'nın bulguları ile uyumlu idi.

Mevcut çalışmada iki bölgeli LV CRT implantasyonunda başarı oranı %80 idi. Optimal tek bölgeli CRT'yi iki bölgeli LV CRT ile paralel atrio-ventriküler interval değerlerinde karşılaştırdığımızda, ara değerlerde iki bölgeli LV CRT'nin daha iyi sistolik performansa yol açtığını tespit ettik. Pappone ve ark. tarafından da her hasta için en iyi-LV bölgesi tayin edilmeksizin posterobazal ve lateral duvardan iki bölgeli LV pacing ile tek bölgeli pacing kıyaslanmış ve benzer sonuçlar bildirilmiştir. LV ejeksiyon ve kontraktilesinde gözlediğimiz iyileşme temel olarak iletilen-hacim sinyallerinden ölçülen LV kontraksiyon senkronisinde iyileşme ile ilişkilidir.

Özellikle siklus etkinliği kantite edildiğinde, basınç-hacim eğrisinde iki bölgeli LV CRT ile en fazla iyileşmenin olması, global etkinlikte artış ve isovolumetrik fazdaki inefektif hacim kaymasının azaldığını göstermektedir. Temel olarak, ventriküler heterojenitedeki bu azalma sistolde ventriküler segmentlerin daha senkronize hareketine atfedilebilir. İki sol ventrikül bölgesinin eş zamanlı pacingi daha hızlı aktivasyona neden olarak bu olumlu etkinin gelişmesine yol açmış olabilir. Ayrıca iki bölgeli LV CRT ile daha hızlı LV aktivasyonu, QRS süresinin anlamlı derecede azalması ile de teyit edilmiştir. Bu bulgular daha önceki çalışmalar ile uyumludur.

Her şeye rağmen, atrio-ventriküler gecikmenin optimal düzeyde ayarlanması LV performansında anlamlı değişikliğe yol açmış (Tablo 4) ve bu durumda iki bölgeli LV CRT ile ilave bir iyileşme izlenmemiştir.

İnterventriküler pacing intervalinin uygun programlanması ile LV performansında ilave bir düzelme beklenebilir (bu çalışmada test edilmemiştir). Bununla birlikte bu ayarlama temel olarak sağ-sol ventrikül arasında etki yarattığından, tek ve iki bölgeli pacingin yaratacağı iyileşme benzer boyutlarda olacaktır.

CRT optimize edildiğinde iki bölgeli pacingin açık faydası gösterilemediğinden, bu metodun klinik kullanımı ile ilgili soru işaretleri mevcuttur. Bu nedenle daha geniş randomize çalışmalar ile iki bölgeli CRT'nin açık faydası gösterilene kadar bu tedavi metodu klinik uygulamada önerilmemektedir.