

# UPORABA PREKATNIH EVOCIRANIH POTENCIALOV PRI BOLNIKI PO TRANSPLANTACIJI SRCA

## INTRAMYOCARDIAL ELECTROGRAMS MEASUREMENTS IN PATIENTS AFTER HEART TRANSPLANTATION

Bojan Vrtovec<sup>1</sup>, Tone Gabrijelčič<sup>2</sup>, Urška Breskvar<sup>1</sup>, Igor Zupan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

<sup>2</sup> Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2005-04-22, sprejeto 2005-04-28; ZDRAV VESTN 2005; 74: Supl. I: 33-5

**Ključne besede:** presaditev srca; zavrntivne reakcije; srčni spodbujevalniki; evocirani potenciali

**Izvleček** – Izhodišča. Akutne zavrntivne reakcije so pomemben dejavnik obolevnosti in smrtnosti po presaditvi srca. Za zgodnje odkrivanje zavrntev se v novem času uveljavlja več neinvazivnih metod, med katere spada tudi meritev prekatnih evociranih potencialov.

**Metode.** S srčnim spodbujevalnikom, ki ga implantiramo med presaditvijo, lahko v obdobju po presaditvi izmerimo amplitudo in čas prevajanja prekatnih evociranih potencialov. Med akutno zavrntivno se elektrofiziološke lastnosti miokarda spremenijo, kar vodi do manjše amplitude evociranih potencialov, podaljša pa se tudi čas prevajanja.

**Rezultati.** Z meritvami prekatnih evociranih potencialov v transplantacijskem programu Kliničnega centra v Ljubljani smo bistveno zmanjšali število biopsij miokarda in omogočili zgodnejše zdravljenje akutnih zavrntivnih reakcij pri bolnikih po transplantaciji srca.

**Zaključki.** Analiza prekatnih evociranih potencialov je pomembna neinvazivna metoda, ki nam omogoča boljše spremljanje bolnika in pravočasno zdravljenje zavrntivnih reakcij po transplantaciji srca.

**Key words:** heart transplantation; acute rejection; pacemakers; evoked potentials

**Abstract** – Background. Adequate detection and treatment of acute allograft rejection is one of the most important predictors of post-transplant survival of cardiac transplant recipients. Recently, a number of novel, non-invasive tools have allowed for earlier detection and better treatment of rejection episodes.

**Methods.** Using the signal from a special pacemaker implanted during the transplant procedure, the intraventricular electrograms can be obtained. The amplitude and the conduction time of the intraventricular electrogram provide information on electrophysiological properties of ventricular myocardium. Due to edema and inflammation during acute rejection, the amplitude of the signal decreases and the conduction time is prolonged.

**Results.** In Ljubljana Medical Center Transplantation Programme the measurement of intramyocardial electrograms has been shown to represent a reproducible and reliable methodology which led to fewer cardiac biopsy procedures and earlier and better treatment of cardiac allograft rejection.

**Conclusions.** The analysis of intramyocardial electrograms is an important non-invasive tool which allows for better follow-up of cardiac transplant recipients and earlier detection and treatment of allograft rejection episodes.

## Uvod

Število bolnikov s srčnim popuščanjem v svetu narašča. Navkljub napredku in novim metodam zdravljenja čedalje več bolnikov doseže napredovano stopnjo srčnega popuščanja, ki ni več odzivna na zdravljenje z zdravili in je povezana z veliko stopnjo umrljivosti. Za to skupino bolnikov je presaditev srca najprimernejša metoda zdravljenja.

Preživetje bolnikov po presaditvi srca se iz leta v leto izboljšuje: okvirno enoletno preživetje znaša zdaj 85%, petletno 75%, 10 let po presaditvi pa preživi okrog 45% bolnikov (1). Med ključne dejavnike, ki določajo dolgoročno preživetje po presaditvi srca, spada odkrivanje in zdravljenje akutnih zavrntivnih reakcij.

## Akutne zavrntivne reakcije

Akutne zavrntivne reakcije so pomemben dejavnik obolevnosti in smrtnosti predvsem v prvem letu po presaditvi. Približno 60% prejemnikov presajenega srca preboli v tem obdobju vsaj eno zavrntivno reakcijo (2). Ker v zgodnjem obdobju po presaditvi srca še ni oživilo, je klinična slika zavrntivne reakcije največkrat neznačilna, kar otežuje zgodnje odkrivanje in pravočasno zdravljenje. Da bi se izognili prepoznamu odkritju zavrntivne reakcije, je potrebno pri bolniku po presaditvi srca izvajati biopsije miokarda po ustaljeni shemi. Prvi mesec po presaditvi se biopsije izvajajo vsak teden, naslednji mesec vsakih 14 dni, nato pa enkrat mesečno v prvi polovici leta (3). Prisotnost zavrntivne reakcije v vzorcih miokarda se ocenjuje v skladu s klasifikacijo Mednarodnega zdru-

ženja za presaditev srca in pljuč (International Society for Heart and Lung Transplantation) (4). Čeprav tak način odkrivanja zavrntvenih reakcij velja za »zlati standard«, je vseeno povezan z nekaterimi pomanjkljivostmi. Gre namreč za invaziven postopek, ki ga pogosto ponavljamo, kar lahko dolgoročno vodi do fibroziranja določenih predelov endokarda in do insuficience trikuspidalne zaklopke. Ker je zavrntvena reakcija lahko omejena samo na določen del miokarda, jo lahko z biopsijo zgrešimo, kar vodi do lažno negativnih rezultatov in napačnega zdravljenja bolnika. Zaradi teh pomanjkljivosti je v zadnjem času predlaganih več drugih metod, ki predstavljajo temelje neinvazivnega pristopa k odkrivanju zavrntvenih reakcij po presaditvi srca. V našem programu presaditev srca se je najbolj uveljavilo odkrivanje zavrntvenih reakcij s pomočjo meritev prekatnih evociranih potencialov.

## Meritve prekatnih evociranih potencialov

Več temeljnih in kliničnih študij je pokazalo, da se med akutno zavrntveno reakcijo spreminjajo elektrofiziološke lastnosti miokarda, kar se kaže predvsem v spremembah repolarizacije levega prekata (5). Čeprav se tako nastale spremembe v repolarizaciji kažejo tudi kot podaljšanje intervala QTc na standardnem EKG posnetku, pa je uporaba te metodologije premalo specifična za odkrivanje akutne zavrntve (6). Pomanjkljivosti pri uporabi standardnega EKG so vodile k novim metodologijam, ki temeljijo na analizi evociranih potencialov.

Med presaditvenim posegom prejemniku implantiramo srčni spodbujevalnik (Physios CTM, Biotronik, Erlangen, Nemčija), ki ima obe elektrodi pritrjeni na sprednjo steno levega prekata. Razdalja med elektrodama je 4 cm (7). Obe elektrodi imata sposobnost oddajanja ali sprejemanja prekatnih evociranih potencialov.

V obdobju po presaditvi se z implantiranim spodbujevalnikom opravlja analiza prekatnih evociranih potencialov v rednih časovnih presledkih. Sprva s frekvenco 100/min. prožimo evocirane potenciale v prvi elektrodi, druga pa zaznava čas prevajanja in amplitudo evociranega potenciala. Nato postopek ponovimo v nasprotni smeri. Tako dobimo podatke o času prevajanja evociranih potencialov v obe smeri, prav tako pa lahko analiziramo amplitudo prevedenih evociranih potencialov. V primeru prisotnosti zavrntvene reakcije se čas prevajanja podaljša, amplituda evociranih potencialov pa se zmanjša. Tako lahko na podlagi analize prekatnih evociranih potencialov posumimo na prisotnost akutne zavrntve (8).

Tak način odkrivanja zavrntvene reakcije ima zelo veliko negativno napovedno vrednost (97–99%), specifičnost pa je razmeroma majhna (50%) (9). Na amplitudo in čas prevajanja intraprekatnih evociranih potencialov poleg akutne zavrntve vplivajo še prisotnost okužbe, elektrolitnih motenj ali vaskulopatije presadka (10). Zato je pri tolmačenju meritev evociranih potencialov potrebno upoštevati tudi te dejavnike.

## Izkušnje Transplantacijskega programa Kliničnega centra v Ljubljani

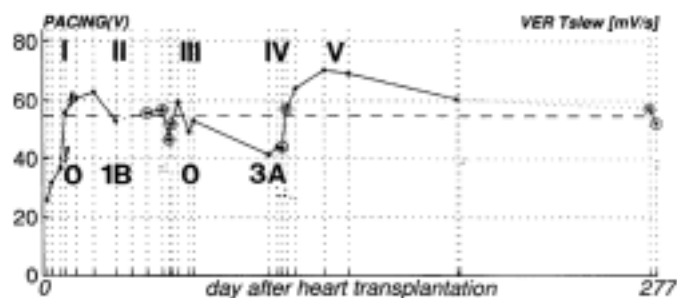
V našem programu presaditev srca opravljamo meritve evociranih potencialov po ustaljeni shemi, ki sicer velja za izvajanje rutinskih biopsij v obdobju po presaditvi. Ker je metoda neinvazivna, meritve ponavljamo večkrat. Če sta amplituda in čas prevajanja evociranih potencialov normalni, se za biopsijo miokarda ne odločimo. Ker je specifičnost metode majhna, je v ostalih primerih za natančno opredelitev suma na zavrntveno reakcijo še vedno potrebna biopsija. Na tak način smo v zadnjem obdobju bistveno zmanjšali število biopsij mio-

karda, hkrati pa nam je metoda omogočila zgodnje odkrivanje zavrntvenih reakcij in pravočasno terapevtsko ukrepanje (11). Poleg navedenih prednosti pri zgodnjem odkrivanju zavrntve, implantirani srčni spodbujevalnik predstavlja tudi zaščito pred bradikardnimi motnjami srčnega ritma, ki so pogost zaplet v zgodnjem obdobju po presaditvi.

V letu 2000 je bilo v Kliničnem centru Ljubljana narejenih 7 ortotopnih presaditev srca in vsi bolniki so prejeli dignostični srčni spodbujevalnik Physios CTM 01. Vsi bolniki so prejeli indukcijsko zdravljenje z antilimfocitnim serumom v prvih treh dneh in vzdrževalno zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili, ki so vsebovala ciklosporin A, azatioprin in prednizon. V obdobju spremljanja bolnikov smo izvršili 18 biopsij miokarda in naredili 105 meritev EPP. Meritve EPP smo opravljali v rednih časovnih razmikih s pričetkom 4. dan po operaciji in v času hospitalizacije, sicer pa pri vsaki ambulantni kontroli in na dan, ko je bila narejena biopsija miokarda. Sprva smo poleg klinične slike, laboratorijskih izvidov in izvida intramiokardnega elektrograma za potrditev diagnoze opravili še biopsijo miokarda, s pridobivanjem izkušenj pri meritvah intramiokardnega elektrograma pa smo biopsijo kot rutinsko metodo občasno opustili.

## Klinični primer

Potek zdravljenja z značilnimi odstopanji EPP je prikazan na sliki 1. Pri 48-letnem moškem je bila 1. 5. 2000 narejena ortotopna presaditev srca zaradi dilatacijske kardiomiopatije. Teden dni po presaditvi smo posneli začetne referenčne vrednosti EPP, biopsija miokarda je nakazala možnost humoralne zavrntve, celične zavrntve ni bilo (I). Ob redni kontroli (bolnik je bil asimptomatski) smo 2. 6. posneli EPP. Iz zmanjšanja RSP smo sklepali na zavrntveno reakcijo, ki smo jo potrdili z biopsijo miokarda (celična zavrntev stopnje 1B in 1A, možnost humoralne zavrntve), sledilo je imunosupresivno zdravljenje s pulzom kortikosteroidov (II). RTG p.c. je 5. 6. pokazal dve okrogli omejeni zgostitvi, iz sputuma smo osamili glivo *Aspergillus fumigatus*. Bolnika smo zdravili z amfotericinom do popolnega izginotja pljučnih infiltratov, ob kontrolni biopsiji miokarda celična zavrntev skoraj ni bila več prisotna (stopnja 0), še vedno pa je ostajala možnost humoralne zavrntve (III). 24. 7. (10 dni po odpustu iz bolnišnice) je zbolel s povišano temperaturo, mrzlicami, glavobolom, bolečinami v stegnih in mečih. V področju pooperacijske brazgotine je bil prisoten velik ulkus z gnojnim dnom, ugotovili smo tudi kožno spremembo v področju mezinca leve noge, ki je bila sumljiva za septično embolijo. Zdravili smo ga z dvo-  
tirnno antibiotično terapijo. V posnetku EPP z dne 10. 8. smo iz znižanja RSP ponovno sklepali na zavrntveno reakcijo, biopsija miokarda je pokazala celično zavrntev stopnje 3A in možnost humoralne zavrntve (IV). Po pulznem zdravljenju s



Sl. 1. Klinični primer meritev prekatnih evociranih potencialov po transplantaciji srca.

Figure 1. A clinical case illustrating the use of intramyocardial electrograms in cardiac transplant recipient.

kortikosteroidi ni bilo več znakov za zavrnitveno reakcijo v EPP, tako da se za nadaljnje kontrolne biopsije miokarda nismo odločili (V).

## Sklepi

Uporaba prekatnih evociranih potencialov po presaditvi srca predstavlja nov, neinvaziven način odkrivanja akutnih zavrnitvenih reakcij, ki se čedalje bolj uveljavlja v svetu in tudi pri nas. Kljub temu, da biopsij miokarda ob uporabi te metodologije zaenkrat ni mogoče povsem opustiti, lahko število biopsij bistveno zmanjšamo, kar vodi do manjšega nelagodja bolnika, manjšega števila hospitalizacij in manjših stroškov. S pogostimi meritvami evociranih potencialov lahko zavrnitveno reakcijo odkrijemo v zelo zgodnji fazi, kar je temelj za pravočasno terapevtsko ukrepanje in boljšo prognozo bolnika.

## Literatura

1. Baran DA, Galin ID, Gass AL. Current practices: immunosuppression induction, maintenance, and rejection regimens in contemporary post-heart transplant patient treatment. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 165-70.
2. John R, Rajasinghe HA, Chen JM, Weinberg AD, Sinha P, Mancini DM, et al. Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 440-9.
3. Kobashigawa JA. Postoperative management following heart transplantation. *Transpl Proceedings* 1999; 31: 2038-46.
4. Deng MC. Cardiac transplantation. *Heart* 2002; 87: 177-84.
5. Mahaux V, Demoulin JC, Biessaux Y, Radermecker M. Heart graft monitoring by the ventricular evoked response. *PACE* 2000; 23: 2003-5.
6. Richartz BM, Radovancevic B, Bologna TM, Frazier OH. Usefulness of the QTc interval in predicting acute allograft rejection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 217-21.
7. Grasser B, Iberer F, Schaffellner S, Kniepeiss D. Non-invasive graft monitoring after heart transplantation: rationale to reduce the number of endomyocardial biopsies.
8. Grasser B, Iberer F, Scheier G. Intramyocardial electrograms for non-invasive rejection monitoring: initial experience with an infection-specific parameter. *Transpl Int* 1998; 11: 508-11.
9. Grasser B, Iberer F, Schreier G, Kastner P. Computerized heart allograft-recipient monitoring: a multicenter study. *Transpl Int* 2003; 16: 225-30.
10. Eisen HJ. Noninvasive detection of cardiac transplant rejection using electronic monitoring. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 151-4.
11. Zupan I, Vrtovec B, Breskvar UD, Gabrijelcic T. Noninvasive monitoring of rejection therapy based on intramyocardial electrograms after orthotopic heart transplantation. Initial experience with 14 cases. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 59-65.