

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Pawła Moskala

Promotor: prof. dr hab. Danuta Czarnecka

Temat pracy doktorskiej: „*The role of electrocardiogram as a diagnostic tool in Wolff-Parkinson-White syndrome*” – cykl publikacji

(„*Rola elektrokardiogramu jako narzędzia diagnostycznego w zespole Wolffa-Parkinsona-White’a*”)

Nieprawidłowe drogi dodatkowe łączące przedsionki i komory serca zostały opisane na przełomie XIX i XX wieku i są przyczyną zespołu Wolffa-Parkinsona-White’a (WPW). Typowymi objawami zespołu WPW są kołatania serca, omdlenia oraz duszność, które są spowodowane występowaniem różnego rodzaju arytmii takich jak częstoskurcz przedsionkowo-komorowy (AVRT), migotanie przedsionków (AF), preekscytowane AF oraz migotanie komór (VF), które mogą prowadzić do wielu ciężkich powikłań (nagły zgon sercowy, udar mózgu, utrata przytomności, niewydolność serca). Obecność drogi dodatkowej powoduje preekscytację w elektrokardiogramie (EKG). Główną cechą preekscytacji jest obecność fali delta na ramieniu wstępującym zespołu QRS, która powoduje jego zniekształcenie i wydłużenie czasu trwania. Jest to spowodowane zsumowaniem dwóch frontów depolaryzacji komór serca: z prawej depolaryzacji przez układ Hisa-Purkiniego oraz aktywacji przez drogę dodatkową. Jeżeli miokardium jest zdepolaryzowane wyłącznie przez drogę dodatkową, to dochodzi do maksymalnej preekscytacji, podczas której zespół QRS przypomina pobudzenie komorowe, a jego morfologia w większości wynika z lokalizacji drogi dodatkowej.

W praktyce klinicznej EKG w zespole WPW jest wykorzystywane do rozpoznawania preekscytacji, oceny ryzyka złośliwych arytmii, określenia przybliżonego położenia drogi dodatkowej wokół pierścienia trójdzielnego i mitralnego, a także do różnicowania częstoskurczy z szerokimi zespołami QRS.

Celem pierwszej pracy z cyklu była ocena wartości diagnostycznej EKG do diagnozowania cech wysokiego ryzyka wystąpienia migotania komór lub złośliwego preekscytowanego migotania przedsionków. Do badania włączono 385 pacjentów z jawną preekscytacją. Przeanalizowano opis zabiegów ablacji, zapis z systemów elektro-fizjologicznych oraz zapis 12-odprowadzeniowego EKG wszystkich pacjentów skierowanych do wykonania badania elektrofizjologicznego oraz ablacji drogi dodatkowej. Na podstawie dokumentacji medycznej oceniono objawy arytmii przed ablacją, występowanie incydentów zatrzymania krążenia, złośliwego migotania przedsionków, udaru niedokrwiennego mózgu oraz innych powikłań, które mogą być związane z obecnością drogi dodatkowej. Złośliwe AF zdefiniowano jako: (1) konieczność pilnej kardiowersji elektrycznej lub (2) omdlenie/stan przedomdleniowy z najkrótszym preekscytowanym interwałem RR (SPRRI) ≤ 250 ms. Podczas badania elektrofizjologicznego zmierzono SPRRI przy szybkiej stymulacji przedsionkowej lub po indukcji szybkiego migotania przedsionków. Oceniono również indukowalność AVRT oraz AF. Ciężkie powikłania spowodowane obecnością drogi dodatkowej stwierdzono u 26 pacjentów: 14 zatrzymań krążenia (w tym 1 zgon oraz 2 przypadki ciężkiego uszkodzenia neurologicznego) oraz 16 epizodów złośliwego migotania przedsionków. W analizie regresji logistycznej stwierdzono wzrost ryzyka migotania komór lub złośliwego migotania przedsionków wraz ze skróceniem parametru SPRRI (na każde skrócenie o 10 ms: iloraz szans [OR] 1.30, 95% przedział ufności [95% CI] 1.16–1.47, $P < 0.001$). Indukowalność migotania przedsionków lub migotania przedsionków i częstoskurczu przedsionkowo-komorowego było związane z wyższym ryzykiem wystąpienia złośliwych arytmii. U 3 pacjentów, którzy przeżyli epizod migotania komór, parametr SPRRI był dłuższy niż 250 ms, co jest aktualnym zalecanym punktem odcięcia dla profilaktycznej ablacji drogi dodatkowej. Wyniki badania sugerują, że parametr SPRRI jest pomocny w identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem złośliwych arytmii, ale jego wartość predykcyjna jest niewystarczająca. Przy zapewnieniu wysokiego bezpieczeństwa i skuteczności zabiegu ablacji, próg decyzyjny dla ablacji drogi dodatkowej powinien być niski, aby zaobserwować powikłania zespołu WPW.

Celem drugiej pracy była ocena wpływu nasilenia preekscytacji na dokładność czterech elektrokardiograficznych algorytmów lokalizujących drogę dodatkową oraz porównanie ich do algorytmu zaprojektowanego dla EKG z maksymalną preekscytacją (algorytm Pambruna). Do badania włączono 300 pacjentów, którzy mieli wykonaną skuteczną ablację jawną drogi dodatkowej. Przeanalizowano zapisy spoczynkowego EKG oraz EKG z maksymalną preekscytacją uzyskaną jedną z metod: (1) szybką sty-mulacją przedsionków, (2) indukcją antydromowego częstoskurczu przedsionkowo-komorowego, oraz (3) indukcją szybkiego migotania przedsionków. Do analizy wybrano cztery tradycyjne algorytmy elektrokardiograficzne: Xie, d'Avila, Iturralde oraz Ta guchi. Algorytmy te stworzono do analizy zapisów EKG ze spoczynkową preekscytacją i nie wymagają subiektywnej oceny fali delta. Zapisy EKG z maksymalną preekscytacją były również przeanalizowane za pomocą algorytmu Pambruna. Porównano precyzję algorytmów w określaniu położenia drogi dodatkowej (zarówno dokładnego położenia jak i sąsiadującego anatomicznie). Precyzja tradycyjnych algorytmów lokalizujących wynosiła od 26% do 53.7%, a dla lokalizacji sąsiadujących anatomicznie ulegała poprawie do 47.3%–69.7%. Jeżeli algorytmy zastosowano w EKG z maksymalną preekscytacją, to precyzja wszystkich algorytmów ulegała istotnej poprawie, ze średnim wzrostem dokładności o 14.3 punktu procentowego. Algorytm Pambruna miał najwyższą dokładność, zarówno dla dokładnej lokalizacji, jak i anatomicznie sąsiadujących (odpowiednio 89.7% i 97%). Badanie to udowodniło zależność precyzji elektrokardiograficznych algorytmów lokalizujących drogę dodatkową od nasilenia cech preekscytacji w EKG. Algorytm Pambruna, stworzony dla EKG z maksymalną preekscytacją, był najprecyzyjniejszy ze wszystkich przeanalizowanych algorytmów. W codziennej praktyce klinicznej należy poddawać analizie EKG z najbardziej nasilonymi cechami preekscytacji w celu ułatwienia zabiegów ablacji.

Celem trzeciej pracy było określenie specyficzności pojedynczych kryteriów elektrokardiograficznych oraz wybranych algorytmów EKG: algorytm Brugadów, algorytm aVR, algorytm Steurera oraz algorytmu ventricular tachycardia score (VT score) do diagnozowania częstoskurczu komorowego w populacji pacjentów z jawną preekscytacją. Do badania włączono 329 pacjentów: 30 z zarejestrowanym preekscytowanym częstoskurczem nadkomorowym oraz 299 z ekwiwalentem preekscytowanego często skurczu nadkomorowego, uzyskanego za pomocą szybkiej stymulacji przedsionkowej. Zapisy EKG przeanalizowało dwóch niezależnych obserwatorów. Zaobserwowano wysoką specyficzność niektórych kryteriów EKG w rozpoznawaniu częstoskurczu komorowego. Należą do nich brak zespołów RS w odprowadzeniach V1-V6, dominujący załamek R w odprowadzeniu aVR, rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe, VT score ≥ 3 , VT score ≥ 4 oraz zażębiony załamek S w odprowadzeniu aVR. Stwierdzono wysoką specyficzność dwóch narzędzi diagnostycznych — VT score oraz algorytmu Steurera. Algorytm Brugadów, aVR, kryterium aVR V_i/V_t oraz VT score ≥ 1 z uwagi na niską specyficzność okazały się mało przydatne do różnicowania VT od preekscytowanych SVT. Wyniki badania sugerują, że w zapisie EKG preekscytowanego częstoskurczu nadkomorowego obecna jest wystarczająca liczba cech pozwalających na różnicowanie go z częstoskurczem komorowym. Algorytm VT score oraz algorytm Steurera, a także wybrane pojedyncze kryteria EKG nie powodują nadrozpoznawania częstoskurczu komorowego w populacji pacjentów z preekscytacją.

Cykl publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej potwierdził wartość diagnostyczną opisanych wcześniej cech EKG, jak również pokazał nowe zastosowania elektrokardiografii, które mogą być przydatne w codziennej praktyce klinicznej.

Summary

Accessory atrioventricular anomalous conduction pathways were described in the late 19th / early 20th century. They are responsible for Wolff–Parkinson–White syndrome (WPW), which manifests with diverse symptoms such as heart palpitations, syncope, dyspnea, various arrhythmias (atrioventricular reentrant tachycardia [AVRT], atrial fibrillation [AF], preexcited AF, ventricular fibrillation [VF]) which may lead to several clinical consequences (e.g., sudden cardiac death, stroke, syncope, heart failure). An accessory pathway (AP) causes ventricular pre-excitation, which manifest in electrocardiography (ECG). The electrocardiographic hallmark of pre-excitation is the delta wave that distorts and prolongs the QRS complex. This is caused by the fusion of ventricular activation from two sources: through the native His–Purkinje conduction system and an accessory pathway. When ventricular activation is accomplished exclusively by AP (maximal pre-excitation), then the QRS morphology almost completely depends on AP localization and resembles ventricular ectopic beat.

In clinical practice, ECG is used to diagnose pre-excitation, evaluate the risk of malignant arrhythmias, estimate the location of the accessory pathway around tricuspid and mitral annulus and differentiate wide QRS complex tachycardia.

The aim of the first study was to assess the value of ECG to diagnose patients with a high risk of developing VF or malignant pre-excited AF. Three hundred eighty-five patients with overt pre-excitation were included in the study. Ablation procedure descriptions, digital electrophysiological system records, hospital discharge notes, and 12-lead ECGs of all patients scheduled for ablation were carefully reviewed. Clinical data were collected, such as the presence of symptoms before ablation, the occurrence of cardiac arrest, the occurrence of, history of stroke or other consequences considered to be related to the presence of an AP. Malignant AF was defined as (1) a need for emergency cardioversion or (2) syncope/presyncope symptoms associated with ECG with the shortest RR intervals ≤ 250 ms. During the electrophysiological study, the shortest pre-excited RR interval was measured either during incremental atrial pacing or during fast AF, and the inducibility of AVRT or AF was recorded. Serious AP-related events were observed in 26 patients, including 14 sudden cardiac arrests (1 death and 2 cases of severe neurological deficits) and 16 pre-cardiac arrest events. The risk of malignant arrhythmias increased with a shorter SPRRI (per 10 ms: odds ratio [OR], 1.3; 95% CI, 1.16–1.47). The presence of inducible AF or AF and AVRT increased the risk of malignant arrhythmias. In three survivors of VF, recorded SPRRI was longer than the currently recommended cut-off value of 250 ms for prophylactic AP ablation. The results of this study suggest that SPRRI can be helpful to identify patients with a high risk of malignant arrhythmias; however, its predictive value does not seem satisfactory. Therefore, when high safety and efficacy of AP ablation are ensured a lower threshold for prophylactic ablation should be used to prevent WPW-related adverse events.

The second study aimed to assess the influence of the degree of pre-excitation on the accuracy of four traditional electrocardiographic AP localizing algorithms and to compare them with the algorithm specifically designed for maximally pre-excited ECGs (Pambrun algorithm). The study included 300 patients who underwent successful ablation of an overt atrioventricular accessory pathway. Resting and maximally pre-excited ECGs obtained during either incremental fast atrial pacing, induction of antidromic atrioventricular re-entry tachycardia or induction of rapid atrial fibrillation were assessed using four traditional AP localizing algorithms: Xie, d'Avila, Iturralde and Taguchi. These algorithms were designed to use with resting 12-lead ECG and do not require subjective delta wave assessment. Maximally pre-excited ECGs were additionally assessed with Pambrun algorithm. The precision of the algorithms to predict accurate or anatomically adjacent AP localization were compared. The overall accuracy of traditional AP localizing algorithms using resting ECG ranged between 26%–53.7% and improved to 47.3%–69.7% when adjacent locations were accepted. When used with maximal pre-excitation, all algorithms had significantly higher accuracy, with a mean improvement of 14.3 percentage points for a precise site. Pambrun algorithm had the highest precision for both accurate and adjacent locations of APs (89.7% and 97%). The study showed that greater pre-excitation in ECG

improves the accuracy of the traditional AP localizing algorithms. Pambrun algorithm designed to use with maximally pre-excited ECG had the best overall accuracy. Preferably maximally pre-excited ECGs should be used in clinical practice to facilitate the ablation procedure.

The aim of the third study was to assess the specificities of various single ECG criteria and sets of criteria (Brugada algorithm, aVR algorithm, Steurer algorithm, and ventricular tachycardia score [VT score]) for diagnosis of ventricular tachycardia in a cohort of patients with overt preexcitation. Three hundred twenty-nine cases of ECG with either bona fide pre-excited supraventricular tachycardia (n = 30) or a surrogate pre-excited supraventricular tachycardia (fast-paced atrial rhythm with maximal preexcitation, n = 299) were identified. Recordings were analysed by two independent observers. Several criteria were found very specific for ventricular tachycardia diagnosis: no RS complex in V1-V6, dominant R in aVR, AV dissociation, VT score ≥ 3 , VT score ≥ 4 and S notch in aVR. This resulted in good overall specificity of two methods — the VT score and Steurer algorithm. Brugada algorithm, aVR algorithm, aVR Vi/Vt criterion, VT score ≥ 1 were found unsuitable for differentiation of VT from pre-excited SVT due to very low specificity. The results of the study suggest that there are sufficient electrocardiographic differences between VT and preexcited SVT to allow electrocardiographic differentiation. VT score, Steurer algorithm, and some single criteria do not overdiagnose VT in patients with preexcitation.

This collection of articles, on which PhD thesis is based, confirms the value of previously described ECG features, as well as highlights possible its new clinical utility.