

Kardioneuroablacija pri zdravljenju refleksne nevrokardiogene sinkope – prikaz primera

Cardioneuroablation as a treatment for reflex neurocardiogenic syncope – case report

Petra Novak,¹ Bor Antolič,² Dan Wichterle,³ Matjaž Šinkovec²

Izveček

Refleksna nevrokardiogena sinkopa je ena najbolj pogostih oblik izgube zavesti, pri kateri čezmerni odziv parasimpatičnega živčnega sistema vodi do padca krvnega tlaka preko širitve ožilja in/ali znižanja srčnega utripa. Gre za sinkopo, ki praviloma ni povezana z organsko boleznijo, zato je napoved izida dobra in se umrljivost ne poveča, lahko pa vpliva na kakovost življenja. Z novo metodo zdravljenja – kardioneuroablacijo – želimo doseči izboljšanje kakovosti življenja pri bolnikih s pogostimi epizodami refleksne nevrokardiogene sinkope s prevladujočo kardioinhibitorno komponento, pri katerih nefarmakološki in farmakološki načini zdravljenja niso učinkoviti, vstavev srčnega spodbujevalnika pa se zaradi mladosti še odsvetuje. Gre za perkutani elektrofiziološki poseg, pri katerem z radiofrekvenčno ablacijo z endokardialne strani uničimo specifične parasimpatične ganglije epikardialno na srcu. Na ta način dosežemo delno parasimpatično denervacijo srca in s tem zmanjšamo ali odpravimo čezmerni vpliv parasimpatičnega živčevja na srce, s tem pa tudi na kardioinhibitorno komponentno refleksne nevrokardiogene sinkope.

Abstract

Reflex neurocardiogenic syncope is one of the most common causes of transient loss of consciousness. Pathophysiological mechanism consists of an excessive response of parasympathetic nervous system, which leads to a drop in blood pressure and/or heart rate. Reflex neurocardiogenic syncope is usually not associated with any organic disease, it has a good prognosis and mortality is not increased. The goal of treatment is to improve the patient's quality of life. For patients with frequent episodes of reflex neurocardiogenic syncope with predominant cardioinhibitory component, who are unresponsive to non-pharmacological and pharmacological methods of treatment, and in whom pacemaker implantation is not indicated, there is now a new treatment possibility – cardioneuroablation. In this percutaneous electrophysiological procedure epicardial parasympathetic ganglia are ablated with radiofrequency energy. The result is a partial parasympathetic denervation of the heart, which leads to reduction of parasympathetic influence on the heart and hence resolution of symptoms.

Citirajte kot/Cite as: Novak P, Antolič B, Wichterle D, Šinkovec M. [Cardioneuroablation as a treatment for reflex neurocardiogenic syncope – case report]. Zdrav Vestn. 2018;87(11–12):559–74.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2818

¹ Splošna bolnišnica Murska Sobota, Murska Sobota, Slovenija

² Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Dept of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine (IKEM), Prague, Czech Republic

Korespondenca/ Correspondence:

Petra Novak,
e: petran1023@gmail.com

Ključne besede:

sinkopa; parasimpatična aktivnost; kakovost življenja; kardioneuroablacija; ganglij; parasimpatična denervacija

Key words:

syncope; parasympathetic activity; quality of life; cardio-neuroablation; ganglion; parasympathetic denervation

Prispelo: 22. 2. 2018

Sprejeto: 25. 9. 2018

1 Uvod

Refleksna nevrokardiogena sinkopa je ena najpogostejših oblik izgube zavesti in je prisotna v vseh starostnih obdobjih (1). Predstavlja 22 % vseh sinkop v splošni populaciji in pomeni kar 50–66 % vseh nepojasnjenih sinkop (2,3). Gre za benigno obliko sinkope, ki praviloma ni povezana z organsko boleznijo, napoved izida je dobra in umrljivost ni povečana (4,5). Mehanizem nastanka je kompleksen in ni popolnoma pojasnjen. Sprožilni dejavniki, med katere uvrščamo strah, bolečino, obdobje po telesni dejavnosti in druge oblike stresnih situacij, povečajo tonus simpatičnega živčnega sistema in posledično srčni utrip ter krčljivost srca. Refleksno pride do vzdraženja srčnih vlaken tipa C. To so nemielinizirana živčna vlakna, ki potekajo od srca do možganskega debla in prenašajo proprioceptivne informacije o napetosti vlaken srčnega mišičja. Vzdraženje teh vlaken vodi v aktiviranje vazodilatorne regije v podaljšani hrbtenjači. Posledica je čezmerno povišan tonus parasimpatičnega živčevja, kar se odrazi v bradikardiji/asistoliji in znižanem tonusu simpatičnega živčevja. To pa vodi v periferno širitev ožilja, zmanjšan venski priliv v srce in s tem znižan minutni volumen srca. Zaradi znižanega minutnega volumna srca nastopi zmanjšana prekrvitev možganov in zaradi nje izguba zavesti (1,5,6-9). Opisana refleksna aktivnost parasimpatičnega živčevja je v tem primeru nefiziološka oz. pretirano izražena, kar privede do sinkope.

Parasimpatično oživčuje srce 10. možganski živec – *nervus vagus*. Njegovo predganglijsko nitje izvira iz podaljšane hrbtenjače, in sicer iz predela dorzalnega jedra. Od tu teče nitje do srca, kjer v epikardialnih parasimpatičnih parakardialnih ganglijah, kjer se nahajajo telesa postganglijskih celic, sledi preklon na

postganglijska vlakna. Vloga parasimpatičnih vlaken na srcu je zmanjševanje avtomatičnosti, vzdražnosti in prevodnosti srčnomišičnih celic (6,10-12). Poznamo tri glavne parasimpatične ganglije na srcu: ganglij A (nahaja se med zgornjo votlo veno in ascendentnim delom aorte), skozenj poteka večina postganglijskih vlaken; ganglij B (leži med desno zgornjo pljučno veno in desnim preddvorom), ki je odgovoren za večino parasimpatičnega oživčevja srca, ter ganglij C (nahaja se med spodnjo votlo veno v infero- posteriornem predelu preddvornega pretina), ki je ključen je pri oživčenju AV vozla (8,13).

Vloga simpatičnega živčevja na srce je poenostavljeno gledano nasprotna parasimpatični, krepi torej avtomatičnost, vzdražnost, prevodnost in krčljivost srčnomišičnih celic.

Klinična slika refleksne nevrokardiogene sinkope vključuje prisotnost opozorilnih znakov, pri čemer gre najpogosteje za slabost, bledico, občutek omotice, megleni vid, palpitacije, glavobol ali parestezije. Sledi izguba zavesti, ki jo spremlja izguba posturalnega tonusa. Traja do nekaj minut, ob tem je bolnik pogosto prepoten in bled. Povrnitev zavesti je praviloma hitra in popolna, zamračenost pa ni prisotna (6,10,11,12). Pri obravnavi je potrebno izključiti strukturno bolezen srca, motnje srčnega ritma, učinke zdravil ter druge zunajsrčne vzroke. Pomembno vlogo ima test z nagibno mizo, ki ga interpretiramo kot pozitivnega, kadar pri bolnikih nagib mize povzroči enake opozorilne simptome in znake ter izgubo zavesti kot pri spontani obliki (1,9). Pri postavitvi diagnoze pomaga elektrokardiogram (EKG), posnet med dogodkom (holterski EKG ali vsadni snemalnik dogodkov) (3).

Z zdravljenjem refleksne nevrokardiogene sinkope želimo doseči izboljšanje kakovosti življenja. Kolikor simptomi in znaki niso povezani z znatnim upadom kakovosti življenja, pa zdravljenje ni potrebno.

Kardionevroablacija (KNA) je novejša metoda zdravljenja kardioinhibitorne oblike refleksne nevrokardiogene sinkope, pri kateri z interventnim elektrofiziološkim perkutanim posegom z radiofrekvenčno ablacijo dosežemo parasimpatično denervacijo specifičnih področij v srcu (denervacijo sinusnega in/ali preddvorno-prekatnega vozla). Metoda je zaenkrat še relativno nepoznana v svetu in se uporablja le v maloštevilnih centrih. Posamezni od teh centrov, ki so objavili večletne rezultate sledenja tovrstnih bolnikov, poročajo o uspešnosti preprečevanja nevrokardiogenih sinkop z redkimi zapleti (13,15-18). Poleg znanih zapletov invazivnih elektrofiziološki posegov (lokalni zapleti na mestu vstavitve žilnih vodil, trombembolični zapleti in perforacija s perikardialnim izlivom/tamponado) je specifični zaplet pri tem posegu simptomatska sinusna tahikardija. Sinusna tahikardija se do neke mere pričakuje in se v večini primerov zadovoljivo uredi z antagonistami beta adrenergičnih receptorjev ali ivabradinom. Po 3–6 mesecih po posegu pričakujemo, da sinusna tahikardija izzveni. Poseg je lahko neuspešen zaradi delne oz. nepopolne denervacije omenjenih področij na srcu, zaradi česar ostaja vpliv parasimpatičnega živčevja še zmeraj močan, in klinična slika bolnikov tako ni odpravljena. Do slabše učinkovitosti posega lahko pride tudi v primerih, kadar se mehanizem refleksne nevrokardiogene sinkope kombinira s komponentami situacijske sinkope ali sinkope mešanega tipa. Ena od značilnosti KNA je tudi pogosta neuspešnost pri odpravljanju prodromalnih znakov. Ti namreč sodijo v vazodepre-

sorno komponento sinkope. Tako ostanejo po posegu še zmeraj prisotni pri večjem deležu bolnikov (13,14).

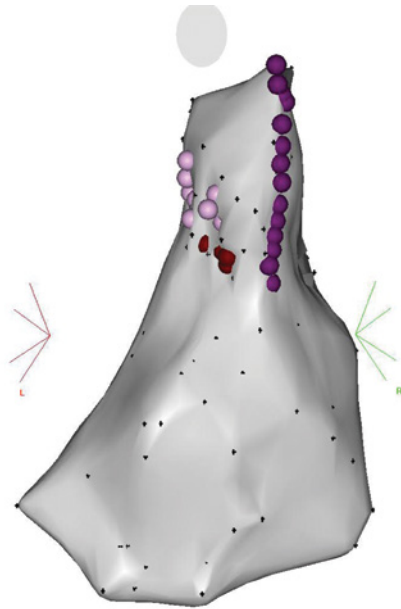
KNA je na mestu pri tistih bolnikih, ki imajo pogoste epizode refleksne nevrokardiogene sinkope, pri katerih nefarmakološki in farmakološki načini zdravljenja niso učinkoviti, vstavev stalnega srčnega spodbujevalnika pa se zaradi mladosti odsvetuje (13,14).

KNA se uporablja tudi za zdravljenje drugih bradikardnih motenj srčnega ritma, ki so posledica povečane parasimpatične aktivnosti, hkrati pa niso posledica strukturnih okvar na srcu. Takšna stanja so funkcionalna bolezen sinusnega vozla, funkcionalni prehodni preddvorno-prekatni blok in sindrom preobčutljivega karotidnega sinusa (13,20,21).

2 Predstavitev primera

22-letno osebo brez jasnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni smo obravnavali zaradi pogostih sinkop z opozorilnimi znaki. Opravili smo test z nagibno mizo, pri katerem je prišlo do znižanja krvnega tlaka in 10-sekundne asistolije. Neinvazivna kardiološka diagnostika, vključno z ultrazvočno preiskavo srca, je bila normalna.

Nefarmakološki ukrepi so bili le delno učinkoviti pri preprečevanju izgube zavesti. Ker so se sinkope ponavljale, smo bolnici ponudili možnost zdravljenja s KNA – parasimpatično denervacijo sinusnega vozla. Pred posegom smo opravili atropinski test, med katerim je srčna frekvenca primerno porastla (več kot 50-odstotni porast glede na izhodiščno vrednost). Na začetku posega smo s sistemom za tridimenzionalno elektroanatomsko mapiranje CARTO™ (Biosense Webster) naredili tridimenzionalno anatomsko mapo desnega preddvora (Slika 1). Poseg smo nadaljevali z endokardialno radiofrekvenčno



Slika 1: Prikaz tridimenzionalne mape desnega preddvora (pogled iz posteriorne strani). Temno vijolične pike pa kažejo na potek freničnega živca, pike svetlo rožnate barve označujejo neuspešne ablacije. S temnordečo barvo so označene uspešne ablacije, pri katerih je prišlo do pospešitve sinusnega ritma.

ablacijo na posteriorni strani desnega preddvora na prehodu zgornje votle vene v desni preddvor, kjer pričakujemo prisotnost epikardnega parasimpatičnega ganglija za oživčenje sinusnega vozla. Ablacije smo izvedli na mestih, kjer smo našli frakcionirane elektrograme, ki kažejo na prisotnost epikardialnih ganglijev (22). Na ožjem interesnem območju smo ablrirali s hlajenim ablacijskim katetrom (Navistar Thermocool (Biosense Webster), 25–30W, do 30 sekund z omejitvijo temperature na 43 °C). Cilj ablacije je bil znižanje oz. odprava lokalnih potencialov in porast frekvence sinusnega ritma, ki je kazalec parasimpatične denervacije. Po tem, ko z dodatnimi ablacijami nismo več dosegli dodatnega porasta srčne frekvence, smo poseg

zaključili. Parasimpatično denervacijo sinusnega vozla smo potrdili s ponovnim atropinskim testom, po katerem ni prišlo do dodatnega porasta srčne frekvence.

Ob kontrolnem pregledu po 10 mesecih je bolnica še vedno opisovala epizode predsinkop z opozorilnimi znaki v smislu omotice in občutka slabosti, ki pa niso več vodile v izgubo zavesti. Pri kontrolnem testu z nagibno mizo je sicer je prišlo do znižanja krvnega tlaka, toda srčna frekvenca se ni znižala.

3 Razpravljanje

Metoda kardionevroablacije temelji na radiofrekvenčni ablaciji parasimpatičnih srčnih ganglijev. Na ta način dosežemo parasimpatično denervacijo specifičnih območij srca. S tem ublažimo ali odpravimo simptome in znake stanj, ki so posledica čezmernega vpliva parasimpatičnega živčnega sistema na srce. Ablacija teles živčnih celic v parasimpatičnih ganglijih povzroči nepovratno okvaro, kar pomeni dolgoročni uspeh omenjenega posega (14,23).

Pri bolnici, pri kateri je bil namen posega preprečiti asistolne premore, ki so vodili v epizode izgube zavesti z nevrokardiogeno sinkopo, smo tako s posegom dosegli uspešno parasimpatično denervacijo sinusnega vozla. Kljub odpravljenju glavne težave, pa so v klinični sliki vztrajale predsinkope, zaradi ohranitve vazodepresorne komponente refleksne nevrokardiogene sinkope.

Najdaljše sledenje bolnikov po KNA je objavil Pachon s sodelavci. Spremljali so 43 bolnikov v povprečnem obdobju $45,1 \pm 22$ mesecev. Ugotovili so pomembno izboljšanje kliničnega stanja. Pri kar 93,1 % bolnikov niso ugotovili ponovnih sinkop. Asistolij ob spremlja-

nju niso beležili, prav tako tudi ne ob testu z nagibno mizo (14).

Pomembno je poudariti, da pa so v omenjeni raziskavi, kakor tudi v raziskavi Zhao in sodelavcev (24) ter v raziskavi Tolga in sodelavcev (25), po opravljenem posegu pri določenih bolnikih ugotovili vztrajanje opozorilnih znakov. S parasimpatično denervacijo namreč odpravimo kardioinhibitorno komponento nevrokardiogene sinkope, medtem ko vazodepresorna komponenta načeloma ostane nespremenjena. Ob spremljanju bolnikov po KNA s holterskim EKG so ugotovili blago povečanje najnižje in srednje srčne frekvence, medtem ko je bila najvišja dosežena srčna frekvenca enaka kot pred posegom. Variabilnost srčne frekvence je bila po posegu pomembno nižja (14,15). Z obremenitvenim testiranjem po posegu niso odkrili večjih razlik pri merjenju bazalne srčne frekvence in najvišje srčne frekvence ob naporu; prav tako niso ugotovili kronotropne insuficience (13,15,25). Pri testiranju z nagibno mizo je bila po posegu zabeležena le ena sinusna bradikardija pri 55 preiskovanih, medtem ko asistolnih pavz ni bilo. Ugotovili so dolgoročno dober uspeh KNA, zato vstavitve srčnega spodbujevalnika ni bila potrebna (14).

Nove smernice ameriških kardioloških združenj KNA za obravnavo sinkope omenjajo to metodo zdravljenja kot obetavno, ki pa je zaenkrat še premalo podkrepljena z raziskavami (19). Poseg zaenkrat še ni standardiziran, kar otežuje primerjavo rezultatov med objavljenimi raziskavami. Potrebne so kontrolirane, randomizirane raziskave z večjim številom sodelujočih bolnikov, ki bi jasno opredelile mesto KNA pri zdravljenju refleksne nevrokardiogene sinkope.

Bolnica se strinja z objavo članka.

4 Zaključek

Glede na podatke iz objavljenih raziskav je KNA obetaven nov način zdravljenja refleksne nevrokardiogene sinkope s prevladujočo kardioinhibitorno komponentno. Čeprav ta način zdravljenja ne odpravi vazodepresorne komponente nevrokardiogene sinkope, se pričakuje učinkovito zmanjšanje vagalnega refleksa, zmanjšanje opozorilnih simptomov in znakov ter pojavov sinkop. Za dokončno opredelitev mesta KNA pri zdravljenju refleksne nevrokardiogene sinkope bodo potrebne randomizirane multicentrične raziskave.

Literatura

1. Da Silva RM. Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Front Physiol.* 2014 Dec;5:471.
2. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ.* 2004 Aug;329(7461):336–41.
3. Kurbaan AS, Bowker TJ, Wijesekera N, Franzén AC, Heaven D, Itty S, et al. Age and hemodynamic responses to tilt testing in those with syncope of unknown origin. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar;41(6):1004–7.
4. AHA. Syncope (Fainting). Dallas: American heart association; c1924-2017. [citirano 2017, Mar 23]. Dosegljivo na : http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Arrhythmia/SymptomsDiagnosisMonitoringofArrhythmia/Syncope-Fainting_UCM_430006_Article.jsp#.WQZp6hPyjIU
5. Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med.* 2000 Dec;343(25):1856–62.
6. Fogoros RN. Practical cardiac diagnosis: electrophysiologic testing. 3rd ed. Malden (MA): Blackwell Publishing; 1999.
7. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev.* 1997 Jan;77(1):75–197.
8. Zucker IH. Left ventricular receptors: physiological controllers or pathological curiosities? *Basic Res Cardiol.* 1986 Nov-Dec;81(6):539–57.
9. Bertolassi C. *Cardiology* 2000. Volume 1. Buenos Aires: Panamericana; 2000. pp. 156–8.
10. White CM, Tsikouris JP. A review of pathophysiology and therapy of patients with vasovagal syncope. *Pharmacotherapy.* 2000 Feb;20(2):158–65.
11. Zaqqq M, Massumi A. Neurally mediated syncope. *Tex Heart Inst J.* 2000;27(3):268–72.

12. Nair N, Padder FA, Kantharia BK. Pathophysiology and management of neurocardiogenic syncope. *Am J Manag Care*. 2003 Apr;9(4):327–34.
13. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, et al. “Cardioneuroablation”—new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005 Jan;7(1):1–13.
14. Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, Lobo TJ, Pachon JC, Santillana TG. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace*. 2011 Sep;13(9):1231–42.
15. Aksu T, Golcuk E, Yalin K, Guler TE, Erden I. Simplified Cardioneuroablation in the Treatment of Reflex Syncope, Functional AV Block, and Sinus Node Dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016 Jan;39(1):42–53.
16. Liang Z, Jiayou Z, Zonggui W, Dening L. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat refractory vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Jul;35(7):e214–8.
17. Scanavacca M, Hachul D, Pisani C, Sosa E. Selective vagal denervation of the sinus and atrioventricular nodes, guided by vagal reflexes induced by high frequency stimulation, to treat refractory neurally mediated syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 May;20(5):558–63.
18. Zhao L, Jiang W, Zhou L, Wang Y, Zhang X, Wu S, et al. Atrial autonomic denervation for the treatment of long-standing symptomatic sinus bradycardia in non-elderly patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015 Aug;43(2):151–9.
19. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients with Syncope. *Heart Rhythm*. 2017;14(8):155–217.
20. Benditt DG, Sutton R, Gammage MD, Markowitz T, Gorski J, Nygaard GA, et al.; The International Rate-Drop Investigators Group. Clinical experience with Thera DR rate-drop response pacing algorithm in carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997 Mar;20(3 Pt 2):832–9.
21. Kurbaan AS, Franzén AC, Heaven D, Mathur G, Bowker TJ, Petersen M, et al. Cardioinhibition during tilt testing identifies patients who may benefit from pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Nov;23(11 Pt 2):1792–4.
22. Lellouche N, Buch E, Celigoj A, Siegeman C, Cesario D, De Diego C, et al. Functional characterization of atrial electrograms in sinus rhythm delineates sites of parasympathetic innervation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct;50(14):1324–31.
23. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation*. 1997 Jun;95(11):2573–84.
24. Zhao L, Jiang W, Zhou L, Wang Y, Zhang X, Wu S, et al. Atrial autonomic denervation for the treatment of long-standing symptomatic sinus bradycardia in non-elderly patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015 Aug;43(2):151–9.
25. Aksu T, Güler TE, Bozyel S, Özcan KS, Yalin K, Mutluer FO. Cardioneuroablation in the treatment of neurally mediated reflex syncope: a review of the current literature. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017 Dec;45(1):33–41.