

System do nawigacji wewnątrzsercowej NOGA

Cardiac navigation system NOGA

Łukasz A. Małek, Maciej Dąbrowski, Krzysztof Kukuła, Zbigniew Chmielak, Adam Witkowski, Lidia Chojnowska, Witold Rużyłło

I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2007; 3, 1 (7): 29-37

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, diagnostyka inwazyjna, badania obrazowe, terapia genowa, komórki macierzyste

Key words: coronary artery disease, invasive diagnostics, image studies, gene therapy, stem cells

Wstęp

System NOGA jest narzędziem wykorzystywanym do mapowania wewnątrzsercowego w czasie rzeczywistym. Uzyskane informacje umożliwiają ocenę żywotności poszczególnych obszarów mięśnia sercowego oraz są przydatne w procesie terapeutycznym ukierunkowanym na poprawę perfuzji niedokrwionych obszarów. System NOGA jest stosowany w nowych formach leczenia, jakimi są terapia genowa i implantacja komórek macierzystych. Szczególną grupą chorych, którzy mogą odnieść korzyści z tych form terapii, jest rosnąca populacja pacjentów niekwalifikujących się do klasycznych zabiegów rewaskularyzacji przezskórnej lub kardiochirurgicznej ze względu na rozległość choroby wieńcowej (tzw. pacjenci *no-option*). W niniejszym artykule przedstawiono podstawowe zasady działania systemu NOGA oraz jego nowej wersji – NOGA XP. Omówione zostaną także badania poświęcone zagadnieniu angio- i miogenezy wykorzystujące system NOGA oraz perspektywy zastosowania urządzenia w przyszłości.

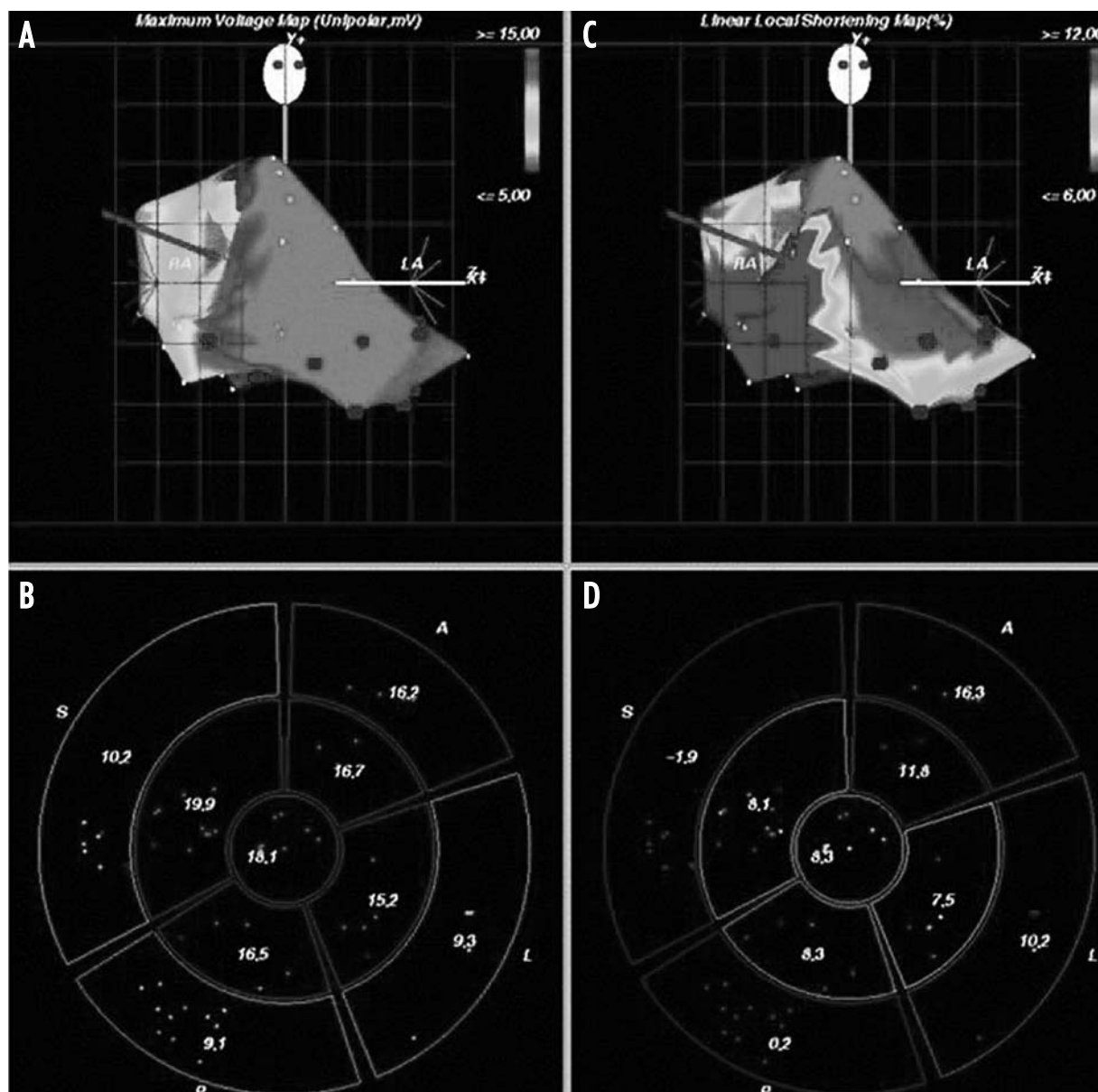
Zasada działania systemu NOGA

System do elektromechanicznego, trójwymiarowego mapowania serca NOGA został stworzony równolegle z elektrofizjologicznym systemem CARTO (Biosense Webster, Diamond Bar, CA), z założeniem wykorzystania go w kardiologii inwazyjnej w celach diagnostycznych i terapeutycznych w obrębie lewej komory (ang. *left ventricle*

– LV) [1]. Zasada działania urządzenia opiera się na wprowadzeniu do LV, drogą nakłucia tętnicy obwodowej, cewnika diagnostycznego lub terapeutycznego. Precyzyjna lokalizacja przestrzenna końcówki cewnika (elektrody) w komorze jest możliwa dzięki wykorzystaniu ultraniskiego pola magnetycznego (10^{-5} – 10^{-6} T) i trzech punktów odniesienia, w stosunku do których odbywają się ruchy elektrody. System umożliwia tworzenie map elektromechanicznych LV, dostarczających informacji o miejscowej wewnątrzsercowej aktywności elektrycznej rejestrowanej w układzie jedno- lub dwubiegunowym (ang. *unipolar voltage* – UV, *bipolar voltage* – BV), miejscowej kurczliwości liniowej mięśnia sercowego (ang. *local linear shortening* – LLS) oraz miejscowym czasie aktywacji elektrycznej (ang. *local activation time* – LAT). Powyższe parametry pozwalają na określenie żywotności danego obszaru mięśnia sercowego oraz jego kurczliwości, a także sekwencji aktywacji poszczególnych segmentów. W trakcie tworzenia mapy poszczególne wartości (UV, LLS, LAT) kodowane są za pomocą skali kolorów i nakładane na trójwymiarową rekonstrukcję LV (ryc. 1.).

Dzięki dużej dokładności systemu możliwe jest zbieranie danych z punktów oddalonych od siebie o 1 mm w czasie rzeczywistym i bez wykorzystania skopii rentgenowskiej. Podstawą uzyskania wiarygodnej mapy elektroanatomicznej jest zebranie odpowiedniej liczby punktów przy prawidłowym ustawieniu cewnika diagnostycznego. Pierwsze punkty należy zarejestrować pod kontrolą skopii rentgenowskiej (z koniuszka, drogi nąpływu

Adres do korespondencji/Corresponding author: lek. Łukasz A. Małek, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 22 343 42 67, faks +48 22 613 38 19, e-mail: lmalek@ikard.pl



Ryc. 1. Mapa lewej komory uzyskana za pomocą systemu NOGA. **A, B** – mapa miejscowej aktywności elektrycznej (ang. *unipolar voltage* – UV); **C, D** – mapa miejscowej kurczliwości liniowej (ang. *local linear shortening* – LLS); **A, C** – projekcje prawe przednie skośne (RAO); **B, D** – obraz typu *bullseye*. Wartości dla poszczególnych punktów kodowane kolorem. Przypodstawa część przegrody międzykomorowej ma charakter mięśnia hibernowanego – zachowana UV przy znacznie obniżonej LLS (szczegóły w tekście)

Fig. 1. Map of the left ventricle obtained using the NOGA system. **A, B** – map of local electrical activity (*unipolar voltage* – UV); **C, D** – map of local linear shortening (LLS); **A, C** – right anterior oblique view (RAO); **B, D** – bullseye view. Values of UV and LLS are colour coded. Basal part of the interventricular septum is a hibernated myocardium – maintained UV with markedly reduced LLS (see text for details)

oraz z drogi odpływu LV). Kolejne punkty uzyskuje się już tylko przy użyciu systemu NOGA. Prawidłowa mapa powinna zawierać minimum 3 punkty zebrane z każdego segmentu mięśniówki LV. Weryfikację prawidłowego położenia elektrody zapewnia jednoczesna analiza następujących parametrów: stabilności lokalizacji elektrody (ang. *location stability* – Loc), stabilności lokalnego czasu akty-

wacji (LAT), który powinien być jednakowy w kolejnych cyklach pracy serca, oraz stabilności długości cyklu pracy serca (ang. *cycle length stability* – CL), który umożliwia określenie, czy poprzez złe przyłożenie elektrody nie powodujemy zmian w rytmie przewodzącym (ryc. 2.) [2].

Dodatkowym parametrem jest stabilność pętli (ang. *loop stability* – LS), którą elektroda zatacza w czasie trwania

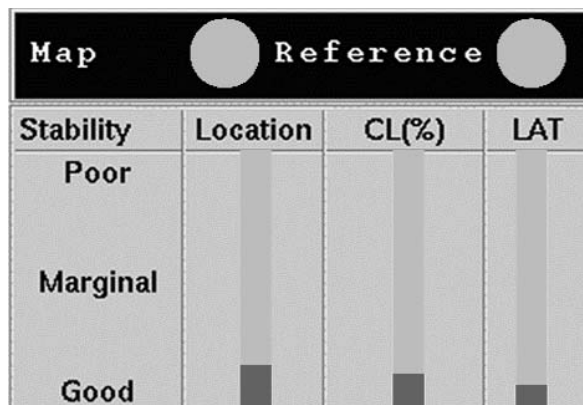
jednego cyklu pracy serca. Stabilność ta pozwala na ocenę stabilizacji elektrody względem wsierdza i jest ważnym elementem przy wstrzyknięciach endomiokardialnych. W warunkach optymalnych końcówka cewnika, poruszając się w przestrzeni wraz z kurczącym się mięśniem, powinna tworzyć w czasie trwania jednego cyklu pracy serca pełną, zamkniętą pętlę. Jeśli droga elektrody nie jest zamknięta i przybiera kształt krzywej, oznacza to, że końcówka cewnika zmienia swoje położenie w czasie cyklu pracy serca. Po zakończeniu akwizycji punktów należy uruchomić proces automatycznej filtracji mapy. W procesie tym, przy wykorzystaniu analizy parametrów stabilności, zostają automatycznie usunięte niewłaściwie zebrane punkty, takie jak punkty wewnętrzne (mogące odpowiadać mięśniom brodawkowatym, a nie mięśniówce ściany komory), oraz takie, które znacznie zmieniają kształt mapy (np. zebrane na dodatkowym pobudzeniu komorowym zamiast na rytmie zatokowym).

Zastosowanie systemu NOGA

Zastosowanie diagnostyczne

Zastosowanie systemu NOGA opiera się na możliwości precyzyjnego określenia żywotności mięśniówki LV oraz identyfikacji tak zwanych obszarów hibernowanego mięśnia sercowego. Mięsień hibernowany jest formą przedłużonej w czasie dysfunkcji LV serca wywołanej przewlekłym niedokrwieniem. Funkcja takiego obszaru może powrócić do normy w wyniku przywrócenia ukrwienia [3]. Mięsień hibernowany charakteryzuje się w mapowaniu elektromechanicznym zachowaną miejscową aktywnością elektryczną przy obniżonej miejscowej kurczliwości liniowej. Dane na temat lokalizacji obszarów mięśnia hibernowanego można także uzyskać, wykonując nieinwazyjne badania obrazowe, takie jak komputerowa emisyjna tomografia pojedynczego fotonu (ang. *single proton emission computerized tomography* – SPECT) czy pozytronowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography* – PET). Zaletą systemu NOGA jest jednak możliwość jednoczesnego wykonania koronarografii oraz oceny występowania obszarów hibernowanego mięśnia sercowego i przeprowadzenie leczenia inwazyjnego. Istotnymi przeciwwskazaniami do stosowania systemu NOGA są: obecność skrzepliny w sercu, masywne zwapnienia zastawki aortalnej oraz tętniak LV. Wiele publikacji poświęcono porównaniu informacji uzyskiwanych ze wspomnianych badań obrazowych z danymi uzyskanymi za pomocą systemu NOGA. Zostały one podsumowane w tab. 1.

W badaniach tych funkcję mięśnia sercowego klasyfikowano jako prawidłową lub upośledzoną, którą dalej dzielono na segmenty mięśniówki żywej oraz martwej. Należy podkreślić, że termin „żywy” nie powinien być stosowany wymiennie z określeniem „hibernowany”. Mięsień hibernowany to obszar żywy, którego



Ryc. 2. Weryfikacja stabilności końcówki cewnika. Zielone zabarwienie paska wskazuje na prawidłowe wartości poszczególnych parametrów

Location – stabilność lokalizacji elektrody (ang. *location stability*), CL – stabilność długości cyklu pracy serca (ang. *cycle length stability*), LAT – stabilność miejscowego czasu aktywacji elektrycznej (ang. *local activation time*)

Fig. 2. Electrode tip stability verification. Green colour of the bar signifies correct values of measured parameters

Location – location stability, CL – cycle length stability, LAT – local activation time stability (see text for details)

funkcja ulega poprawie po przywróceniu prawidłowego ukrwienia danego obszaru.

Pierwsze z przeprowadzonych badań dotyczyły porównania danych z mapowania wewnątrzsercowego z analizą perfuzji w badaniu SPECT. W tym wypadku za żywotny mięsień uznawano segmenty charakteryzujące się odwracalnym ubytkiem perfuzji w badaniu SPECT. Z wyjątkiem pojedynczych doniesień okazało się, że obszary mięśnia sercowego o prawidłowej funkcji nie różnią się istotnie od obszarów żywotnych pod względem uzyskanej w badaniu NOGA miejscowej aktywności elektrycznej (UV) [4–6]. Udało się natomiast dosyć jednoznacznie ustalić punkt odcięcia UV dla obszarów martwych, czyli obszarów o trwałym ubytku perfuzji w badaniu SPECT, który zawierał się w przedziale 5–6 mV. Kolejne badania opierały się już na łącznym porównaniu danych z badań SPECT i PET z analizą za pomocą systemu NOGA [7–12]. Takie podejście umożliwiło pełniejszą analizę funkcji segmentów mięśnia sercowego. Wśród obszarów o trwałym ubytku perfuzji w badaniu SPECT udało się bowiem wyodrębnić segmenty o prawidłowym wychwycie znakowanej glukozy. Za obszary martwe zaczęto uznawać segmenty o trwałym ubytku perfuzji i upośledzonym wychwycie znakowanej glukozy. To hybrydowe podejście do sposobu określania żywotnego mięśnia sercowego zostało potwierdzone mapowaniem wewnątrzsercowym i umożliwiło jednoznaczne odróżnienie segmentów o prawidłowej funkcji od segmentów żywotnych i martwych za pomocą pomiarów UV systemem NOGA. Punkt odcięcia dla rozpoznawania żywotnego mięśnia sercowego mieścił się, w zależności od badania, w przedziale 6,9–7,4 mV.

Tabela 1. Porównanie systemu NOGA z nieinwazyjnymi badaniami obrazowymi**Table 1.** Comparison of the NOGA system with noninvasive image studies

Badanie	Porównywana metoda	Badana grupa	Kryteria oceny właściwości mięśnia za pomocą systemu NOGA		
			prawidłowy	żywy* [*]	martwy** ^{**}
Kornowski i wsp. [4]	SPECT	18 pacjentów z CAD (CCS III/IV) no-option LVEF $\geq 40\%$	UV – $14,0 \pm 2,0$ mV LLS – $12,5 \pm 2,8\%$	UV – $12,0 \pm 2,8$ mV LLS – $10,3 \pm 3,7\%$	UV – $7,5 \pm 3,4$ mV LLS – $3,4 \pm 3,4\%$
Gyöngyösi i wsp. [5]	SPECT	32 pacjentów z CAD po przebytych MI LVEF $> 30\%$	UV – 12,0 mV (81% czułość i swoistość)		UV – 6,4 mV (81% czułość i swoistość)
Fuchs i wsp. [6]	SPECT	61 pacjentów z CAD (CCS II/IV) no-option LVEF $\geq 30\%$	UV – 12,3 mV (90% czułość i swoistość)	UV $\geq 7,4$ mV (czułość – 74%, swoistość – 68%) LLS $\geq 5,0\%$ (czułość – 65%, swoistość – 67%)	UV – 5,4 mV (90% czułość i swoistość)
Bøtker i wsp. [7]	3D ECHO i PET	31 pacjentów z CAD i okluzją tętnicy LVEF $< 45\%$		UV $> 6,5$ mV (69% czułość i swoistość)	$< 68\%$ UV segmentów prawidłowych (74% czułość i swoistość)
Keck i wsp. [8]	SPECT, PET i 3D ECHO	51 pacjentów z CAD po przebytych MI	UV – $11,2 \pm 5,0$ mV LLS – $8,2 \pm 5,0\%$	UV – $7,25 \pm 2,7$ mV	UV – $5,0 \pm 3,1$ mV
Koch i wsp. [9]	SPECT i PET	46 pacjentów z CAD po przebytych MI	UV – $11,0 \pm 3,6$ mV	UV $> 7,5$ mV (77% czułość i 75% swoistość)	UV – $6,5 \pm 2,6$ mV
Graf i wsp. [10]	SPECT i PET	21 pacjentów z CAD LVEF $\geq 30\%$	UV – $10,8 \pm 4,6$ mV	UV – $9,3 \pm 3,4$ mV	UV – $6,9 \pm 3,1$ mV
Wiggers i wsp. [11]	SPECT i PET	20 pacjentów z LVEF $29 \pm 6\%$		UV $> 8,4$ mV (83% swoistość)	
Perin i wsp. [12]	DE-MRI	15 pacjentów z CAD	UV – $11,6 \pm 4,5$ mV	UV $> 6,9$ mV (93% czułość i 88% swoistość)	

3D ECHO – echokardiografia trójwymiarowa, CAD – choroba wieńcowa, CCS – klasa czynnościowa wg Kanadyjskiego Towarzystwa Sercowo-Naczyniowego, DE-MRI – magnetyczny rezonans jądrowy późnego wzmocnienia, LLS – miejscowa kurczliwość liniowa, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MI – zawał serca, PET – pozytronowa tomografia emisyjna, SPECT – komputerowa emisyjna tomografia pojedynczego fotonu, UV – miejscowa aktywność elektryczna

* za żywy mięsień uznaje się segmenty o odwracalnym ubytku perfuzji, jeśli stosowano jedynie badanie SPECT, lub zachowanym metabolizmie glukozy przy trwałym ubytku perfuzji, gdy stosowano jednocześnie SPECT i PET

** za martwy mięsień uznaje się segmenty o trwałym ubytku perfuzji, jeśli stosowano jedynie badanie SPECT, lub trwałym ubytku perfuzji oraz upośledzeniem wychwytu glukozy, gdy stosowano jednocześnie badania SPECT i PET

3D ECHO – three-dimensional echocardiography, CAD – coronary artery disease, CCS – Canadian Cardiovascular Society, DE-MRI – delayed enhancement magnetic resonance imaging, LLS – local linear shortening, LVEF – left ventricular ejection fraction, MI – myocardial infarction, PET – positron emission tomography, SPECT – single photon emission computerized tomography, UV – local electrical activity (unipolar voltage)

* viable segments are characterized by reversible perfusion defects in SPECT or maintained glucose absorption and irreversible perfusion defect when PET and SPECT were used together

** necrotic segments are characterized by irreversible perfusion defects in SPECT or reduced glucose absorption and irreversible perfusion defect when PET and SPECT were used together

Duża grupa badań wykorzystujących system NOGA dotyczyła również monitorowania skuteczności rewaskularyzacji. Zagadnienie poprawy funkcjonalnej LV po rewaskularyzacji było jednym z założeń pracy Kocha i wsp. [9]. Autorzy pracy wykazali, że poprawa miejscowej kurczliwości mięśnia LV po rewaskularyzacji dotyczy jedynie segmentów o wyjściowej aktywności elektrycznej wynoszącej $> 7,5$ mV. W innym badaniu Gyöngyösi i wsp. oceniali funkcję LV za pomocą SPECT i systemu NOGA przed oraz po średnio 7 miesiącach od rewaskularyzacji w grupie 28 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Poprawę miejscowej kurczliwości ściany LV stwierdzono

u 9 pacjentów z tej grupy [13]. Na podstawie analizy danych z wyjściowego mapowania elektroanatomicznego określono, że punkt odcięcia dla UV segmentów, których kurczliwość uległa istotnej poprawie, wynosił 9,0 mV. Wartość ta wydaje się potwierdzać spostrzeżenia wynikające z kolejnej pracy Kocha i wsp., w której autorzy zauważyli, że istotna poprawa funkcjonalna po rewaskularyzacji dotyczy jedynie obszarów mięśnia, w których zachowanej aktywności elektrycznej towarzyszą zaburzenia kurczliwości (UV $> 9,0$ mV przy LLS $< 6\%$) w przeciwieństwie do obszarów, w których obie wartości były obniżone (UV $< 9,0$ mV i LLS $< 6\%$) [14]. Potwierdza to teorię

mięśnia hibernowanego. Z kolei w badaniu Wiggersa i wsp. okazało się, że największą zdolność w prognozowaniu skuteczności rewaskularyzacji mają dane uzyskane z badań SPECT i PET jednocześnie, a nie system NOGA, co może mieć dodatkowe znaczenie przy nieinwazyjnym charakterze tych badań [11]. Z pewnością kwestia przydatności systemu NOGA jako narzędzia diagnostycznego będzie przedmiotem dalszych badań i analiz, także pod kątem kosztów i efektywności.

Zastosowanie terapeutyczne

Precyzyjne określenie obszarów mięśnia żywnotego nie tylko ułatwia podjęcie decyzji o klasycznej rewaskularyzacji tętnic zaopatrujących ten obszar, ale pomaga także zlokalizować rejon, który może być celem terapii genowej ukierunkowanej na angiogenezę lub miogenezę. Służy do tego cewnik do iniekcji transendokardialnych – MYOSTAR®. Igła do iniekcji, w którą cewnik jest wyposażony, ma długość do 6 mm i pozwala na podanie 0,1–1,0 ml materiału. W badaniach eksperymentalnych potwierdzono, że ta droga podawania komórek w porównaniu z podaniem dowieńcowym wiąże się z bardziej wydajnym dostarczeniem materiału do mięśnia sercowego [15]. Poza opisanymi wcześniej parametrami oceniającymi stabilność elektrody istnieje wiele innych czynników, które pozwalają na bezpieczne stosowanie tej metody terapeutycznej. Należy do nich wykorzystanie informacji płynących z mapy aktywacyjnej w celu uniknięcia podania materiału do obszaru o najwcześniejszej aktywacji elektrycznej, czyli do lewej odnogi pęczka Hisa. Innym ważnym elementem jest dobra widoczność końców-

ki cewnika, która w momencie podania powinna być ustawiona prostopadle do ściany komory. Pozwala to na precyzyjne iniekcje, co jest szczególnie ważne przy stosowaniu wektorów wirusowych. Kolejnymi czynnikami są także możliwość eliminacji nieadekwatnych punktów mapy oraz unikanie zbyt mocnego nacisku końcówki cewnika na mięsień. Jest to weryfikowane stopniem uniesienia odcinka ST w zapisie jednobiegunowym z końcówki elektrody umieszczonej na końcu cewnika. Penetracji igły do mięśnia serca powinno towarzyszyć powstanie dodatkowego pobudzenia komorowego. Niezwykle ważne wydaje się także unikanie iniekcji w segmencie koniuszkowym, gdzie grubość ściany jest najmniejsza. Na podstawie opublikowanych dotychczas badań wydaje się, że najkorzystniejsze jest wykonywanie większej liczby iniekcji o niewielkiej objętości. Nie określono jednak odległości, w jakiej powinny być wykonywane poszczególne wstrzyknięcia.

Technika iniekcji transendokardialnych została wykorzystana w wielu badaniach klinicznych dotyczących angiogenezy oraz miogenezy (tab. 2 i 3.).

W pracach nad stymulacją angiogenezy stosowano domięśniowe iniekcje plazmidu kodującego naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) do segmentów mięśnia hibernowanego [16–18]. Badania dotyczyły pacjentów z ciężką przewlekłą chorobą niedokrwienną serca oporną na leczenie zachowawcze i niekwalifikujących się do zabiegów rewaskularyzacyjnych metodami tradycyjnymi (tzw. *no-option*), z umiarkowanego stopnia niewydolnością serca. Pierwsze badania kliniczne wykonywane były na niewielkich grupach pacjentów i miały

Tabela 2. Badania kliniczne dotyczące angiogenezy z wykorzystaniem systemu NOGA

Table 2. Randomized clinical trials on angiogenesis with the implementation of the NOGA system

Badanie	Czynnik wzrostu	Badana grupa	Czas obserwacji	Wyniki	
				działania niepożądane	skuteczność
Vale i wsp. [16]	nagi phVEGF-2	6 pacjentów z CAD (CCS III/IV) <i>no-option</i> LVEF >20%	12 miesięcy	brak arytmii komorowych, cech zawału oraz perforacji	zmniejszenie objawów i stosowania NTG; poprawa LLS i SPECT po 3 miesiącach
Losordo i wsp. [17]	nagi phVEGF-2	19 pacjentów z CAD (CCS III/IV) <i>no-option</i> LVEF >20%	3 miesiące	brak arytmii komorowych, cech zawału oraz perforacji	zmniejszenie objawów
Kastrup i wsp. [18]	nagi phVEGF-A ₁₆₅	80 pacjentów z CAD (CCS III/IV) <i>no-option</i> LVEF >40%	6 miesięcy	5 powikłań związanych z zabiegiem (1 tamponada serca, 1 przejściowe zaniewidzenie, 1 sepsa, 1 blok AV III stopnia, 1 STEMI)	poprawa LLS oraz w wentrykulografii; brak poprawy globalnej czynności skurczowej, objawów, perfuzji

AV – przedsionkowo-komorowy, CAD – choroba wieńcowa, CCS – klasa czynnościowa wg Kanadyjskiego Towarzystwa Sercowo-Naczyniowego, LLS – miejscowa kurczliwość liniowa, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, NTG – nitrogliceryna, phVEGF – plazmid kodujący naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, SPECT – komputerowa emisyjna tomografia pojedynczego fotonu, STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST

AV – atrioventricular, CAD – coronary artery disease, CCS – Canadian Cardiovascular Society, LLS – local linear shortening, LVEF – left ventricular ejection fraction, NTG – nitroglycerin, phVEGF – plasmid encoding vascular endothelial growth factor, SPECT – single photon emission computerized tomography, STEMI – ST-elevation myocardial infarction

Tabela 3. Badania kliniczne dotyczące miogenezy z wykorzystaniem systemu NOGA**Table 3.** Randomized clinical trials on myogenesis with the implementation of the NOGA system

Badanie	Rodzaj komórek	Badana grupa	Czas obserwacji	Wyniki	
				działania niepożądane	skuteczność
Tse i wsp. [20]	ABMMNSc	8 pacjentów z CAD <i>no-option</i> LVEF >30%	3 miesiące	brak arytmii po zabiegu i w 24-godzinny EKG ambulatoryjnym po 3 miesiącach	zmniejszenie objawów dławicowych poprawa kurczliwości i perfuzji w MRI LVEF bez zmian
Fuchs i wsp. [21]	ABMDc	10 pacjentów z CAD <i>no-option</i>	3 miesiące	brak arytmii, infekcji oraz cech zapalenia mięśnia czy zwiększonego bliznowacenia	zmniejszenie objawów poprawa perfuzji w SPECT
Perin i wsp. [22]	ABMMNCs	21 pacjentów ze schyłkową kardiomiopatią niedokrwinną LVEF <40%	12 miesięcy	brak	poprawa perfuzji w SPECT poprawa LVEF zmniejszenie LVESV poprawa LLS
Smith i wsp. [23]	ASM	5 pacjentów z HF po zawale ściany przedniej serca LVEF 20–45%	6 miesięcy	1 implantacja ICD z powodu nsVT	poprawa LVEF poprawa kurczliwości w MRI
Silva i wsp. [24]	ABMMNCs	5 pacjentów z zaawansowaną CAD <i>no-option</i> (kandydaci do OHT) LVEF <40%	6 miesięcy	brak zgonów, groźnych arytmii, innych dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych	poprawa $V_{O_2,max}$ oraz wydolności w METS

ABMMNCs – autologiczne komórki jednojądrzaste pochodzące ze szpiku kostnego, ABMDc – autologiczne komórki pochodzenia szpikowego, ASM – autologiczne mioblasty szkieletowe, CAD – choroba wieńcowa, EKG – elektrokardiogram, HF – niewydolność serca, ICD – kardiowerter-defibrylator, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, LVESV – objętość końcowoskurczowa lewej komory, OHT – ortotopowy przeszczep serca, METS – jednostka metaboliczna, MRI – rezonans magnetyczny, nsVT – nieutrwalony częstoskurcz komorowy, SPECT – komputerowa emisyjna tomografia pojedynczego fotonu, $V_{O_2,max}$ – maksymalny wychwyt tlenu
 ABMMNCs – autologous bone marrow derived mononuclear cells, ABMDc – autologous bone marrow derived cells (non mononuclear), ASM – autologous skeletal myoblasts, CAD – coronary artery disease, ECG – electrocardiogram, HF – heart failure, ICD – implantable cardioverter-defibrillator, LVEF – left ventricle ejection fraction, LVESV – left ventricle end systolic volume, OHT – orthotopic heart transplant, METS – metabolic unit, MRI – magnetic resonance imaging, nsVT – non-sustained ventricular tachycardia, SPECT – single photon emission computerized tomography, $V_{O_2,max}$ – maximal oxygen intake

na celu głównie ocenę bezpieczeństwa terapii (faza 1/2). W pracach tych udowodniono, że podanie plazmidu do mięśnia LV metodą przeszskórną nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń hemodynamicznych, złośliwych arytmii komorowych, widocznego w zapisie EKG zawału serca lub z perforacją ściany komory w okresie okołozabiegowym i w obserwacji odległej. Mimo że badania te nie były ukierunkowane na ocenę skuteczności leczenia, wykazano, że terapia genowa prowadzi w obserwacji kilkumiesięcznej do istotnej redukcji objawów dławicowych mierzonych za pomocą klasy czynnościowej według Kanadyjskiego Towarzystwa Sercowo-Naczyniowego (CCS), częstości występowania epizodów dławicowych lub konieczności podjęzykowego przyjmowania azotanów. W jednym z tych badań obserwowano także istotne zmniejszenie się powierzchni obszarów niedokrwionych na mapie elektroanatomicznej wykonanej systemem NOGA oraz poprawę perfuzji mięśniowej w badaniu SPECT [16]. Największe z badań poświęconych temu zagadnieniu – *Euroinject One* – objęło 80 pacjentów

z wielu krajów Europy, między innymi z Polski, których randomizowano do grupy otrzymującej plazmid lub placebo [18]. Powikłania związane z zabiegiem wystąpiły u 5 pacjentów, nie odnotowano natomiast zgonów (tab. 2.). W dalszym okresie obserwacji również nie stwierdzono powikłań, które można by wiązać z podaniem genu. Po 3 miesiącach obserwacji nie odnotowano w grupie badanej, w stosunku do grupy kontrolnej, poprawy funkcjonalnej, zwiększenia perfuzji ani kurczliwości obszarów objętych iniekcjami w badaniach nieinwazyjnych. Wzrosła natomiast miejscowa kurczliwość liniowa (LLS) oceniana za pomocą sytemu NOGA, a zmniejszyły się regionalne zaburzenia funkcji LV oceniane w wentrykulografii. Kolejne badania dotyczące domięśniowego podawania plazmidu z wbudowanym genem VEGF są w toku [19].

Podsumowując, wydaje się, że system NOGA jest bezpiecznym sposobem dostarczania materiału genetycznego do mięśnia LV oraz monitorowania efektów terapii. Potrzeba jednak większych badań klinicznych w celu oceny skuteczności terapii genowej.

Druga grupa zagadnień dotyczących terapeutycznego wykorzystania systemu NOGA to iniekcje domięśniowe komórek macierzystych w celu stymulacji miogenezy. Różnicowanie komórek macierzystych oraz ich przeżywalność zależą od środowiska, do którego zostaną podane, dlatego niezwykle ważna jest wiedza na temat żywotności tkanki (tkanka żywna lub blizna). System NOGA dostarcza takich informacji. Opublikowane dotychczas prace dotyczyły, podobnie jak w wypadku angiogenezy, leczenia pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową typu *no-option* [20–24]. U większości z nich do iniekcji stosowano autologiczne komórki jednojądrzaste pochodzenia szpikowego (ABMMNCs), czyli mieszaną niewielkich ilości różnego rodzaju komórek – od limfocytów B i T, po komórki progenitorowe hematopoezy [20, 22, 24]. Umożliwiło to interakcje między komórkami oraz ich mikrośrodowiskiem, co mogło poprawić skuteczność iniekcji. Do wstrzyknięć wykorzystywano także autologiczne mioblasty szkieletowe (ASM) [23]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że w wypadku ABMMNCs największą wydajność uzyskiwano przy iniekcjach do mięśnia żywnego, a w wypadku ASM przy podaniu do blizny [23].

Opublikowane prace dotyczące komórek macierzystych implantowanych z użyciem systemu NOGA dotyczyły głównie oceny bezpieczeństwa terapii i były prowadzone na małych grupach pacjentów. O ile prace z wykorzystaniem ABMMNCs okazały się bezpieczne w obserwacji okołozabiegowej i odległej i nie prowadziły do zwiększonej częstości występowania złośliwych arytmii, infekcji, zapalenia mięśnia sercowego czy cech zwiększonego bliznowacenia, to znacznie więcej zastrzeżeń wiązało się z podawaniem ASM. Zarówno w badaniu z wykorzystaniem systemu NOGA, jak i w innych publikacjach dotyczących bezpośredniej iniekcji ASM do mięśnia sercowego obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia nagłych zgonów sercowych lub częstoskurczów komorowych wymagających implantacji kardiowertera-defibrilatora (ang. *implanted cardioverter defibrillator* – ICD) [23]. Obecnie do badań z użyciem ASM włączani są jedynie chorzy z ICD, a protokół badań zapewnia bardzo dokładne monitorowanie pod kątem arytmii [25].

Oprócz oceny bezpieczeństwa terapii we wszystkich omawianych badaniach oceniano także skuteczność iniekcji komórek. W każdym przypadku opisywano poprawę czynnościową ocenianą za pomocą klasy dławicy piersiowej według CCS, badań obrazowych (rezonansu magnetycznego, echokardiografii), izotopowych (SPECT) lub wysiłkowych. Co ważne, skuteczne okazało się także monitorowanie terapii za pomocą systemu NOGA mierzone stopniem poprawy LLS [22]. W największej pracy z tej grupy wykazano, że do redukcji objawów, poprawy funkcjonalnej i perfuzji mięśnia sercowego dochodzi w trakcie 2. miesiąca od iniekcji [22]. Ciekawych spo-

strzeżeń dostarczyła autopsja jednego z pacjentów badania, który zmarł z powodu incydentu neurologicznego [26]. Analizy histologiczne i immunohistochemiczne preparatów miokardium nie wykazały nieprawidłowego przyrostu tkanki lub naczyń oraz wzmożonej reakcji zapalnej. Obszary poddane iniekcji cechowała natomiast większa gęstość kapilar oraz selektywna proliferacja alfa-aktynododatnich pericytów mięśni gładkich oraz komórek ściennych wykazujących ekspresję białek specyficznych dla kardiomiocytów. Komórki te mogły odpowiadać za wzmożoną angiogenezę w obszarach poddanych terapii.

Nowa wersja systemu – NOGA XP

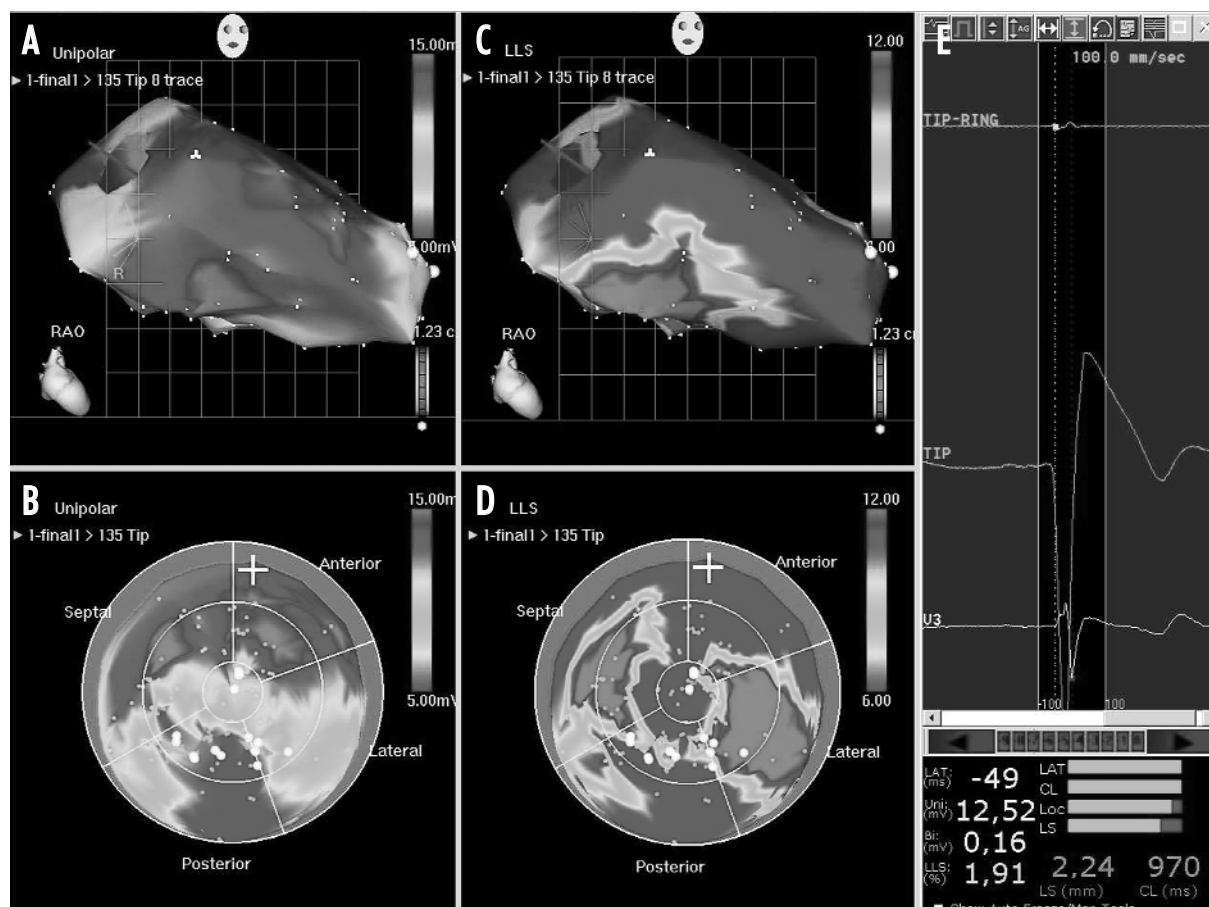
Nowa wersja systemu do mapowania elektromechanicznego – NOGA XP – powstała na bazie wprowadzonego wcześniej systemu CARTO XP. W przeciwieństwie do poprzedniej wersji, działającej pod kontrolą komputerowego systemu operacyjnego Unix, obecna współpracuje z systemem Windows. Do podstawowych zalet nowego systemu należy szybsza akwizycja danych, łatwiejsza i bardziej poręczna obsługa (ang. *user friendly*), bardziej precyzyjne określenie obszaru zainteresowania oraz pełniejsze wykorzystanie zbieranych danych. Jednocześnie można oglądać mapę w dwóch projekcjach ustawionych w stosunku do siebie pod kątem 90°. Przykładowa mapa stworzona przy wykorzystaniu nowego systemu NOGA XP została przedstawiona na ryc. 3.

Kolejną zaletą nowego systemu jest możliwość przedstawiania map w postaci kolorowych obrazów typu *bullseye*, co powinno ułatwić ich porównywanie z wynikami innych badań (np. SPECT). Z nowym systemem współpracuje także wielopunktowy cewnik diagnostyczny – QWIKSTAR®, który umożliwia akwizycję danych z kilku punktów w tym samym czasie, co pozwala wielokrotnie skrócić czas mapowania.

Podsumowanie i perspektywy wykorzystania systemu NOGA

System NOGA jest obecnie wykorzystywany głównie w badaniach klinicznych do wykonywania iniekcji transendomiokardialnych oraz w celu monitorowania czynności LV po zabiegach rewaskularyzacji. Przedstawione w artykule prace udowodniły i potwierdziły skuteczność diagnostyczną metody oraz bezpieczeństwo i wydajność iniekcji domięśniowych. Być może wyniki kolejnych badań prowadzone na większych grupach chorych umożliwią ustalenie wskazań do szerszego zastosowania systemu NOGA. Niestety, niebagatelnym czynnikiem limitującym szerokie zastosowanie cewników do mapowania i terapii wewnątrzsercowej pozostaje ich wysoka cena.

Z drugiej strony wydaje się, że przyszłość angiogenezy będzie zależała w dużej mierze od postępu badań podstawowych poświęconych znalezieniu odpowiedniego czynnika stymulującego ten proces (FGF, VEGF, HGF), wektora przenoszącego ten czynnik oraz miejsca



Ryc. 3. Mapa lewej komory uzyskana za pomocą systemu NOGA XP. **A, B** – mapa miejscowej aktywności elektrycznej (ang. *unipolar voltage – UV*); **C, D** – mapa miejscowej kurczliwości liniowej (ang. *local linear shortening – LLS*); **A, C** – projekcję prawe przednie skośne (RAO); **B, D** – obraz typu *bullseye*. Wartości dla poszczególnych punktów kodowane kolorem. U dołu ryc. **E** parametry stabilności końcówki cewnika
 Loc – stabilność lokalizacji elektrody (ang. *location stability*), CL – stabilność długości cyklu pracy serca (ang. *cycle length stability*), LAT – stabilność miejscowego czasu aktywacji elektrycznej (ang. *local activation time*), LS – stabilność pętli (ang. *loop stability*)

Obraz zamieszczony za zgodą *Department of Cell Biology, Asklepios Klinik St. George* w Hamburgu, Niemcy

Fig. 3. Map of left ventricle obtained with the NOGA XP system. **A, B** – map of local electrical activity (*unipolar voltage – UV*); **C, D** – map of local linear shortening (*LLS*); **A, C** – right anterior oblique view (RAO); **B, D** – bullseye view. Values of UV and LLS are color coded. Low part of **E** – electrode stability criteria

Loc – location stability, CL – cycle length stability, LAT – local activation time stability, LS – loop stability

Image with the permission of the Dept. of Cell Biology, Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg, Germany

podania konstruktów genowych. Podobna jest sytuacja badań dotyczących miogenyzy, gdzie głównym problemem jest dobranie odpowiedniego rodzaju komórek.

Do tej pory badano dosyć homogeną grupę pacjentów typu *no-option*. Można sobie jednak wyobrazić zastosowanie systemu NOGA w celu terapii genowej oraz iniekcji komórkowych w innych sytuacjach klinicznych, np. u pacjentów po niedawno przeżytym zawałe serca czy chorych po nieskutecznej rewaskularyzacji.

W przyszłości możliwości diagnostyczne systemu mogłyby poprawić zestawianie map uzyskanych za jego pomocą z danymi z innych badań obrazowych. Przykładem takiego połączenia jest technologia MERGE wykorzystywana w elektrofizjologii i umożliwiająca integrację obra-

zu lewego przedsionka stworzonego za pomocą kontrastowej tomografii komputerowej z jego mapą elektroanatomiczną. Pozwoliłoby to na lepsze określenie wzajemnych relacji przestrzennych między obszarami mięśnia hibernowanego i przebiegiem tętnic wieńcowych.

Piśmiennictwo

1. Ben-Haim SA, Osadchy D, Schuster I i wsp. Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology. *Nat Med* 1996; 2: 1393-1395.
2. Lessick J, Kornowski R, Fuchs S i wsp. Assessment of NOGA catheter stability during the entire cardiac cycle by means of a special needle-tipped catheter. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 400-406.
3. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 1998; 339: 173-181.

4. Kornowski R, Hong MK, Leon MB. Comparison between left ventricular electromechanical mapping and radionuclide perfusion imaging for detection of myocardial viability. *Circulation* 1998; 98: 1837-1841.
5. Gyöngyösi M, Sochor H, Khorsand A i wsp. Online myocardial viability assessment in the catheterization laboratory via NOGA electroanatomic mapping: Quantitative comparison with thallium-201 uptake. *Circulation* 2001; 104: 1005-1011.
6. Fuchs S, Hendel RC, Baim DS i wsp. Comparison of endocardial electromechanical mapping with radionuclide perfusion imaging to assess myocardial viability and severity of myocardial ischemia in angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001; 87: 874-880.
7. Botker HE, Lassen JF, Hermansen F i wsp. Electromechanical mapping for detection of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 1631-1637.
8. Keck A, Herting K, Schwartz Y i wsp. Electromechanical mapping for determination of myocardial contractility and viability. A comparison with echocardiography, myocardial single-photon emission computed tomography, and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1075-1078.
9. Koch KC, vom Dahl J, Wenderdel M i wsp. Myocardial viability assessment by endocardial electroanatomic mapping: comparison with metabolic imaging and functional recovery after coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 91-98.
10. Graf S, Gyöngyösi M, Khorsand A i wsp. Electromechanical properties of perfusion/metabolism mismatch: comparison of nonfluoroscopic electroanatomic mapping with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004; 45: 1611-1618.
11. Wiggers H, Botker HE, Søgaard P i wsp. Electromechanical mapping versus positron emission tomography and single photon emission computed tomography for the detection of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 843-888.
12. Perin EC, Silva GV, Sarmento-Leite R i wsp. Assessing myocardial viability and infarct transmural thickness with left ventricular electromechanical mapping in patients with stable coronary artery disease: validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 957-961.
13. Gyöngyösi M, Khorsand A, Sochor H i wsp. Characterization of hibernating myocardium with NOGA electroanatomic endocardial mapping. *Am J Cardiol* 2005; 95: 722-728.
14. Koch KC, Wenderdel M, Stellbrink C i wsp. Electromechanical assessment of left ventricular function following successful percutaneous coronary revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 466-472.
15. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ i wsp. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. *Circulation* 2005; 112 (Suppl 9): 1150-1156.
16. Vale PR, Losordo DW, Milliken CE i wsp. Randomized, single-blind, placebo-controlled pilot study of catheter-based myocardial gene transfer for therapeutic angiogenesis using left ventricular electromechanical mapping in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2138-2143.
17. Losordo DW, Vale PR, Hendel RC i wsp. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2002; 105: 2012-2018.
18. Kastrup J, Jørgensen E, Rück A i wsp. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris A randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 982-988.
19. Kukuła K, Dąbrowski M, Chojnowska L i wsp. Podstawy teoretyczne i plan badania VIFCAD – terapii genowej choroby wieńcowej u pacjentów bez możliwości zabiegowej rewaskularyzacji z zastosowaniem podawanego transendokardialnie plazmidu bicistronowego VEGF/FGF. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej* 2006; 2: 116-123.
20. Tse HF, Kwong YL, Chan JK i wsp. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361: 47-49.
21. Fuchs S, Sattler LF, Kornowski R i wsp. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1721-1724.
22. Perin EC, Dohmann HF, Borojčević R i wsp. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110 (11 Suppl 1): 11213-218.
23. Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D i wsp. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2063-2069.
24. Silva GV, Perin EC, Dohmann HF i wsp. Catheter-based transendocardial delivery of autologous bone-marrow-derived mononuclear cells in patients listed for heart transplantation. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 214-219.
25. Perin EC, Silva GV. Stem cell therapy in end-stage ischaemic heart failure: a catheter-based therapeutic strategy targeting myocardial viability. *Eur Heart J* 2006; 8 (Suppl H): H46-H51.
26. Dohmann HF, Perin EC, Takiya CM i wsp. Transendocardial autologous bone marrow mononuclear cell injection in ischemic heart failure: postmortem anatomicopathologic and immunohistochemical findings. *Circulation* 2005; 112: 521-526.