

OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Irena Tomašević Vukmirović
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	31/10
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Značaj multidetekcione kompjuterizovane tomografije u predikciji recidiva atrijalne fibrilacije nakon kateter ablacije
Na engleskom jeziku	The role of multidetector computed tomography in the prediction of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	
Naučna oblast doktorske disertacije	Radiologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore (studijski program Medicina)	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
Javna odbrana ciljeva i očekivanih rezultata, kao i istraživačkog programa doktorske teze kandidatkinje dr Irene Tomašević Vukmirović održana je 24.09.2021. godine u 8 i 15 u amfiteatru na Medicinskom fakultetu u Podgorici, pred Komisijom u sastavu: 1. Dr Aneta Bošković – redovni profesor Medicinskog fakulteta UCG, predsjednik, 2. Dr Snežana Lukić – vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu, mentor - član 3. Dr Đorđije Šaranović – redovni profesor, angažovan u nastavnom procesu na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci, član U tridesetominutnom izlaganju kandidatkinja je obrazložila predloženu temu doktorske disertacije, definisala je ciljeve i hipoteze koje će biti provjerene tokom izrade dokorskog istraživanja. Nakon toga kandidatkinja je komisiju upoznala sa ispitanicima i metodologijom rada, statističkom analizom koja će biti korišćena pri izradi doktorske teze, kao i očekivanim rezultatima i naučnim doprinosom. Nakon izlaganja kandidata članovi Komisije su postavljali pitanja na koja je kandidatkinja uspješno odgovorila i dali komentare i sugestije za uspješan završetak doktorske teze. Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidatkinja dr Irena Tomašević Vukmirović uspješno odbranila podobnost teme doktorske disertacije.	
B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE	
B1. Obrazloženje teme	
Atrijalna fibrilacija je najčešća aritmija koja se javlja u svakodnevnoj praksi sa prevalencom	

2-4% u adultnoj dobi, ima tendenciju kontinuiranog porasta zbog starenja populacije odnosno sofisticiranije defekcije neprepoznatih odnosno asimptomatskih formi^{1,2}. Starost je značajan faktor rizika za nastanak ove aritmije, ali u odmakloj životnoj dobi često su zastupljeni i komorbiditeti u vidu hipertenzije, koronarne bolesti, srčane slabosti, dijabetesa, hronične bubrežne slabosti i obstruktivne sleep apneje koji osim nastanka potenciraju i progresiju atrijske fibrilacije iz paroksizmalne u perzistentnu odnosno permanentnu formu³⁻⁸. Pacijenti sa ovom aritmijom u povišenom su riziku od razvoja šloga, srčane slabosti, demencije i depresije, imaju lošiji kvalitet života, češće hospitalizacije, kao i povišeni mortalitet^{9, 10}. Osnova za razvoj atrijske fibrilacije je atrijska kardiomiopatija, složeni proces koji nastaje usled strukturnog, arhitektonskog, kontraktilnog i elektrofiziološkog remodelovanja sa posledičnom dilatacijom i disfunkcijom pretkomora¹. Jedna od karakteristika remodelovanja je i zadebljanje zida lijeve pretkomore u cjelini ili u pojedinim njenim segmentima¹. Zadebljanje miocita pretkomora može dovesti do njihove apoptoze odnosno fibrinske degeneracije, a time i do nehomogenosti miokardnog sincicijuma sa posledičnom anizotropijom elektrofizioloških karakteristika miokardnog tkiva¹. Nehomogenošću miokardnog sincicijuma stvaraju se uslovi za kružno kretanje električnog nadražaja odnosno pojave ektopičnih fokusa što može voditi ka nastanku odnosno održavanju atrijske fibrilacije¹. Kateter ablacija je metoda kojom se kod selektovanih pacijenata invazivnim pristupom modifikuje aritmogeni substrat čime se značajno može usporiti progresija remodelovanja pretkomore i redukovati epizode javljanja atrijske fibrilacije¹. Pored do sada publikovanih prediktora recidiva atrijske fibrilacije nakon kateter ablacije debljina zida lijeve pretkomore zbog navedenih patofizioloških promjena nameće se kao novi potencijalni prediktor recidiva ova aritmije¹.

B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

1. Registrovati učestalost recidiva atrijske fibrilacije nakon kateter ablacije
2. Ispitati uticaj vremena trajanja atrijske fibrilacije na debljinu zidova lijeve pretkomore procijenjene CT angiografijom
3. Ispitati uticaj tipa atrijske fibrilacije na debljinu zidova lijeve pretkomore procijenjene CT angiografijom
4. Ispitati korelaciju između kliničkih, laboratorijskih odnosno eho parametara lijeve pretkomore i debljine njenih zidova procijenjene CT angiografijom
5. Ispitati prognostički značaj debljine zidova lijeve pretkomore na recidiv atrijske fibrilacije nakon kateter ablacije

Hipoteze istraživanja:

1. Duže vrijeme trajanja atrijske fibrilacije dovodi do zadebljanja zidova lijeve pretkomore
2. Perzistentna forma atrijske fibrilacije praćena je zadebljanjem zidova lijeve pretkomore
3. Zadebljanje zidova lijeve pretkomore nezavisni je prediktor recidiva atrijske fibrilacije nakon kateter ablacije

B3. Metode i plan istraživanja

Ispitivanjem će biti obuhvaćeno 150 pacijenata sa simptomatskom, na konzervativnu terapiju refrakternom atrijalnom fibrilacijom. Svim pacijentima će neposredno prije kateter ablacije i 3 mjeseca nakon nje biti uradjena CT angiografija srca sa postprocesing obradom.

CT akvizicija će se raditi na aparatu -Siemens Sensation 64-Slice po standardnom protokolu upotrebom 64-slajsnih presjeka debljine 1-3mm, arterijskom fazom uz upotrebu 40-80 ml kontrastnog sredstva Ultravist (jopromid 370 mg/ml; Bayer Healthcare, Berlin, Germany) i to 20-30 sec od početka aplikacije kontrasta. Snimci moraju biti pohranjeni u DICOM3 formatu. Rekonstrukcija lijeve i desne prekomore odnosno plućnih vena na osnovu MDCT snimka izvršena je upotrebom posebnog softvera za segmentaciju dobijenih snimaka odnosno preseka (Ensight Verismo Segmentation Tool v.2.0). Ukoliko je pacijentov puls iznosio preko 60/min ordiniran je oralni odnosno intravenski metoprolol tartarat (1-3 amp u dozi od 5mg u vremenskim razmacima od po 5 minuta). Pacijenti su snimani u ležećem položaju, a slike su uradjene dok su pacijenti bili u inspirijumu sa zadržanim dahom.

Nakon toga će se vršiti postprocesing obrada koristeći MPR (multiplanarna rekonstrukcija) i VE (virtuelna endoskopija srčanih šupljina). Kursor za MPR i ocrtavanje linija mjerenja će biti u nivou centra lijeve (desne) prekomore. Presjek za mjerenje će biti u enddiastoli lijeve prekomore.

Ocrtaće se lumen lijeve i desne prekomore, lumen plućnih vena, antrumi lijeve i desne gornje i lijeve i desne donje plućne vene, ostijumi obje lijeve i desne plućne vene. Dobijeni parametri desne prekomore i desnih plućnih vena služiće kao kontrolna grupa. Ovako ocrтана i mapirana lijeva prekomora i lumeni plućnih vena će biti mapa za ablaciju koristeći fuziju sa 3D „EnSite Precision“ elektronatomske maping sistemom.

Mjeriće se debljina zidova miokarda lijeve prekomore u svim ocrtanim regionima prije kateter ablacije, a nakon ablacije duž ablativnih linija (koje će biti iste kao preproceduralni iscrtane linije). Prije i postproceduralno će se izračunavati na osnovu dobijenih CT mjerenja volumen lijeve prekomore.

Mjeriće se:

1. Debljina miokarda u nivou lijeve lateralne kriste u 2 nivoa (gornji i donji).
2. Debljina u nivou lijevog i desnog venskog antruma,
3. Debljine u nivou lijevog i desnog venskog ostijuma,
4. Debljina karine između gornje i donje plućne vene,
5. Volumen lijeve prekomore

Definisanje pomenutih anatomskih tačaka mjerenja će se vršiti na osnovu standardnog metoda iz literature³⁰.

Nakon izvršenih mjerenja dobijeni rezultati prije i poslije kateter ablacije će se porediti standardnim statističkim testovima. Za statističku obradu podataka koristiće se programski paket verzija 21.0 („Statistical Package for Social Sciences SPSS 21.0 Inc. USA“). Numerička obelježja biće prikazana putem srednjih vrijednosti (aritmetička sredina) i mjera varijabiliteta (ospeg vrijednosti, standardna devijacija), a atributivna obelježja korišćenjem frekvencija i procenata.

Komparacija vrijednosti numeričnih obelježja uradiće se primjenom Studentovog t-testa. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obelježja uradiće se primjenom χ^2 testa. Ispitivanje povezanosti dva obelježja dobiće se primjenom Pearsonovog koeficijena korelacije.

U cilju ispitivanja povezanosti dva ili više obelježja odnosno generisanja adekvatnih statističkih modela koristiće se univarijantna i multivarijantna regresiona analiza.

Statistički značajnim smatraće se vrijednosti nivoa značajnosti $p < 0.05$. Rezultati će biti

prikazani tabelarno i grafički.

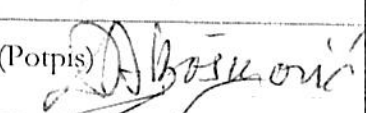
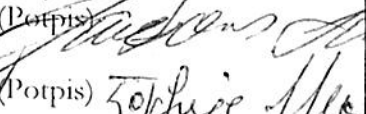
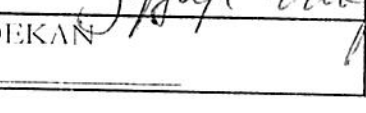
Kateter ablacija: kateter ablacija je uradjena u angio sali Kliničkog Centra Crne Gore uz primljenu potencirane analgesije. Svi antiaritmijski lijekovi isključeni su 5 dana pred planiranu kateter ablaciju. Kateteri su uvedeni punkcijom desne femoralne vene preko koje je dekapolarni kateter uveden u koronarni sinus (CS). Nakon toga su istim venskim pristupom uvedeni dugački uvodnici u desnu pretkomoru odnosno preko kojih je pod kontrolom fluoroskopije odnosno hemodinamskog monitoringa uradjena transeptalna punkcija u predjelu fose ovalis i pozicionirani duodekapolarni „lasso“ i ablacioni kateter u lijevu pretkomoru. Pomjeranjem ova 2 katetera sakupljane su tačke sa endokarda lijeve pretkomore odnosno njenih djelova kao što su sve 4 plućne vene, aurikule i mitralnog zaliska. Od navedenih tačaka konstruisana je 3D mapa lijeve pretkomore koja je inkorporisana u 3D „EnSite Precision“ elektronatonski mapping sistem i fuzionisana sa CT angiografijom srca. Heparin je ordiniran odmah nakon transeptalne punkcije (ordinirano 100i.j./kgTT u bolusu, a potom na svakih 30 minuta uz održavanje ACT (activated clotting time) između 200-250 sekundi). Radiofrekventna energija (RF) je aplikovana preko CF (contact force) katetera jačine 30W, 55C, koji na svom vrhu ima senzor sa ostvarenom silom kontakta 20-30 J (džula) do ukupno postignute energije 400 p. Kod svih pacijenata je uradjena električna izolacija plućnih vena. Ukoliko su pacijenti imali paroksizmalnu formu atrijske fibrilacije nakon perioda observacije od 30 minuta u angio sali bi se prisupilo vadenju katetera i šitova odnosno hemostazi. Ukoliko su pak imali perzistentnu formu onda se nakon RF izolacije plućnih vena pristupilo električnoj kardioverziji. Ukoliko se nakon aplikovanja bifazne energije 200J ne uspostavi sinusni ritam išlo se na RF modifikaciju aritmogenog substrata (povlačenje RF linije duž krova lijeve pretkomore, mitralnog istmusa i posteriornog zida), a nakon toga se ponovo pokušala kardioverzija odnosno uklanjanje katetera i šitova odnosno hemostaza kardioverzija.

B4. Naučni doprinos

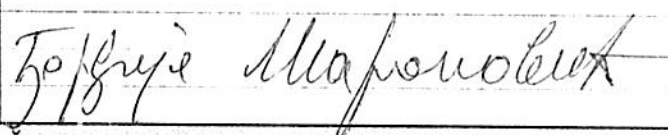
Atrijska fibrilacija nastaje kao posledica električnog, strukturnog i elektrofiziološkog remodelovanja lijeve pretkomore^{1,15}. Očekivani naučni doprinos ovog istraživanja ogleda se u tome što će se ispitati značaj debljine pojedinih zidova lijeve pretkomore kao potencijalnog nezavisnog prediktora recidiva atrijske fibrilacije nakon kateter ablacije³³. Ukoliko se potvrdi povezanost između debljine nekog od zidova lijeve pretkomore i recidiva ove aritmije nakon kateter ablacije, naše istraživanje može biti osnova za buduće studije usmjerene ka boljoj i preciznijoj modifikaciji aritmogenog substrata ovog dijela srca naročito kod pacijenata sa perzistentnom formom atrijske fibrilacije, jer su patofiziološki osnov njenog održavanja prvenstveno nepulmonalni trigeri čija strategija eliminacije još nije standardizovana. Naše istraživanje moglo bi biti i podsticaj za ispitivanje eventualnog uticaja novih generacija ACE inhibitora odnosno sartana, kao i inhibitora angiotenzinskog receptora neprilizina koji bi mogućim rezervnim uticajem na hipertrofični miokard pretkomora mogli dovesti do redukcije paroksizama ove aritmije.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Istraživanja predložene doktorske disertacije sprovodiće se u KCCG i obuhvatiće pacijente koji dolaze na redovne kontrole u kardiološku ambulantu . Kako će materijali kandidatkinji biti na raspolaganju , zaključujemo da je istraživanje i finansijski i organizaciono izvodljivo.

Mišljenje i prijedlog komisije		
Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, izlaganja kandidatkinje i diskusije, Komisija je zaključila da : - Predložena tema dokorskog istraživanja je originalna i inovativna, te u potpunosti zadovoljava nivo doktorske disertacije; - Izloženi ciljevi i postavljene hipoteze su jasno definisani; - Metodologija i plan istraživanja su detaljno objašnjeni; - Postoji značajan naučni doprinos u cilju procjene rizika recidiva atrijalne fibrilacije zbog zadebljanja zida lijeve prekomore Uzimajući u obzir sve navedeno Komisija je dala pozitivnu ocjenu o podobnosti teme doktorske teze, kandidatkinje dr Irene Tomašević Vukmirović. Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre nastavak rada na doktorskoj disertaciji.		
Prijedlog izmjene naslova		
Komisija je saglasna sa predloženim naslovom teme doktorske disertacije.		
Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora		
Nije bio prijedlog promjene mentora i/ili imenovanja drugog mentora		
Planirana odbrana doktorske disertacije		
Do kraja studijske 2022/23		
Izdvojeno mišljenje		
Nije bilo izdvojenih mišljenja		
		Ime i prezime
Napomena		
(popuniti po potrebi)		
ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija	DA	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljene cilj i dokaže hipoteze	DA	NE
Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije		
Dr Aneta Bošković – redovni profesor Medicinskog fakulteta UCG, predsjednik	(Potpis)	
Dr Snežana Lukić – vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu, mentor – član	(Potpis)	
Dr Đorđije Šaranović – redovni profesor angazovan u nastavnom procesu na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci, član	(Potpis)	
Podgorica 04.10.2021.	DEKAN	

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Dr Aneta Bošković – redovni profesor Medicinskog fakulteta UCG, predjednik	/
Dr Snežana Lukić – vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu, mentor - član	Značaj CT lijeve pretkomore u planiranju invazivnih kardioloških i kardiohirurških intervencija?
Dr Đorđije Šaranović – redovni profesor, član	U kojoj fazi srčanog ciklusa će se mjeriti debljina zida lijeve pretkomore? U kom dijelu lijeve pretkomore će se očitavati linije mjerenja? Kada se najčešće očekuje recidiv atrijalne fibrilacije nakon kateter ablacije?
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Irena Tomašević Vukmirović
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	31/10
Ime i prezime roditelja	Branislav Tomašević
Datum i mjesto rođenja	21.10.1980.
Adresa prebivališta	Bulevar revolucije 7, Podgorica, Crna Gora
Telefon	069 315 039
E-mail	irenomasevic80@yahoo.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	Specijalizacija Radiologije, Medicinski fakultet u Podgorici, Univerziteta Crne Gore, završila 2014 godine, ocjena 10. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu završila 2006 godine, prosječna ocjena 8,36 Student doktorskih studija na Medicinskom fakultetu Univerziteta CG od 2010 godine. Gimnazija Slobodan Škerović, Podgorica, završila 2018 godine. Osnovna škola Oktob, Podgorica, završila 2014 godine.
Radno iskustvo	Specijalista Radiologije, Klinički Centar Crne Gore od 2014 godine. Saradnik u nastavi - Medicinski fakultet Podgorica, oblast Radiologija, školska 2017/18 godina. Specijalizant iz oblasti Radiologije u Kliničkom Centru Crne Gore 2008-2014. Doktor medicine, Dom zdravlja Podgorica
Popis radova	1. Vukmirović M, Bošković A, Tomašević Vukmirović I, Vujadinović R, Fatić N, Bukumirić Z, Vukmirović F. Predictions and Outcomes of Atrial Fibrillation in the Patients with Acute Myocardial Infarction. Open Med (Wars). 2017 May 2;12:115-124. 2. Mihailo Vukmirović, Aneta Bošković, Zoran Bukumirić, Irena Tomašević-Vukmirović, Filip Vukmirović, Predictors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. Vojnosanit Pregl. 2017 Sept;74(8):742-8. 3. Mihailo Čedomir Vukmirović, Lazar Angelkov, Irena Tomašević Filip Vukmirović, Vukmirović Transseptal approach to the implantation of cardiac resynchronization therapy. Vojnosanit Pregl 2018; 75(3): 326-9. 4. Vukmirović M, Vukmirović IT, Angelkov L, Vukmirović F.

	Emotional stress as a cause of syncope and torsade de pointes in patients with long QT syndrome. <i>Vojnosanit Pregl.</i> 2015 Feb;72(2):192-5. 5. Vukmirović M, Angelkov L, Vukmirović F, Vukmirović IT. Successful implantation of a biventricular pacing and defibrillator device via a persistent left superior vena cava. <i>Vojnosanit Pregl.</i> 2013 Dec;70(12):1162-4. 6. Vukmirović M, Angelkov L, Vukmirović F, Vukmirović IT. Radiofrequency ablation of antero-septal accessory pathway--a challenge to the electrophysiologist. <i>Vojnosanit Pregl.</i> 2015 Apr;72(4):375-8. 7. Vukmirović F, Vukmirović IT, Vukmirović M. Von Meyenburg complex (hamartoma of the bile duct) mimicking liver metastases. <i>Vojnosanit Pregl.</i> 2013 Nov;70(11):1059-61. 8. Vukmirović F, Vukmirović M, Vukmirović IT. Papillary fibroblastoma of the aortic valve. <i>Vojnosanit Pregl.</i> 2014 Jun;71(6):600-2.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Značaj multidetektione kompjuterizovane tomografije u predikciji recidiva atrijalne fibrilacije nakon kateter ablacije
Na engleskom jeziku	The role of multidetector computed tomography in the prediction of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation
Obrazloženje teme	
Atrijalna fibrilacija je najčešća aritmija koja se javlja u svakodnevnoj praksi sa prevalencom 2-4% u adultnoj dobi, ima tendenciju kontinuiranog porasta zbog starenja populacije odnosno sofisticiranije defekcije neprepoznatih odnosno asimptomatskih formi^{1,2}. Starost je značajan faktor rizika za nastanak ove aritmije, ali u odmakloj životnoj dobi često su zastupljeni i komorbiditeti u vidu hipertenzije, koronarne bolesti, srčane slabosti, dijabetesa, hronične bubrene slabosti i obstruktivne sleep apneje koji osim nastanka potenciraju i progresiju atrijalne fibrilacije iz paroksizmalne u perzistentnu odnosno permanentnu formu³⁻⁸. Pacijenti sa ovom aritmijom u povišenom su riziku od razvoja šloga, srčane slabosti, demencije i depresije, imaju lošiji kvalitet života, češće hospitalizacije, kao i povišeni mortalitet^{9, 10}. Osnova za razvoj atrijalne fibrilacije je atrijalna kardiomiopatija, složeni proces koji nastaje usled strukturnog, arhitektonskog, kontraktilnog i elektrofiziološkog remodelovanja sa posledičnom dilatacijom i disfunkcijom pretkomora¹. Jedna od karakteristika remodelovanja je i zadebljanje zida lijeve pretkomore u cjelini ili u pojedinim njenim segmentima¹. Zadebljanje miocita pretkomora može dovesti do njihove apoptoze odnosno fibrinske degeneracije, a time i do nehomogenosti miokardnog sincicijuma sa posledičnom anizotropijom elektrofizioloških karakteristika miokardnog tkiva¹. Nehomogenošću miokardnog sincicijuma stvaraju se uslovi za kružno kretanje električnog nadražaja odnosno pojave ekotopičnih fokusa što može voditi ka nastanku odnosno održavanju atrijalne fibrilacije¹. Kateter ablacija je metoda kojom se kod selektovanih pacijenata invazivnim pristupom modifikuje aritmogeni substrat čime se značajno može usporiti progresija remodelovanja pretkomore i redukovati epizode javljanja atrijalne fibrilacije¹. Pored do sada publikovanih prediktora recidiva atrijalne fibrilacije nakon kateter ablacije debljina zida lijeve pretkomore zbog navedenih patofizioloških promjena nameće se kao novi potencijalni prediktor recidiva ove aritmije¹.	

Pregled istraživanja

Klinička istraživanja su pokazala da atrijsku fibrilaciju pretežno karakteriše osjećaj ubrzanog i nepravilnog rada srca, može se manifestovati i osjećajem slabosti, malaksalosti, smanjene tolerancije fizičkog napora, nedostatka vazduha, a nekada se i slučajno registruje pri rutinskom pregledu^{1,11-14}. Hemodinamska istraživanja su pokazala da ova aritmija predstavlja poremećaj srčanog ritma koji se karakteriše potpunim gubitkom atrijske kontraktilnosti usled gubitka sinhronne električne i mehaničke aktivnosti što kompromituje punjenje komora sa posledičnom redukcijom udarnog odnosno minutnog volumena srca odnosno porastom enddiastolnog pritiska lijeve komore, kao i pritiska u lijevoj pretkomori^{15,16}.

Kod nekih bolesnika dugotrajna, neprekidna atrijska fibrilacija praćena brзом frekvencijom rada komora dovodi do slabljenja funkcije lijeve srčane komore, njenog uvećanja i disfunkcije¹. Dilatacija mitralnog anulusa odnosno disfunkcija papilarnih mišića lijeve komore usled njene dilatacije može voditi ka disfunkciji mitralnog zaliska sa posledičnom mitralnom regurgitacijom koja dodatno vodi do strukturnih promjena lijeve komore odnosno pretkomore, čime se stvara podloga za trajno održavanje atrijske fibrilacije¹⁷⁻²¹. Istraživanja su pokazala da prekidanje atrijske fibrilacije odnosno modifikacija aritmogenog substrata (medikamentnom terapijom, električnom kardioverzijom odnosno kateterskom ablacijom) može dovesti do oporavka funkcije lijeve komore i pretkomore odnosno reverznog remodelovanja, redukcije mitralne regurgitacije, poboljšanja funkcionalnog statusa i poboljšanja prognoze pacijenta¹.

Podaci iz metaanalize ukazuju da se značaj atrijske fibrilacije ogleda u povišenom riziku od formiranja tromba u aurikuli lijeve pretkomore usled disfunkcije iste, kao i zbog usporenog toka krvi, što može dovesti do sistemskih embolija odnosno šloga²²⁻²⁵. Pacijenti sa čestim paroksizmima atrijske fibrilacije ometeni su u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, te samim tim imaju i smanjen kvalitet života^{26,27}. Podaci iz istraživanja ukazuju da atrijska fibrilacija može dovesti do kognitivnih smetnji odnosno vaskularne demencije²⁸. Neinvazivna procjena fibroznog odnosno strukturnog remodelovanja lijeve pretkomore daje doprinos u evaluaciji uspješnosti liječenja atrijske fibrilacije radiofrekventnom ablacijom. Naime, u početnoj fazi javljanja atrijske fibrilacije kada se klinički prezentuje periodičnim kratkotrajnim paroksizmima, ektopični fokusi koji iniciraju ovu aritmiju nalaze se u mišićnim vlaknima duž plućnih vena¹. Istraživanja su pokazala da kateterskom ablacijom upotrebom radiofrekventne odnosno criо energije produkuju se ireverzibilne promjene na mišićnim vlaknima plućnih vena čime postiže njihova električna izolacija od antruma odnosno centralnog dijela lijeve pretkomore¹. U odmakloj fazi postojanja atrijske fibrilacije kada se prezentuje u perzistentnoj formi sa dužim neprekidnim trajanjem, mjesta nastanka ove aritmije mogu se u obliku ožiljnih plaža visoko sofisticiranim dijagnostičkim metodama poput MDCIT, MRI odnosno voltažne, elektroanatomske 3D rekonstrukcije srca savremenim mapping sistemima detektovati i u drugim djelovima lijeve pretkomore i to u njenom centralnom dijelu, duž krova, interatrijskog septuma, posteriornog zida, mitralnog istmusa, mišićnih vlakana koja obavijaju koronarni sinus, kao i duž Maršalovog ligamenta, ali i u desnoj pretkomori u predjelu gornje šuplje vene odnosno criste terminalis¹.

Više studija je pokazalo da je razlog za ponovno javljanje ove aritmije nakon kateter ablacije pretežno rekonekcija električne sprovodljivosti u plućnim venama odnosno progresija remodelovanja lijeve pretkomore sa pojavom ektopičnih fokusa i u drugim djelovima lijeve odnosno desne pretkomore²⁹⁻³⁰.

Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

1. Registrovati učestalost recidiva atrijalne fibrilacije nakon kateter ablacije
2. Ispitati uticaj vremena trajanja atrijalne fibrilacije na debljinu zidova lijeve pretkomore procijenjene CT angiografijom
3. Ispitati uticaj tipa atrijalne fibrilacije na debljinu zidova lijeve pretkomore procijenjene CT angiografijom
4. Ispitati korelaciju između kliničkih, laboratorijskih odnosno eho parametara lijeve pretkomore i debljine njenih zidova procijenjene CT angiografijom
5. Ispitati prognostički značaj debljine zidova lijeve pretkomore na recidiv atrijalne fibrilacije nakon kateter ablacije

Hipoteze istraživanja:

1. Duže vrijeme trajanja atrijalne fibrilacije dovodi do zadebljanja zidova lijeve pretkomore
2. Perzistentna forma atrijalne fibrilacije praćena je zadebljanjem zidova lijeve pretkomore
3. Zadebljanje zidova lijeve pretkomore nezavisni je prediktor recidiva atrijalne fibrilacije nakon kateter ablacije

Materijali, metode i plan istraživanja

Ispitivanjem će biti obuhvaćeno 150 pacijenata sa simptomatskom, na konzervativnu terapiju refrakternom atrijalnom fibrilacijom. Svim pacijentima će neposredno prije kateter ablacije i 3 mjeseca nakon nje biti uradjena CT angiografija srca sa postprocesing obradom.

CT akvizicija će se raditi na aparatu -Siemens Sensation 64-Slice po standardnom protokolu upotrebom 64-slajsnih presjeka debljine 1-3mm, arterijskom fazom uz upotrebu 40-80 ml kontrastnog sredstva Ultravist (iopromid 370 mg/ml; Bayer Healthcare, Berlin, Germany) i to 20-30 sec od početka aplikacije kontrasta. Snimci moraju biti pohranjeni u DICOM3 formatu. Rekonstrukcija lijeve i desne pretkomore odnosno plućnih vena na osnovu MDCT snimka izvršena je upotrebom posebnog softvera za segmentaciju dobijenih snimaka odnosno preseka (Ensight Verismo Segmentation Tool v.2.0). Ukoliko je pacijentov puls iznosio preko 60/min ordiniran je oralni odnosno intravenski metoprolol tartarat (1-3 amp u dozi od 5mg u vremenskim razmacima od po 5 minuta). Pacijenti su snimani u ležećem položaju, a slike su uradjene dok su pacijenti bili u inspirijumu sa zadržanim dahom.

Nakon toga će se vršiti postprocesing obrada koristeći MPR (multiplanarna rekonstrukcija) i VE (virtuelna endoskopija srčanih šupljina). Cursor za MPR i ocrtavanje linija mjerenja će biti u nivou centra lijeve pretkomore. Presjek za mjerenje će biti u enddiastoli lijeve pretkomore.

Ocrtaće se lumen lijeve pretkomore, lumen plućnih vena, antrumi lijeve i desne gornje i lijeve i desne donje plućne vene, ostijumi obje lijeve i desne plućne vene. Dobijeni parametri desnih plućnih vena služiće kao kontrolna grupa. Ovako ocrтана i mapirana lijeva pretkomora i lumeni plućnih vena će biti mapa za ablaciju koristeći fuziju sa 3D „EnSite Precision“ elektronatomske mapping sistemom.

Mjeriće se debljina zidova miokarda lijeve pretkomore u svim ocrtanim regionima prije kateter ablacije, a nakon ablacije duž ablativnih linija (koje će biti iste kao preproceduralni iscertane linije). Prije i postproceduralno će se izračunavati na osnovu dobijenih CT mjerenja volumen lijeve pretkomore.

Mjeriće se:

1. Debljina miokarda u nivou lijeve lateralne kriste u 2 nivoa (gornji i donji).

2. Debljina u nivou lijevog i desnog venskog antruma,
3. Debljine u nivou lijevog i desnog venskog ostijuma,
4. Debljina karine između gornje i donje plućne vene,
5. Volumen lijeve pretkomore

Definisanje pomenutih anatomskih tačaka mjerenja će se vršiti na osnovu standardnog metoda iz literature 30.

Nakon izvršenih mjerenja dobijeni rezultati prije i poslije kateter ablacije će se porediti standardnim statističkim testovima. Za statističku obradu podataka koristiće se programski paket verzija 21.0 („Statistical Package for Social Sciences SPSS 21.0 Inc, USA“). Numerička obelježja biće prikazana putem srednjih vrijednosti (aritmetička sredina) i mjera varijabiliteta (ospeg vrijednosti, standardna devijacija), a atributivna obelježja korišćenjem frekvencija i procenata.

Komparacija vrijednosti numeričnih obelježja uradiće se primjenom Studentovog t-testa. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obelježja uradiće se primjenom χ^2 testa. Ispitivanje povezanosti dva obelježja dobiće se primjenom Pearsonovog koeficijena korelacije.

U cilju ispitivanja povezanosti dva ili više obelježja odnosno generisanja adekvatnih statističkih modela koristiće se univarijantna i multivarijantna regresiona analiza.

Statistički značajnim smatraće se vrijednosti nivoa značajnosti $p < 0.05$. Rezultati će biti prikazani tabelarno i grafički.

Kateter ablacija: kateter ablacija je uradjena u angio sali Kliničkog Centra Crne Gore uz primljenu potencirane analgozsedacije. Svi antiaritmijski lijekovi isključeni su 5 dana pred planiranu kateter ablaciju. Kateteri su uvedeni punkcijom desne femoralne vene preko koje je dekapolarni kateter uveden u koronarni sinus (CS). Nakon toga su istim venskim pristupom uvedeni dugački uvodnici u desnu pretkomoru odnosno preko kojih je pod kontrolom fluoroskopije odnosno hemodinamskog monitoringa uradjena transeptalna punkcija u predjelu fose ovalis i pozicionirani duodekapolarni „lasso“ i ablacioni kateter u lijevu pretkomoru. Pomjeranjem ova 2 katetera sakupljane su tačke sa endokarda lijeve pretkomore odnosno njenih dijelova kao što su sve 4 plućne vene, aurikule i mitralnog zaliska. Od navedenih tačaka konstruisana je 3D mapa lijeve pretkomore koja je inkorporisana u 3D „EnSite Precision“ elektronatomske maping sistem i fuzionisana sa CT angiografijom srca. Heparin je ordiniran odmah nakon transeptalne punkcije (ordinirano 100i.j./kgTT u bolusu, a potom na svakih 30 minuta uz održavanje ACT (activated clotting time) između 200-250 sekundi). Radiofrekventna energija (RF) je aplikovana preko CF (contact force) katetera jačine 30W, 55C, koji na svom vrhu ima senzor sa ostvarenom silom kontakta 20-30 J (džula) do ukupno postignute energije 400 p. Kos svih pacijenata je uradjena električna izolacija plućnih vena. Ukoliko su pacijenti imali paroksizmalnu formu atrijske fibrilacije nakon perioda observacije od 30 minuta u angio sali bi se prisupilo vadenju katetera i šitova odnosno hemostazi. Ukoliko su pak imali perzistentnu formu onda se nakon RF izolacije plućnih vena pristupilo električnoj kardioverziji. Ukoliko se nakon aplikovanja bifazne energije 200J ne uspostavi sinusni ritam išlo se na RF modifikaciju aritmogenog substrata (povlačenje RF linije duž krova lijeve pretkomore, mitralnog istmusa i posteriornog zida), a nakon toga se ponovo pokušala kardioverzija odnosno uklanjanje katetera i šitova odnosno hemostaza kardioverzija.

Očekivani naučni doprinos

Atrijska fibrilacija nastaje kao posljedica električnog, strukturnog i elektrofiziološkog remodelovanja lijeve pretkomore^{1,15}. Očekivani naučni doprinos ovog istraživanja ogleda se u tome što će se ispitati značaj debljine pojedinih zidova lijeve pretkomore kao potencijalnog nezavisnog prediktora recidiva atrijske fibrilacije nakon kateter ablacije³³. Ukoliko se

potvrdi povezanost između debljine nekog od zidova lijeve prekomore i recidiva ove aritmije nakon kateter ablacije, naše istraživanje može biti osnova za buduće studije usmjerene ka boljoj i preciznijoj modifikaciji aritmogenog substrata ovog dijela srca naročito kod pacijenata sa perzistentnom formom atrijalne fibrilacije, jer su patofiziološki osnov njenog održavanja prvenstveno nepulmonalni trigeri čija strategija eliminacije još nije standardizovana. Naše istraživanje moglo bi biti i podsticaj za ispitivanje eventualnog uticaja novih generacija ACE inhibitora odnosno sartana, kao i inhibitora angiotenzinskog receptora neprilizina koji bi mogućim rezervnim uticajem na hipertrofični miokard prekomora mogli dovesti do redukcije paroksizama ove aritmije.

Spisak objavljenih radova kandidata

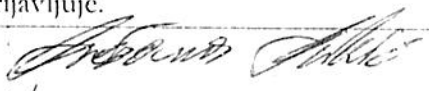
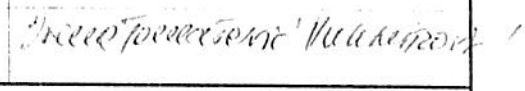
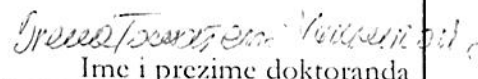
1. Vukmirović M, Bošković A, **Tomašević Vukmirović I**, Vujadinović R, Fatić N, Bukumirić Z, Vukmirović F. Predictions and Outcomes of Atrial Fibrillation in the Patients with Acute Myocardial Infarction. *Open Med (Wars)*. 2017 May 2;12:115-124.
2. Mihailo Vukmirović, Aneta Bošković, Zoran Bukumirić, **Irena Tomašević-Vukmirović**, Filip Vukmirović, Predictors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl*. 2017 Sept;74(8):742-8.
3. Mihailo Čedomir Vukmirović, Lazar Angelkov, **Irena Tomašević** Filip Vukmirović, Vukmirović Transseptal approach to the implantation of cardiac resynchronization therapy. *Vojnosanit Pregl* 2018; 75(3): 326-9.
4. Vukmirović M, **Vukmirović IT**, Angelkov L, Vukmirović F. Emotional stress as a cause of syncope and torsade de pointes in patients with long QT syndrome. *Vojnosanit Pregl*. 2015 Feb;72(2):192-5.
5. Vukmirović M, Angelkov L, Vukmirović F, **Vukmirović IT**. Successful implantation of a biventricular pacing and defibrillator device via a persistent left superior vena cava. *Vojnosanit Pregl*. 2013 Dec;70(12):1162-4.
6. Vukmirović M, Angelkov L, Vukmirović F, **Vukmirović IT**. Radiofrequency ablation of anteroseptal accessory pathway--a challenge to the electrophysiologist. *Vojnosanit Pregl*. 2015 Apr;72(4):375-8.
7. Vukmirović F, **Vukmirović IT**, Vukmirović M. Von Meyenburg complex (hamartoma of the bile duct) mimicking liver metastases. *Vojnosanit Pregl*. 2013 Nov;70(11):1059-61.
8. Vukmirović F, Vukmirović M, **Vukmirović IT**. Papillary fibroelastoma of the aortic valve. *Vojnosanit Pregl*. 2014 Jun;71(6):600-2.

Popis literature

1. Hindricks G, et al. *Eur Heart J* 2021 Feb 1;42(5):373-498. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56e528.
3. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1169-1196.
4. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort

- studies. *J Diabetes Complications* 2018;32:501-511.
5. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest* 2015;148:945-952.
6. Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, Van Der Harst P, Hillege III, Van Gelder IC, et al. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study. *Europace* 2017;19:226-232.
7. Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The impact of diet and lifestyle on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:137.
8. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:891-911.
9. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2217-2228.
10. Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? *Cardiovasc Res* 2015;105:238-247.
11. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the Biomar CaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017;136:1588-1597.
12. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial fibrillation symptoms and sex, race, and psychological distress: a literature review. *J Cardiovasc Nurs* 2018;33:137-143.
13. McCabe PJ, Rhudy LM, DeVon HA. Patients' experiences from symptom onset to initial treatment for atrial fibrillation. *J Clin Nurs* 2015;24:786-796.
14. McCabe PJ, Schumacher K, Barnason SA. Living with atrial fibrillation: a qualitative study. *J Cardiovasc Nurs* 2011;26:336-344.
15. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18:1455-1490.
16. Hobbelt AH, Spronk HM, Crijns H, Ten Cate H, Rienstra M, Van Gelder IC. Prethrombotic state in young very low-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1990-1992.
17. Habibi M, Samiei S, Ambale Venkatesh B, Opdahl A, Helle-Valle TM, et al. Cardiac magnetic resonance-measured left atrial volume and function and incident atrial fibrillation: results from MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004299.
18. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, et al. EORP-AFLong-Term General Registry Investigators Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) long-term general registry. *Europace* 2018;20:747-757.
19. Deng H, Bai Y, Shantsila A, Fauchier L, Potpara TS, Lip GYH. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clin Res Cardiol* 2017;106:813-823.
20. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, Polovina MM, Marinkovic JM, Ostojic MC, et

- al. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. Chest 2012;141:339-347.
21. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med 2012;366:120-129.
22. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? Neuroepidemiology 2013;40:227-239.
23. Chao TF, Lip GY, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, et al. Validation of a modified CHA2DS2-VASc score for stroke risk stratification in Asian patients with atrial fibrillation: anation wide cohort study. Stroke 2016;47:2462-2469.
24. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? J Am Coll Cardiol 2015; 65:635-642.
25. Garcia-Fernandez A, Roldan V, Rivera-Caravaca JM, Lip GYH, Marin F. Applicability of the modified CHA2DS2-VASc score for stroke risk stratification in Caucasian atrial fibrillation patients. Eur J Intern Med 2017;38:e21e22.
26. Streur M, Ratcliffe SJ, Ball J, Stewart S, Riegel B. Symptom clusters in adults with chronic atrial fibrillation. J Cardiovasc Nurs 2017;32:296-303.
27. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, et al. RealiseAF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the Realise AF cross-sectional international registry. Heart 2012;98:195-201.
28. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. Heart Rhythm 2016;13:1418-1424.
29. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P, et al. Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. Europace 2012;14:1094-1103.
30. Kazuyoshi S, Yukiko N, Yukoh H, Hiroshi O, Noboru O, Yuko M, et al. Left atrial thickness under the catheter ablation lines in patients with paroxysmal atrial fibrillation: insights from 64-slice multidetector computed tomography. Heart Vessels, 2013 May;28(3):360-8.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM		
Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.		
Prvi mentor	Prof.dr Snežana Lukić	
Drugi mentor	/	/
Doktorand	DrIrenaTomašević Vukmirović	
IZJAVA		
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.		
U Podgorici,		 Ime i prezime doktoranda