

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

**Studijní program:** Doktorské studium biomedicíny

**Studijní obor:** Fyziologie a patofyziologie člověka



**MUDr. Stojadinović Predrag**

Hemodynamické změny u fibrilace síní

Hemodynamic changes during atrial fibrillation

**Disertační práce**

**Školitel:** MUDr. Marek Šramko, Ph.D.

**Praha 2024**

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, dne

MUDr. Stojadinović Predrag

## **Poděkování**

Rád bych poděkoval svému školiteli, MUDr. Marku Šramkovi, Ph.D. za vedení, ochotu a konzultace po celou dobu postgraduálního studia.

Dále bych rád poděkoval profesoru MUDr. Danu Wichterlemu, Ph.D. za neomezené množství inspirujících a kritických myšlenek, které mě formovali profesionálně i lidsky.

Touto cestou bych chtěl také poděkovat profesoru MUDr. Josefu Kautznerovi, Ph.D. přednostovi Kardiocentra v IKEMu za prostředí pro působení a růst v oblasti kardiologie a hlavně elektrofyzologie.

Velké poděkování patří mé rodině za pochopení a podporu.

## **Identifikační záznam**

STOJADINOVIĆ, Predrag. *Hemodynamické změny u fibrilace síní. [Hemodynamic changes in atrial fibrillation J.* Praha, 2024. 109 stran, 2 přílohy. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. Lékařská fakulta, Ústav Fyziologie 1. LF UK. Školitel: MUDr. Marek Šramko, Ph.D.

## Obsah

<b>ABSTRAKT</b> .....	<b>8</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>10</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	<b>12</b>
<b>SEZNAM TABULEK A OBRÁZKŮ</b> .....	<b>14</b>
<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>16</b>
1.1. KLASIFIKACE FIBRILACE SÍNÍ.....	17
1.2. ARYTMOGENNÍ MECHANISMUS.....	17
1.3. AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM A FIBRILACE SÍNÍ.....	18
1.4. PROGNÓZA PACIENTŮ S FIBRILACÍ SÍNÍ.....	19
1.5. HEMODYNAMICKÉ DŮSLEDKY FIBRILACE SÍNÍ.....	20
1.5.1. Ztráta síňového příspěvku.....	21
1.5.2. Rychlá nebo pomalá odpověď komor.....	23
1.5.3. Nepravidelnost srdečního rytmu.....	24
1.5.4. Neurohumorální aktivace.....	24
1.5.5. Atriální funkční mitrální regurgitace.....	25
1.6. MECHANISMUS TROMBEMBOLISMU U FIBRILACE SÍNÍ.....	26
1.7. TACHYKARDIÍ INDIKOVANÁ/MEDIOVANÁ KARDIOMYOPATIE.....	27
1.8. MOZKOVÁ CÍRKULACE.....	27
1.9. RENÁLNÍ CÍRKULACE.....	28
1.10. REFERENCE.....	29
<b>2. ODBORNÉ POZADÍ VĚDECKÉ PRÁCE A DEFINICE HLAVNÍCH MEZER VE ZNALOSTECH</b> <b>40</b>	
2.1. REFERENCE.....	41
<b>3. CÍLE A STANOVENÍ HLAVNÍCH HYPOTÉZ</b> .....	<b>43</b>
3.1. METODIKA PRÁCE K TESTOVÁNÍ JEDNOTLIVÝCH HYPOTÉZ:.....	43
3.1.1. Hypotéza č. 1.....	43
3.1.2. Hypotéza č. 2.....	44
3.1.3. Hypotéza č. 3.....	44
<b>4. HEMODYNAMICKÝ EFEKT SIMULOVANÉ FIBRILACE SÍNÍ NA FUNKCI LEVÉ SRDEČNÍ</b> <b>KOMORY</b> .....	<b>44</b>
4.1. ÚVOD.....	44
4.2. METODY.....	45
4.2.1. Studovaná populace a katetrová ablace.....	45
4.2.2. Přístrojové vybavení.....	46
4.2.3. Kardioestimulace.....	47
4.3. STATISTICKÁ ANALÝZA.....	50
4.4. VÝSLEDKY.....	51
4.4.1. Vliv ztráty síňové kontrakce.....	51
4.4.2. Vliv nepravidelnosti srdečního rytmu.....	51
4.4.3. Vliv rychlé SF.....	52
4.5. DISKUSE.....	54
4.5.1. Hlavní zjištění.....	54
4.5.2. Předchozí studie.....	56
4.5.3. Klinické důsledky.....	57
4.6. LIMITACE STUDIE.....	58
4.7. ZÁVĚR.....	58
4.8. REFERENCE.....	59

<b>5. AKUTNÍ VLIV FIBRILACE SÍNÍ NA CIRKULUJÍCÍ NATRIURETICKÉ PEPTIDY: VLIV SRDEČNÍ FREKVENCE, NEPRAVIDELNOSTI RYTMU A TLAKOVÉHO PŘETÍŽENÍ LEVÉ SÍNĚ</b>	<b>62</b>
5.1. ÚVOD.....	62
5.2. METODY.....	62
5.3. STATISTICKÁ ANALÝZA.....	64
5.4. VÝSLEDKY.....	66
5.5. LIMITACE.....	71
5.6. DISKUSE A ZÁVĚRY.....	72
5.7. REFERENCE.....	74
<b>6. HODNOCENÍ PRŮTOKU KRVE LEDVINAMI POMOCÍ INTRAKARDIÁLNÍ ECHOKARDIOGRAFIE U LIDÍ.....</b>	<b>77</b>
6.1. ÚVOD.....	77
6.2. METODY.....	77
6.3. VÝSLEDKY.....	79
6.4. ZÁVĚRY.....	80
<b>7. AKUTNÍ VLIV INDUKOVANÉ FIBRILACE SÍNÍ NA PRŮTOK KRVE LEDVINAMI HODNOCENÝ INTRAKARDIÁLNÍ ECHOKARDIOGRAFIÍ.....</b>	<b>81</b>
7.1. ÚVOD.....	81
7.2. METODY.....	81
7.2.1. <i>Studijní soubor a design studie</i> .....	81
7.2.2. <i>Stimulační protokoly</i> .....	82
7.3. STATISTICKÁ ANALÝZA.....	83
7.4. VÝSLEDKY.....	83
7.5. DISKUSE.....	86
7.5.1. <i>Fibrilace síní a renální insuficience</i> .....	88
7.6. LIMITACE STUDIE.....	89
7.7. ZÁVĚRY.....	89
7.8. REFERENCE.....	89
<b>8. PUBLIKACE AUTORA.....</b>	<b>93</b>
8.1. PUBLIKACE AUTORA SOUVISEJÍCÍ S DISERTAČNÍ PRACÍ V ČASOPISECH S IF.....	93
8.2. PUBLIKACE AUTORA NESOUVISEJÍCÍ S DISERTAČNÍ PRACÍ V ČASOPISECH S IF.....	93
8.3. PUBLIKACE AUTORA NESOUVISEJÍCÍ S DISERTAČNÍ PRACÍ V ČASOPISECH BEZ IF.....	94
8.4. DALŠÍ PUBLIKACE AKTUÁLNĚ V RECENTNÍM ŘÍZENÍ.....	95
<b>9. PŘILOŽENÉ ORIGINÁLNÍ PRÁCE.....</b>	<b>95</b>

## **Abstrakt**

Fibrilace síní (FS) je nečastější supraventrikulární porucha srdečního rytmu, která může nepříznivě ovlivňovat hemodynamické parametry kombinací ztráty síňového příspěvku, rychlou nebo pomalou odpovědí komor, nepravidelností srdečního rytmu a neurohumorální aktivací. Dosud nebyl objasněn relativní podíl jednotlivých patologických mechanismů na zhoršení hemodynamických ukazatelů během FS. Jeden z důvodů je i nepřítomnost adekvátního studijního modelu.

Plazmatické hodnoty natriuretických peptidů (NP) jsou zvýšené u pacientů s FS oproti pacientům se sinusovým rytmem (SR) a to bez ohledu na přítomnost současného srdečního selhání. Není jasné, zda je tento vztah zprostředkován hemodynamickými změnami při FS nebo samotnou nepravidelností srdečního rytmu. Pokles srdečního výdeje a variace tepového objemu při jednotlivých stazích u FS jsou spojené s poruchou cerebrální perfuze. Podobné změny lze očekávat v ostatních orgánech s vysokým minutovým průtokem, jako jsou ledviny.

V této práci jsme hodnotili relativní podíl ztráty síňové kontrakce, zkrácení komorového plnění a nepravidelností srdečního rytmu na hemodynamický ukazatele během simulované FS. V druhé části práce jsme zkoumali akutní vliv srdeční frekvence, nepravidelnosti srdečního rytmu a tlaku v levé síni na plazmatické hladiny natriuretických peptidů během vyvolané FS a během rychlé pravidelné síňové stimulace. V poslední části jsme využili intravaskulární echokardiografii k hodnocení průtoku krve renálními tepnami a porovnali měření během sinusového rytmu, indukované FS a pravidelné stimulace síní.

Prokázali jsme negativní vliv FS na různé parametry systolické a diastolické funkce levé komory (LK). K nepříznivé hemodynamice významně přispívala ztráta účinné síňové kontrakce a nepravidelnost srdečního rytmu. Samotná tachykardie zvyšovala dopad ztráty síňového příspěvku a nepravidelnosti srdečního rytmu.

Dalším zjištěním bylo, že se plazmatické koncentrace natriuretických peptidů během FS zvyšují nezávisle na tlakových změnách a SF a že za elevaci hladin může nepravidelnost srdeční akce.

V poslední práci jsme demonstrovali proveditelnost měření průtoku krve ledvinami pomocí intrakardiální echokardiografie při různých supraventrikulárních rytmech. Ukázali jsme, že vyvolaná FS nezpůsobuje u zdravých osob významné akutní snížení renálního průtoku, pravděpodobně v důsledku zachování stabilního systémového arteriálního tlaku a kompenzace zvýšenou SF.

### **Klíčová slova**

Fibrilace síní, hemodynamické změny, srdeční výdej, srdeční selhání, natriuretické peptidy, renální tepny



## **Abstract**

Atrial fibrillation (AF) is the most common supraventricular rhythm disorder that adversely affects hemodynamic parameters through a combination of loss of atrial contribution, too fast or slow ventricular response, irregular heart rhythm and neurohumoral activation. The relative contribution of each pathological mechanism to the deterioration of hemodynamic parameters during AF has not yet been elucidated. One reason for this is the absence of an adequate study model.

Plasma natriuretic peptide (NP) levels are elevated in patients with FS compared with patients with sinus rhythm (SR), irrespective of the presence of concomitant heart failure. It is unclear whether this relationship is mediated by hemodynamic changes during AF or by heart rhythm irregularity itself. Decreases in cardiac output and beat-to-beat heart rate variations in AF are associated with impaired cerebral perfusion. Similar changes can be expected in other organs with high minute flow, such as the kidneys.

In this study, we evaluated the relative contribution of loss of atrial contraction, ventricular shortening, and heart rhythm irregularities to hemodynamic indices during simulated AF. In the second part of the study, we investigated the acute effects of heart rate, heart rate irregularities, and left atrial pressure on plasma natriuretic peptide levels during induced AF and during rapid regular atrial pacing. In the last part, we used intravascular echocardiography to assess renal artery blood flow and compared measurements during sinus rhythm, induced AF, and regular atrial pacing.

We demonstrated a negative effect of FS on various parameters of left ventricular (LV) systolic and diastolic function. Loss of effective atrial contraction and irregular heart rhythm contributed significantly to the adverse hemodynamics. Heart rate (HR) alone increased the impact of loss of atrial contribution and heart rhythm irregularity.

Another finding was that plasma natriuretic peptide concentrations increased during AF independently of pressure changes and HR and that irregularity of cardiac action was responsible for the elevation.

In a last work, we demonstrated the feasibility of measuring renal blood flow by intracardiac echocardiography during different supraventricular rhythms. We showed that induced AF does not cause a significant acute reduction in renal flow in healthy subjects, probably due to the maintenance of stable systemic arterial pressure and compensation by increased HR.

**Key words**

Atrial fibrillation, hemodynamic changes, cardiac output, heart failure, natriuretic peptides, renal arteries

## **Seznam použitých zkratk**

ANS – autonomní nervový systém

AP – pravidelná atriální stimulace

AV – atrio-ventrikulární

CI – srdeční index

CMP – cévní mozková příhoda

CNS – centrální nervový systém

CO – srdeční výdej

CS – koronární sinus

DDŽ – dolní dutá žíla

eGFR – glomerulární filtrace

FS – fibrilace síní

HDŽ – horní dutá žíla

ICE – intrakardiální echokardiografie

IQR – interkvartální rozmezí

LAP – tlak v levé síni

LAVi – indexovaný objem levé síně

LK – levá komora

LS – levá síň

LVEDD – end-diastolický diametr levé komory

LVEF – ejekční frakce levé komory

NP – natriuretické peptidy

PS – pravá síň

RA – renální tepna

RABF – průtok renální tepnou

RAP – tlak v pravé síni

SD – standardní deviace

SF – srdeční frekvence

SR – sinusový rytmus

STK – systolický krevní tlak

SV – tepový objem

VTI – časově-rychlostní integrál

## **Seznam tabulek a obrázků**

### **Kapitola 1 - Úvod**

Obrázek 1 – Shrnutí patofyziologických mechanismů a hemodynamických změn při fibrilaci síní

Obrázek 2 – Tlakově-objemová křivka levé síně

Obrázek 3 – Srdeční výdej a jeho hlavní determinanty

### **Kapitola 4 - Hemodynamický efekt simulované fibrilace síní na funkci levé srdeční komory**

Obrázek 1 – Hodnocení tepového objemu pomocí intrakardiální echokardiografie

Obrázek 2 – Histogramy délky cyklu fibrilace síní

Obrázek 3a – Vliv jednotlivých režimů stimulace na hemodynamické parametry

Obrázek 3b – Vliv jednotlivých režimů stimulace na hemodynamické parametry

Tabulka 1 – Základní charakteristiky studované populace

Tabulka 2 - Hemodynamické parametry během různých režimů stimulace

Tabulka 3 - Relativní procentuální rozdíl mezi jednotlivými typy stimulace

### **Kapitola 5 - Akutní vliv fibrilace síní na cirkulující natriuretické peptidy: vliv srdeční frekvence, nepravidelnosti rytmu a tlakového přetížení levé síně**

Obrázek 1 - Schéma protokolu studie

Obrázek 2 - Relativní změna studovaných ukazatelů ve srovnání s výchozím stavem

Obrázek 3 - Absolutní změna studovaných ukazatelů

Obrázek 4 - Vztah mezi hladinami NP během sinusového rytmu a indukované fibrilace síní

Tabulka 1 - Základní charakteristiky souboru

Tabulka 2 - Změny biomarkerů a hemodynamiky

Tabulka 3 - Multivariační lineární regresní analýza faktorů spojených s elevací natriuretických peptidů

### **Kapitola 6 - Hodnocení průtoku krve ledvinami pomocí intrakardiální echokardiografie u lidí**

Tabulka 1 – Základní charakteristiky studijního souboru

Obrázek 1 – Ukázka měření VTI v pravé renální tepně pomocí PW Doppleru a ICE

Obrázek 2 - Bland-Altmanův graf ukazující intra-individuální reprodukovatelnost měření RABF

## **Kapitola 7 - Akutní vliv indukované fibrilace síní na průtok krve ledvinami hodnocený intrakardiální echokardiografií**

Obrázek 1 – Grafické znázornění polohy ICE sondy při měření renálního

Obrázek 2 – Příklad záznamu PW doppleru v pravé renální tepně při různých rytmech

Obrázek 3 – Hemodynamické změny při různých supraventrikulárních rytmech

Tabulka 1 – Základní charakteristiky souboru

Tabulka 2 – Hemodynamické parametry při studovaných rytmech

## 1. Úvod

Fibrilace síní (FS) je nečastější supraventrikulární porucha srdečního rytmu, charakterizovaná rychlou nekoordinovanou akcí síní s nepravidelnou a často rychlou odpovědí komor<sup>1</sup>. Kromě elektrické abnormality je FS komplexní multifaktoriální onemocnění, jehož patogeneze je výsledkem souhry řady ovlivnitelných a neovlivnitelných rizikových faktorů. Mezi nejdůležitější rizikové faktory FS patří věk, arteriální hypertenze, diabetes mellitus (DM), srdeční selhání (SS), chlopenní vady, syndrom spánkové apnoe<sup>1-4</sup>. Na základě dat z evropských registrů je odhadovaná prevalence FS v české populaci kolem 4 %. Incidence FS stoupá s věkem a je častější u mužů ve všech věkových kategoriích<sup>5</sup>. Vzhledem k stárnutí populace, v příštích 50 letech se prevalence FS zřejmě zdvojnásobí<sup>1</sup>. Elektrokardiografické charakteristiky FS zahrnují rychlé nízkoamplitudové fibrilační vlnky nahrazující odlišitelné opakující se P vlny a nepravidelně nepravidelné R-R intervaly (v případě zachovalého atrioventrikulárního převodu). FS může zásadně narušit srdeční výkon, což se klinicky projevuje širokým spektrem příznaků, od mírných palpitací a dušnosti až po závažné selhání srdce. Intenzita a závažnost symptomů jsou závislé na věku, komorbiditách, typu a trvání arytmie. Studie SWISS-AF prokázala, že pacienti s fibrilací síní a DM mají mírnější symptomy ale horší kvalitu života než pacienti bez DM<sup>6</sup>. Přibližně 10-30 % pacientů je bezpříznakových a FS je zachycena náhodně na EKG v rámci lékařských prohlídek<sup>7,8</sup>. Asymptomatické epizody FS jsou zřejmě mnohem častější a jsou obzvlášť nebezpečné kvůli opožděné diagnostice a neadekvátní léčbě<sup>9</sup>. Závažnějším a někdy i prvním projevem FS může být cévní mozková příhoda (CMP), akutní infarkt myokardu nebo akutně dekompenzované srdeční selhání. Hospitalizace pro symptomy a komplikace spojené s FS tvoří až třetinu všech hospitalizací pro arytmie. Nepříznivý hemodynamický účinek fibrilace síní byl vysvětlen několika patofyziologickými mechanismy, včetně ztráty síňového příspěvku, zkrácení diastolického plnění levé komory srdce nebo nepravidelnosti srdečního rytmu vedoucí k

neurohumorální aktivaci<sup>10-12</sup>. Nicméně relativní hemodynamický příspěvek jednotlivých mechanismů dosud nebyl objasněn, především kvůli nedostatku adekvátního hemodynamického modelu fibrilace síní. Lepší porozumění efektu dílčích patofyziologických složek fibrilace síní může mít důležité klinické důsledky, zejména pro individualizované nefarmakologické terapeutické strategie zaměřené na regulaci srdeční frekvence nebo rytmu.

### 1.1. Klasifikace fibrilace síní

Podle klinické prezentace, dominantního typu a trvání epizod a jejich ukončení rozlišujeme následující typy FS:

- Prvně diagnostikovaná – první záchyt FS bez ohledu na její trvání a/nebo přítomnost příznaků,
- Paroxysmální – epizodická forma FS ukončená spontánně nebo intervencí do 7 dní od svého vzniku,
- Perzistentní – FS trvající nepřetržitě > 7 dnů,
- Dlouhodobě perzistentní – FS trvající nepřetržitě > 12 měsíců, jestliže je rozhodnuto o strategii kontroly rytmu,
- Chronická – FS přijata pacientem nebo lékařem za základní rytmus a není snaha o obnovu a udržení sinusového rytmu ale pouze o kontrolu odpovědi komor při FS,
- Subklinická FS – epizody FS detekované implantabilním nebo nositelnými EKG monitory u pacientů bez doprovodných klinických symptomů.

### 1.2. Arytmogenní mechanismus

Fibrilace síní je komplexní porucha srdečního rytmu vznikající na podkladě interakce spouštěčů, arytmogenního substrátu a modulujících faktorů (tzv. Coumelovo trias)<sup>13,14</sup>.



Práce od Haissaguerrea a spol. na začátku devadesátých let jako první prokázala, že hlavním spouštěčem i udržujícím faktorem FS je fokální elektrická aktivita myokardiálních výběžků v ústí plicních žil<sup>15</sup>. Další ektopická (extrapulmonální) ložiska mohou být v ústí horní duté žíly, v koronárním sinu a Marshallově ligamentu<sup>16–18</sup>. Kromě fokálních zdrojů, může být FS udržována setrvalou aktivitou lokalizovaných či regionálních reentry okruhů. Na celulární úrovni je ektopie potencována akumulací vápníku, zkrácením trvání akčního potenciálu a efektivní refrakterní periody (ERP) umožňující rychlé elektrické zotavení buněk a aktivitou autonomního nervového systému (ANS)<sup>19,20</sup>.

Arytmogenní substrát je definován geometrickými a histopatologickými změnami myokardiální struktury hlavně levé síně. Tyto změny vznikají v důsledku kardiovaskulárních onemocnění, ale mohou být navozené samotnou FS, která při delším trvání vede k elektrickým změnám (zkrácování efektivní refrakterní periody síní a zvyšování heterogenity elektrického vedení) a později i k vazivově přestavbě síní<sup>21,22</sup>. Tím se uzavírá bludný kruh, ve kterém FS díky remodelačním změnám sama sebe udržuje<sup>23</sup>.

Mezi modulující faktory patří iontová dysbalance, hormonální změny a nepřiměřená aktivita ANS. I když je ektopická aktivita častější u paroxysmálních a reentry u perzistentních forem FS, jednotlivé mechanismy se v čase mohou střídát a kombinovat.

### 1.3. Autonomní nervový systém a fibrilace síní

Autonomní (vegetativní) nervový systém se zásadním způsobem podílí na řízení srdeční činnosti<sup>24–26</sup>. Morfologicky i funkčně rozlišujeme sympatickou a parasympatickou složku, jejichž aktivita, i když na první pohled má antagonistické účinky, je spíše koordinovaná a umožňuje adaptaci celého organismu na aktuální úroveň psychické nebo fyzické zátěže. V řadě situací, jako je nocicepce bolesti nebo horečka může být aktivita obou systémů současně zvýšená. Ve vztahu k srdci rozlišujeme extrinzickou (CNS a intratorakální ganglia) a

intrinzickou část autonomního nervového systému, která je v podobě gangliových plexů uložena v epikardiálních tukových polštářcích okolo ostií plicních žil<sup>24</sup>. Jedná se o integrační centra aferentních a eferentních informací regulující elektrické a mechanické vlastnosti srdce. Z funkčního pohledu rozlišujeme gangliové plexy indukující bradykardické epizody (sinusovou nebo atrioventrikulární blokádu) a ganglia excitační, způsobující síňovou ektopii, která může spouštět a udržovat FS. Patofyziologický korelátem na celulární úrovni je zkrácení a disperze efektivní refrakterní periody a trvání akčního potenciálu kardiomyocytů. Fibrilace síní podobně jako komorové arytmie a řada jiných kardiovaskulárních onemocnění (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) vykazuje cirkadiánní a sezónní variaci výskytu, což kopíruje oscilaci tonu jednotlivých složek autonomního nervového systému<sup>27</sup>. Předchozí práce ukázaly, že zvýšená aktivita jak sympatiku, tak parasympatiku přispívá k arytmogenezě a proto se jejich ovlivnění pomocí různých ne/farmakologických intervencí stalo centrem zájmu v posledních letech<sup>28</sup>.

#### 1.4. Prognóza pacientů s fibrilací síní

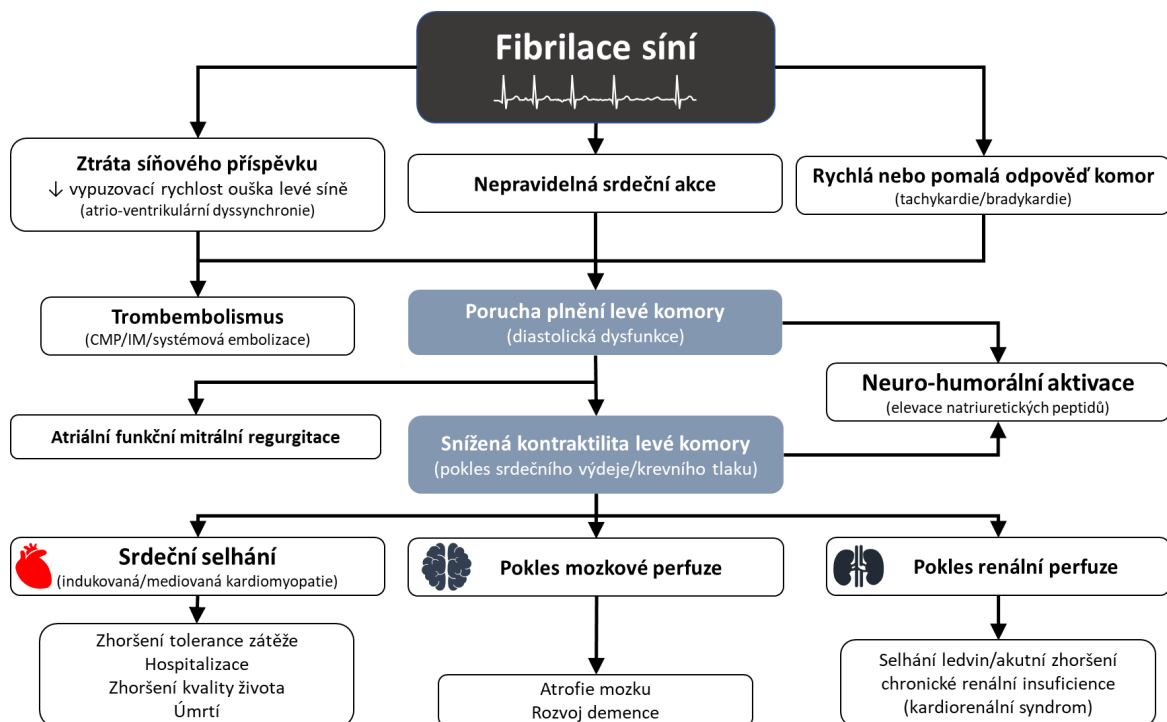
Pacienti s FS oproti pacientům se sinusovým rytmem mají zvýšenou morbiditu a mortalitu, a to bez ohledu na formu a trvání arytmie<sup>29</sup>. Mortalita pacientů s FS je dvojnásobně vyšší nezávisle na přítomnosti jiných rizikových faktorů a je primárně determinována přítomností tromboembolických příhod<sup>29-31</sup>. Riziko cévní mozkové příhody (CMP) je zvýšeno 5-17x v závislosti na faktorech rizikové stratifikace<sup>5</sup>. Kromě toho, CMP spojené s FS jsou závažnější, mají horší průběh, častěji recidivují a jsou 2x častěji fatální. Hospitalizace pro FS tvoří třetinu všech hospitalizací pro srdeční arytmie<sup>32</sup>. Pacienti s FS jsou ve vyšším riziku demence zřejmě na podkladě poruchy perfuze mozku samotnou FS nebo opakovanou mikroembolizací<sup>33</sup>. Nově vzniklá FS může indukovat nebo zhoršovat již existující srdeční selhání, tzv. tachykardií zprostředkovaná nebo indukovaná kardiomyopatie. Tyto stavy jsou

potenciálně plně reverzibilní v případě časně eliminace fibrilace síní a udržení sinusového rytmu. Všechny výše uvedené stavy se podílí na vzniku deprese<sup>34</sup>. Většina pacientů s FS má výrazně sníženou kvalitu života oproti pacientům se sinusový rytmem<sup>35</sup>. Dalším nezanedbatelným aspektem jsou i náklady spojené s léčbou FS. Se zvyšující se prevalencí se FS stává i podstatným socio-ekonomickým problémem<sup>36</sup>.

### 1.5. Hemodynamické důsledky fibrilace síní

Jak nově vzniklá, tak chronická fibrilace síní nepříznivě ovlivňuje prakticky všechny hemodynamické parametry (Obrázek 1). Hlavní faktory přispívající k těmto změnám jsou:

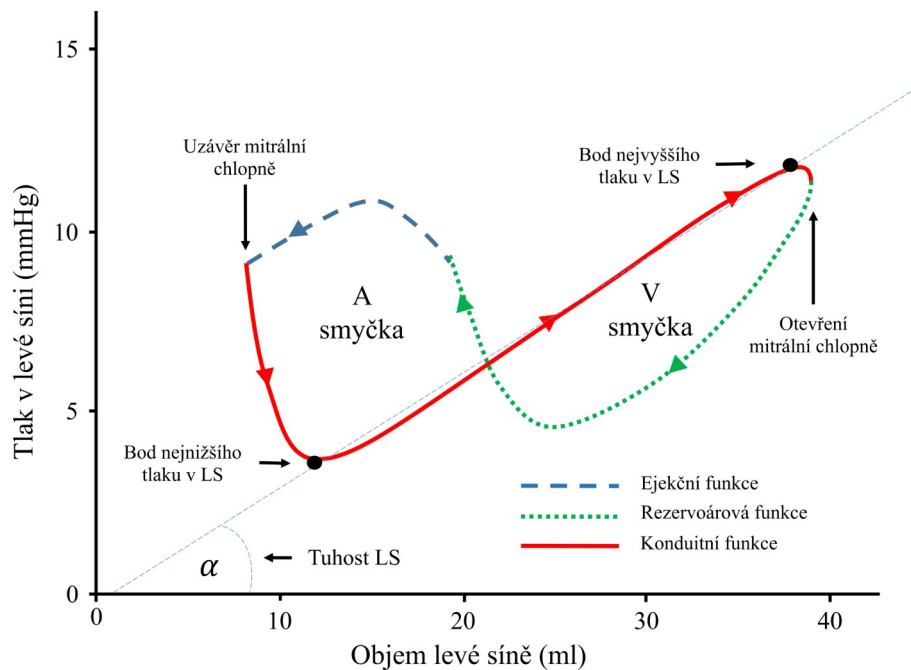
1. ztráta síňového příspěvku,
2. příliš rychlá nebo pomalá odpověď komor při FS,
3. nepravidelnost srdečního rytmu,
4. výrazná neurohumorální reakce,
5. atriální funkční mitrální regurgitace.



Obrázek 1 – Shrnutí patofyziologických mechanismů a hemodynamických změn při fibrilaci síní

### 1.5.1. Ztráta síňového příspěvku

Levá síň funguje jako rezervoár krve během systoly, pasivní kanál (konduit) v časně diastole a aktivně se stahující dutina v pozdní diastole (Obrázek 2)<sup>37</sup>. Tyto funkce modulují přechod kontinuálního toku krve z plicního řečiště na intermitentní plnění levé komory. Správná funkce levé síně je proto hlavní determinantou preloadu levé komory. Rezervoárová funkce LS je podmíněná její poddajností. Fibrotizace levé síně nebo elektrická izolace ouška LS v rámci extenzivní katérové ablace může rezervoárovou funkci výrazně narušit<sup>38,39</sup>. Výsledkem je snížená poddajnost LS a její kompenzační dilatace, zvýšení diastolického tlaku v LS a rozvoj plicní hypertenze, tzv. “stiff atrial syndrome”<sup>39-41</sup>. Mechanická funkce je určena primárně ouškem levé síně, které svou aktivní kontrakcí augmentuje plnění levé komory. U mladších a zdravých pacientů přibližně 80% krve přiteče do LK pasivně tlakovým spádem mezi LS a LK. Prudké zvýšení end-diastolického objemu levé komory při síňové kontrakci vede na podkladě Frank-Starlingova principu k zesílení kontrakce srdečních vláken a zvýšení srdečního tepového objemu o 10-30 %<sup>42,43</sup>. Se zvyšováním tuhosti LK, třeba u kardiomyopatií (hypertrofická, ischemická, dilatační, valvulární) nebo u starších lidí je podíl aktivní kontrakce významnější. Po provedené kardioverzi (farmakologické či elektrické) nebo i po spontánním obnovení sinusového rytmu dochází k opožděné restituci mechanické funkce síní (tzv. omráčení síní), která v závislosti na trvání fibrilace síní může přetrvávat hodiny až týdny. Proto u některých pacientů po provedené kardioverzi dochází ke zlepšení symptomů až s odstupem.



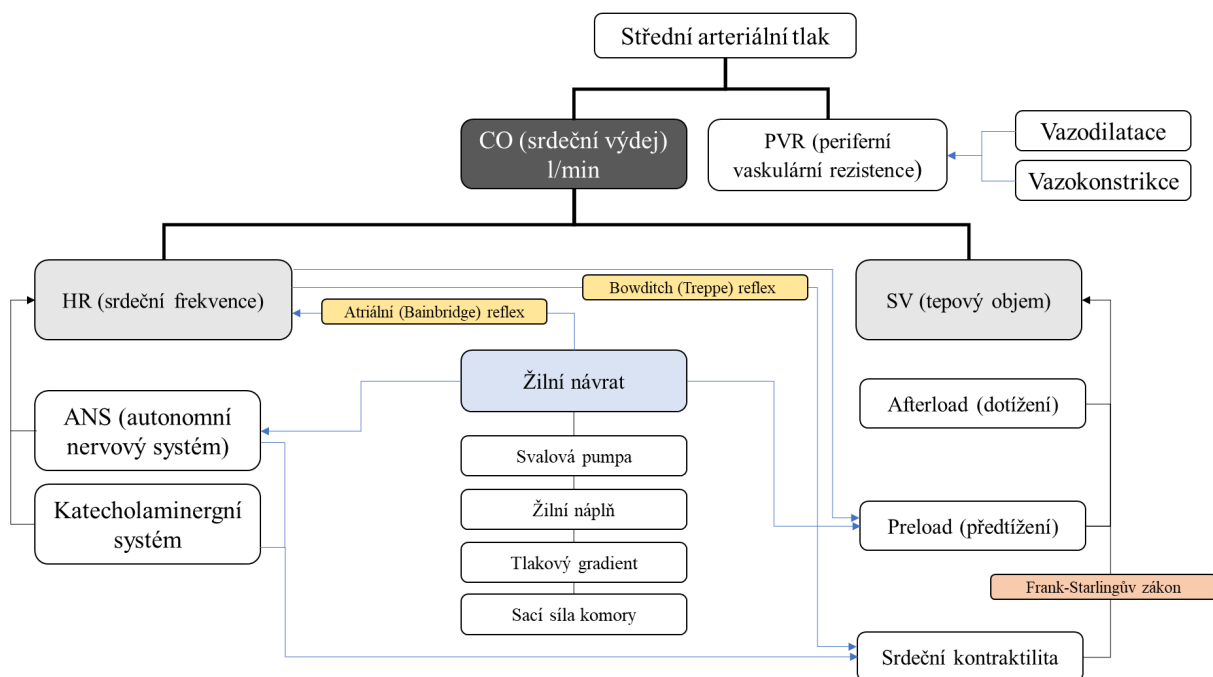
Obrázek 2 – Tlakově-objemová křivka levé síně.

Schematické znázornění tlakově-objemových změn v průběhu srdečního cyklu na úrovni levé síně. Na rozdíl od kvadratického tvaru tlakově-objemového diagramu v LK má atriální křivka levé síně tvar číslice osm a skládá se ze smyčky A představující atriální kontrakci a smyčky V, která reprezentuje pasivní funkce LS (rezervoárovou a konduitní). Spojnice bodů nejnižšího a nejvyššího tlaku vytváří s osou x úhel „ $\alpha$ “ - parametr odpovídající tuhosti levé síně.

### 1.5.2. Rychlá nebo pomalá odpověď komor

Minutový srdeční výdej je přímou funkcí tepového objemu a srdeční frekvence a je hlavním ukazatelem čerpací práce srdce. Hlavní determinanty srdečního výdeje a jejich komplexní interakce je znázorněna na Obrázku 3. Při normálním sinusovém rytmu je srdeční výdej regulován v širokém rozmezí tepových frekvencí. Se zvyšující se frekvencí (působením sympatiku nebo katecholaminů) dochází ke zlepšení kontraktility v důsledku akumulace vápníkových iontů v kardiomyocytech a k zvýšení srdečního výdeje (**Bowditchův efekt**, **schodišťový fenomén**). Současně dochází i k podstatnému zkrácení trvání diastoly, zatímco

trvání systoly je ovlivněno minimálně. Proto zvýšení frekvence nad “kritickou” hodnotu nevede k dalšímu nárůstu srdečního výdeje. V případě bradykardie je u zdravých jedinců díky prodloužené diastole a lepší kontraktilitě komory (na podkladě Frank-Starlingova principu) tepový objem augmentován a srdeční výdej zachován. Předchozí práce ukázaly, že fibrilace síní i při klidné odpovědi komor negativně ovlivňuje hemodynamické parametry a tyto změny byly ještě výraznější při rychlejší srdeční frekvenci<sup>44</sup>. Kontrola odpovědi komor je proto jeden ze základních pilířů léčby fibrilace síní.



Obrázek 3 – Srdeční výdej a jeho hlavní determinanty

### 1.5.3. Nepravidelnost srdečního rytmu

Nepravidelnost srdečního rytmu má negativní vliv na srdeční výdej a to nezávislé na odpovědi komor a síňovém příspěvku. Původní práce z devadesátých let ukázaly, že u pacientů s chronickou fibrilací síní podstupujících katetrizační ablací atrioventrikulárního (AV) uzlu a implantací PM, byl srdeční výdej podstatně (o 12 %) vyšší u skupiny s regulární stimulací na rozdíl od nepravidelné pravokomorové stimulace<sup>19,45</sup>. Je nutno zdůraznit, že pravokomorová (myokardiální) stimulace není fyziologická a jako taková vede k poklesu

srdečního výdeje. 1. Tento bias částečně překonala studie od Melenovského a spol. kde iregulární komorová stimulace byla provedena biventrikulárním stimulatorem<sup>46</sup>.

Z patofyziologického pohledu byly navrženy tři mechanismy zodpovědné za redukcí srdečního výdeje v důsledku nepravidelné srdeční akce:

1. variace tepového objemu při jednotlivých stazích- redukce ejekční frakce (EF) při krátkém RR intervalu (zkrácená diastola) intervalu nemusí být plně vykompenzovaná navýšením EF při dlouhém RR intervalu (prodloužená diastola).
2. Neurohumorální aktivace – vasodilatace indukovaná natriuretickými peptidy a vagově zprostředkovaný pokles tonu sympatiku
3. Abnormální nitrocelulární metabolismus vápníkových iontů – přímý efekt nepravidelného rytmu na vnitřní kontraktilitu kardiomyocytů.

#### 1.5.4. Neurohumorální aktivace

Fibrilace síní je podobně jako srdeční selhání spojená s výraznou sympatoadrenální odezvou, zvýšenou hladinou vasopresinu a natriuretických peptidů a zvýšenou aktivitou renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS). Tento stav souhrnně označujeme jako **neurohumorální aktivace**<sup>47</sup>. I když se primárně jedná o kompenzační mechanismus udržující srdeční výdej, nadměrná a dlouhodobá neuro-humorální aktivita poškozuje kardiovaskulární systém ischemickým působením nebo převládající vasokonstrikcí a retencí tekutin. Základem léčby srdečního selhání je farmakologická blokáda neuro-humorální osy a míra její aktivity je jak diagnostickým, tak i markérem závažnosti a progresu stavu<sup>48,49</sup>. V klinické praxi centrální roli mají natriuretické peptidy. Jedná se o nízkomolekulární polypeptidy tvořeny buňkami síní (atrial natriuretic peptide – ANP) nebo komor (brain natriuretic peptide – BNP) v biologicky aktivní nebo ve formě neaktivních fragmentů (MR-proANP, NT-proBNP)<sup>50</sup>.

Primárním stimulem pro jejich sekreci je mechanické roztažení kardiomyocytů při tlakovém nebo objemovém přetížení<sup>51,52</sup>. Mezi farmakologické účinky NP patří natriuréza, diuréza, vasodilatace, snížení hladiny vasopresinu a aktivity RAAS systému, čímž výrazně přispívají k objemové homeostáze<sup>53</sup>. U pacientů s fibrilací síní je hladina NP zvýšena i při absenci srdečního selhání<sup>54-56</sup>. Tato skutečnost snižuje diagnostickou hodnotu NP pro stanovení diagnózy srdečního selhání u pacientů s fibrilací síní. V současné době nejsou známe normální hodnoty NP u pacientů s fibrilací síní.

#### 1.5.5. Atriální funkční mitrální regurgitace

Další, neméně důležitou hemodynamickou konsekvencí fibrilace síní je vznik **atriální funkční mitrální regurgitace (AFMR)**. Jedná se o relativně nově identifikovanou klinickou jednotku, která je spojená se zvýšenou morbiditou a mortalitou<sup>57,58</sup>. Patofyziologický mechanismus AFMR není kompletně prozkoumán, předpokládá se, že myopatie a dilatace LS indukovaná fibrilací síní vede k porušení morfologie a dynamiky mitrálního anulu při zachovalé geometrii závěsného aparátu mitrální chlopně a funkci levé komory<sup>59</sup>. Klinicky rozlišujeme dva základní fenotypy AFMR. Mladší pacienti s fibrilací síní a AFMR mají větší objemy levé síně, což svědčí pro zachovalou poddajnost levé síně, která tlumí objemové přetížení při regurgitaci a udržuje relativně nižší diastolické tlaky levé síně. U starších pacientů (především u žen) se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF) a AFMR je levá síň spíše menší, nepoddajná a regurgitační objem vede ke zvýšení levosíňového i tlaku v plicnici (“stiff atrial syndrome”). Z předchozích studií a klinické praxe víme, že po úspěšné katetrizační ablací pro fibrilaci síní dochází ke zmenšení objemu LS a mitrální regurgitace, na rozdíl od pacientů s HFpEF, kdy extenzivní ablace může funkci LS ještě zhoršit (třeba elektrické opoždění ouška LS při ablací na přední stěně)<sup>60</sup>. Z klinického



aspektu, diagnostika a rozlišování fenotypů AFMR proto může zlepšit selekci pacientů a časnější indikaci ke katetrizační ablacii.

#### 1.6. Mechanismus trombembolismu u fibrilace síní

Jak paroxysmální, tak chronická fibrilace síní je spojená se zvýšeným rizikem trombembolie.

Etiopatologicky všechny tři složky **Virchowovy triady** (zpomalení toku krve, poškození cévního endotelu a prokoagulační stav) přispívají k trombembolii u FS.

Progresivní mechanická remodelace a dilatace síní v souvislosti s fibrilací síní vede k výraznému zpomalení toku krve, které je na echokardiografii patrné jako spontánní echokontrast nebo “smoke” a to i u pacientů užívající antikoagulační terapii<sup>61,62</sup>. Riziko trombembolie je ještě vyšší v případě provedené kardioverze z důvodů již zmiňované transientní atriální dysfunkce<sup>63</sup>. Časová posloupnost restituce kontraktilní funkce síní částečně vysvětluje, proč většina trombembolických příhod vzniká v průběhu prvních deseti dnů po provedené kardioverzi<sup>64</sup>. Kromě uvolnění již existujících trombů, embolizovat můžou i de novo vzniklé tromby po kardioverzi. Předchozí práce prokázaly zvýšenou plasmatickou koncentraci beta-tromboglobulinu (marker aktivace destiček)<sup>65</sup>, d-dimerů a von Willebrandova faktoru (marker poškození endotelu)<sup>66</sup> u pacientů s FS a to bez ohledu na formu arytmie a přítomnosti strukturálního onemocnění srdce. Tyto nálezy svědčí pro celkově hyperkoagulační stav u FS, který je spojený s tromboembolismem. V klinické praxi běžně používáme CHA2DS2-VASc škálu k hodnocení jednoletého rizika CMP a tromboembolických příhod u pacientů s FS<sup>67</sup>.

#### 1.7. Tachykardií indikovaná/mediovaná kardiomyopatie

Kardiomyopatie představují heterogenní skupinu primárních, často geneticky podmíněných onemocnění srdečního svalu projevující se řadou příznaků spojených se sníženou funkcí

srdce. Podobný klinický obraz můžou způsobit i jiná onemocnění srdce, jako je myokardiální ischemie, chlopenní vada nebo arytmie – tzv. získané nebo sekundární KMP. Arytmie jsou častou příčinou kontraktilní dysfunkce srdce nebo vedou ke zhoršení již existujícího onemocnění (tachykardií indikovaná nebo mediovaná kardiomyopatie). Prakticky všechny typy arytmií, supraventrikulární i komorové, ale i četná ektopie může navozovat strukturální a funkční změny kardiomyocytů přispívající k poklesu funkce a dilataci LK. Jedná se potenciálně o plně reverzibilní stav v případě časného zásahu a odstranění vyvolávající příčiny. Proto je definitivní diagnóza nezřídka stanovená až retrospektivně. Častým klinickým problémem je zjistit, zda je arytmie příčinou nebo důsledkem dysfunkce srdce. Prevalence tachykardií indukované KMP je neznámá. Z retrospektivních registrů pacientů podstupujících katetrizační ablaci pro symptomatické arytmie byla dysfunkce přítomná u 2,7-14 % pacientů<sup>68,69</sup>. Přesný patofyziologický mechanismus není zcela objasněn. Předchozí studie zkoumaly vliv energetické deplece, oxidačního stresu, poruchy metabolismu vápníku a ischemie myokardu<sup>70-72</sup>. Tyto změny vedou k mechanické a elektrické remodelaci kardiomyocytů a extracelulární matrix.

#### 1.8. Mozková cirkulace

Průtok krve mozkem je dynamicky regulován v širokém rozsahu kolísání systémového krevního tlaku, a je určen, podobně jako v jiných tkáních, tlakovým gradientem (perfuzním tlakem) a periferním odporem. Mozkem v klidu proteče zhruba 750ml krve za minutu (z toho 2/3 v šedé a 1/3 v bílé hmotě), což tvoří přibližně 15 % minutového srdečního výdeje<sup>73</sup>. V závislosti na nervové aktivitě může být průtok krve mozkem i několikanásobně vyšší. V řízení mozkové cirkulace se kromě perfuzního a nitrolebečního tlaku uplatňují i místní autoregulační a neuro-humorální faktory<sup>74</sup>. Narušení jakéhokoli mechanismu udržující konstantní průtok mozkem může výrazně ovlivnit mozkové funkce. Předchozí studie

prokázaly zvýšené riziko kognitivní dysfunkce a demence u pacientů s fibrilací síní. Tento nepříznivý vztah koreloval s celkovým objemem mozku u starších jedinců a je zřejmě podmíněn multifaktoriálně. Patří sem kardiální mikroembolizace vedoucí k ischemii a atrofii šedé hmoty mozku. Dalším patofyziologickým mechanismem je mozková hypoperfuze způsobená narušenou autoregulací při variaci tepového objemu v rámci jednotlivých stahů. Nepřímým důkazem je zlepšení regionální perfuze mozku na MRI skenu po provedené elektrické kardioverzi na sinusový rytmus.

### 1.9. Renální cirkulace

Hlavní specifikou renální cirkulace je přítomnost dvou kapilárních systémů (glomerulárního a peritubulárního) zapojených sériově (za sebou). U dospělého pacienta ledvinami proteče přibližně 1,2l krve za minutu, což odpovídá 25 % minutového srdečního výdeje<sup>75</sup>. Ledviny podobně jako mozek mají schopnost autoregulace krevního průtoku, která je podmíněna konstrikcí hladké svaloviny aferentních a eferentních arteriol v reakci na napětí stěny (myogenní komponenta) a parakrinní činností vasoaktivních metabolitů (metabolická komponenta)<sup>76,77</sup>. Hlavní funkcí ledvin je účinná filtrace velkého množství krve protékající glomeruly. I přes obrovský průtok, extrakce kyslíku ledvinami je minimální, na rozdíl od mozku nebo kosterního svalu<sup>78</sup>. Kromě filtračních funkcí a udržení stálosti vnitřního prostředí jsou ledviny i významným endokrinním orgánem zasahující do řady fyziologických procesů včetně regulace systémového krevního tlaku. K zabezpečení správné funkce ledvin kromě autoregulačních mechanismů je nutný i adekvátní srdeční výdej. Mezi kardiovaskulárním a renálním systémem existuje komplexní vzájemná interakce. Zásah do její integrity může mít za následek poruchu funkce jednoho nebo obou systémů, kterou klinicky známe jako kardiorenální syndrom. Typickým příkladem je ischemická choroba srdeční nebo fibrilace síní. Výskyt fibrilace síní je obecně velmi vysoký u pacientů s renální insuficiencí<sup>79</sup>.

Oboustranný vztah těchto dvou stavů je málo prozkoumán. Předchozí práce naznačily, že nízká glomerulární filtrace pozitivně koreluje s vyšším rizikem fibrilace síní. Na druhou stranu, nově vzniklá fibrilace síní u predisponovaných jedinců může vést ke zhoršení renálních funkcí. Proto je fibrilace síní u pacientů s renální insuficiencí potenciálním modifikovatelným rizikovým faktorem. Jeden z pravděpodobných patofyziologických mechanismů zodpovědných za poruchu funkce renálních parametrů je porucha autoregulační kontroly renálního průtoku v důsledku variace tepového objemu při fibrilaci síní. Dosud nebyla realizována studie, která by hodnotila akutní změnu renálního průtoku při SR a indukované fibrilaci síní

#### 1.10. Reference

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet] NLM (Medline), 2021 [cited 2021 May 15]; 42:373–498. Available from: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)
2. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE: The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995; 98:476–484.
3. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, et al.: Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141:E750–E772.
4. Kirchhof P, Lip GYH, Van Gelder IC, et al.: Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic optionsa report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012; 14:8–27.

5. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The framingham study. *Neurology* 1978; 28:973–977.
6. Conen D, Rodondi N, Müller A, et al.: Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:989–999.
7. Ballatore A, Matta M, Saglietto A, et al.: Subclinical and asymptomatic atrial fibrillation: Current evidence and unsolved questions in clinical practice. *Med* 2019; 55.
8. Majos E, Dabrowski R: Significance and management strategies for patients with asymptomatic atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation* 2015; 7:51–55.
9. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al.: Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120–129.
10. Samet P: Hemodynamic sequelae of cardiac arrhythmias. *Circulation* 1973; 47:399–407.
11. Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS: The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: Evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983; 106:284–291.
12. Sramko M, Wichterle D, Melenovsky V, et al.: Independent effect of atrial fibrillation on natriuretic peptide release. *Clin Res Cardiol* [Internet] Springer Berlin Heidelberg, 2019; 108:142–149. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-018-1332-1>
13. Rebecchi M, Panattoni G, Edoardo B, et al.: Atrial fibrillation and autonomic nervous system: A translational approach to guide therapeutic goals. *J arrhythmia* [Internet] John Wiley and Sons Inc, 2021 [cited 2021 May 15]; 37:320–330. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33850573>

14. Coumel P: Paroxysmal atrial fibrillation: A disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 1994; 15:9–16.
15. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, et al.: Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Impulses Originating in the Pulmonary Veins. *Cardiol Rev* 1999; 7:65.
16. Kawai S, Mukai Y, Inoue S, et al.: Non-Pulmonary Vein Triggers of Atrial Fibrillation Are Likely to Arise from Low-Voltage Areas in the Left Atrium. *Sci Rep* [Internet] Springer US, 2019; 9:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-48669-1>
17. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al.: Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: Implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* [Internet] Elsevier Masson SAS, 2005; 46:1054–1059. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.06.016>
18. Hayashi K, An Y, Nagashima M, et al.: Importance of nonpulmonary vein foci in catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Hear Rhythm* Elsevier Inc., 2015; 12:1918–1924.
19. Daoud EG, Weiss R, Knight BP, et al.: Effect of an Irregular Ventricular Rhythm on Cardiac Output. :1433–1436.
20. Lee JM, Lee H, Janardhan AH, et al.: Prolonged atrial refractoriness predicts the onset of atrial fibrillation: A 12-year follow-up study. *Hear Rhythm* [Internet] Elsevier, 2016; 13:1575–1580. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.03.037>
21. Al Ghamdi B, Hassan W: Atrial remodeling and atrial fibrillation: Mechanistic interactions and clinical implications. *J Atr Fibrillation* 2009; 1:395–416.
22. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Crijns HJGM: Electrical and structural remodeling: Role in the genesis and maintenance of

- atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48:153–168.
23. Wijffels MCEF, Timmermans CCMM, Van Suylen RJ, Rodriguez LM: Internal atrial shock delivery by standard diagnostic electrophysiology catheters in goats: effects on atrial electrogram amplitude and tissue architecture. [cited 2021 May 16]; . Available from: <https://academic.oup.com/europace/article/9/4/203/640812>
  24. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K: Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar [Internet]. *J. Am. Coll. Cardiol.* Elsevier USA, 2019 [cited 2021 May 24], pp. 1189–1206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871703/>
  25. Hanna P, Dacey MJ, Brennan J, et al.: Innervation and Neuronal Control of the Mammalian Sinoatrial Node a Comprehensive Atlas. *Circ Res* 2021; 128:1279–1296.
  26. Shen MJ, Zipes DP: Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res* 2014; 114:1004–1021.
  27. Viskin S, Golovner M, Malov N, et al.: Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation; Data from almost 10,000 episodes. *Eur Heart J* 1999; 20:1429–1434.
  28. Stavrakis S, Kulkarni K, Singh JP, Katritsis DG, Aroundas AA: Autonomic Modulation of Cardiac Arrhythmias: Methods to Assess Treatment and Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6:467–483.
  29. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946–952.
  30. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA: Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354:i4482.

31. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al.: All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: A Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013; 34:1061–1067.
32. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, et al.: Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the united states, 2000 through 2010 implications for healthcare planning. *Circulation* 2014; 129:2371–2379.
33. Alonso A, de Larriva APA: Atrial fibrillation, cognitive decline and dementia. *Eur Cardiol Rev* 2016; 11:49–53.
34. Polikandrioti M, Koutelekos I, Vasilopoulos G, et al.: Anxiety and Depression in Patients with Permanent Atrial Fibrillation: Prevalence and Associated Factors. *Cardiol Res Pract Hindawi*, 2018; 2018.
35. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH: Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med* 2006; 119.
36. Ali AN, Abdelhafiz A: Clinical and economic implications of AF related stroke. *J Atr Fibrillation* 2016; 8:85–92.
37. Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, et al.: Left atrial function: Physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12:421–430.
38. Yang Y, Liu Q, Wu Z, et al.: Stiff Left Atrial Syndrome: A Complication Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27:884–889.
39. Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, et al.: Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: Clinical characterization, prevalence, and predictors. *Hear Rhythm [Internet] Elsevier Inc.*, 2011; 8:1364–1371. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.02.026>
40. Maeder MT, Nägele R, Rohner P, Weilenmann D: Pulmonary hypertension in stiff left



- atrial syndrome: pathogenesis and treatment in one. *ESC Hear Fail* 2018; 5:189–192.
41. Lee JH, Kwon OS, Yu HT, et al.: Risk Factors for Stiff Left Atrial Physiology 1 Year After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Front Physiol* 2021; 12:1–10.
  42. MITCHELL JH, GUPTA DN, PAYNE RM: Influence of Atrial Systole on Effective Ventricular Stroke Volume. *Circ Res* 1965; 17:11–18.
  43. BENCHIMOL A, PALMERO HA, LIGGETT MS, DIMOND EG: Influence of Digitalization on the Contribution of Atrial Systole To the Cardiac Dynamics At a Fixed Ventricular Rate. *Circulation* 1965; 32:84–95.
  44. Sramko M, Wichterle D, Kautzner J: Feasibility of in-vivo simulation of acute hemodynamics in human atrial fibrillation. *PLoS One* 2016; 11:1–10.
  45. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN: Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet] Elsevier Masson SAS, 1997; 30:1039–1045. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00254-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00254-4)
  46. Melenovsky V, Hay I, Fetters BJ, et al.: Functional impact of rate irregularity in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2005; 26:705–711.
  47. Grosman-Rimon L, Billia F, Wright E, et al.: Neurohormones, inflammatory mediators, and cardiovascular injury in the setting of heart failure. *Heart Fail Rev* [Internet] *Heart Fail Rev*, 2020 [cited 2024 May 29]; 25:685–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31637568/>
  48. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al.: 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022,.

49. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al.: State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:824–839.
50. Epstein, F., Levin, E., Gardner, D., Samson W: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321–328.
51. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC: Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988; 62:191–195.
52. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Uusimaa P, Ruskoaho H: Passive mechanical stretch releases atrial natriuretic peptide from rat ventricular myocardium. *Circ Res* 1992; 70:1244–1253.
53. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM: Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications.
54. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S: Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92:1124–1127.
55. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seward JB: Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol [Internet] Elsevier Masson SAS*, 2000; 35:1256–1262. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00515-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00515-5)
56. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al.: Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: An analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol [Internet] Elsevier Masson SAS*, 2005; 46:838–844. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.057>
57. Hoit BD: Atrial functional mitral regurgitation. *Curr Opin Cardiol* 2020; 35:474–481.
58. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, et al.: Atrial Functional Mitral Regurgitation:

- JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:2465–2476.
59. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al.: Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: Reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* [Internet] American College of Cardiology Foundation, 2011; 58:1474–1481. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.032>
  60. Moon I, Lee S young, Lee E, et al.: Extensive left atrial ablation was associated with exacerbation of left atrial stiffness and dyspnea. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet] John Wiley & Sons, Ltd, 2019 [cited 2024 May 29]; 30:2782–2789. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jce.14241>
  61. Ito T, Suwa M: Left atrial spontaneous echo contrast: Relationship with clinical and echocardiographic parameters. *Echo Res Pract* 2019; 6:R65–R73.
  62. Leung DYC, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF: Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet] Elsevier Masson SAS, 1994; 24:755–762. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90025-6](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(94)90025-6)
  63. Gentile F, Elhendy A, Khandheria BK, et al.: Safety of electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:897–904.
  64. Berger M, Schweitzer P: Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: A retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998; 82:1545–1547.
  65. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K: Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: A study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet] Elsevier Masson SAS, 1997; 29:106–112. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00427-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00427-5)
  66. Lip GYH: Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995;

- 346:1313–1314.
67. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al.: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* [Internet] The American College of Chest Physicians, 2010; 137:263–272. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1584>
  68. Brembilla-Perrot B, Ferreira JP, Manenti V, et al.: Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: Insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:394–401.
  69. Medi C, Kalman JM, Haqqani H, et al.: Tachycardia-Mediated Cardiomyopathy Secondary to Focal Atrial Tachycardia. Long-Term Outcome After Catheter Ablation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1791–1797.
  70. Perreault CL, Shannon RP, Komamura K, Vatner SF, Morgan JP: Abnormalities in intracellular calcium regulation and contractile function in myocardium from dogs with pacing-induced heart failure. *J Clin Invest* 1992; 89:932–938.
  71. Shite J, Qin F, Mao W, Kawai H, Stevens SY, Liang C seng: Antioxidant vitamins attenuate oxidative stress and cardiac dysfunction in tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet] Elsevier Masson SAS, 2001; 38:1734–1740. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01596-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01596-0)
  72. Spinale FG, Clayton C, Tanaka R, et al.: Myocardial Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase in tachycardia induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24:277–294.
  73. Williams LR, Leggett RW: Reference values for resting blood flow to organs of man. *Clin Phys Physiol Meas* [Internet] Clin Phys Physiol Meas, 1989 [cited 2024 May 29]; 10:187–217. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2697487/>
  74. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN: Integrative regulation of human brain

- blood flow. *J Physiol* [Internet] Wiley, 2014 [cited 2024 May 29]; 592:841. Available from: [/pmc/articles/PMC3948549/](#)
75. Ladefoged J, Pedersen F: Renal Blood Flow, Circulation Times and Vascular Volume in Normal Man Measured by the Intraarterial Injection —External Counting Technique. *Acta Physiol Scand* [Internet] John Wiley & Sons, Ltd, 1967 [cited 2024 May 29]; 69:220–229. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1748-1716.1967.tb03516.x>
76. Arendshorst WJ: Autoregulation of renal blood flow in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* [Internet] 1979 [cited 2024 May 29]; 44:344–349. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.res.44.3.344>
77. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ: Renal autoregulation in health and disease. 2024; :405–511.
78. Edwards A, Kurtcuoglu V: Renal blood flow and oxygenation. *Pflugers Arch* [Internet] Springer, 2022 [cited 2024 May 29]; 474:759. Available from: [/pmc/articles/PMC9338895/](#)
79. Gadde S, Kalluru R, Cherukuri SP, Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J: Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: An Overview. *Cureus* [Internet] Cureus Inc., 2022 [cited 2024 May 29]; 14. Available from: [/pmc/articles/PMC9445413/](#)



## 2. Odborné pozadí vědecké práce a definice hlavních mezer ve znalostech

1. Hodnocení funkce levé síně je velmi obtížně ze dvou důvodů: zaprvé, levá síň má nepravidelný tenkostěnný tvar náchylný k remodelaci, což znemožňuje geometrický odhad při použití zobrazovacích metod jako je echokardiografie, magnetická rezonance nebo CT; zadruhé, efektivní hemodynamika je podmíněna komplexní interakcí síní, komor a žilního návratu. Dosud nebyl objasněn relativní podíl jednotlivých patologických mechanismů na zhoršení hemodynamických ukazatelů. Jeden z důvodů je i nepřítomnost adekvátního studijního modelu fibrilace síní. Takové modely, i když metodologicky velmi zajímavé, jsou zatíženy velkou chybou související s dlouho trvající anestezií a chirurgickým traumatem (otevřený hrudník, porucha integrity perikardu atd.). Navíc translace poznatků z animálních modelů do humánní medicíny nemusí být adekvátní. Většina předchozích studií u lidí posuzovala celkovou změnu hemodynamiky po návratu FS do sinusového rytmu pomocí elektrické kardioverze. Opožděné obnovení mechanické funkce levé síně (tj. síňového příspěvku) po elektrické kardioverzi mohlo podstatně ovlivnit výsledky těchto studií. Vliv nepravidelnosti srdečního rytmu při fibrilaci síní byl zkoumán ve dvou studiích pomocí pravokomorové stimulace u pacientů s chronickou fibrilací síní podstupující katetrizační ablací atrioventrikulárního uzlu. Výsledkem bylo snížení srdečního výdeje o 12% a 21% v důsledku nepravidelnosti srdečního rytmu při FS<sup>1,2</sup>. Je nutno zdůraznit, že samotná pravokomorová stimulace asynchronní kontrakcí může navozovat kontraktilní dysfunkci komor.
2. Plasmatické hodnoty natriuretických peptidů (NP) jsou zvýšené u pacientů s fibrilací síní (FS) oproti pacientům se sinusovým rytmem (SR) a to bez ohledu na přítomnost současného srdečního selhání<sup>3-5</sup>. Není jasné, zda je tento vztah zprostředkovan hemodynamickými změnami při FS nebo samotnou nepravidelností srdečního rytmu.

Naše předchozí studie ukázala, že uvolňování NP během FS může být zprostředkováno jinými faktory než celkovou hemodynamickou změnou při FS.

3. Pokles srdečního výdeje a variace tepového objemu při fibrilaci síní jsou spojené s poruchou cerebrální perfuze<sup>6</sup>. Podobné změny lze očekávat v ostatních orgánech s vysokým minutovým průtokem, jako jsou ledviny. Naše předchozí práce ukázala, že hodnocení renálního průtoku pomocí intrakardiální echokardiografie (ICE) je snadno proveditelná metoda s dobrou reprodukcibilitou. Dosud nebyla realizována studie, která by srovnávala renální průtok při fibrilaci síní a sinusovém rytmu pomocí ICE.

## 2.1. Reference

1. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039–1045. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00254-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00254-4).
2. Daoud EG, Weiss R, Knight BP, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Strickberger SA, Man KC, Morady F. Effect of an Irregular Ventricular Rhythm on Cardiac Output. :1433–1436.
3. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1124–1127.
4. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1256–1262. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00515-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00515-5).
5. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AHB, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB, Abraham WT, McCullough PA, Maisel A.



Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: An analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:838–844. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.057>.

6. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Rokita H, Launer LJ, Gudnason V, Arnar DO. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace* 2018;20:1252–1258.

### 3. Cíle a stanovení hlavních hypotéz

Na základě výše uvedených racionálních předpokladů byly stanoveny **tři základní hypotézy**:

1. Ztráta síňového příspěvku, nepravidelnost srdečního rytmu a zkrácení diastolického plnění při tachykardii (tj. Simulované fibrilaci síní) budou nezávisle zhoršovat výkonnost srdce a tyto změny budou ještě výraznější při rychlejší komorové frekvenci.
2. Indukovaná fibrilace síní povede k akutní elevaci plazmatických hladin natriuretických peptidů bez ohledu na aktuální odpovědi komor při FS nebo změny tlaku v levé síni.
3. Akutní změna hemodynamiky při indukované fibrilaci síní (FS) ve srovnání se sinusovým rytmem při přibližně stejné komorové frekvenci bude zhoršovat průtok renální tepnou hodnoceným pomocí intrakardiální echokardiografie (ICE).

#### 3.1. Metodika práce k testování jednotlivých hypotéz:

##### 3.1.1. Hypotéza č. 1

U pacientů podstupující katetrizační ablacii pro paroxysmální fibrilaci síní bude proveden stimulační protokol, při kterém bude fibrilace síní simulovaná současnou stimulací síní (katétrem zavedeným do koronárního sinu) a komor (katétrem zavedeným do oblasti Hisova svazku) podle předepsaných sekvencí nepravidelných R-R intervalů extrahovaných z databáze digitálních EKG záznamů fibrilace síní od jiných pacientů. Tato "simulovaná" fibrilace síní bude porovnána s pravidelnou stimulací síní se spontánním převodem na komory a pravidelnou současnou atrioventrikulární stimulací při stejné srdeční frekvenci. Všechny stimulační protokoly budou provedeny o průměrné frekvenci 90 a 130 tepů za minutu. Současně budou invazivně měřeny hodnoty tlaku v levé síni a levé komoře, dále indexy kontraktility (dP/dT) a diastolické funkce levé komory (Tau index). Pomocí

intrakardiální echokardiografie budou u jednotlivých stimulačních režimech kalkulovány hodnoty srdečního tepového objemu a srdečního výdeje.

### 3.1.2. Hypotéza č. 2

Hypotéza bude testována u konsekutivních pacientů podstupující katetrizační ablací pro FS. U všech pacientů budou vstupně po změření neinvazivního krevního tlaku, centrálního žilního tlaku (CVP) a středního tlaku v levé síni (LAP) odebrány vzorky žilní krve na stanovení B natriuretického peptidu (BNP) a jeho N-terminální frakce (NT-proBNP) a mid-regionální pro-atriální natriuretického peptidu (MR-proANP). U první poloviny souboru pacientů bude po vstupním měření vyvolána FS rychlou stimulací síní a u druhé poloviny bude provedena pravidelná síňová stimulace o frekvenci odpovídající hornímu tercilu průměrné odpovědi komor u pacientů s vyvolanou FS. Po 20 minutách běžící FS nebo pravidelné síňové stimulace bude opakováno hemodynamické měření a odběry krve na stanovení natriuretických peptidů.

### 3.1.3. Hypotéza č. 3

Předmětem výzkumu budou pacienti podstupující katetrizační ablací pro fibrilaci síní s normální funkcí ledvin. Renální průtok bude měřen pomocí intrakardiální echokardiografie při: 1. sinusovém rytmu, 2. fibrilaci síní indukované rychlou síňovou stimulací a 3. síňové stimulaci o frekvenci odpovídající hornímu kvantilu průměrné frekvence komor při indukované FS. Jednotlivé sekvence budou trvat minimálně 2 minuty a při každé sekvenci budou zaznamenány hodnoty krevního tlaku, centrálního žilního tlaku a středního tlaku v levé síni. Renální průtok bude kalkulován podle vzorce  $RABF = r^2 \times \pi \times VTI \times SF$ , kde je  $r$  poloměr renální tepny a VTI je časově-rychlostní integrál měřený pulzním PW Dopplerem.

## 4. Hemodynamický efekt simulované fibrilace síní na funkci levé srdeční komory

### 4.1. Úvod

Fibrilace síní (FS) významně zhoršuje srdeční výkonnost, což se může klinicky projevit spektrem příznaků, od mírných pocitů nepravidelnosti srdeční akce až po závažné srdeční selhání (1). Patofyziologický mechanismus zodpovědný za alteraci hemodynamiky je komplexní a zahrnuje ztrátu síňové kontrakce, zkrácení diastolického plnění levé komory (LK) a nepravidelnost srdečního rytmu způsobující neurohumorální aktivaci (2-7). Relativní hemodynamický podíl každého z těchto mechanismů však dosud nebyl objasněn, a to především z důvodu absence realistického hemodynamického modelu FS u lidí. Lepší pochopení jednotlivých hemodynamických složek FS může mít důležité klinické důsledky, zejména pro individualizované nefarmakologické terapeutické strategie zaměřené na kontrolu frekvence nebo rytmu.

Cílem této studie bylo zhodnotit relativní podíl hlavních hemodynamických účinků FS na zhoršení srdeční funkce během simulované arytmie. K tomuto účelu jsme použili náš dříve ověřený in-vivo model FS u lidí, který umožňuje reprodukovat hemodynamiku při FS současnou stimulací síní a Hisova svazku pomocí předepsaných sekvencí nepravidelných R-R intervalů získaných z databáze digitálních EKG záznamů FS od jiných pacientů (8). Předpokládali jsme, že ztráta síňové kontrakce, nepravidelnost srdečního rytmu a zkrácení diastolického plnění LK tachykardií budou nezávisle na sobě zhoršovat srdeční výkonnost a že tyto změny budou výraznější při vyšší srdeční frekvenci (SF).

### 4.2. Metody

#### 4.2.1. Studovaná populace a katetrová ablace

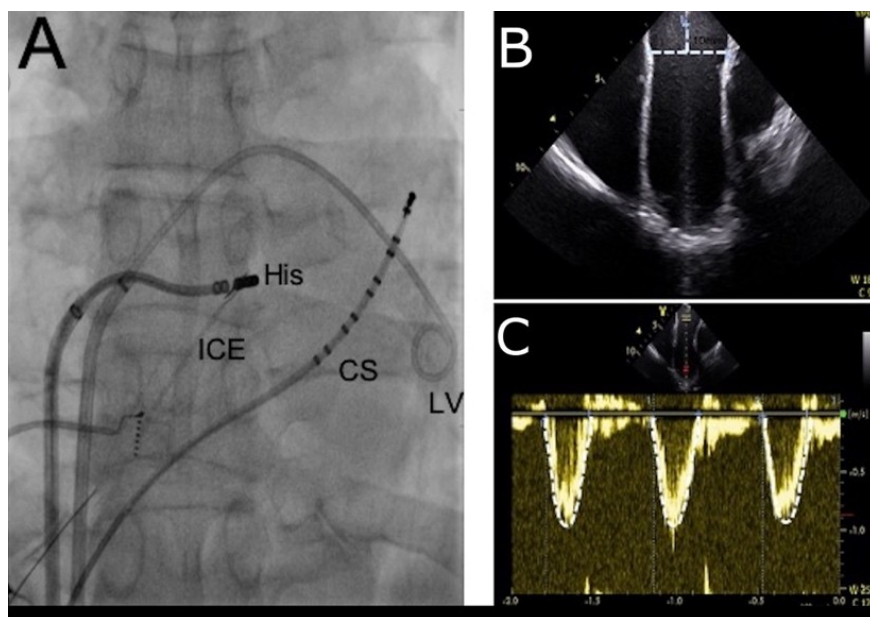
Do studie bylo zařazeno 12 pacientů, kteří byli indikováni ke katetrové ablaci paroxysmální FS a měli stabilní sinusový rytmus dokumentovaný telemetrickým monitorováním po dobu nejméně 24 hodin před zákrokem. Potřebná velikost vzorku byla

odhadnuta na základě předchozích studií (2,3,5). Podle našeho dříve popsaného protokolu byly ablační výkony prováděny v analgo-sedaci fentanylem a midazolamem (9). Elektrická izolace plicních žilních ostií byla provedena pomocí radiofrekvenčního katétru s irigačním hrotem (Navistar Thermocool, Biosense Webster, USA) za podpory trojrozměrného elektroanatomického mapovacího systému (CARTO, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) Hemodynamická studie byla provedena na konci ablačního výkonu během stabilního sinusového rytmu. Studie byla schválena institucionální etickou komisí (dokument ID 845/14) a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s vyšetřováním.

#### 4.2.2. Přístrojové vybavení

Do koronárního sinu (CS) byl zaveden říditelný desetipolární katétr pro stimulaci síní. Do dutiny LK byl transseptálním sheathem p zaveden 6F pigtail katétr. Ablací katétr byl umístěn na Hisův svazek na pravokomorové straně interventrikulárního septa. Stabilní stimulace Hisova svazku byla potvrzena konzistentně úzkým QRS komplexem při stimulaci a toto místo bylo označeno na trojrozměrném mapovacím systému. Nakonec byla intrakardiální echokardiografická (ICE) sonda (AcuNav, Siemens Medical Solutions, USA) umístěna přístupem přes femorální žílu do výtokového traktu pravé komory (PK), aby bylo dosaženo paralelního zobrazení proximální části vzestupné aorty.

Obrázek 1 – Hodnocení tepového objemu pomocí intrakardiální echokardiografie



Fluoroskopický obraz nastavení katétru (A). Aortální chlopeč a vzestupná část aorty byly vizualizovány pomocí intrakardiální echokardiografie (ICE) ve směru dlouhé osy. Průměr aorty byl měřen 10 mm nad aortálními cípy (B). VTI bylo manuálně ohraničeno na úrovni aortálního kořene a bylo průměrováno po celé době stimulace. Ve všech případech byl úhel dopadu během měření VTI menší než  $5^\circ$  (C). His = mapovací katétr použitý pro stimulaci His svazku, ICE = sonda intrakardiální echokardiografie, CS = desetipolární katétr zavedený do koronárního sinu pro účely síňové stimulace, LV = pigtail katétr v levé komoře.

#### 4.2.3. Kardiostimulace

Kardiostimulace byla provedena pomocí speciálního externího kardiostimulátoru (MicroPace, CA, USA), který byl připojen k účelovému elektronickému zařízení, jež řídilo sekvenci stimulace (dále jen "kontrolér sekvence") (8). Řídící jednotka sekvence byla naprogramována tak, aby generovala spouštěcí impulsy čtvercového tvaru (2 V/ 20 ms), které napodobovaly předem definované R-R intervaly. Tyto impulsy byly snímány přes EKG vstup externího kardiostimulátoru, který byl nastaven na spouštěcí režim a který se zanedbatelným zpožděním generoval stimulační impulsy ( $\sim 10$  V) přes rozdělovač do katétrů v CS a na HB, aby bylo dosaženo současné atrioventrikulární (AV) stimulace. Výsledné trvání QRS na

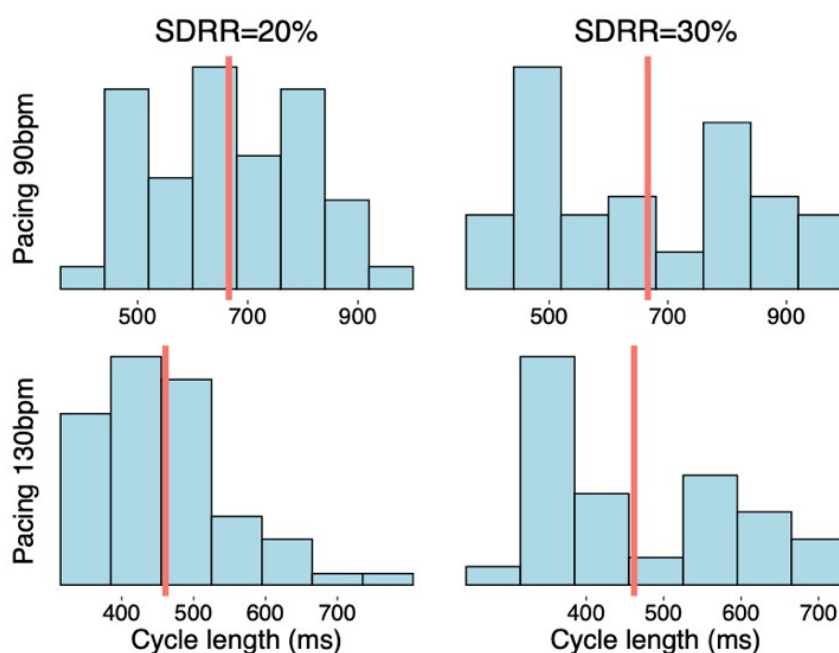
povrchovém EKG bylo  $126 \pm 13$  ms. Reprodukovatelnost této metody pro simulaci hemodynamiky LK při FS byla popsána již dříve (8).

#### 4.2.4. Hemodynamická studie

Hemodynamické parametry byly hodnoceny během čtyř různých konfigurací stimulace, každá z nich s průměrnou SF 90 a 130 tepů/min:

- 1) pravidelná stimulace z CS k simulaci normálního sinusového rytmu,
- 2) pravidelná současná AV stimulace z CS a Hisova svazku k hodnocení ztráty síňového příspěvku při zachovalé elektrické aktivaci komor,
- 3) nepravidelná simultánní AV stimulace podle předepsaných sekvencí se směrodatnou odchylkou 20 % hodnot RR intervalů (SDRR = 20%, tj. "méně nepravidelná" simulovaná FS), a
- 4) nepravidelná současná AV stimulace podle předepsaných sekvencí se směrodatnou odchylkou 30% hodnot RR intervalů (SDRR = 30%, tj. "nepravidelnější" simulovaná FS).

Obrázek 2 – Histogramy délky cyklu fibrilace síní



Histogramy R-R intervalů, které byly použity k simulaci různých typů fibrilace síní: pomalá (90/min), rychlá (130/min), více pravidelná (SDRR=20%) a více nepravidelná (SDRR=30%). Průměry jsou znázorněny červenými čarami.

AF = fibrilace síní, SDRR = standardní odchylka R-R intervalů.

Každá stimulační epizoda trvala 2 minuty a po ní následovala 30sekundová stabilizační fáze pravidelné síňové stimulace se stejnou frekvencí. Stabilizační fáze bylo z hemodynamické analýzy vyloučeno. Všichni pacienti byli stimulováni podle stejné sady RR sekvencí, ale pořadí stimulačních epizod bylo u každého pacienta náhodné. Nepravidelné sekvence RR pro simulovanou FS byly získány z databáze holterovských EKG záznamů u pacientů s perzistentní FS (<http://physionet.org>, Long-Term AF Database). Reprezentativní úseky FS s požadovaným trváním, průměrným SF a SDRR byly vybrány pomocí vlastního programu napsaného v prostředí Matlab (MathWorks, Natick, MA, USA), který umožnil automatické vyhledávání a prohlížení databáze.

Hodnocené hemodynamické parametry zahrnovaly:

- 1) systolický krevní tlak (STK), enddiastolický tlak LK (LVEDP),  $dP/dT$  max LK a Tau index měřený pigtail katétrem v LK,
- 2) střední tlak v levé síni (LS) měřený transeptálním sheathem v LS a
- 3) srdeční výdej (CO) a srdeční index (CI) byly měřeny současně pomocí ICE katétru pulzního Dopplera v vzestupné aortě (obr. 1).

#### 4.2.5. Sběr a analýza dat

Spouštěcí impulsy z kontroléru sekvence, povrchové EKG a analogové signály krevního tlaku z LS a LV byly zaznamenávány při frekvenci 1000 Hz pomocí analogově-digitálního převodníku (Powerlab, ADInstruments, UK). Data byla analyzována v programu



LabChart 7 (ADInstruments). ST, LVEDP, průměrný tlak v LS, maximální dP/dT v LK a Tau index byly získávány po jednotlivých tepech a hodnoty byly zprůměrovány za každou dvouminutovou stimulační epizodu.

Videovýstup z ICE (dopplerovská pulzní vlna ve vzestupné aortě) byl zaznamenán do počítače s rozlišením 640 x 480 pixelů a 30 snímky za sekundu a synchronizován se signály krevního tlaku pomocí modulu Video Capture v softwaru LabChart (ADInstruments). Zaznamenané videosmyčky byly zpracovány v programu ImageJ (<http://ImageJ.net>, distribuce Fiji). Pro každý srdeční cyklus byl ručně obkreslena tvar signálu dopplerovské pulzní vlny ze vzestupné aorty, aby se získal časově-rychlostní integrál (VTI). Hodnoty VTI z jednotlivých srdečních cyklech byly zprůměrovány za celou dvouminutovou stimulační epizodu. Tepový objem (SV) byl vypočítán z průměrné hodnoty VTI a průměru vzestupné aorty při odběru vzorku podle vzorce:  $SV = \pi \times (\text{poloměr ascendentní aorty})^2 \times VTI$ .

#### 4.3. Statistická analýza

Statistické analýzy byly provedeny v jazyce R (<http://www.R-project.org>). Spojité proměnné jsou zobrazeny v průměrech  $\pm$  směrodatná odchylka (SD). Hemodynamické změny v rámci jednotlivých pacientů byly porovnány párovým t-testem s Holmovou korekcí pro opakovaná měření. Srovnání mezi skupinami bylo provedeno pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) s Tukeyho post hoc testem. Hodnota  $p < 0,05$  byla považována za významnou.

Tabulka 1 – Základní charakteristiky studované populace

	N = 12
Věk (roky)	59 $\pm$ 5
Mužské pohlaví	8 (67%)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29 $\pm$ 3

Arteriální hypertenze	6 (50%)
Diabetes mellitus	2 (16%)
Anamnéza CMP	2 (16%)
Antiarytmická terapie	5 (41%)
CHA2DS2-VASc score	1.7 ± 1.5
Ejekční frakce LK (%)	55 ± 9
Indexovaný objem LS (ml/m <sup>2</sup> )	39 ± 9

Údaje jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka nebo počty (podíly). CMP – cévní mozková příhoda, LK – levá komora, LS – levá síň

#### 4.4. Výsledky

Hemodynamická studie byla dokončena u všech 12 pacientů. Jejich základní charakteristiky jsou shrnuty v Tabulce 1. Nevyskytly se žádné klinické komplikace související s procedurou. Měření tlaku v LK bylo k dispozici u všech 12 pacientů a hodnocení CI pomocí ICE bylo získáno u posledních 8 pacientů.

##### 4.4.1. Vliv ztráty síňové kontrakce

Ve srovnání s pravidelnou stimulací síní, pravidelná současná AV stimulace významně zhoršila kontraktilitu LK, což se projevilo snížením SV, CI, LV dP/dT a SBP, a to jak při 90 bpm, tak při 130 bpm. Pravidelná současná AV stimulace při 130 tepů/min rovněž významně zhoršovala diastolickou funkci LK, což vedlo ke zvýšení středního tlaku v LK.

##### 4.4.2. Vliv nepravidelnosti srdečního rytmu

Ve srovnání s pravidelnou simultánní AV stimulací nepravidelná simultánní AV stimulace (SDRR 20 %) významně zhoršila diastolickou funkci LK, což se projevilo zvýšením Tau a LVEDP při 90 a 130 tepů/min (tab. 2, obr. 3a a 3b). Zvýšení Tau indexu bylo

ještě výraznější při nepravidelnější stimulaci FS (SDRR 30 %) ve srovnání s méně nepravidelnou stimulací FS (SDRR 20 %).

Ve srovnání s pravidelnou současnou AV stimulací, simulovaná FS také významně zhoršovala kontraktilitu LK, což se projevilo snížením SV, CI a ST při obou SF a snížením dP/dT LK při 130 tepů/min. Ve srovnání s méně pravidelnou stimulací FS vedla nepravidelnější stimulace FS k výraznějšímu poklesu SBP při 90 tepů/min a výraznější změně Tau indexu při obou stimulačních frekvencích, zatímco v SV a CI nebyly žádné rozdíly. Ve srovnání s pravidelnou současnou AV stimulací se průměrný tlak v LS významně zvýšil pouze při nepravidelnější stimulaci FS při obou stimulačních frekvencích.

Tabulka 2 - Hemodynamické parametry během různých režimů stimulace

	Stimulační režimy			
	Pravidelná síňová stimulace	Pravidelná AV stimulace	FS (SDRR=20%)	FS (SDRR=30%)
Stimulace 90/min				
STK (mmHg)	142.1 ± 16.7	138.5 ± 14.4	131.9 ± 15.5	128.6 ± 15.9
LVEDP (mmHg)	12.0 ± 4.1	11.8 ± 4.2	15.2 ± 4.2	17.0 ± 3.6
LAP (mmHg)	9.6 ± 3.7	10.8 ± 4.1	11.8 ± 4.3	12.9 ± 4
LV dP/dT (mmHg/s)	2017 ± 302	1848 ± 320	1904 ± 315	1870 ± 329
Tau (ms)	39.2 ± 11.2	39.2 ± 10	50.6 ± 12.8	62.5 ± 11.9
SV (ml)	82.8 ± 10	74.4 ± 7.3	63 ± 10.7	63 ± 12.2
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	3.5 ± 0.4	3.1 ± 0.2	2.6 ± 0.4	2.6 ± 0.5
Stimulace 130/min				
STK (mmHg)	141.1 ± 20.8	124.1 ± 15.6**	116.6 ± 17.4***	114.8 ± 18.1
LVEDP (mmHg)	13.5 ± 3.7	14.7 ± 4.6	19.1 ± 5.5*	21.2 ± 6.7***
LAP (mmHg)	10.2 ± 4.8*	14 ± 3.5	14.6 ± 3.9	15.7 ± 3.8**
LV dP/dT (mmHg/s)	2300 ± 476*	1996 ± 383	1857 ± 380	1808 ± 402

Tau (ms)	41.5 ± 13.1	42.6 ± 13.1	61.6 ± 15.4**	71.4 ± 14.4**
SV (ml)	73.7 ± 12.9	50.8 ± 8.4***	41.7 ± 8.6***	42.6 ± 9.1***
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	4.5 ± 0.8**	3.1 ± 0.5	2.5 ± 0.5	2.6 ± 0.6

Údaje jsou uvedeny jako střední hodnoty ± směrodatné odchylky.

Hladina významnosti pro srovnání mezi stimulací 90/min a stimulací 130/min v rámci stejného stimulačního režimu je uvedena takto: \* P ≤ 0,05 \*\* P ≤ 0,01 \*\*\* P ≤ 0,001 pomocí párového t-testu.

AV = atrio-ventrikulární, CI - srdeční index, FS = fibrilace síní, LV - levá komora, LAP = tlak v levé síni, LVEDP = enddiastolický tlak v levé komoře, SV - tepový objem, STK = systolický tlak krve.

Tabulka 3 - Relativní procentuální rozdíl mezi jednotlivými typy stimulace

	Relativní procentuální rozdíly			
	Pravidelná síňová stimulace vs Pravidelná AV stimulace	Pravidelná síňová stimulace vs FS (SDRR=20%)	Pravidelná síňová stimulace vs FS (SDRR=20%)	FS (SDRR=20%) vs FS (SDRR = 30%)
STK (mmHg)	-2.5**	-4.8*	-7.2***	-2.5*
LVEDP (mmHg)	-2.1	28.9*	26.2*	11.9
LAP (mmHg)	11.8	9.4	22.3	9.6
LV dP/dT (mmHg/s)	-8.4*	3.1	-5.6*	-1.8
Tau (ms)	0	29.1*	29.1*	23.5***
SV (ml)	-10.2*	-15.3**	-24*	0
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	-10.3*	-15.2**	-24**	0.2

Stimulace 130/min	STK (mmHg)	-12.1**	-6*	-17.4***	-1.6
	LVEDP (mmHg)	8.7	30.3	41.6**	10.8
	LAP (mmHg)	36.6***	4.1	42.2*	7.8
	LV dP/dT (mmHg/s)	-13.2**	-6.9*	-19.2***	-2.7
	Tau (ms)	2.7	44.6**	48.6**	15.9*
	SV (ml)	-31.1**	-17.8**	-43.3***	2
	CI (l/min/m <sup>2</sup> )	-31**	-17.9**	-43.4***	2.4

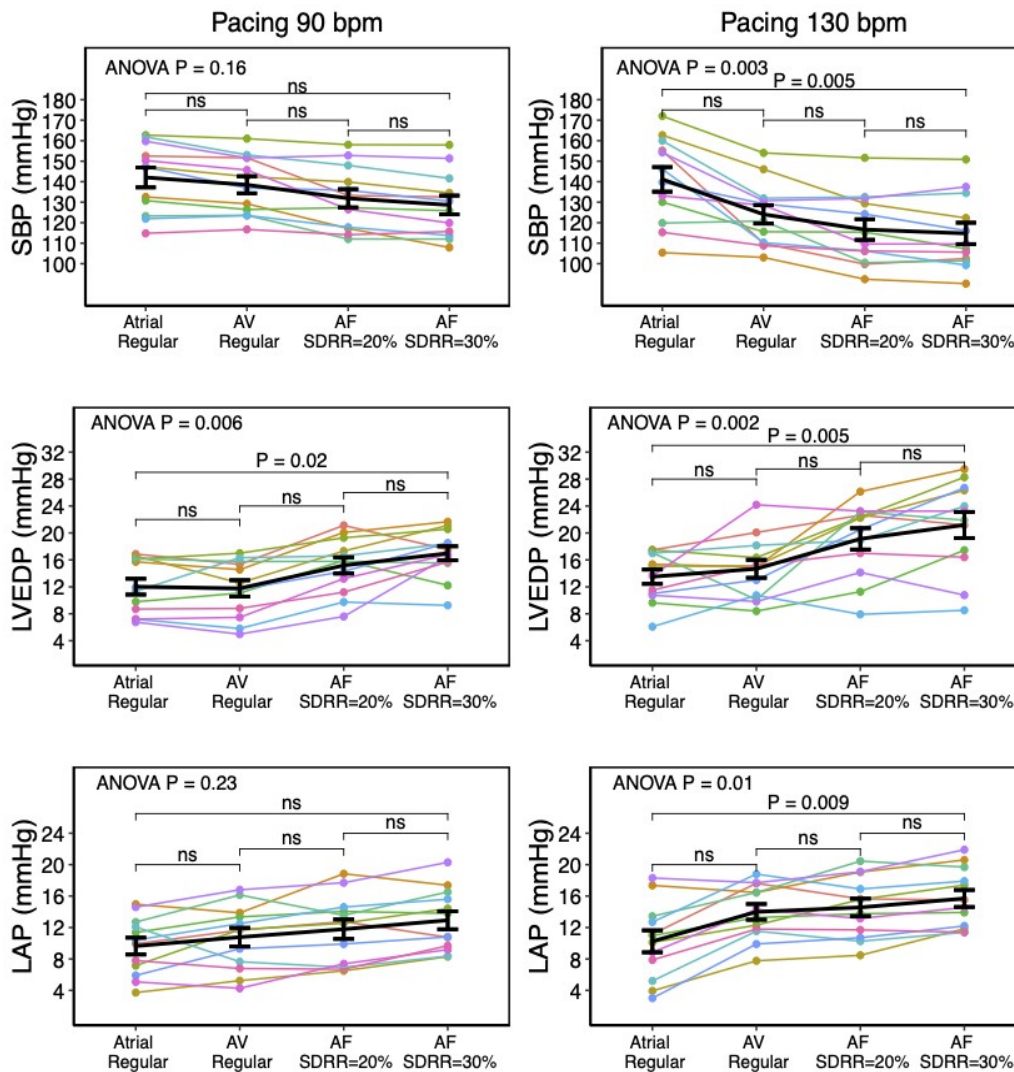
Hladina významnosti rozdílu je uvedena takto: \*  $P \leq 0,05$  \*\*  $P \leq 0,01$  \*\*\*  $P \leq 0,001$  párovým t-testem s

Holmovou korekcí pro opakovaná měření. Zkratky jsou stejné jako v tabulce 2.

#### 4.4.3. Vliv rychlé SF

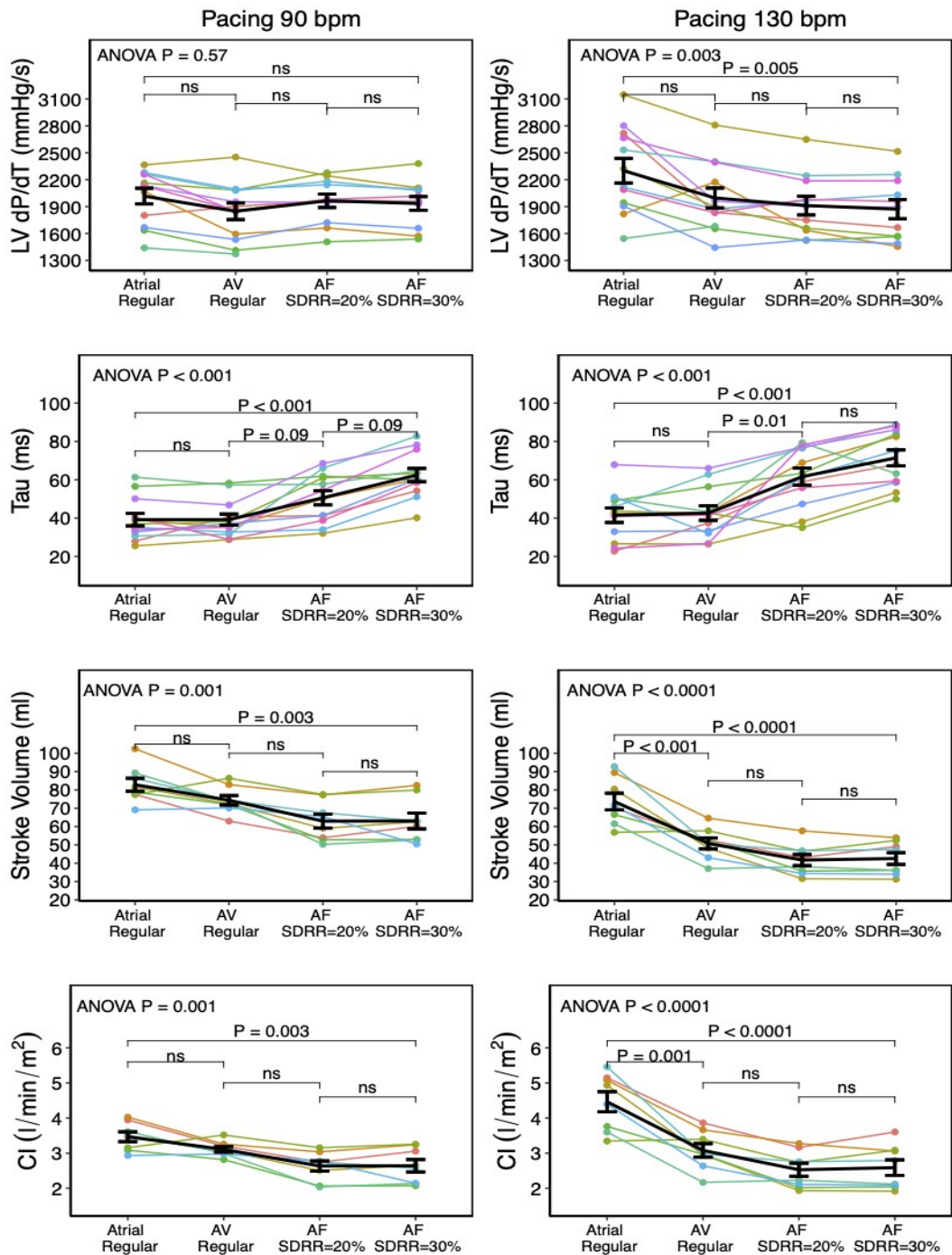
Zvýšení SF z 90/min na 130/min během pravidelné stimulace síní bylo doprovázeno očekávaným zvýšením CI bez ovlivnění SV a diastolické funkce LK (tab. 2). Zvýšení SF během pravidelné AV stimulace nebo stimulace FS však vedlo k významnému poklesu SV, zatímco CI zůstal nezměněn díky kompenzaci tachykardií (tab. 2). Navíc nepříznivý hemodynamický dopad ztráty síňové kontrakce a nepravidelnosti srdečního rytmu na kontraktilitu LK a diastolickou funkci byl výraznější při vyšší SF.

Obrázek 3a - Vliv jednotlivých režimů stimulace na hemodynamické parametry



Barevné čáry spojují hodnoty pro každého pacienta. Černé čáry s chybovými úsečky představují skupinové průměry a standardní chyby. Skupinové průměry byly porovnány pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) s post hoc testem Tukey. AF = fibrilace síní, AV = atrioventrikulární, LAP = tlak v levé síni, LVEDP = tlak na konci diastoly v levé komoře, SDRR = standardní odchylka R-R intervalů, SBP = systolický krevní tlak.

Obrázek 3b - Vliv jednotlivých režimů stimulace na hemodynamické parametry



Popis je stejný jako obrázek 3a.

## 4.5. Diskuse

### 4.5.1. Hlavní zjištění

Tato studie použila realistický in-vivo model FS k hodnocení hemodynamických důsledků této arytmie. Studie prokázala negativní vliv FS na různé parametry systolické a diastolické funkce LK. K nepříznivé hemodynamice významně přispívala ztráta účinné

síňové kontrakce a nepravidelnost srdečního rytmu. Samotná tachykardie zvyšovala dopad ztráty síňového příspěvku a nepravidelnosti srdečního rytmu.

#### 4.5.2. Předchozí studie

Dvě dřívější studie pozorovaly zlepšení CO o 23-56 % po elektrické kardioverzi FS na sinusový rytmus (6, 10). Rozsah zvýšení CO odpovídal poklesu CO, který jsme v této práci pozorovali při indukci simulované FS. Vliv ztráty síňového příspěvku na plnění LK prokázaly dvě studie využívající současnou AV stimulaci u pacientů se SR (11, 12). Tyto výsledky potvrzuje i naše studie, kde jsme prokázali, že současná AV stimulace vede ke snížení SV o 10-31 %. Celkově tato zjištění zvýrazňují hemodynamickou převahu SR nad FS bez ohledu na aktuální SF.

Hemodynamický dopad nepravidelnosti srdečního rytmu hodnotily dvě studie využívající pravokomorovou stimulaci u pacientů s permanentní FS, kteří podstoupili ablaci AV uzlu (3,5). Autoři nepravidelnosti srdečního rytmu přisuzovali snížení CO o 12, resp. 21 %. Tyto hodnoty jsou srovnatelné s naším zjištěním – snížení CO o 15-18 % při srovnání nepravidelné AV stimulace s pravidelnou AV stimulací. Můžeme pouze spekulovat, zda škodlivý hemodynamický účinek nepravidelnosti srdečního rytmu může souviset se zhoršením plnění LK, změnami v nitrobuňčném metabolismu vápníkem nebo neurohormonální aktivací (3,13,14).

Za zmínku stojí, že samotná pravokomorová stimulace může zhoršovat funkci LK (15). Toto zkresení částečně překonala studie Melenovského, který prováděl nepravidelnou stimulaci přes obnažené elektrody biventrikulárního kardiostimulátoru u pacientů s chronickým srdečním selháním (16). Klíčovým rysem našeho hemodynamického modelu bylo použití selektivní stimulace převodního systému (Hisova svazku), která umožnila fyziologickou aktivaci LK.



#### 4.5.3. Klinické důsledky

Z klinického hlediska poskytují výsledky této studie důvody pro podporu strategií zaměřených na obnovení a udržení sinusového rytmu, jako je elektrická kardioverze, antiarytmika a katetrová ablace. Pacienti, u nichž nelze dosáhnout sinusového rytmu, by mohli mít prospěch nejen z kontroly frekvence, ale také z regularizace srdečního rytmu pomocí trvalé selektivní HB stimulace kombinované s ablací AV uzlu.

#### 4.6. Limitace studie

Naše studie zkoumala pouze akutní hemodynamické změny během FS a nezohlednila možné dlouhodobé kompenzační mechanismy. Hemodynamika nebyla zkoumána v průběhu nativní (indukované) FS pacientů. Takový design by neumožňoval hodnotit hemodynamiku FS nezávisle na SF. Naše studie navíc zahrnovala pacienty se zachovalou ejekční frakcí LK. Lze předpokládat, že hemodynamický dopad FS by byl ještě výraznější u pacientů s chronickou systolickou dysfunkcí LK. Měření CI pomocí ICE bylo provedeno pouze u posledních osmi pacientů z důvodu technických potíží s nastavením hardwaru u prvních čtyř pacientů. Přesto byly změny CI dostatečně výrazné, aby umožnily adekvátní statistické srovnání pomocí párového t-testu.

Sinusový rytmus byl navíc simulován stimulací z proximálního CS místo z horní části pravé síně, aby se zabránilo posunu katétru při rychlé stimulaci a aby se zabránilo ektopii síní mechanickým drážděním. To mohlo vést k mírně kratšímu AV zpoždění během stimulace PS, ačkoli místo stimulace pS nemělo vliv na hemodynamiku během simulované FS.

Dalším potenciálním omezením je absence autonomní blokády během studijního protokolu, která mohla teoreticky změnit hemodynamiku stimulací sympatiku. Abychom zohlednili toto potenciální zkreslení, aplikovali jsme různé stimulační sekvence v náhodném pořadí a vypočítali průměrné hodnoty hemodynamických proměnných z opakovaných

měření. Každá změna stimulační sekvence navíc zahrnovala období pravidelné stimulace, aby se hemodynamika stabilizovala.

#### 4.7. Závěr

Tato studie prokázala škodlivý hemodynamický účinek fibrilace síní a demonstrovala nezávislý podíl nepřítomnosti síňového příspěvku, nepravidelnosti srdečního rytmu a zvýšené SF. Tato zjištění poskytují translační základ pro strategie kontroly rytmu u pacientů s SF a strategie optimalizace SF pomocí permanentní selektivní stimulace převodního systému komor, pokud nelze udržet sinusový rytmus.

#### 4.8. Reference

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.
2. Raymond RJ, Lee AJ, Messineo FC, Manning WJ, Silverman DI. Cardiac performance early after cardioversion from atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998;136(3):435-42.

3. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(4):1039-45.
4. Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J.* 1983;106(2):284-91.
5. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Strickberger SA, Man KC, Morady F. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol.* 1996;78(12):1433-6.
6. Shapiro W, Klein G. Alterations in cardiac function immediately following electrical conversion of atrial fibrillation to normal sinus rhythm. *Circulation.* 1968;38(6):1074-84.
7. Sramko M, Wichterle D, Melenovsky V, Franekova J, Clemens M, Fukunaga M, Kautzner J. Independent effect of atrial fibrillation on natriuretic peptide release. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(2):142-149.
8. Sramko M, Wichterle D, Kautzner J. Feasibility of In-Vivo Simulation of Acute Hemodynamics in Human Atrial Fibrillation. *PLoS One.* 2016;11(10): e0165241.
9. Sramko M, Peichl P, Wichterle D, Tintera J, Maxian R, Weichet J, Knesplova L, Franekova J, Pasnisinova S, Kautzner J. A novel biomarker-based approach for the detection of asymptomatic brain injury during catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(4):349-354.
10. Orlando JR, van Herick R, Aronow WS, Olson HG. Hemodynamics and echocardiograms before and after cardioversion of atrial fibrillation to normal sinus rhythm. *Chest.* 1979;76(5):521-6.

11. Mitchel H, Gupta N, Payne M. Influence of atrial systole on effective ventricular stroke volume. *Circ Res.* 1965;17:11-8.
12. Benchimol A, Duenas a, Liggett MS, Dimond EG. Contribution of atrial systole to the cardiac function at a fixed and at a variable ventricular rate. *Am J Cardiol.* 1965;16:11-21.
13. Samet P. Hemodynamic sequelae of cardiac arrhythmias. *Circulation.* 1973;47(2):399-407. doi: 10.1161/01.cir.47.2.399. PMID: 4567870.
14. Gosselink AT, Blanksma PK, Crijns HJ, Van Gelder IC, de Kam PJ, Hillege HL, Niemeijer MG, Lie KI, Meijler FL. Left ventricular beat-to-beat performance in atrial fibrillation: contribution of Frank-Starling mechanism after short rather than long RR intervals. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(6):1516-21.
15. Lieberman R, Padeletti L, Schreuder J, Jackson K, Michelucci A, Colella A, Eastman W, Valsecchi S, Hettrick DA. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1634-41.
16. Melenovsky V, Hay I, Fetcs BJ, Borlaug BA, Kramer A, Pastore JM, Berger R, Kass DA. Functional impact of rate irregularity in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2005;26(7):705-11.

5. Akutní vliv fibrilace síní na cirkulující natriuretické peptidy: vliv srdeční frekvence, nepravidelnosti rytmu a tlakového přetížení levé síně

### 5.1. Úvod

Srdeční natriuretické peptidy (NP) jsou diagnostické a prognostické biomarkery srdečního selhání (SS)<sup>1,2</sup>. Předpokládá se, že hlavním podnětem pro uvolňování NP je roztažení stěny síňového nebo komorového myokardu v důsledku tlakového nebo objemového přetížení<sup>3,4</sup>. Koncentrace NP jsou ale zvýšené i u pacientů s fibrilací síní (FS) a to i v nepřítomnosti zjevného SS<sup>5-7</sup>. Stále není jasné, zda tento jev souvisí s hrubými hemodynamickými změnami způsobenými FS, nebo s vnitřními cestami souvisejícími se samotnou nepravidelností srdečního rytmu<sup>8,9</sup>. V této studii jsme se snažili prozkoumat akutní vliv srdeční frekvence (SF), nepravidelnosti srdečního rytmu a tlaku v levé síni (LAP) na plazmatické hladiny NP během vyvolaného paroxysmu FS, a během rychlé pravidelné síňové stimulace. Předpokládali jsme, že vyvolání FS zvýší hladinu NP nezávisle na SF a LAP. Tato studie navíc zkoumala vztah mezi výchozími koncentracemi NP v SR a během indukované FS. Lepší pochopení tohoto vztahu může mít klinické důsledky pro léčbu AF u pacientů s FS.

### 5.2. Metody

Do studie bylo zařazeno 46 pacientů s nevalvulární paroxysmální FS, u kterých byla plánována katetrová ablace. Zařazení byli pouze pacienti s stabilním SR po dobu nejméně 18 hodin před zákrokem (dokumentovanou telemetrickým monitorováním). Protokol studie byl schválen institucionální etickou komisí a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s výkonem.

Hemodynamická studie byla provedena na začátku ablačního výkonu, po zavedení transseptálního zaváděcího pouzdra do levé síně (LS), ale před provedením samotné ablace. Výkon byl proveden v mírné analgosedaci navozené fentanylem a midazolamem a na

nepřerušované perorální antikoagulaci. LAP byl změřen tuhým zaváděcím pouzdrům (8 Fr SL1, Abbott, USA) umístěným v dutině LS. Další zaváděcí pouzdro pro měření tlaku v pravé síni (RAP) byl umístěn do pravé síně. Tlakové signály byly analyzovány v reálném čase z nejméně 10 po sobě jdoucích tepů pomocí dedikované pracovní stanice (CardioLab, GE HealthCare). Střední hodnoty LAP a RAP byly získány z elektronických průměrů tlakových křivek. Systémový krevní tlak byl měřen neinvazivně pomocí manžety na paži. SF byla naměřena z povrchové EKG křivky.

Vzorky venózní krve pro hodnocení NP byly odebrány z pouzdra ve společné femorální žíle do ethylendiamintetraoctových (EDTA) zkumavek a před sériovou analýzou byly uchovávány při teplotě  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Natriuretický peptid typu B (BNP) byl hodnocen chemiluminiscenční mikročásticovou imunoanalýzou (Architect assay, Abbott Diagnostics) s citlivostí 10 ng/l. N-terminální pro-mozkový natriuretický peptid (NT-proBNP) byl hodnocen pomocí elektrochemoiluminiscenční imunoanalýzy (Elecsys assay, Roche Diagnostics) s citlivostí 50ng/L. Midregionální proatriální natriuretický peptid (MR-proANP) byl analyzován luminometrickou imunoanalýzou (Kryptor assay, Brahms, GmbH) s citlivostí 2,1 pmol/l. Hladiny BNP  $<35\text{ng/L}$ , NT-proBNP  $<125\text{ng/L}$  a MR-proANP  $<116\text{pmol/L}$  byly považovány za normální.

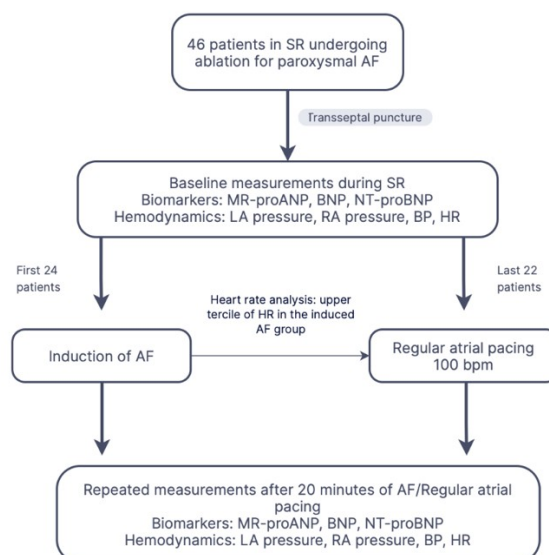
Na začátku výkonu bylo u všech pacientů provedeno hemodynamické hodnocení a odběr krve pro hodnocení NP. Následně byl u prvních 24 pacientů rychlou stimulací síní vyvolán trvalý paroxysmus FS. Hemodynamické hodnocení a odběr krve byly opakovány po 20 minutách trvající FS. U posledních 22 pacientů následovalo základní měření pravidelnou stimulací síní z proximálního koronárního sinu rychlostí 100 tepů/min (tj. kontrolní skupina) a hemodynamické hodnocení a odběr krve se opakovaly po 20 minutách (obr. 1). Frekvence stimulace 100/min byla zvolena tak, aby odpovídala průměrné SF během indukované FS u

první skupiny pacientů (SF  $99,6 \pm 13/\text{min}$ ) a aby bylo zajištěno síňokomorové (AV) vedení 1:1.

### 5.3. Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena v jazyce R (<http://www.R-project.org>). Základní proměnné jsou uváděny jako průměry  $\pm$  směrodatná odchylka (SD) nebo počty (podíly) a byly porovnávány pomocí Studentova t-testu a případně Fisherova exaktního testu. Hladiny NP (NT-proBNP, MR-proANP a BNP) jsou uvedeny jako mediány a interkvartilové rozpětí a byly porovnány pomocí Mannova-Whitneyho testu. Změny koncentrací NP v rámci skupin pacientů byly porovnány pomocí párového t-testu. Vztah mezi hladinami NP během FS a SR byl hodnocen pomocí univariační a multivariační lineární regrese s logaritmicke transformovanými hodnotami NP. Ve skupině pacientů s indukovanou FS byla k posouzení vztahu mezi hodnotami NP naměřenými během indukované FS a SR použita také Pearsonova korelace a lineární regrese. Hodnota  $p < 0,05$  byla považována za významnou.

**Obrázek 1** - Schéma protokolu studie



LAP - tlak v levé síni, BP - krevní tlak, HR - srdeční frekvence, BNP - natriuretický peptid typu B, NT-proBNP - N-terminální pro-mozkový natriuretický peptid, MR-proANP - midregionální pro-atriální natriuretický peptid.

**Tabulka 1** – Základní charakteristiky souboru

	Vyvolaná fibrilace síní (n=24)	Pravidelná síňová stimulace (n=22)	P value
Věk (roky)	59 ± 10	61 ± 10	0.42
Muži	18 (82 %)	16 (73 %)	0.40
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 4	31 ± 5	0.01
LV EDD (mm)	51 ± 5	55 ± 7	0.09
LV EF (%)	60 ± 1	58 ± 6	0.17
LAVi (mL/m <sup>2</sup> )	39 ± 10	37 ± 8	0.38
LAD (mm)	40 ± 6	43 ± 5	0.07
Creatinine (μmol/L)	84 ± 19	87 ± 23	0.64
GFR (mL/s/1.73m <sup>2</sup> , CKDEPI)	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.4	0.42
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1.5 ± 1.2	1.5 ± 1.1	0.78
Cévní mozková příhoda	1 (4 %)	2 (9 %)	0.60
Srdeční selhání	1 (4 %)	2 (9 %)	1.00
Ischemická choroba srdeční	3 (14 %)	1 (5 %)	0.33
Arteriální hypertenze	13 (59 %)	12 (55 %)	0.74
Diabetes Mellitus	3 (14 %)	3 (14 %)	1.00
Beta-blokátory	17 (77 %)	15 (68 %)	0.44
Antiarytmická medikace	15 (68 %)	18 (82 %)	0.85



Údaje jsou uvedeny jako průměrné hodnoty  $\pm$  směrodatné odchylky nebo počty (podíly). LV EDD – end-diastolická velikost levé komory, LV EF - ejekční frakce levé komory, LAVi - index objemu levé síně, LAD – průměr levé síně (v PLAX projekci), GFR - rychlost glomerulární filtrace.

#### 5.4. Výsledky

Studijní protokol byl u všech pacientů dokončen bez klinických komplikací. Základní charakteristiky a hemodynamická měření byly mezi studijními skupinami srovnatelné, avšak pacienti ve skupině s pravidelnou stimulací síní měli vyšší BMI ( $31\pm 5$  vs  $27\pm 4$ ,  $p=0,01$ ) a větší průměr LS ( $43\pm 6$  vs  $40\pm 6$ ,  $P= 0,07$ ) ve srovnání se skupinou s indukovanou FS.

Jeden pacient ve skupině s indukovanou FS (4 %) a dva pacienti ve skupině se stimulací síní (9 %) měli v anamnéze předchozí epizodu srdečního selhání vyvolanou nově vzniklou FS, ale v době studie měli všichni tři pacienti normální ejekci levé komory a žádné známky a příznaky srdečního selhání, přičemž koncentrace NP se pohybovaly v interkvartilovém rozmezí příslušných studovaných skupin (MR-proANP: 84,8pmol/l, 154,7pmol/l a 43,3pmol/l; BNP: 19,3ng/l, 145,8ng/l a 45,8ng/l a NT-proBNP: 45,1 ng/l, 258,8 ng/l a 71,5 ng/l). Na počátku byly normální koncentrace MR-proANP, BNP a NT-proBNP pozorovány u 12 pacientů (50 %), 9 pacientů (37,5 %) a 13 pacientů (54 %) ve skupině s indukovanou FS a u 15 pacientů (68 %), 11 pacientů (50 %), resp. 16 pacientů (72 %) ve skupině s rychlou stimulací síní. Dvacet minut po vyvolání FS se průměrné koncentrace MR-proANP zvýšily oproti výchozí hodnotě o 64 % (95% CI: 49 - 103 %,  $p < 0,001$ ). Odpovídající hodnoty pro BNP byly 51 % (95% CI: 43 - 82 %) a pro NT-proBNP 7 % (95% CI: 3 - 16 %; vše  $p < 0,001$ ), ačkoli LAP se významně nezměnil.

Normální koncentrace MR-proANP, BNP a NT-proBNP byly pozorovány u 29 %, 13 % a 29 % pacientů během indukované FS ve srovnání s 68 %, 41 % a 64 % pacientů s

rychlou pravidelnou stimulací. Během rychlé pravidelné stimulace síní nebyly zaznamenány žádné významné změny koncentrací NP bez ohledu na výchozí koncentrace. Během indukované FS bylo relativní zvýšení MR-proANP a NT-proBNP 98 % (95% CI 56-141 %) a 13 % (95% CI -1-26 %) u pacientů s normálními výchozími koncentracemi a 58 % (95% CI 10-107 %) a 8 % (95% CI 4-12 %) u pacientů se zvýšenými výchozími koncentracemi (p = 0,4 a 0,6 pro normální vs. zvýšené výchozí koncentrace). Naproti tomu u pacientů s normální výchozí hladinou NP se BNP zvýšil o 54 % (95% CI 33-75 %) ve srovnání se 75 % (95% CI 37-113 %) u pacientů se zvýšenou výchozí koncentrací (p = 0,4 pro normální vs. zvýšenou výchozí koncentraci).

**Tabulka 2 - Změny biomarkerů a hemodynamiky**

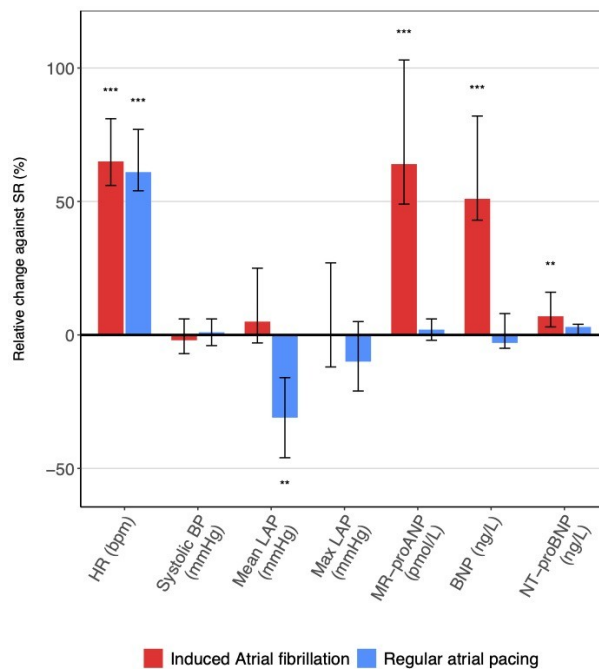
	Vyvolaná fibrilace síní		Pravidelná síňová stimulace	
	n= 24		n= 22	
	SR	FS	SR	Stimulace
SF (/min)	60 ± 10	100 ± 13**	62 ± 10	100 ± 0††
BNP (ng/L)	42 (30–91)	80 (44–136) **	35 (26–70)	38 (24–74) †
NT-proBNP (ng/L)	121 (74–212)	126 (84–237) **	79 (53–125)	80 (54–125)
MR-proANP (pmol/L)	112 (81–131)	166 (139–235) **	79 (60–116)	83 (60–121) ††
RAP (mmHg)	7.3 ± 2.3	8.0 ± 1.0	7.0 ± 3.7	5.9 ± 4.4
LAP mean (mmHg)	9.0 ± 4.9	9.5 ± 2.9	7.1 ± 4.6	4.9 ± 3.1* / ††
LAP max (mmHg)	18.0 ± 4.9	18.0 ± 5.3	15.3 ± 4.6	13.8 ± 5.2 †
STK (mmHg)	132 ± 27	129 ± 24	125 ± 13	125 ± 16

Údaje (HR, RAP, průměrný LAP, maximální LAP a systolický tlak) jsou vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka. Hladiny natriuretických peptidů (NT-proBNP, MR-proANP,

BNP) jsou uvedeny jako medián (interkvartilové rozpětí) a porovnávány pomocí Mannova-Whitneyho testu.

SF - srdeční frekvence, RAP - tlak v pravé síni, LAP - tlak v levé síni, BP - krevní tlak, BNP - natriuretický peptid typu B, NT-proBNP - N-terminální pro-mozkový natriuretický peptid, MR-proANP - střednědobý pro-atriální natriuretický peptid, FS - fibrilace síní, SR - sinusový rytmus; \*\*/\*\*:  $p < 0.01/0,001$  pro FS nebo pravidelnou stimulaci síní vs. SR; †/††:  $p < 0,1/0,001$  pro pravidelnou stimulaci síní vs. FS.

**Obrázek 2** - Relativní změna studovaných ukazatelů ve srovnání s výchozím stavem



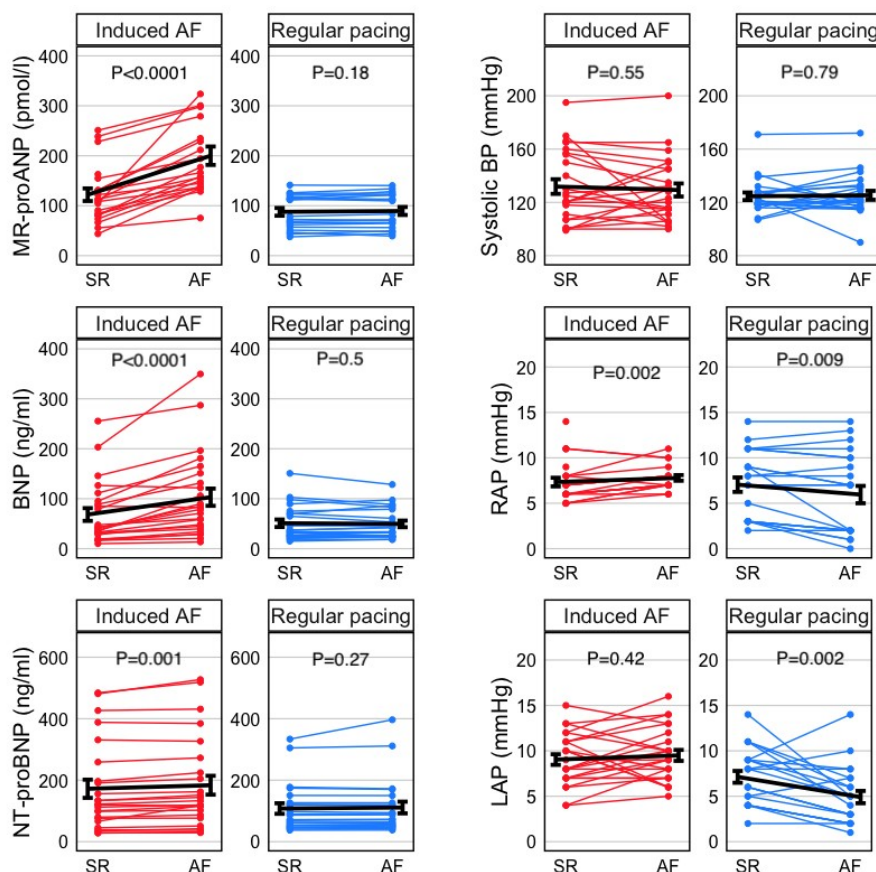
Procentuální změna průměrné srdeční frekvence, natriuretických peptidů a hemodynamických parametrů po vyvolání fibrilace síní nebo během pravidelné stimulace síní. SR - sinusový rytmus, BP - krevní tlak, LAP - tlak v levé síni, AF - fibrilace síní.

\*\*/\*\*:  $p < 0.01/0.001$

Hodnoty 95. percentilu NP během indukované FS byly 324 pmol/l pro MR-proANP, 274 ng/l pro BNP a 506 ng/l pro NT-proBNP. Rychlá pravidelná stimulace síní způsobila

mírný pokles LAP pravděpodobně v důsledku efektu vyprázdnění LS, ale neměla významný vliv na koncentrace NP.

**Obrázek 3** - Absolutní změna studovaných ukazatelů



Změna natriuretických peptidů a hemodynamických parametrů po navození fibrilace síní nebo během pravidelné stimulace síní. Barevné čáry spojují absolutní hodnoty pro jednotlivé pacienty. Černé čáry s chybovými úsečkami představují střední hodnoty a standardní chyby. Hodnoty p byly hodnoceny pomocí párového t-testu. SR - sinusový rytmus, AF - fibrilace síní, LAP - tlak v levé síni, RAP - tlak v pravé síni, BP - krevní tlak.

Ve vícerozměrné lineární regresní analýze zahrnující údaje od všech 46 pacientů predikovalo zvýšení NP pouze přítomnost FS a výchozí hladiny NP, nikoli však LAP nebo

jiné hemodynamické proměnné (tab. 3). V podskupině analýzy pacientů s indukovanou AF byla zjištěna silná korelace mezi koncentracemi všech tří NP během FS a během SR. Průměrný poměr koncentrací během FS a SR byl 0,62 pro MR-proANP, 0,65 pro BNP a 0,92 pro NT-proANP. Rychlá pravidelná stimulace síní způsobila mírný pokles LAP, pravděpodobně v důsledku efektu vyprázdnění LS; avšak bez významné změny koncentrací NP.

**Tabulka 3** – Multivariační lineární regresní analýza faktorů spojených s elevací natriuretických peptidů

N = 46	Beta koeficient [95% konfidenční interval]		
	Log (BNP)	Log (NT-proBNP)	Log (NT-proANP)
Přítomnost FS	0.38 (0.15–0.61) **	-	0.57 (0.4–0.8) **
Vstupní (absolutní) hodnoty NP	0.012 (0.001–0.014) **	0.005 (0.004–0.006) **	0.006 (0.004–0.006) **
Věk	-	0.01 (0.001–0.02) *	-

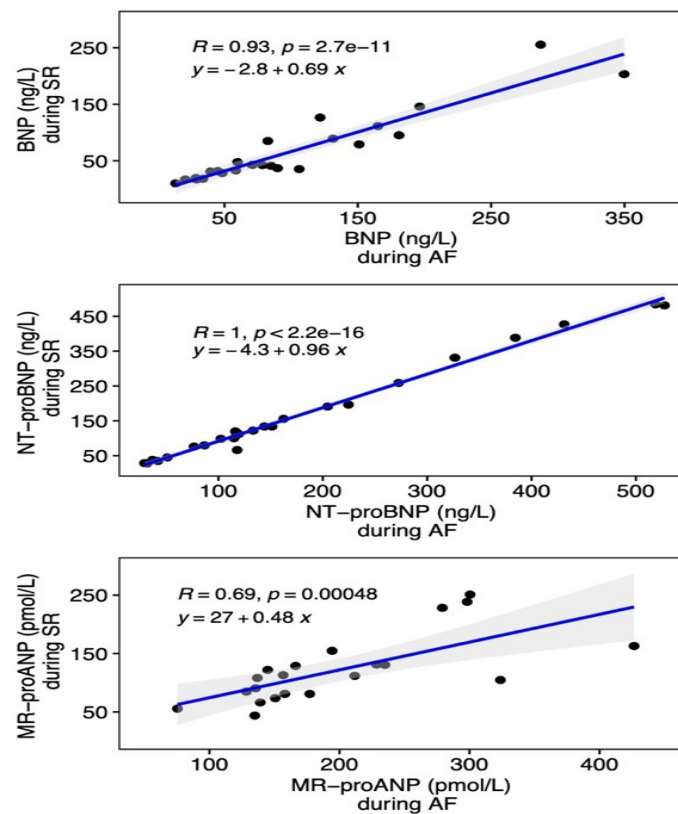
K posouzení faktorů spojených se zvýšením koncentrace NP byly použity přirozené logaritmičké transformace NP. BNP:  $R^2 = 0,7$ ,  $F = 74$ ,  $p < 0,0001$ , intercept 3,11, NT-proBNP:  $r^2 = 0,87$ ,  $F = 74,3$ ,  $P < 0,0001$ , intercept 3,18, NT-proANP:  $R^2 = 0,6$ ,  $F = 95$ ,  $P < 0,0001$ , intercept 3,8; \*/\*\* P hodnota  $< 0,05$  /  $< 0,001$ .

### 5.5. Limitace

Tato studie byla omezena relativně malým vzorkem, což mohlo ovlivnit analýzy základních prediktorů NP. Nicméně naše výsledky naznačují, že studie byla dostatečně silná

pro hodnocení změn koncentrací NP v rámci subjektu. Studie hodnotila pouze akutní změny NP v průběhu 20 minut indukované FS nebo rychlé stimulace, protože delší trvání experimentu (který byl prováděn během rutinní ablace pro FS) nebylo naší etickou komisí přijatelné.

Obrázek 4 - Vztah mezi hladinami NP během sinusového rytmu a indukované fibrilace síní



Rozptylový graf ukazuje vztah mezi hladinami NP během sinusového rytmu a indukované fibrilace síní. Pearsonův korelační koeficient (hodnota R) je zobrazen spolu s hodnotami p a rovnicí odhadnuté regresní přímky. Šedý pás označuje 95% interval spolehlivosti regresního sklonu.

SR - sinusový rytmus, AF - fibrilace síní, BNP - natriuretický peptid typu B, NT-proBNP - N-terminální pro-mozkový natriuretický peptid, MR-proANP - středněregionální pro-atriální natriuretický peptid.

Ze stejného důvodu byl vliv SF hodnocen ve dvou nezávislých skupinách pacientů, protože sériové měření během indukované FS a rychlé pravidelné stimulační v jedné skupině by vyžadovalo dlouhé čekání na návrat koncentrací NP na výchozí hodnotu a bylo by eticky i logisticky nepřijatelné. Ačkoli se podle plánu studie pacienti s FS nelišili od pacientů s rychlou pravidelnou stimulací síní v průměrné srdeční frekvenci, nelze vyloučit, že rychlá srdeční frekvence mohla u některých jedinců s FS ovlivnit koncentrace NP. Tato studie navíc nebyla navržena tak, aby umožnila přístup k relativnímu vlivu AV vztahu na uvolňování NP. A konečně, studie zkoumala hemodynamicky stabilní pacienty, většinou se zachovanou ejekční frakcí levé komory.

#### 5.6. Diskuse a závěry

Tato studie ukázala, že plazmatické koncentrace MR-proBNP, BNP a NT-ProBNP se během FS zvyšují nezávisle na LAP a SF a zdá se, že za elevaci může nepravidelnost srdeční akce. Z klinického hlediska tato zjištění naznačují, že NP by neměly být používány samostatně jako náhradní markery hemodynamického přetížení u pacientů s AF bez zjevného srdečního selhání. Kromě toho studie navrhla 95. percentil "normálních" hraničních hodnot NP pro hemodynamicky stabilní pacienty s FS a také navrhla převodní poměry mezi FS a SR, které by mohly pomoci interpretovat NP u pacientů s FS. Další studie by měly potvrdit, zda nepravidelnost srdeční frekvence jako taková může být škodlivá tím, že vyvolává stres myocytů odrážející se v uvolňování NP. Ta by silně podpořila nefarmakologické terapeutické strategie pro FS zaměřené na kontrolu odpovědi komor, pokud nelze udržet SR.

Výsledky této studie je třeba vnímat v kontextu velmi složité interakce mnoha přispívajících faktorů, včetně síňové a komorové frekvence a jejich vzájemného vztahu. Předchozí práce prokázaly významné zvýšení hladin NP u pacientů s pravidelnou supraventrikulární tachykardií (SVT), kde byl nejpravděpodobnějším mechanismem odpovědným za uvolňování NP síňový stres způsobený současnou AV aktivací (během AVNRT nebo AVRT). Souvislost mezi FS a zvýšením NP byla popsána v mnoha studiích, ačkoli základní patofyziologický mechanismus nebyl zcela objasněn 9-16. Bylo prokázáno, že obnovení SR elektrickou kardioverzí nebo katetrovou ablací vede ke snížení NP. Přímých důkazů prokazujících zvýšení NP po vzniku AF je však málo<sup>8</sup>. Většina studií nedokázala určit, zda zvýšení NP souvisí se zhoršenou hemodynamikou během AF, protože využívala méně citlivé neinvazivní metody<sup>5,6,15-18</sup>. Jedna invazivní hemodynamická studie u pacientů se srdečním selháním zjistila, že vztah mezi NT-proBNP a AF je nezávislý na tlaku v plicním kapilárním zaklínění<sup>19</sup>. V naší předchozí studii jsme zjistili signifikantně vyšší hladiny MR-proANP a BNP u 31 pacientů s FS ve srovnání s 31 pacienty v SR, kteří byli vybráni pomocí propensity-score matchingu pro věk, pohlaví, SF, ejekční frakci levé komory, index objemu LS a přímo měřený LAP<sup>9</sup>. V této studii jsme tyto výsledky dále rozvedli tím, že jsme přímo prokázali významné zvýšení NP již 20 minut po vzniku AF a ukázali jsme, že zvýšení NP nesouvisí se změnami RAP nebo LAP. Jedinečnost naší studie navíc spočívala v tom, že zahrnovala kontrolní skupinu pacientů, kteří podstoupili měření NP během rychlé pravidelné stimulace síní při stejném HR, jaký byl průměrný SF během indukované FS. Takový design experimentu umožnil prokázat, že zvýšení NP nebylo způsobeno samotnou srdeční frekvencí.

Můžeme pouze spekulovat, jak by samotná nepravidelnost srdečního rytmu mohla vyvolat zvýšení NP. Experimentální studie naznačily, že primárním spouštěčem uvolňování NP z kardiomyocytů je roztažení buněčné zprostředkovaný mechanosenzitivními iontovými kanály a buněčná signalizace může zahrnovat aktivaci CaMII kinázy nebo



kalcineurinové/NFAT dráhy<sup>9</sup>. Lze tedy předpokládat, že nepravidelnost srdečního rytmu může způsobit buď změny metabolismu intracelulárního vápníku, nebo že cyklické zvýšení LAP může stimulovat uvolňování NP silněji než zvýšení průměrné hodnoty LAP.

## 5.7. Reference

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.; 2022.
2. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Somma S Di, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839.
3. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988;62:191–195.
4. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Uusimaa P, Ruskoaho H. Passive mechanical stretch releases atrial natriuretic peptide from rat ventricular myocardium. *Circ Res* 1992;70:1244–1253.
5. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1124–1127.

6. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1256–1262. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00515-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00515-5).
7. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AHB, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB, Abraham WT, McCullough PA, Maisel A. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: An analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:838–844. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.057>.
8. Sramko M, Melenovsky V, Wichterle D, Franekova J, Clemens M, Kautzner J. Impact of Atrial Fibrillation on Natriuretic Peptides: An Invasive Atrial Hemodynamic Study. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:153–154. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.05.008>.
9. Sramko M, Wichterle D, Melenovsky V, Franekova J, Clemens M, Fukunaga M, Kautzner J. Independent effect of atrial fibrillation on natriuretic peptide release. *Clin Res Cardiol* 2019;108:142–149. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-018-1332-1>.
10. Parthenakis FI, Patrianakos AP, Skolidis EI, Diakakis GF, Zacharis EA, Chlouverakis G, Karalis IK, Vardas PE. Atrial fibrillation is associated with increased neurohumoral activation and reduced exercise tolerance in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007;118:206–214.
11. Charitakis E, Walfridsson H, Nylander E, Alehagen U. Neurohormonal activation after atrial fibrillation initiation in patients eligible for catheter ablation: A randomized controlled study. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
12. Jourdain P, Bellorini M, Funck F, Fulla Y, Guillard N, Loiret J, Thebault B, Sadeg N, Desnos M. Short-term effects of sinus rhythm restoration in patients with lone atrial fibrillation: A hormonal study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:263–267.

13. Roy D, Paillard F, Cassidy D, Bourassa MG, Gutkowska J, Genest J, Cantin M. Atrial natriuretic factor during atrial fibrillation and supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:509–514.
14. Mei B, Jiefu Y, Yingying L. Serum N-terminal-pro-brain natriuretic peptide level and its clinical implications in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2009;32:3–7.
15. Sang HL, Jung JH, Choi SH, Lee N, Park WJ, Oh DJ, Rhim CY, Lee KH. Determinants of brain natriuretic peptide levels in patients with lone atrial fibrillation. *Circ J* 2006;70:100–104.
16. Letsas KP, Filippatos GS, Pappas LK, Mihas CC, Markou V, Alexanian IP, Efremidis M, Sideris A, Maisel AS, Kardaras F. Determinants of plasma NT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2009;98:101–106.
17. Bakowski D, Wozakowska-Kaplon B, Opolski G. The influence of left ventricle diastolic function on natriuretic peptides levels in patients with atrial fibrillation. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:745–752.
18. Corell P, Gustafsson F, Kistorp C, Madsen LH, Schou M, Hildebrandt P. Effect of atrial fibrillation on plasma NT-proBNP in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007;117:395–402.
19. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Salvatici M, Veronesi G, Veglia F, Fiorentini C, Spaggiari L, Cipolla CM. Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. *Circulation* 2007;115:1339–1344.

## 6. Hodnocení průtoku krve ledvinami pomocí intrakardiální echokardiografie u lidí

### 6.1. Úvod

Intrakardiální echokardiografie je zobrazovací metoda která se stala nedílnou součástí elektrofyziologických a některých intervenčních procedur. Její zavedení do klinické praxe představuje obrovský pokrok, umožňující vizualizaci srdeční anatomie v reálném čase, nepřetržitou monitoraci a navigaci katétru v srdečních dutinách a včasné rozpoznání procedurálních komplikací, jako je perikardiální výpotek nebo tvorba trombů což zkracuje výkon a potenciálně snižuje riziko s ním spojené. Další velmi užitečnou funkcí ICE je registrace a měření rychlosti toku krve na chlopních nebo v cévách. Tento aspekt používání ICE nebyl dostatečně prozkoumán.

V této pilotní práci jsme ověřovali proveditelnost měření průtoku krve pravou renální tepnou (RABF – renal artery blood flow) pomocí intrakardiální echokardiografie a hodnotili její reprodukovatelnost u lidí.

### 6.2. Metody

Do studie bylo zařazeno 15 pacientů podstupujících katérovou ablací fibrilace síní navigovanou pomocí ICE (věk:  $61 \pm 12$  let, muži 60 %). Žádný z pacientů neměl renální selhání, nebyl po operaci ledvin a neměl známou anomálii ledvin. Výkon byl proveden v anagosedaci pomocí fentanylu a midazolamu a na nepřerušené antikoagulační léčbě. Po zajištění žilních vstupů byl podán heparin v bolusu a kontinuální infuzi k udržení ACT hodnoty v rozmezí 300-350 sekund. Studijní protokol byl proveden na začátku katetrizační ablace. ICE sonda byla zavedena cestou levého třísla do pravé síně. Během sinusového rytmu byla sonda ICE vytažena z pravé síně do dolní duté žíly, dokud se nezobrazila pravá renální tepna (RRA – right renal artery) s jejím ústím.

RABF – průtok krve renální tepnou (renal artery blood flow), r – poloměr pravé renální arterie, VTI – rychlostně-časový integrál (velocity-time integral), SF – srdeční frekvence

Tabulka 1 – Základní charakteristiky studijního souboru

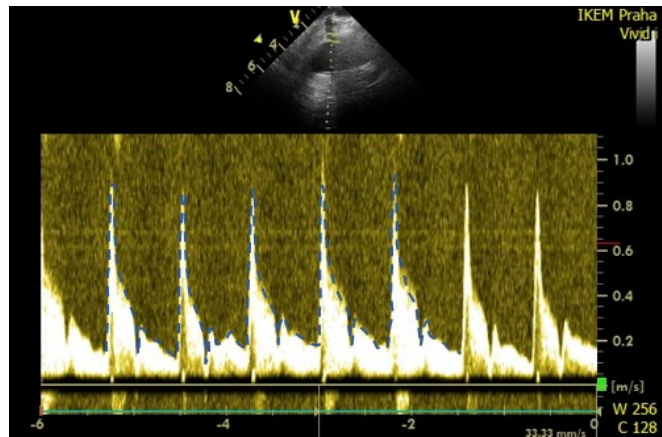
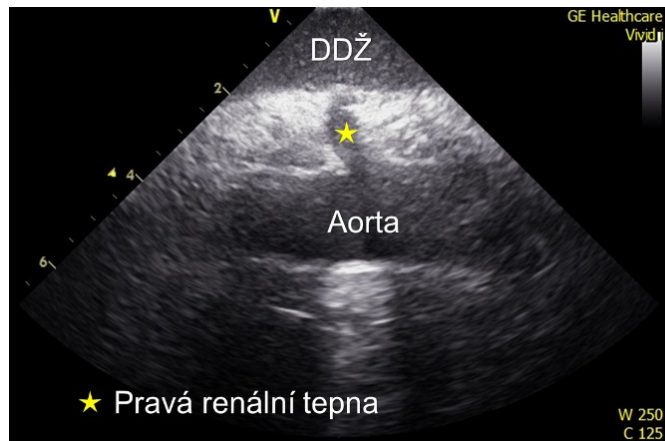
N = 15	
Věk (roky)	61±12
Muži (%)	60
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30±5
Ejekční frakce LK (%)	57±6
LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	41±16
Kreatinin (μmol/l)	79±29

Údaje jsou uvedeny jako průměry ± směrodatné odchylky nebo počet (procento). BMI – Body mass index, LK – levá komora, LAVi – indexovaný objem levé síně

Krevní průtok v RRA byl zobrazen pomocí barevného průtokového mapování (CFM – color flow mapping). Průměr RRA byl změřen ve vzdálenosti 5-10 mm od jejího odstupu z aorty. RABF v tomto místě byl měřen pomocí dopplerovské pulzní vlny (PW - pulsed wave Doppler). Rychlostně-časový integrál (VTI – velocity-time integral) byl obkreslen manuálně a zprůměrován v pěti po sobě jdoucích sinusových stazích. RABF byla vypočtena podle vzorce:  $RABF = r^2 \times 3,14 \times VTI \times SF$ , kde je r poloměr renální tepny, VTI časově-rychlostní integrál a SF srdeční frekvence.

Pro posouzení reprodukovatelnosti metody byla sonda ICE přemístěna do pravé síně a měření RABF bylo opakováno stejným operátorem. Po dokončení studijního protokolu byla provedena katetrizační ablace způsobem popsaným dříve (odkaz).

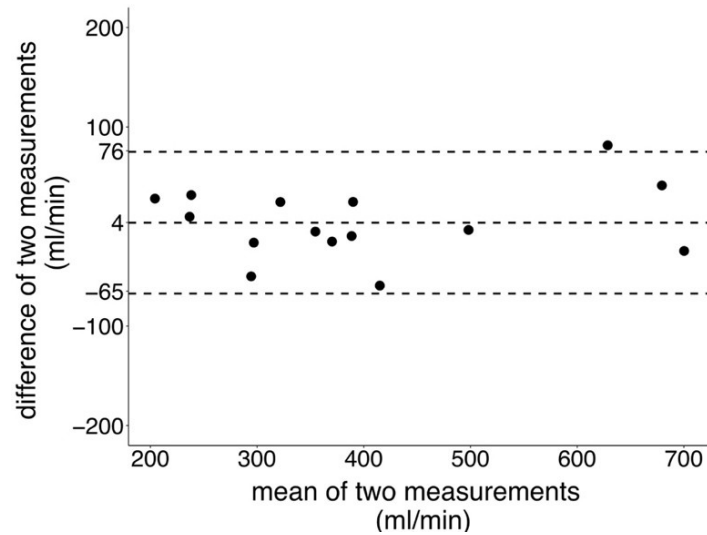
Obrázek 1 – Ukázka měření VTI v pravé renální tepně pomocí PW Doppleru a ICE



### 6.3. Výsledky

U všech 15 pacientů byla zobrazena RRA. Nevyskytly se žádné klinické komplikace související s výkonem. Poloměr RRA byl  $2,5 \pm 0,4$  mm. Ve všech případech byl incidenční úhel při měření VTI do  $5^\circ$ . Průměrná hodnota RABF byla  $403 \pm 163$  ml/min a  $399 \pm 156$  ml/min při prvním, resp. druhém měření ( $p = 0,7$  podle párového T-testu, variační koeficient  $5,3 \pm 3,8$  %; Blandův-Altmanův graf – Obrázek 1).

Obrázek 2 - Bland-Altmanův graf ukazující intra-individuální reprodukovatelnost měření RABF



#### 6.4. Závěry

Tato pilotní studie prokázala, že měření RABF pomocí ICE je snadno proveditelné a má přiměřenou intra-individuální reprodukovatelnost. Metodu lze použít ke studiu RABF během různých intervencí a hemodynamických stavů.

## 7. Akutní vliv indukované fibrilace síní na průtok krve ledvinami hodnocený intrakardiální echokardiografií

### 7.1. Úvod

Fibrilace síní (FS) a chronické onemocnění ledvin (CKD) jsou běžná onemocnění, která mají podobné rizikové faktory a obvykle se vyskytují současně<sup>1,2</sup>. Tato komplexní interakce naznačuje, že obě onemocnění mohou mít společné základní patofyziologické procesy. Přesný patofyziologický mechanismus, kterým fibrilace síní poškozuje ledviny, nebyl dosud plně prozkoumán. Předchozí práce se intenzivně zabývaly vlivem zánětu, oxidačního stresu a neurohumorální aktivace<sup>3-6</sup>. Jedním z neprozkoumaných patofyziologických mechanismů, které se mohou podílet na změně funkce ledvin, je zhoršená autoregulační kontrola průtoku ledvinami v důsledku kolísání srdeční frekvence během FS. Četné studie v minulosti prokázaly, že průtok krve ledvinami a perfuze ledvinové kůry jsou u pacientů s CKD nižší než u zdravých osob<sup>7-9</sup>. Žádná studie však nehodnotila a neporovnávala průtok krve ledvinami během různých supraventrikulárních rytmů. V této studii jsme využili intravaskulární echokardiografii k hodnocení průtoku krve renálními tepnami (RABF) a porovnali měření během sinusového rytmu (SR), indukované FS a pravidelné stimulace síní (AP).

### 7.2. Metody

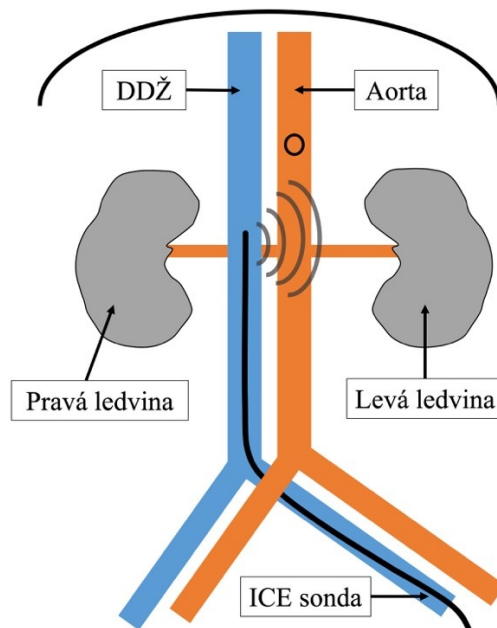
#### 7.2.1. Studijní soubor a design studie

Do studie bylo zařazeno 26 pacientů (věk: 63±12 let, muži: 50 %, kreatinin: 82±16 μmol/l) bez známého strukturálního onemocnění ledvin, kteří podstoupili katetrovou ablaci pro FS. Studie byla schválena institucionální etickou komisí a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zákrokem. Zákroky byly prováděny v celkové anestezii vedené voaltiním anestetikem sevofluranem. Do koronárního sinu (CS) byl zaveden desetipolární



katétru pro účely stimulace síní. Katétru ICE byl zaveden pomocí 11F zavaděče přes levou femorální žílu a pod ultrazvukovou kontrolou byla sonda zavedena přes dolní dutou žílu (DDŽ) do pravé síně (PS). Po transseptální punkci byl do levé síně (LS) zaveden dlouhý transseptální zavaděč 8,5F, který byl použit k měření tlaku v LS a po jeho povytažení i tlaku v PS. Poté byla sonda ICE povytažena do (DDŽ) aby se zobrazilo ústí pravé renální tepny (obrázek 2). Po ověření průtoku krve barevným dopplerem byl změřen průměr renální tepny přibližně 1 cm od ostia a průtok byl zaznamenán ve stejném místě pomocí doppleru s pulzní vlnou (PW).

Obrázek 1 – Grafické znázornění polohy ICE sondy při měření renálního průtoku



DDŽ – dolní dutá žíla, ICE – intrakardiální echokardiografie

### 7.2.2. Stimulační protokoly

Hemodynamická měření a hodnocení průtoku ledvinami byly provedeny na začátku ablačního zákroku při 1) sinusovém rytmu, 2) indukované FS a 3) stimulaci síní rychlostí odpovídající komorové odpovědi během indukované FS.

Jednotlivé sekvence trvaly přibližně 10 minut, včetně počáteční pětiminutové stabilizační fáze. Fibrilace síní byla vyvolána rychlou pravidelnou nebo vzestupnou stimulací síní pomocí externího programovatelného kardiostimulátoru Micropace EP (Micropace Inc., CA, USA). Během každé sekvence byla měřena srdeční frekvence (průměr RR intervalu deseti po sobě jdoucích QRS komplexů) krevní tlak, tlak v levé síni (LAP) a tlak v pravé síni (RAP). U posledních 16 pacientů byl srdeční výdej vypočten neinvazivně výpočtem VTI a rozměru kořene aorty, jak bylo popsáno dříve. Průtok ledvinami byl vypočten podle vzorce  $RABF = r^2 \times 3,14 \times VTI \times SF$ , kde  $r$  je poloměr ledvinné tepny a VTI je časový rychlostní integrál měřený pulzním (PW) dopplerem. Po dokončení studijního protokolu, který trval přibližně 20-30 minut, byl dokončen ablační zákrok pomocí pulzní energie elektrického pole a katetru Farawave (Farapulse, Boston Scientific, USA). Analýza zaznamenaných sekvencí byla provedena ex-post ve specializovaném programu EchoPAC (GE, Massachusetts, USA).

### 7.3. Statistická analýza

Všechny statistické analýzy byly provedeny v jazyce R (<http://www.R-project.org>). Spojité proměnné jsou prezentovány jako mediány a interkvartilové rozmezí (IQR) nebo střední hodnoty se směrodatnými odchylkami (SD). Hemodynamické parametry během jednotlivých supraventrikulárních rytmů v rámci jednoho pacienta byly porovnávány pomocí analýzy rozptylu pro opakovaná měření (ANOVA). Hodnota  $p < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

### 7.4. Výsledky

Základní charakteristiky souboru jsou shrnuty v Tabulce 1. Ze studie byli vyloučeni dva pacienti, u kterých nebyla FS indukovatelná, a proto nebylo možné provést protokol studie. Všech 26 pacientů dokončilo studijní protokol a následná katetrová ablace proběhla bez komplikací.

Tabulka 1 – Základní charakteristiky souboru

	N = 26 <sup>1</sup>
Věk (roky)	66 (55, 72)
Arteriální hypertenze	19 (73%)
Muži	13 (50%)
Diabetes Mellitus	4 (15%)
Ischemická choroba srdeční	0 (0%)
TIA nebo CMP	2 (7.7%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.8 (27.7, 34.0)
Kreatinin (umol/l)	80 (74, 94)
eGFR (MDRD) (ml/s/1,73 m <sup>2</sup> )	1.16 (1.11, 1.39)
LVEDD (mm)	53 (48, 56)
LVEF (%)	60 (60, 60)
LAD (mm)	42 (38, 46)
LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	39 (33, 45)

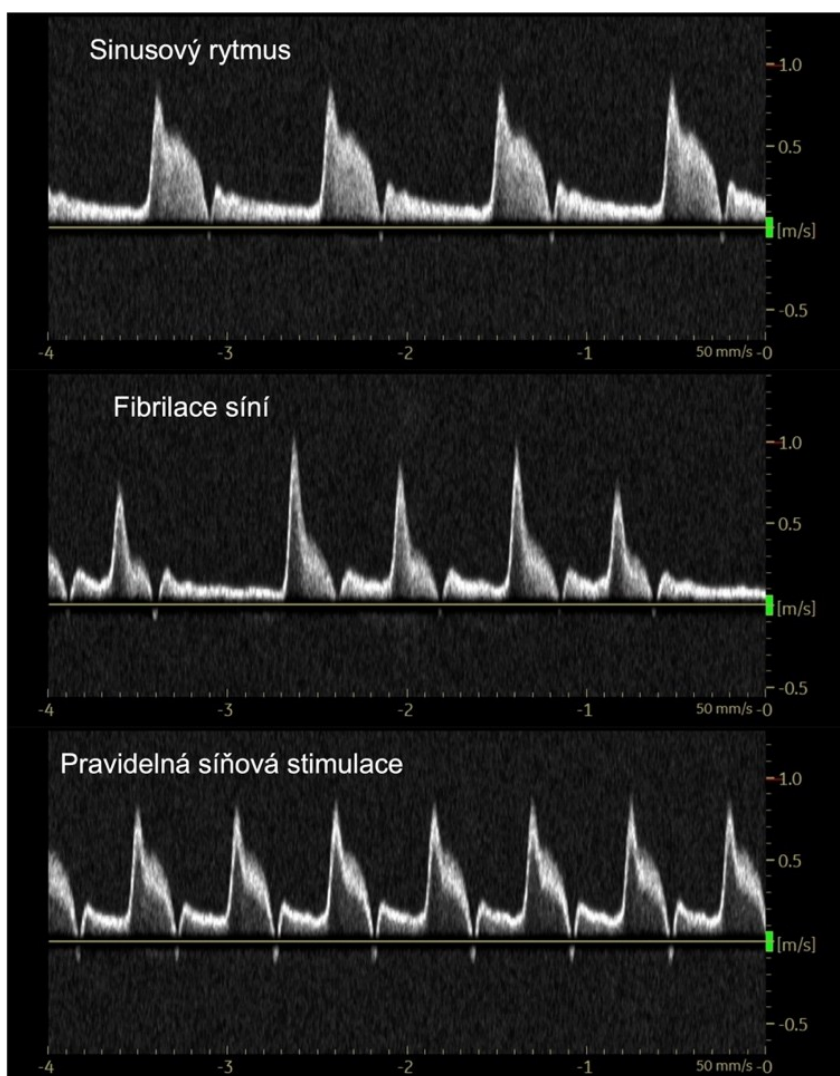
<sup>1</sup> Median (IQR); n (%)

LVEDD – velikost levé komory, TIA or Stroke – transitorní ischemická ataka nebo cévní mozková příhoda, MBI – body mass index, BSA – plocha těla, EFLK – ejekční frakce levé komory, LAD – velikost levé síně, LAVi – indexovaný objem levé síně, eGFR – glomerulární filtrace

Hodnoty systolického a diastolického tlaku, tlaku v pravé a levé síni se mezi jednotlivými rytmy významně nelišily. Průměrný průměr pravé renální tepny byl  $0,5 \pm 0,1$  cm. Průměrná srdeční frekvence během indukované FS byla  $113 \pm 21$ /min. Indukce fibrilace síní vedla k významnému snížení VTI v pravé renální tepně z  $28 \pm 8,2$  cm na  $16 \pm 5,4$  cm

( $P < 0,01$ ). Podobný pokles byl pozorován i při pravidelné stimulaci síní (tabulka 2). Změna průměrného průtoku pravou renální tepnou byla nesignifikantní,  $429 \pm 147$  ml/min při SR,  $411 \pm 123$  ml/min při FS a  $408 \pm 169$  ml/min při pravidelné stimulaci síní ( $P > 0,05$ ), což představuje 16 % vypočteného srdečního výdeje ve dvou ledvinách (obr. 3). Navozená fibrilace síní vedla k významnému poklesu srdečního výdeje z  $84 \pm 25$  l/min na  $51 \pm 25$  l/min (relativní pokles o 40 %). Změna srdečního výdeje byla kompenzována vyšší srdeční frekvencí během FS.

Obrázek 2 – Příklad záznamu PW doppleru v pravé renální tepně při různých rytmech



	<b>Sinusový rytmus</b> N = 26 <sup>1</sup>	<b>Vyvolaná fibrilace síní</b> N = 26 <sup>1</sup>	<b>Pravidelná síňová stimulace</b> N = 26 <sup>1</sup>	<b>p- hodnota<sup>2</sup></b>
<b>Systolický krevní tlak (mmHg)</b>	103 (95, 115)	103 (96, 111)	106 (98, 112)	0.8
<b>Diastolický krevní tlak (mmHg)</b>	59 (55, 63)	59 (53, 67)	60 (54, 68)	0.8
<b>Tlak v pravé síni (mmHg)</b>	6.5 (5.0, 9.0)	8.0 (7.0, 10.0)	8.5 (7.3, 10.0)	0.2
<b>Tlak v levé síni (mmHg)</b>	9.5 (4.3, 11.8)	10.0 (8.0, 13.0)	8.5 (5.5, 12.8)	0.5
<b>Střední arteriální tlak (mmHg)</b>	74 (69, 80)	74 (70, 83)	75 (69, 85)	0.8
<b>Střední perfúzní tlak (mmHg)</b>	67 (60, 74)	67 (63, 75)	65 (60, 75)	>0.9
<b>Srdeční frekvence (/min)</b>	67 (61, 79)	110 (103, 129)	110 (103, 129)	<0.001
<b>Průměr vzestupné aorty (cm)</b>	2.80 (2.58, 3.10)	2.90 (2.60, 3.10)	2.90 (2.60, 3.10)	>0.9
<b>VTI ve vzestupné aortě (cm)</b>	13.8 (12.4, 15.2)	6.8 (5.4, 10.1)	9.1 (7.2, 10.3)	<0.001
<b>Tepový objem (ml)</b>	77 (68, 95)	43 (35, 54)	53 (45, 65)	<0.001
<b>Srdeční výdej (ml/min)</b>	5.07 (4.24, 6.88)	5.18 (4.45, 6.30)	6.42 (4.54, 7.38)	0.5
<b>Srdeční index (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	2.39 (1.88, 3.10)	2.33 (1.98, 3.01)	2.98 (2.16, 3.41)	0.4
<b>Průměr renální tepny (cm)</b>	0.55 (0.50, 0.60)	0.55 (0.50, 0.60)	0.55 (0.50, 0.60)	>0.9
<b>VTI v renální tepně (cm)</b>	28 (21, 33)	15 (13, 18)	15 (10, 19)	<0.001
<b>Průtok renální tepnou (mL/min)</b>	415 (324, 501)	418 (309, 504)	367 (288, 488)	0.7

<sup>1</sup>Median (IQR)

<sup>2</sup>Kruskal-Wallis rank sum test

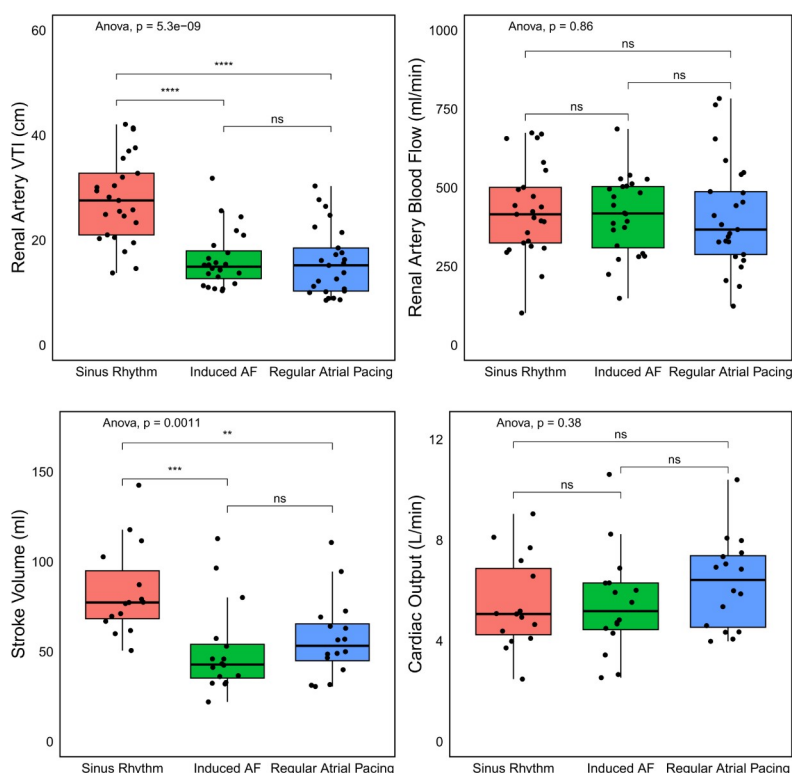
Tabulka 2 – Hemodynamické parametry při studovaných rytmech

## 7.5. Diskuse

Podle našich znalostí byla tato studie první, která hodnotila intraindividuální změny průtoku krve ledvinami během různých supraventrikulárních rytmtů. Ukázali jsme, že indukovaná FS

nezpůsobuje u zdravých osob významné akutní snížení RABF, pravděpodobně v důsledku udržování systémového arteriálního tlaku a kompenzace zvýšeným HR.

Obrázek 3 – Hemodynamické změny při různých supraventrikulárních rytmech



Markery statistické významnosti: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ , ns – nesignifikantní

### 7.5.1. Hodnocení průtoku krve renálními tepnami

Tradičně se průtok krve ledvinami (RBF) hodnotí podle clearance kyseliny paraaminohippurové (PAH), která se v ledvinách nemetabolizuje ani neresorbuje a sama o sobě neovlivňuje rychlost glomerulární filtrace (GFR)<sup>8</sup>. Prvním krokem je stanovení průtoku ledvinou plazmou (RPF) pomocí rovnice  $RPF = UPAH \times V/PPAH$ , kde UPAH je koncentrace PAH v moči, V je průtok moči a PPAH je koncentrace PAH v renální arterii. Následně se RBF vypočítá podle rovnice  $RBF = RPF/(1\text{-hematokrit})$ . Tato metodika je sice

velmi přesná, ale poměrně složitá, protože vyžaduje důkladný odběr krve a moči. Kromě toho tato metoda nemůže měřit selektivní průtok v jednotlivých ledvinách a nemůže hodnotit akutní změny. Moderní techniky využívající magnetickou rezonanci ledvin, radioizotopové a angiografické metody poskytují lepší rozlišení a údaje o průtoku ledvinami<sup>10-12</sup>. Vzhledem k nákladům, času a podávání kontrastních látek je jejich použití pro hodnocení průtoku ledvinami v klinické praxi velmi omezené. Měření průtoku ledvin pomocí transabdominální ultrasonografie je omezeno nízkým rozlišením a nutností dopplerovské korekce úhlu, což vede k další nepřesnosti<sup>13</sup>. Naproti tomu intrakardiální echokardiografie má oproti ostatním metodám několik výhod<sup>14</sup>. Kromě možnosti selektivně měřit RBF v jednotlivých tepnách tato metoda nevyžaduje podání kontrastní látky. Téměř paralelní osa paprsků s průtokem krve renální tepnou eliminuje nepřesnost způsobenou vysokým úhlem dopadu. Kromě toho lze metodu ICE opakovaně používat k hodnocení průtoku ledvinami za různých hemodynamických podmínek u téhož pacienta a přímo je porovnávat. Z klinického hlediska je ICE velmi slibnou metodou s mnoha potenciálními aplikacemi i mimo oblast arytmiologie.

#### 7.5.2. Fibrilace síní a renální insuficience

Incidence a prevalence fibrilace síní a renální insuficience se zvyšuje s věkem<sup>1,2</sup>, obě onemocnění mají podobné rizikové faktory a často se vyskytují společně. Předchozí observační studie opakovaně prokázaly úzký vztah mezi FS a CKD, který se zdá být multifaktoriální<sup>6</sup>. Z klinického pohledu je obtížné určit dominantní patofyziologickou souvislost. Již v akutní fázi FS zhoršuje hemodynamické parametry kombinací ztráty účinné síňové kontrakce, nepravidelného srdečního rytmu a zkrácení diastoly při tachykardii<sup>15</sup>. Hemodynamické změny se mohou projevit v orgánech s vysokým průtokem krve, jako je mozek nebo ledviny. V této práci jsme prokázali, že navzdory silné alteraci toku v renálních tepnách při indukované FS je celkový průtok krve ledvinami zachován. Toto svědčí pro velmi účinnou autoregulační schopnost zdravých ledvin. Porucha autoregulačních schopností ledvin

byla prokázána na různých modelech hypertenze, cukrovky nebo intrinsického onemocnění ledvin. Proto lze očekávat, že u těchto pacientů bude mít FS větší dopad a povede k rozvoji nebo progresi renální insuficience. Bližší prozkoumání tohoto vztahů může mít klinický dopad na plánování ablačních výkonů pro FS u pacientů s počínající nebo vyvinutou renální insuficiencí.

#### 7.6. Limitace studie

Tato práce hodnotila akutní změny renálního průtoku u pacientů bez srdečního selhání a s normální funkcí ledvin. Naše výsledky nebyly ověřeny pomocí jiných zobrazovacích metod. Nicméně, hodnoty naměřené v naší studii jsou v souladu s dříve publikovanými zjištěními, že průtok krve ledvinami odpovídá přibližně 20 % srdečního výdeje<sup>16</sup>. Průtok krve ledvinami byl vypočítán na základě registrovaného průtoku dominantní renální tepnou. Přídatné renální tepny, které se podle některých studií vyskytují přibližně v 10-20 % případů, nemusely být pomocí ICE zobrazeny<sup>17</sup>. Primárním účelem zavedení sondy ICE v naší studii byla navigace katetrové ablace. U žádného pacienta se nevyskytly komplikace spojené s použitím katétru ICE. FS nebyla indukovatelná u 2 pacientů, kteří byli ze studie vyloučeni. Průměrná komorová odpověď během indukované FS byla relativně nízká  $113 \pm 21$  /min, pravděpodobně v důsledku preexistující medikace bradykardie. Velikost hemodynamického dopadu FS při rychlejších srdečních frekvencích mohla být podstatně vyšší<sup>15</sup>.

#### 7.7. Závěry

Indukovaná FS nezpůsobila významné akutní snížení RABF, pravděpodobně v důsledku udržovaného systémového arteriálního tlaku a kompenzace zvýšenou HR. Zda může být RABF změněna dlouhodobým přetrváváním FS, musí prozkoumat budoucí studie.



## 7.8. Reference

1. Hindricks G, Potpara T et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/>. Accessed April 28, 2024.
2. Guideline CP, Disease CK. KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT. 2024;105.
3. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GYH, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ, Ball S, Townend JN, Baigent C, Bch BM. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:244–253. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.037>.
4. Tsai C, Lai L, Lin J, Chiang F. Renin-Angiotensin System Gene Polymorphisms and Atrial Fibrillation. 2004:1640–1646.
5. Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, Acquistapace I, Stella A, Bonforte G, Devecchi A, Decristofaro V. Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Factors in a Population of Long-Term Hemodialysis Patients. 2005;46:897–902.
6. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation : The Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 158:629–636. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.031>.
7. Maakel N, Bars D Le, Barthez PY, Pozet N, Laville M. Dynamic renal blood flow

- measurement by positron emission tomography in patients with CRF. *Am J Kidney Dis* 2002;40:947–954. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.36325>.
8. Päivärinta J, Anastasiou IA, Koivuviita N, Sharma K, Nuutila P, Ferrannini E, Solini A, Rebelos E. Renal Perfusion , Oxygenation and Metabolism : The Role of Imaging. 2023.
  9. Cox EF, Buchanan CE, Bradley CR, Prestwich B, Mahmoud H, Taal M, Selby NM, Francis ST. Multiparametric Renal Magnetic Resonance Imaging : Validation , Interventions , and Alterations in Chronic Kidney Disease. 2017;8:1–15.
  10. Lerman LO, Taler SJ, Textor SC, Sheedy PF, Stanson AW, Romero JC. Computed tomography-derived intrarenal blood flow in renovascular and essential hypertension. *Kidney Int* 1996;49:846–854.
  11. Ritt M, Janka R, Schneider MP, Martirosian P, Hornegger J, Bautz W, Uder M, Schmieder RE. Measurement of kidney perfusion by magnetic resonance imaging: Comparison of MRI with arterial spin labeling to para-aminohippuric acid plasma clearance in male subjects with metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1126–1133.
  12. Wu WC, Su MY, Chang CC, Tseng WYI, Liu KL. Renal perfusion 3-T MR imaging: A comparative study of arterial spin labeling and dynamic contrast-enhanced techniques. *Radiology* 2011;261:845–853.
  13. Drelich-Zbroja A, Kuczyńska M, Światłowski Ł, Szymańska A, Elwertowski M, Marianowska A. Recommendations for ultrasonographic assessment of renal arteries. *J Ultrason* 2018;18:338. Available at: </pmc/articles/PMC6444320/>. Accessed May 16, 2024.
  14. Kronzon I, Chen C, Chinitz LA, Bernstein NE, Slater JN, Varkey M, Tunick PA, York N, York N. Evaluation of the Abdominal Aorta and the Renal Arteries with an

- Intracardiac Echocardiography Probe Placed in the Inferior Vena Cava : A Feasibility Study. :119–125.
15. Stojadinović P, Deshraj A, Wichterle D, Fukunaga M, Peichl P, Kautzner J, Šramko M. The hemodynamic effect of simulated atrial fibrillation on left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022:2569–2577.
  16. Williams LR, Leggett RW. Reference values for resting blood flow to organs of man. *Clin Phys Physiol Meas* 1989;10:187–217. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2697487/>. Accessed May 29, 2024.
  17. Bakker J, Beek FJA, Beutler JJ, Hené RJ, Kort GAP De, Lange EE De, Moons KGM, Mali WPTM. Renal artery stenosis and accessory renal arteries: accuracy of detection and visualization with gadolinium-enhanced breath-hold MR angiography. *Radiology* 1998;207:497–504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9577501/>. Accessed May 16, 2024.

## 8. Publikace autora

### 8.1. Publikace autora související s disertační prací v časopisech s IF

1. **Stojadinović P**, Deshraj A, Wichterle D, Fukunaga M, Peichl P, Kautzner J, Šramko M. The hemodynamic effect of simulated atrial fibrillation on left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022 Dec;33(12):2569-2577. doi: 10.1111/jce.15669. Epub 2022 Sep 18. PMID: 36069129. **(IF: 2.94)**
2. **Stojadinovic P**, Wichterle D, Fukunaga M, Peichl P, Melenovsky V, Franekova J, Kautzner J, Sramko M. Acute Effect of Atrial Fibrillation on Circulating Natriuretic Peptides: The Influence of Heart Rate, Rhythm Irregularity, and Left Atrial Pressure Overload. *Am J Cardiol*. 2023 Dec 1;208:156-163. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.09.060. Epub 2023 Oct 14. Erratum in: *Am J Cardiol*. 2024 Feb 1;212:144. PMID: 37839172. **(IF: 2.8)**

### 8.2. Publikace autora nesouvisející s disertační prací v časopisech s IF

1. **Stojadinović P**, Wichterle D, Peichl P, Nakagawa H, Čihák R, Hašková J, Kautzner J. Autonomic Changes Are More Durable After Radiofrequency Than Pulsed Electric Field Pulmonary Vein Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022 Jul;8(7):895-904. doi: 10.1016/j.jacep.2022.04.017. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35863816. **(IF: 7)**
2. **Stojadinović P**, Wichterle D, Peichl P, Čihák R, Aldhoon B, et al. Periprocedural acute hemodynamic decompensation during substrate-based ablation of scar-related ventricular tachycardia: a rare and unpredictable event. *Europace* 2024 (accepted). **(IF: 6.1)**
3. Plášek J, Wichterle D, Peichl P, Čihák R, Jarkovský P, Roubíček T, **Stojadinović P**, Hašková J, Kautzner J. Gender differences in major vascular complications of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021

Mar;32(3):647-656. doi: 10.1111/jce.14878. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33428307. **(IF: 2.94)**

4. Nof E, Peichl P, **Stojadinovic P**, Arceluz M, Maury P, Katz M, Tedrow UB, Singh RM, Narui R, John RM, Stevenson WG, Beinart R, Grupper A, Sternik L, Lavee J, Sacher F, Kautzner J, Sabbag A. HeartMate 3: new challenges in ventricular tachycardia ablation. *Europace*. 2022 Apr 5;24(4):598-605. doi: 10.1093/europace/euab272. PMID: 34791165. **(IF: 6.1)**
5. **Stojadinović P**, Peichl P, Wichterle D, Kautzner J. A rare cause of ventricular fibrillation after atrioventricular node ablation: what is the mechanism? *Kardiol Pol*. 2018;76(6):1024. doi: 10.5603/KP.2018.0124. PMID: 29905371. **(IF: 1.67)**
6. Andric S, Peric L, Andric D, Tomas I, **Stojadinovic P**. Catheter Ablation of Atrial Flutter in a Patient with Ebstein's Anomaly: Technical Considerations. *JAFIB-EP* 2024;17(1):64-65. DOI: 10.23096/JAFIBEP-20200755 **(IF: 0.44)**

### 8.3. Publikace autora nesouvisející s disertační prací v časopisech bez IF

1. **Stojadinović P**, Kettner J, Kautzner J. The less common arrhythmias in the acute cardiac care unit. *Cor Vasa* 2019;61:e323–e326.
2. **Stojadinović P**, Wiendl M, Želízko M, Novotný j, Kautzner J. Katetrizační uzávěr pseudoaneuryzmatu ascendentní aorty po Bentallově operaci u pacienta s Marfanovým syndromem. *Interv Akut Kardiol* 2016; 15(4): 191–192
3. **Stojadinović P**, Wichterle D, Peichl P, Štiavnický P, Čihák R, Kautzner J. Retrograde coronary venous ethanol ablation of ventricular tachycardia in a patient after aortic valve replacement and failed both radiofrequency ablation and stereotactic radiotherapy. *HeartRhythm Case Rep*. 2022 Sep 21;9(1):2-5. doi: 10.1016/j.hrcr.2022.09.009. PMID: 36685688; PMCID: PMC9845546. **(IS: 1.7)**

4. Kettner J a Kautzner J a kol. Akutní kardiologie, 4. přepracované a doplněné vydání Grada publishing spol. 2024, 794 str. Autor kapitol Supraventrikulární arytmie a Antiarytmika.

#### 8.4. Další publikace aktuálně v recentním řízení

1. Kautzner J, Haskova J, **Stojadinović P**, Peichl P, Wichterle D. Percutaneous mechanical support in catheter ablation of ventricular arrhythmias: hype or hope? Europace EP submitted
2. Hasková J, Kautzner J, Peichl P, **Stojadinović P**, Aldhoon B, Stivnický P, Borisincova E, Plasek J, Cihak R, Wichterle D. Ultrasound-guided femoral venipuncture for catheter ablation of atrial fibrillation. JICE submitted
3. Peichl P, Bulava A, Wichterle D, Schlosser F, **Stojadinović P**, Borišincová E, Štiavnický P, Hašková J, Kautzner J. Efficacy and safety of focal pulsed-field ablation for ventricular arrhythmias: 2 two-centre experience. Europace EP submitted

## 9. PŘILOŽENÉ ORIGINÁLNÍ PRÁCE

**Příloha 1** - Acute Effect of Atrial Fibrillation on Circulating Natriuretic Peptides: The Influence of Heart Rate, Rhythm Irregularity, and Left Atrial Pressure Overload

**Příloha 2** - The hemodynamic effect of simulated atrial fibrillation on left ventricular function

# Acute Effect of Atrial Fibrillation on Circulating Natriuretic Peptides: The Influence of Heart Rate, Rhythm Irregularity, and Left Atrial Pressure Overload



Predrag Stojadinovic, MD<sup>a,b</sup>, Dan Wichterle, MD, PhD<sup>a,c</sup>, Masato Fukunaga, MD<sup>a</sup>, Petr Peichl, MD, PhD<sup>a</sup>, Vojtech Melenovsky, MD, PhD<sup>a</sup>, Janka Franekova, MD, PhD<sup>d</sup>, Josef Kautzner, MD, PhD<sup>a</sup>, and Marek Sramko, MD, PhD<sup>a,b,c,\*</sup>

Plasma natriuretic peptides (NPs) are increased in patients with atrial fibrillation (AF) compared with the patients with sinus rhythm. This study investigated whether this phenomenon is intrinsic to heart rhythm irregularity and independent of the heart rate and left atrial pressure (LAP) overload. We investigated 46 patients (age:  $59 \pm 10$  years, male gender: 77%) with non-valvular paroxysmal AF who were scheduled for catheter ablation and had documented stable sinus rhythm for at least 18 hours before the procedure. All patients underwent direct measurement of right atrial pressure and LAP, simultaneously with assessment of plasma B-type NP, N-terminal pro-brain NP, and mid-regional pro-atrial NP. The baseline measurement was followed by induction of AF by rapid atrial pacing in the first 24 patients and by regular pacing from the coronary sinus at 100/min (corresponding to the mean heart rate during induced AF) in the latter 22 patients. Hemodynamic assessment and blood sampling were repeated after 20 min of the ongoing AF or fast regular pacing. The baseline characteristics and hemodynamic measurements were comparable between study groups; however, patients in the regular atrial pacing group had a higher body mass index and a larger left atrial diameter compared with the induced AF group. Plasma levels of all 3 NPs increased significantly during induced AF but not during fast regular pacing, and the increase of NPs was independent of right atrial pressure and LAP. Baseline concentrations of NPs and heart rhythm irregularity were the only independent predictors of increased NPs. © 2023 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2023;208:156–163)

**Keywords:** arrhythmia, atrial fibrillation, hemodynamics, natriuretic peptides

Cardiac natriuretic peptides (NPs) are well-established diagnostic and prognostic biomarkers of heart failure (HF).<sup>1,2</sup> The main stimulus for NPs release is believed to be myocardial wall stretch (either atrial or ventricular) because of the pressure or volume overload.<sup>3,4</sup> However, studies demonstrated increased NP concentrations also in patients with atrial fibrillation (AF) compared with those with sinus rhythm (SR), even in the absence of overt HF.<sup>5–7</sup> It is still unclear whether this phenomenon is related to the gross hemodynamic alterations caused by AF or by intrinsic

pathways related to the heart rhythm irregularity itself.<sup>8,9</sup> In the present study, we sought to investigate the acute effect of heart rate (HR), heart rhythm irregularity, and left atrial pressure (LAP) on plasmatic levels of NPs either during induced paroxysm of AF or during fast regular pacing. We hypothesized that induction of AF would increase the level of NPs independently of the HR and LAP. In addition, this study investigated the relation between the baseline NP concentrations in SR and during induced AF. Better understanding of this relation may have clinical implications for the management of AF in patients with HF.

<sup>a</sup>Departments of Cardiology and; <sup>b</sup>Institute of Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czechia; <sup>c</sup>2nd Department of Medicine – Department of Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czechia; and <sup>d</sup>Biochemistry, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czechia. Manuscript received July 19, 2023; revised manuscript received and accepted September 18, 2023.

**Funding:** This study was funded by the project National Institute for Research of Metabolic and cardiovascular Diseases, Programme EXCELES, project number LX22NPO5104, funded by the European Union - Next Generation EU. This work has also received partial institutional support from the project (Ministry of Health, Czechia) for development of research Organization 00023001 (IKEM, Prague, Czechia) and grant NU21-02-00402.

See page 162 for Declaration of Competing Interest.

\*Corresponding author: Tel: +420 608 359 030, fax: +420 236 052 985.

*E-mail address:* msra@ikem.cz (M. Sramko).

## Methods

The study enrolled 46 patients with non-valvular paroxysmal AF, who were scheduled for catheter ablation. Only patients with a documented stable SR for at least 18 hours before the procedure (as documented by telemetry monitoring) were included. The study protocol was approved by the institutional ethical committee, and all patients signed informed consent with the procedure.

The hemodynamic study was conducted at the beginning of the ablation procedure, after obtaining transseptal access to the left atrium (LA) but before delivering any ablation lesions. The patients were under mild conscious sedation with fentanyl and midazolam and on uninterrupted oral anticoagulation. LAP was measured using a stiff fluid-filled

sheath (8 Fr SL1, Abbott, United States) placed in the LA cavity. Another SL1 sheath for measurement of right atrial pressure (RAP) was placed in the right atrium. Pressure signals were analyzed in real time from at least 10 consecutive beats using a dedicated system (CardioLab, GE HealthCare, Little Chalfont, United Kingdom). Mean LAP and RAP were obtained from the electronic means of the pressure curves. Systemic blood pressure was measured non-invasively by an arm cuff. HR was obtained from a 5-lead surface electrocardiogram.

Venous blood samples for assessment of NPs were drawn from a sheath in the common femoral vein into ethylenediaminetetraacetic tubes and stored at  $-70^{\circ}\text{C}$  until the batch analysis. B-type NP (BNP) was assessed by chemiluminescent microparticle immunoassay (Architect assay, Abbott Diagnostics) with a sensitivity of 10 ng/L. N-terminal pro-brain NP (NT-proBNP) was assessed using an electrochemiluminescence immunoassay (Elecsys assay, Roche Diagnostics, Pleasanton, California) with a sensitivity of 50 ng/L. Mid-regional pro-atrial NP (MR-proANP) was analyzed by luminometric immunoassay (Kryptor assay;

Brahms GmbH, Hennigsdorf, Germany) with a sensitivity of 2.1 pmol/L. BNP levels of  $<35$  ng/L, NT-proBNP of  $<125$  ng/L, and MR-proANP of  $<116$  pmol/L were considered normal.

At baseline, all patients underwent hemodynamic assessment along with blood sampling for evaluation of NPs. Subsequently, in the first 24 consecutive patients, a sustained paroxysm of AF was induced by rapid atrial pacing. Hemodynamic assessment and blood sampling were repeated after 20 minutes of ongoing AF. In the latter 22 consecutive patients, the baseline measurement was followed by regular atrial pacing from the proximal coronary sinus at 100 beats/min (i.e., control group), and the hemodynamic assessment and blood sampling were repeated after 20 minutes (Figure 1). The pacing rate of 100/min was chosen to match the average HR during induced AF in the first group of patients (HR of  $99.6 \pm 13$ /min) and to ensure 1:1 atrioventricular conduction.

Statistical analyses were conducted in R (<http://www.R-project.org>). Baseline variables are reported as means  $\pm$  SD or counts (proportions). They were compared using

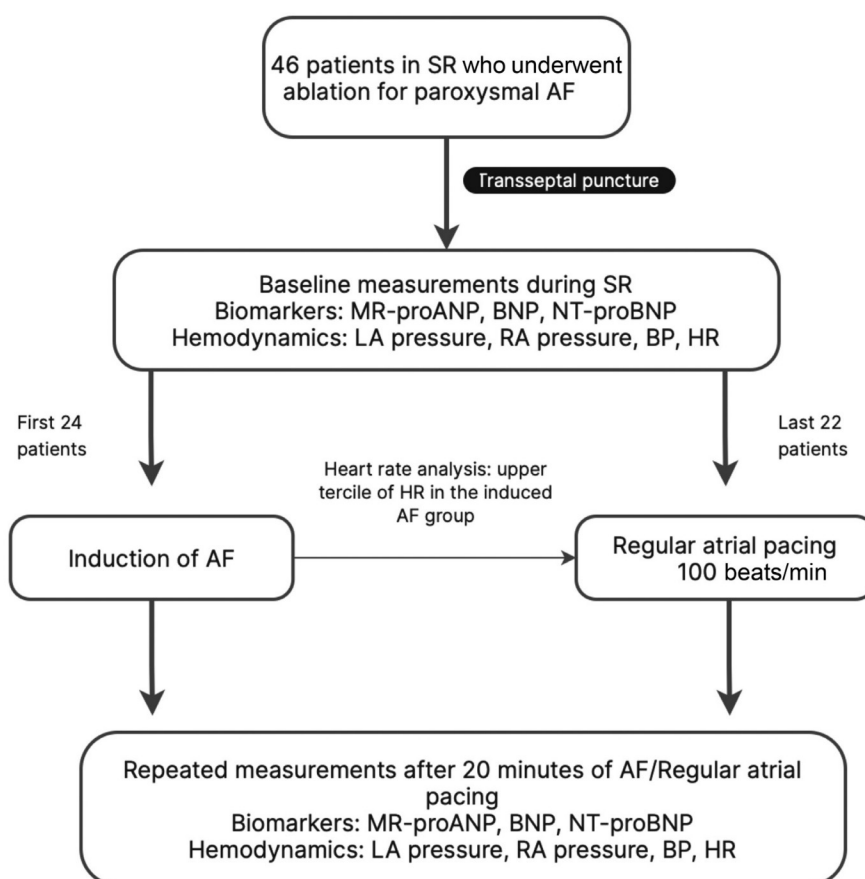


Figure 1. Study protocol flowchart. BP = blood pressure.



Student *t* test and Fisher's exact test as appropriate. NP levels (NT-proBNP, MR-proANP, and BNP) are provided as medians and interquartile range. They were compared by the Mann-Whitney *U* test. The changes in NP concentrations within patients' groups were compared using a paired *t* test. The relation between NP levels during AF and SR was evaluated by univariable and multivariable linear regression analysis with log-transformed NP values. In the group of patients with induced AF, Pearson's correlation and linear regression were also used to assess the relation between NP values measured during induced AF and SR. A *p* < 0.05 was considered significant.

## Results

The study protocol was completed in all patients without clinical complications. The baseline characteristics and hemodynamic measurements were comparable between study groups; however, patients in the regular atrial pacing group had a higher body mass index ( $31 \pm 5$  vs  $27 \pm 4$ , *p* = 0.01) and larger left atrial diameter ( $43 \pm 6$  vs  $40 \pm 6$ , *p* = 0.07) compared with the induced AF group (Table 1). One patient in the induced AF group (4%) and 2 patients in the atrial pacing group (9%) had a previous history of an episode of HF triggered by new-onset AF, but at the time of the study, all the 3 patients had normal left ventricular ejection and no signs and symptoms of HF, with NP concentrations ranging within the interquartile range of the respective study groups (MR-proANP: 84.8, 154.7, and 43.3 pmol/L; BNP: 19.3, 145.8, and 45.8 ng/L; and NT-proBNP: 45.1, 258.8, and 71.5 ng/L, respectively). At baseline, normal MR-proANP, BNP, and NT-proBNP concentrations were observed in 12 patients (50%), 9 patients (37.5%), and 13 patients (54%) in induced AF group and 15

patients (68%), 11 patients (50%), 16 patients (72%) in fast atrial pacing group, respectively. Twenty minutes after induction of AF, the mean concentrations of MR-proANP increased from the baseline by 64% (95% confidence interval [CI] 49% to 103%, *p* < 0.001). The corresponding values for BNP were 51% (95% CI 43% to 82%) and for NT-proBNP 7% (95% CI 3% to 16%, all *p* < 0.001), although LAP did not change significantly (Figures 2 and 3, Table 2). Normal MR-proANP, BNP, and NT-proBNP concentrations were observed in 29%, 13%, and 29% of the patients during induced AF, compared with 68%, 41%, and 64% of the patients with rapid regular pacing. During rapid atrial pacing, there were no significant changes of the NP concentrations, regardless of the baseline concentrations. During induced AF, the relative increase of MR-proANP and NT-proBNP was 98% (95% CI 56% to 141%) and 13% (95% CI -1 to 26%) in the patients with normal baseline concentrations and 58% (95% CI 10% to 107%) and 8% (95% CI 4% to 12%) in the patients with elevated baseline concentrations (*p* = 0.4 and 0.6 for normal vs. elevated baseline concentrations). In contrast, BNP increased by 54% (95% CI 33% to 75%) in the patients with normal baseline NP level compared with 75% (95% CI 37% to 113%) in the patients with elevated baseline concentrations (*p* = 0.4 for normal vs. elevated baseline concentrations). The 95th percentile values of NPs during induced AF were 324 pmol/L for MR-proANP, 274 ng/L for BNP, and 506 ng/L for NT-proBNP. Rapid regular atrial pacing caused a mild decrease in LAP because of the LA unloading but did not significantly affect the NP concentrations (Figure 3). In multivariable linear regression analysis, including data from all 46 patients, only the presence of AF and the baseline levels of NPs, but not LAP or any other hemodynamic variables, were independently associated with the increase of NPs

Table 1  
Baseline clinical characteristics

	Induced Atrial Fibrillation (n=24)	Regular Atrial Pacing (n=22)	P value
Age (years)	59 ± 10	61 ± 10	0.42
Male	18 (82 %)	16 (73 %)	0.40
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 4	31 ± 5	0.01
LV EDD (mm)	51 ± 5	55 ± 7	0.09
LV EF (%)	60 ± 1	58 ± 6	0.17
LAVi (mL/m <sup>2</sup> )	39 ± 10	37 ± 8	0.38
LAD (mm)	40 ± 6	43 ± 5	0.07
Creatinine (μmol/L)	84 ± 19	87 ± 23	0.64
GFR (mL/s/1.73m <sup>2</sup> , CKDEPI)	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.4	0.42
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1.5 ± 1.2	1.5 ± 1.1	0.78
History of stroke	1 (4 %)	2 (9 %)	0.60
History of heart failure	1 (4 %)	2 (9 %)	1.00
Coronary artery disease	3 (14 %)	1 (5 %)	0.33
Hypertension	13 (59 %)	12 (55 %)	0.74
Diabetes	3 (14 %)	3 (14 %)	1.00
Beta-blockers	17 (77 %)	15 (68 %)	0.44
Antiarrhythmic drugs	15 (68 %)	18 (82 %)	0.85

Data are provided as means ± standard deviations or counts (proportions).

GFR = glomerular filtration rate; LAD = left atrial diameter; LAVi = left atrial volume index; LV EDD = Left ventricular end-diastolic diameter; LV EF = left ventricular ejection fraction.

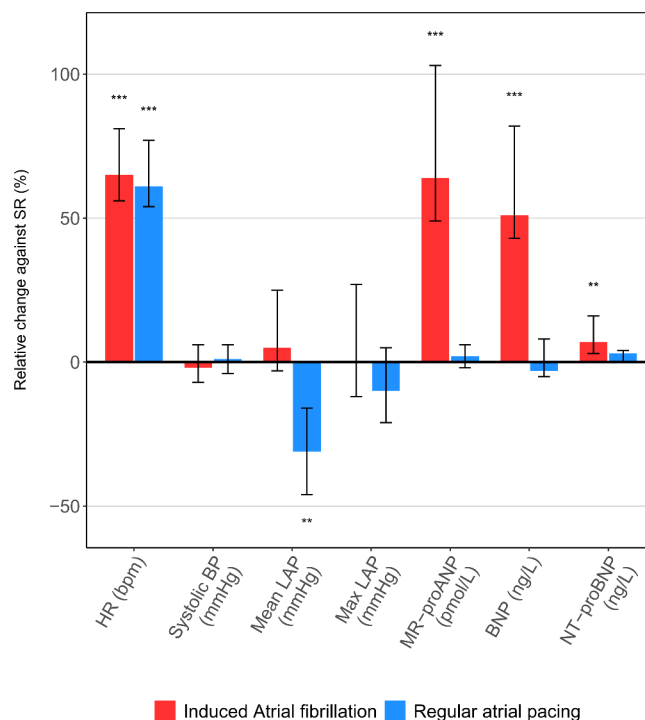


Figure 2. Relative change of study indexes compared with baseline. Percentage change of mean heart rate, natriuretic peptides, and hemodynamic parameters after induction of atrial fibrillation or during regular atrial pacing. \*\*\* $p < 0.01/0.00$ . BP = blood pressure.

(Table 3). In a subgroup analysis of patients with induced AF, there was a strong correlation between concentrations of all 3 NPs during AF and during SR (Figure 4). The average ratio of concentrations during AF and SR was 0.62 for MR-proANP, 0.65 for BNP, and 0.92 for NT-proANP. Rapid regular atrial pacing caused a mild decrease in LAP, likely because of the LA unloading; however, without a significant change in NP concentrations (Figure 3).

## Discussion

The present study showed that plasma concentrations of MR-proBNP, BNP, and NT-proBNP increased during AF independently of LAP and HR and that the increase appeared to be explained by HR irregularity. From a clinical perspective, these findings imply that NPs should not be used alone as surrogate markers of hemodynamic overload in patients with AF without overt HF. In addition, the study proposed 95th percentile “normal” cut-off values of NPs for hemodynamic stable patients with AF and also proposed conversion ratios between AF and SR that could help interpret NPs in patients with AF. Further studies should confirm whether the HR irregularity per se could be detrimental by inducing myocyte stress reflected by the NP release. The latter would strongly support non-pharmacological

therapeutic strategies for AF aiming at heart rhythm regularization when SR cannot be maintained.

The results of this study must be seen in the context of a very complex interaction of many contributing factors, including atrial and ventricular rate and their relation. Previous works demonstrated a significant increase in NP levels in patients with regular supraventricular tachycardias, where the atrial stress caused by simultaneous AV activation during atrioventricular nodal reentry tachycardia or atrioventricular reentry tachycardia was the most probable mechanism responsible for NP release. The association between AF and increased NPs has been described in many studies, although the underlying pathophysiological mechanism has not been fully clarified.<sup>9–16</sup> It was shown that restoration of SR by electric cardioversion or catheter ablation leads to a decrease of NPs. However, direct evidence demonstrating an increase of NP after the onset of AF is scarce.<sup>8</sup> Most studies could not determine whether the increase of NPs was related to impaired hemodynamics during AF because they employed less sensitive, noninvasive methods.<sup>5,6,15–18</sup> One invasive hemodynamic study in patients with HF found that the relation between NT-proBNP and AF was independent of pulmonary capillary wedge pressure.<sup>19</sup> In our previous preliminary study, we found significantly higher MR-proANP and BNP levels in 31 patients with

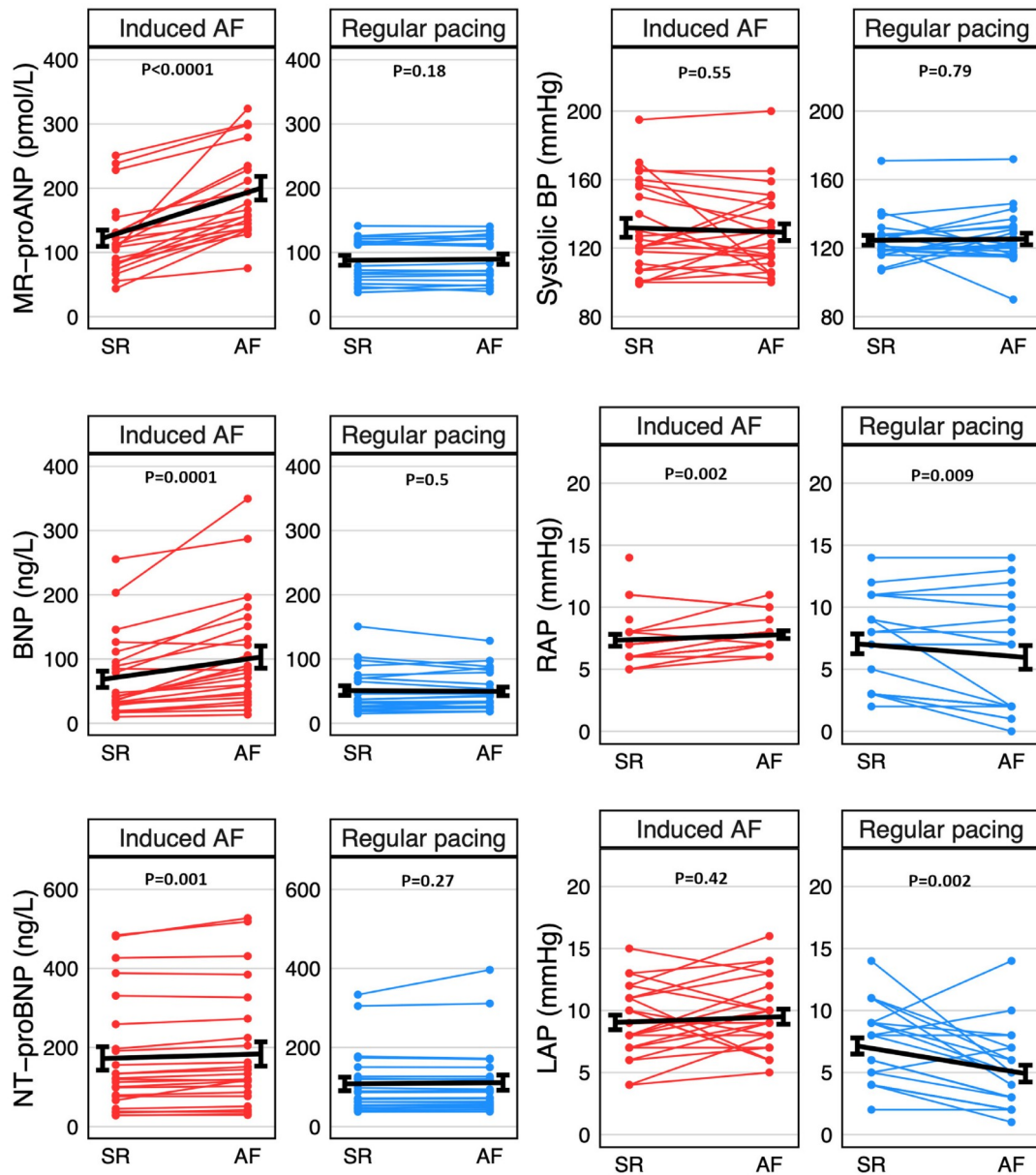


Figure 3. Absolute change of study indexes. Change of natriuretic peptides and hemodynamic parameters after induction of atrial fibrillation or during regular atrial pacing. Color lines connect the absolute values for individual patients. Black lines with error bars represent means and standard errors. The p values were assessed using a paired *t* test. BP = blood pressure.

AF compared with 31 patients in SR, selected using propensity-score matching for age, gender, HR, left ventricular ejection fraction, LA volume index, and directly measured LAP.<sup>9</sup> In the present study, we further elaborated these findings by directly demonstrating a significant increase of NP already 20 min after the onset of AF and by showing that the increase of NPs was unrelated to

RAP or LAP changes. In addition, the unique feature of our study was that it included a control group of patients who underwent measurement of NP during rapid regular atrial pacing at the same HR as the average HR during induced AF. Such design of the experiment enabled us to demonstrate that the increase of NP was not caused by HR itself.

Table 2  
Changes in biomarkers and hemodynamics

	Induced Atrial Fibrillation n= 24		Regular Atrial Pacing n= 22	
	SR	AF	SR	Pacing
HR (bpm)	60 ± 10	100 ± 13*	62 ± 10	100 ± 0 <sup>†</sup>
BNP (ng/L)	42 (30–91)	80 (44–136)*	35 (26–70)	38 (24–74) <sup>‡</sup>
NT-proBNP (ng/L)	121 (74–212)	126 (84–237)*	79 (53–125)	80 (54–125)
MR-proANP (pmol/L)	112 (81–131)	166 (139–235)*	79 (60–116)	83 (60–121) <sup>‡</sup>
RAP (mmHg)	7.3 ± 2.3	8.0 ± 1.0	7.0 ± 3.7	5.9 ± 4.4
LAP mean (mmHg)	9.0 ± 4.9	9.5 ± 2.9	7.1 ± 4.6	4.9 ± 3.1 <sup>§,†</sup>
LAP max (mmHg)	18.0 ± 4.9	18.0 ± 5.3	15.3 ± 4.6	13.8 ± 5.2 <sup>‡</sup>
Systolic BP (mmHg)	132 ± 27	129 ± 24	125 ± 13	125 ± 16

Data (HR, RAP, LAP mean, LAP max and Systolic BP) are expressed as means ± standard deviations. Natriuretic peptide (NT-proBNP, MR-proANP, BNP) levels are provided as the median (interquartile range) and compared using the Mann-Whitney test.

AF = atrial fibrillation; BNP = B-type natriuretic peptide; BP = blood pressure; HR = heart rate; LAP = left atrial pressure; MR-proANP = Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide; NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RAP = right atrial pressure; SR = sinus rhythm.

\* p<0.001 for AF or regular atrial pacing vs. SR.

<sup>†</sup> p<0.001 for regular atrial pacing vs. AF.

<sup>‡</sup> p<0.1 for regular atrial pacing vs. AF.

<sup>§</sup> p <0.01 for AF or regular atrial pacing vs. SR.

Table 3  
Multivariable linear regression analysis of factors associated with NPs increase

N = 46	Beta coefficient [95% confidence interval]		
	Log (BNP)	Log (NT-proBNP)	Log (NT-proANP)
Presence of AF	0.38 (0.15–0.61)*	–	0.57 (0.4–0.8)*
Baseline (absolute) levels of NPs	0.012 (0.001–0.014)*	0.005 (0.004–0.006)*	0.006 (0.004–0.006)*
Age	–	0.01 (0.001–0.02) <sup>†</sup>	–

Natural log-transformed concentrations of NPs were used to assess factors associated with NPs increase. BNP: R<sup>2</sup>= 0.7, F = 74, p < 0.0001, intercept 3.11, NT-proBNP: r<sup>2</sup> = 0.87, F = 74.3, P < 0.0001, intercept 3.18, NT-proANP: R<sup>2</sup> = 0.6, F = 95., P < 0.0001, intercept 3.8.

\* P value < 0.001.

<sup>†</sup> P value < 0.05.

We can only speculate on how the heart rhythm irregularity alone could provoke an increase of NPs. Experimental studies indicated that the primary trigger for the release of NPs from myocytes is cellular stretch mediated by mechanosensitive ion channels, and the cellular signaling may involve activation of the CaMII kinase or calcineurin/nuclear factor of activated T-cells (NFAT) pathways.<sup>9</sup> Thus, it is conceivable that the heart rhythm irregularity could either cause alterations in the intracellular calcium handling or that the cyclic increases of LAP could stimulate NP release more potently than the elevation of the mean LAP.

This study was limited by a relatively small sample size, which could have affected the analyses of the baseline predictors of NPs. Nevertheless, our results indicate that the study was adequately powered for the evaluation of within-subject changes in NP concentrations. The study evaluated only acute changes of NP over 20 minutes of induced AF or fast pacing because a longer duration of the experiment (which was conducted during a routine AF ablation procedure) was discouraged by our ethical committee. For the same reason, the effect of HR was assessed in 2

independent patient groups because serial measurements during induced AF and fast regular pacing in one group would require long waiting time for NP concentrations to return to the baseline and would be ethically and logistically unacceptable. Although by the study design, the patients with AF did not differ from the patients with rapid atrial pacing in the average HR, it cannot be excluded that the fast HR could have impacted NP concentrations in some patients with AF. Moreover, this study was not designed to assess the relative impact of the AV relation on the NP release. Finally, the study investigated hemodynamically stable patients, mostly with preserved left ventricular ejection.

#### Authors' Contributions

Substantial contributions to the conception and design or the acquisition, analysis, or interpretation of the data: Predrag Stojadinovic, Dan Wichterle, Masato Fukunaga, Vojtech Melenovsky, Janka Franekova, Petr Peichl, Marek Sramko. Substantial contributions to the drafting of the articles or critical revision for important intellectual

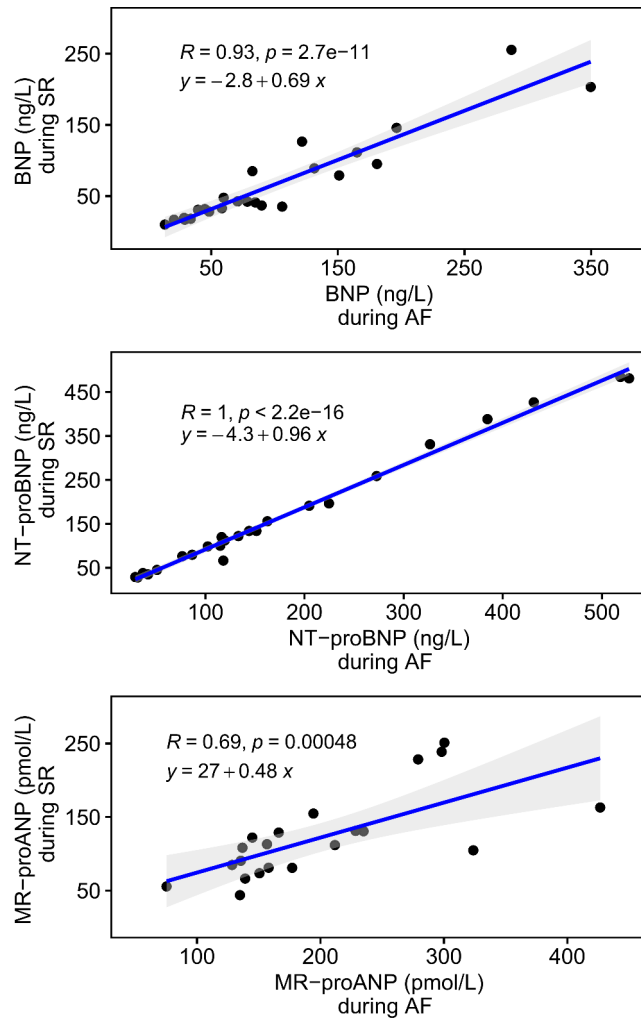


Figure 4. Relationship between NP levels during the sinus rhythm and induced atrial fibrillation. Scatterplot shows the relation between NP levels during the sinus rhythm and induced atrial fibrillation. Pearson's correlation coefficient ( $R$  value) is displayed along with  $p$  values and the equation of the estimated regression line. The gray band indicates the 95% confidence interval of the regression slope.

content: Predrag Stojadinovic, Dan Wichterle, Josef Kautzner, Petr Peichl, Marek Sramko. Final approval of the version to be published: Josef Kautzner, Marek Sramko. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the article are appropriately investigated and resolved: Predrag Stojadinovic, Marek Sramko.

#### Declaration of Competing Interest

Dr. Sramko has received speaker honoraria from Biotronik and an educational grant from Boston Scientific. Josef Kautzner reports personal fees from Biosense Webster, Boston Scientific, GE Healthcare, Medtronic, and St. Jude

Medical (Abbott) for participation in scientific advisory boards, and has received speaker honoraria from Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, ProMED CS, St. Jude Medical (Abbott) and Viatrix. Dr. Peichl has received speaker honoraria from St. Jude Medical (Abbott) and has served as a consultant for Biotronik and Boston Scientific. The remaining authors have no disclosures.

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint

- Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895–e1032.
2. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839.
  3. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988;62:191–195.
  4. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Uusimaa P, Ruskoaho H. Passive mechanical stretch releases atrial natriuretic peptide from rat ventricular myocardium. *Circ Res* 1992;70:1244–1253.
  5. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1124–1127.
  6. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1256–1262.
  7. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB, Abraham WT, McCullough PA, Maisel A. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:838–844.
  8. Sramko M, Melenovsky V, Wichterle D, Franekova J, Clemens M, Kautzner J. Impact of atrial fibrillation on natriuretic peptides: an invasive atrial hemodynamic study. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:153–154.
  9. Sramko M, Wichterle D, Melenovsky V, Franekova J, Clemens M, Fukunaga M, Kautzner J. Independent effect of atrial fibrillation on natriuretic peptide release. *Clin Res Cardiol* 2019;108:142–149.
  10. Parthenakis FI, Patrianakos AP, Skolidis EI, Diakakis GF, Zacharis EA, Chlouverakis G, Karalis IK, Vardas PE. Atrial fibrillation is associated with increased neurohumoral activation and reduced exercise tolerance in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007;118:206–214.
  11. Charitakis E, Walfridsson H, Nylander E, Alehagen U. Neurohormonal activation after atrial fibrillation initiation in patients eligible for catheter ablation: a randomized controlled study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003957.
  12. Jourdain P, Bellorini M, Funck F, Fulla Y, Guillard N, Loiret J, Thebault B, Sadeg N, Desnos M. Short-term effects of sinus rhythm restoration in patients with lone atrial fibrillation: a hormonal study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:263–267.
  13. Roy D, Paillard F, Cassidy D, Bourassa MG, Gutkowska J, Genest J, Cantin M. Atrial natriuretic factor during atrial fibrillation and supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:509–514.
  14. Bai M, Yang J, Li Y. Serum N-terminal-pro-brain natriuretic peptide level and its clinical implications in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2009;32:E1–E5.
  15. Lee SH, Jung JH, Choi SH, Lee N, Park WJ, Oh DJ, Rhim CY, Lee KH. Determinants of brain natriuretic peptide levels in patients with lone atrial fibrillation. *Circ J* 2006;70:100–104.
  16. Letsas KP, Filippatos GS, Pappas LK, Mihos CC, Markou V, Alexanian IP, Efremidis M, Sideris A, Maisel AS, Kardaras F. Determinants of plasma NT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2009;98:101–106.
  17. Bakowski D, Wozakowska-Kaplon B, Opolski G. The influence of left ventricle diastolic function on natriuretic peptides levels in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:745–752.
  18. Corell P, Gustafsson F, Kistorp C, Madsen LH, Schou M, Hildebrandt P. Effect of atrial fibrillation on plasma NT-proBNP in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007;117:395–402.
  19. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Salvatici M, Veronesi G, Veglia F, Fiorentini C, Spaggiari L, Cipolla CM. Increased perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer. *Circulation* 2007;115:1339–1344.

# The hemodynamic effect of simulated atrial fibrillation on left ventricular function

Predrag Stojadinović MD<sup>1,2</sup> | Aslesha Deshraj MD<sup>2</sup> |  
Dan Wichterle MD, PhD<sup>1,3</sup> | Masato Fukunaga MD<sup>1</sup> | Petr Peichl MD, PhD<sup>1</sup> |  
Josef Kautzner MD, PhD<sup>1</sup> | Marek Šramko MD, PhD<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

<sup>2</sup>Institute of Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>3</sup>2nd Department of Medicine—Department of Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

## Correspondence

Predrag Stojadinović, MD, Institute for Clinical and Experimental Medicine (IKEM), Videaňská 1958/9, 140 21 Prague, Czech Republic.  
Email: [stop@ikem.cz](mailto:stop@ikem.cz)

**Disclosures:** Marek Šramko has received speaker honoraria from Biotronik and an educational grant from Boston Scientific. Josef Kautzner reports personal fees from Bayer, Biosense Webster, Boehringer Ingelheim, Medtronic, and St. Jude Medical (Abbott) for participation in scientific advisory boards, and has received speaker honoraria from Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer Ingelheim, CathVision, Medtronic, Mylan, Organon, Pfizer, ProMed, and St. Jude Medical (Abbott). Petr Peichl has received speaker honoraria from St. Jude Medical (Abbott) and has served as a consultant for Biotronik and Boston Scientific. Other authors: No disclosures.

## Funding information

National Institute for Research of Metabolic and Cardiovascular Diseases (Programme EXCELES, Project No. LX22NPO5104) - Funded by the European Union - Next Generation EU

## Abstract

**Introduction:** Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia in humans. The onset of the arrhythmia can significantly impair cardiac function. This hemodynamic deterioration has been explained by several mechanisms such as the loss of atrial contraction, shortening of ventricular filling, or heart rhythm irregularity. This study sought to evaluate the relative hemodynamic contribution of each of these components during in vivo simulated human AF.

**Methods:** Twelve patients undergoing catheter ablation for paroxysmal AF were paced simultaneously from the proximal coronary sinus and the His bundle region according to prescribed sequences of irregular R–R intervals with the average rate of 90 and 130 bpm, which were extracted from the database of digital ECG recordings of AF from other patients. The simulated AF was compared to regular atrial pacing with spontaneous atrioventricular conduction and regular simultaneous atrioventricular pacing at the same heart rate. Beat-by-beat left atrial and left ventricular pressures, including LV dP/dT and Tau index were assessed by direct invasive measurement; beat-by-beat stroke volume and cardiac output (index) were assessed by simultaneous pulse-wave doppler intracardiac echocardiography.

**Results:** Simulated AF led to significant impairment of left ventricular systolic and diastolic function. Both loss of atrial contraction and heart rate irregularity significantly contributed to hemodynamic impairment. This effect was pronounced with increasing heart rate.

**Conclusion:** Our findings strengthen the rationale for therapeutic strategies aiming at rhythm control and heart rate regularization in patients with AF.

## KEYWORDS

arrhythmia, atrial fibrillation, hemodynamics, his bundle pacing

## 1 | INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia affecting 2% of people.<sup>1</sup> It can significantly impair the cardiac performance, which can clinically manifest with a spectrum ranging from mild symptoms to severe heart failure. The deleterious hemodynamic effect of AF has been explained by several pathophysiological mechanisms, including the loss of atrial kick, shortening of left ventricular (LV) diastolic filling, or heart rhythm irregularity causing neurohumoral activation.<sup>2–7</sup> However, the relative hemodynamic contribution of each of these mechanisms has not yet been elucidated, mainly because of the lack of a realistic hemodynamic model of human AF. On the other hand, a better understanding of the individual hemodynamic components of AF can have important clinical implications, especially for individualized nonpharmacological therapeutic strategies aiming at rate or rhythm control.

This study aimed to evaluate the relative contribution of the main hemodynamic effects of AF to the impairment of cardiac function during simulated arrhythmia. To this end, we used our previously validated in vivo model of human AF that allows us to reproduce the hemodynamics in AF by simultaneous atrial and His bundle pacing, using prescribed sequences of irregular R–R intervals extracted from the database of digital ECG recordings of AF from other patients.<sup>8</sup> We hypothesized that the loss of atrial contraction, heart rhythm irregularity, and shortening of LV diastolic filling by tachycardia would all independently impair cardiac performance and that these alterations would be augmented at a higher heart rate (HR).

## 2 | METHODS

### 2.1 | Study population and catheter ablation

The study included 12 patients who were indicated for catheter ablation of paroxysmal AF and maintained a stable sinus rhythm, documented by telemetric monitoring, for at least 24 h before the procedure. The required sample size was estimated based on previous studies.<sup>2,3,5</sup> According to our previously described protocol, the ablation procedures were performed under conscious sedation with fentanyl and midazolam.<sup>9</sup> Electrical isolation of the pulmonary venous ostia was performed by 3.5-mm irrigation-tip radiofrequency catheter (Navistar Thermocool; Biosense Webster), using the support of a three-dimensional electroanatomical mapping system (CARTO; Biosense Webster). The hemodynamic study was performed at the end of the ablation procedure during a stable sinus rhythm. The study was approved by the institutional ethics committee (docket ID 845/14), and all patients signed informed consent to the investigation.

### 2.2 | Instrumentation

A steerable decapolar catheter for atrial pacing was introduced into the coronary sinus (CS). A 6-French fluid-filled pigtail

catheter was introduced into the LV cavity through a transeptal sheath via the femoral vein approach. The ablation catheter was positioned at the His bundle (HB) on the right ventricular (RV) side of the interventricular septum. Stable His bundle capture was confirmed by consistently narrow QRS complex while pacing and this site was tagged on the three-dimensional mapping system. Finally, an intracardiac echocardiography (ICE) probe (AcuNav; Siemens Medical Solutions) was positioned via the femoral vein approach in the RV outflow tract to achieve a perpendicular view of the aortic valve and a parallel view of the proximal part of the ascending aorta (Figure 1).

### 2.3 | Cardiac pacing

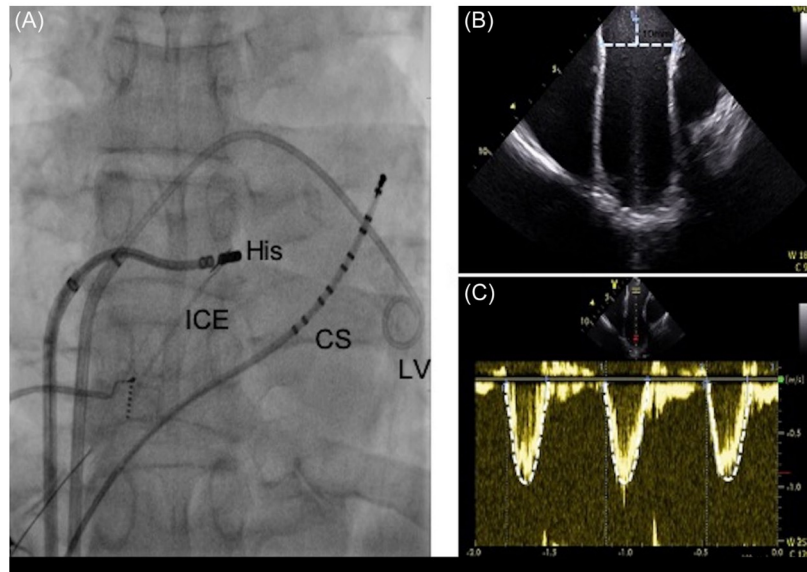
Cardiac pacing was performed by a dedicated external cardiac stimulator (MicroPace), which was connected to a purpose-made electronic device that controlled the pacing sequence (further referred to as the “sequence controller”).<sup>8</sup> The sequence controller was programmed to generate square-shaped trigger pulses (2 V/20 ms) to emulate the predefined R–R intervals. These pulses were sensed through an ECG input of the external cardiac stimulator that was set to triggered mode and that with negligible delay generated stimulation pulses (~10 V) through a splitter to the catheters in the CS and at the HB to achieve simultaneous atrioventricular (AV) pacing. The resulting QRS duration on the surface ECG was  $126 \pm 13$  ms. The reproducibility of this method for simulation of LV hemodynamics in AF has been previously described.<sup>8</sup>

### 2.4 | Hemodynamic study

Hemodynamic parameters were assessed during four different pacing configurations, each of them with a mean HR of 90 and 130 bpm: (1) regular pacing from the CS to simulate normal sinus rhythm, (2) regular simultaneous AV pacing from the CS, and HB to evaluate the loss of atrial systole without impeding the natural electric activation of the ventricles, (3) irregular simultaneous AV pacing according to prescribed R–R sequences with R–R interval standard deviation (SDRR) of 20% (i.e., “less irregular” simulated AF), and (4) irregular simultaneous AV pacing according to prescribed R–R sequences with an SDRR of 30% (i.e., “more irregular” simulated AF) (Figure 2).

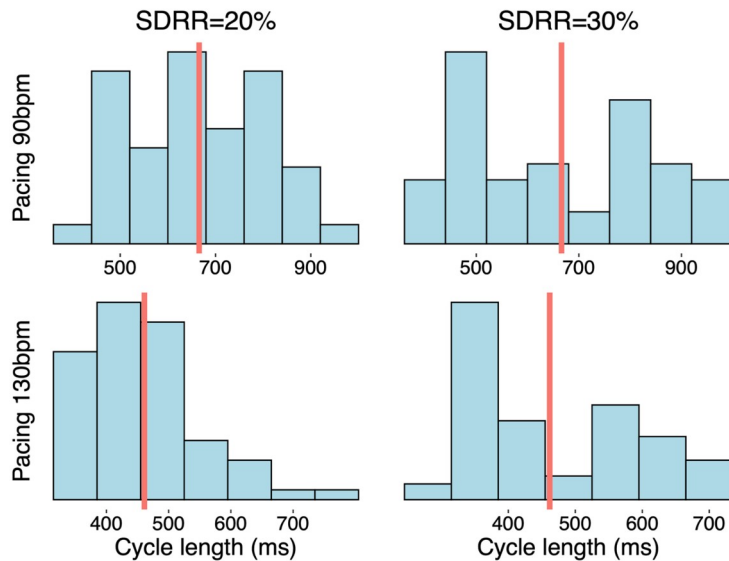
Each pacing episode lasted 2 min and was followed by a stabilization period of 30 s of regular CS pacing with the same rate. The stabilization period was excluded from the hemodynamic analysis. All patients were paced according to the same set of R–R sequences, but the order of the pacing episodes was random for each patient. The irregular R–R sequences for simulated AF were obtained from a database of Holter ECG recordings in patients with persistent AF (<http://physionet.org>, the Long-Term AF Database). Representative segments of AF with the desired duration, mean HR, and SDRR were selected with the help of a custom program written in





**FIGURE 1** Stroke volume assessment by ICE. Fluoroscopic image of catheter setting (A). The aortic valve and ascending aorta were visualized by ICE in a long axis. The diameter of the aorta was measured at 10 mm above the aortic cusps (B). VTI was delineated manually at the level of the aortic root and was averaged over the entire pacing episode (C). In all cases, the angle of incidence during the measurement of VTI was  $<5^\circ$ . CS, decapolar catheter introduced to the coronary sinus for atrial pacing; His, mapping catheter used for the pacing of the His bundle; ICE, intracardiac echocardiography probe, LV, pigtail catheter in the left ventricle.

**FIGURE 2** Atrial fibrillation cycle length histograms. Histograms of the R-R interval that were used to simulate distinct types of atrial fibrillation: slow (90/min), fast (130/min), more regular (SDRR = 20%), and more irregular (SDRR = 30%). Means are represented by red lines. AF, atrial fibrillation, SDRR, standard deviation of R-R intervals.



Matlab (MathWorks) that enabled automated search and reviewing of the database.

Evaluated hemodynamic parameters included: (1) blood pressure (SBP), LV end-diastolic pressure (LVEDP), LV dP/dT max, and Tau

index measured with pigtail catheter in the LV, (2) mean left atrium (LA) pressure measured by the transseptal sheath in the LA, and (3) cardiac output (CO) and cardiac index (CI) were measured simultaneously by pulse-wave Doppler ICE in the ascending aorta (Figure 1).

## 2.5 | Data acquisition and analysis

Trigger pulses from the sequence controller, surface ECG, and analogue blood pressure signals from the LA and LV were recorded at 1000 Hz by data acquisition hardware (Powerlab; ADInstruments). The data were analyzed in LabChart 7 (ADInstruments). SBP, LVEDP, mean LA pressure, maximum LV dP/dT, and Tau index were obtained beat-by-beat, and the values were averaged over each two-min pacing episode.

Video output from ICE (the pulse-wave Doppler in the ascending aorta) was recorded to a computer with a resolution of 640 × 480 pixels and 30 frames/s and synchronized with blood pressure signals by the Video Capture Module in LabChart (ADInstruments). The recorded video loops were processed in ImageJ (<http://imagej.net>, the Fiji distribution). For each cardiac cycle, the envelope of the pulse-wave Doppler signal from the ascending aorta was manually outlined to obtain the velocity-time integral (VTI). The beat-by-beat VTI values were averaged over the entire two-min pacing episode. Stroke volume (SV) was calculated from the mean VTI and diameter of the ascending aorta at the sampling volume, according to the formula:  $SV = \pi \times (\text{aorta diameter}/2)^2 \times \text{VTI}$ .

## 2.6 | Statistical analysis

Statistical analyses were conducted in R (<http://www.R-project.org>). Continuous variables are displayed in means ± standard

deviation. Hemodynamic changes within the individual patients were compared by paired *t* test with Holm's correction for repeated measurements. Between-group comparisons were performed using analysis of variance (ANOVA) with the Tukey post hoc test. A value of  $p < .05$  was considered significant.

**TABLE 1** Baseline characteristics of the study population

	N = 12
Age (years)	59 ± 5
Male gender	8 (67%)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 3
Arterial hypertension	6 (50%)
Diabetes mellitus	2 (16%)
History of stroke	2 (16%)
Antiarrhythmic drugs	5 (41%)
CHA2DS2-VASc score	1.7 ± 1.5
Left ventricular ejection fraction (%)	55 ± 9
Left atrial volume (ml/m <sup>2</sup> )	39 ± 9

Note: Data are provided as means ± standard deviations or counts (proportions).

**TABLE 2** Hemodynamic parameters during different pacing modes

	Pacing mode			
	Atrial regular	AV regular	AF (SDRR = 20%)	AF (SDRR = 30%)
Pacing 90 bpm				
SBP (mmHg)	142.1 ± 16.7	138.5 ± 14.4	131.9 ± 15.5	128.6 ± 15.9
LVEDP (mmHg)	12.0 ± 4.1	11.8 ± 4.2	15.2 ± 4.2	17.0 ± 3.6
LAP (mmHg)	9.6 ± 3.7	10.8 ± 4.1	11.8 ± 4.3	12.9 ± 4
LV dP/dT (mmHg/s)	2017 ± 302	1848 ± 320	1904 ± 315	1870 ± 329
Tau (ms)	39.2 ± 11.2	39.2 ± 10	50.6 ± 12.8	62.5 ± 11.9
SV (ml)	82.8 ± 10	74.4 ± 7.3	63 ± 10.7	63 ± 12.2
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	3.5 ± 0.4	3.1 ± 0.2	2.6 ± 0.4	2.6 ± 0.5
Pacing 130 bpm				
SBP (mmHg)	141.1 ± 20.8	124.1 ± 15.6**	116.6 ± 17.4***	114.8 ± 18.1
LVEDP (mmHg)	13.5 ± 3.7	14.7 ± 4.6	19.1 ± 5.5*	21.2 ± 6.7***
LAP (mmHg)	10.2 ± 4.8*	14 ± 3.5	14.6 ± 3.9	15.7 ± 3.8**
LV dP/dT (mmHg/s)	2300 ± 476*	1996 ± 383	1857 ± 380	1808 ± 402
Tau (ms)	41.5 ± 13.1	42.6 ± 13.1	61.6 ± 15.4**	71.4 ± 14.4**
SV (ml)	73.7 ± 12.9	50.8 ± 8.4***	41.7 ± 8.6***	42.6 ± 9.1***
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	4.5 ± 0.8**	3.1 ± 0.5	2.5 ± 0.5	2.6 ± 0.6

Note: Data are provided as means ± standard deviations.

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AV, atrio-ventricular; CI, cardiac index; LV, left ventricular; LAP, left atrial pressure; LV, left ventricular; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; SBP, systolic blood pressure; SDRR, standard deviation of R-R intervals; SV, stroke volume.

The significance level for the comparison between pacing 90 bpm and pacing 130 bpm within the same pacing mode is indicated as follows:

\* $p \leq .05$ ; \*\* $p \leq .01$ ; \*\*\* $p \leq .001$  by paired *t* test.

### 3 | RESULTS

The hemodynamic study was completed on all 12 patients. Their baseline characteristics are summarized in Table 1. No procedure-related clinical complications occurred. Measurement of the LV pressure was available in all 12 patients, and assessment of CI by ICE was obtained in the last 8 patients.

#### 3.1 | The effect of loss of atrial contraction

Compared to regular atrial pacing, regular simultaneous AV pacing significantly impeded LV contractility, which was reflected by decreased SV, CI, LV dP/dT, and SBP, both at 90 and 130 bpm (Tables 2 and 3, Figure 3A,B). Regular simultaneous AV pacing at 130 bpm also significantly impeded LV diastolic function, leading to an increase in the mean LA pressure.

#### 3.2 | The effect of heart rhythm irregularity

Compared to regular simultaneous AV pacing, irregular simultaneous AV pacing (SDRR of 20%) significantly impeded LV diastolic function, which was reflected by increased Tau and

LVEDP at 90 and 130 bpm (Table 2, Figure 3A,B). The increase of Tau was further pronounced during the more irregular AF pacing (SDRR of 30%) compared to the less irregular AF pacing (SDRR of 20%).

Compared to regular simultaneous AV pacing, AF pacing also significantly impeded LV contractility, which was reflected by decreased SV, CI, and SBP at both HR, and by decreased LV dP/dT at 130 bpm. Compared to the less irregular AF pacing, the more irregular AF pacing led to a more pronounced decrease of SBP at 90 bpm and a more pronounced change in Tau index at both pacing rates, while there were no differences in SV and CI. Compared to the regular simultaneous AV pacing, the mean LA pressure increased significantly only during the more irregular AF pacing at both pacing rates.

#### 3.3 | The effect of fast HR

An increase of HR from 90 to 130/min during regular atrial pacing was accompanied by an expected increase in CI without affecting SV and LV diastolic function (Table 2). However, increased HR during regular AV pacing or AF pacing led to a significant decrease in SV, while the CI remained unchanged thanks to the compensation by tachycardia (Table 2). Moreover,

**TABLE 3** Relative percent difference between pacing modes

	Relative percent difference			
	Atrial regular vs. AV regular	AV regular vs. AF (SDRR = 20%)	Atrial regular vs. AF (SDRR = 20%)	AF (SDRR = 20%) vs. AF (SDRR = 30%)
Pacing 90 bpm				
SBP (mmHg)	-2.5**	-4.8*	-7.2***	-2.5*
LVEDP (mmHg)	-2.1	28.9*	26.2*	11.9
LAP (mmHg)	11.8	9.4	22.3	9.6
LV dP/dT (mmHg/s)	-8.4*	3.1	-5.6*	-1.8
Tau (ms)	0	29.1*	29.1*	23.5***
SV (ml)	-10.2*	-15.3**	-24*	0
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	-10.3*	-15.2**	-24**	0.2
Pacing 130 bpm				
SBP (mmHg)	-12.1**	-6*	-17.4***	-1.6
LVEDP (mmHg)	8.7	30.3	41.6**	10.8
LAP (mmHg)	36.6***	4.1	42.2*	7.8
LV dP/dT (mmHg/s)	-13.2**	-6.9*	-19.2***	-2.7
Tau (ms)	2.7	44.6**	48.6**	15.9*
SV (ml)	-31.1**	-17.8**	-43.3***	2
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	-31**	-17.9**	-43.4***	2.4

Note: Abbreviations are the same as in Table 2.

The significance level for the difference is indicated as follows:

\* $p \leq .05$ ; \*\* $p \leq .01$ ; \*\*\* $p \leq .001$  by paired  $t$  test with Holm's correction for repeated measurements.

the adverse hemodynamic impact of the loss of atrial contraction and heart rhythm irregularity on LV contractility and diastolic function was more pronounced at a higher HR (Tables 2 and 3).

## 4 | DISCUSSION

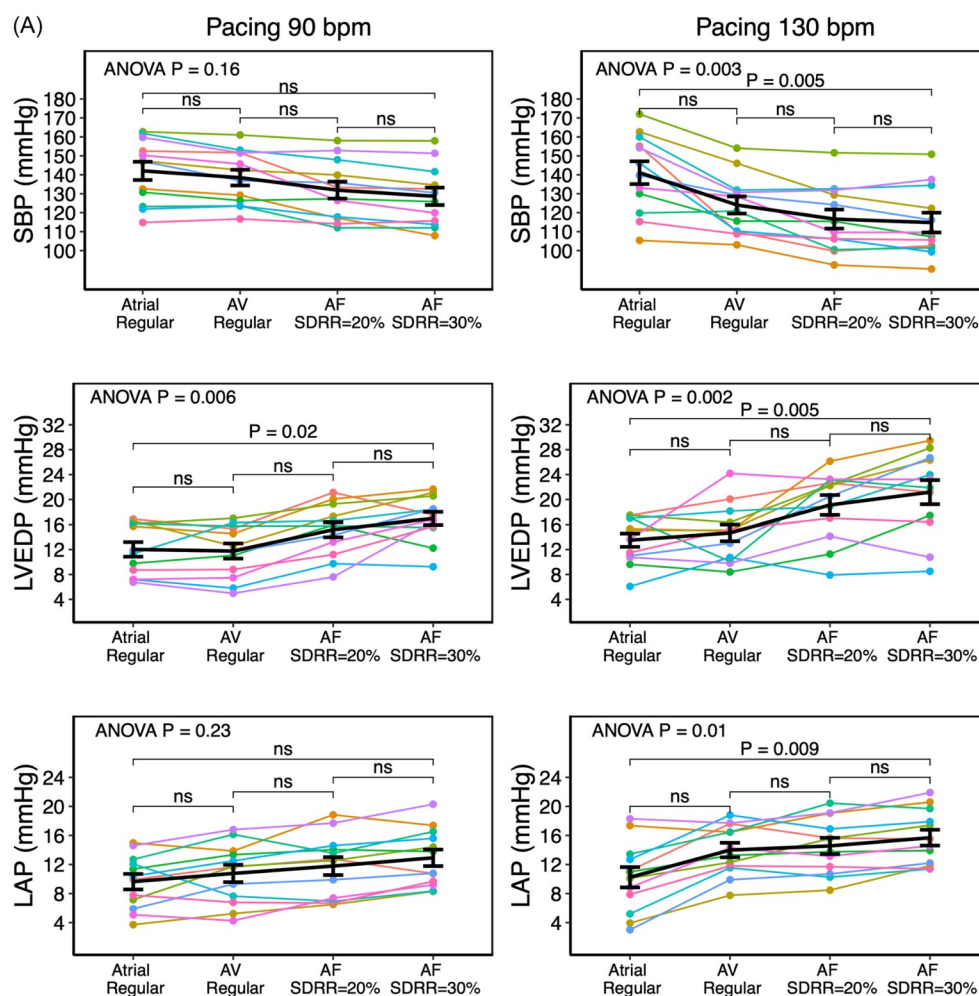
### 4.1 | Main findings

This study used a realistic in vivo model of human AF to evaluate the hemodynamic consequences of AF. The study demonstrated the negative impact of AF on various parameters of LV systolic and

diastolic function. The loss of effective atrial contraction and heart rhythm irregularity significantly contributed to the adverse hemodynamics. Tachycardia itself augmented the impact of the loss of atrial kick and heart rhythm irregularity.

### 4.2 | Previous studies

Two earlier studies observed an improvement of CO by 23%–56% after electrical cardioversion of AF to sinus rhythm.<sup>6,10</sup> The magnitude of the increase of CO was similar to the decrease of CO we observed during the induction of simulated AF. The impact of the loss of atrial “kick” on the LV filling has been demonstrated by two



**FIGURE 3** (A, B) The effect of individual pacing episodes on the hemodynamic parameters. Color lines connect the values for each patient. Black lines with error bars represent group means and standard errors. The group means were compared using analysis of variance (ANOVA) with the Tukey post hoc test. AF, atrial fibrillation, AV, atrioventricular, LAP, left atrial pressure, LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; SBP, systolic blood pressure; SDRR, standard deviation of R-R intervals.

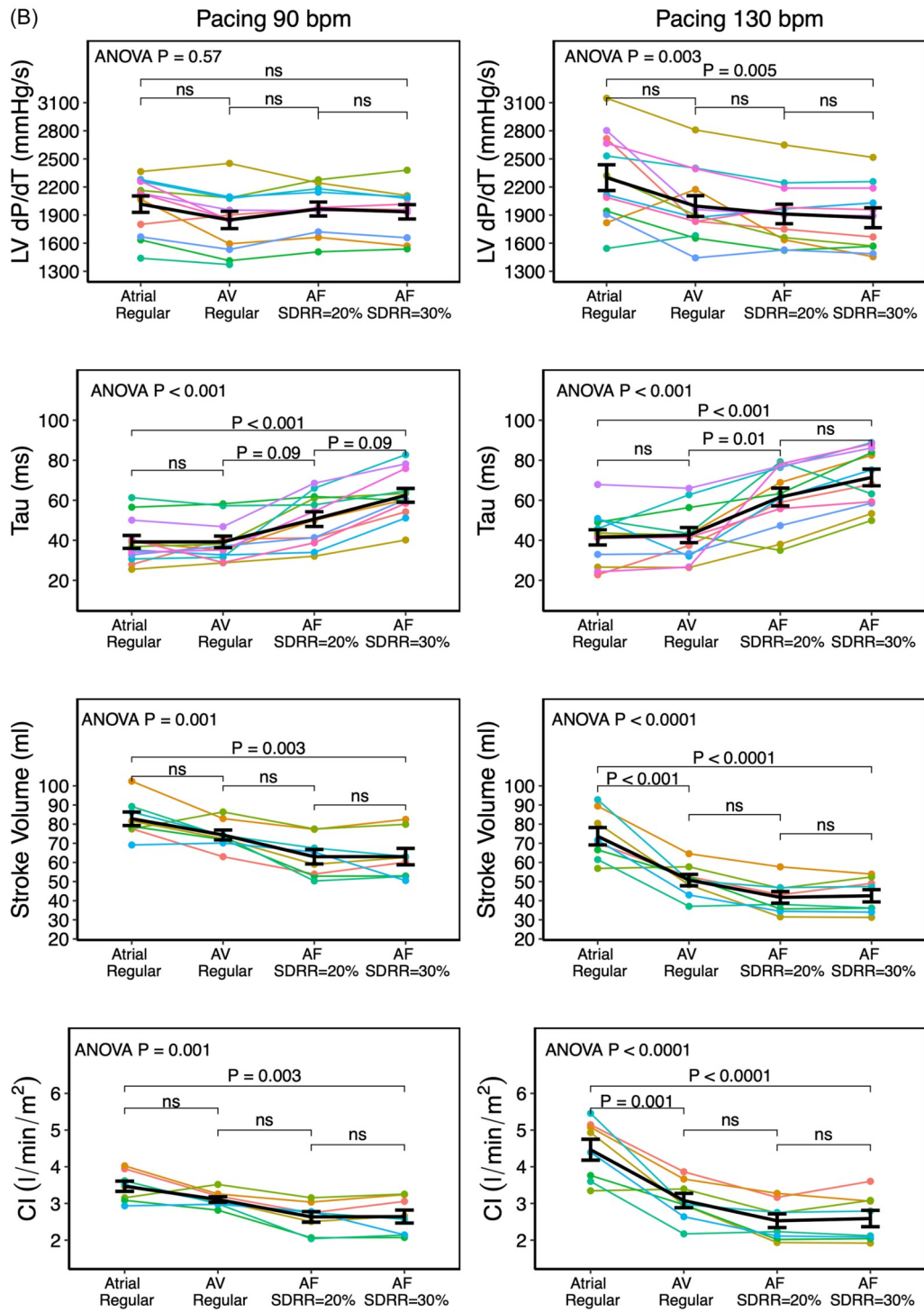


FIGURE 3 Continued

studies using simultaneous AV pacing in patients with sinus rhythm.<sup>11,12</sup> Our study corroborates these studies by the finding of a decreased SV by 10%–31% attributable to simultaneous AV pacing. Altogether, these findings underline the hemodynamic superiority of the sinus rhythm over AF, regardless of the actual HR.

The hemodynamic impact of heart rhythm irregularity was evaluated by two studies using RV pacing in patients with permanent AF who underwent ablation of the AV node.<sup>3,5</sup> The authors attributed to the heart rhythm irregularity a decrease of CO by 12% and 21%, respectively. These values are comparable to our finding of reduced CO by 15%–18% when comparing irregular AV pacing with regular AV pacing. We can only speculate whether the detrimental hemodynamic effect of heart rhythm irregularity could be related to the impairment of LV filling, changes in myocyte calcium handling, or neurohormonal activation.<sup>3,13,14</sup>

Of note, RV pacing alone can impair LV function.<sup>15</sup> This bias was partially overcome by the study of Melenovsky et al.,<sup>16</sup> which performed irregular pacing through exposed electrodes of a biventricular pacemaker in patients with chronic heart failure. A key feature of our hemodynamic model was the use of HB pacing, which enabled even more natural activation of the LV.

### 4.3 | Clinical implications

From a clinical perspective, results from this study provide the rationale to support strategies aiming at restoration and maintenance of sinus rhythm, such as electrical cardioversion, antiarrhythmic drugs, and catheter ablation. Patients in whom sinus rhythm cannot be achieved could benefit not only from rate control but also from the regularization of the heart rhythm by permanent selective HB pacing combined with AV node ablation.

### 4.4 | Study limitations

Our study investigated only acute hemodynamic changes during AF, not accounting for possible long-term compensatory mechanisms. The hemodynamics was not investigated during the patients' native (induced) AF. Such a design would not allow the evaluation of the hemodynamics of AF independently from the HR. Furthermore, our study included patients with preserved LV ejection fraction. It is conceivable that the hemodynamic impact of AF would be even more pronounced in patients with chronic LV systolic dysfunction. Measurement of CI by ICE was performed only in the last eight patients due to technical difficulties with the hardware setup in the first four patients. Nevertheless, the changes in CI were prominent enough to allow for an adequate statistical comparison by a paired *t* test.

Moreover, sinus rhythm was simulated by pacing from the proximal CS instead of the high RA to avoid catheter displacement

during rapid pacing and to avoid atrial ectopic beats by mechanical irritation. This could have resulted in a slightly shorter AV delay during RA pacing, although the site of RA stimulation did not affect the hemodynamics during stimulated AF.

Another potential limitation is the absence of autonomic blockade during the study protocol, which could have theoretically altered the hemodynamics by sympathetic stimulation. To account for this potential bias, we applied different pacing sequences in random order and calculated the average values of the hemodynamic variables from repeated measurements. Moreover, each change in the pacing sequence included a blanking period of regular pacing to stabilize the hemodynamics.

## 5 | CONCLUSION

This study demonstrated the detrimental hemodynamic effect of AF and described the independent contribution of the absence of atrial kick, heart rhythm irregularity, and increased HR. These findings provide the translational basis for rhythm-control strategies in patients with AF and HR regularization strategies by permanent HB pacing if sinus rhythm cannot be maintained.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

*Substantial contributions to the conception and design or the acquisition, analysis, or interpretation of the data:* Predrag Stojadinović, Aslesha Deshraj, Dan Wichterle, Masato Fukunaga, and Marek Šramko. *Substantial contributions to the drafting of the articles or critical revision for important intellectual content:* Predrag Stojadinović, Dan Wichterle, Petr Peichl, Josef Kautzner, and Marek Šramko. *Final approval of the version to be published:* Josef Kautzner and Marek Šramko. *Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the article are appropriately investigated and resolved:* Predrag Stojadinović and Marek Šramko.

### ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by the project National Institute for Research of Metabolic and Cardiovascular Diseases (Programme EXCELES, Project No. LX22NPO5104)—Funded by the European Union—Next Generation EU.

### DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

### ORCID

Predrag Stojadinović  <http://orcid.org/0000-0002-1487-5823>

Dan Wichterle  <http://orcid.org/0000-0002-0448-5143>

Masato Fukunaga  <http://orcid.org/0000-0002-0230-4556>

## REFERENCES

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
- Raymond RJ, Lee AJ, Messineo FC, Manning WJ, Silverman DI. Cardiac performance early after cardioversion from atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1998;136(3):435-442.
- Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):1039-1045.
- Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J*. 1983;106(2):284-291.
- Daoud EG, Weiss R, Bahu M, et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*. 1996;78(12):1433-1436.
- Shapiro W, Klein G. Alterations in cardiac function immediately following electrical conversion of atrial fibrillation to normal sinus rhythm. *Circulation*. 1968;38(6):1074-1084.
- Sramko M, Wichterle D, Melenovsky V, et al. Independent effect of atrial fibrillation on natriuretic peptide release. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(2):142-149.
- Sramko M, Wichterle D, Kautzner J. Feasibility of in-vivo simulation of acute hemodynamics in human atrial fibrillation. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165241.
- Sramko M, Peichl P, Wichterle D, et al. A novel biomarker-based approach for the detection of asymptomatic brain injury during catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(4):349-354.
- Orlando JR, van Herick R, Aronow WS, Olson HG. Hemodynamics and echocardiograms before and after cardioversion of atrial fibrillation to normal sinus rhythm. *Chest*. 1979;76(5):521-526.
- Mitchel H, Gupta N, Payne M. Influence of atrial systole on effective ventricular stroke volume. *Circ Res*. 1965;17:11-18.
- Benchimol A, Duenas A, Liggett MS, Dimond EG. Contribution of atrial systole to the cardiac function at a fixed and at a variable ventricular rate. *Am J Cardiol*. 1965;16:11-21.
- Samet P. Hemodynamic sequelae of cardiac arrhythmias. *Circulation*. 1973;47(2):399-407. doi:10.1161/01.cir.47.2.399
- Gosselink AT, Blanksma PK, Crijns HJ, et al. Left ventricular beat-to-beat performance in atrial fibrillation: contribution of Frank-Starling mechanism after short rather than long RR intervals. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(6):1516-1521.
- Lieberman R, Padeletti L, Schreuder J, et al. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1634-1641.
- Melenovsky V, Hay I, Fetis BJ, et al. Functional impact of rate irregularity in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2005;26(7):705-711.

**How to cite this article:** Stojadinović P, Deshraj A, Wichterle D, et al. The hemodynamic effect of simulated atrial fibrillation on left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33:2569-2577. doi:10.1111/jce.15669