
TEZĂ DE DOCTORAT (rezumat)

Factori predictivi pentru recurența de fibrilație atrială postconversie

Doctorand **Sabina Aursulesei (căs. Istratoaie)**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Anca Dana Buzoianu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Fibrilația atrială	19
1.1. Epidemiologie și fiziopatologie	19
1.2. Conversia fibrilației atriale la ritm sinusal	19
1.3. Definiția recurenței fibrilației atriale	20
1.4. Rolul antiaritmicelelor în prevenirea recurenței fibrilației atriale	22
2. Factori predictivi în recurența fibrilației atriale	24
2.1. Factori demografici – vârstă, sex	24
2.2. Tip și durata fibrilației atriale	25
2.3. Stil de viață	25
2.4. Comorbidități	26
2.5. Parametrii electrocardiografici	29
2.6. Parametrii ecocardiografiei transtoracice	30
2.6.1. Dimensiunea AS	30
2.6.2. Strain AS	31
2.6.3. Funcția sistolică VS	32
2.6.4. Funcția diastolică VS	32
2.7. Rolul venelor pulmonare în recurența fibrilației atriale	33
2.8. Rolul apendicelui atrial stâng în recurența fibrilației atriale	34
2.9. Tehnica ablației	35
3. Rolul inflamației și a stresului oxidativ în recurența fibrilației atriale	37
3.1. Inflamația și stresul oxidativ în fiziopatologia fibrilației atriale	37
3.2. Biomarkeri ai inflamației și stresului oxidativ corelați cu recurența fibrilației atriale	38
3.3. Metode terapeutice pentru reducerea inflamației și a stresului oxidativ în fibrilația atrială	40
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	44
2. Metodologie generală	46
3. Studiul 1 – Relația între paroxonaza-1 și fibrilația atrială	51

3.1. Introducere	51
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	52
3.3. Material și metodă	52
3.4. Rezultate	53
3.5. Discuții	59
3.6. Concluzii	61
4. Studiul 2 – Relația dintre anatomia venelor pulmonare și recurența de fibrilație atrială după ablația cu cateter	63
4.1. Introducere	63
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	64
4.3. Material și metodă	64
4.4. Rezultate	65
4.5. Discuții	69
4.6. Concluzii	72
5. Studiul 3 – Relația dintre funcția apendicelui atrial stâng măsurată prin ecocardiografie transesofagiană și recurența de fibrilație atrială după ablația cu cateter	73
5.1. Introducere	73
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	73
5.3. Material și metodă	74
5.4. Rezultate	74
5.5. Discuții	80
5.6. Concluzii	82
6. Studiul 4 – Factori predictivi pentru recurența de fibrilație atrială după cardioversia electrică	85
6.1. Introducere	85
6.2. Ipoteza de lucru/obiective	85
6.3. Material și metodă	86
6.4. Rezultate	88
6.5. Discuții	93
6.6. Concluzii	96
7. Concluzii generale	97
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	99
REFERINȚE	101

Cuvinte cheie: fibrilație atrială, conversie, paroxonaza-1, factori predictivi, ablație

INTRODUCERE

Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă aritmie întâlnită în practica clinică, prevalența ei la nivel mondial fiind în continuă creștere. Restabilirea și menținerea ritmului sinusal reprezintă strategia terapeutică esențială, deoarece se asociază cu ameliorarea simptomelor și o mai bună calitate a vieții.

Ritmul sinusal(RS) poate fi obținut prin cardioversie farmacologică sau electrică, sau după ablația prin cateter a FA. În ciuda eficienței semnificative a metodelor de cardioversie, recurența FA rămâne o provocare majoră. Un număr mare de factori cresc probabilitatea recurenței fibrilației atriale precum vârsta înaintată, sexul feminin, tipul de fibrilație atrială, predispoziția genetică și bolile asociate, în special obezitatea, sindromul de apnee în somn, sindromul metabolic, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, dar și gradul de dilatare și fibroză a atrului stâng(AS).

În plus, s-a observat că și pacienții cu fibrilație atrială fără factori de risc cardiovascular semnificativi, pot prezenta recidive ale aritmiei foarte târzii după cardioversie, din cauza caracterului progresiv al bolii, schimbări adaptative cunoscute sub numele de remodelare electrică și structurală. Mecanismele fiziopatologice care stau la baza perpetuării fibrilației atriale și al recurenței acesteia după conversie sunt complexe. Se consideră că inflamația și stresul oxidativ joacă un rol important.

Cercetarea de față își propune identificarea unor parametri (clinici, paraclinici, imagistici) reproductibili, cu rol de factori predictivi pentru recurența fibrilației atriale postconversie. Astfel, am evaluat rolul anatomiei venelor pulmonare și a funcției apendicelui atrial stâng, care reflectă disfuncția AS, ca și factori de risc pentru recurența FA post ablație prin cateter. De asemenea, am urmărit atât rolul predictiv al unor parametri electrici și ecocardiografici în recurența FA după cardioversie electrică, cât și a unor markeri biologici implicați în patogeneza FA. Nu în ultimul rând, am studiat pentru prima oară rolul paroxonazei, enzimă cu proprietăți antioxidante, în FA.

Teza cuprinde patru studii care au avut un design de tip analitic, observațional, prospectiv, dintre care primul studiu a fost de tip transversal și caz-control, iar următoarele de tip longitudinal și de cohortă.

Studiul 1. Relația între paroxonaza-1 și fibrilația atrială

Introducere și ipoteza de lucru

Paroxonaza-1 (PON-1), enzimă antioxidantă cu trei activități catalitice separate (paraoxonazică, arilesterazică și lactonazică), se găsește în circulație legată de HDL. Inflamația determină scăderea activității PON-1 și disfuncția HDL, ceea ce se asociază

cu un risc crescut de apariție a bolilor cardiometabolice. În prezent, se știe că activitatea arilesterazică a PON-1 este scăzută într-o varietate de tulburări asociate cu stres oxidativ ridicat și inflamație cronică, însă nu există studii care să investigheze rolul PON-1 în FA.

Având în vedere că stresul oxidativ și inflamația, precum și componentele sindromului metabolic sunt implicate în patogenia FA și ar putea avea un efect aditiv asupra riscului de FA, am emis ipoteza unei asocieri între PON-1 și FA.

În acest studiu, am analizat relația dintre fibrilația atrială și concentrația PON-1, respectiv activitatea antioxidantă a HDL, reprezentată de activitatea arilesterază a PON-1 (AREaza).

Material și metodă

Studiul a inclus 67 de pacienți cu FA internați în vederea cardioversiei și un grup control formal din 59 de participanți potriviți ca vârstă și sex cu pacienții din lotul de studiu. Concentrația PON-1 a fost măsurat utilizând tehnica ELISA, iar AREaza a fost determinată utilizând o metodă colorimetrică.

Rezultate și concluzii

Pacienții cu FA au prezentat un indice de masă corporal (IMC) semnificativ mai mare decât subiecții din lotul martor. Concentrația PON-1 și AREaza au fost semnificativ mai scăzute pentru pacienții cu FA, comparativ cu pacienții din grupul control. S-a constatat o corelație negativă puternică între concentrația PON-1 și IMC. De asemenea, a existat o corelație moderată între HDL și concentrația PON-1, respectiv strânsă între HDL și AREază.

Într-un model de regresie liniară multivariată, prezența FA și IMC au influențat în mod independent concentrația PON-1. Singura variabilă asociată independent cu activitatea arilesterazei a fost valoarea HDL.

Studiul de față a demonstrat o asocieri între FA și activitatea arilesterază a PON-1 și concentrația PON-1. De asemenea, studiul reconfirmă relația dintre PON-1 și obezitate, respectiv profilul lipidic.

Studiul 2. Relația dintre anatomia venelor pulmonare și recurența de fibrilație atrială după ablația cu cateter

Introducere și ipoteza de lucru

Având în vedere rolul dominant al venelor pulmonare (VP) în inițierea și menținerea FA, am emis ipoteza conform căreia anatomia VP ar putea avea un impact asupra rezultatului ablației FA. Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua incidența variantelor anatomice ale VP și rolul predictiv al acestora, identificată prin imagistica computer tomograf, în recurența FA după ablația cu cateter prin radiofrecvență.

Material și metodă

A fost inclus în studiu 80 de pacienți cu FA paroxistică și persistentă, simptomatică, refractară la medicație antiaritmică, care au efectuat ablație prin cateter cu radiofrecvență. După externare, recurența FA a fost urmărită în regim ambulator, la 3, 6, 9 respectiv 12 luni, prin anamneză, examen obiectiv și monitorizare Holter ECG.

Rezultate și concluzii

Durata mediană a urmăririi a fost de 14 luni. După perioada blanking de 3 luni, 37,5% dintre pacienți au avut recurență de FA. Din cei 53 de pacienți cu FA paroxistică, 73,5% au rămas în RS. Procentul a fost mai mic pentru pacienții cu FA persistentă, de 40,7%. Dintre pacienții cu variante anatomice ale VP (26,2%), cea mai frecventă a fost prezența unui trunchi comun stâng (18,7%), urmată de varianta cu venă pulmonară mijlocie dreaptă accesorie (6,25%). Pacienții cu variante anatomice ale VP au prezentat un risc mai mare de recurență a FA decât cei cu anatomie VP tipică. Diametrul AS și volumul atriului stâng indexat (VASi) au fost mai mari la pacienții cu recurență FA față de cei care au rămas în RS, cu o semnificație statistică mai puternică pentru VASi. Pacienții cu VASi mai mare 48,5 ml/m², prezintă un risc mai mare de a dezvolta recurență FA postablație. Variantele anatomice ale VP și volumul atriului stâng mărit au prezis independent riscul de recurență al fibrilație atriale după ablație.

Studiul 3. Relația dintre funcția apendicelui atrial stâng măsurată prin ecocardiografie transesofagiană și recurența de fibrilație atrială după ablația cu cateter

Introducere și ipoteza de lucru

Pe lângă rolul major al VP în declanșarea și conducerea FA, substratul atrial suferă de asemenea, o serie de modificări (remodelare și fibroză) care promovează reintrarea și astfel, menține FA. Pacienții cu o dimensiune normală a AS, dar cu fracția de ejeție a AS redusă, pot prezenta recidive după cardioversie, ceea ce demonstrează că disfuncția AS este un predictor de recurența FA mai sensibil decât dimensiunea AS. Un alt parametru ce reflectă disfuncția AS și ar putea fi util în predicția recurenței de FA, este funcția apendicelui atrial stâng (AAS). Scopul acestui studiu a fost evaluarea funcției AAS prin ecocardiografie transesofagiană și identificarea rolului predictor al acesteia pentru recurența FA după ablația cu cateter la pacienții cu FA paroxistică.

Material și metodă

Au fost înrolați 81 de pacienți cu FA simptomatică, paroxistică, care au efectuat prima ablație cu cateter. Toți pacienții au efectuat atât ecocardiografie transtoracică, cât și ecocardiografie transesofagiană cu 24 de ore înainte de ablație. Funcția AAS este cel mai frecvent determinată prin măsurarea vitezei fluxului de golire a AAS (vAAS) cu Doppler pulsat.

Rezultate și concluzii

Durata mediană de urmărire a fost de 12 luni. Recurența FA a fost prezentă la 29,6% dintre pacienții cu FA paroxistică ce au efectuat ablație. Diametrul AS și volumul AS indexat au fost semnificativ mai mari la pacienții cu recurență FA în comparație cu cei fără recurență, în timp ce vAAS a fost semnificativ mai mică în grupul cu recurență FA comparativ cu cei fără recurență. Valorile cutoff cu cea mai mare eficacitate predictivă pentru recurența FA au fost vAAS < 40,5 cm/s, volumul indexat al AS > 40,5 mL/m², respectiv diametrul AS > 41 mm. Doar viteza fluxului de golire la nivelul AAS scăzută a fost predictor independent al recurenței FA pentru pacienții cu FA ce au efectuat ablație cu cateter.

Studiul 4. Factori predictivi pentru recurența de fibrilație atrială după cardioversia electrică

Introducere și ipoteza de lucru

Deși rata imediată de succes a cardioversiei electrice poate fi de până la 90%, menținerea RS este adesea o provocare, aproape jumătate dintre pacienți prezentând recurența FA în decurs de 1 an după cardioversie. Acest studiu a urmărit evaluarea rolului predictiv al blocului interatrial (BIA), al parametrilor clinici, ecocardiografici precum și a unor biomarkeri ce reflectă gradul de inflamație (IL-6), stres oxidativ (PON-1, AREaza) sau fibroză atrială (Gal-3) în recurența FA după cardioversie electrică.

Material și metodă

Au fost incluși în 72 pacienți consecutivi, cu FA persistentă simptomatică care au efectuat prima cardioversie electrică. S-au efectuat ECG-uri standard cu 12 derivații cu viteză de înregistrare de 25 și de 50 mm/s, imediat după cardioversia electrică pentru a evalua prezența BIA parțial sau avansat. BIA parțial a fost definit prin durata undei P ≥ 120 ms. BIA a fost considerat avansat atunci când unda P a avut o morfologie bifazică în toate derivațiile inferioare în plus față de alungirea undei P. Nivelul seric de Gal-3 și IL-6 umană a fost determinată utilizând tehnica ELISA.

Rezultate și concluzii

La 12 luni după cardioversia electrică, 43% din pacienți au prezentat recurența FA, dintre care majoritatea au prezentat recurența FA în prima lună după cardioversia electrică.

IMC a fost semnificativ mai mare în grupul cu recurența FA după cardioversie în comparație cu grupul în RS. Dintre parametrii ecocardiografici, aria AS și VASi și au fost semnificativ mai mari la pacienții care au prezentat recurența FA după cardioversie electrică, spre deosebire de cei care s-au menținut în RS.

Recurența FA a fost întâlnită la aproximativ 90% dintre pacienții cu BIA avansat și la două treimi din pacienții cu BIA parțial, diferență semnificativă statistic față de pacienții fără BIA, astfel demonstrând că BIA ar putea fi un parametru util în predicția recurenței FA după o cardioverie electrică reușită. Nu au existat diferențe semnificative între pacienții cu recurența FA după cardioversie electrică și cei ce și-au menținut RS în ceea ce privește nivelul IL-6, Gal-3, PON-1 și AREaza.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Tema de cercetare este de mare actualitate deoarece FA este cea mai întâlnită aritmie supraventriculară, caracterizată prin recidive, uneori frecvente, în urma restabilirii ritmului sinusal prin cardioversie. De aceea, identificarea factorilor de risc ai recurenței FA reprezintă un obiectiv important, extrem de necesar în selecția optimă a pacienților. De asemenea, evaluarea și aprofundarea fiziopatologiei FA, a anatomiei VP și a remodelării AS sunt esențiale pentru ameliorarea strategiilor de tratament a FA.

Aceasta teză a evaluat în mod inovativ atât relații noi între biomarkeri ai stresului oxidativ și fiziopatologia FA, cât și factori de risc mai puțin studiați ai recurenței FA, precum anatomia venelor pulmonare, funcția apendicelui atrial stâng ca marker al remodelării AS, sau blocul interatrial.

Unul dintre aspectele originale ale tezei este faptul că am analizat pentru prima dată relația dintre PON-1 și FA. Am arătat că asocierea între FA și activitatea arilesterazică a PON1, respectiv concentrația PON-1 este posibilă. Deși rezultatele sunt preliminare, ele aduc informații importante în legătură cu influența potențială, neelucidată, a stresului oxidativ în generarea și perpetuarea FA. Prezența variantelor anatomice ale venelor pulmonare reduc eficiența ablației prin cateter și cresc riscul de apariție al complicațiilor periprocedurale. Considerăm că identificarea anomaliilor anatomice ale VP sunt importante, deoarece pot schimba modul de abordare al ritmologului intervenționist și strategia terapeutică.

Pentru pacienții cu FA paroxistică care se află în mod uzual în stadii incipiente de remodelare atrială, vAAS a fost un marker mai sensibil pentru recurența FA după ablație decât dimensiunea AS. Acest rezultat are implicații clinice importante întrucât ar putea identifica pacienții cu risc de recurență a FA înainte de dilatarea AS când șansa de menținere a RS este mai mare.

Importanța acestei teze rezidă din explorarea unor noi mecanisme fiziopatologice implicate în generarea și perpetuarea FA și analizarea unor parametri anatomici, electrocardiografici, de structură și funcție a AS, ușor de evaluat, cu reproductibilitate bună, care pot influența evoluția pacienților cu FA după cardioversie și care ar putea contribui la personalizarea strategiei terapeutice.

PhD THESIS (Abstract)

Predictive risk factors for recurrence of atrial fibrillation after cardioversion

PhD Student **Sabina Aursulesei (căs. Istratoaie)**

PhD Supervisor Prof.dr. **Anca Dana Buzoianu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Table of contents

INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Atrial fibrillation	19
1.1. Epidemiology and physiopathology	19
1.2. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm	19
1.3. Definition of atrial fibrillation recurrence	20
1.4. The role of antiarrhythmics in preventing the atrial fibrillation recurrence	22
2. Predictive risk factors for recurrent atrial fibrillation after cardioversion	24
2.1. Demographic factors – age, sex	24
2.2. Atrial fibrillation type and duration	25
2.3. Lifestyle	25
2.4. Comorbidities	26
2.5. Electrocardiographic parameters	29
2.6. Parameters of transthoracic echocardiography	30
2.6.1. Left atrium dimension	30
2.6.2. Left atrium strain	31
2.6.3. Left ventricular systolic function	32
2.6.4. Left ventricular diastolic function	32
2.7. Role of pulmonary veins in recurrence of atrial fibrillation	33
2.8. Role of left atrium appendage in recurrence of atrial fibrillation	34
2.9. Ablation technique	35
3. The role of inflammation and oxidative stress in the recurrence of atrial fibrillation	37
3.1. Inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation physiopathology	37
3.2. Biomarkers of inflammation and oxidative stress correlated with recurrence of atrial fibrillation	38
3.3. Therapeutic methods to reduce inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation	40
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis/objectives	44
2. General methodology	46
3. Study 1 – The relationship between paroxonase-1 and atrial fibrillation	51

3.1. Introduction	51
3.2. Hypothesis /Objectives	52
3.3. Material and methods	52
3.4. Results	53
3.5. Discussions	59
3.6. Conclusions	61
4. Study 2 – Relationship between pulmonary vein anatomy and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation	63
4.1. Introduction	63
4.2. Hypothesis/Objectives	64
4.3. Material and methods	64
4.4. Results	65
4.5. Discussions	69
4.6. Conclusions	72
5. Study 3 - Relationship between left atrial appendage function measured by transesophageal echocardiography and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation	73
5.1. Introduction	73
5.2. Hypothesis/Objectives	73
5.3. Material and methods	74
5.4. Results	74
5.5. Discussions	80
5.6. Conclusions	82
6. Study 4 – Predictive factors for recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion	85
6.1. Introduction	85
6.2. Hypothesis/Objectives	85
6.3. Material and methods	86
6.4. Results	88
6.5. Discuții	93
6.6. Concluzii	96
7. General conclusions	97
8. Originality and innovative contributions	99
REFERINȚE	101

Cuvinte cheie: fibrilație atrială, conversie, paroxonaza-1, factori predictivi, ablație

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice and the prevalence increases rapidly all over the world. The main goal of therapy is restoration and maintenance of sinus rhythm, and it is associated with an improvement in AF symptoms and quality of life.

Rhythm control includes electrical or pharmacological cardioversion and catheter ablation. Unfortunately, despite high rates of successful cardioversion, AF recurrence remains a major challenge. A large number of potential risk factors for recurrences have been studied that includes advanced age, female sex, AF type, genetic predisposition, comorbidities such as obesity, sleep apnea syndrome, metabolic syndrome, arterial hypertension, heart failure, as well as the degree of left atrium (LA) dilatation and fibrosis.

Furthermore, even patients with AF without significant cardiovascular risk factors can experience AF recurrences very late after cardioversion, due to the progressive nature of the disease, adaptive changes known as electrical and structural remodeling. The pathophysiological mechanisms underlying the perpetuation of AF and its recurrence after conversion are complex. Inflammation and oxidative stress are thought to play an important role.

The present research aims to identify reproducible parameters (clinical, paraclinical, imaging), with the role of predictive factors for the recurrence of AF after conversion. Thus, we evaluated the role of pulmonary vein anatomy and left atrial appendage function, which reflects AS dysfunction, as risk factors for AF recurrence after catheter ablation. The predictive role of electrical, echocardiographic parameters and biomarkers in AF recurrence after electrical cardioversion were studied. Last but not least, we assessed for the first time the role of paroxonase-1, an enzyme with antioxidant properties, in AF.

The thesis includes four studies that had an analytical, observational, prospective design, the first study was cross-sectional and case-control, and the other three were longitudinal and cohort studies.

Study 1. The relationship between paroxonase-1 and atrial fibrillation

Introduction and study hypothesis

Paroxonase-1 (PON-1) is an antioxidant enzyme bound to HDL, with three separate catalytic activities (paraoxonase, arylesterase and lactonase). Inflammation causes decreased PON-1 activity and HDL dysfunction, which is associated with an

increased risk of cardiometabolic disease. Currently, the arylesterase activity of PON-1 is known to be decreased in a variety of disorders associated with high oxidative stress and chronic inflammation, but there are no studies investigating the role of PON-1 in AF.

Given that oxidative stress and inflammation as well as components of the metabolic syndrome are involved in AF pathogenesis and could have an additive effect on AF risk, we hypothesized an association between PON-1 and AF.

In this study, we analyzed the relationship between AF and PON-1 concentration, respectively the antioxidant activity of HDL, represented by the arylesterase activity of PON-1 (AREase).

Material and methods

The study included 67 patients with AF admitted for cardioversion and a control group of 59 age- and sex-matched participants. PON-1 concentration was measured using the ELISA technique, while AREase was determined using a colorimetric method.

Results

AF patients had a significantly higher body mass index (BMI) than control subjects. PON-1 concentration and AREase were significantly lower for AF patients compared to control patients. A strong negative correlation was found between PON-1 concentration and BMI. Also, there was a moderate correlation between HDL and PON-1 concentration, and a strong correlation between HDL and AREase.

In a multivariate linear regression model, the presence of AF and BMI independently influenced PON-1 concentration. HDL was the only variable independently associated with AREase.

The present study demonstrated an association between FA and PON-1 arylesterase activity and PON-1 concentration. Also, the study reconfirms the relationship between PON-1, obesity and the lipid profile.

Study 2. Relationship between pulmonary vein anatomy and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation

Introduction and working hypothesis

Given the dominant role of the pulmonary veins (PV) in the initiation and maintenance of AF, we hypothesized that PV anatomy might impact the outcome of AF ablation. The purpose of this study was to evaluate the incidence of variant PV anatomy and to evaluate whether it can predict the outcome after AF catheter ablation.

Material and methods

80 patients with paroxysmal and persistent AF, symptomatic, refractory to antiarrhythmic medication, who underwent the first radiofrequency catheter ablation for AF, were included in the study. After discharge, AF recurrence was monitored on an outpatient basis, at 3, 6, 9 and 12 months through anamnesis, physical exam and Holter ECG..

Results and conclusions

Median follow-up was 14 months. After the 3-month blanking period, 37.5% of patients had AF recurrence. Of the 53 patients with paroxysmal AF, 73.5% remained in sinus rhythm (SR). The percentage was lower for patients with persistent AF, of 40.7%. Among patients with PV variant anatomy (26.2%), the most frequent was the presence of a left common trunk (18.7%), followed by the accessory right middle pulmonary vein (6.25%). The present study showed that patients with variant PV anatomy had a higher risk of AF recurrence after ablation than those with typical PV anatomy. Among echocardiographic parameters, LAD diameter and left atrium volume index indexed (LAVi) were greater in patients with recurrent AF compared to those who remained in sinus rhythm. Patients with LAVi of over 48.5 ml/m² were more likely to present AF recurrence. Variant PV anatomy and an increased volume of the left atrium predicted the risk of AF recurrence after ablation.

Study 3. Relationship between left atrial appendage function measured by transesophageal echocardiography and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation

Introduction and working hypothesis

In addition to the prominent role of PV in the initiation and maintenance of AF, the atrial substrate also undergoes a number of changes (remodeling and fibrosis) that promote reentry and thus maintain AF. Patients with normal LA size but reduced LA ejection fraction may experience recurrences after cardioversion. Thus LA dysfunction is a more sensitive predictor of AF recurrence than LA size. Another parameter that reflects LA dysfunction and could be useful in predicting AF recurrence, is the function of the left atrial appendage (LAA). The aim of this study was to evaluate LAA function by transesophageal echocardiography and identify its predictive role for AF recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal AF.

Material and methods

81 patients with symptomatic, paroxysmal AF undergoing first catheter ablation were enrolled. All patients underwent both transthoracic and transesophageal echocardiography 24 hours before ablation. LAA function is most commonly

determined by measuring the LAA emptying flow velocity (LAAeV) with pulsed Doppler.

Results and conclusions

Median follow-up was 12 months. AF recurrence was present in 29.6% of patients with paroxysmal AF who underwent ablation. LA diameter and LAVi were significantly greater in patients with AF recurrence compared with those without recurrence, while LAAeV was significantly lower in the group with AF recurrence compared with those without recurrence. The cutoff values with the highest predictive effectiveness for AF recurrence were LAAeV < 40.5 cm/s, LAVi > 40.5 mL/m² and LA diameter > 41 mm. Only a low LAA emptying flow velocity was an independent predictor of AF recurrence within 1 year for AF patients who underwent catheter ablation.

Study 4. Predictive factors for recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion

Introduction and working hypothesis

Although the immediate success rate of electrical cardioversion can be as high as 90%, maintaining sinus rhythm is often a challenge. Almost half of patients have recurrent AF within 1 year after cardioversion. This study aimed to evaluate the predictive role of interatrial block(IAB), clinical and echocardiographic parameters as well as some biomarkers that reflect the degree of inflammation (IL-6), oxidative stress (PON-1, AREase) or atrial fibrosis (Gal-3) in AF recurrence after electrical cardioversion.

Material and methods

The study included 72 consecutive patients with symptomatic persistent AF who underwent the first electrical cardioversion. Standard 12-lead ECGs with recording speed of 25 and 50 mm/s were performed immediately after electrical cardioversion to assess the presence of partial or advanced IAB. Partial IAB was defined by P wave duration ≥ 120 ms. IAB was considered advanced when the P wave had a biphasic morphology in all inferior leads in addition to P wave prolongation. Measurement of serum levels of Gal-3 and IL-6 was determined using the ELISA technique.

Results and conclusions

At 12 months after electrical cardioversion, 43% of patients experienced AF recurrence, most of whom had AF recurrence within the first month after electrical cardioversion.

BMI was significantly higher in the AF recurrence group after cardioversion compared with the sinus rhythm group. The LA area and LAVi were significantly higher in patients who had AF recurrence after electrical cardioversion, as opposed to those who remained in SR.

AF recurrence was found in approximately 90% of patients with advanced IAB and in two thirds of patients with partial IAB, a statistically significant difference compared to patients without interatrial block, thus demonstrating that IAB could be a useful parameter in predicting AF recurrence after a successful electrical cardioversion. There were no significant differences between patients with AF recurrence and those who maintained their sinus rhythm in terms of IL-6, Gal-3, PON-1 and AREase levels.

Originality and innovative contributions

This thesis research subject is of great interest since AF is the most common supraventricular arrhythmia, often characterized by recurrences following the restoration of sinus rhythm by cardioversion. Identifying the risk factors of AF recurrence is an important objective, extremely necessary in the optimal selection of patients. Also, assessment and insight into AF pathophysiology, PV anatomy, and LA remodeling are essential to improve AF treatment strategies.

This thesis innovatively assessed both new relationships between biomarkers of oxidative stress and AF pathophysiology, as well as less studied risk factors of AF recurrence, such as PV anatomy, left atrial appendage function as a marker of AS remodeling, or interatrial block.

One of the original aspects of the thesis is that we analyzed for the first time the relationship between PON-1 and FA. We showed that the association between AF and PON-1 arylesterase activity, respectively PON-1 concentration is possible. Although the results are preliminary, they provide important information regarding the potential, unexplained influence of oxidative stress in the generation and perpetuation of AF. The presence of variant PV anatomy reduce the efficacy of catheter ablation and increase the risk of periprocedural complications. We believe that the identification of variant PV anatomy is important because it can change the approach of the interventional rhythmologist and the therapeutic strategy.

For patients with paroxysmal AF who are usually in early stages of atrial remodeling, LAAeV was a more sensitive marker for AF recurrence after ablation than LA size. This result has important clinical implications as it could identify patients at risk of AF recurrence before LA dilation when the chance of maintaining SR is higher. The importance of this thesis lies in the exploration of new pathophysiological mechanisms involved in the generation and perpetuation of AF and the analysis of some anatomical, electrocardiographic, structure and function parameters of LA, easy to evaluate, with good reproducibility, which can influence the evolution of patients with AF after cardioversion and which could contribute to the personalization of the therapeutic strategy.