

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Aleksandra Liżewska-Springer

**OCENA ECHOKARDIOGRAFICZNA
EFEKTU HEMODYNAMICZNEGO ZABIEGU ABLACJI
U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW
ORAZ
CZYNNIKÓW PREDYKCYJNYCH NAWROTU ARYTMI**

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Alicja Dąbrowska-Kugacka

Pracę wykonano w Klinice Kardiologii i Elektroterapii Serca
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Raczak

GDAŃSK 2018

Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi

Pani dr hab. n. med. Alicji Dąbrowskiej-Kugackiej

za głębokie wsparcie i ogromną życzliwość okazaną mi

przy przygotowaniu rozprawy doktorskiej.

Dziękuję za pomoc Współautorom i wszystkim osobom,

dzięki którym ta rozprawa powstała.

Pracę dedykuję Rodzicom.

SPIS TREŚCI

1. Wprowadzenie.....	4
1.1 Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską:	4
1.2 Wykaz innych publikacji Doktorantki, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej.....	5
1.3 Wykaz doniesień zjazdowych Doktorantki związanych tematycznie z rozprawą doktorską	6
2. Wykaz używanych skrótów	7
3. Wstęp.....	8
4. Cele pracy.....	12
5. Materiał i metody	13
5.1 Analiza statystyczna	14
6. Podsumowanie wyników i wnioski.....	15
6.1 Artykuł nr 1	15
6.2 Artykuł nr 2	17
6.3 Artykuł nr 3	19
7. Streszczenie pracy w języku polskim.....	21
8. Streszczenie pracy w języku angielskim / Summary of the doctoral dissertation.....	23
9. Piśmiennictwo/ References	31

1. Wprowadzenie

Rozprawa doktorska pt: „Ocena echokardiograficzna efektu hemodynamicznego zabiegu ablacji u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz czynników predykcyjnych nawrotu arytmii” powstała w oparciu o monotematyczny cykl trzech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (Thomson Reuters, Clarivate Analytics).

1.1 Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską:

TYTUŁ PUBLIKACJI	Punkty MNiSW	Impact Factor
1. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A literature review. <u>Li żew ska-Springer A</u> , Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka E, Drelich Ł, Królak T, Raczak G Cardiology Journal DOI: 10.5603/CJ.a2018.0067	20	1,339
2. Biatrial strain as a new predictive marker of successful pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular function. <u>Li żew ska-Springer A</u> , Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka E, Królak T, Drelich Ł, agożdżon P, Kozłowski D, Raczak G Kardiologia Polska DOI: 10.5603/KP.a2019.0016 https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/view/KP.a2019.0016	15	1,213
3. Echocardiographic assessment in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function before and after catheter ablation - If AF begets AF, does PVI terminate the vicious circle ? <u>Li żew ska-Springer A</u> , Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka E, Królak T, Drelich Ł, Kozłowski D, Raczak G Cardiology Journal DOI: 10.5603/CJ.a2019.0004	20	1,339
Posumowanie punktów	55	3,891

1.2 Wykaz innych publikacji Doktorantki, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej

1) Lewicka E, Dudzińska-Gehrmann J, Dąbrowska-Kugacka A, ągożdżon P, Stepnowska E, **Liżewska A**, Kozłowski D, Raczak G. Plasma biomarkers as predictors of recurrence of atrial fibrillation. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015; 125:424-433.

(Impact Factor – 2,121; MNiSW – 30)

2) Lewicka E, Dudzińska-Gehrmann J, Dąbrowska-Kugacka A, ągożdżon P, **Liżewska A**, Daniłowicz-Szymanowicz L, Raczak G. Neopterin and interleukin-6 as predictors of recurrent atrial fibrillation. *Anatolian Journal of Cardiology* 2015. DOI 10.14744/ajc.2015.6272.

(Impact Factor – 0,927, MNiSW – 15)

1.3 Wykaz doniesień zjazdowych Doktorantki związanych tematycznie z rozprawą doktorską

1) **Liżewska-Springer A**, Dąbrowska-Kugacka A, Drelich Ł, Królak T, Lewicka E, Raczak G. Hemodynamic effect of paroxysmal atrial fibrillation ablation in patients with normal and mid-range left ventricular systolic function. Etoile HM. Special Program and Abstract Issue of the 14th Annual Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS). J. Interv. Card. Electrophysiol.2018; vol.51, suppl.1, s.S103, DOI 10.1007/s10840-018-0338-y

2) **Liżewska-Springer A**, Dąbrowska-Kugacka A, Drelich Ł, Królak T, Lewicka E, Raczak G. Hemodynamiczny efekt ablacji prądem o częstotliwości radiowej u pacjentów z napadowym i przetrwałym migotaniem przedsionków z zachowaną/pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory. POLSTIM 2018: XXIX Konferencja Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Wrocław, 17-19 maja 2018 r. : program s.30

Nagroda Przewodniczącego Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego POLSTIM

3) **Liżewska-Springer A**, Dąbrowska-Kugacka A, Drelich Ł, Królak T, Lewicka E, Raczak G. P6464 Echocardiographic effects of radiofrequency pulmonary veins isolation in paroxysmal atrial fibrillation and preserved/mid-range left ventricular systolic function. European Heart Journal. 2018 Aug 1;39(suppl_1):ehy566-P6464.

2. Wykaz używanych skrótów

AF – *atrial fibrillation* / migotanie przedsionków

Biatrial strain – oceniane łącznie odkształcenie lewego i prawego przedsionka

ECG/EKG – *electrocardiogram* / elektrokardiogram

HF – *heart failure* / niewydolność serca

HR – *heart rate* / częstość rytmu serca

LA – *left atrium* / lewy przedsionek

LA strain – odkształcenie lewego przedsionka

LV – *left ventricle* / lewa komora

LVEF – *left ventricular ejection fraction* / frakcja wyrzutowa lewej komory

LV GLS – *LV global longitudinal strain* / globalne odkształcenie podłużne lewej komory

RA – *right atrium* / prawy przedsionek

RA strain – odkształcenie prawego przedsionka

RFA – *radiofrequency catheter ablation* / przezcewnikowa ablacja z wykorzystaniem prądu o częstotliwości radiowej

RV – *right ventricle* / prawa komora

2D-STE – *two-dimensional–speckle tracking echocardiography* / dwuwymiarowa echokardiografia oparta na śledzeniu markerów akustycznych

3. Wstęp

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation*, AF) jest najczęstszą arytmią serca w naszej populacji, która według prognoz na rok 2030 może dotyczyć w Unii Europejskiej 14-17 milionów osób (1). Arytmia ta jest jedną z głównych przyczyn udaru mózgu, niewydolności serca i chorób sercowo-naczyniowych. Oczekuje się, że w nadchodzących dziesięcioleciach nastąpi duży wzrost zachorowań na AF i dlatego tak ważny jest wybór odpowiedniej strategii leczenia arytmii.

W ostatnich latach przezcewnikowa ablacja z wykorzystaniem prądu o częstotliwości radiowej (*radiofrequency catheter ablation*, RFCA) stała się powszechną metodą leczenia u pacjentów z objawowym, lekoopornym AF. Wskaźnik powodzenia RFCA, zdefiniowany jako brak nawrotu AF, wynosi do 70% u pacjentów z napadowym AF i około 50% u chorych z przetrwałym AF (1). Wyodrębniono liczne czynniki predykcyjne nawrotu AF po RFCA, takie jak wiek, czas trwania AF, funkcja komór i przedsionków serca oraz rodzaj chorób współistniejących, jednak ich wartość w przewidywaniu ryzyka nawrotu arytmii jest raczej mała (1,2). Dlatego wciąż poszukiwane są nowe czynniki predykcyjne, w celu lepszej identyfikacji pacjentów, którzy odniosą największe korzyści z leczenia przy pomocy RFCA, jak również osób, u których ta metoda okaże się mało skuteczna.

Optymalna selekcja chorych ma kluczowe znaczenie dla uniknięcia niepotrzebnego ryzyka związanego z zabiegiem ablacji, który może być związany z poważnymi powikłaniami, takimi jak tamponada serca, udar mózgu, zwężenie żył płucnych lub powstanie przetoki przedsionkowo-przełykowej. Możliwość przewidywania skuteczności RFCA może wpłynąć na podjęcie właściwej decyzji o kontynuacji bądź zaprzestaniu terapii antykoagulacyjnej i antyarytmicznej.

Nadal nie ma wielu dowodów na temat korzystnego wpływu ablacji AF na tzw. twarde punkty końcowe, takie jak śmiertelność lub udar mózgu. Ablacja, dzięki zmniejszeniu częstości nawrotów i czasu trwania arytmii, zmniejsza objawy i poprawia jakość życia pacjentów (3). Jednak ostatnie duże randomizowane badanie CABANA (4) wskazuje, że ablacja AF nie poprawiła istotnie efektów klinicznych w porównaniu z terapią antyarytmiczną. Pomimo korzystnych wyników dla ablacji w analizie opartej na zastosowanym leczeniu (*on-treatment*), nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego badania pomiędzy grupami wyodrębnionymi zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*). Natomiast inne duże badanie CASTLE AF (5) obejmujące pacjentów z niewydolnością serca i AF wykazało istotnie niższy odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie leczonej RFCA w porównaniu z leczeniem farmakologicznym. Jednak temu badaniu zarzuca się szereg nieprawidłowości metodologicznych co powoduje, że jego wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu m.in. na stosunkowo małą populację badaną, rekrutację do badania w długim okresie czasowym, mniej poważnie chorych pacjentów w grupie poddanej ablacji niż w grupie leczonej farmakologicznie. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w AF (1), RFCA jako terapia pierwszego rzutu pozostaje nadal zaleceniem klasy IIa. Z drugiej strony, w badaniu obejmującym prawie 15000 pacjentów z niewydolnością serca (*heart failure*, HF), Zafrir et al. (6) stwierdzili, że AF częściej występuje u osób z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) niż u osób z obniżoną LVEF (odpowiednio u 39% i 27%). Co więcej wykazano, że obciążenie AF ma bardziej niekorzystny wpływ na pacjentów z HF i zachowaną lub umiarkowanie obniżoną LVEF w porównaniu do tych ze zmniejszoną LVEF. Te obserwacje mogą jeszcze bardziej zachęcać do wykonywania ablacji AF, zwłaszcza u pacjentów z HF i zachowaną LVEF, ponieważ mogą oni odnosić większe korzyści ze strategii

kontroli rytmu. Jest to również ważne, ponieważ jak dotąd nie udowodniono, aby leczenie farmakologiczne lub oparte na implantowanych urządzeniach poprawiało twarde kliniczne punkty końcowe w tej grupie pacjentów.

Kolejnym nie do końca przebadanym zagadnieniem jest przebudowa mięśnia sercowego, która następuje po zabiegu ablacji AF. Długo utrzymujące się AF prowadzi do przebudowy zarówno komór, jak i przedsionków serca. Analiza obrazowa, taka jak echokardiografia lub rezonans magnetyczny, wskazuje, że RFCA wpływa na przebudowę indukowaną AF. Wiadomo, że RFCA powoduje poprawę LVEF u pacjentów z HF i znacznie zmniejsza wielkość lewego przedsionka (*left atrium*, LA), szczególnie u pacjentów z napadowym AF (7). Jednak, pomimo wielu badań, wpływ RFCA na mięsień sercowy u pacjentów z AF nie został jeszcze ustalony. U pacjentów z zachowaną funkcją skurczową LV dotychczasowe badania nie wykazały wpływu ablacji na LVEF (8,9). Jednak konwencjonalna metoda oceny funkcji skurczowej LV, taka jak LVEF, nie odzwierciedla subtelnych zmian w LV, a zatem efekt ablacji AF na funkcję LV nadal jest niejednoznaczny. Po drugie, nie wiadomo, czy ablacja AF powoduje jakąkolwiek zmianę wielkości i funkcji prawej komory (*right ventricle*, RV). Wreszcie, wpływ RFCA na zmiany czynnościowe LA i prawego przedsionka (*right atrium*, RA) nadal pozostaje nieokreślony. Tym samym jak dotąd nie wiadomo, w jakim stopniu RFCA może zatrzymać przebudowę serca wywołaną AF. Jest to kluczowe zagadnienie przy kierowaniu na zabieg ablacji stosunkowo zdrowych, często skąpo- lub bezobjawowych pacjentów z AF.

Rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa są najdokładniejszymi metodami obrazowania morfologii i funkcji skurczowej serca, ale z przyczyn praktycznych echokardiografia jest najczęściej stosowana w warunkach klinicznych. W ostatnich latach dwuwymiarowa echokardiografia oparta na śledzeniu markerów akustycznych (*2-dimensional – speckle tracking echocardiography*, 2D-STE) została powszechnie zaakceptowana jako

innowacyjna metoda rozpoznawania subtelnych zaburzeń czynności serca, również u pacjentów z AF (10,11). Kilka badań wskazuje na związek między odkształceniem LA (*LA strain*) opartym na analizie 2D-STE i nawrotem AF po RFCA (12-14). Ostatnie badania wykazały ponadto, że dzięki wykorzystaniu metody 2D-STE możliwe jest wykrycie nieprawidłowości w mięśniu sercowym we wczesnych stadiach choroby, w okresie, gdy konwencjonalne analizy echokardiograficzne nie wykazują jeszcze jakichkolwiek odchyleń od normy (15,16). Ponadto ta półautomatyczna i niezależna od kąta padania wiązki ultradźwiękowej metoda koreluje ze zwłóknieniem serca ocenianym przy pomocy rezonansu magnetycznego (10). Dlatego spośród wielu parametrów echokardiograficznych stosowanych standardowo przy ocenie funkcji skurczowej przedsionków i komór (takich jak m.in. frakcja opróżniania LA, LVEF), Autorka prezentowanych badań własnych wybrała dodatkowo analizę odkształcenia opartą na technice 2D-STE.

4. Cele pracy

1. Wyodrębnienie echokardiograficznych czynników predykcyjnych braku nawrotu arytmii u pacjentów z AF i zachowaną LVEF leczonych RFCA
2. Analiza efektu hemodynamicznego RFCA u pacjentów z AF i zachowaną LVEF na podstawie badania echokardiograficznego w obserwacji długoterminowej

5. Materiał i metody

Do badania kwalifikowani byli pacjenci z objawowym napadowym lub przetrwałym niezastawkowym AF z zachowaną funkcją skurczową LV, u których w okresie styczeń 2014 – grudzień 2017 w Klinice Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego przeprowadzono zabieg RFCA. Aby zminimalizować wpływ LV na odkształcenie przedsionków, do badania włączono jedynie pacjentów z zachowaną czynnością skurczową LV ($LVEF \geq 50\%$).

Kryteria wyłączenia stanowiły: $LVEF < 50\%$ w badaniu echokardiograficznym wykonanym przed RFCA, przebyty ostry zespół wieńcowy w okresie ostatnich 3 miesięcy, co najmniej umiarkowana wada zastawowa lub implantowana proteza zastawkowa, istotny przerost LV (>14 mm), ciężka choroba płuc, niestabilna choroba tarczycy, blok odnogi pęczka Hisa stwierdzony w badaniu elektrokardiograficznym (EKG), implantowany stymulator serca. U wszystkich pacjentów wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne przed zabiegiem RFCA oraz po przynajmniej 6. miesiącach od ablacji. U każdego pacjenta przeprowadzono szczegółową echokardiograficzną ocenę wielkości przedsionków i komór oraz ich funkcji w oparciu o metody konwencjonalne jak i 2D-STE. Badania nagrywano na aparacie ultrasonograficznym Vivid E9 (General Electric Medical Health), a następnie analizowano *off-line* przy pomocy oprogramowania EchoPac 201, GE. Szczegółowy opis zabiegu RFCA oraz badania echokardiograficznego przedstawiono w artykułach wchodzących w skład dysertacji.

Po zabiegu RFCA każdy pacjent został pouczony o konieczności wykonania badania EKG w przypadku wystąpienia objawów sugerujących epizod AF. Wizyty kontrolne przeprowadzano w przyszpitalnej Poradni zaburzeń Rytmu Serca 3 miesiące i co najmniej 6 miesięcy po RFCA. W trakcie wizyt wykonywano badanie EKG oraz 24-godzinną rejestrację

EKG metodą Holtera. Decyzję o stosowaniu leczenia antyarytmicznego podejmował indywidualnie leczący kardiolog. Badana grupa kontynuowała leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 3 miesiące. Decyzję o zaprzestaniu tej terapii podejmował leczący kardiolog na podstawie oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego.

Zabieg RFCA uznawano za skuteczny jeżeli w okresie obserwacji (z wyłączeniem pierwszych 3 miesięcy po ablacji) nie zarejestrowano nawrotu AF lub trzepotania przedsionków trwającego >30 s w wykonywanych badaniach EKG lub 24-godzinnej rejestracji EKG metodą Holtera.

Badanie zostało zatwierdzone przez Niezależną Komisję Bioetyczną ds. Badań Naukowych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (NKBBN/505/2017). Wszyscy pacjenci otrzymali informację o badaniu i wyrazili pisemną zgodę na uczestniczenie w nim.

5.1 Analiza statystyczna

Wszystkie dane były analizowane przy użyciu programów: Statistica 13.1 PL, Quest Software oraz STATA software (version 9.2, StatCorp). Szczegółowy opis stosowanych metod statystycznych przedstawiono w artykułach wchodzących w skład dysertacji.

6. Podsumowanie wyników i wnioski

6.1 Artykuł nr 1

Praca pogładowa, stanowiąca część niniejszej rozprawy doktorskiej, przedstawia obecny stan wiedzy na temat przydatności parametrów echokardiograficznych w przewidywaniu skuteczności RFCA w leczeniu pacjentów z napadowym i przetrwałym AF. Rozstrzeń LA jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym nawrotu AF (17). Powiększenie LA (LA > 50-55 mm lub wskaźnik objętości LA > 34 ml / m²) są uznanymi czynnikami prognostycznymi nawrotu AF po zabiegu RFCA (7,18). Istnieje kilka badań wskazujących, że odkształcenie LA oceniane techniką 2D-STE ma większą wartość predykcyjną niż wielkość LA oceniana przy pomocy konwencjonalnej echokardiografii (12,13). Odkształcenie LA odzwierciedla funkcję przedsionka, a ponadto koreluje ze stopniem zwłóknienia LA, szczególnie u pacjentów z przetrwałym AF (10,11). Wartość odkształcenia LA <20-25% przewidywała nawrót AF po RFCA z wysoką czułością i swoistością (14,19,20). Skuteczność RFCA u pacjentów z HF i obniżoną LVEF oraz AF była niepewna, aż do chwili niedawno opublikowanego przełomowego badania CASTLE-AF (5). Badanie wykazało, że u pacjentów z LVEF poniżej 25% skuteczność ablacji była niższa niż u chorych z LVEF między 25% a 35%. Natomiast skuteczność RFCA u pacjentów z zaawansowaną HF i zachowaną LVEF jest jednak nadal przedmiotem dyskusji. Zaburzenia czynności rozkurczowej LV mogą być związane z podwyższonym ciśnieniem napełniania LV, co może powodować przebudowę LA (21). Naprężenie wywołane zwiększonym ciśnieniem w przedsionku przyczynia się do jego elektrycznej i strukturalnej przebudowy. Dlatego upośledzona funkcja rozkurczowa, określana jako wzrost średniego wskaźnika $E / e' > 13-15$ (E - wczesna prędkość napełniania LV oceniana techniką Dopplera pulsacyjnego, e' - wczesna średnia prędkość rozkurczowa ściany bocznej LV i przegrody międzykomorowej mierzona za pomocą Dopplera

tkankowego) związana jest z nawrotami AF (22-24). Ryzyko nawrotu AF po RFCA należy oceniać indywidualnie, optymalnie na podstawie analizy kilku parametrów echokardiograficznych. Przy tym nadal brakuje parametrów, które pozwalałyby na lepszą stratyfikację chorych w odniesieniu do skuteczności ablacji.

6.2 Artykuł nr 2

W pierwszym artykule oryginalnym wchodzącym w skład niniejszej rozprawy doktorskiej, przedstawiono wyniki badań na temat wartości predykcyjnej wielkości i funkcji LA oraz prawego przedsionka (RA) w przewidywaniu nawrotu AF po RFCA u pacjentów z zachowaną funkcją skurczową LV. Wykazano, że strukturalna i funkcjonalna przebudowa LA stanowi ważny czynnik ryzyka nawrotu AF. Z drugiej strony, AF jest chorobą dwuprzedSIONKOWĄ i RA powiększa się oraz przyczynia się do nawrotu tej arytmii w podobnym stopniu jak LA (25,26). W dotychczasowych badaniach zwracano uwagę na włóknienie i przebudowę RA u pacjentów z napadowym AF (27,28), jednak nie badano wartości predykcyjnej funkcji RA w przewidywaniu nawrotu AF po RFCA. Trudności w dokładnej ocenie przebudowy i czynności RA mogły przyczynić się do skupienia uwagi badaczy na wielkości i funkcji LA we wcześniejszych badaniach. Pomimo wiedzy na temat międzyprzedsionkowych połączeń mięśniowych (29) oraz strukturalnej przebudowy obu przedsionków w przebiegu AF (30), dotychczas nie badano wpływu funkcji zarówno LA, jak i RA na nawrót AF po RFCA. Autorka postawiła hipotezę, że stopień dwuprzedSIONKOWEGO remodelingu, a nie wyłącznie LA, może być związany z nawrotem AF po RFCA. Dotychczas nie badano przebudowy dwuprzedSIONKOWEJ w kontekście wyników RFCA i są to pierwsze w literaturze dane dotyczące tego tematu.

Do badania włączono 41 pacjentów z rozpoznaniem AF (17% stanowili chorzy z przetrwałym AF) i LVEF \geq 50% w średnim wieku 55 ± 11 lat. U każdego pacjenta przeprowadzono przezklatkowe badanie echokardiograficzne przed zabiegiem RFCA podczas rytmu zatokowego. Pacjenci, u których w czasie wyjściowego badania echokardiograficznego rejestrowano AF zostali wykluczeni z dalszej analizy. Szczegółową analizę funkcji przedsionków i komór wykonano w oparciu o 2D-STE.

Po średnio 13 ± 7 miesiącach obserwacji od RFCA, u 37 % pacjentów wystąpił nawrót AF. Na podstawie wyników analizy jednoczynnikowej stwierdzono że ryzyko nawrotu AF po RFCA było większe u chorych z minimalną objętością LA > 35 mL , maksymalną objętością LA > 69 mL, frakcją opróżniania LA $< 41\%$, odkształceniem LA $< 22\%$ oraz łącznie ocenianym odkształceniem obydwu przedsionków (Biatrail strain) $< 24,75\%$. Natomiast w analizie wieloczynnikowej wykazano, że niezależnym predyktorem skutecznego zabiegu RFCA był Biatrail strain $>24,75\%$.

Podsumowując, u pacjentów z AF i zachowaną funkcją skurczową LV wielkość i funkcja LA wpływa na wynik leczenia przy pomocy RFCA, a nowy parametr oceniający łącznie funkcję obydwu przedsionków - Biatrail strain, wykazuje najsilniejszą wartość predykcyjną w przewidywaniu skuteczności zabiegu RFCA.

6.3 Artykuł nr 3

W drugim artykule oryginalnym, wchodzącym w skład rozprawy doktorskiej, analizowano wpływ ablacji AF na hemodynamikę serca ocenianą za pomocą 2D-STE. Migotanie przedsionków sprzyja strukturalnej i funkcjonalnej przebudowie serca i odwrotnie. Jest to związane jest ze stopniem włóknienia mięśnia sercowego. Zabieg izolacji żył płucnych może być leczniczy i wyeliminować nawroty AF, jednak z drugiej strony wytwarza blizny w mięśniu LA na granicy z żyłami płucnymi. Zabieg RFCA może powodować tzw. odwrotny remodeling w obrębie jam serca, jednak wpływ zabiegu ablacji na funkcję LA w dotychczasowych badaniach jest niejednoznaczny i istnieją doniesienia o pogorszeniu funkcji skurczowej LA po zabiegu (31). Ponadto wpływ RFCA będzie zależał od częstotliwości i rodzaju rytmu serca (zatokowy vs AF) przed zabiegiem ablacji.

Do badania włączono 43 pacjentów z rozpoznaniem AF (23% stanowili chorzy z przetrwałym AF) i LVEF $\geq 50\%$. w średnim wieku 56 ± 11 lat. U każdego pacjenta przed zabiegiem RFCA oraz co najmniej 6 miesięcy po ablacji wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne ze szczegółową oceną wielkości, objętości i funkcji przedsionków oraz komór, również w oparciu o 2D-STE. U 9 pacjentów rejestrowano AF podczas wyjściowego badania echokardiograficznego.

W czasie średnio 15 ± 7 miesięcy obserwacji po RFCA nastąpiło znamienne zmniejszenie objętości LA i RA oraz wzrost wartości odkształcenia LA. Jednak w grupie z wyjściowym rytmem zatokowym wzrost *LA strain* pozostał na granicy istotności statystycznej. Ponadto obserwowano istotny wzrost wartości odkształcenia dla RA, dla obydwu przedsionków (*Batrial strain*) oraz bezwzględny wzrost wartości odkształcenia dla prawej komory (*RV strain*) ($p < 0.05$). Z kolei LVEF oraz wartości globalnego podłużnego odkształcenia LV (*LV global longitudinal strain, LV GLS*) nie uległy istotnej statycznie

poprawie. Porównano również wpływ RFCA na hemodynamikę skurczu serca u pacjentów z rytmem zatokowym w porównaniu do osób z AF w wyjściowym badaniu echokardiograficznym stwierdzając, iż w drugiej grupie poprawa była istotnie większa.

Badanie dostarcza ważnych informacji na temat wpływu ablacji AF na funkcję i budowę serca u pacjentów z AF i zachowaną LVEF. Wyniki wskazują na znaczną poprawę funkcji RA i RV oraz istotne zmniejszenie LA i RA. Należy podkreślić, że jest to pierwsze badanie oceniające funkcję RA i RV za pomocą 2D-STE przed i po zabiegu RFCA.

7. Streszczenie pracy w języku polskim

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation*, AF) jest najczęstszą arytmią serca w naszej populacji, związaną z szeregiem poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Przewodnikowa ablacja z użyciem prądu o częstotliwości radiowej (*radiofrequency catheter ablation*, RFCA) stała się w ostatnich latach powszechną metodą leczenia pacjentów z objawowym, lekoopornym AF. Skuteczność pierwszorazowego zabiegu RFCA szacuje się na 50-70%, dlatego wyodrębnienie chorych o największym prawdopodobieństwie utrzymania rytmu zatokowego po zabiegu ma duże znaczenie w praktyce klinicznej .

Celem przedstawianej pracy doktorskiej było wyodrębnienie echokardiograficznych czynników predykcyjnych braku nawrotu arytmii po zabiegu RFCA oraz ocena odległa efektu hemodynamicznego u pacjentów z AF i zachowaną LVEF.

Do badania włączono pacjentów z objawowym napadowym lub przetrwałym niezastawkowym AF i $LVEF \geq 50\%$ leczonych przy pomocy RFCA. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne wykonywano przed zabiegiem RFCA oraz po przynajmniej 6 miesiącach po ablacji z wykorzystaniem dwuwymiarowej techniki śledzenia markerów akustycznych (*speckle tracking echocardiography*, 2D-STE) umożliwiającej analizę odkształcenia mięśnia sercowego. Zabieg RFCA uznawano za skuteczny jeżeli w okresie obserwacji po zabiegu (z wyłączeniem pierwszych 3 miesięcy po ablacji) nie zarejestrowano nawrotu AF lub trzepotania przedsionków trwającego >30 s w wykonywanych badaniach EKG lub w czasie 24-godzinnej rejestracji EKG metodą Holtera.

Praca pogładowa, stanowiąca część niniejszej pracy doktorskiej, przedstawia obecny stan wiedzy na temat przydatności parametrów echokardiograficznych w przewidywaniu skuteczności RFCA w leczeniu pacjentów z napadowym i przetrwałym AF.

W pierwszym artykule oryginalnym przedstawiono wyniki badań na temat wartości predykcyjnej wielkości i funkcji lewego (LA) oraz prawego przedsionka (RA) w przewidywaniu nawrotu AF po RFCA. Do badania włączono 41 pacjentów z rozpoznaniem AF (17% chorych z przetrwałym AF) i LVEF \geq 50% w średnim wieku 55 ± 11 lat. U wszystkich pacjentów wyjściowe badanie echokardiograficzne przed RFCA wykonane było podczas rytmu zatokowego. W trakcie średnio 13 ± 7 miesięcy obserwacji po RFCA u 37 % pacjentów wystąpił nawrót AF. Wykazano, że ryzyko nawrotu arytmii było większe u chorych z większym LA o obniżonej funkcji skurczowej. Autorka wyodrębniła nowy czynnik predykcyjny, dotychczas nieopisywany w literaturze jakim jest oceniane łącznie odkształceniu obydwu przedsionków tzw. *Biatrtrial strain*. Jego wartość $> 24,75\%$ okazała się niezależnym predyktorem skuteczności zabiegu RFCA.

W drugim artykule oryginalnym oceniano wpływ zabiegu ablacji AF na hemodynamikę serca za pomocą 2D-STE w obserwacji długoterminowej. Do badania włączono 43 pacjentów z rozpoznaniem AF (23% osób z przetrwałym AF) i LVEF \geq 50% w średnim wieku 56 ± 11 lat. Do tego badania włączano pacjentów zarówno z rytmem zatokowym, jak i z AF rejestrowanym w czasie wyjściowego badania echokardiograficznego. W czasie średnio 15 ± 7 miesięcy obserwacji po RFCA, obserwowano znamienne zmniejszenie objętości LA i RA oraz wzrost wartości odkształcenia LA, RA oraz bezwzględny wzrost wartości odkształcenia RV w całej badanej grupie. LA strain uległo poprawie jedynie w grupie z AF w badaniu echokardiograficznym przed RFCA. Natomiast LVEF oraz odkształcenie podłużne LV (*LV global longitudinal strain, GLS*) nie uległy istotnej poprawie. Wyniki wskazują na znaczną poprawę funkcji RA i RV przy istotnym zmniejszeniu wielkości LA i RA. Poprawa po RFCA była zdecydowanie większa u pacjentów, u których podczas wyjściowego badania echokardiograficznego rejestrowano AF przed zabiegiem ablacji, w porównaniu do chorych z rytmem zatokowym. godnie z naszą

wiedzą prezentowane badanie jest pierwszym, w którym funkcję RA i RV przed i po zabiegu RFCA oceniano za pomocą 2D-STE.

8. Streszczenie pracy w języku angielskim / Summary of the doctoral dissertation

Echocardiographic Assessment of the Predictive Factors and Haemodynamic Effect of Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation

Description of the scientific problem

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia with a projected prevalence of 14-17 million by the year 2030 in the European Union (1). Atrial fibrillation remains one of the major causes of stroke, heart failure, sudden death, and cardiovascular morbidity. Due to the expectation of large increases in the burden of AF in the coming decades, better tools for diagnostics, risk stratification and qualification for treatment are of paramount importance.

In recent years radiofrequency catheter ablation (RFCA) became a common treatment method for patients with symptomatic, drug-resistant AF. The success rate of RFCA, defined as no AF relapse, is up to 70% of patients with paroxysmal AF and around 50% in those with persistent AF (1). Multiple factors have been identified for AF recurrence after RFCA, such as age, comorbidities, AF duration, ventricular and atrial function, however their predictive

value is rather small (1,2). Therefore, new predictors of procedural outcome are needed for better identification of the most suitable candidates for RFCA.

Optimal patient selection is crucial to avoid unnecessary risks associated with RFCA, which can be accompanied by serious complications such as cardiac tamponade, stroke, pulmonary vein stenosis and atrio-esophageal fistula. Finally, more accurate prediction can influence the decision about the continuation of long-term pharmacotherapy oral anticoagulants and antiarrhythmics.

Moreover, there is still lack of strong evidence that AF ablation has a beneficial effect on hard endpoints, e.g. mortality or stroke. By reducing the burden of arrhythmia, RFCA improves symptoms and quality of life (3). However, the latest large randomized trial (CABANA) shows that AF ablation did not significantly improve clinical outcomes when compared with antiarrhythmic pharmacotherapy (4). Despite positive findings in *per protocol* analysis, no significant difference was reported in the primary endpoint in the main *intention-to-treat* analysis. In contrast, another large study analyzing patients with heart failure and AF (CASTLE AF) showed a significantly lower rate of death from any cause and hospitalization for heart failure in the group treated with RFCA in a comparison with medical therapy (5). However these results should be interpreted with caution because of relatively small study sample selected during quite a long period of time, less severely diseased patients in the ablated group than in the drug group, no information about the patients' heart rate (HR) etc. Therefore, according to the latest AF management guidelines, RFCA as the first-line therapy remains a IIa class of recommendation (1). On the other hand, in the large-scale investigation including almost 15000 patients with heart failure (HF), Zafrir et al. found that AF was more common in those with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) than in those with reduced LVEF (39% vs 27% respectively) (6). Moreover, they reported that AF burden has a larger adverse impact on patients with HF and preserved/mid-range EF than on those with

reduced LVEF. This finding may further encourage to perform AF ablation particularly in patients with HF and preserved EF, as they may benefit the most from the rhythm control strategy. This is also important because so far no pharmacological or device-based therapies have been proven to improve hard clinical outcomes in this group of patients.

Another AF ablation-associated and questionable outcome is cardiac remodeling. Imaging analysis such as echocardiography or magnetic resonance reveals that RFCA changes AF-induced remodeling which affects both the atrium and ventricle. It is known that RFCA results in improved LVEF in patients with HF and significantly decreases the size of the left atrium (LA), especially in patients with paroxysmal AF (7). However, despite numerous studies of both functional and structural changes after RFCA, the impact of AF ablation on myocardial muscle remains to be determined. First, in patients with preserved left ventricular (LV) function previous studies demonstrated no change in EF (8,9). However, the conventional method such as EF, does not reflect the subtle changes in the LV and therefore the effect of AF ablation on LV function is still uncertain. Second, it is not known whether AF ablation results in any change in the right ventricular (RV) size and function. Finally, the effect of RFCA on both LA and right atrium (RA) functional changes remains uncertain. Therefore, it is controversial to what extent RFCA can stop the AF-induced cardiac remodeling. This is a pivotal topic also in terms of selecting relatively healthy, oligosymptomatic or asymptomatic patients with AF for RFCA .

Much of the information on ventricular and atrial function can be derived from cardiac magnetic resonance and tomography, but for practical reasons echocardiography is most frequently used in the clinical settings. Recently two-dimensional speckle tracking echocardiography (2D-STE) has been widely accepted as an innovative method to recognize subtle cardiac dysfunction and to evaluate the function, remodeling and reverse remodeling of the heart muscle in patients with AF (10,11). Moreover, several studies suggested a

relationship between LA strain analysis by 2D-STE and AF recurrence after RFCA (12-14). This technique makes it possible to evaluate active deformation of the heart muscle during the cardiac cycle. Recent studies have demonstrated that with the use of 2D-STE in diverse disorders and in early stages of diseases, it is possible to detect myocardial alterations even when conventional echocardiographic analyses are normal (15,16). Moreover, this semi-automated and angle-independent method correlates with fibrosis evaluated by cardiac magnetic resonance (10). Therefore, among many echocardiographic parameters available to assess atrial and ventricular performance (such as LA emptying fraction or LVEF), the author of presented original research additionally chose 2D-STE strain analysis.

This research project was approved by the Independent Research Bioethics Committee of the Medical University of Gdańsk (NKBBN/505/2017). All the patients were provided with information about the study and they expressed written consent to participate.

Article 1

The first part of this doctoral dissertation is a review paper presenting the current state of the art regarding echocardiographic parameters in terms of RFCA effectiveness in the treatment of patients with paroxysmal and persistent AF. Dilatation of the LA is an independent predictor of new onset AF (17). LA enlargement (LA diameter > 50-55mm or LA volume index (LAVi) > 34mL/m²) is a well-known predictor of low success for RFCA in terms of AF recurrence (7,18). There are several studies indicating that LA strain assessed by 2D-STE has higher predictive value than LA size obtained from conventional echocardiography (12,13). The LA strain reflects LA reservoir, conduit and booster pump function. Furthermore, it correlates with the extent of LA fibrosis, especially in patients with persistent AF (10,11). LA strain < 20-25% predicted AF recurrence after RFCA with a good sensitivity and specificity (14,19,20). The efficacy of RFCA in patients with HF and reduced

ejection fraction and AF was uncertain, until the recently published landmark CASTLE-AF trial (5). The study revealed that patients with LVEF of <25% were less likely to benefit from ablation than those with LVEF 25%-35%. However, the success rate of RFCA in patients with advanced HF but preserved LVEF is still a matter of debate. Left ventricular diastolic dysfunction may indicate an increase in LV filling pressure, which can influence LA remodeling over the long term (21). Wall stress due to increased atrial pressure plays an important role in the development of atrial electrical and structural remodeling. Impaired diastolic function as determined by increased average E/e' index > 13-15 (E — early transmitral flow velocity obtained by pulsed wave Doppler; e'— early diastolic mitral velocity measured by tissue Doppler) has also been reported to be associated with AF recurrences (22-24). It needs underlying that the risk of AF recurrence after RFCA should be estimated individually, optimally on a base of several echocardiographic parameters. Thus, better predictors of procedural outcome are needed.

Article 2

The second part of this doctoral dissertation is an original study investigating the predictive value of LA and RA size and function on AF recurrence after RFCA in patients with AF and preserved LV function evaluated by 2-dimensional transthoracic echocardiography. Left atrial structural and functional remodeling has been indicated as an important risk factor of AF recurrence, although it is not clear if it is a direct cause of AF relapse or whether it is an associated condition. On the other hand, AF is a biatrial disease and RA enlargement contributes to AF relapse to a similar degree as LA (25,26). Although RA fibrosis and remodeling has been reported in patients with paroxysmal AF, the impact of RA function on AF recurrence after RFCA has not been investigated (27,28). Difficulties in accurate evaluation of the RA functional remodeling may have contributed to the focus on the

LA size and function in previous studies. Inter-atrial muscular connections are well known and structural biatrial remodeling has been reported as significantly correlated, however the impact of both LA and RA function on AF recurrence after RFCA has not been studied yet (29,30). The author hypothesized that the magnitude of biatrial remodeling, and not uniquely the LA, would be associated with AF relapse after RFCA. To minimize the impact of the LV on atrial deformation, only patients with LV ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$ were analyzed. Biatrial remodeling has never been studied before in the context of RFCA results and those are the first data concerning this subject to be presented in international literature.

Forty-one patients (aged 55 ± 11 years; 25 male; 17% with persistent AF) with LVEF $\geq 50\%$ underwent echocardiographic examination before first-time RFCA during sinus rhythm (SR). Two-dimensional speckle tracking was used for global longitudinal strain estimation. RFCA result was evaluated after at least 6 months. During a mean follow-up of 13 ± 7 months, 37% patients showed arrhythmia recurrence. In the Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis the respective cut-off values for SR maintenance after RFCA were: LA minimal volume < 35 mL (sensitivity 87%, specificity 46%; AUC 0.69), LA maximal volume < 69 mL (sensitivity 62%, specificity 40%; AUC 0.51), LAEF $> 41\%$ (sensitivity 81%, specificity 53%; AUC 0.73), LA strain $> 22\%$ (sensitivity 89%, specificity 60%; AUC 0.76) and Biatrial strain $> 24.75\%$ (sensitivity 74%, specificity 80%; AUC 0.80). In the multivariate regression analysis, biatrial strain was the main independent predictor of AF recurrence [odds ratio (OR): 1.21, 95% confidence interval (CI): 1.05-1.41, $p=0.011$].

In summary, in patients with AF and preserved LV function LA size and function determines the result of RFCA. The novel parameter Biatrial strain shows the greatest predictive value of successful ablation.

Article 3

The third part of this doctoral dissertation is an original study which evaluated the effect of AF ablation on hemodynamics using 2D-STE. Atrial fibrillation promotes structural and functional cardiac remodeling and vice versa. This phenomenon is related to the extent of myocardial fibrosis. Pulmonary vein isolation can be curative by reducing the arrhythmia burden. On the other hand, atrial injury and scarring related with AF ablation can influence unfavorable cardiac remodeling. Therefore, the RFCA outcome related with LA function is still questionable and there are studies indicating that RFCA can deteriorate LA contractile function (31). Moreover, the RFCA impact on cardiac remodeling and reverse remodeling depends on the heart rate and the type of rhythm (SR vs AF) before the procedure.

In this study 43 AF patients (aged 56 ± 11 years; 29 male, 23% persistent AF, LVEF $\geq 50\%$) underwent RFCA procedure. Echocardiographic evaluation of atrial and ventricular diameters, volumes and strain imaging by 2D-STE were performed before and at least 6 months after RFCA. Nine patients had AF during baseline examination. Significant decrease in the left (LA) and right (RA) atrial volume and an increase in the LA strain were observed 15 ± 7 months after RFCA. In the subgroup with baseline sinus rhythm, the increment in LA strain was only borderline significant. Increase in right atrial (RA), Batrial strain and the absolute value of the right ventricle strain (RV) was noticed ($p < 0.05$). However LVEF and Global Longitudinal Strain (GLS) of the LV did not improve substantially. The beneficial effect of RFCA was significantly greater in the group with AF during baseline examination.

The author's study adds important information on the impact of AF ablation on cardiac function in patients with AF and preserved LVEF. The results show a significant improvement in RA and RV function with a substantial reduction in LA and RA size. To the best of my knowledge this is the first study to determine RA and RV function pre- and post-AF ablation using 2D-STE.

9. Piśmiennictwo/ References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893-2962.
2. Vizzardi E, Curnis A, Latini MG, Salghetti F, Rocco E, Lupi L et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014; 15(3): 235-253.
3. Ejima K, Kato K, Arai K, Fukushima K, Fukushima N, Suzuki T, et al. Impact of atrial remodeling on the outcome of radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2014; 78(4): 872–877.
4. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation (CABANA) trial: study rationale and design. *Am Heart J*. 2018; 199: 192-199.
5. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 417-427.
6. Zafir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS et al. ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018; 39(48): 4277–4284.

7. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Ep Europace*. 2017; 20(1): e1-e160.
8. Lutomsy BA, Rostock T, Koops A, Steven D, Mullerleile K, Servatius H, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation improves cardiac function: a prospective study on the impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular function assessed by magnetic resonance imaging. *Europace*. 2008; 10(5): 593–599.
9. Tops LF, Den Uijl DW, Delgado V, Marsan NA, Zeppenfeld K, Holman E, et al. Long-term improvement in left ventricular strain after successful catheter ablation for atrial fibrillation in patients with preserved left ventricular systolic function. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2(3): 249-257.
10. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et.al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3(3): 231-239.
11. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, et al. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 2013; 111(4): 595-601.
12. Hammerstingl C, Schwekendiek M, Momcilovic D, Schueler R, Sinning JM, Schrickel JW et al. Left atrial deformation imaging with ultrasound based two dimensional speckle tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; 23(3): 247-255.

13. Mirza M, Caracciolo G, Khan U, Mori N, Saha SK, Srivathasan K et al. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011; 31(3): 197–206.
14. Ma XX, Boldt LH, Zhang YL, Zhu MR, Hu B, Parwani A et al. Clinical relevance of left atrial strain to predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: A Meta Analysis. *Echocardiography*. 2016; 33(5): 724-733.
15. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M, et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24(8): 898-908.
16. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J*. 2012; 76(7): 1550-1555.
17. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of non rheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 89(2): 724–730.
18. Shin SH, Park MY, Oh WJ, Hong SJ, Pak HN, Song WH et al. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(6): 697–702.
19. Yasuda R, Murata M, Roberts R, Tokuda H, Minakata Y, Suzuki K et al. Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(9): 1008-1014.
20. Mochizuki A, Yuda S, Fujito T, Kawamukai M, Muranaka A, Nagahara D et al. Left atrial strain assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Echocardiogr*. 2017; 15(2): 79-87.

21. Hu YF, Hsu TL, Yu WC, Huang SH, Tsao HM, Tai CT et al. The impact of diastolic dysfunction on the atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2010; 74(10): 2074–2078
22. Hirai T, Cotseones G, Makki N, Agrawal A, Wilber DJ, Barron JT. Usefulness of left ventricular diastolic function to predict recurrence of atrial fibrillation in patients with preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 2014; 114(1): 65–69.
23. Masuda M, Fujita M, Lida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K et al. An E/e' ratio on echocardiography predicts the existence of left atrial low-voltage areas and poor outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2018; 20(5): e60-e68
24. Okamatsu H, Ohara T, Kanzaki H, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H et al. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2015; 79(2): 419-424
25. Moon J, Hong YJ, Shim J, Hwang HJ, Kim JY, Pak HN et al. Right atrial anatomical remodeling affects early outcomes of nonvalvular atrial fibrillation after radiofrequency ablation. *Circ J*. 2012; 76(4): 860–867
26. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, Suyama J, Li HL, Hamazaki Y et al. Association between left and right atrial remodeling with atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(5): 524-531
27. Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the “second factor”. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(14): 1182-1191

28. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990; 82(3): 792–797.
29. Corradi D, Maestri R, Macchi E, Callegari S. The atria: from morphology to function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 22(2): 223–235
30. Müller H, Noble S, Keller PF, Sigaud P, Gentil P, Lerch R et al. Biatrial anatomical reverse remodeling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace*. 2008; 10(9): 1073-1078
31. Reddy YN, El Sabbagh A, Packer D, Nishimura RA. Evaluation of shortness of breath after atrial fibrillation ablation—Is there a stiff left atrium?. *Heart rhythm*. 2018; 15(6): 930-935.