

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

MUDr. Eva Borišincová

**Studium patofyziologie a faktorů ovlivňujících
poškození mozku a rizika vzniku cévní mozkové
příhody během katetrizační ablace komorových
tachykardií**

*Pathophysiology and determinants of acute brain injury and the risk
factors of stroke during catheter ablation of ventricular
tachycardias*

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Petr Peichl, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala 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, 1.9.2024

Eva Borišincová

Podpis

Abstrakt

Cévní mozková příhoda (CMP) patří mezi nejzávažnější komplikace katetrizační ablace pro komorové tachykardie (KT). Incidence periprocedurální CMP je nízká, část embolizací může ale probíhat asymptomaticky a takové příhody mohou přispívat k rozvoji demence a násobit riziko pozdější klinicky vyjádřené CMP. Je proto žádoucí zaměřit se na diagnostiku a prevenci i asymptomatických mozkových lézí. Studie, které se zabývaly diagnostikou těchto příhod u katetrizační ablace pro fibrilaci síní, prokázaly, že k diagnostice asymptomatického poškození mozku lze vedle zobrazovacích metod využít biomarker S100B, jehož vzestup koreluje s mírou poškození mozkové tkáně. Práce zabývající se katetrizační ablací KT ukazují riziko vzniku asymptomatického poškození mozku až u 50-70% pacientů. Rizikové faktory, které jsou asociovány s tímto poškozením, ale nebyly podrobně zkoumány. V naší práci jsme u pacientů, kteří podstupují katetrizační ablací KT, randomizovaně srovnávali riziko mozkové embolizace při použití retrográdního a transseptálního přístupu do levé komory a zaměřili se také na patofyziologické mechanismy rozvoje poškození mozku, rizikové faktory a možnosti jejich prevence. Na poli katetrizačních ablací došlo v posledních letech k prudkému rozvoji a nová energie pulzního pole se zdá být účinnější, rychlejší a bezpečnější oproti dosud nejčastěji používané radiofrekvenční energii. V rámci této práce jsme také ověřili proveditelnost a bezpečnost PF ablace u pacientů s komorovými arytmiemi.

Abstract

A stroke is one of the most serious complications of catheter ablation for ventricular tachycardia. Overall incidence of periprocedural stroke is low, however, some embolisms may occur asymptotically/subclinically. According to recent studies, these events may contribute to the development of dementia and increase the risk of subsequent clinically manifested stroke. Therefore, it is desirable to focus on the diagnosis and prevention of asymptomatic brain injury. Previous studies of these events during catheter ablation of atrial fibrillation have demonstrated the potential use of the biomarker S100B as an alternative to imaging methods. Other studies have shown that the risk of asymptomatic stroke in patients undergoing catheter ablation of ventricular tachycardia can reach up to 50-70%, however, the risk factors have not been thoroughly examined. Based on pathophysiology, the retrograde approach might be associated with higher risk than the transseptal approach, however, the evidence is scarce. In our study, we randomized patients undergoing catheter ablation of ventricular tachycardia to one of the above mentioned access routes to the left ventricle and analyzed the risk of acute brain embolism. Furthermore, we have focused on the pathophysiological mechanisms of stroke development, risk factors, and possibilities of its prevention. Over the past few years, there has been rapid progress in the field of catheter ablations and pulse field energy was recently introduced. This new energy source appears to be more efficient, faster, and safer compared to the previously dominant radiofrequency energy. In this study, we also assessed the feasibility and safety of pulse field ablation in patients with ventricular arrhythmias.

Obsah

Prohlášení:	2
Abstrakt.....	3
Obsah	5
Použité zkratky:	8
1. Úvod.....	10
2. Přehled literatury.....	11
2.1. Definice CMP	11
2.2. Patofyziologie a klasifikace ischemické CMP.....	11
2.3. Asymptomatické poškození mozku	16
2.4. Diagnostika ischemické cévní mozkové příhody	18
2.4.1. Protein S100B	19
2.5. Léčba ischemické mozkové příhody.....	19
2.6. CMP spojená s kardiologickými katetizačními výkony.....	20
2.7. Komorové tachykardie.....	22
2.8. Katetizační ablace komorových tachykardií	23
2.8.1. Ablace KT a periprocedurální embolizace	24
2.8.2. Asymptomatické poškození mozku u katetizační ablace KT	25
2.8.3. Prevence mozkové embolizace při katetizační ablací KT	26
2.9. Pulzní elektrické pole.....	28
3. Cíle práce a hypotézy.....	30
3.1. Cíle práce:	30

3.2. Hypotézy:.....	30
4. Studie 1: Impact of access route to the left ventricle on asymptomatic periprocedural brain injury: the results of a randomized trial in patients undergoing catheter ablation of ventricular tachycardia	31
4.1. Metody	31
4.1.1. Studijní protokol	31
4.1.2. Hodnocení mozkové embolizace	31
4.1.3. Periprocedurální antikoagulace.....	32
4.1.4. Katetrizační ablace.....	32
4.1.5. Statistická analýza.....	33
4.2. Výsledky	34
4.2.1. Akutní účinnost výkonu.....	37
4.2.2. Periprocedurální komplikace	38
4.3. Diskuze	39
4.3.1 Protein S100B	39
4.3.2. Akutní poškození mozku	40
4.3.3. Procedurální antikoagulace a kardioverze	41
4.3.4. Retrogradní versus transseptální přístup do LK	41
4.3.5. Limitace	42
5. Studie 2: Efficacy and safety of focal pulsed-field ablation for ventricular arrhythmias: two-centre experience	43

5.1. Metody a dizajn studie	43
5.1.1. Katetrizační ablace	43
5.1.2. Sledování po ablaci	44
5.1.3. Statistická analýza	44
5.2. Výsledky:	45
5.2.1. Aplikace ve velké srdeční žíle	45
5.2.2. Blokáda převodního systému po aplikaci pulzního pole	45
5.3. Diskuze	49
5.3.1. Limitace	50
6. Závěry	51
7. Souhrn	52
8. Summary	54
9. Reference	56
10. Publikační činnost	71
10.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertační práce:	71
10.2. Publikace bez vztahu k tématu disertační práce:	71
11. Přílohy	73

Použité zkratky:

ABI	Akutní poškození mozku (acute brain injury)
ACT	Activated clotting time
AHA	American Heart Association
aPTT	Activated partial thromboplastin time ratio
ASCOD	Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac source, Other cause, Dissection
AV	Atrio-ventrikulární
BMI	Body mass index
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CARTO	3D elektroanatomický mapovací systém
CCS	Causative Classification system for ischemic stroke
CENTAURI	Generátor pulzního elektrického pole
CMP	Cévní mozková příhoda
CNS	Centrální nervová soustava
CT	Počítačová tomografie (computed tomography)
DOAC	Direct oral anticoagulant
EF	Ejekční frakce
ESC	European Society of Cardiology
ESUS	Embolic Stroke of Undetermined Source
FIS	Fibrilace síní
ICD	Implantabilní kardioverter defibrilátor
ICE	Intrakardiální echo
IE	Infekční endokarditida
GCV	Velká srdeční žíla
hsTnT	Vysoce senzitivní troponin T
ICHS	Ischemická choroba srdeční
INR	International normalized ratio
KES	Komorové extrasystoly
KT	Komorová tachykardie
LK	Levá komora

LQT	Dlouhý QT interval
LS	Levá síň
LVOT	Výtokový trakt levé komory
MAC	Mitrální anulární kalcifikace
MELAS	Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes
MRI	Magnetická rezonance
NOAC	New oral anticoagulants
PCI	Perkutánní koronární intervence
PF	Pulzní elektrické pole
RF	Radiofrekvenční (energie, ablace)
RVOT	Výtokový trakt pravé komory
TAVI	Transkatetrová implantace aortální chlopně
TIA	Tranzitorní ischemická ataka
TOAST	Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment
UZ	Ultrazvuk

1. Úvod

Komorové arytmie tvoří široké spektrum arytmií, od benigní idiopatické komorové ektopie až po maligní tachykardie s potencionálním rozvojem hemodynamické alterace a rizikem náhlé srdeční smrti.

Podkladem vzniku komorové tachykardie (KT) je arytmogenní substrát lokalizovaný ve svalovině komor. Etiologie tohoto substrátu může být neznámá, například u idiopatických komorových extrasystol (KES) nebo získaná během života, jak je tomu u ischemického arytmogenního substrátu u pacientů po infarktu myokardu. Speciální skupinu tvoří tzv. primární arytmiické syndromy. Jedná se o geneticky podmíněné onemocnění s dysfunkcí iontových kanálů, porušenou depolarizací a repolarizací srdeční svaloviny a tím predispozicí ke vzniku arytmií.

Medikamentózní léčba KT má pouze omezenou účinnost v potlačení symptomů a četnosti epizod arytmií. Naproti tomu katetrizační ablaci lze arytmogenní substrát modifikovat či zcela odstranit a tím zabránit recidivám komorových arytmií. Za posledních dvacet let se katetrizační ablace staly uznávanou metodou terapie KT. I přesto, že se jedná o účinnou metodu, je její provedení spojeno s rizikem periprocedurálních komplikací. Mezi jednu z nejzávažnějších patří tromboembolická cévní mozková příhoda (CMP). Vedle manifestních mozkových příhod může při katetrizačních výkonech docházet k subklinickému poškození mozku ve formě asymptomatických („tichých“) CMP, které mohou vést k poklesu kognitivních funkcí nemocného.

V této práci prezentujeme výsledky randomizované studie, která u pacientů podstupujících katetrizační ablaci pro KT srovnala riziko vzniku poškození mozku u dvou přístupových cest do levé komory srdeční (LK). Dále se zaměřujeme se na patofyziologické mechanismy a rizikové faktory rozvoje CMP a možnosti jejich prevence. V posledních letech zaznamenávají katetrizační ablační metody dynamický rozvoj, energie pulzního pole (PF) se jeví jako bezpečnější, rychlejší a efektivnější alternativa k radiofrekvenční (RF) ablaci, s potenciálem snížit riziko rozvoje periprocedurální cévní mozkové příhody a asymptomatických mozkových embolizací.

2. Přehled literatury

2.1. *Definice CMP*

Cévní mozková příhoda (iktus) je definována jako neurologický deficit vzniklý na základě akutního fokálního poškození centrálního nervového systému (CNS) při poruše perfuse v dané oblasti. Jde o jednu z nejzávažnějších příčin morbidit ve světě a druhou nejčastější příčinu mortality (Feigin et al., 2019), v České republice se jedná o třetí nejčastější příčinu mortality a nejčastější příčinu invalidity. Riziko vzniku CMP je u dospělé populace odhadované na 25-30% (The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, 2018), její incidence stoupá s věkem.

American Heart Association (AHA) (Sacco et al., 2013) vymezila pojmy infarktu centrálního nervového systému, ischemické, hemoragické mozkové příhody a tichého CNS infarktu. O infarktu CNS hovoříme v případě fokálního ischemického poškození tkáně mozku, retiny nebo míchy, které je prokázáno zobrazovacími metodami, případně post-mortem, nebo při symptomech perzistujících nad 24 hodin. Ischemická CMP je definována jako neurologický deficit vzniklý na podkladě CNS infarktu. O hemoragickou CMP se jedná v případě netraumatického krvácení do intracerebrálního nebo subarachnoidálního prostoru, které vzniká na podkladě ruptury tepny. Přibližně 80 - 85% CMP je způsobeno ischemií, kdežto hemoragické CMP vznikají pouze ve 15-20% případů.

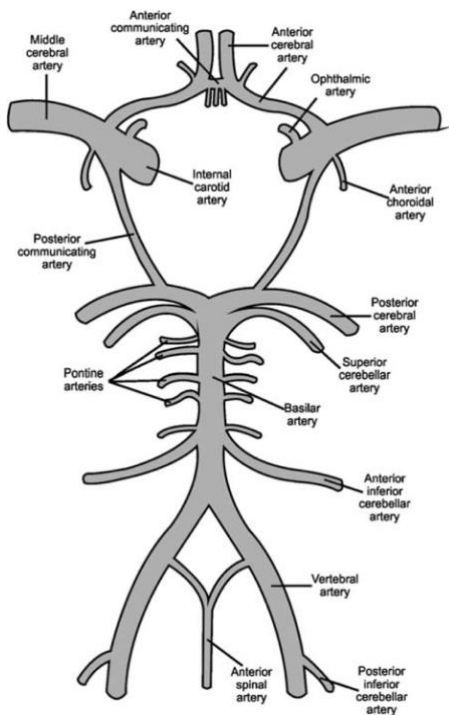
2.2. *Patofyziologie a klasifikace ischemické CMP*

Ischemické cévní mozkové příhody jsou heterogenní skupina akutních neurologických stavů (Grau et al., 2001) způsobená nedostatečnou perfusí okysličené krve v mozkové tkáni na základě okluze mozkové tepny. K okluzi tepny může dojít na podkladě trombózy nebo embolizace. Etiologie ischemické CMP je rozdílná u různých věkových skupin pacientů, také se liší mezi jednotlivými rasami (White et al., 2005) a geografickými oblastmi.

Na molekulární úrovni dochází po poklesu krevního zásobení k poruše homeostázy buňky, rozvoji acidózy, zvýšení hladiny intracelulárního kalcia. Dochází k vyplavování glutamátu a aktivaci jeho receptorů v okolí, rozvíjí se tzv. „glutamátová excitotoxicita“ podporující influx kalciových iontů do buňky a vyplavování Na^+ a K^+ do extracelulárního prostoru.

Tvoří se edém a na podkladě osmotického gradientu dochází k otoku dalších buněk a depolarizaci jejich membrán. Uzavírá se bludný kruh, aktivují se proteázy, kinázy, lipázy, vyplavují se cytokiny, deriváty kyseliny arachidonové, aktivuje se komplement. Tato ischemická kaskáda vede k poruše hematoencefalické bariéry s aktivací gliálních buněk a infiltrací místa leukocyty. Během pár minut ischemie dochází k nekróze tkáně. Přes porušenou cytoplasmatickou membránu dojde k vyplavení buněčného obsahu a neuron ztratí svou funkci (Woodruff et al., 2011).

K pochopení patofyziologických důsledků CMP na tkáňové úrovni je důležitá znalost základů neuroanatomie. Arteriální krev je do mozku přiváděna dvěma páry velkých tepen – aa. carotides int. a aa. vertebrales. Spojením aa. vertebrales vzniká a. basilaris, která se následně větví na dvě aa. cerebri posteriores. Aa. carotides se mediálně od processus clinoides ant. dělí na dvě konečné větve – aa. cerebri mediae a aa. cerebri anteriores. Tyto tepny se na bazi mozku navzájem propojují a vytváří circulus arteriosus cerebri (Willisův okruh, **Obrázek 1** (Vrselja et al., 2014). Klinické projevy jsou tak specifické podle místa ischemie a nekrózy neuronů v daném infarktovém ložisku.



Obrázek 1: Willisův okruh (Vrselja et al., 2014).



Obrázek 2: Významná stenóza a. carotis interna l. sin. (Lell et al., 2007).

Uzávěr mozkové tepny může vznikat mnoha mechanismy, dominantní roli hraje roli cévní patologie, hypoperfuze a embolizace. Každý z těchto procesů samostatně může způsobit rozvoj ischemické CMP, často se ale jedná o jejich kombinaci.

Patologické procesy v cévním řečišti vytvářejí ideální prostředí pro vznik trombu, který následnou obturací lumen způsobuje ischemii tkáně distálně od uzávěru. V některých případech dochází k fragmentaci na menší tromby, jejich embolizaci do periferie tepny a ischemizaci malých periferních větví, se vznikem tzv. lakunárních infarktů.

U velkých extrakraniálních (aa. carotides, aa.vertebrales) a intrakraniálních tepen (tepny Willisova okruhu) je zdaleka nejčastější příčinou ischemické CMP ateroskleróza. Na onemocnění malých, perforátorových větví vyživujících hluboké mozkové struktury se podílí mikroangiopatie (small vessel disease). V její patofyziologii hraje roli tzv. lipohyalinóza, při které dochází k hromadění lipidů v cévní stěně, důsledkem je její ztlustění s následnou obturací lumen. Dalšími příčinami mohou být ateroskleróza, cévní malformace, amyloidóza, vaskulitidy či geneticky podmíněné příčiny – Fabryho nemoc, MELAS syndrom (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), CADASIL syndrom (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy).

Ke globální hypoperfuzi mozku dochází nejčastěji při hypotenzi, vznikající na podkladě kardiální etiologie (srdeční selhání, infarkt myokardu, plicní embolie, tamponáda srdeční, srdeční arytmie), ale také při poklesu náplně cévního řečiště při krvácení. V etiopatogenezi hypoperfuze se může podílet i disekce velkých tepen (aorta, karotidy, a. vertebralis), u mladých pacientů může být příčinou CMP v 10-25% případů.

Při embolizaci dochází k uvolnění trombu, či jiné struktury (vegetace, vzduch, kalcifikace, části endotelu, etc.) a jejich zanesení do tepen zásobujících mozek. Podle zdroje embolu můžeme etiologii ischemické CMP rozdělit na makroangiopatickou, kardioembolizační, paradoxní embolizaci a v případě neznámého zdroje tzv. ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source).

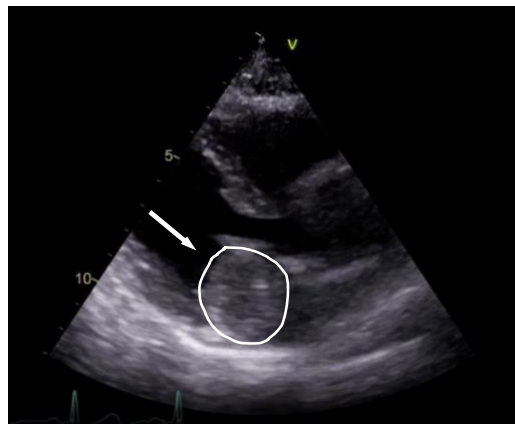
Makroangiopatická ischemická CMP vzniká na podkladě aterosklerotického postižení velkých tepen zásobujících mozek. Je definovaná okluzí anebo stenózou > 50% a typickými symptomy daného povodí. Nejčastěji bývá postižená bifurkace aa. carotides a odstup

vertebrálních tepen. Její incidence narůstá s věkem a výskytem kardiovaskulárních rizikových faktorů – arteriální hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, nikotinismus, trombofilní poruchy. V práci A.J. Graue bylo aterosklerotické postižení velkých tepen nejčastější příčinou ischemické CMP u pacientů ve středním věku (45-70 let, 20.9% z 5017 pacientů v registru) (Grau et al., 2001). Její diagnostika stojí na dopplerovské ultrasonografii a angiografii, vyšetřovat by se měla i ascendentní aorta a aortální oblouk.

Zhruba třetina všech ischemických CMP má kardioembolizační etiologii a její incidence se dále zvyšuje. Nejčastější příčinou je fibrilace síní (FIS), kardioembolizační ikty v souvislosti s FIS jsou spojeny s dvakrát vyšším rizikem úmrtí oproti jiným etiologiím (Kamel & Healey, 2017). Kromě manifestních mrtvic jsou u pacientů s fibrilací síní stále častěji popisované asymptomatické mozkové embolizace, Gaita et al. popsali jejich výskyt u 89-92% pacientů, a současně prokázali korelaci mezi přítomností těchto lézí a poklesem kognitivních funkcí (Gaita et al., 2013). Z dalších embolizačních zdrojů sem patří trombus v levé síni (**Obrázek 3**) a levé komoře (**Obrázek 9**), kardiální tumory (**Obrázek 4**), vegetace, chlopenní náhrady, srdeční selhání či infarkt myokardu a v neposledním řadě katetrizační výkony v levé síni a levé komoře.



Obrázek 3: Trombus v oušku levé síně.
Z archivu IKEM.



Obrázek 4: Myxom pod mitrální
chlopní v levé síni. Z archivu IKEM.

V klinické praxi se k určení příčiny CMP využívají klasifikační systémy, dosud nejčastěji je využívána klasifikace **TOAST** z roku 1993 (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (Adams et al., 1993) - **Tabulka 1**). Novějšími systémy jsou **CCS** (*Causative Classification system for ischemic stroke*) z roku 2007 a **ASCOD** z roku 2013 (*A-atherosclerosis, S-small vessel disease, C-cardiac source, O-other cause, D-dissection* (Amarencu et al., 2013)), výhodou kterých je méně pacientů s neurčenou příčinou CMP. V případě, že se žádná příčina neprokáže, je ischemická CMP definována jako kryptogenní (diagnóza per exclusionem). Dle epidemiologických studií je kryptogenní cévní mozková příhoda uváděna jako příčina ischemických iktů zhruba ve 30-40% případů (Yaghi et al., 2017) a předpokládá se, že většina kryptogenních ischemických CMP má embolizační etiologii. Klasifikace ESUS je poněkud složitější, lze jej zařadit jako podskupinu kryptogenních CMP, jiné zdroje ho uvádí jako synonymum kryptogenních iktů (Kamel & Healey, 2017).

Tabulka 1: TOAST klasifikace ischemických CMP.

Ateroskleróza velkých tepen	Stenóza 50% intraextrakraniální tepny (UZ/CT/MRI)
Kardioembolizace	Přítomnost zdroje s vysokým nebo středním rizikem embolizace Vysoké riziko: FIS, mech. náhrada, trombus v LS/LK myxom, IE
Onemocnění malých tepen	Vznik lakunárních infarktů Anamnéza hypertenze, hyperlipidemie a diabetu
Další příčiny	Vaskulopatie, mikroangiopatie, infekce, hematologické poruchy, systémová hypoperfuze, tuková/vzduchová/nádorová embolie, extrakardiální paradoxní embolizace, léky, iatrogenní inzult
Kryptogenní ischemická CMP	Více jak dvě potencionální příčiny ischemické CMP Nezjištěná příčina

Zkratky: CMP – cévní mozková příhoda; CT – počítačová tomografie; FIS – fibrilace síní; IE – infekční endokarditida; MRI – magnetická rezonance; LK – levá komora; LS – levá síň; UZ – ultrazvukové vyšetření.

V případě symptomů přetrvávajících po dobu delší než 24 hodin mluvíme o „klasické“ ischemické CMP nebo mrtvici, u které dochází k tvorbě permanentní léze mozkové tkáně – infarktového ložiska. Pokud symptomy ložiskové poruchy CNS přetrvávají pouze do 24 hodin a zobrazovací vyšetření neprokázali vznik infarktu, definujeme takovou epizodu jako Tranzitorní Ischemickou Ataku (TIA).

2.3. Asymptomatické poškození mozku

Speciálním typem CMP je asymptomatický (tichý) mozkový infarkt, který je podle AHA (Sacco et al., 2013) definován jako infarktová léze CNS dokumentovaná pomocí zobrazovacích nebo neuropatologických metod, bez anamnézy akutní neurologické dysfunkce odpovídající lokalizaci této léze. První takové léze byly popsány již v roce 1965 (C.M. Fisher) a v posledních letech se kumulují data ukazující na jejich významnost. Jejich definice je založená na detekci strukturálního poškození tkáně, dosud ale nebyla jasně stanovená kritéria pro jednotlivé zobrazovací modalit. Magnetická rezonance (MRI) má dobrou senzitivitu pro detekci tichých infarktů u lézí nad 3mm (Zhu et al., 2011). Léze pod 3mm (malé lakunární infarkty) nemusí být MRI detekovatelné, jsou diagnostikovány post-mortem imunohistochemickými metodami a k verifikaci jejich významnosti bude potřeba dalších studií (Gupta et al., 2016). Jedná se o diagnózu staršího věku, ve většině studií je průměrný věk pacientů kolem 60 let, ženy jsou postiženy častěji než muži (Sacco et al., 2013). Prevalence se pohybuje mezi 8 - 28% a stoupá s přítomností rizikových faktorů až k 50 procentům (Vermeer et al., 2007). Mezi rizikové faktory se v různých pracích řadí věk, hypertenze, diabetes, aterosklerotické postižení karotid, ischemická choroba srdeční (ICHS), renální insuficience, kouření a abusus alkoholu (Yatsu & Shaltoni, 2004). Nezávislými prediktory klinické CMP jsou ale podle práce z Mayo Clinic jenom hypertenze, alkoholismus a velikost léze (Raghavan et al., 2021). Shrnutí prevalence tichých infarktů u některých skupin rizikových pacientů ukazuje **Tabulka 2**.

Tyto infarkty jsou nazývány tichými pro nepřítomnost typické symptomatologie iktových syndromů. Jako možné vysvětlení chybějící akutní symptomatologie nabízí Raghavan et al. (2021) anosognózi (Raghavan et al., 2021). Pacienti s tichými mrtvicemi měli predominantně postiženou nedominantní pravou hemisféru. Zcela asymptomatické ale nejsou, je prokázána spojitost mezi jejich přítomností a rozvojem kognitivní dysfunkce, deprese, Parkinsonovy choroby.

Tabulka 2: Prevalence tichých infarktů u jednotlivých skupin pacientů podle R.L. Sacco (Sacco et al., 2013)

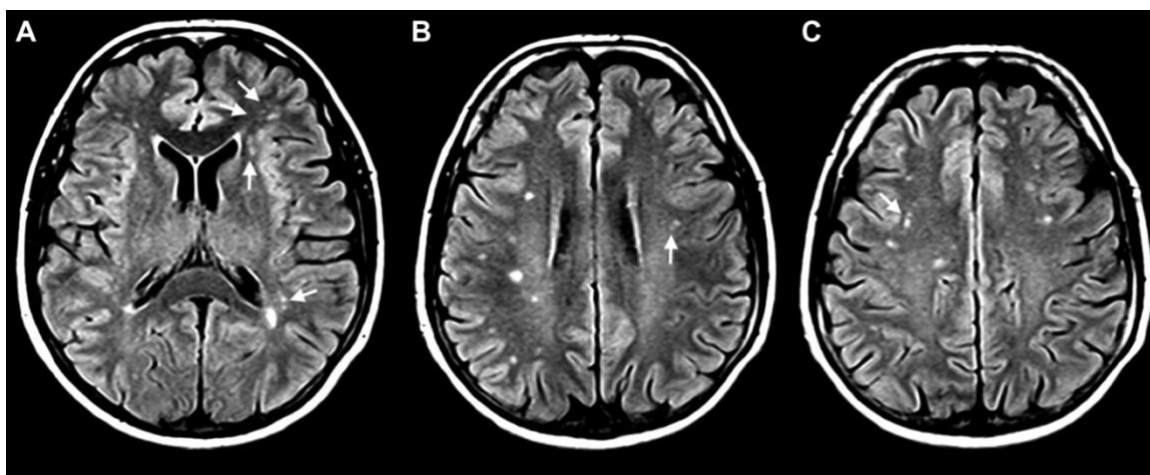
Typ populace	Diagnostická metoda	Prevalence tichého infarktu (%)	Reference
Všeobecná populace	Pitva	18	(Shinkawa et al., 1995)
Všeobecná populace	MRI	8 - 28	(Vermeer et al., 2007)
Akutní CMP	CT	10 - 33	(Brott et al., 1994)
Akutní CMP	MRI	57	(Adachi et al., 2002)
TIA	CT	0 - 35	(Brott et al., 1994)
Asymptomatická stenóza karotid	CT	6 - 28	(Brott et al., 1994)
Asymptomatická stenóza karotid	MRI	23	(Mathiesen et al., 2004)
FIS	CT	11 - 48	(Brott et al., 1994)
FIS	MRI	32	(Hara et al., 1995)
ICHS	CT	28	(Tanaka et al., 1993)
ICHS	MRI	17 - 60	(Vermeer et al., 2007)

CMP - cévní mozková příhoda; CT - počítačová tomografie; FIS – Fibrilace síní; ICHS – ischemická choroba srdeční; MRI - magnetická rezonance; TIA - transientní ischemická ataka.

Tiché infarkty zdvojnásobují riziko vzniku demence, jak vaskulární, tak u Alzheimerovy nemoci (u kterých je spojitost právě s mikrovaskulárním postižením). Riziko budoucí klinicky vyjádřené CMP stoupá 2 - 4 krát a popisuje se i vzestup mortality (Sacco et al., 2013) (Vermeer et al., 2007).

2.4. Diagnostika ischemické cévní mozkové příhody

Základem diagnostiky je analýza klinického obrazu, pro který je typický náhle vzniklý ložiskový neurologický deficit centrálního původu, odpovídající povodí postižené mozkové tepny. K přesnému stanovení postižené tepny, rozlišení hemorrhagie a okluze a určení velikosti mozkové léze využíváme zobrazovací metody. Počítačová tomografie (CT) zobrazí akutní změny v mozkové tkáni, MRI poskytuje citlivější zobrazení mozkových struktur a umožňuje tak přesnější posouzení charakteru léze (**Obrázek 5**). Jinou možností diagnostiky CMP jsou biomarkery. Jejich použití zatím není v České republice součástí běžné klinické praxe, používají se ale v rámci výzkumu. Mezi nejčastěji měřené patří S100B protein, glial fibrillary acidic protein, BNP a matrix metalloproteinase-9 (Sacco et al., 2013). Součástí diagnostiky je i pátrání po etiologii mrtvice s cílem správné fokusace léčby a prevenci budoucích příhod, doplňuje se komplexní kardiologické vyšetření, ultrazvuk karotid, biochemické a hematologické vyšetření.



Obrázek 5: Magnetická rezonance mozku 55-letého muže s fibrilací síní. FLAIR zobrazení mnohočetných malých hyperintenzivních lézí subkortikálně, v obou hemisférách (Gaita et al., 2013). Bílé šipky ukazují na léze v levém frontálním a temporo-parietálním laloku (A), levém frontálním laloku (B) a pravém frontálním laloku (C).

2.4.1. Protein S100B

Biomarker S100B je homodimer patřící do rodiny S100 proteinů se schopností vázat kalcium. Tyto proteiny byly objeveny v šedesátých letech, pojmenovány podle rozpustnosti ve 100% roztoku síranu amonného. Primárně je S100B obsažen v neuroglíích, s největší koncentrací v astrocytech, je ale obsažen i v dalších buňkách těla (např. v adipocytech, corneálních buňkách, melanocytech, etc.) (Michetti et al., 2019). Za fyziologického stavu neprochází hematoencefalickou bariérou a jeho koncentrace v séru je tak zhruba 100x nižší oproti mozkomíšnému moku. Při přechodu do krve je následně eliminován ledvinami, s poločasem eliminace od 30 do 90 minut. Hraje roli jak v intracelulárních procesech, jako je proliferace, přežití a diferenciaci buněk, reguluje kalciovou homeostázi a aktivity enzymů. Jeho aktivita v extracelulárním prostoru je závislá na koncentraci. V nízkých hladinách podporuje růst a přežití buněk, zamezuje degeneraci neuronů. Ve vysokých koncentracích způsobuje vyplavení proinflamačních cytokinů a může být neurotoxický. Zvýšené koncentrace S100B lze detekovat z mozkomíšního moku, krve, slin, moče i výkalů. Jeho patologické koncentrace jsou spojovány hlavně s neurodegenerativními onemocněními (Alzheimerova nemoc, Parkinsonova choroba, Amyotrofická laterální skleróza, etc.) a traumatickým a cévním akutním poškozením mozku (ABI). Současně ale může být vyplavován při obezitě, diabetu nebo např. melanomu (Michetti et al., 2023). Toto široké spektrum nemocí spojených s jeho zvýšenou produkcí snižuje jeho specifitu, jeho hladinu lze ale spolehlivě využít k monitoraci závažnosti či průběhu jednotlivých nemocí či akutních stavů (Michetti et al., 2021) (Kleissner et al., 2021). Za poslední roky se tento protein stal uznávaným klinickým parametrem k detekci a hodnocení ABI (Sramko et al., 2014) (the Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC) et al., 2013)

2.5. Léčba ischemické mozkové příhody

Terapií první volby u ischemické CMP je intravenózní trombolýza, při uzávěru velkých tepen pak mechanická trombektomie. K podpůrné terapii patří antitrombotická a hypolipidemická léčba, korekce krevního tlaku a sekundární prevence kardiovaskulárních rizikových faktorů. Léčba asymptomatické CMP nebyla zatím, i přes jejich klinický dopad, standardizována, aktuálně se diskutuje o prevenci a léčbě rizikových faktorů.

2.6. CMP spojená s kardiologickými katetrizačními výkony

Základy moderních diagnostických a terapeutických postupů v kardiologii jsou založeny na metodě srdeční katetrizace. Tato invazivní technika je široce aplikována v celé škále kardiologických disciplín, poskytuje přesné informace o anatomii, hemodynamice a funkci srdce a cév, a zároveň umožňuje terapeutické intervence. Pro diagnostiku a terapii ischemické choroby srdeční je klíčová katetrizace koronárních tepen, která umožňuje nejen zobrazení koronárního řečiště pomocí koronární angiografie, ale také provádění intervencí, jako je perkutánní koronární intervence (PCI). U chlopenních vad slouží katetrizace k přesnému měření tlakových gradientů mezi srdečními oddíly, což umožňuje kvantifikaci stupně stenózy či insuficience a současně umožňuje zavádění chlopenních náhrad (např. TAVI – transkatetrová implantace aortální chlopně). V diagnostice plicní hypertenze se využívá pravostranná srdeční katetrizace, která poskytuje hemodynamická data (včetně tlaku v plicnici a srdečního výdeje), což je nezbytné pro stanovení diagnózy plicní hypertenze a určení správné léčby tohoto onemocnění. Endomyokardiální biopsie má zásadní význam v diagnostice srdečního selhání, myokarditid a je nezbytným nástrojem pro sledování rejekce štěpu po transplantaci srdce. Katetrizační ablace se stala dominantní metodou pro léčbu srdečních arytmií, včetně FIS a KT. V mnoha případech jde o kurativní metodu, zlepšuje prognózu pacientů a snižuje potřebu dlouhodobé farmakologické léčby.

Každý invazivní výkon je spojen s určitým rizikem komplikací. U srdeční katetrizace se za téměř sto let praxe riziko závažných komplikací výrazně snížilo, současně dosahuje méně než 5% (Gupta et al., 2013) (Peichl et al., 2014) (Dodek et al., 1983). S technologickým pokrokem katetrizační techniky, zlepšením periprocedurální péče a vývojem moderní farmakoterapie poklesla současně i četnost periprocedurálních iktů, dle recentních prací se uvádí výskyt pod 1% (Gupta et al., 2013) (Peichl et al., 2014) (Werner et al., 2013) (Cho et al., 2017). I přes to ale nadále patří k nejzávažnějším komplikacím katetrizačních výkonů, s negativním dopadem na prognózu a kvalitu života pacientů.

Geneze periprocedurální CMP je multifaktoriální a zahrnuje několik mechanismů. Nejvyšší riziko nesou pacienti s pokročilým aterosklerotickým postižením, zejména v oblasti ascendentní aorty a oblouku. Během katetrizačních výkonů, ať už diagnostických nebo terapeutických, může mechanická manipulace s vodičem, sheathem nebo katetrem vést k

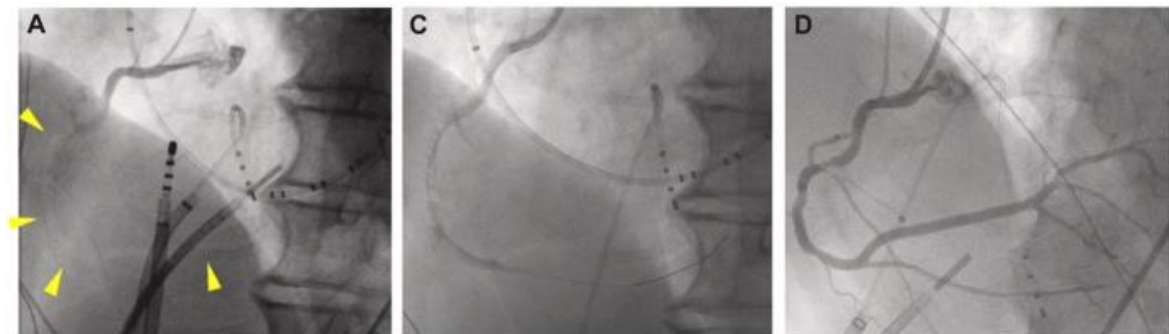
uvolnění aterosklerotických plátů či trombotických hmot, s jejich následní embolizací do mozku a vznikem ischemického ložiska CNS (Eggebrecht et al., 2000).

Dalším zdrojem trombů a kalcifikací jsou mitrální anulární kalcifikace (MAC, degenerativní proces spojený s ukládáním kalcia v oblasti mitrálního anulu) a degenerativně změněná aortální chlopeň (Rodriguez et al., 2011). Vysoce rizikové jsou v tomto ohledu TAVI výkony, u kterých dochází během roztažení stentu a usazení bioprotézy k významné disrupci kalcifikovaných aterosklerotických plátů s jejich embolizací (Kahlert et al., 2012) (Jimenez Diaz et al., 2022). Incidence periprocedurální CMP je u TAVI procedur vyšší než u ostatních katetrizačních metod, blíží se k 5 - 6% (Winter et al., 2020) (Thyregod et al., 2024). K embolizacím může docházet i během manipulace vodičem či katetrem (Omran et al., 2003) (Whitman et al., 2017). Speciální situací jsou pacienti s infekční endokarditidou a pohyblivými vegetacemi na chlopních, v takových případech je provedení invazivního vyšetření spojeno s vysokým rizikem komplikací.

Díky současným znalostem a dostupnému instrumentáriu poklesl při katetrizaci i výskyt vzduchové embolizace (**Obrázek 6**). Incidence se v literatuře se uvádí 0.1 - 0.3% (Ahmad et al., 2016). Masivní vzduchová embolie je život ohrožující komplikací, který může vést až ke kardiogennímu šoku s nutností resuscitace. K nasátí vzduchu může během výkonu dojít několika mechanismy - během opakovaných výměn katetrů nebo při příliš rychlém odstranění katetru ze srdce. Dále u výkonů prováděných v hluboké sedaci je riziko apnoických pauz s negativním intrathorakálním tlakem, kdy může dojít k nasávání vzduchu přes hemostatickou chlopeň (Shiomi et al., 2023). Rizikové jsou především výkony v levostranných srdečních dutinách, nicméně u pacientů s defektem septa síní či komor je nutné zvýšené opatrnosti i při pravostranných katetrizacích.

Zásadní roli v patofyziologii periprocedurální CMP u katetrizačních výkonů hraje koagulační systém. Vznik trombu během těchto výkonů je výsledkem narušení rovnováhy mezi koagulačními a fibrinolytickými mechanismy, přičemž klíčový význam v tomto procesu má tzv. Virchowova trias: stáze krve, hyperkoagulační stav a poškození cévní stěny. Tvorba trombu na sheatu nebo katetru může začít již při punkci cévy, kdy dochází k aktivaci endotelu a spuštění koagulační kaskády. Nejenom cévní endotel, ale i endotel endokardu je obzvláště citlivý na mikrotraumata, způsobená manipulací s katetry, což přispívá k další aktivaci koagulačních procesů.

Dalším faktorem je také přítomnost cizího materiálu v cévním řečišti. Při dlouhé expozici dochází k přetížení fibrinolytického systému a následné tvorbě trombů (Dorbala et al., 1998). Ke kompletici Virchowovy trias přispívá nízký průtok a stáze krve u pacientů s dysfunkcí LK (Camaj et al., 2022), stejně jako akineza ouška levé síně s minimální vyprazdňovací kapacitou. U mnoha pacientů je již primárně narušena koagulační rovnováha přítomností prozánětlivých stavů, vedoucích k aktivaci proteinů akutní fáze, včetně fibrinogenu. Nemalá je také skupina pacientů s primární hematologickou poruchou a trombofilními stavy, s vyššími nároky na antikoagulační terapii během katetrizačních výkonů.



Obrázek 6: Koronarografie po vzduchové embolizaci (Shiomi et al., 2023): **A:** Pravá koronární arterie je celá vyplněná vzduchem. **C:** Aspirace vzduchu z pravé koronární tepny. **D:** kontrolní angiografie s vymizením vzduchových bublin a úprava nálezu.

2.7. Komorové tachykardie

Komorové tachykardie jsou arytmie vycházející ze svaloviny srdečních komor nebo převodního systému. Představují širokou skupinu arytmií s různým mechanismem vzniku a prognózou. Lze je dělit dle různých kritérií, z elektrokardiografického hlediska na arytmie nesetvalé (pod 3 QRS komplexy nebo pod 30 sekund trvání) a setvalé (nad 30 sekund trvání/ KT vyžadující intervenci), monomorfní (stejná morfologie QRS komplexů) a polymorfní (měnící se morfologie QRS, lze zde zařadit další podskupiny jako bidirekcionální KT, torsades de pointes, fibrilace komor). Z hlediska recidiv KT se může jednat o incesantní arytmii (přerušitelná pouze na několik stahů, pokračující několik hodin), nebo o arytmickou bouři, kdy během 24 hodin dochází k minimálně 3 recidivám KT

vyžadujících intervencí. Z klinického hlediska je nevhodnější rozdělení na arytmie fokální (vznikající na podkladě abnormální automacie nebo spouštěné aktivity) a reentry arytmie. Zatímco fokální KT jsou idiopatického charakteru, KT na podkladě reentry okruhu se nejčastěji vyskytují u pacientů se strukturálním onemocněním srdce (ischemická, dilatační, arytmogenní či hypertrofická kardiomyopatie). Tyto arytmie mají závažnou prognózu a katetrizační ablace je často indikována jako akutní výkon u pacientů v závažném stavu a vysokým rizikem komplikací. Speciální skupinu tvoří KT vznikající na podkladě vrozené genetické poruchy (LQT syndrom, Brugada syndrom, etc.), u kterých je mechanismem vzniku porucha v depolarizaci nebo repolarizaci srdeční svaloviny. U tohoto typu KT je primární terapií implantace kardioverteru-defibrilátoru (ICD) a medikamentózní léčba, u specifických pacientů lze zvážit i katetrizační ablaci (Zeppenfeld et al., 2022).

2.8. Katetrizační ablace komorových tachykardií

U arytmií vycházejících z LK je možnost přístupu do této srdeční dutiny retrográdní – přes aortu, nebo transseptálně, punkcí mezisiňového septa a přes mitrální chlopuň. Výběr přístupové cesty se odvíjí od dokumentované KT, s předpokládanou lepší dostupností substrátu jednou z přístupových cest. Vliv má také stav arteriálního a venózního řečiště pacienta a přítomnost implantovaných mechanických náhrad srdečních chlopní. U KT se substrátem lokalizovaným epikardiálně (např. arytmogenní kardiomyopatie) je přístupovou cestou punkce perikardu (Cronin et al., 2020).

V případě reentry KT u pacientů se strukturálním onemocněním srdce je cílem ablace nalezení a ovlivnění tzv. kritického isthmu reentry okruhu. Může se jednat o velmi diskrétní oblast, k jeho správné lokalizaci se na úvod výkonu provádí elektrofyziologické vyšetření – programovaná stimulace komor (train několika stimulů o stejné frekvenci následovaný jednou až třema stimulama s kratším vazebným intervalem). Katetrizační ablace KT se v současné době standardně provádějí za pomoci elektroanatomických mapovacích systémů, s vytvořením mapy levé či pravé komory (případně obou). Součástí je voltážové mapování arytmogenního substrátu, identifikace pozdních potenciálů a jizevnaté tkáně. U běžící KT lze využít aktivační mapování a lokalizovat tak kritický ishtmus. K ověření správné polohy katetru slouží mapování pomocí entrainmentu, kdy v místě isthmu lze vstoupit do okruhu arytmie. V případě negativní programované stimulace komor, s neindukovatelnou tachykardií lze využít tzv. pacemapping a identifikovat místo vhodné k ablaci pomocí

srovnávání morfologie QRS dokumentované arytmie na 12 svodovém EKG s morfologií stimulovaného QRS v místě předpokládaného isthmu. Strategie ablace se může lišit dle velikosti, lokalizace substrátu a vyvolatelnosti arytmií, cílem ablace je dosáhnout neinducibility na konci výkonu. K vlastní ablaci KT se nejčastěji využívá RF energie, za pomoci chlazeného ablačního katetru (Cronin et al., 2020).

2.8.1. Ablace KT a periprocedurální embolizace

Ačkoliv jsou katetrizační ablační výkony spojeny s nízkým rizikem komplikací, CMP nadále zůstává jednou z nejobávanějších. Pacienti se strukturálním postižením myokardu indikovaní k ablaci KT patří svým rizikovým profilem mezi nejhroženější skupinu stran rozvoje periprocedurální CMP (Peichl et al., 2014).

Patofyziologický podklad pro periprocedurální embolizaci mozku u katetrizačních ablacích KT je multifaktoriální. Svou roli zde hraje výše zmíněné aterosklerotické postižení jak aorty, tak chlopenního aparátu, kdy během manipulace s katetry v levé komoře může dojít k disrupci aterosklerotických plátů či kalcifikací na aortální a mitrální chlopni. Část pacientů indikovaných k těmto výkonům má implantované chlopenní náhrady, které nesou přidané riziko trombózy a současně i vegetací.

Speciální skupinu tvoří pacienti s preexistujícím trombem v levé komoře (**Obrázek 9**), k bezpečné manipulaci katetrů v oblasti trombu je nutné využití periprocedurálních zobrazovacích metod (Peichl et al., 2014) (Peichl et al., 2016).

Riziko vzduchové embolizace se neliší oproti jiným katetrizačním výkonům, zvýšené opatrnosti je potřeba dbát u transseptálních punkcí (Shiomi et al., 2023) (Ahmad et al., 2016), které jsou u katetrizačních ablacích využívány častěji, než u ostatních výkonů.

To, co odlišuje katetrizační léčbu arytmií od ostatních kardiovaskulárních výkonů, je využití RF energie. Aplikací vysokofrekvenčního střídavého proudu dochází lokálně k termálnímu efektu a vzniku koagulační nekrózy, porušuje se intaktnost endotelu. To následně může vést k adhezi destiček a lokalizované tvorbě trombu (Zhou et al., 1999). Během aplikace dochází také k zahřívání krve kolem ablační elektrody, a při stoupající teplotě se aktivuje koagulační kaskáda. Následkem toho se kolem elektrody vytváří koagulum. Překrytí elektrody koagulem vede ke vzrůstu impedance a při pokračující ablaci k přehřívání tkáně, až k tzv.

popu. Při tomto jevu dochází k erupci tkáně s uniknutím mnoha vzduchových bublin (Santoro et al., 2021) (**Obrázek 7**). V práci skupiny A. Natale (Kilicaslan et al., 2006) popsali výskyt embolizací do mozku následovaných po objevení mikrobublin během ablace až u 88% pacientů. Po erupci dojde k rozvolnění a porušení architektury kardiomyocytů (**Obrázek 8**), následkem čeho může dojít k perforaci tkáně a vzniku trombu (Held et al., 2021).



Obrázek 7: Zobrazení exploze bublin na ICE během ablace v levé komoře na zvířecím modelu. Z archivu IKEM.



Obrázek 8: Eroze v myokardu vzniklá po "pop-lézi" na zvířecím modelu. Z archivu IKEM.

2.8.2. Asymptomatické poškození mozku u katetrizační ablace KT

Četnost klinicky vyjádřených ischemických CMP se u katetrizačních ablací dlouhodobě udržuje na hranici 1%. Vedle klinicky manifestních příhod se v posledních letech stále více diskutuje o již zmíněných asymptomatických či subklinických embolických příhodách. Jednou z přístupových katetrizačních cest do LK je transseptální přístup. Kilicaslan et al. popsal již v r. 2006 vztah mezi vznikem mikrobublin viditelných na intrakardiální echokardiografii (ICE) během RF ablace FIS a výskytem mikroembolických signálů na transkraniálním doppleru (Kilicaslan et al., 2006). Druhou možností katetrizačního vstupu do LK je cesta retrográdní, tepenným řečištěm přes aortální chlopeň. V časopise Lancet vyšla v r. 2003 práce (Omran et al., 2003) hodnotící výskyt asymptomatických infarktů u

pacientů a aortální stenózou podstupujících katetrizační zhodnocení této chlopenní vady. Ze 101 vyšetřených pacientů mělo 22 průkaz embolizací na následní MRI, pouze 3 nemocní však vyvinuli symptomatickou mozkovou příhodu. V kontrolní skupině 51 pacientů, u kterých se katetrem neprocházelo přes degenerovanou chlopeň, nebyly nalezeny žádné známky embolizace do mozku. V menší práci z jednoho centra v San Franciscu (Whitman et al., 2017) sledovali na 18 pacientech podstupujících ablací pro komorové arytmie výskyt tichých infarktů. Z 12 pacientů podstupujících ablací v LK se vyskytly tiché embolizace u 70% z nich a to pouze u těch, u kterých byl zvolen retrográdní přístup do LK.

Tyto data ve spojení se znalostmi klinického dopadu asymptomatických mozkových příhod (Sacco et al., 2013) (Vermeer et al., 2007) (Raghavan et al., 2021) svědčí pro nezbytnost preventivních opatření, včetně adekvátní antikoagulace, podrobné monitorace a předcházení embolizacím během ablačních výkonů. Šramko (Sramko et al., 2014) ve své práci prokázal spojitost hladiny proteinu S100B po ablací FIS se vznikem ischemických lézí v CNS a poukázal tak na možný potenciál použití biomarkerů pro predikci cévního poškození mozku. K ověření této hypotézy bude ale potřeba dalších prací.

2.8.3. Prevence mozkové embolizace při katetrizační ablací KT

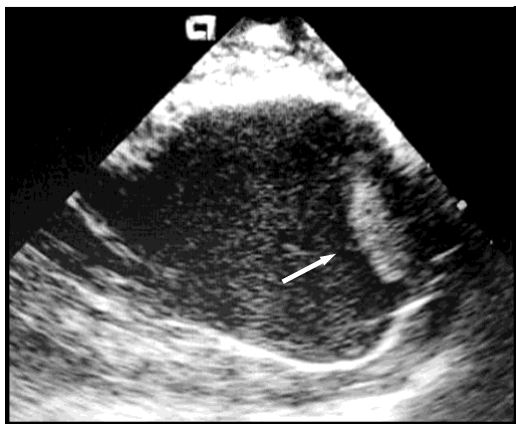
2.8.3.1. Antikoagulační terapie

Antikoagulační terapie hraje v prevenci mozkových embolizací během katetrizačních ablací v levostranných srdečních oddílech nenahraditelnou roli. Brání vzniku trombů na katetrech i v místech poškození endoteliální výstelky. V praxi se běžně užívá intravenózně aplikovaný heparin, s úvodním bolusem 5 - 10 000 IU. Současně jsou heparinizovaným fyziologickým roztokem proplachované sheathy a ablační katetr. K monitoraci hladiny antikoagulace je standardně využíván test ACT (activated clotting time). Během katetrizační ablace v levostranných srdečních oddílech je cílová hodnota ACT 300 - 400s. Již práce z r. 2005 (Wazni et al., 2005) prokázala nutnost adekvátní antikoagulace s cílovým ACT nad 300s pro prevenci katérové trombózy a embolizace. Doporučovaná míra antikoagulace s ACT >300s přitom nezvyšuje riziko krvácení. Recentnější metaanalýza (Briceno et al., 2016) toto potvrzuje, ale zároveň poukazuje na rozdílnou kinetiku heparinu u pacientů chronicky léčených warfarinem. U těch je požadovaná hladina ACT dosažená rychleji v porovnání s těmi, kteří užívají přímá antikoagulantia (Direct Oral Anticoagulants - DOAC).

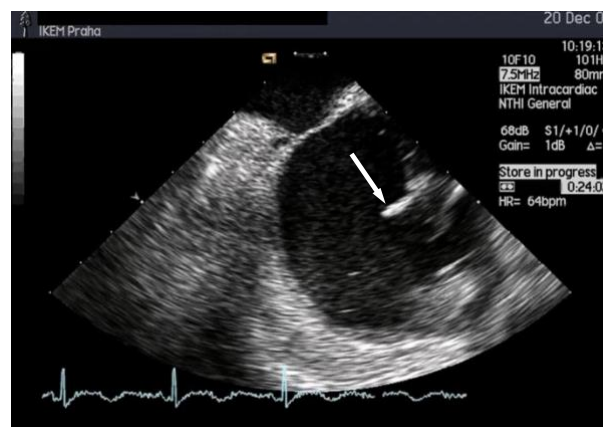
Dalším sporným problémem bylo, jak u pacientů podstupujících katetrizační výkony řídit přerušeni antikoagulační léčby. Klinické studie následně ukázaly, že periprocedurálně nepřerušovaná léčba DOAC v porovnání v léčbou warfarinem je ekvivalentní z hlediska rizika vzniku mozkových embolizací. Nagao et al. (2019) prokázali nižší výskyt tichých infarktů u nepřerušované antikoagulační léčby DOAC a dle posledních doporučených postupů European Society of Cardiology (ESC) je nepřerušovaná antikoagulační léčba indikována v případě katetrizační ablace FIS (Van Gelder et al., 2024). U ablace pro KT lze tento přístup také zvážit (Cronin et al., 2020).

2.8.3.2. Intrakardiální echokardiografie

Další možností, kterou lze použít k prevenci komplikací katetrizačních ablací je periprocedurální zobrazení pomocí ICE. ICE využívá ultrazvukovou sondu, která se zavádí katetrizační cestou venózním řečištěm do pravostranných oddílů. Pomocí ní lze zobrazit nejenom jednotlivé srdeční struktury, ale systém také využít k navigaci pohybu katetrů při mapování a monitoraci polohy katetrů u pacientů s preexistujícím přisedlým trombem (Peichl et al., 2016) (Peichl et al., 2014) (***Obrázek 9***), a tím předcházet komplikacím včetně mozkové embolizace (Kautzner & Peichl, 2007). ICE lze také použít k bezpečnému vedení transseptální punkce při přístupu do levostranných srdečních oddílů. Při aplikaci RF energie lze pomocí ultrazvukové sondy monitorovat vznikající lézi a předcházet přehřátí tkáně s tvorbou mikrobublin (Santoro et al., 2021) (Kilicaslan et al., 2006). Současně je na intrakardiálním echu dobře rozeznatelná distální elektroda katetru, díky čemuž lze včas detekovat tvorbu koagula (Wazni et al., 2005) (***Obrázek 10***). V případě vzduchové embolizace do koronární tepny je rychle zobrazitelná regionální porucha kinetiky LK, což umožňuje rychlou identifikaci této komplikace (Shiomi et al., 2023). Kromě centrální a koronární embolizace je život ohrožující komplikací tamponáda srdeční, v případě progredujícího výpotku na ICE lze časně zasáhnout a krev odsát.



Obrázek 9: ICE obraz trombu v levé komoře srdeční. Z archivu IKEM.



Obrázek 10: Vlající trombus na sheatu v levé síni (šipka), zobrazení na ICE. Z archivu IKEM.

2.9. Pulzní elektrické pole

Katetrizační ablace arytmíí je neustále se rozvíjející metoda. Tradičně byly k ablacii využívány termální zdroje energie jako je radiofrekvenční energie, kryoenergie či laser. Jejich limitací je poškození okolních tkání kolem srdce, s potenciálně fatálními komplikacemi (atrio-esofagiální píštěl, poškození nervus frenikus, etc.).

V současné době dochází k rozvoji nové ablační technologie – energie pulzního pole. Tato netermální ablační modalita je založena na aplikaci série pulzů elektrického proudu do myokardiální tkáně. Tyto pulzy vytváří póry v buněčné membráně, následkem čeho dochází k porušení homeostázy buňky a její programované smrti, apoptóze. V závislosti na charakteristikách pulzu (například voltáž, vlnová délka, frekvence), délce jeho trvání a frekvenci opakování může docházet pouze k reverzibilnímu poškození s možností obnovení buněčné funkce. Různé tkáně reagují na různé PF protokoly, což umožňuje bezpečné vytváření větších lézí v kardiomyocytech bez poškození okolních struktur.

Jedním z klíčových rysů PF ablace je její schopnost destrukce buněk, aniž by došlo k narušení tkáňové architektury a extracelulární matrix, což umožňuje intersticiu zachovat svou funkci. Další důležitou charakteristikou PF energie je tzv. zóna reverzibilního poškození nacházející se v okolí trvalé, ireverzibilní léze (Verma et al., 2021).

Tato metoda byla původně cílená na ablaci FIS, recentně ale dochází k jejímu rozšíření i na komorový myokard. Její proveditelnost a účinnost v terapii komorových arytmií byla ověřena v preklinických studiích (Im et al., 2022) (Sandhu et al., 2023), v klinické praxi zatím chybí velké randomizované studie.

Z potencionálních komplikací byli popsány spazmy koronárních tepen, které mohou nastat při aplikaci pulzu v jejich bezprostřední blízkosti. Tomuto fenoménu lze předejít aplikací nitroglycerinu. Dále byl zaznamenán vznik mikrobublin, reprezentujících hydrolyzu a vyplavení dusíku z krve. Jejich malý objem však umožňuje rychlou resorpci, tudíž nezpůsobují mozkové embolizace, což se prokázalo i v práci Reddy et al. (2019), kde po PF ablaci prováděli MRI a u žádného pacienta nebyly detekovány jak manifestní, tak tiché ikty.

Lze tedy shrnout, že PF ablace mají v porovnání s nejrozšířenější RF ablační metodou bezpečnější profil. Zkušenosti dále naznačují příznivější výsledky a výrazné zkrácení doby výkonu. Uvedené skutečnosti otevírají prostor pro další výzkum.

3. Cíle práce a hypotézy

3.1. Cíle práce:

- 1) Detekovat faktory, které ovlivňují riziko periprocedurálního poškození mozku při ablací komorových tachykardií.
- 2) Sledování mozkového postižení pomocí biomarkerů.
- 3) Randomizované srovnání strategie přístupové cesty retrográdní vs. transeptální s korelací k patofyziologickým procesům vedoucím k CMP.
- 4) Zhodnocení vlivu vedení a monitorace antikoagulační léčby.
- 5) Použití intrakardiálního echa k zobrazení makroskopických změn v srdci, včetně možnosti zobrazení chronické i akutně vzniklé trombózy.
- 6) Prozkoumání proveditelnosti a bezpečnosti katetrizační ablace KT pomocí energie pulzního pole

3.2. Hypotézy:

- 1) Věk, ateroskleróza, obezita, dysfunkce LK, renální insuficience a další rizikové faktory jsou spojeny s vyšším rizikem rozvoje mozkové embolizace.
- 2) Hladina ACT koreluje s mírou rizika mozkové embolizace.
- 3) Protein S100B významně stoupá v případě embolizace do mozku, měření jeho hladiny lze využít k diagnostice asymptomatických periprocedurálních embolizací.
- 4) Retrográdní přístupová cesta do LK je spojena s vyšším rizikem embolizace do CNS.
- 5) Pomocí intrakardiální echokardiografie lze předcházet komplikacím, včetně embolických příhod.
- 6) Ablace pulzním polem snižuje riziko komplikací, včetně výskytu periprocedurální CMP.

4. Studie 1: Impact of access route to the left ventricle on asymptomatic periprocedural brain injury: the results of a randomized trial in patients undergoing catheter ablation of ventricular tachycardia

4.1. Metody

4.1.1. Studijní protokol

Studijní skupinu tvořili pacienti se strukturálním onemocněním srdce indikovaní ke katetrizační ablací pro KT. Náběr probíhal od září 2013 do března 2017. Pacienti byli randomizováni 1:1 k transseptálnímu nebo retrográdnímu přístupu do LK pomocí adaptivní randomizace zahrnující věk, pohlaví, ejekční frakci (EF) LK a hladinu kreatininu. Pacienti s mechanickou náhradou aortální nebo mitrální chlopně byly vyloučeni pro nemožnost randomizace přístupu do LK. Současně byli vyloučeni pacienti s indikací k epikardiální ablací a pacienti s předpokládaným substrátem ve výtokovém traktu LK, kdy je automaticky indikován retrográdní přístup. Pacienti s předpokladem možné interference s laboratorními odběry (např. závažná renální insuficience) nebo přítomnosti již pre-existující mozkové léze (recentní ablace, KPR) byli také ze studie vyloučeni.

4.1.2. Hodnocení mozkové embolizace

Před výkonem byly odebírány vzorky venózní krve z periferie, kontrolní náběry byly provedeny následující ráno. Vzorky byly uchovávány při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a analyzovány hromadně, k analýze jsme využívali komerčně dostupnou elektrochemickou imunoassay (Elecsys S100 R, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Pomocí této assaye jsou detektabilní koncentrace S100B od 5 do 39000 ng/l, s koeficientem variace mezi sériemi a uvnitř série 5.6% a 2.3%. Signifikantní poškození mozku po ablací bylo definované jako zvýšení koncentrace S100B $>30\%$.

4.1.3. Periprocedurální antikoagulace

U chronicky warfarinizovaných pacientů byl výkon prováděn po krátkodobém přerušení warfarinizace, s dočasným bridgingem nízkomolekulárním heparinem, dle doporučení tehdejší praxe. Malý počet pacientů bylo antikoagulovaných novými antikoagulanciemi (NOAC), u těchto se přerušovala léčba na 24 - 48 hodin před výkonem, s ohledem na funkci ledvin. U pacientů s antiagregační terapií nebyla léčba přerušována.

Po zavedení cévního přístupu byla podána “loading” dávka nefrakcionovaného heparinu (10 000 IU), v případě transseptálního přístupu se podalo 5000 IU před a 5000 IU po punkci septa. Dále byl heparin dávkován bolusově k udržení ACT v rozmezí 300 – 350 sekund.

ACT bylo měřeno pomocí přístroje Hemochron ACTp (Accriva Diagnostics, San Diego, CA, USA) v 15 minutových intervalech do doby dosažení cílové hladiny antikoagulace a následně každých 15 - 30 minut až do konce výkonu. V rámci studie byla vypočítána střední a minimální hodnota ACT během výkonu a současně střední hodnota vztažená na čas. Po ukončení výkonu a vytažení sheathů bylo u všech pacientů pokračováno infuzí s nefrakcionovaným heparinem s cílovým aPTT (activated partial thromboplastin time ratio) 1.5 – 2.5. Následující den po odebrání krve ke stanovení hladiny S100B byla pacientům nasazena antiagregační terapie po dobu minimálně 6 týdnů od výkonu, nebo v případě extenzivní ablace v levé komoře, antikoagulační terapie na následující 3 měsíce.

4.1.4. Katetrizační ablace

Všechny výkony byly prováděny v lokální anestezii se současnou analgosedací midazolamem a fentanylem. Vaskulární přístup byl zaváděn bez ultrazvukové navigace. Mapování bylo prováděno s flouroskopickou navigací za pomoci 3D elektroanatomického mapovacího systému (CARTO, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Zavedení ICE bylo při retrográdním přístupu na rozhodnutí operátora, v případě transseptálního přístupu byl ICE zaveden u všech pacientů. V případě, že nebyla přítomna spontánně běžící KT, byla provedena programovaná stimulace komor z pravé komory srdeční (ze dvou míst, do tří extrastimulů). K ablaci byl použit chlazený katetr s 3.5 mm hrotem (Navistar Thermocool, Biosense Webster).

Přístupová cesta do LK (retrográdní vs. transseptální) byla zvolena na základě randomizace. Transseptální punkce byla prováděna pod kontrolou intrakardiálním echem. Substrátové mapování bylo u většiny pacientů prováděno za sinusového rytmu, nebo při pravokomorové stimulaci. K mapování se využíval ablační katetr, bipolární voltážová mapa byla vytvářena sekvenčně „point-by-point“ a do mapy byla označena místa s pozdními potenciály nebo abnormálními vedením. Ve studii nebyly využívány multipolární mapovací katetry. K přesné lokalizaci místa ablace se také využívala stimulace nízkým výdejem z místa pomalého vedení a srovnáváním morfologie QRS komplexu s klinickou arytmií. V případě hemodynamicky tolerované nebo incesantní KT se provádělo 3D aktivační mapování za běžící tachykardie s upřesněním místa ablace entrainmentem. Po ošetření klinické arytmie následovalo substrátové mapování a ablace s cílem homogenizace substrátu.

Ablace byla prováděna v režimu kontroly výkonu, s proplachem 30 ml/min. Aplikovaná energie byla mezi 20 - 40W, v závislosti na lokalizaci a kontaktu katetru. V případě zahřátí katetru nad 43°C nebo při náhlém poklesu impedance (>10 - 15%) během ablace, bylo množství energie sníženo. U výkonů se zavedeným ICE se během aplikace RF energie kontrolovalo případné přehřátí tkáně a vznik pop léze. Aplikace v jednom místě trvala preferenčně do 60 sekund, následnou stimulací o 10 mA byl ověřen non-capture v dané oblasti. Cílem katetrizační ablace bylo odstranění všech inducibilních monomorfních KT. K monitoraci případných komplikací výkonu byli pacienti sledováni po dobu minimálně 3 měsíců od ablace.

4.1.5. Statistická analýza

Spojité proměnné byly vyjádřeny jako průměry se směrodatnými odchylkami a porovnány pomocí t-testu pro nezávislé vzorky nebo Mann-Whitneyho U testu či Wilcoxonova párového testu, podle potřeby. Kategorické proměnné byly vyjádřeny jako procenta a porovnány pomocí χ^2 testu nebo Fisherova exaktního testu. Faktory spojené s výsledkovým měřítkem ($P < 0.20$) byly zařazeny do multivariačního lineárního regresního modelu a zkoumány metodou krokového dopředného výběru. P-hodnota < 0.05 byla považována za statisticky významnou. Všechny analýzy byly provedeny pomocí softwaru STATISTICA verze 10 (Statsoft, Inc., Tulsa, USA).

4.2. Výsledky

Celkově bylo do studie zařazeno 144 pacientů, kteří byli randomizováni do 2 skupin po 72 nemocných. Základní charakteristiky a procedurální data jsou shrnuty v **Tabulce 3**. Obě skupiny byly srovnatelné ve všech základních charakteristikách, s výjimkou anamnézy CMP, která se více vyskytovala u pacientů s transeptálním přístupem. U pacientů ve skupině s retrográdním přístupem do LK byla zaznamenána vyšší spotřeba heparinu k dosažení cílových hodnot ACT.

Bazální hladina proteinu S100B byla srovnatelná v obou skupinách (67 ± 39 vs. 73 ± 50 ng/L, $P = 0.40$). Ve skupině s retrográdním přístupem do LK nesignifikantně vzrostla po výkonu (z 67 ± 39 na 75 ± 77 ng/L, $P = 0.20$) a u pacientů s transeptálním přístupem naopak nesignifikantně poklesla (z 73 ± 50 na 63 ± 29 ng/L, $P = 0.16$). Hladiny biomarkeru S100B po výkonu, u obou skupin, jsou zobrazeny na **Grafu 1**. Rozdíly ve změně hladiny S100B byly mezi skupinami (retrográdně vs. transeptálně) hraničně nesignifikantní: 8 ± 67 vs. -10 ± 48 ng/L ($P = 0.053$) v absolutních hodnotách a $16 \pm 73\%$ vs. $0 \pm 44\%$ ($P = 0.052$) v relativních hodnotách (**Graf 2 a 3**). Signifikantní ABI bylo definováno jako poablační vzestup S100B $>30\%$. ABI bylo detekováno u 19.4% pacientů, častěji u těch s retrográdním oproti transeptálnímu přístupu do LK: 19/72 (26.4%) vs. 9/72 (12.5%), $P = 0.04$. Symptomatické CMP nebyly detekovány během žádného výkonu ani u žádného z pacientů.

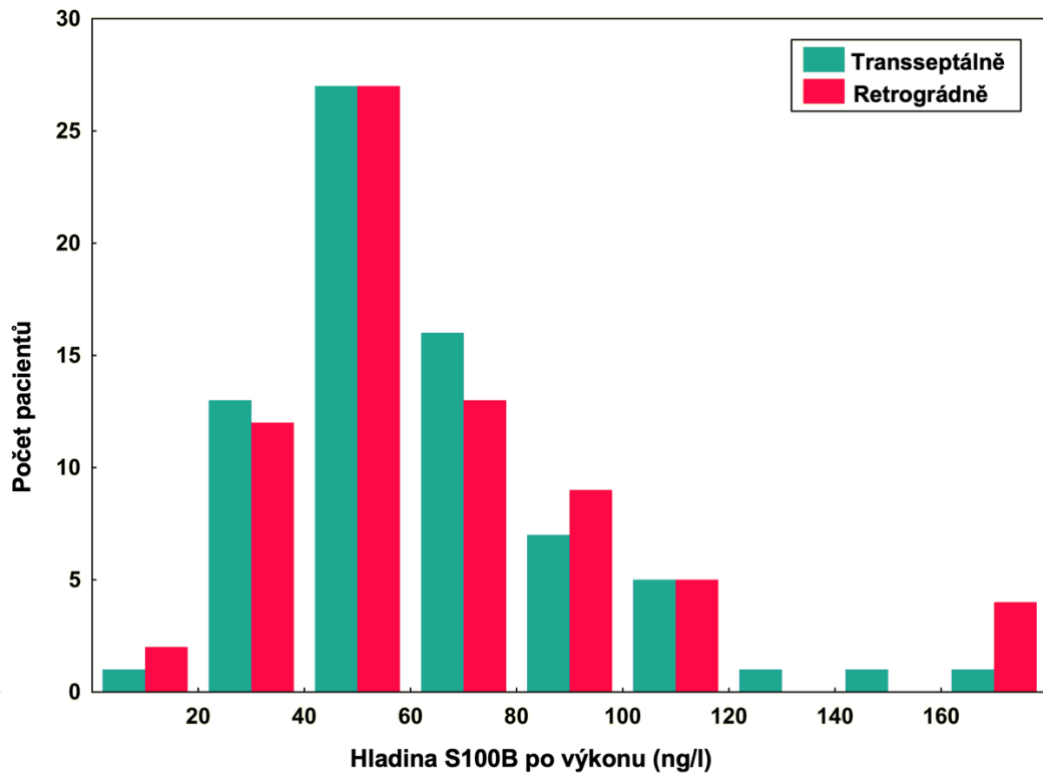
Výsledky analýzy lineární regrese jsou uvedené v **Tabulce 4**. Univariační analýza ukázala signifikantní výskyt ABI pouze u retrográdního přístupu do LK. Hraniční asociace ($P < 0.20$) byla pozorována u čtyř dalších faktorů: věk, body mass index (BMI), EF LK a délka výkonu. V multivariační analýze byly pouze 2 faktory asociované se signifikantním ABI. Retrográdní přístup do komory byl spojen se signifikantně vyšším ABI o $15 \pm 6\%$ ($P = 0.03$) oproti transeptálnímu a každá dekáda života zvýšila počet signifikantních ABI o celkově $8 \pm 4\%$ ($P = 0.046$).

Tabulka 3. Základní a procedurální charakteristiky

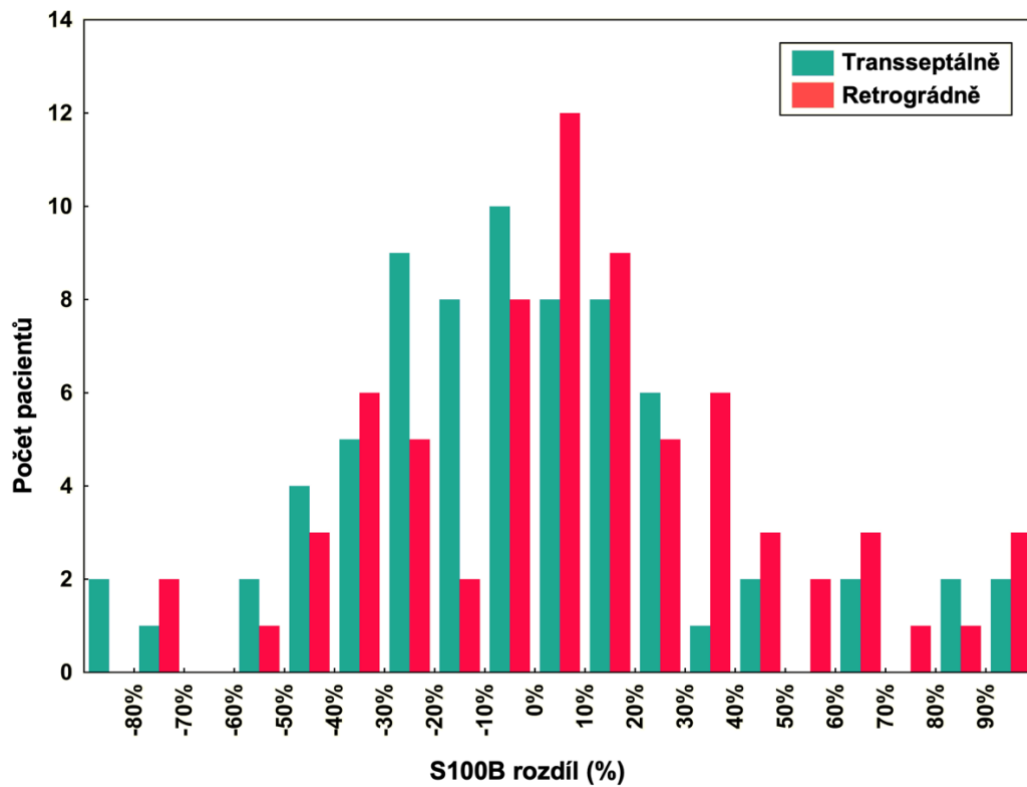
	Retrográdní přístup	Transseptální přístup	Hodnota P
Muži (%)	88.9	91.7	0.57
Věk (roky)	65.9 ± 7.5	66.9 ± 9.7	0.52
BMI (kg/m ²)	29.7 ± 4.6	29.6 ± 5.5	0.96
Art. hypertenze (%)	86.1	75.0	0.14
Diabetes (%)	37.5	38.9	1.00
Historie CMP / TIA (%)	4.2	18.1	0.02
ICHS (%)	87.5	91.7	0.59
EF LK (%)	30.4 ± 9.3	29.8 ± 7.4	0.67
CHA2DS2-VASc	4.0 ± 1.2	4.3 ± 1.5	0.24
ICD (%)	86.1	94.4	0.16
Fibrilace síní (%)	33.3	44.4	0.23
Warfarin (%)	37.5	50.0	0.18
NOAC (%)	8.3	4.2	0.49
Antiagregační terapie (%)	55.6	52.8	0.87
Sérový kreatinin (μmol/l)	112.7 ± 31.7	112.0 ± 30.9	0.89
Radiofrekvenční čas (min)	31.8 ± 15.7	30.1 ± 13.3	0.49
Celková délka výkonu (min)	187 ± 44	182 ± 48	0.47
Kardioverze během výkonu (n)	0.5 ± 0.8	0.5 ± 0.9	0.84
Aktivační mapování KT (%)	25.0	20.8	0.55
Průměrný výkon (W)	28.8 ± 3.5	29.9 ± 2.4	0.06
INR před výkonem	1.22 ± 0.26	1.48 ± 0.57	0.12
Dávka heparinu (1000 IU)	23.0 ± 6.8	19.9 ± 6.3	0.006
Průměrná hodnota ACT (s)	308 ± 33	320 ± 25	0.05
Minimální hodnota ACT (s)	239 ± 49	255 ± 45	0.04
Průměrná hodnota ACT vztažená na čas (s)	314 ± 32	326 ± 23	0.05

Zkratky: ACT – activated clotting time; BMI – body mass index; CMP – cévní mozková příhoda; EF LK – ejekční frakce levé komory; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ICHS – ischemická choroba srdeční; INR - international normalized ratio; KT – komorové tachykardie; NOAC - New Oral Anticoagulant.

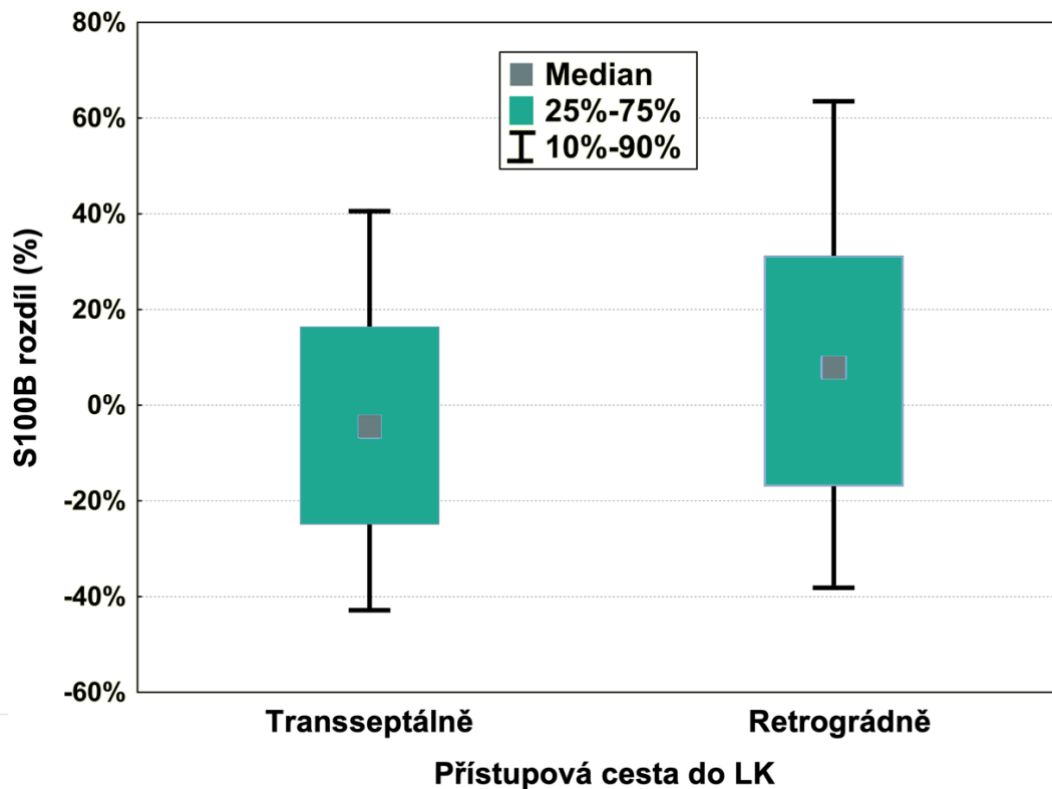
Graf č. 1



Graf č. 2



Graf č. 3



4.2.1. Akutní účinnost výkonu

Programovaná stimulace komor na závěr výkonu byla provedena u celkově 120 pacientů, z těchto potlačení inducibility KT bylo dosaženo v 64% (77 výkonů). V retrográdní skupině se jednalo o 40 ze 60 výkonů (67%) a 37/60 výkonů (62%) ve skupině s transseptálním přístupem ($P = 0.57$). U 24 ze 144 (17%) výkonů (12 v každé skupině) nebyla programovaná stimulace komor provedena vůbec, z důvodu iniciální neinducibility arytmií. Akutní úspěch výkonu nebyl asociován se změnami hladiny proteinu S100B.

4.2.2. Periprocedurální komplikace

Celková míra komplikací byla 6.3%, bez rozdílu mezi retrográdním oproti transseptálnímu přístupu (6.9% vs 5.5%). Jeden pacient v každé skupině měl srdeční tamponádu. Ve skupině s transseptálním přístupem do LK rozvinul jeden pacient akutní srdeční selhání s nutností inotropní podpory. Z punkčních komplikací jsme zaznamenali 2 pseudoaneurysmata u pacientů z retrográdní skupiny, v transseptální skupině nebylo žádné. Celkově u 3 pacientů došlo ke vzniku významného hematomu v tříselech s poklesem hemoglobinu >20g/l: 2 pacienti byli z transseptální skupiny, jeden ze skupiny retrográdní.

Tabulka 4. Ukazatele signifikantního ABI dle analýzy lineární regrese

	Univariační analýza			Multivariační analýza		
	Coeff	SE	P hodnota	Coeff	SE	P hodnota
Věk (roky)	0.71	0.38	0.06	0.75	0.38	0.046
BMI (kg/m ²)	-1.2	0.7	0.08			
EF LK (%)	0.57	0.39	0.15			
Retrográdní přístup do LK (1/0)	13.9	6.5	0.04	14.6	6.5	0.03
Celkový čas výkonu (min)	0.103	0.072	0.16			

V tabulce jsou uvedeny pouze faktory, které byly univariačně asociované ($p < 0.20$) se signifikantním ABI. Zkratky: Coeff = sklon regresní křivky mezi individuálním faktorem a četností signifikantního ABI (v procentech), SE = standard error of Coeff.

4.3. Diskuze

V naší práci jsme randomizovaně srovnávali riziko ABI u dvou přístupových cest do LK během ablace KT u pacientů se strukturálním onemocněním srdce. K posouzení subklinického periprocedurálního poškození mozku jsme využívali biomarker S100B. Signifikantní vzestup hladiny S100B odpovídající ABI po endokardiální ablací KT v LK byl detekován u pětiny našich pacientů. Retrográdní přístup do LK je asociován s dvojnásobně vyšší pravděpodobností rozvoje ABI.

S ohledem na cíl našeho výzkumu byli ze studie primárně vyloučeni pacienti s lokalizací KT v pravé komoře srdeční. Dále protokol studie vyloučil pacienty s omezeným přístupem do LK po implantaci mechanické náhrady chlopně a také pacienty se substrátem lokalizovaným ve výtokovém traktu LK. Pacienti s předpokladem epikardiálního substrátu byli také vyřazeni, z několika důvodů: 1) epikardiální ablace má nízké riziko embolického substrátu, během ablace v perikardu ale může dojít k lokálnímu poškození nervů s následným ovlivněním hladiny S100B (Scherschel et al., 2019). 2) V případě nutnosti současné endokardiální ablace se preferenčně volí retrográdní přístupová cesta do LK, a to z důvodu již zavedeného arteriálního vstupu. 3) Epikardiální ablace je výkon prováděný v celkové anestezii, na rozdíl od všech ostatních výkonů zahrnutých v naší práci. U žádného z pacientů v této studii neproběhla konverze endokardiálního výkonu na epikardiální.

4.3.1 Protein S100B

Astroglální protein S100B hraje za fyziologického stavu roli v proliferaci a dozrávání neuronů, ve vysokých koncentracích pak působí neurotoxicky. Je vyplavován během 24 hodin po poranění mozkové tkáně a má krátký biologický poločas, tudíž jeho zvýšené hladiny znamenají aktivní proces s destrukcí mozkové tkáně. Naměřená koncentrace S100B koreluje se závažností neurologického deficitu a velikostí ischemického ložiska u CMP (Elting et al., 2000). V posledních letech se S100B osvědčil jako spolehlivý ukazatel ABI. Ve Skandinávských doporučených postupech zaměřených na trauma hlavy je zvýšení hladiny S100B nad referenční mez ukazatelem poškození mozku, které by mělo vést k doplnění CT vyšetření (the Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC) et al., 2013). Testování jeho hladin je také pořád častěji využíváno k identifikaci poškození mozku během kardiiovaskulárních intervenčních výkonů jako jsou TAVI (Reinsfelt et al., 2012),

endarerektomie (Falkensammer et al., 2008) či stenting karotid (Mattusch et al., 2011). V našem centru jsme také prokázali korelaci mezi hladinami S100B a průkazem mozkových lézí na MRI, u pacientů podstupujících katetrizační ablaci pro FIS (Sramko et al., 2014).

4.3.2. Akutní poškození mozku

I přes pokrok v kardiálních intervenčních výkonech zůstávají subklinické embolizace do mozku často zmiňovanými komplikacemi těchto procedur. Incidence stoupá s rizikovostí pacientů a komplexností výkonů. U koronarografie je uváděn výskyt tiché embolizace v 15% (Büsing et al., 2005), provedení PCI pak může zvyšovat incidenci subklinických mozkových embolizací na 39 - 59% (Uyanik et al., 2023). Komplexní výkony na srdečních chlopních dále zvyšují riziko embolizace, u TAVI stoupá incidence až k 84% (Kahlert et al., 2010), implantace MitraClipu pak může být asociována s 85% výskytem nových embolických lézí na MRI (Blazek et al., 2015).

U pacientů podstupujících katetrizační ablaci pro FIS se uvádí výskyt ABI od 1,7% do 67%, rozdíly ve výskytu jsou ovlivněny ablační strategií, výběrem diagnostické metody a také diagnostickými kritérii (Herrera Siklódy et al., 2011) (Nagy-Baló et al., 2013) (Gaita et al., 2011) (Yu et al., 2020). I přes relativně vysokou incidenci asymptomatických embolizací se ukazuje, že většina lézí postupně vymizí (Deneke et al., 2011). Během 6 - 12 měsíčního sledování nebyl u pacientů detekován rozvoj neurologického deficitu (Herm et al., 2013). Jiné práce ale naznačují, že i asymptomatické léze mohou mít v dlouhodobém horizontu souvislost s rozvojem neurokognitivních poruch (Medi et al., 2013) (Puskas et al., 2011).

O ABI během ablace KT máme dosud pouze omezené množství dat. Whitman a kolektiv (Whitman et al., 2017) se zaměřili na detekci ABI pomocí MRI u pacientů podstupujících ablaci pro KT. Nové léze na MRI popsali u 7 z 12 (58%) pacientů podstupujících ablaci v LK. V naší práci byl celkový výskyt ABI pouze u 19.4% pacientů, a to i přes to, že naše kohorta byla tvořena pacienty s pokročilým srdečním onemocněním, nižší EF LK a aplikovali jsme více ablačních lézí. Je otazné, zda lze srovnávat výsledky dvou rozdílných metod pro detekci mozkové embolizace. Z dalších faktorů, které mohly hrát roli ve vyšším zastoupení ABI v práci od Whitmana, bylo užití celkové anestezie, přednostně (v 92% případech) volený retrográdní přístup do LK a také delší celkový čas výkonu (351 ± 58 vs. 185 ± 46 min). K stanovení, zda tyto faktory mají skutečně vliv na rozvoj ABI je potřeba dalších studií.

4.3.3. Procedurální antikoagulace a kardioverze

Ve skupině s transseptálním přístupem do LK bylo vedení antikoagulace mírně intenzivnější, ale nebyla prokázána signifikantní asociace mezi střední a minimální hladinou ACT během výkonu a rozvojem ABI. Nicméně úzké rozmezí ACT použité v protokolu studie (300-350s) snižuje sílu detekce případné asociace těchto faktorů.

Opakované elektrické kardioverze během výkonu by se mohly podílet na trombembolismu a následném rozvoji ABI. Počet defibrilačních výbojů v naší studii se nelišil mezi jednotlivými skupinami a neprokázala se souvislost s vzestupem hladiny S100B proteinu. Nicméně průměrný počet podaných výbojů byl relativně nízký - u části pacientů (17%) nebyla na úvod výkonu žádná KT inducibilní a indukovatelné KT byly z většiny terminované pomocí overdrive stimulace.

4.3.4. Retrográdní versus transseptální přístup do LK

Z patofyziologického hlediska se dá předpokládat několik mechanismů zodpovědných za vyšší výskyt ABI u pacientů s retrográdním přístupem do LK. Naši kohortu tvořili pacienti se strukturálním onemocněním srdce a zastoupení pacientů s pokročilým aterosklerotickým postižením bylo majoritní. Tito pacienti mají často současně degenerativně změněnou aortální chlopuň a kalcifikace na srdečních chlopních jsou asociovány s vyšším rizikem skrytých mozkových embolizací. Její degenerace také progreduje s věkem, čemu odpovídá i signifikantně vyšší výskyt ABI s každou dekádou věku. Během opakovaných přestupů katetrem přes chlopuň do LK může dojít k disrupci ateromů či části chlopně s následnou embolizací do mozku. Při punkci arterie v periférii může také dojít k uvolnění části ateromů nebo endotelu a stejně tak během zavádění katetru přes ateroskleroticky postiženou aortu (Heeger et al., 2018). I přes to, že v době náboru do studie nebyla standardně využívána ultrasonograficky vedená kanylace cév, byla incidence punkčních komplikací velmi nízká a neprokázali jsme signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami. Ve skupině s transseptálním přístupem se na vzniku ABI mohlo podílet dříve doporučované periprocedurální přerušování chronické orální antikoagulační léčby (Mao et al., 2021), dnes se již standardně tyto výkony provádějí za plné, nepřerušované antikoagulace. K detekci intrakardiální trombózy a prevenci její embolizace je s výhodou zavedení intakardiálního echa, specificky u pacientů s chronickým přisedlým trombem v LK (Peichl et al., 2016). Pomocí ICE lze také detekovat

ateroskleroticky postiženou aortu a aortální chlopuň, provést bezpečně transseptální punkci, včas detekovat rozvoj perikardiálního výpotku a předejít tak případné tamponádě srdeční (Ren & Marchlinski, 2010). V naší práci byl ICE použit u téměř všech výkonů.

4.3.5. Limitace

Naše práce má několik limitací. Jedním z klíčových limitů je skutečnost, že se jedná o jednocentrickou studii a proto by její výsledky měly být ověřeny v rámci větších multicentrických studií, aby byla potvrzena jejich reprodukovatelnost a aplikovatelnost na širší populaci pacientů.

Další limitací je absence potvrzení nálezu na mozku po vzestupu hladiny S100B pomocí zlatého standardu detekce neurologických lézí – MRI. Pacienti sice nebyli podrobni podrobnému neurologickému vyšetření před ani po ablačním výkonu, nicméně u žádného z nich nebyl zaznamenán prokazatelný neurologický deficit a majoritní většina z nich měla navíc implantovaný ICD, který představuje relativní kontraindikaci k provedení MRI a tedy limitovanou možnost využití této metody pro detekci periprocedurálních mozkových embolizací.

Co se týče hladin S100B, původní odhad významného vzestupu biomarkeru po ablacii byl stanovený na základě předchozí studie zaměřené na katetrizační ablacii pro FIS. Tento odhad však překračoval hodnoty naměřené v naší studii, v důsledku tohoto rozdílu byla hranice pro ABI, definovaná jako vzestup hladiny S100B >30%, stanovena až v rámci post hoc analýzy. Post-ablační vzorky biomarkeru byly odebírány následující ráno po výkonu, u odpoledních pacientů byl tedy časový odstup mezi jednotlivými odběry hladin biomarkeru kratší než 24 hodin, tím mohla být ovlivněna přesnost vyhodnocení změn v koncentracích S100B.

Stran peri-procedurální antikoagulace je limitací naší studie sporadické užívání NOAC v době studie. V současné době je peri-procedurální užívání nových antikoagulancií mnohem rozšířenější, což by také mohlo ovlivnit výsledky studie.

5. Studie 2: Efficacy and safety of focal pulsed-field ablation for ventricular arrhythmias: two-centre experience

Katetrizační ablace je dobře zavedenou léčbou KT. U pacientů s častými KES může eliminace ektopického ložiska zlepšit symptomy nebo vést k normalizaci EF LK u pacientů s arytmií indukovanou kardiomyopatií. U pacientů se strukturálním onemocněním srdce a setrvalými KT snižuje katetrizační ablace počet terapií z ICD, počet hospitalizací (Ravi et al., 2022) a může zlepšovat prognózu (Della Bella et al., 2022). Až dosud byl hlavním zdrojem energie používaným pro tyto procedury RF proud. Avšak vytvoření hlubokých lézí pomocí RF ablace může být v jizevnatých oblastech omezeno a spojeno s rizikem přehřátí tkáně, vzniku par a následnou embolizací. Pulzní elektrické pole je novým zdrojem energie, který umožňuje rychlé vytvoření netermálních lézí a může překonat některá omezení RF energie.

5.1. Metody a dizajn studie

Jedná se o dvoucentrovou prospektivní observační studii, zaměřenou na účinnost a bezpečnost katetrizační ablace KT pomocí fokálního PF katetru (generátor CENTAURI). Pacienti byli zařazeni do studie mezi květnem 2023 a lednem 2024. V úvodu byli zařazováni pacienti s komorovou ektopií z výtokového traktu PK (RVOT) k posouzení proveditelnosti PF ablace. Následně byla kritéria pro zařazení rozšířena o pacienty s KT, u kterých selhala předchozí RF ablace. Pacienti s arytmiemi vycházejícími z oblasti atrio-ventrikulárního (AV) uzlu nebo proximálního převodního systému byli ze studie vyřazeni.

5.1.1. Katetrizační ablace

Výkony byly prováděny v analgosedaci nebo pod propofolem. Periprocedurální antikoagulace byla zajištěna nefrakcionovaným heparinem s cílovým ACT 300–350 sekund. Volba přístupové cesty do LK (transseptálně vs retrográdně) se odvíjela od původu komorové arytmie, aktuální hodnoty INR (international normalized ratio), přítomnosti periferního arteriálního onemocnění a/nebo mechanické náhrady chlopně. Procedury byly navigovány pomocí mapovacího systému CARTO (Biosense Webster) a současně monitorovány intrakardiálním echem (AcuNav, Siemens Medical Solutions). K mapování a

ablaci byl použit katetr ThermoCool SmartTouch™ (Biosense Webster). U pacientů s KES bylo primární strategií aktivační mapování, doplněné pacemappingem. Ablace cílila na místo nejčasnější aktivity během KES. Výkon byl považován za akutně úspěšný při vymizení ektopie i přes zátěž isoprenalinem. U pacientu se strukturálními KT byla mapovací a ablační strategie podobná jako ve studii 1, akutní úspěšnost byla hodnocena noninducibilitou arytmií.

PF energie byla dodávána prostřednictvím generátoru CENTAURI, 1-3 aplikace do cílového místa (každá 25A) s cílem maximalizace velikosti léze. Ve skupině s komorovou ektopií byly dodatečné aplikace provedeny pouze v případě, že nebyla ektopie eliminována počátečním pulsem. Ve skupině s KT byly opakované aplikace dodávány na každé cílové místo a indukovatelnost byla hodnocena až po dodání plánované sady lézí.

V případě aplikace PF energie ve velké srdeční žíle (GCV) byla provedena koronarografie před a po aplikaci. Před PF aplikacemi nebyly profylakticky podávány žádné nitráty. V jednom z center byly odebírány hladiny vysoce senzitivního troponinu T (hsTnT) následující den po ablaci (18–24 hodin).

5.1.2. Sledování po ablaci

Po výkonu měli pacienti ambulantní kontroly v 3 až 6 měsíčních intervalech. U pacientů s KES bylo provedeno 24hodinové Holterovské monitorování, přičemž ablace byla považována za úspěšnou, pokud došlo k významnému poklesu klinického zatížení KES (snížení na 20 % oproti stavu před výkonem). U pacientů se strukturálními KT byla recidiva hodnocena na základě klinické anamnézy a kontroly ICD.

5.1.3. Statistická analýza

Kontinuální proměnné byly vyjádřeny jako průměry se standardními odchylkami a porovnávány pomocí Studentova t-testu. Kategorické proměnné byly vyjádřeny jako procenta a porovnávány pomocí Fisherova exaktního testu. P-hodnota <0,05 byla považována za statisticky významnou.

5.2. Výsledky:

Do studie bylo celkem zařazeno 44 pacientů ve dvou centrech. Celkem 57 % pacientů absolvovalo v minulosti neúspěšnou RF ablační proceduru pro komorové arytmie. Jednadvacet (48%) pacientů mělo četnou komorovou ektopii (průměrně $27 \pm 12\%$ dle 24 hodinového holterovského monitorování), která vycházela z výtokového traktu levé (LVOT) a pravé komory, posteromediálního papilárního svalu a posterobazální oblasti LK. Dvacet tři (52 %) pacientů mělo strukturální KT, jak z levé (LVOT, laterální, spodní a přední stěna, papilární sval), tak pravé komory srdeční (RVOT, laterální stěna). Základní charakteristiky pacientů jsou uvedeny v **Tabulce 5**. Průměrná doba výkonu byla 113 ± 46 minut a doba fluoroskopie dosáhla $6,9 \pm 4,3$ minuty s radiační dávkou $8521 \pm 12\,393$ mGy/cm² (**Tabulka 6**). Na jednoho pacienta bylo v průměru aplikováno 16 ± 15 PF aplikací (25 A). PF aplikace byly dobře tolerovány v analgosedaci a nebyly pozorovány žádné generalizované svalové kontrakce, které by ovlivnily stabilitu elektroanatomických map. Aplikace PF energie nevyvolaly u žádného z pacientů setrvalé KT nebo fibrilaci komor. U devíti pacientů (20 %) byla před PF aplikací neúspěšně použita RF energie (2 ± 7 aplikací na pacienta).

5.2.1. Aplikace ve velké srdeční žíle

U 11 pacientů (8 ve skupině s KES a 3 ve skupině s KT) bylo PF aplikováno v GCV. I přes minimální vzdálenost od koronární tepny (průměrně 5 ± 2 mm) nedošlo u žádného z pacientů ke spazmu či ischemizaci v koronárním povodí a tyto aplikace vedly účinně k supresi arytmií (v 63% případech došlo k akutnímu potlačení arytmií).

5.2.2. Blokáda převodního systému po aplikaci pulzního pole

Během PF aplikace na laterální stěně LK se ve 3 případech (7%) vyskytla přechodná blokáda na úrovni převodního systému. Jednalo se o kompletní AV blokádu u 1 pacienta a blokádu levého Tawarova raménka u dvou pacientů, ve všech případech došlo k obnově vedení do 1 hodiny od vzniku. Tyto nežádoucí účinky byly spojeny s retrográdním přístupem do LK, kdy se elektrody umístěné v proximální části katetru, které jsou určeny k jeho zobrazení v 3D mapovacím systému, dostali do bezprostřední blízkosti septa. Během PF aplikace byla na ICE viditelná emise mikrobublin z těchto elektrod, co naznačuje únik elektrického proudu

z těchto elektrod při PF aplikaci. Tvorbě mikrobublin bylo u dalších pacientů možné předejít překrytím těchto elektrod sheathem.

Akutní eliminace KES bylo dosaženo u 17 z 21 pacientů (81%) a stejné procento pacientů bylo zcela bez ektopie i během tříměsíčního sledování. Neindukovatelnost KT byla dosažena u 19 z 23 pacientů (83 %), průměrná doba jejich sledování po ablaci byla 116 ± 75 dní a 12 z 23 (52 %) těchto pacientů zůstalo bez recidiv arytmií (**Graf č. 4 a 5**). U žádného z pacientů nebyl dokumentovaný iktus či TIA a to jak periprocedurálně, tak v dalším sledování. U 43% pacientů byly odebírány hladiny hsTnT před a po ablaci, vzrostly z 19 ± 12 na 600 ± 425 ng/L ($P < 0,001$). Nárůst byl vyšší u pacientů s KT, ale rozdíl nebyl statisticky významný (623 ± 446 ng/L vs. 323 ± 238 ng/L, $P = 0.22$).

Tabulka 5. Základní charakteristiky pacientů

	Všichni pacienti (n=44)	Pacienti s KES (n=21)	Pacienti s KT (n=23)	Hodnota P
Muži (%)	64	47	78	0.06
Věk (roky)	61 ± 14	56 ± 13	63 ± 15	0.18
BMI (kg/m ²)	31 ± 5	30 ± 5	31 ± 5	0.62
Art. hypertenze (%)	73	62	83	0.18
Diabetes (%)	23	19	26	0.72
Strukturální onemocnění srdce (%)	55	4	96	<0.001
EF LK (%)	45 ± 16	58 ± 9	33 ± 10	<0.001
Předchozí neúspěšná RF ablace (%)	57	38	74	<0.01

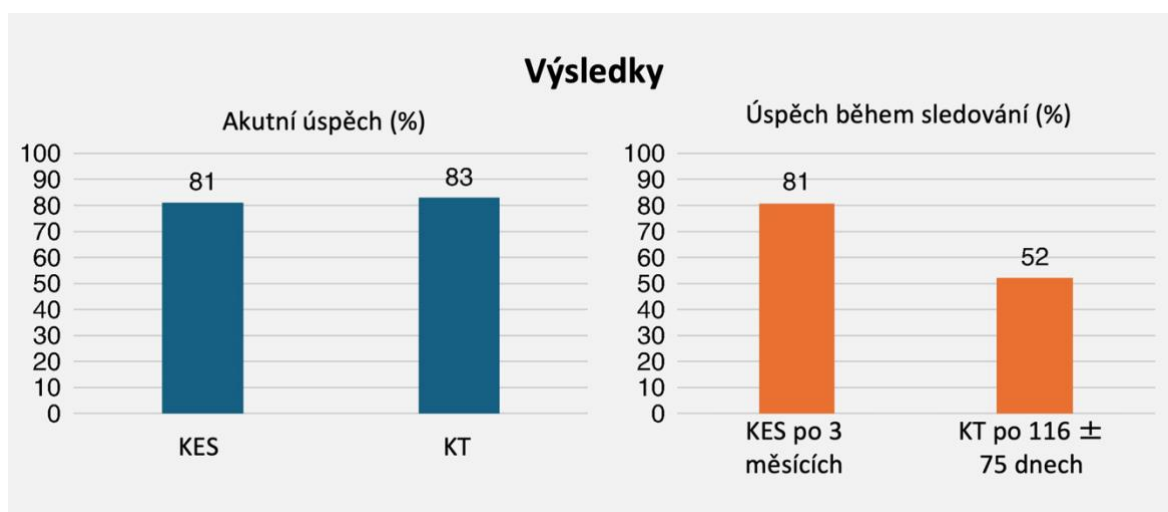
Zkratky: EF LK – ejekční frakce levé komory; RF – radiofrekvenční; KES – komorové extrasystoly; KT – komorové tachykardie.

Tabulka 6. Procedurální charakteristiky

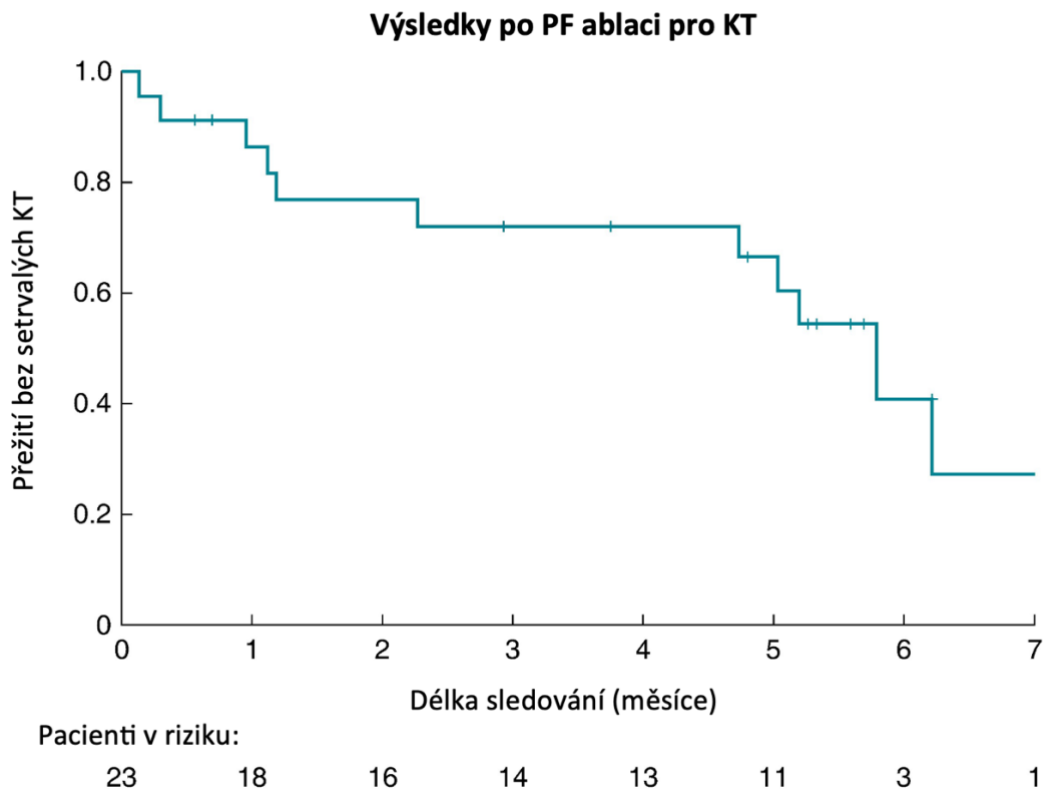
	Všichni pacienti (n=44)	Pacienti s KES (n=21)	Pacienti s KT (n=23)	Hodota P
Délka výkonu (min)	113 ± 46	84 ± 41	139 ± 33	<0.001
Fluoroskopický čas (min)	6.9 ± 4.3	7 ± 4	7 ± 4	0.77
Fluorospokická dávka (mGy/cm ²)	8521 ± 12393	8226 ± 10657	8791 ± 14030	0.88
Počet PF aplikací (n)	16 ± 15	7 ± 4	24 ± 16	<0.001
Akutní úspěch (%)	82	81	83	1.0
Absence arytmií během sledování (%)	66	81	52	0.06

Zkratky: PF – energie pulzního pole; KES – komorové extrasystoly; KT – komorové tachykardie.

Graf č. 4 a 5



Graf č. 6: Kaplan-Meierova křivka přežití bez setrvalých KT po PF ablaci



5.3. Diskuze

Ablace KT pomocí PF energie 4 mm bodovým katetrem je bezpečná a proveditelná s vysokou akutní účinností. Ve srovnání s RF ablací KT nabízí PF energie několik potenciálních výhod. Zaprvé, díky netermálnímu charakteru PF ablace nedochází k výraznému zahřívání tkáně a tím riziku jejího přehřátí (tzv. „popu“). Zadruhé se zdá, že PF může lépe pronikat do jizevnaté tkáně, což je zvláště důležité u pacientů s komorovými tachykardiemi při strukturálním onemocnění srdce (Younis et al., 2023) (Im et al., 2022) (Sandhu et al., 2023). A zatřetí, PF aplikace jsou mnohem kratší ve srovnání s RF, což může být výhodné stran stability katetru (např. na papilárním svalu) (Qiu et al., 2023), a také by to mohlo přispět ke zkrácení procedurálního času.

Ablace komorových arytmií vycházejících ze summitu LK vyžaduje často provedení léze v GCV. Ablace pomocí RF energie je zde omezena vysokou impedancí a vzestupem teploty (Yamada et al., 2016), naopak PF se ukazuje jako bezpečnější varianta. I přes popisované spazmy pravé koronární tepny při PF aplikaci v její blízkosti (Reddy et al., 2022) se v naší kohortě tato komplikace nevyskytla ani u jednoho pacienta. Roli může hrát jak menší velikost ablační elektrody u 4mm katetru (Brešković et al., 2024), tak vzdálenost vůči koronární tepně, nicméně ke komplexnímu posouzení bude potřeba dalších studií.

Neočekávaná blokáda převodního systému byla pozorována během retrogradní ablace v levé komoře z důvodu úniku proudu z proximálních elektrod zobrazujících tělo ablačního katetru v elektroanatomickém mapovacím systému. Tomuto jevu lze předejít zakrytím a izolací těchto elektrod pomocí dlouhého sheathu, popřípadě zvolením transeptálního přístupu.

Fokální PF ablace nebyla na základě vzestupu hsTnT spojena s nadměrným poškozením myokardu, nicméně s ohledem na potenciální rizikovost omráčení (stunningu) myokardiálních buněk v okolí léze u pacientů s dysfunkční LK je potřeba dalších prací k ověření případného hemodynamického dopadu u extenzivnějších PF ablací v levé komoře.

I přes příznivé akutní výsledky PF ablace v obou skupinách pozorujeme v krátkodobém sledování méně uspokojivé výsledky u pacientů s KT. Roli pravděpodobně hraje fokální zdroj automacie u KES, zatímco u strukturálních KT je ablační cíl mnohem rozsáhlejší a potenciálně je uložen hlouběji v myokardu. V takových případech by PF energie nemusela být dostatečně účinná a mohla by vyžadovat více pulzů nebo vyšší dávky energie. Tato studie

však přináší jednu z prvních rozsáhlejších zkušeností s PF ablací komorových arytmií, přičemž hlavním cílem bylo ověření bezpečnosti. Rozdíl v účinnosti PF ablace mezi skupinami může být také důsledkem výběrové odchylky, kdy ve skupině KT bylo více pacientů, kteří v minulosti podstoupili neúspěšnou RF ablací.

Na rozdíl od RF ablace, kdy vymizení lokálních abnormálních elektrogramů bylo považováno za spolehlivý end-point, aplikace PF energie vytváří větší zónu reverzibilního postižení (Nakagawa et al., 2024) a akutní léze může být výrazně větší než konečná, trvalá léze. Akutní neinducibilita tudíž nemusí být optimálním cílem ablace, což ukazuje i vyšší počet recidiv ve skupině pacientů se setrvalými KT.

5.3.1. Limitace

Jednou z limitací této práce je malá velikost kohorty, platnost našich pozorování je zapotřebí ověřit většími studii, na různých populacích pacientů. Pacienti s arytmiemi, které vycházely z okolí převodního systému, byli ze studie vyloučeni, proto se nelze vyjádřit u této skupiny o bezpečnosti či účinnosti PF ablace. A nakonec, pozorování učiněná s používanou kombinací specifického PF generátoru a ablačního katétru nelze extrapolovat na jiné PF technologie.

6. Závěry

Periprocedurální poškození mozku patří mezi nejzávažnější komplikace kardiálních katetrizačních výkonů. Rozvoj ischemické CMP je díky preventivním opatřením v dnešní době sporadický, relativně časté ale zůstávají asymptomatické embolizace.

U pacientů se strukturálním onemocněním srdce podstupujících ablací pro KT v levé komoře srdeční může být ABI detekováno u jedné pětiny z nich. Retrogradní přístup do LK přes aortu je ve srovnání s transseptálním přístupem spojen s dvakrát vyšším rizikem rozvoje poškození mozku.

Asymptomatické léze detekované pomocí MRI jsou dávány do souvislosti s následným rozvojem kognitivních poruch, demence, Parkinsonovy choroby a vyšším rizikem rozvoje ischemické CMP. Kromě MRI lze k detekci asymptomatického poškození mozku použít i biomarker S100B.

Tyto skutečnosti poukazují na potřebu pečlivé selekce pacientů na základě jejich rizikovosti a důkladné periprocedurální monitorace, s cílem minimalizace neurologických komplikací během katetrizačních výkonů, včetně ablace pro KT.

Dosud byla k ablací KT využívána téměř výlučně RF energie, která vytváří termické léze spojené s rizikem tromboembolie. V současné době dochází k rychlému rozvoji nové ablační technologie – energie pulzního pole. Tato energie se ukazuje jako bezpečnější, rychlejší a vykazuje vysokou akutní účinnost. Nicméně dostupná data o ablací KT pomocí PF jsou zatím omezená, před jejím plošným uplatněním v klinické praxi bude nezbytné provést rozsáhlejší studie.

7. Souhrn

Úvod a cíle: Komorové arytmie představují široké spektrum arytmií, od benigní idiopatické komorové ektopie až po maligní komorové tachykardie (KT), které mohou vést k hemodynamické nestabilitě a náhlé srdeční smrti. Zatímco medikamentózní léčba KT má pouze omezenou účinnost, katetrizační ablace umožňuje cíleně modifikovat či zcela eliminovat arytmogenní substrát. Přestože se jedná o vysoce účinnou metodu, její provedení je spojeno s rizikem periprocedurálních komplikací. Mezi nejzávažnější komplikace patří tromboembolická cévní mozková příhoda (CMP). Kromě manifestních mozkových příhod může během katetrizačních výkonů dojít také k subklinickému poškození mozku, ve formě asymptomatických („tichých“) CMP, které mohou vést ke snížení kognitivních funkcí pacienta. Cílem naší práce bylo identifikovat faktory ovlivňující riziko periprocedurálního poškození mozku během ablace KT, zhodnotit míru mozkového postižení pomocí biomarkerů, prozkoumat možnosti prevence periprocedurálních iktů a vyhodnotit energii pulzního pole (PF) jako alternativu k radiofrekvenční (RF) ablaci.

Soubor a metodika: První studie byla randomizovaná, s účastí pacientů se strukturálním onemocněním srdce, indikovaných ke katetrizační ablaci KT. Pacienti byli do studie zařazováni v letech 2013 až 2017 a randomizováni v poměru 1:1 k transseptálnímu nebo retrográdnímu přístupu do levé komory (LK). Sledovali jsme hladiny biomarkeru S100B před a po zákroku, abychom porovnali akutní poškození mozku (ABI) mezi oběma skupinami. Druhá práce byla prospektivní observační, zaměřená na ablaci komorových arytmií pomocí PF energie, a probíhala ve dvou centrech. Pacienti byli zařazováni v období od května 2023 do ledna 2024. V počáteční fázi byli do studie zařazováni pacienti s komorovými extrasystolami (KES), později byla kritéria rozšířena na pacienty s KT, u kterých selhala předchozí RF ablace. Hodnotili jsme proveditelnost, bezpečnost a účinnost této nové technologie u pacientů s komorovými arytmiemi.

Výsledky: Do studie 1 bylo zařazeno 144 pacientů (72 v každé skupině). Obě skupiny byly ve všech základních charakteristikách srovnatelné s výjimkou anamnézy CMP, která byla častější u pacientů s transseptálním přístupem. Signifikantní ABI bylo definováno jako vzestup S100B >30 % po ablaci. ABI bylo detekováno u 19.4 % pacientů, častěji u těch s retrográdním přístupem oproti transseptálnímu: 26.4 % vs. 12.5 % (P = 0,04). Symptomatické CMP nebyly zaznamenány u žádného pacienta. Univariační analýza

prokázala významnou souvislost mezi ABI a retrográdním přístupem, s hraniční asociací pro věk, BMI, ejekční frakci (EF) LK a délku výkonu. V multivariační analýze byly signifikantními faktory ABI retrográdní přístup a věk (každá dekáda zvyšovala riziko ABI o $8\% \pm 4\%$, $P = 0,046$). Akutní účinnost výkonu byla dosažena v 64 % případů, hodnoceno pomocí neinducibility na konci výkonu. Do studie 2 bylo celkem zařazeno 44 pacientů (21 pacientů s KES a 23 pacientů se strukturální KT) ze dvou center. Průměrná doba výkonu byla 113 ± 46 minut, na jednoho pacienta bylo v průměru aplikováno 16 ± 15 PF aplikací (po 25 A). Akutní eliminace KES bylo dosaženo u 17 z 21 pacientů (81%) a stejné procento pacientů bylo zcela bez ektopie i během tříměsíčního sledování. Neindukovatelnost KT byla dosažena u 19 z 23 pacientů (83%), během sledování (průměrně 116 ± 75 dní) zůstalo 12 z 23 (52%) těchto pacientů bez recidiv arytmií. PF aplikace byly dobře tolerovány v analgosedaci, u žádného z pacientů nedošlo k indukci fibrilace komor a nebyly pozorovány spazmy koronárních arterií, a to i přes aplikaci v GCV (v průměrné vzdálenosti 5 ± 2 mm od koronární tepny). U žádného z pacientů nebyl dokumentovaný iktus či TIA a to jak periprocedurálně, tak v dalším sledování. Ve 3 případech (7%) se vyskytla přechodná blokáda převodního systému, spojená s technickým nedostatkem použitého katetru, který ale lze bezpečně odstranit.

Závěr: Periprocedurální poškození mozku je závažnou komplikací katetrizační ablace. Zatímco ischemická CMP je díky preventivním opatřením vzácná, asymptomatické embolizace zůstávají relativně časté a mohou vést ke kognitivním poruchám. Až u 20 % pacientů se strukturálními KT, kteří podstupují ablací v LK může být detekováno ABI. Retrográdní přístup je spojen s dvojnásobným rizikem mozkového poškození oproti přístupu transseptálnímu. K detekci asymptomatického poškození mozku lze kromě magnetické rezonance využít biomarker S100B. Dosud byla pro ablací KT převážně používána RF energie, která je spojena s rizikem embolizací. V současnosti se začíná využívat PF energie, jež se jeví jako bezpečnější a účinnější. Před jejím širším klinickým uplatnění bude potřeba dalších studií.

8. Summary

Introduction and Objectives: Ventricular arrhythmias include a wide spectrum of conditions, from benign idiopathic ventricular ectopy to malignant tachycardias that can lead to hemodynamic instability and an increased risk of sudden cardiac death. Pharmacological treatment of ventricular tachycardia (VT) shows limited efficacy, while catheter ablation allows for modification or complete elimination of the arrhythmogenic substrate. Despite its high efficacy, the procedure carries risks of periprocedural complications, with thromboembolic stroke being one of the most severe. In addition to manifest cerebrovascular events, these procedures may also lead to subclinical brain damage or asymptomatic (“silent”) strokes, which can result in cognitive decline. The aim of our study was to identify factors influencing the risk of periprocedural brain damage during VT ablation, assess brain injury using biomarkers, explore preventive measures for periprocedural strokes, and evaluate pulsed field energy (PF) as an alternative to radiofrequency (RF) ablation.

Materials and Methods: The first study was a randomized trial including patients with structural heart disease undergoing catheter ablation for VT. Patients were enrolled between 2013 and 2017 and randomized 1:1 to either a transseptal or retrograde approach to the left ventricle (LV). We measured S100B biomarker levels before and after the procedure to compare acute brain injury between the two groups. The second study was a prospective observational study conducted in two centers, focused on PF ablation of ventricular arrhythmias. Patients were enrolled from May 2023 to January 2024. Initially, patients with ventricular ectopy (VPC) were included, with later criteria expanded to those with VT who had failed previous RF ablation. We assessed the feasibility, safety, and efficacy of this new technology in patients with VPC and structural VT.

Results: In Study 1, 144 patients were included (72 in each group). The groups were comparable in all baseline characteristics except for a history of stroke, which was more frequent in the transseptal group. Significant acute brain injury (ABI) was defined as an S100B increase >30% post-ablation. ABI was detected in 19.4% of patients, more commonly in those with a retrograde approach compared to transseptal (26.4% vs. 12.5%, $P = 0.04$). No symptomatic strokes occurred in any patients. Univariate analysis showed a significant association between ABI and the retrograde approach, with borderline associations for age, BMI, LV ejection fraction, and procedure duration. In multivariate analysis, retrograde

access and age were significant predictors of ABI (each decade of age increased ABI risk by $8\% \pm 4\%$, $P = 0.046$). Acute procedural success, as measured by non-inducibility, was achieved in 64% of cases. In Study 2, 44 patients (21 with VPC and 23 with structural VT) were enrolled across two centers. The mean procedure time was 113 ± 46 minutes, and an average of 16 ± 15 PF applications (of 25 A each) were delivered per patient. Acute elimination of VPC was achieved in 81% (17/21) of patients, and the same percentage remained free of ectopy at the three-months follow-up. Non-inducibility of VT was achieved in 83% (19/23) of patients, and during a follow-up period of 116 ± 75 days, 52% (12/23) remained free from arrhythmia recurrence. PF applications were well tolerated under conscious sedation, with no ventricular fibrillation induction or coronary artery spasms observed, even with applications near the great cardiac vein (mean distance was 5 ± 2 mm from coronary artery). No strokes or transient ischemic attacks were documented either periprocedurally or during follow-up. Transient conduction system block occurred in 3 cases (7%), related to technical limitations of the catheter, which can be managed safely.

Conclusion: Periprocedural brain injury is a serious complication of catheter ablation of VT. While ischemic stroke is rare due to preventive measures, asymptomatic emboli remain relatively common and may contribute to cognitive decline. Acute brain injury can be detected in up to 20% of patients with structural VT undergoing LV ablation. The retrograde approach is associated with double the risk of brain injury compared to the transseptal approach. In addition to magnetic resonance imaging, the S100B biomarker can be used to detect asymptomatic brain injury. So far, RF energy has predominantly been used for VT ablation, but this technology carries embolic risks. PF energy is emerging as a safer and more effective alternative, but further studies are needed for its broader clinical application.

9. Reference

- Adachi, T., Kobayashi, S., & Yamaguchi, S. (2002). Frequency and Pathogenesis of Silent Subcortical Brain Infarction in Acute First-ever Ischemic Stroke. *Internal Medicine*, *41*(2), 103–108. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.41.103>
- Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, *24*(1), 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
- Ahmad, K., Asirvatham, S., Kamath, S., Peck, S., & Liu, X. (2016). Successful interventional management of catastrophic coronary arterial air embolism during atrial fibrillation ablation. *HeartRhythm Case Reports*, *2*(2), 153–156. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2015.12.003>
- Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., Donnan, G. A., Wolf, M. E., & Hennerici, M. G. (2013). The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovascular Diseases*, *36*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1159/000352050>
- Blazek, S., Lurz, P., Mangner, N., Fuernau, G., Seeburger, J., Luecke, C., Gutberlet, M., Ender, J., Desch, S., Eitel, I., Schuler, G., & Thiele, H. (2015). Incidence, characteristics and functional implications of cerebral embolic lesions after the MitraClip procedure. *EuroIntervention*, *10*(11), 1195–1203. https://doi.org/10.4244/EIJY14M05_10
- Brešković, T., Lisica, L., Jurišić, Z., Petrović, D., Sikirić, I., Metličić, V., & Anić, A. (2024). Ablation of accessory pathways in different anatomic locations using focal pulsed field ablation. *Heart Rhythm*, *21*(8), 1211–1217. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.03.030>
- Briceno, D. F., Villablanca, P. A., Lupercio, F., Kargoli, F., Jagannath, A., Londono, A., Patel, J., Otusanya, O., Brevik, J., Maraboto, C., Berardi, C., Krumerman, A., Palma, E., Kim, S. G., Natale, A., & Di Biase, L. (2016). Clinical Impact of Heparin Kinetics

During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Meta-Analysis and Meta-Regression. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 27(6), 683–693. <https://doi.org/10.1111/jce.12975>

Brott, T., Tomsick, T., Feinberg, W., Johnson, C., Biller, J., Broderick, J., Kelly, M., Frey, J., Schwartz, S., & Blum, C. (1994). Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke*, 25(6), 1122–1129. <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.6.1122>

Büsing, K. A., Schulte-Sasse, C., Flüchter, S., Süselbeck, T., Haase, K. K., Neff, W., Hirsch, J. G., Borggreffe, M., & Düber, C. (2005). Cerebral Infarction: Incidence and Risk Factors after Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization—Prospective Evaluation at Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology*, 235(1), 177–183. <https://doi.org/10.1148/radiol.2351040117>

Camaj, A., Fuster, V., Giustino, G., Bienstock, S. W., Sternheim, D., Mehran, R., Dangas, G. D., Kini, A., Sharma, S. K., Halperin, J., Dweck, M. R., & Goldman, M. E. (2022). Left Ventricular Thrombus Following Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(10), 1010–1022. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.011>

Cho, S.-M., Deshpande, A., Pasupuleti, V., Hernandez, A. V., & Uchino, K. (2017). Radiographic and Clinical Brain Infarcts in Cardiac and Diagnostic Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 48(10), 2753–2759. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017541>

Cronin, E. M., Bogun, F. M., Maury, P., Peichl, P., Chen, M., Namboodiri, N., Aguinaga, L., Leite, L. R., Al-Khatib, S. M., Anter, E., Berruezo, A., Callans, D. J., Chung, M. K., Cuculich, P., d'Avila, A., Deal, B. J., Della Bella, P., Deneke, T., Dickfeld, T.-M., ... Zeppenfeld, K. (2020). 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*, 17(1), e2–e154. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.03.002>

Della Bella, P., Baratto, F., Vergara, P., Bertocchi, P., Santamaria, M., Notarstefano, P., Calò, L., Orsida, D., Tomasi, L., Piacenti, M., Sangiorgio, S., Pentimalli, F., Pruvot, E., De Sousa, J., Sacher, F., Tritto, M., Rebellato, L., Deneke, T., Romano, S. A., ...

- Radinovic, A. (2022). Does Timing of Ventricular Tachycardia Ablation Affect Prognosis in Patients With an Implantable Cardioverter Defibrillator? Results From the Multicenter Randomized PARTITA Trial. *Circulation*, *145*(25), 1829–1838. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059598>
- Deneke, T., Shin, D.-I., Balta, O., Bünz, K., Fassbender, F., Mügge, A., Anders, H., Horlitz, M., Päsler, M., Karthikapallil, S., Arentz, T., Beyer, D., & Bansmann, M. (2011). Postablation asymptomatic cerebral lesions: Long-term follow-up using magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm*, *8*(11), 1705–1711. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.06.030>
- Dodek, A., Boone, J. A., Hooper, R. O., Kavanagh-Gray, D., Macdonald, I. L., & Peretz, D. I. (1983). Complications of coronary arteriography. *Canadian Medical Association Journal*, *128*(8), 934–936.
- Dorbala, S., Cohen, A. J., Hutchinson, L. A., Menchavez-Tan, E., & Steinberg, J. S. (1998). Does radiofrequency ablation induce a prethrombotic state? Analysis of coagulation system activation and comparison to electrophysiologic study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *9*(11), 1152–1160. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1998.tb00086.x>
- Eggebrecht, H., Oldenburg, O., Dirsch, O., Haude, M., Baumgart, D., Welge, D., Herrmann, J., Arnold, G., Werner Schmid, K., & Erbel, R. (2000). Potential embolization by atherosclerotic debris dislodged from aortic wall during cardiac catheterization: Histological and clinical findings in 7,621 patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *49*(4), 389–394. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-726X\(200004\)49:4<389::AID-CCD8>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-726X(200004)49:4<389::AID-CCD8>3.0.CO;2-5)
- Elting, J.-W., De Jager, A. E. J., Teelken, A. W., Schaaf, M. J., Maurits, N. M., Van Der Naalt, J., Sibinga, C. Th. S., Sulter, G. A., & De Keyser, J. (2000). Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *Journal of the Neurological Sciences*, *181*(1–2), 104–110. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00442-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00442-1)
- Falkensammer, J., Oldenburg, W. A., Hendrzak, A. J., Neuhauser, B., Pedraza, O., Ferman, T., Klocker, J., Biebl, M., Hugl, B., Meschia, J. F., Hakaim, A. G., & Brott, T. G.

- (2008). Evaluation of Subclinical Cerebral Injury and Neuropsychologic Function in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Annals of Vascular Surgery*, 22(4), 497–504. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2008.01.013>
- Feigin, V. L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M. S., Beghi, E., Blake, N., Culpepper, W. J., Dorsey, E. R., Elbaz, A., Ellenbogen, R. G., Fisher, J. L., Fitzmaurice, C., Giussani, G., Glennie, L., James, S. L., Johnson, C. O., Kassebaum, N. J., Logroscino, G., Marin, B., ... Vos, T. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- Gaita, F., Corsinovi, L., Anselmino, M., Raimondo, C., Pianelli, M., Toso, E., Bergamasco, L., Boffano, C., Valentini, M. C., Cesarani, F., & Scaglione, M. (2013). Prevalence of Silent Cerebral Ischemia in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation and Correlation With Cognitive Function. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(21), 1990–1997. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.074>
- Gaita, F., Leclercq, J. F., Schumacher, B., Scaglione, M., Toso, E., Halimi, F., Schade, A., Froehner, S., Ziegler, V., Sergi, D., Cesarani, F., & Blandino, A. (2011). Incidence of Silent Cerebral Thromboembolic Lesions After Atrial Fibrillation Ablation May Change According to Technology Used: Comparison of Irrigated Radiofrequency, Multipolar Nonirrigated Catheter and Cryoballoon. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 22(9), 961–968. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02050.x>
- Grau, A. J., Weimar, C., Buggle, F., Heinrich, A., Goertler, M., Neumaier, S., Glahn, J., Brandt, T., Hacke, W., & Diener, H.-C. (2001). Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke*, 32(11), 2559–2566. <https://doi.org/10.1161/hs1101.098524>
- Gupta, A., Giambrone, A. E., Gialdini, G., Finn, C., Delgado, D., Gutierrez, J., Wright, C., Beiser, A. S., Seshadri, S., Pandya, A., & Kamel, H. (2016). Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 47(3), 719–725. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011889>

- Gupta, A., Perera, T., Ganesan, A., Sullivan, T., Lau, D. H., Roberts-Thomson, K. C., Brooks, A. G., & Sanders, P. (2013). Complications of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 6(6), 1082–1088. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000768>
- Hara, M., Ooie, T., Yufu, K., Tsunematsu, Y., Kusakabe, T., Ooga, M., Saikawa, T., & Sakata, T. (1995). Silent cortical strokes associated with atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*, 18(10), 573–574. <https://doi.org/10.1002/clc.4960181008>
- Heeger, C., Metzner, A., Schlüter, M., Rillig, A., Mathew, S., Tilz, R. R., Wohlmuth, P., Romero, M. E., Virmani, R., Fink, T., Reissmann, B., Lemes, C., Maurer, T., Santoro, F., Schmidt, T., Ghanem, A., Frerker, C., Kuck, K., & Ouyang, F. (2018). Cerebral Protection During Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Heart Disease. *Journal of the American Heart Association*, 7(13), e009005. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009005>
- Held, E. P., Luthringer, D. J., & Ehdaie, A. (2021). Anatomy of a steam pop – Acute histopathology in human myocardium after ventricular tachycardia ablation. *HeartRhythm Case Reports*, 7(7), 502–505. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2021.04.013>
- Herm, J., Fiebach, J. B., Koch, L., Kopp, U. A., Kunze, C., Wollboldt, C., Brunecker, P., Schultheiss, H.-P., Schirdewan, A., Endres, M., & Haeusler, K. G. (2013). Neuropsychological Effects of MRI-Detected Brain Lesions After Left Atrial Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Long-Term Results of the MACPAF Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 6(5), 843–850. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000174>
- Herrera Siklódy, C., Deneke, T., Hocini, M., Lehrmann, H., Shin, D.-I., Miyazaki, S., Henschke, S., Fluegel, P., Schiebeling-Römer, J., Bansmann, P. M., Bourdias, T., Dousset, V., Haïssaguerre, M., & Arentz, T. (2011). Incidence of Asymptomatic Intracranial Embolic Events After Pulmonary Vein Isolation. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(7), 681–688. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.010>

- Im, S. I., Higuchi, S., Lee, A., Stillson, C., Buck, E., Morrow, B., Schenider, K., Speltz, M., & Gerstenfeld, E. P. (2022). Pulsed Field Ablation of Left Ventricular Myocardium in a Swine Infarct Model. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *8*(6), 722–731. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.03.007>
- Jimenez Diaz, V. A., Estevez Loureiro, R., Baz Alonso, J. A., Juan Salvadores, P., Bastos Fernandez, G., Caneiro Queija, B., Veiga Garcia, C., & Iñiguez Romo, A. (2022). Stroke prevention during and after transcatheter aortic valve implantation: From cerebral protection devices to antithrombotic management. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *9*, 958732. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.958732>
- Kahlert, P., Al-Rashid, F., Döttger, P., Mori, K., Plicht, B., Wendt, D., Bergmann, L., Kottenberg, E., Schlamann, M., Mummel, P., Holle, D., Thielmann, M., Jakob, H. G., Konorza, T., Heusch, G., Erbel, R., & Eggebrecht, H. (2012). Cerebral Embolization During Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Transcranial Doppler Study. *Circulation*, *126*(10), 1245–1255. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092544>
- Kahlert, P., Knipp, S. C., Schlamann, M., Thielmann, M., Al-Rashid, F., Weber, M., Johansson, U., Wendt, D., Jakob, H. G., Forsting, M., Sack, S., Erbel, R., & Eggebrecht, H. (2010). Silent and Apparent Cerebral Ischemia After Percutaneous Transfemoral Aortic Valve Implantation: A Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation*, *121*(7), 870–878. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.855866>
- Kamel, H., & Healey, J. S. (2017). Cardioembolic Stroke. *Circulation Research*, *120*(3), 514–526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308407>
- Kautzner, J., & Peichl, P. (2007). Intracardiac echocardiography in electrophysiology. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*, *18*(3), 140–146. <https://doi.org/10.1007/s00399-007-0574-9>
- Kilicaslan, F., Verma, A., Saad, E., Rossillo, A., Davis, D. A., Prasad, S. K., Wazni, O., Marrouche, N. F., Raber, L. N., Cummings, J. E., Beheiry, S., Hao, S., Burkhardt, J. D., Saliba, W., Schweikert, R. A., Martin, D. O., & Natale, A. (2006). Transcranial Doppler Detection of Microembolic Signals During Pulmonary Vein Antrum

Isolation: Implications for Titration of Radiofrequency Energy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 17(5), 495–501. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00451.x>

Kleissner, M., Sramko, M., Kohoutek, J., Kautzner, J., & Kettner, J. (2021). Serum S100 Protein Is a Reliable Predictor of Brain Injury After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Cohort Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 624825. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.624825>

Mao, Y., Wang, H., & Huang, P. (2021). Meta-analysis of the safety and efficacy of using minimally interrupted novel oral anticoagulants in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 60(3), 407–417. <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00754-6>

Mathiesen, E. B., Waterloo, K., Joakimsen, O., Bakke, S. J., Jacobsen, E. A., & Bønaa, K. H. (2004). Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology*, 62(5), 695–701. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113759.80877.1F>

Mattusch, C., Diederich, K.-W., Schmidt, A., Scheinert, D., Thiele, H., Schuler, G., & Desch, S. (2011). Effect of Carotid Artery Stenting on the Release of S-100B and Neurone-Specific Enolase. *Angiology*, 62(5), 376–380. <https://doi.org/10.1177/0003319710387920>

Medi, C., Evered, L., Silbert, B., Teh, A., Halloran, K., Morton, J., Kistler, P., & Kalman, J. (2013). Subtle Post-Procedural Cognitive Dysfunction After Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(6), 531–539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.073>

Michetti, F., Clementi, M. E., Di Liddo, R., Valeriani, F., Ria, F., Rende, M., Di Sante, G., & Romano Spica, V. (2023). The S100B Protein: A Multifaceted Pathogenic Factor More Than a Biomarker. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9605. <https://doi.org/10.3390/ijms24119605>

Michetti, F., D'Ambrosi, N., Toesca, A., Puglisi, M. A., Serrano, A., Marchese, E., Corvino, V., & Geloso, M. C. (2019). The S100B story: From biomarker to active factor in

neural injury. *Journal of Neurochemistry*, 148(2), 168–187.
<https://doi.org/10.1111/jnc.14574>

Michetti, F., Di Sante, G., Clementi, M. E., Sampaolese, B., Casalbore, P., Volonté, C., Romano Spica, V., Parnigotto, P. P., Di Liddo, R., Amadio, S., & Ria, F. (2021). Growing role of S100B protein as a putative therapeutic target for neurological- and nonneurological-disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 127, 446–458.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.035>

Nagao, T., Suzuki, H., Matsunaga, S., Nishikawa, Y., Harada, K., Mamiya, K., Shinoda, N., Harada, K., Kato, M., Marui, N., Amano, T., Inden, Y., & Murohara, T. (2019). Impact of periprocedural anticoagulation therapy on the incidence of silent stroke after atrial fibrillation ablation in patients receiving direct oral anticoagulants: Uninterrupted vs. interrupted by one dose strategy. *EP Europace*, 21(4), 590–597.
<https://doi.org/10.1093/europace/euy224>

Nagy-Baló, E., Tint, D., Clemens, M., Beke, I., Kovács, K. R., Csiba, L., Édes, I., & Csanádi, Z. (2013). Transcranial Measurement of Cerebral Microembolic Signals During Pulmonary Vein Isolation: A Comparison of Two Ablation Techniques. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 6(3), 473–480.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.971747>

Nakagawa, H., Castellvi, Q., Neal, R., Girouard, S., Laughner, J., Ikeda, A., Sugawara, M., An, Y., Hussein, A. A., Nakhla, S., Taigen, T., Srounbek, J., Kanj, M., Santangeli, P., Saliba, W. I., Ivorra, A., & Wazni, O. M. (2024). Effects of Contact Force on Lesion Size During Pulsed Field Catheter Ablation: Histochemical Characterization of Ventricular Lesion Boundaries. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 17(1). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.123.012026>

Omran, H., Schmidt, H., Hackenbroch, M., Illien, S., Bernhardt, P., Von Der Recke, G., Fimmers, R., Flacke, S., Layer, G., Pohl, C., Lüderitz, B., Schild, H., & Sommer, T. (2003). Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: A prospective, randomised study. *The Lancet*, 361(9365), 1241–1246. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12978-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12978-9)

- Peichl, P., Wichterle, D., Čihák, R., Aldhoon, B., & Kautzner, J. (2016). Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in the Presence of an Old Endocavitary Thrombus Guided by Intracardiac Echocardiography: ABLATION IN PRESENCE OF THROMBUS. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 39(6), 581–587. <https://doi.org/10.1111/pace.12844>
- Peichl, P., Wichterle, D., Pavlu, L., Cihak, R., Aldhoon, B., & Kautzner, J. (2014). Complications of Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia: A Single-Center Experience. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 7(4), 684–690. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001530>
- Puskas, J. D., Stringer, A., Hwang, S. N., Hatfield, B., Smith, A. S., Kilgo, P. D., & Williams, W. H. (2011). Neurocognitive and neuroanatomic changes after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: Long-term follow-up of a randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 141(5), 1116–1127. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.01.013>
- Qiu, J., Dai, M., Bai, Y., & Chen, G. (2023). Potential Application of Pulsed Field Ablation in Ventricular Arrhythmias. *Medicina*, 59(4), 723. <https://doi.org/10.3390/medicina59040723>
- Raghavan, S., Graff-Radford, J., Scharf, E., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Gregg, B., Schwarz, C. G., Gunter, J. L., Zuk, S. M., Rabinstein, A., Mielke, M. M., Petersen, R. C., Knopman, D. S., Kantarci, K., Jack, C. R., & Vemuri, P. (2021). Study of Symptomatic vs. Silent Brain Infarctions on MRI in Elderly Subjects. *Frontiers in Neurology*, 12, 615024. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.615024>
- Ravi, V., Poudyal, A., Khanal, S., Khalil, C., Vij, A., Sanders, D., Larsen, T., Trohman, R. G., Aksu, T., Tung, R., Santangeli, P., Winterfield, J., Sharma, P. S., & Huang, H. D. (2022). A systematic review and meta-analysis comparing radiofrequency catheter ablation with medical therapy for ventricular tachycardia in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathies. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 66(1), 161–175. <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01287-w>
- Reddy, V. Y., Neuzil, P., Koruth, J. S., Petru, J., Funosako, M., Cochet, H., Sediva, L., Chovanec, M., Dukkipati, S. R., & Jais, P. (2019). Pulsed Field Ablation for

Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(3), 315–326. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.021>

- Reddy, V. Y., Petru, J., Funasako, M., Kopriva, K., Hala, P., Chovanec, M., Janotka, M., Kralovec, S., & Neuzil, P. (2022). Coronary Arterial Spasm During Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation. *Circulation*, 146(24), 1808–1819. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061497>
- Reinsfelt, B., Westerlind, A., Ioanes, D., Zetterberg, H., Fredén-Lindqvist, J., & Ricksten, S. -E. (2012). Transcranial Doppler microembolic signals and serum marker evidence of brain injury during transcatheter aortic valve implantation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 56(2), 240–247. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02563.x>
- Ren, J.-F., & Marchlinski, F. E. (2010). Early Detection of Iatrogenic Pericardial Effusion: Importance of Intracardiac Echocardiography. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 3(1), 127. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.11.004>
- Rodriguez, C. J., Bartz, T. M., Longstreth, W. T., Kizer, J. R., Barasch, E., Lloyd-Jones, D. M., & Gottdiener, J. S. (2011). Association of Annular Calcification and Aortic Valve Sclerosis With Brain Findings on Magnetic Resonance Imaging in Community Dwelling Older Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(21), 2172–2180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.034>
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J. (Buddy), Culebras, A., Elkind, M. S. V., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J.-M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., & Vinters, H. V. (2013). An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(7), 2064–2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Sandhu, U., Alkukhun, L., Kheiri, B., Hodovan, J., Chiang, K., Splanger, T., Castellvi, Q., Zhao, Y., & Nazer, B. (2023). *In vivo* pulsed-field ablation in healthy vs. chronically infarcted ventricular myocardium: Biophysical and histologic characterization. *EP Europace*, 25(4), 1503–1509. <https://doi.org/10.1093/europace/euac252>

- Santoro, A., Romano, A., & Lamberti, F. (2021). Steam pop during cavo-tricuspid isthmus ablation shown by intracardiac echocardiography. *Journal of Cardiology Cases*, 23(1), 13–15. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2020.08.002>
- Scherschel, K., Hedenus, K., Jungen, C., Lemoine, M. D., RübSamen, N., Veldkamp, M. W., Klatt, N., Lindner, D., Westermann, D., Casini, S., Kuklik, P., Eickholt, C., Klöcker, N., Shivkumar, K., Christ, T., Zeller, T., Willems, S., & Meyer, C. (2019). Cardiac glial cells release neurotrophic S100B upon catheter-based treatment of atrial fibrillation. *Science Translational Medicine*, 11(493), eaav7770. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav7770>
- Shinkawa, A., Ueda, K., Kiyohara, Y., Kato, I., Sueishi, K., Tsuneyoshi, M., & Fujishima, M. (1995). Silent Cerebral Infarction in a Community-Based Autopsy Series in Japan: The Hisayama Study. *Stroke*, 26(3), 380–385. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.3.380>
- Shiomi, S., Tokuda, M., Yamashita, S., Ogawa, T., Yamane, T., & Yoshimura, M. (2023). Successful bail-out of a massive air embolism during catheter ablation for atrial fibrillation. *HeartRhythm Case Reports*, 9(3), 148–151. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2022.12.006>
- Sramko, M., Peichl, P., Wichterle, D., Tintera, J., Maxian, R., Weichet, J., Knesplová, L., Franeková, J., Pásnisínová, S., & Kautzner, J. (2014). A Novel Biomarker-Based Approach for the Detection of Asymptomatic Brain Injury During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 25(4), 349–354. <https://doi.org/10.1111/jce.12325>
- Tanaka, H., Sueyoshi, K., Nishino, M., Ishida, M., Fukunaga, R., & Abe, H. (1993). Silent Brain Infarction and Coronary Artery Disease in Japanese Patients. *Archives of Neurology*, 50(7), 706–709. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540070026009>
- The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. (2018). Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *New England Journal of Medicine*, 379(25), 2429–2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804492>

- the Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC), Undén, J., Ingebrigtsen, T., & Romner, B. (2013). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: An evidence and consensus-based update. *BMC Medicine*, *11*(1), 50. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-50>
- Thyregod, H. G. H., Jørgensen, T. H., Ihlemann, N., Steinbrüchel, D. A., Nissen, H., Kjeldsen, B. J., Petursson, P., De Backer, O., Olsen, P. S., & Søndergaard, L. (2024). Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial. *European Heart Journal*, *45*(13), 1116–1124. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae043>
- Uyanik, M., Yildirim, U., Avci, B., & Soyly, K. (2023). Assessment of silent brain injury in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention due to chronic total occlusion. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, *57*(1), 25–30. <https://doi.org/10.1080/14017431.2022.2150786>
- Van Gelder, I. C., Rienstra, M., Bunting, K. V., Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H. J. G. M., De Potter, T. J. R., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M.-L., Lumbers, R. T., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G. M. C., Sanders, P., Schnabel, R. B., ... Sarkozy, A. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, ehae176. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
- Verma, A., Asivatham, S. J., Deneke, T., Castellvi, Q., & Neal, R. E. (2021). Primer on Pulsed Electrical Field Ablation: Understanding the Benefits and Limitations. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *14*(9). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010086>
- Vermeer, S. E., Longstreth, W. T., & Koudstaal, P. J. (2007). Silent brain infarcts: A systematic review. *The Lancet Neurology*, *6*(7), 611–619. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9)
- Vrselja, Z., Brkic, H., Mrdenovic, S., Radic, R., & Curic, G. (2014). Function of Circle of Willis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *34*(4), 578–584. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.7>

- Wazni, O. M., Rossillo, A., Marrouche, N. F., Saad, E. B., Martin, D. O., Bhargava, M., Bash, D., Beheiry, S., Wexman, M., Potenza, D., Pisano, E., Fanelli, R., Bonso, A., Themistoclakis, S., Erciyas, D., Saliba, W. I., Schweikert, R. A., Brachmann, J., Raviele, A., & Natale, A. (2005). Embolic Events and Char Formation During Pulmonary Vein Isolation in Patients with Atrial Fibrillation: Impact of Different Anticoagulation Regimens and Importance of Intracardiac Echo Imaging. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *16*(6), 576–581. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.40480.x>
- Werner, N., Bauer, T., Hochadel, M., Zahn, R., Weidinger, F., Marco, J., Hamm, C., Gitt, A. K., & Zeymer, U. (2013). Incidence and Clinical Impact of Stroke Complicating Percutaneous Coronary Intervention: Results of the Euro Heart Survey Percutaneous Coronary Interventions Registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, *6*(4), 362–369. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000170>
- White, H., Boden-Albala, B., Wang, C., Elkind, M. S. V., Rundek, T., Wright, C. B., & Sacco, R. L. (2005). Ischemic Stroke Subtype Incidence Among Whites, Blacks, and Hispanics: The Northern Manhattan Study. *Circulation*, *111*(10), 1327–1331. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000157736.19739.D0>
- Whitman, I. R., Gladstone, R. A., Badhwar, N., Hsia, H. H., Lee, B. K., Josephson, S. A., Meisel, K. M., Dillon, W. P., Hess, C. P., Gerstenfeld, E. P., & Marcus, G. M. (2017). Brain Emboli After Left Ventricular Endocardial Ablation. *Circulation*, *135*(9), 867–877. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025546>
- Winter, M.-P., Bartko, P., Hofer, F., Zbiral, M., Burger, A., Ghanim, B., Kastner, J., Lang, I. M., Mascherbauer, J., Hengstenberg, C., & Goliash, G. (2020). Evolution of outcome and complications in TAVR: A meta-analysis of observational and randomized studies. *Scientific Reports*, *10*(1), 15568. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72453-1>
- Woodruff, T. M., Thundyil, J., Tang, S.-C., Sobey, C. G., Taylor, S. M., & Arumugam, T. V. (2011). Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Molecular Neurodegeneration*, *6*(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-11>

- Yaghi, S., Bernstein, R. A., Passman, R., Okin, P. M., & Furie, K. L. (2017). Cryptogenic Stroke: Research and Practice. *Circulation Research*, *120*(3), 527–540. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308447>
- Yamada, T., Doppalapudi, H., Litovsky, S. H., McElderry, H. T., & Kay, G. N. (2016). Challenging Radiofrequency Catheter Ablation of Idiopathic Ventricular Arrhythmias Originating From the Left Ventricular Summit Near the Left Main Coronary Artery. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *9*(10), e004202. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004202>
- Yatsu, F. M., & Shaltoni, H. M. (2004). Implications of silent strokes. *Current Atherosclerosis Reports*, *6*(4), 307–313. <https://doi.org/10.1007/s11883-004-0063-0>
- Younis, A., Buck, E., Santangeli, P., Tabaja, C., Garrott, K., Lehn, L., Hussein, A. A., Nakhla, S., Nakagawa, H., Yavin, H. D., Kanj, M., Sroubek, J., Saliba, W. I., & Wazni, O. M. (2023). Efficacy of Pulsed Field vs Radiofrequency for the Reablation of Chronic Radiofrequency Ablation Substrate. *JACC: Clinical Electrophysiology*, S2405500X23007363. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.09.015>
- Yu, Y., Wang, X., Li, X., Zhou, X., Liao, S., Yang, W., Yu, J., Zhang, F., Ju, W., Chen, H., Yang, G., Li, M., Gu, K., Tang, L., Xu, Y., Chan, J. Y.-S., Kojodjojo, P., Cao, K., Fan, J., ... Chen, M. (2020). Higher Incidence of Asymptomatic Cerebral Emboli After Atrial Fibrillation Ablation Found With High-Resolution Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *13*(1), e007548. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007548>
- Zeppenfeld, K., Tfelt-Hansen, J., De Riva, M., Winkel, B. G., Behr, E. R., Blom, N. A., Charron, P., Corrado, D., Dagres, N., De Chillou, C., Eckardt, L., Friede, T., Haugaa, K. H., Hocini, M., Lambiase, P. D., Marijon, E., Merino, J. L., Peichl, P., Priori, S. G., ... Slade, A. (2022). 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*, *43*(40), 3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
- Zhou, L., Keane, D., Reed, G., & Ruskin, J. (1999). Thromboembolic Complications of Cardiac Radiofrequency Catheter Ablation: A Review of the Reported Incidence, Pathogenesis and Current Research Directions. *Journal of Cardiovascular*

Electrophysiology, 10(4), 611–620. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1999.tb00719.x>

Zhu, Y.-C., Dufouil, C., Tzourio, C., & Chabriat, H. (2011). Silent Brain Infarcts: A Review of MRI Diagnostic Criteria. *Stroke*, 42(4), 1140–1145. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.600114>

10. Publikační činnost

10.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertační práce:

E. Borišincová et al., ‘Impact of access route to the left ventricle on asymptomatic periprocedural brain injury: the results of a randomized trial in patients undergoing catheter ablation of ventricular tachycardia’, EP Europace, vol. 23, no. 4, pp. 610–615, Apr. 2021, doi: 10.1093/europace/euaa320. (IF 5.48)

P. Peichl et al., ‘Efficacy and safety of focal pulsed-field ablation for ventricular arrhythmias: two-centre experience’, Europace, vol. 26, no. 7, p. euae192, Jul. 2024, doi: 10.1093/europace/euae192. (IF 7.9)

10.2. Publikace bez vztahu k tématu disertační práce:

P. Stojadinović et al., ‘Periprocedural acute haemodynamic decompensation during substrate-based ablation of scar-related ventricular tachycardia: a rare and unpredictable event’, Europace, vol. 26, no. 6, p. euae145, Jun. 2024, doi: 10.1093/europace/euae145. (IF 7.9)

J. Hašková et al., ‘Ultrasound-guided femoral venipuncture for catheter ablation of atrial fibrillation’, J Interv Card Electrophysiol, Sep. 2024, doi: 10.1007/s10840-024-01918-4. (IF 2.1)

J. Haskova, P. Peichl, E. Borisincova, and J. Kautzner, ‘Case Report: Pulsed field ablation for epicardial right-sided accessory pathway’, Front. Cardiovasc. Med., vol. 11, p. 1392264, Apr. 2024, doi: 10.3389/fcvm.2024.1392264. (Case report, IF 2.8)

E. Borisincova et al., ‘Pulsed electric field ablation for perimitral flutter - retrospective comparison of anterior vs lateral mitral block strategy’, Europace, vol. 26, no. Supplement_1, p. euae102.793, May 2024, doi: 10.1093/europace/euae102.793. (abstrakt)

E. Borisincova et al., 'Comparison of variant detection rate in genes between two cohorts of Czech living patients versus victims of sudden cardiac death with clinical / post mortem diagnosis of non-ischemic cardiomyopathy', *European Heart Journal*, vol. 41, no. Supplement_2, p. ehaa946.0338, Nov. 2020, doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.0338. (*abstrakt*)

11. Přílohy

Příloha 1.

Identifikační záznam:

BORIŠINCOVÁ, Eva, Studium patofyziologie a faktorů ovlivňujících poškození mozku a rizika vzniku cévní mozkové příhody během katetrizační ablace komorových tachykardií. [Pathophysiology and determinants of acute brain injury and the risk factors of stroke during catheter ablation of ventricular tachycardias]. Praha, 2024. 72 s., 3 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika kardiologie, IKEM. Vedoucí práce Doc. MUDr. Petr Peichl, Ph.D.

Klíčová slova:

Patofyziologie cévní mozkové příhody, Asymptomatické mozkové embolizace, Biomarker S100B, Katetrizační ablace, Komorové tachykardie, Retrográdní přístup, Transseptální přístup, Energie pulzního pole.

Key words:

Pathophysiology of stroke, Asymptomatic brain emboli, Biomarker S100B, Catheter ablation, Ventricular tachycardias, Retrograde approach, Transseptal approach, Pulse field energy.



Impact of access route to the left ventricle on asymptomatic periprocedural brain injury: the results of a randomized trial in patients undergoing catheter ablation of ventricular tachycardia

Eva Borišincová *, Petr Peichl, Dan Wichterle, Marek Šramko, Bashar Aldhoon, Janka Franeková, Robert Cihák, and Josef Kautzner

Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Videňská 1958/9, 140 21 Prague, Czech Republic

Received 10 May 2020; editorial decision 20 September 2020; accepted after revision 24 September 2020; online publish-ahead-of-print 13 November 2020

Aims

Catheter ablation of ventricular tachycardia (VT) is an effective treatment in patients with structural heart disease (SHD) and recurrent arrhythmias. However, the procedure is associated with the risk of complications, including both manifest and asymptomatic cerebral thromboembolic events. We hypothesized that periprocedural asymptomatic brain injury (ABI) can be reduced by using transseptal instead of the retrograde access route to the left ventricle (LV).

Methods and results

Consecutive patients undergoing VT ablation for SHD were randomized 1:1 to either retrograde or transseptal LV access. All patients underwent radiofrequency ablation in conscious sedation with the use of an irrigated tip catheter. The degree of brain damage was evaluated by serum level of biomarker S100B. Significant ABI was defined as a post-ablation relative increase of S100B level >30%. A total of 144 patients (66 ± 9 years; 14 females; 90% coronary artery disease; LV ejection fraction: 30 ± 8%) were enrolled and 72 were allocated to each study groups. Symptomatic neurological complication of the procedure was not observed in any subject. A significant ABI was detected in 19.4% of patients. It was more commonly observed in subjects randomized to retrograde vs. transseptal LV access (26.4% vs. 12.5%, $P = 0.04$). In a multivariate analysis, only retrograde LV access and advanced age were independent determinants of significant ABI.

Conclusion

Significant ABI after ablation of VT in patients with SHD can be detected in one-fifth of subjects. Retrograde access to LV is associated with a two-fold higher probability of significant ABI.

Keywords

Ventricular tachycardia • Catheter ablation • Complications

Introduction

Catheter ablation is an effective treatment option for recurrent ventricular tachycardia (VT) in patients with structural heart disease (SHD). One of the most devastating complications of this procedure is cerebral thromboembolism. Although the incidence of periprocedural stroke associated with VT ablation is low,^{1,2} a certain

proportion of events may be silent. Previous studies have evaluated the occurrence of asymptomatic brain injury (ABI) after catheter ablation of atrial fibrillation^{3,4} using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and/or transcranial measurement of cerebral microembolic signals.⁵ We have previously shown that assessment of biomarker S100B may be used as an alternative diagnostic method for the detection of periprocedural cerebral injury.⁶ In a recent study

* Corresponding author. Fax: +420 261 362 982. E-mail address: bore@ikem.cz
Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2020. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

What's new?

- Periprocedural brain injury can be detected in one-fifth of patients with structural heart disease undergoing ventricular tachycardia ablation at left ventricular endocardium under conscious sedation.
- Retrograde compared with transseptal left ventricular access showed a two-fold higher probability of significant brain damage.

by Whitman *et al.*,⁷ catheter ablation of VT was associated with detectable ABI in 58% of patients. The risk factors responsible for these events are speculative.

In the current study, we investigated whether the degree of periprocedural brain injury in patients with SHD undergoing catheter ablation of VT will differ with respect to the access route to the left ventricle (LV). Specifically, we hypothesized that ABI can be reduced using transseptal instead of retrograde LV access.

Methods**Study protocol**

Patients referred for radiofrequency (RF) catheter ablation of VT were recruited in the period between September 2013 and March 2017. The presence of SHD with presumable LV endocardial arrhythmogenic substrate was the main inclusion criterion. Patients were excluded in case of a mechanical valve in either a mitral or aortic position that would preclude random assignment of LV access route. We did not enrol patients scheduled for pericardial access as well as those with suggestive LV outflow tract substrate, which would likely require a retrograde access. Patients with other (non-procedural) conditions that may result in the cerebral lesion (e.g. after cardiopulmonary resuscitation or recent ablation) or interfere with laboratory diagnostics (significant renal disease) were also excluded. Eligible patients were assigned to two treatment groups (retrograde or transseptal LV access) in 1:1 fashion by covariate-adaptive randomization algorithm considering age, gender, LV ejection fraction, and serum creatinine level.

Evaluation of brain injury

Peripheral venous blood sampling for assessment of protein S100B was performed immediately before the ablation procedure and in the morning on the next day. Serum samples were stored at -70°C for batch analysis by a commercially available electrochemiluminescence immunoassay (Elecys S100 R, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The test can detect protein S100B concentrations ranging from 5 to 39,000 ng/L with inter- and intra-assay coefficient of variation of 5.6% and 2.3%. Significant ABI was defined as a post-ablation relative increase of S100B level $>30\%$.

Periprocedural anticoagulation management

In all patients with long-term anticoagulation therapy, the procedure was performed after temporary interruption of warfarin therapy, which was bridged by low-molecular-weight heparin. Direct oral anticoagulants were used only in a minority of patients in the study and if so, the treatment was interrupted 24–48 h prior to the procedure according to the renal function. In patients on antiplatelet therapy, no changes were made.

After achieving the vascular access, loading dose of unfractionated heparin (10,000 IU) was given (in case of transseptal LV access, 5000 IU prior and 5000 IU immediately after the puncture). Then, heparin was administered by intermittent boluses to maintain the activated clotting time (ACT) in the range of 300–350 s. The ACT was checked by Hemochron ACT+ (Accriva Diagnostics, San Diego, CA, USA) at 15-min intervals until therapeutic anticoagulation was achieved, and then every 15–30 min for the duration of the procedure. For purpose of the study, the mean and minimum ACT during the procedure was calculated. The mean time-weighted ACT (i.e. more representative index reflecting variable intervals between ACT sampling) was also computed.

After the ablation procedure and removal of sheaths, all patients received an infusion of unfractionated heparin with a target activated partial thromboplastin time ratio of 1.5–2.5. The next day after venous blood sampling for the assessment of S100B patients received either antiplatelet therapy for a minimum of 6 weeks or anticoagulation therapy for 3 months in case of an extensive ablation in the LV.

Catheter ablation procedure

The procedure was performed in conscious sedation using midazolam and alfentanil. Vascular access was achieved without ultrasound guidance. Mapping and ablation strategy was described elsewhere.² Briefly, if the VT did not occur spontaneously, the programmed stimulation protocol from the two right ventricular sites and up to three extrastimuli was applied to induce clinical VT. The mapping was performed under fluoroscopy guidance and with a three-dimensional electroanatomical mapping system (CARTO, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). The use of intracardiac echocardiography (ICE) was at the discretion of the operator. For ablation, a 3.5 mm, saline-irrigated tip ablation catheter (Navistar Thermocool, Biosense Webster) was used.

Left ventricle access (retrograde vs. transseptal) was obtained based on the randomization. Intracardiac echocardiography was used for the guidance of transseptal puncture in all cases. Substrate mapping was used in the majority of cases and was performed during the spontaneous rhythm and/or during right ventricular pacing. It predominantly consisted of sequential point-by-point bipolar voltage mapping with ablation catheter, tagging of late potentials or local abnormal ventricular activity regions, and pacing from different sites with a minimum output to assess slow ventricular conduction and morphology of the resulting QRS complex. No multipolar mapping catheter was used in the study. In patients with haemodynamically tolerated or incessant VT, three-dimensional activation mapping was initiated during tachycardia and entrainment manoeuvres were utilized. Subsequently, substrate mapping/ablation was finalized after abolition of clinical VT.

Ablation was performed in power control mode with an irrigation flow of 30 mL/min. Power was set up to 20–45 W, depending on location and catheter contact, and was down-regulated in case of catheter tip temperature rise above 43°C or rapid drop of impedance ($>10\text{--}15\ \Omega$) during ablation. Whenever ICE was used during the procedure, it was used to monitor RF delivery and prevent tissue overheating and steam pop. Radiofrequency current was applied in the majority of cases for a maximum of 60 s per target site. Pacing at 10 mA was used after RF delivery to verify non-capture at a given site. Catheter ablation was performed to abolish all inducible monomorphic VTs.

Study follow-up

The dedicated institutional tracking system was used to identify all complications during the procedure and within the minimum 3-month follow-up.

Table 1 The baseline and procedural characteristics

	Retrograde access	Transseptal access	P-value
Male (%)	88.9	91.7	0.57
Age (years)	65.9 ± 7.5	66.9 ± 9.7	0.52
BMI (kg/m ²)	29.7 ± 4.6	29.6 ± 5.5	0.96
Hypertension (%)	86.1	75.0	0.14
Diabetes (%)	37.5	38.9	1.00
Previous stroke/TIA (%)	4.2	18.1	0.02
Coronary artery disease (%)	87.5	91.7	0.59
LVEF (%)	30.4 ± 9.3	29.8 ± 7.4	0.67
CHA ₂ DS ₂ -VASC score	4.0 ± 1.2	4.3 ± 1.5	0.24
ICD (%)	86.1	94.4	0.16
Atrial fibrillation (%)	33.3	44.4	0.23
Warfarin (%)	37.5	50.0	0.18
NOAC (%)	8.3	4.2	0.49
Antiplatelet therapy (%)	55.6	52.8	0.87
Serum creatinine (μmol/L)	112.7 ± 31.7	112.0 ± 30.9	0.89
Radiofrequency time (min)	31.8 ± 15.7	30.1 ± 13.3	0.49
Procedure time (min)	187 ± 44	182 ± 48	0.47
Procedural DC shocks (n)	0.5 ± 0.8	0.5 ± 0.9	0.84
Activation mapping of VT (%)	25.0	20.8	0.55
Mean power (W)	28.8 ± 3.5	29.9 ± 2.4	0.06
Pre-procedural INR	1.22 ± 0.26	1.48 ± 0.57	0.12
Heparin dose (1000IU)	23.0 ± 6.8	19.9 ± 6.3	0.006
Mean ACT (s)	308 ± 33	320 ± 25	0.05
Minimum ACT (s)	239 ± 49	255 ± 45	0.04
Mean time-weighted ACT (s)	314 ± 32	326 ± 23	0.05

ACT, activated clotting time; BMI, body mass index; DC, direct current; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; INR, international normalized ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; NOAC, new oral anticoagulant; TIA, transient ischaemic attack; VT, ventricular tachycardia.

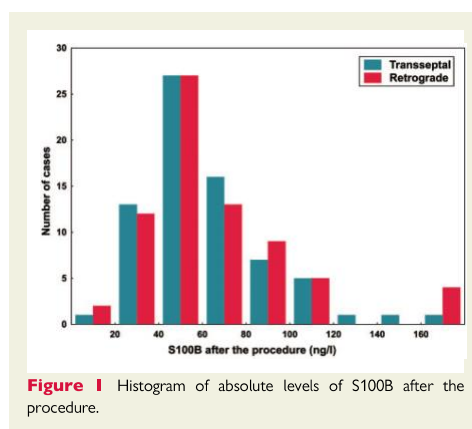


Figure 1 Histogram of absolute levels of S100B after the procedure.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means with standard deviations and compared with t-test for independent samples or Mann-Whitney U

test or Wilcoxon paired test, as appropriate. Categorical variables were expressed as percentages and compared with χ^2 test or Fisher's exact test. Factors associated with outcome measure ($P < 0.20$) were entered into a multivariate linear regression model and investigated by a stepwise forward method. A P -value < 0.05 was considered significant. All analyses were performed using the STATISTICA version 10 software (Statsoft, Inc., Tulsa, USA).

Results

Altogether 144 patients were enrolled and randomly allocated into two study groups (72 in each group). Baseline characteristics and procedural data are shown in Table 1. Both groups were comparable in baseline characteristics except for the history of a previous cerebral ischaemic event that was more common in transseptal LV access group. In addition, patients in the retrograde LV access group required more intravenous heparin to achieve target ACT levels.

Level of S100B biomarker at baseline was comparable (67 ± 39 vs. 73 ± 50 ng/L, $P = 0.40$) in retrograde vs. transseptal LV access group. It non-significantly increased in patients with retrograde LV access (from 67 ± 39 to 75 ± 77 ng/L, $P = 0.20$) and decreased in patients with transseptal LV access (from 73 ± 50 to 63 ± 29 ng/L, $P = 0.16$). Post-procedure level of S100B for both study groups are displayed in

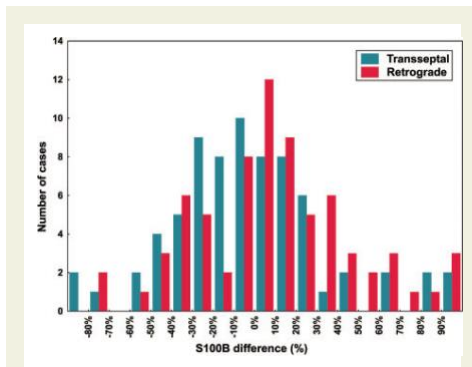


Figure 2 Histogram of relative change of S100B after the procedure.

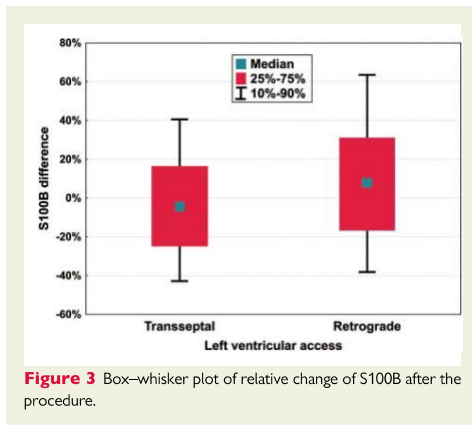


Figure 3 Box-whisker plot of relative change of S100B after the procedure.

Figure 1. Between-group differences in procedure-related change of S100B level were borderline non-significant: 8 ± 67 vs. -10 ± 48 ng/L ($P = 0.053$) in absolute units and $16 \pm 73\%$ vs. $0 \pm 44\%$ ($P = 0.052$) relatively for retrograde vs. transseptal LV access, respectively (Figures 2 and 3). The significant ABI defined as a post-ablation relative increase of S100B level $>30\%$ was found in 19.4% of patients. This was observed more often in patients from retrograde vs. transseptal LV access group: 19/72 (26.4%) vs. 9/72 (12.5%), $P = 0.04$. No symptomatic neurological events were noted during and after the procedure in any subject.

The results of linear regression analysis are shown in Table 2. Univariately, only retrograde LV access was associated with significant ABI. The association was borderline ($P < 0.20$) for four other factors: age, body mass index, LV ejection fraction, and procedure time. In multivariate analysis, only two factors were independently

Table 2 Predictors of significant ABI by linear regression analysis

	Univariate			Multivariate		
	Coeff	SE	P-Value	Coeff	SE	P-value
Age (years)	0.71	0.38	0.06	0.75	0.38	0.046
BMI (kg/m^2)	-1.2	0.7	0.08			
LVEF (%)	0.57	0.39	0.15			
Retrograde LV access (1/0)	13.9	6.5	0.04	14.6	6.5	0.03
Procedure time (min)	0.103	0.072	0.16			

Table shows only factors that were univariately associated ($P < 0.20$) with significant ABI. ABI, asymptomatic brain injury; BMI, body mass index; Coeff = slope of regression line between individual factor (unit specified) and the rate of significant ABI (in percentages); LVEF, left ventricular ejection fraction; LV, left ventricle; SE, standard error of coefficient.

associated with significant ABI. Patients with retrograde LV access had the rate of significant ABI higher by absolute $15 \pm 6\%$ ($P = 0.03$) compared with patients with transseptal LV access. Each decade of age increased the rate of significant ABI by absolute $8 \pm 4\%$ ($P = 0.046$).

Acute efficacy of the procedure

In 24/144 (17%) procedures (12 in each study group), the final programmed ventricular stimulation was not performed due to initial VT non-inducibility. Programmed ventricular stimulation was applicable in 120 of the procedures, of which non-inducibility of any VT was achieved in 77 procedures (64%); 40/60 (67%) and 37/60 (62%) in the retrograde and transseptal group, respectively ($P = 0.57$). The acute outcome was not related to S100B change.

Periprocedural complications

The overall rate of complications was 6.3% without the difference between the retrograde vs. transseptal LV access (6.9% vs. 5.5%). One patient in each group presented with cardiac tamponade. One patient in the transseptal LV access group had acute haemodynamic decompensation with the need for inotropic support. There were two pseudoaneurysms in the retrograde group and none in the transseptal group. There were three local haematomas with a drop of haemoglobin >20 g/L; two in transseptal and one in retrograde LV access group.

Discussion

This randomized clinical trial compared two access routes with the LV during endocardial VT ablation in patients with SHD. Subclinical periprocedural brain damage as assessed by the S100B biomarker was the outcome measure. The main findings can be summarized as follows: (i) significant ABI after LV endocardial ablation can be detected in one-fifth of patients and (ii) retrograde access to LV is associated with a two-fold higher probability of significant ABI.

Because of the study design and the main objective, only a subset of VT patients was investigated excluding those with VT targeted in right ventricle only and those with restricted route to LV substrate either because of mechanical valves or preferential access like in case of LV outflow tract tachycardias. Patients scheduled for pericardial access were also excluded because: (i) epicardial ablation alone has low embolic potential but may be associated with local neural lesions resulting in S100B elevation⁸; (ii) concomitant endocardial ablation, if necessary, is usually performed in a retrograde fashion; and (iii) general anaesthesia is used for all patients with planned epicardial ablation unlike all other patients in our cohort. None of enrolled patients was converted to epicardial ablation during the study procedure.

Brain injury biomarker

The protein S100B is a relatively small protein that belongs to the family of calcium-binding proteins. It is found predominantly found in mature astrocytes, but it may be present in other nervous cells. Its escalated blood levels suggest a neurological dysfunction and cell death. It is released within 24 h after brain injury and its levels correlate with magnitude of neurological deficit and brain injury in stroke.⁹ Serial S100B testing has been used for monitoring during various cardiovascular interventions such as carotid endarterectomy,¹⁰ carotid stenting¹¹ or TAVI.¹² In our previous study, we evaluated correlation between serum S100B levels and cerebral lesions by MRI.⁶

Risk of periprocedural brain injury

Subclinical cerebral microembolism is reported frequently after cardiac interventional procedures. Coronary angiography has shown the incidence of 10–15% ischaemic events after procedure,¹³ and in diagnostic aortic valve procedures¹⁴ the number raised to 22%. Transcatheter aortic valve replacement could be associated with up to 84% occurrence of new brain embolic lesions.¹⁵

In patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation, the reported rate of ABI ranges between 1.7% and 67%, depending on diagnostic criteria, ablation strategy and diagnostic modality.^{3,5,16,17} Despite relatively high incidence of ABI, most of the lesions resolve.⁴ There is no evidence that neurological deficit could evolve during 6–12 months of follow up.¹⁸ On the other hand, some studies have demonstrated that even asymptomatic lesions may have adverse neurocognitive effects.^{19,20}

The rate of ABI and corresponding risk factors in a patient undergoing VT ablation has been much less studied. In a study by Whitman et al.,⁷ catheter ablation of VT (left-sided procedure) was associated with detectable ABI by MRI in 7/12 (58%) patients. This is substantially higher rate than that in our study (overall 19.4%) and the difference is more striking as our patients had mostly advanced heart disease with low LV ejection fraction and more ablation lesions were delivered. Obviously, methods for ABI detection in both studies are clearly not comparable. The major procedural differences between both studies were retrograde LV access in 92% of patients in a study by Whitman et al., longer procedure time (351 ± 58 vs. 185 ± 46 min) and usage of general anaesthesia. Whether these additional factors could impact the ABI should be investigated in future studies.

The same applies to selecting the optimum ACT level. Anticoagulation was slightly more intensive in transseptal access group, but we did not observe a significant association between both mean and minimum ACT during the procedure and the rate of ABI.

However, ACT range as per protocol was rather narrow (300–350 s) which decreased the power to detect any relationship.

Procedural DC shocks may trigger thromboembolic events and contribute to the development of ABI. Direct current shock count did not differ between study groups and was not related to S100B rise. The mean number of shocks was relatively low as most of the induced VTs were terminated by overdrive pacing. In addition, no sustained VT was inducible in substantial proportion of patients (17%) at the beginning of the procedure.

Transseptal vs. retrograde left ventricle access

Multiple mechanisms might be responsible for documented higher rate of ABI associated with retrograde LV access. The cerebral lesions might be attributed to the disruption of either aortic atheroma or debris from the degenerative aortic valves due to multiple attempts to cross the valve. This is relevant to patients with SHD undergoing VT ablation, in whom vascular/valvular disease is common. Irrespective of study findings, preferential use of transseptal LV access facilitates the implementation of the strategy of uninterrupted anticoagulation, which has further potential to reduce the ABI even lower than that demonstrated in this study that enrolled earlier cohorts of patients who all discontinued their oral anticoagulation therapy.

Although retrograde LV access with arterial cannulation may be associated with a higher risk of vascular complications at the puncture site, no significant difference was observed in our study because the overall incidence of vascular complications was very low.

Limitations

The study has several limitations. First, it is a single-centre study that limits the transfer of results into clinical practice. Secondly, detailed neurological evaluation prior/after the ablation procedure was not a part of the study design and we did not verify the raise of S100B by MRI which is considered the gold standard for neural lesion detection. However, no patient showed neurological deficit after the procedure and the majority of patients had ICD, which constitutes relative contraindication to this imaging modality. Thirdly, rate of 'significant' S100B elevation was much lower than expected based on our previous study in population of patients after ablation for atrial fibrillation so that arbitrary cut-off value of >30% was selected for post hoc analysis. Fourthly, post-ablation sample of S100B was taken in the morning on the next day so that the latency was <24 h in small proportion of afternoon procedures. Finally, direct oral anticoagulants were used only sparsely during the study period. Whether their more frequent use would change the outcome of current study is unclear.

Conclusions

Periprocedural brain injury can be detected in one-fifth of patients with SHD undergoing VT ablation at LV endocardium under conscious sedation. Retrograde compared with transseptal LV access showed a two-fold higher probability of significant brain damage. Further studies are needed to elucidate clinical significance of asymptomatic elevation of the S100B marker.

Funding

This study was supported by the Research Grant of the Ministry of Health, Czech Republic—Conceptual development of research organization (Institute for Clinical and Experimental Medicine—IKEM, IN 00023001).

Conflict of interest: P.P. has received speaker's honoraria from Abbott, BiosenseWebster, Pfizer, Biotronik, Medtronic, and MDS. R.C. has received speaker's honoraria from Medtronic, Pfizer, and MSD. J.K. has received speaker's honoraria from Boehringer Ingelheim, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, and Abbott—St. Jude Medical and has served as a consultant for Bayer, Boehringer Ingelheim, Biosense Webster, Daiichi Sankyo, Medtronic, Merit Medical, and Abbott—St. Jude Medical. All other authors report no conflict of interest.

Data availability

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

References

- Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Nambodiri N et al. HRS/EHRA/APHS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Eurpace* 2019;**21**:1143–4.
- Peichl P, Wichterle D, Pavlu L, Cihak R, Aldhoon B, Kautzner J. Complications of catheter ablation of ventricular tachycardia: a single-center experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:684–90.
- Herrera Sikiódy C, Deneke T, Hocini MM, Lehmann H, Shin D-II, Miyazaki S et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multi-center study. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:681–8.
- Deneke T, Shin D-I, Balta O, Bünz K, Fassbender F, Mügge A et al. Postablation asymptomatic cerebral lesions: long-term follow-up using magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1705–11.
- Nagy-Baló E, Tint D, Clemens M, Beke I, Kovács KR, Csiba L et al. Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:473–80.
- Sramko M, Peichl P, Wichterle D, Tintera J, Maxian R, Weichet J 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**:349–54.
- Whitman JR, Gladstone RA, Badhwar N, Hsia HH, Lee BK, Josephson SA et al. Brain emboli after left ventricular endocardial ablation. *Circulation* 2017;**135**:867–77.
- Scherschel K, Hedenus K, Jungen C, Lemoine MD, Rübsamen N, Veldkamp MW et al. Cardiac glial cells release neurotrophic S100B upon catheter-based treatment of atrial fibrillation. *Sci Transl Med* 2019;**11**. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav7770.
- Elting JW, De Jager AEJ, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, Van Der Naalt J et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci* 2000;**181**:104–10.
- Falkensammer J, Oldenburg WA, Hendrzak AJ, Neuhauser B, Pedraza O, Ferman T et al. Evaluation of subclinical cerebral injury and neuropsychologic function in patients undergoing carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2008;**22**:497–504.
- Mattusch C, Diederich KW, Schmidt A, Scheinert D, Thiele H, Schuler G et al. Effect of carotid artery stenting on the release of S-100B and neuron-specific enolase. *Angiology* 2011;**62**:376–80.
- Reinsfelt B, Westerlind A, Ioanes D, Zetterberg H, Fredén-Lindqvist J, Ricksten SE. Transcranial Doppler microembolic signals and serum marker evidence of brain injury during transcatheter aortic valve implantation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;**56**:240–7.
- Büsing KA, Schulte-Sasse C, Flüchter S, Süselbeck T, Haase KK, Neff W et al. Cerebral infarction: incidence and risk factors after diagnostic and interventional cardiac catheterization—prospective evaluation at diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005;**235**:177–83.
- Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003;**361**:1241–6.
- Kahlert P, Knipp SC, Schlamm M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2010;**121**:870–8.
- Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:961–8.
- Yu Y, Wang X, Li X, Zhou X, Liao S, Yang W et al. Higher incidence of asymptomatic cerebral emboli after atrial fibrillation ablation found with high-resolution diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;**13**:e007548.
- Herm J, Fiebich JB, Koch L, Kopp UA, Kunze C, Wollboldt C et al. Neuropsychological effects of MRI-detected brain lesions after left atrial catheter ablation for atrial fibrillation: long-term results of the MACPAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:843–50.
- Medi C, Eversd L, Silbert B, Teh A, Halloran K, Morton J et al. Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:531–9.
- Puskas JD, Stringer A, Hwang SN, Hatfield B, Smith AS, Kilgo PD et al. Neurocognitive and neuroanatomic changes after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: long-term follow-up of a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:1116–27.



Efficacy and safety of focal pulsed-field ablation for ventricular arrhythmias: two-centre experience

Petr Peichl ^{1*}, Alan Bulava ², Dan Wichterle ¹, Filip Schlosser ¹, Predrag Stojadinović ¹, Eva Borišincová ¹, Peter Štiavnický ¹, Jana Hašková ¹, and Josef Kautzner ¹

¹Department of Cardiology, IKEM, Vídeňská 1958/9, Praha 4, Prague 140 21, Czechia; and ²České Budějovice Hospital and Faculty of Health and Social Sciences, University of South Bohemia in České Budějovice, České Budějovice, Czechia

Received 30 May 2024; accepted after revision 6 July 2024; online publish-ahead-of-print 11 July 2024

Aims

A pulsed electric field (PF) energy source is a novel potential option for catheter ablation of ventricular arrhythmias (VAs) as it can create deeper lesions, particularly in scarred tissue. However, very limited data exist on its efficacy and safety. This prospective observational study reports the initial experience with VA ablation using focal PF.

Methods and results

The study population consisted of 44 patients (16 women, aged 61 ± 14 years) with either frequent ventricular premature complexes (VPCs, 48%) or scar-related ventricular tachycardia (VT, 52%). Ablation was performed using an irrigated 4 mm tip catheter and a commercially available PF generator. On average, 16 ± 15 PF applications (25 A) were delivered per patient. Acute success was achieved in 84% of patients as assessed by elimination of VPC or reaching non-inducibility of VT. In three cases (7%), a transient conduction system block was observed during PF applications remotely from the septum. Root analysis revealed that this event was caused by current leakage from the proximal shaft electrodes in contact with the basal interventricular septum. Acute elimination of VPC was achieved in 81% patients and non-inducibility of VT in 83% patients. At the 3-month follow-up, persistent suppression of the VPC was confirmed on Holter monitoring in 81% patients. In the VT group, the mean follow-up was 116 ± 75 days and a total of 52% patients remained free of any VA.

Conclusion

Pulsed electric field catheter ablation of a broad spectrum of VA is feasible with acute high efficacy; however, the short-term follow-up is less satisfactory for patients with scar-related VT.

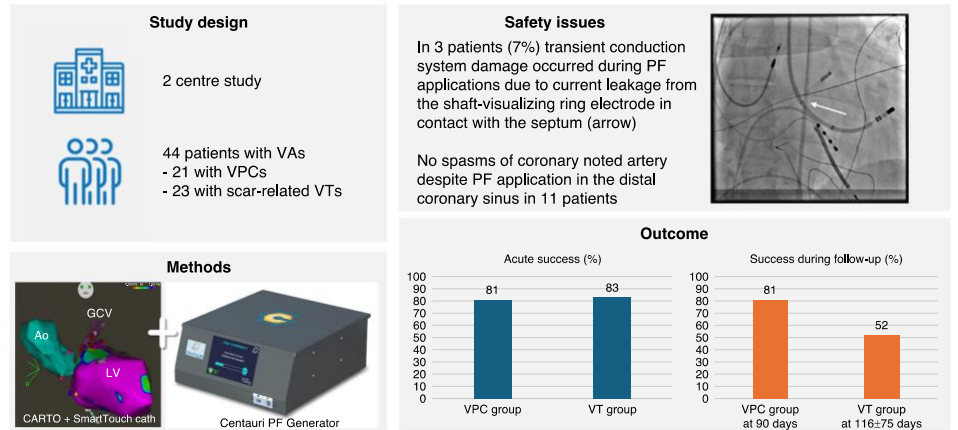
* Corresponding author. Tel: +420 26136 5006. E-mail address: petr.peichl@ikem.cz

© The Author(s) 2024. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Graphical Abstract

Efficacy and safety of focal pulsed-field ablation for ventricular arrhythmia: two-centre experience



Keywords

Catheter ablation • Ventricular premature complexes • Ventricular tachycardia • Pulsed-field energy

What's new?

- Ablation of ventricular arrhythmia using pulsed electric field (PF) delivered from a solid-tip 4 mm catheter is feasible with a high acute efficacy; however, despite favourable acute results, the recurrences are common in the ventricular tachycardia group and acute non-inducibility may not be the optimal endpoint.
- Compared to radiofrequency energy, focal PF ablation within the great cardiac vein was not limited by a high impedance or poor catheter-tip cooling and was not associated with coronary artery spasm.
- Unexpected conduction system block was observed during retrograde catheter ablation in the left ventricle due to current leakage from the proximal, shaft-visualizing electrodes of the ablation catheter.

Introduction

Catheter ablation (CA) is a well-established treatment of ventricular arrhythmias (VAs).¹ In patients with frequent ventricular premature complexes (VPCs), eliminating ectopic focus may improve symptoms or lead to normalization of left ventricular (LV) ejection fraction in case of arrhythmia-induced cardiomyopathy. In patients with sustained scar-related ventricular tachycardias (VTs), CA decreases the number of therapies from the implantable cardioverter-defibrillator (ICD) and VA-related hospitalizations² and may improve prognosis.³ Until now, radiofrequency (RF) current has been the primary energy source employed for these procedures. However, the creation of deep lesions by RF ablation might be compromised in scar regions and associated

with the risk of tissue overheating and steam pop.⁴ A pulsed electric field (PF) is a novel energy source that enables fast creation of non-thermal lesions and may overcome some of the limitations of RF energy.

Currently, multiple systems allowing VA ablation by PF are in the phase of preclinical or early clinical evaluation.⁵⁻⁷ The CENTAURI system (CardioFocus) is a novel PF generator that enables PF ablation using different commercially available catheters. The system delivers a biphasic, monopolar pulsed field at three selectable energy settings (19, 22, and 25 A) that is synchronized to the R-wave. Its safety and efficacy were evaluated for ablation of atrial fibrillation.⁸ Anecdotally, this generator has been used for VA ablation, but so far, data on efficacy and safety are limited to the case reports and small case series.⁹⁻¹¹ Our study aimed to analyse the safety and efficacy of VA ablation using focal PF delivered by the CENTAURI generator coupled with a contact force-sensing ablation catheter and a 3D electroanatomical mapping system in a broad population of patients with frequent VPC or scar-related VT.

Methods

Study population and study design

This two-centre study included consecutive patients who underwent CA for VA between May 2023 and January 2024 using the CENTAURI generator. Initially, patients with VPC from the right ventricular (RV) outflow tract were included to assess the feasibility of PF ablation. However, after seven uneventful cases, the inclusion criteria expanded to patients with other VA that failed previous RF ablation (both during the same or the previous procedure). The patient was considered non-eligible for PF ablation if the VA originated from the vicinity of the AV node or proximal conduction

system. All patients signed informed consent with the procedure. The institutional Ethics Committee approved the study.

Catheter ablation procedure

The procedures were performed under conscious sedation with fentanyl and midazolam, or on propofol. After obtaining vascular access, unfractionated heparin was administered as an initial bolus, and further doses were adjusted to maintain the activated clotting time between 300 and 350 s. The LV was accessed either transseptally or retrogradely, depending on the VA origin, the actual INR level, the presence of peripheral arterial disease, and/or mechanical valve prosthesis. Procedures were navigated using a 3D electroanatomic mapping system (CARTO 3, Biosense Webster) and guided by intracardiac echocardiography (ICE; AcuNav, Siemens Medical Solutions). For mapping and ablation, a 3.5 mm irrigated-tip catheter (ThermoCool SmartTouch™, Biosense Webster) was used. Radiofrequency energy was delivered by SMARTABLATE (Biosense Webster) set to an output of 30–40 W for up to 60 s and titrated to reach an impedance drop of 10–15 Ohms. When PF was used, 25 A applications were delivered using the CENTAURI generator and repeated at each target site up to three times to maximize the lesion size. In the VPC group, these additional applications were delivered, only when the ectopy was eliminated by the initial pulse. In the VT group, repeated applications were delivered to each targeted site and inducibility was assessed only after delivering the planned lesion set.

For patients with frequent VPC, activation mapping was used as the primary mapping strategy, complemented by pacemapping. Catheter ablation targeted the site of the earliest activity during VPC. The procedure was considered acutely successful if the clinical VPC was eliminated despite the isoproterenol challenge.

For patients with scar-related VT, mapping and ablation strategy was described previously.¹² Briefly, one quadripolar catheter was inserted into the right ventricle for pacing. At baseline, programmed ventricular stimulation from the RV apex was performed at two drive trains (600 and 400 ms) and up to three extrastimuli. Substrate mapping was performed primarily during spontaneous rhythm or RV pacing using an integrated approach. Bipolar voltage maps (the lower threshold of 0.5 mV) were constructed and fragmented or late potentials were tagged. Zones of slow conduction were identified by the stimulus-to-QRS onset interval longer than 40 ms. The paced QRS morphology during sinus rhythm was used to match the exit sites of induced VTs. Activation and entrainment mapping were used for well-tolerated VT. The goal of subsequent CA was to abolish all abnormal signals or late potentials, often reaching isolation of the segment of the scar with no capture. In the case of tolerated VT, CA aimed to terminate the arrhythmia. The procedure was considered acutely successful when non-inducibility of any VT was achieved.

Whenever PF was applied within the great cardiac vein, coronary angiography was performed before and after the PF energy delivery to rule out spasms of the coronary arteries. The distance between the tip of ablation catheter and the coronary artery was measured (contour to contour) at

the PF application site. No nitrates were applied prophylactically prior to PF applications.

In one of the centres, peripheral venous blood samples for the assessment of the serum levels of high-sensitivity troponin T (hsTnT) were obtained the next day (usually 18–24 h after the CA).

Clinical follow-up

Following CA, patients were evaluated in the outpatient clinic in 3-month intervals. Those with frequent VPC underwent 24-h Holter monitoring and CA were considered successful if the clinical VPC burden was significantly decreased (<20% of the pre-ablation level). Patients with scar-related VT were seen regularly in 3- or 6-month intervals, and the recurrence of VT was assessed by clinical history and ICD interrogation.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means with standard deviations and compared with Student's *t*-test. Categorical variables were expressed as percentages and compared by Fisher's exact test. A *P* < 0.05 was considered significant.

Results

The population consists of 44 patients recruited in the two centres. A total of 57% of patients had previously failed RF ablation procedure(s) for VA. Twenty-one (48%) patients had frequent VPC with a mean burden of $27 \pm 12\%$ on a 24-h Holter monitoring. Twenty-three (52%) patients had scar-related VT. Baseline characteristics are displayed in Table 1.

In the VPC group, ectopy originated from the LV outflow tract, RV outflow tract, posteromedial LV papillary muscle, and posterobasal LV region in 52, 33, 10, and 5%, respectively. In the VT group, the ablation was performed in the lateral LV, LV outflow tract/great cardiac vein, anterior LV wall, lateral RV wall, inferior LV wall, LV papillary muscle, and RV outflow tract in 35, 26, 13, 9, 9, 4, and 4%, respectively.

The mean procedural duration was 113 ± 46 min, and the fluoroscopy time reached 6.9 ± 4.3 min with a radiation dose of 8521 ± 12393 mGy/cm² (Table 2). On average, 16 ± 15 PF applications (25 A) were delivered per patient. The PFs were well tolerated in analgesedation, and no generalized muscle contractions that would affect the alignment of electroanatomical maps were observed. Importantly, PF deliveries did not induce sustained VT or ventricular fibrillation in any of the patients. In nine patients (20%), RF delivery was attempted and failed prior PF applications (2 ± 7 applications per patient).

Table 1 Baseline characteristics

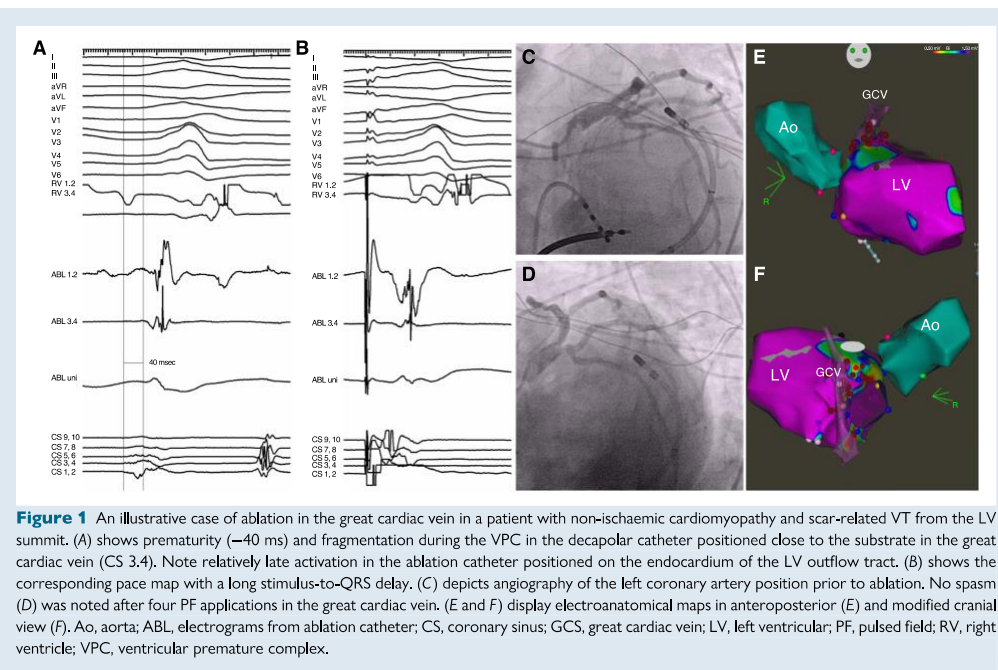
	All patients n = 44	Patients with VPCs n = 21	Patients with VT n = 23	P-value
Male sex (%)	64	47	78	0.06
Age (years)	61 ± 14	56 ± 13	63 ± 15	0.18
Body mass index (kg/m ²)	31 ± 5	30 ± 5	31 ± 5	0.62
Diabetes mellitus (%)	23	19	26	0.72
Arterial hypertension (%)	73	62	83	0.18
Structural heart disease (%)	55	4	96	<0.001
Mean LV ejection fraction (%)	45 ± 16	58 ± 9	33 ± 10	<0.001
Previous unsuccessful RF ablation (%)	57	38	74	<0.01

LV, left ventricular; RF, radio frequency ablation; VPC, ventricular premature contraction; VT, ventricular tachycardia.

Table 2 Procedural characteristics and outcome

	All patients n = 44	Patients with VPCs n = 21	Patients with VT n = 23	P-value
Procedural duration (min)	113 ± 46	84 ± 41	139 ± 33	<0.001
Fluoroscopy time (min)	6.9 ± 4.3	7 ± 4	7 ± 4	0.77
Fluoroscopy dose (mGy/cm ²)	8521 ± 12 393	8226 ± 10 657	8791 ± 14 030	0.88
PF applications per patient (n)	16 ± 15	7 ± 4	24 ± 16	<0.001
Acute success (%)	82	81	83	1.0
Absence of recurrences during follow-up (%)	66	81	52	0.06

PF, pulsed field; VPC, ventricular premature complex; VT, ventricular tachycardia.

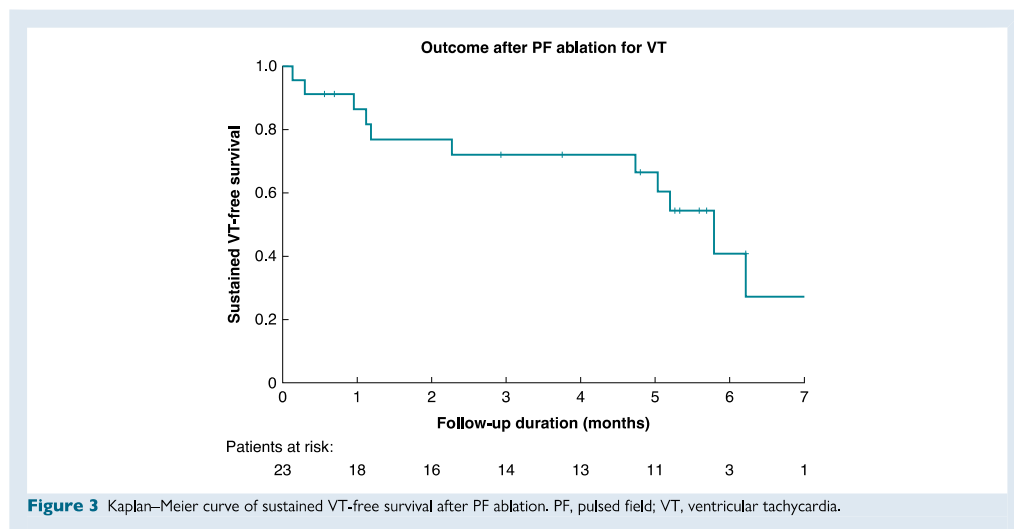
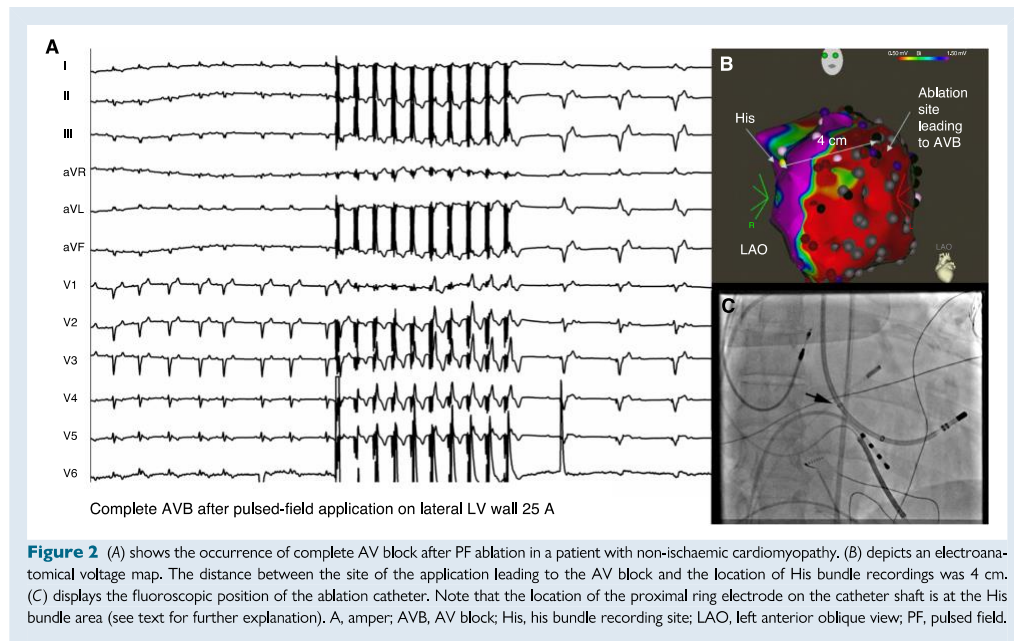


Pulsed electric field ablation in the great cardiac vein

In 11 cases (8 and 3 in the VPC and VT groups, respectively), PF energy was applied in the great cardiac vein up to 2 mm from the coronary artery (mean distance of 5 ± 2 mm). No electrocardiogram changes attributable to ischaemia were noted after the PF applications, and subsequent coronary angiography did not reveal any abnormality/spasm in any of these patients (Figure 1). In 7 of 11 patients (63%), PF ablation led to acute suppression of VA. The mean prematurity during VPC/VT in patients was higher in those with acutely successful ablation compared to those where no acute effect was seen (31 ± 8 ms vs. 18 ± 5 ms, $P = 0.08$).

Conduction system block during pulsed electric field applications

Transient conduction system block occurred in three cases (7%) during PF application on the lateral LV wall remotely from the conduction system. It consisted of complete AV block in one and left bundle branch block in two patients. Conduction blocks resolved in all cases within 1 h. Root analysis revealed that these events occurred during the retrograde approach to the LV. In such cases, the proximal shaft-visualizing electrodes of the ablation catheter were located close to the proximal portion of the conduction system at the LV aspect of the interventricular septum (Figure 2). Intracardiac echocardiography monitoring revealed that these unexpected adverse events were accompanied by



the emission of microbubbles from these electrodes during PF energy delivery, suggesting the leakage of the current (see [Supplementary material online, Video S1](#)). Formation of the microbubbles could easily be prevented by covering the shaft electrodes with the sheath.

Acute elimination of VPC was achieved in 17/21 (81%) patients and non-inducibility in 19/23 (83%) patients with VT. At the 3-month follow-up, persistent suppression of the VPCs was confirmed on Holter monitoring in 17/21 (81%) patients. The mean VPC burden

decreased from 27 ± 12 to $7 \pm 13\%$ (reduction by $73 \pm 51\%$, $P < 0.001$). In one patient with ectopy from posteromedial papillary muscle, acute suppression was achieved; however, the late recurrence of the same VPC morphology was observed at 3 months. On the other hand, in one patient who had acutely unsuccessful ablation, VPC disappeared during follow-up. In the group of patients with scar-related VT, the mean follow-up was 116 ± 75 days and 12/23 (52%) of patients remained free of any VT (Figure 3).

Myocardial lesion size

Levels of hsTnT were assessed in 43% of patients before and after ablation and increased from 19 ± 12 to 600 ± 425 ng/L ($P < 0.001$). The increase was higher in patients with VT compared to those with VPC, but the difference was not significant (623 ± 446 ng/L vs. 323 ± 238 ng/L, $P = 0.22$).

Discussion

The main findings of this study can be summarized as follows: (i) ablation of VA using PF delivered from a solid-tip 4 mm catheter is feasible with a high acute efficacy; (ii) despite favourable acute results, the recurrences are common in the VT group and acute non-inducibility may not be the optimal endpoint; (iii) compared to RF energy, focal PF ablation within the great cardiac vein was not limited by a high impedance or poor catheter-tip cooling and was not associated with coronary artery spasm; (iv) unexpected conduction system block was observed during retrograde CA in the LV due to current leakage from the proximal, shaft-visualizing electrodes of the ablation catheter; and (v) focal PF ablation was not associated with excessive myocardial damage as assessed by troponin levels post-ablation.

Compared to RF ablation of VA, PF energy offers several potential benefits. First, due to the non-thermal nature of PF, tissue overheating with a risk of steam pop is highly unlikely. Second, several preclinical studies suggested that PF can penetrate better into the scar tissue,^{5,13,14} which is particularly important in patients with scar-related VT. Third, PF applications are much shorter compared to RF and, thus, might be advantageous in some locations, where the stability of the catheter is challenging (e.g. on papillary muscle).¹⁵ This may also result in more favourable procedural times.

Acute and short-term follow-up

While the focal PF ablation was quite successful (as assessed by acute suppression of the VPC or VT inducibility) in both groups, the short-term outcome in patients with VT was far less satisfactory. This may not be surprising, since the nature of VA is quite different in these patient cohorts. In the case of VPC, localized PF ablation has a higher chance of abolishing the focal source. On the other hand, the ablation target is far more extensive in scar-related VT, potentially also located more in-depth of the myocardial wall. In such a scenario, the studied PF energy delivery might not be effective enough and more pulses and/or higher energy deliveries were needed. However, this study reports one of the first larger experiences with PF ablation of VPC/VT that aimed at patients who failed RF ablation and safety was the primary interest. In addition, the pulse configuration used by the studied generator might not be ideal for VA ablation and could be further studied and optimized. Unfortunately, once PF ablation is delivered, local electrograms are instantaneously abolished and there is not much left, how to learn about the quality and durability of the created lesion. Finally, the explanation for the different efficacy of PF ablation in both groups might be a selection bias with more patients in the VT group having already previously unsuccessful RF ablation.

Regarding the assessment of the acute effect of PF ablation in scar-related VT, a new paradigm shift can be observed. In contrast to RF ablation, where the abolition of local abnormal electrograms was considered a reasonable endpoint of the substrate modification, PF delivery

results in acute disappearance of the local electrograms, which may not reflect the creation of durable lesions. Acute lesions by PF compared to RF are known to have a much larger zone of reversible injury.¹⁶ This may also affect inducibility of VA at the end of the procedure. Thus, acute non-inducibility of VT after PF ablation might not be the optimal endpoint of the procedure. Whether the use of non-invasive programmed ventricular stimulation¹⁷ performed remotely from the ablation procedure could better assess the acute effect of ablation is to be investigated.

Pulsed electric field delivery in the great cardiac vein

Application of RF energy in the great cardiac vein is often limited by the high impedance and temperature rise.¹⁸ Thus, alternative approaches, including alcohol venous injection,¹⁹ and bipolar ablation²⁰ have been proposed. Pulsed electric field may pose another option for VPC originating in the LV summit, and experimental data have shown that PF is feasible in this scenario.²¹ Pulsed electric field ablation in the great cardiac vein has been also described in a clinical setting.¹⁰ Our current experience supports these observations. Based on clinical observations of coronary spasms, obtained with multielectrode PF delivery in the vicinity of the right coronary artery,²² the safety of PF ablation within the great cardiac vein is important. In this respect, we performed coronary angiography before and after PF delivery at a distance up to 2 mm (mean of 5 mm) to the coronary artery with no spasms noted. We can speculate that the lack of observed coronary spasms in our cohort could be due to the catheter design (4 mm tip vs. multispline catheter). Similarly to our experience, Brešković et al.²³ have used a focal PF catheter within the coronary sinus for left-sided accessory pathways, and no clinically relevant spasms were reported. Nevertheless, our patient cohort was very small and the ablation catheter did not touch directly the coronary artery during any PF application. Thus, more data on the safety of this approach are still needed.

Conduction system damage during pulsed electric field applications

The observations of transient conduction system blocks prompted us to evaluate the root cause of this phenomenon. Our explanation of these adverse events by leakage of the current through the proximal shaft-visualizing electrodes of the ablation catheter was confirmed by information obtained from the CENTAURI manufacturer. Because the high-voltage pulses are delivered to the tip of the ablation catheter during PF application, considerably high-voltage pulses are also synchronously delivered to proximal shaft-visualizing electrodes to prevent sparking and shortcutting between the wires within the catheter shaft. When these electrodes are in close proximity to the conduction system (such as during the retrograde access to the LV), the PF delivery may cause a transient conduction block. This explanation is supported by the preclinical studies that have described the high sensitivity of the conduction system to PF energy.⁷ Of note, this mechanism is specific only to the use of the SmartTouch ThermoCoolTM catheter. The other catheters approved for the CENTAURI generator (i.e. TactiCath SE, Abbott and STABLEPOINT, Boston Scientific) do not have such electrodes on the shaft. But even for the SmartTouch catheter, the inadvertent damage of the conduction system could be prevented by covering and isolating these electrodes with the long sheath or by preferring the transseptal access to LV, which makes this adverse event unlikely.

Myocardial damage

Pulsed electric field ablation leads to only moderate myocardial damage as assessed by troponin post-ablation increase. Studies assessing the

troponin T dynamics in patients undergoing PF ablation of atrial fibrillation with a multielectrode catheter have reported much higher values (up to three times).^{24,25} Our observation is reassuring, since extensive myocardial damage in patients with scar-related VT and impaired LV ejection fraction may result in pump failure. On the other hand, PF may acutely affect a much larger area and this reversible zone of stunned ventricular myocardium may cause acute haemodynamic decompensation. Further studies are needed to clarify the haemodynamic risks associated with more extensive PF ablation in the ventricle.

Study limitations

This was a prospective observational study aiming to describe the efficacy and safety of VA ablation by focal PF delivery in a spectrum of different VA. Thus, the small sample size may limit the validity of our observations, and additional studies with larger patient cohorts are needed to further explore the specific aspects and risks of focal PF ablation of VA in various patient populations. In addition, patients with arrhythmias in the vicinity of the proximal conduction system were on purpose not included in this study and no statement regarding safety/efficacy can be made in this respect. Finally, the observations made with the studied combination of the specific PF generator and ablation catheter cannot be extrapolated to other PF ablation technologies.

Conclusions

Initial experience with the focal PF ablation of VA demonstrated high acute efficacy in ablation of both VPC and scar-related VT. However, the short-term success rate was more satisfactory in VPC patients, which reflects the size and complexity of the arrhythmogenic substrate and uncertainty about the endpoint of PF CA in scar-related VT. Pulsed electric field ablation was found particularly useful for ablation within the great cardiac vein.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Europace* online.

Authors' contribution

Substantial contributions to the conception and design or the acquisition, analysis, or interpretation of the data: P.P. and A.B. Substantial contributions to the drafting of the articles or critical revision for important intellectual content: P.P., A.B., D.W., P.S., and J.K. Final approval of the version to be published: P.P., A.B., D.W., P.S., F.S., E.B., P.Š., J.H., and J.K. 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: P.P., A.B., and J.K.

Funding

This paper was supported by the National Institute for Metabolic and Cardiovascular Research 'CarDia' (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5104)—funded by the European Union—Next Generation EU (KC). This work was also funded by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for development of research organization 00023001 (IKEM, Prague, Czech Republic)—institutional support.

Conflict of interest: P.P. reports personal fees from Biotronik, Biosense Webster, Boston Scientific, Medtronic, and St. Jude Medical (Abbott). A.B. reports personal fees from Biotronik for participation in the scientific advisory board and has received speaker honoraria from Biotronik, Boston Scientific, and St. Jude Medical (Abbott). J.K. 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, and St. Jude Medical (Abbott). The remaining authors have no disclosures.

Data availability

Data available upon request.

References

- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;**43**:3997–4126.
- Ravi V, Poudyal A, Khanal S, Khalil C, Vij A, Sanders D et al. A systematic review and meta-analysis comparing radiofrequency catheter ablation with medical therapy for ventricular tachycardia in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathies. *J Interv Card Electrophysiol* 2023;**66**:161–75.
- Della Bella P, Baratto F, Vergara P, Bertocchi P, Santamaria M, Notarstefano P et al. Does timing of ventricular tachycardia ablation affect prognosis in patients with an implantable cardioverter defibrillator? Results from the multicenter randomized PARTITA trial. *Circulation* 2022;**145**:1829–38.
- Leshem E, Zilberman I, Barkagan M, Shapira-Daniels A, Sroubek J, Govari A et al. Temperature-controlled radiofrequency ablation using irrigated catheters: maximizing ventricular lesion dimensions while reducing steam-pop formation. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:83–93.
- Younis A, Buck E, Santangeli P, Tabaja C, Garrott K, Lehn L et al. Efficacy of pulsed field vs radiofrequency for the reablation of chronic radiofrequency ablation substrate: redo pulsed field ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2024;**10**:222–34.
- Koruth JS, Kuroki K, Iwasawa J, Viswanathan R, Brose R, Buck ED et al. Endocardial ventricular pulsed field ablation: a proof-of-concept preclinical evaluation. *Europace* 2020;**22**:434–9.
- Zyl M van, Ladas TP, Tri JA, Yasin OZ, Ladejebi AO, Tan NY, Christopoulos G et al. Bipolar electroporation across the interventricular septum: electrophysiological, imaging, and histopathological characteristics. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;**8**:1106–18.
- Anić A, Philips T, Brešković T, Koopman P, Girouard S, Mediratta V et al. Pulsed field ablation using focal contact force-sensing catheters for treatment of atrial fibrillation: acute and 90-day invasive remapping results. *Europace* 2023;**25**:eua4147.
- Hansen J, Haugdal MA, Johannessen A, Hansen ML, Worck R, Ruwald MH. Focal pulsed field electroporation of left ventricular premature contractions after failed radiofrequency ablation. *Heart Rhythm Case Rep* 2023;**9**:581–5.
- Mestrovic IP, Breskovic T, Markovic M, Kurtic E, Mestrovic T, Anic A. Ablation of epicardial ventricular focus through coronary sinus using pulsed-field ablation. A case report. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2024;**35**:856–61.
- Worck R, Haugdal MA, Johannessen A, Hansen ML, Ruwald MH, Hansen J. A case of safe and durable focal pulsed-field electroporation treatment of outflow tract premature ventricular contractions. *Heart Rhythm O2* 2023;**4**:463–5.
- Peichl P, Wichterle D, Pavlu L, Chhak R, Aldhoon B, Kautzner J. Complications of catheter ablation of ventricular tachycardia: a single-center experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:684–90.
- Im SI, Higuchi S, Lee A, Stillson C, Buck E, Morrow B et al. Pulsed field ablation of left ventricular myocardium in a swine infarct model. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;**8**:722–31.
- Sandhu U, Alkukhun L, Kheiri B, Hodovan J, Chiang K, Splanger T et al. In vivo pulsed-field ablation in healthy vs. chronically infarcted ventricular myocardium: biophysical and histologic characterization. *Europace* 2023;**25**:1503–9.
- Qiu J, Dai M, Bai Y, Chen G. Potential application of pulsed field ablation in ventricular arrhythmias. *Medicina (Kaunas)* 2023;**59**:723.
- Nakagawa H, Castellvi Q, Neal R, Girouard S, Laughner J, Ikeda A et al. Effects of contact force on lesion size during pulsed field catheter ablation: histochemical characterization of ventricular lesion boundaries. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2024;**17**:e012026.
- Muser D, Hayashi T, Castro SA, Supple GE, Schaller RD, Santangeli P et al. Noninvasive programmed ventricular stimulation-guided management following ventricular tachycardia ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:719–27.
- Yamada T, Doppalapudi H, Litovsky SH, McElderry HT, Kay GN. Challenging radiofrequency catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias originating from the left ventricular summit near the left main coronary artery. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e004202.
- Tavares L, Lador A, Fuentes S, Da-Wariboko A, Blaszyk K, Malaczynska-Rajpold K et al. Intramural venous ethanol infusion for refractory ventricular arrhythmias: outcomes of a multicenter experience. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;**6**:1420–31.
- Futyma P, Sauer WH. Bipolar radiofrequency catheter ablation of left ventricular summit arrhythmias. *Card Electrophysiol Clin* 2023;**15**:57–62.
- Buist TJ, Groen MHA, Wittkamp FHM, Loh P, Doevendans PAFM, van Es R et al. Feasibility of linear irreversible electroporation ablation in the coronary sinus. *Cardiovasc Eng Technol* 2023;**14**:60–6.

22. Reddy VY, Petru J, Funasako M, Kopriva K, Hala P, Chovanec M et al. Coronary arterial spasm during pulsed field ablation to treat atrial fibrillation. *Circulation* 2022;**146**: 1808–19.
23. Brešković T, Lisica L, Jurišić Z, Petrović D, Sikirić I, Metličić V et al. Ablation of accessory pathways in different anatomic locations using focal pulsed field ablation. *Heart Rhythm* 2024. doi:[10.1016/j.hrthm.2024.03.030](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.03.030)
24. Krisai P, Knecht S, Badertscher P, Mühl A, Osswald S, Roten L et al. Troponin release after pulmonary vein isolation using pulsed field ablation compared to radiofrequency and cryoballoon ablation. *Heart Rhythm* 2022;**19**:1471–2.
25. Popa MA, Bahlke F, Kottmaier M, Foerschner L, Bourier F, Lengauer S et al. Myocardial injury and inflammation following pulsed-field ablation and very high-power short-duration ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2024;**35**:317–27.