

## ДИНАМИКА НА ВИСОКОСЕНЗИТИВНИЯ СЪРДЕЧЕН ТРОПОНИН И НА С-РЕАКТИВНИЯ ПРОТЕИН ПРИ СЪРДЕЧНИ ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИ ПРОЦЕДУРИ

Ч. Шалганов, М. Стоянов

Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница – София

## HIGH-SENSITIVITY CARDIAC TROPONIN AND C-REACTIVE PROTEIN DYNAMICS AFTER CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGICAL PROCEDURES

T. Shalганov, M. Stoyanov

Cardiology Department, National Heart Hospital – Sofia

### Резюме.

Катетърната аблация на сърдечни аритмии предизвиква деструкция на миокардна тъкан и повишаване на сърдечния тропонин и на С-реактивния протеин (CRP). Данните относно динамиката на високосензитивния тропонин при иригирана аблация са по-оскъдни, а при диагностични електрофизиологични изследвания (ЕФИ) изобщо липсват. Целта ни беше да проучим перипроцедурната динамика на високосензитивния сърдечен тропонин I (hscTn I) и на CRP, както и връзката им с различни процедурни параметри при ЕФИ и аблация на различни аритмии. **Материал и методи:** Проспективно са проучени последователни пациенти с извършено ЕФИ или аблация. Представени са клиничните и процедурните им характеристики, и пред- и следпроцедурните стойности на hscTn I и CRP в ден 1, 2 и 3. За процедурни маркери на индуцираната миокардна некроза бяха избрани 6 показателя. При статистическите тестове стойност на  $p < 0,05$  беше приета за значима. **Резултати:** При 103-ма пациенти (58 мъже, 56,3%) са извършени 98 аблации и 8 ЕФИ. При аблации изходните стойности на hscTn I в ден 1 бяха 3,2 ng/L (1,7-4,93), а следпроцедурните стойности на ден 2 и 3 бяха съответно 500 ng/L (269-1044) и 404 ng/L (179-1017),  $p < 0,05$  за всички дни. Следпроцедурните стойности на hscTn I бяха умерено до силно свързани с радиочестотната (РФ) енергия, време и броя приложения. Следпроцедурното повишение на CRP също беше значимо, макар и много по-слабо. Корелацията с процедурните параметри беше слаба. При ЕФИ изходните стойности на hscTn I бяха  $5,95 \pm 5,34$  ng/L (0,6-15,9), а за следващите два дни съответно  $53,2 \pm 43,1$  ng/L (13,3-144) и  $16,7 \pm 9,65$  ng/L (3,3-30,9),  $p < 0,05$  за всички дни. **Заключение:** При всички електрофизиологични процедури – аблации и ЕФИ, се установява значимо следпроцедурно повишаване на hscTn I. Това повишаване е особено изразено при аблациите, при които то се задържа и през първия следпроцедурен ден, и показва ясна връзка с кумулативната РФ енергия, РФ време и броя на РФ приложения. Ранното повишение на CRP също е значимо, но е много малко и в слаба корелация с процедурните параметри.

### Ключови думи:

миокардно увреждане; възпаление; индуцирана миокардна некроза; радиочестотна аблация; електрофизиологично изследване.

### Адрес

Проф. д-р Чавдар Шалганов, дм, Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница, ул. „Коньовица“

### за кореспонденция:

№ 65, 1309 София, тел.: 02/9211-411, e-mail: icd@hearthospital.bg

### Abstract.

The catheter ablation of cardiac arrhythmias causes myocardial destruction and increase of the cardiac troponin and C-reactive protein (CRP). Data regarding dynamics of high-sensitivity troponin during irrigated ablation are scarce, and for diagnostic electrophysiological studies (EPS) are lacking. We aimed to study the periprocedural dynamics of high-sensitivity cardiac troponin I (hscTn I) and CRP, as well as their relation to different procedural parameters during EPS and ablation of various arrhythmias. **Material and methods:** Consecutive patients with EPS or ablation performed were studied prospectively. Clinical and procedural characteristics, and pre- and postprocedural values of hscTn I and CRP are presented at days 1, 2 and 3. Six indices were chosen as procedural markers of induced myocardial injury. P-value  $< 0.05$  was accepted as statistically significant for all tests performed. **Results:** Eight EPS and 98 ablations were performed in 103 patients (58 males, 56.3%). For ablations the baseline values of hscTn I at day 1 were 3.2 ng/L (1.7-4.93), while postprocedural values at days 2 and 3 were 500 ng/L (269-1044) and 404 ng/L (179-1017),  $p < 0.05$  for all days. Postprocedural hscTn I values were moderately to strongly correlated to radiofrequency (RF) energy, time and number of RF applications. Postprocedural increase of CRP was also significant, but its magnitude was much smaller. Its correlation to procedural indices was weak. For EPS the baseline values of hscTn I were  $5.95 \pm 5.34$  ng/L (0.6-15.9), while for the next 2 days these were

53.2 ± 43.1 ng/L (13.3-144) и 16.7 ± 9.65 ng/L (3.3-30.9),  $p < 0.05$  for all days. **Conclusion:** Significant postprocedural increase of hscTn I was detected in all electrophysiology procedures – EPS and ablations. This increase was more pronounced and prolonged to at least the next day after ablation. It was clearly correlated to the cumulative RF energy, RF time and number of RF applications. Early increase of CRP was also significant, but to a lesser magnitude and in weak correlation to the procedural parameters.

**Keywords:** myocardial injury; inflammation; induced myocardial necrosis; radiofrequency ablation; electrophysiological study.

**Address for correspondence:** Prof. Tchavdar Shalганov, MD, PhD, Cardiology Department, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa St., BG – 1309 Sofia, Tel: +359-2-9211-411, e-mail: icd@hearhospital.bg

## ВЪВЕДЕНИЕ

По дефиниция аблацията на сърдечни аритмии е „целенасочена деструкция на аритмогенна миокардна тъкан, допълнителни проводни връзки или части от специализираната възбудно-проводна система на сърцето с цел излекуване или контрол на сърдечна аритмия чрез хирургични, електрод-катетърни или фармакологични методи“ [1]. Най-често прилаганите електрод-катетърни методи предизвикват контролирано и ограничено термично миокардно увреждане чрез нагряване или замразяване. Доколкото и трите изброени основни аритмогенни субстрата са представени от миокардна тъкан, напълно естествено е след аблация да се очаква повишаване на маркерите за миокардна некроза [2].

Това е изследвано в предишни публикации с цел количествена оценка на създадената лезия. Повишаването на маркерите, по-специално на сърдечните тропонини (вкл. с високосензитивни тестове) е доказано, независимо дали е използвана радиофреквентна (РФ) или криогенна енергия за аблация, като дори при балонна криоаблация на предсърдно мъждане това повишение е много по-голямо [3-8]. Данните за повишаването на маркерите за миокардна некроза при иригирана РФ аблация обаче са по-оскъдни и са ограничени до аблация на предсърдно мъждане и камерна тахикардия, свързана с цикатрикс [9, 10].

Целта ни беше да проучим перипроцедурната динамика на високосензитивния сърдечен тропонин I (hscTn I) като лабораторен маркер за индуцирана миокардна некроза и на C-реактивния протеин (CRP) като маркер за асептично перилезионно възпаление, както и връзката на тази динамика с различни процедурни характеристики при пациенти, подложени на различни диагностични и аблационни катетърни електрофизиологични процедури.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Включени са всички последователни пациенти на възраст над 18 години, при които е извършена РФ катетърна аблация или само електрофизиологично

## INTRODUCTION

By definition the ablation of cardiac arrhythmias refers to “intentional destruction of arrhythmogenic myocardial tissue, accessory AV connections or parts of the specialized conduction system to cure or control cardiac rhythm disturbances ... by using surgical or electrode catheter methods or by delivery of pharmacologic substances to the target region” [1]. The most commonly used electrode catheter methods cause controlled and limited thermal myocardial injury by heating or freezing the tissue. As all above-listed arrhythmogenic substrates are represented by myocardial tissue, it is completely unsurprising to expect rise of the markers of myocardial necrosis after ablation [2].

This has been studied previously with the purpose of quantitative estimation of the lesion created. The increase of the markers, specifically of the cardiac troponins (incl. by high-sensitivity assays), has been proven, irrespectively of the use of radiofrequency (RF) or cryogenic ablation energy, the latter causing much larger increase during cryoballoon ablation for atrial fibrillation [3-8]. The data on the rise of the markers of myocardial necrosis during irrigated RF ablation are rather scarce and limited to ablation of atrial fibrillation and scar-related ventricular tachycardia [9, 10].

We aimed to study the periprocedural dynamics of the high-sensitivity cardiac troponin I (hscTn I) as laboratory marker of induced myocardial necrosis, and of the C-reactive protein (CRP) as a marker of aseptic perilesion inflammation, as well as the relation of this dynamics to several procedural indices in patients subjected to various diagnostic and ablation electrophysiological catheter procedures.

## MATERIAL AND METHODS

All consecutive patients aged >18 years with RF catheter ablation or electrophysiological study (EPS) done from October 2020 till April 2021 were included.

изследване (ЕФИ) от октомври 2020 г. до април 2021 г. Проспективно са събирани демографски данни и основни изходни клинични характеристики, придружаващи заболявания, показатели на бъбречна функция, характеристики на електрофизиологичната процедура (таргетна аритмия, таргетна сърдечна кухина, иригирана аблация, кумулативно РФ време и енергия, брой апликации, интрапроцедурно трансторакално електрическо кардиоверзио), стойности на hscTn I в три последователни дни (преди и след процедурата, както и на следващия ден), а също и стойности на CRP в деня преди и след процедурата. За процедурни маркери на индуцираната некроза избрахме кумулативната РФ енергия, кумулативното РФ време, броя РФ апликации, вида на аблацията, вида на РФ лезии [11] и използването на иригиран или неиригиран аблационен катетър.

В деня на постъпване (D1) в Клиниката е правена подготовка по стандартизиран институционален протокол, включваща кръвни лабораторни изследвания, ЕКГ, ехокардиография, а при нужда – и мултидетекторна компютърна томография. Електрофизиологичната процедура е извършвана на следващия ден (D2). Дехоспитализацията е осъществявана в деня след процедурата (D3).

#### **Лабораторни маркери за индуцирана миокардна некроза и перилезионно възпаление**

Изходните лабораторни изследвания в D1 са правени при постъпването (21-23 часа преди началото на процедурата) и задължително включват серумен креатинин, CRP и hscTn I. На D2 (5-7 часа след края на процедурата) е изследван hscTn I, а на D3 (19-21 часа след края на процедурата) са изследвани CRP и отново hscTn I.

Определянето на hscTn I е осъществявано по хемифлуоресцентен метод с автоматичен анализатор Access (Beckmann-Coulter Inc., USA). Горната граница на нормата (99-и перцентил) е половоспецифична – 19,6 ng/L за мъже и 11,6 ng/L за жени. CRP е с горна граница на нормата 5 mg/L и за двата пола.

#### **Електрофизиологични изследвания и аблации**

Електрофизиологичните изследвания са правени с пункционен венозен достъп и въвеждане на един до три 6 F диагностични катетъра, разполагани според нуждите в дясната камера, коронарния синус, върху снопа на Хис, в дясното и в лявото предсърдие. Правена е бърза и програмирана предсърдна и камерна стимулация с 1 до 3 екстрастимула с ширина на импулса 2 ms и мощност на тока 7-11 mA. За аблация са използвани 7 F аблационни катетри с 4 mm плътен връх без иригация (Therapy, Abbott, USA или FireMagic, MicroPort

A number of data were collected prospectively – demographic data and baseline clinical characteristics, comorbidities, renal function indices, characteristics of the electrophysiological procedure (target arrhythmia, target cardiac chamber, irrigated ablation, cumulative RF time and energy, number of RF applications, intraprocedural transthoracic electrical cardioversion), values of hscTn I in three consecutive days (before and after the procedure, as well as on the next day), values of CRP in the days before and after the procedure. Cumulative RF energy, cumulative RF time, the number of RF applications, the type of ablation, the type of RF lesions [11] and use of irrigated or non-irrigated catheter were chosen as procedural markers of induced myocardial necrosis.

On the day of admission (D1) preparations were done following a standard institutional protocol including blood tests, ECG, cardiac ultrasound, and cardiac multidetector computed tomography when needed. The electrophysiological procedure was performed on the next day (D2). On the day after the procedure (D3) the patients were discharged from the hospital.

#### **Laboratory markers of induced myocardial necrosis and perilesion inflammation**

The baseline laboratory tests of creatinine, CRP and hscTn I on D1 were done at admission (21-23 hours before the start of the procedure). On D2 (5-7 hours after the end of the procedure) hscTn I was measured, and on D3 (19-21 hours after the end of the procedure) hscTn I and CRP were measured again.

The measurements of hscTn I were done using automatic analyzer Access (Beckmann-Coulter Inc., USA) by hemifluorescence method. The upper normal limit (99th percentile) is sex-specific – 19.6 ng/L for males and 11.6 ng/L for females. The upper normal limit for CRP is 5 mg/L for both sexes.

#### **Electrophysiological studies and ablations**

Electrophysiological studies were done using venous puncture and insertion of one to three 6F diagnostic catheters, positioned as needed in the right ventricle, the coronary sinus, the His bundle area, the right or the left atrium. Burst and programmed electrical pacing was done with 1 to 3 extrastimuli at an impulse width of 2 msec and an output of 7-11 mA. Ablation was performed using 7F ablation catheters with 4-mm non-irrigated tip (Therapy, Abbott, USA, or FireMagic, MicroPort EP MedTech, China) or 4-mm la-

EP MedTech, China) или с 4 mm лазерно нарязан гъвкав връх и отворена иригация (Therapy CoolFlex, Abbott, USA) в температурно контролиран режим. В зависимост от субстрата за аблация е прилагана радиофреквентна енергия с мощност от 20 до 50 W при максимална температура от 40° C (при иригирана аблация) до 65° C и продължителност на отделните апликации от 15 до 120 s. При иригираните аблации работният дебит на помпата е от 17 до 30 ml/min. в зависимост от субстрата.

За целите на анализа аблациите са разделени на прости и комплексни, а РФ лезии – на фокални и линейни. В простите аблации се включват аблациите на AV нодална риентри тахикардия (AVNRT), AV риентри тахикардия при манифестна или скрита допълнителна проводна връзка (AVRT), типично предсърдно трептене, зависимо от кавотрикуспидалния истмус, и аблация на AV възела. Към сложните аблации спадат фокални предсърдни тахикардии (ФПТ), атипично предсърдно трептене и предсърдни макрориентри тахикардии, предсърдно мъждене, идиопатични камерни аритмии, и камерни тахикардии, свързани с цикатрикс. При фокалните аблации РФ енергия се прилага на едно място и тук се включват AVNRT, AVRT, аблацията на AV възела, ФПТ и идиопатичните камерни аритмии. При всички останали гореизброени видове аритмии са създавани линейни лезии.

### Статистика

Статистическият анализ е извършен с пакет jamovi 1.6.23. Разпределението на данните е оценявано чрез тест на Shapiro-Wilk. Непрекъснатите данни с нормално разпределение са представени като средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение (минимум–максимум), а тези с разпределение, различно от нормалното – като медиана и интерквартилен интервал (25-75% персентил). Относителният дял е представен като процент. Връзката между постпроцедурните стойности на hscTn I и CRP и процедурните маркери за индуцирана некроза е оценявана чрез рангов корелационен коефициент на Spearman, а динамиката на пред- и следпроцедурните стойности е изследвана чрез T-тестове за независими или чифтни извадки (непараметричен тест на Mann-Whitney и тест на Student за междугрупови сравнения, рангов тест на Wilcoxon за вътрегрупови сравнения). Стойност на  $p < 0.05$  е приета за сигнификантна.

### РЕЗУЛТАТИ

Изследвани са 103-ма пациенти, от които 58 мъже (56,3%). Изходните характеристики на пациентите са представени в таблица 1.

ser-cut open irrigation tip (Therapy CoolFlex, Abbott, USA) in temperature-controlled mode. Depending on the ablation substrate RF energy was delivered at a power of 20 to 50 Watts, a maximum temperature of 40°C (for irrigated ablation) to 65°C, and application duration of 15 to 120 sec. For irrigated ablation the peak pump flow was 17 to 30 ml/min. depending on the substrate.

For the purposes of the analysis the ablations were defined as simple or complex, and RF lesions – as focal or linear. Simple ablations included ablation of AV nodal reentrant tachycardia (AVNRT), AV reentrant tachycardia using manifest or concealed accessory pathway (AVRT), typical cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter, and ablation of the AV junction. Complex ablations included focal atrial tachycardias (FAT), atypical atrial flutter and atrial macroreentrant tachycardias, atrial fibrillation, idiopathic ventricular arrhythmias, and scar-related ventricular tachycardias. In focal ablations RF energy was delivered to a single spot – this included AVNRT, AVRT, AV junction ablation, FAT, and idiopathic ventricular arrhythmias. Linear lesions were created in all other types of arrhythmia.

### Statistical analysis

The statistical analysis was carried out with jamovi 1.6.23. Data distribution was assessed by Shapiro-Wilk test. Continuous data with normal distribution are presented as mean  $\pm$  standard deviation (minimum – maximum), while data with non-normal distribution are presented as median and interquartile range (25%-75% percentile). Proportions were presented as percentages. Correlation between postprocedural values of hscTn I and CRP and procedural markers for induced necrosis was tested by Spearman's rank correlation test. The dynamics of the pre- and post-procedural values was tested by T-tests for independent or paired samples (Mann-Whitney test and Student's t-test for intergroup comparisons, Wilcoxon signed rank test for intragroup comparisons). P-value  $< 0.05$  was considered significant.

### RESULTS

Overall, 103 patients were studied. Males were 58 (56.3%). The baseline characteristics of the patients are presented in Table 1.



Таблица 1. Характеристики на пациентите / Table 1. Patients' characteristics

Възраст (год.) / Age (years)	57 (47,5 – 67,5)	
Ръст / Height (cm)	172 ± 10,1 (145 – 197)	
Тегло / Weight (kg)	82 ± 17,9 (43 – 120)	
ИТМ / BMI	27,7 ± 5,2 (16 – 41,5)	
Придружаващи заболявания: / Comorbidities (n, %):		
– Обезитет	– Obesity	33 (32%)
– Артериална хипертония	– Arterial hypertension	71 (68,9%)
– Захарен диабет	– Diabetes mellitus	18 (17,5%)
– КБС	– CAD	15 (14,6%)
– СНнФИ	– HFrEF	3 (2,9%)
– СНзФИ	– HFpEF	11 (10,7%)
– ХБЗ	– CKD	7 (6,8%)
ФИЛК / LVEF (%)	59 (55 – 62)	
Креатинин/ Creatinine (umol/L)	84 (73,3 – 96,8)	
eGFR (ml/min./1.74 m <sup>2</sup> )	73,3 ± 20,1 (4 – 117)	
Креатининов клирънс / Creatinine clearance (ml/min./1.74 m <sup>2</sup> )	93,1 ± 33,3 (3 – 178)	

ИТМ – индекс на телесна маса; КБС – коронарна болест на сърцето; СНнФИ – сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; СНзФИ – сърдечна недостатъчност при запазена фракция на изтласкване; ХБЗ – хронично бъбречно заболяване; ФИЛК – фракция на изтласкване на лява камера; eGFR – изчислена скорост на гломерулна филтрация. Обезитетът е дефиниран като ИТМ > 30. КБС е дефинирана като стар миокарден инфаркт/перкутанна коронарна интервенция/коронарна байпас хирургия

BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; CKD – chronic kidney disease; LVEF – left ventricular ejection fraction; eGFR – estimated glomerular filtration rate. Obesity was defined as BMI > 30. CAD was defined as previous myocardial infarction/percutaneous coronary intervention/coronary artery bypass surgery.

Проведени са 8 диагностични ЕФИ и 98 аблации (при една пациентка е извършено ЕФИ, а на следващ етап – и аблация, а при други двама пациенти – повторна аблация поради рецидив на третираната аритмия). Характеристиките на аблационните процедури са представени в таблица 2.

Перипроцедурната динамика на hscTn I по пол и на CRP за цялата популация при аблации и при ЕФИ са показани в таблици 3 и 4. Динамиката на hscTn I за всички пациенти с аблации е, както следва: в Д1 – 3,2 ng/L, 1,7-4,93; Д2 – 500 ng/L, 269-1044; Д3 – 404 ng/L, 179-1017. При ЕФИ динамиката е съответно: Д1 – 5,95 ± 5,34 (0,6-15,9); Д2 – 53,2 ± 43,1 (13,3-144); Д3 – 16,7 ± 9,65 (3,3-30,9). Динамиката на hscTn I за цялата изследвана популация е показана на фиг. 1. При 5-ма пациенти с аблация инцидентно или по технически причини са пропускани единични изследвания – hscTn I не е изследван при един пациент в Д1 и при един пациент в Д2, CRP не е изследван при един пациент в Д1, а при двама в Д3 не е изследван hscTn I и CRP. Освен това при други двама пациенти изходният hscTn I в Д1 по технически причини е изследван по различен метод, като и в двата случая стойността му е под горната граница на нормата.

Динамиката на hscTn I при аблации и при диагностични ЕФИ (фиг. 1) в отделните двойки дни е отчетлива и значима. При аблациите се установи

Eight diagnostic EPS and 98 ablations were done (one patient had EPS first and ablation at another admission, two other patients had redo ablations for recurrences of the ablated arrhythmia). The characteristics of the ablation procedures are shown in Table 2.

The periprocedural dynamics of hscTn I stratified by sex, and of CRP for the entire population in ablations and EPS are presented in Tables 3 and 4. The hscTn I dynamics for all ablations is as follows: at D1 – 3.2 ng/L, 1.7-4.93; D2 – 500 ng/L, 269-1044; D3 – 404 ng/L, 179-1017. For EPS it is: D1 – 5.95±5.34 (0.6-15.9); D2 – 53.2±43.1 (13.3-144); D3 – 16.7±9.65 (3.3-30.9). The dynamics of hscTn I for the entire population is shown on Fig. 1. In five patients of the ablation group accidentally or due to technical reasons single lab tests were not performed – hscTn I was not tested in one patient at D1 and one patient at D2, CRP was not tested in one patient at D1, while in two patients hscTn I and CRP were missed at D3. Besides, in two other patients the baseline hscTn I at D1 was tested by different method due to technical reasons, and in both cases the values were lower than the upper normal limit.

The dynamics of hscTn I in ablations and diagnostic EPS (Fig. 1) in the different pairs of days is manifest and significant. In the ablation group there

умерена (за Д2) до висока (за Д3) сигнификантна корелация между процедурните маркери за некроза и hscTn I, и сигнификантна, но слаба корелация между процедурните маркери за некроза и CRP (фиг. 2). CRP се повишава сигнификантно след-процедурно (табл. 3 и 4), но между аблации и ЕФИ не се установяват разлики нито изходно ( $p = 1,00$ ), нито следпроцедурно ( $p = 0,542$ ).

При 15 аблационни процедури (11 комплексни) е проведена и интрапроцедурно трансторакално електрокардиоверзио. При тези пациенти стойностите на hscTn I в Д2 и Д3 не показаха значими разлики спрямо лицата с комплексни аблации, но без електрокардиоверзио. При 13 аблации на пациенти с коронарна болест (5 комплексни) също не се установи значима разлика в стойностите на hscTn I в Д2 и Д3 спрямо останалите пациенти без коронарна болест.

was moderate (on D2) to strong (on D3) correlation between the procedural markers of induced necrosis and hscTn I, and significant but weak correlation between the same markers and CRP (Fig. 2). Post-procedural increase of CRP was significant (tables 3 and 4), but there were no differences between ablations and EPS neither at baseline ( $p = 1.00$ ), nor post-procedure ( $p = 0.542$ ).

In 15 ablations (11 complex) a transthoracic electrical cardioversion was done. In those patients the hscTn I values at D2 and D3 did not show significant differences compared to patients with complex ablations without cardioversion. In 13 ablations of patients with coronary artery disease (5 complex) the hscTn I values at D2 and D3 also did not show significant differences compared to patients without coronary artery disease.

**Таблица 2. Процедурни характеристики на аблациите / Table 2. Procedural characteristics of the ablations**

		n (%) или медиана (IQR) n (%) or median (IQR)
Вид аблация (n, %) – Проста – Комплексна	Type of ablation (n, %) – Simple – Complex	53 (54,1%) 45 (45,9%)
Вид РФ лезия (n, %) – Фокална – Линейна	Type of RF lesion (n, %) – Focal – Linear	41 (41,8%) 57 (58,2%)
Аблирана аритмия (n, %) – AVNRT – AVRT – Аблация на AV възела – ФГТ – Идиопатична камерна аритмия – Типично предсърдно трептене – Предсърдно мъждене – Атипично предсърдно трептене/предсърдна макрориентри тахикардия – Камерна тахикардия, свързана с цикатрикс – Комбинирана	Arrhythmia ablated (n, %) – AVNRT – AVRT – Ablation of the AV junction – FAT – Idiopathic ventricular arrhythmia – Typical atrial flutter – Atrial fibrillation – Atypical atrial flutter/atrial macroreentrant tachycardia – Scar-related ventricular tachycardia – Combination	30 (30,7%) 4 (4,1%) 1 (1%) 5 (5,1%) 2 (2%) 17 (17,3%) 32 (32,7%) 1 (1%) 1 (1%) 5 (5,1%)
Аблирана кухина (n, %) – Дясно предсърдие – ляво предсърдие – Дясна камера – лява камера – Дясно предсърдие и ляво предсърдие	Chamber ablated (n, %) – Right atrium – Left atrium – Right ventricle – Left ventricle – Right atrium and left atrium	54 (55,2%) 40 (40,8%) 2 (2%) 1 (1%) 1 (1%)
Аблационен катетър (n, %) – Иригиран – Неиригиран	Ablation catheter (n, %) – Irrigated – Non-irrigated	66 (67,3%) 32 (32,7%)
Използван ЕАМ (n, %)	EAM used (n, %)	47 (44,3%)
Брой РФ приложения	Number of RF applications	20 (7-68)
РФ време (сек.)	RF time (sec.)	763 (254-1200)
РФ енергия (J)	RF energy (J)	24 802 (6986-42 847)
Интрапроцедурна електрокардиоверсия (n, %)	Intraprocedural cardioversion (n, %)	15 (15,3%)

EAM – електроанатомичен мепинг. / EAM – electroanatomic mapping.

**Таблица 3. Перипроцедурна динамика на високосензитивен тропонин I и С-реактивен протеин при аблация**  
**Table 3. Periprocedural dynamics of high-sensitivity troponin I and C-reactive protein in ablations**

	Мъже / Males	Жени / Females	p
hscTn I D1 (ng/L)	3,4 (2,15-5,4)	2,9 (1,45-4,47)	0,169
hscTn I D2 (ng/L)	661 (369-1574)	438 (220-645)	0,003
hscTn I D3 (ng/L)	593 (221-1420)	265 (134-600)	0,005
CRP D1 (mg/L)	0,9 (0,4-2,2)		< 0,001*
CRP D3 (mg/L)	3,85 (1,4-7,48)		

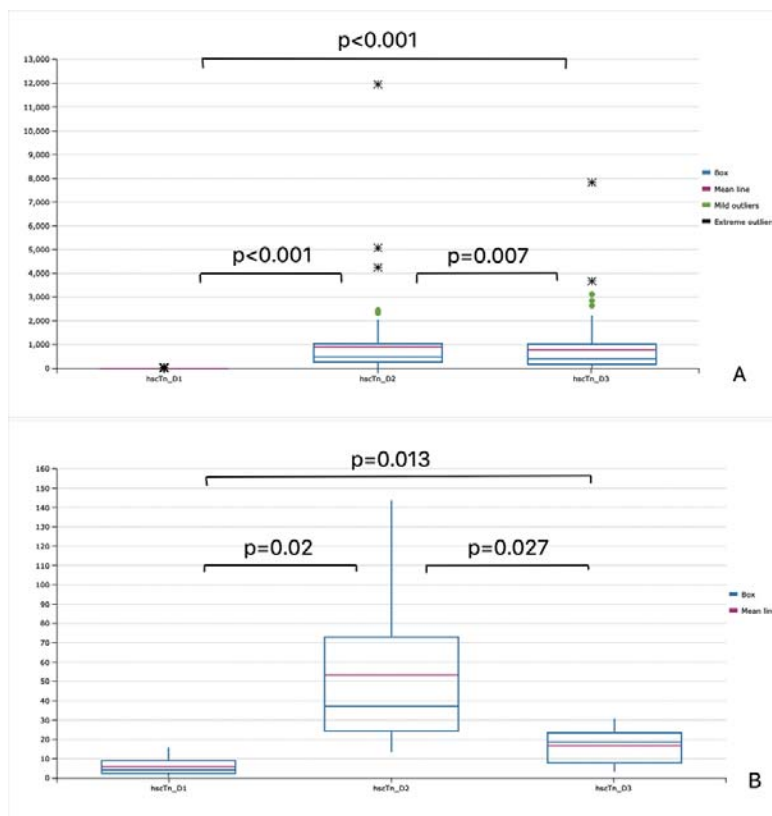
\* – за CRP сравнението е между Д1 и Д3 / \* – D1 vs D3 comparison for CRP

**Таблица 4. Перипроцедурна динамика на високосензитивен тропонин I и С-реактивен протеин при диагностични ЕФИ**

**Table 4. Periprocedural dynamics of high-sensitivity troponin I and C-reactive protein in diagnostic EPS**

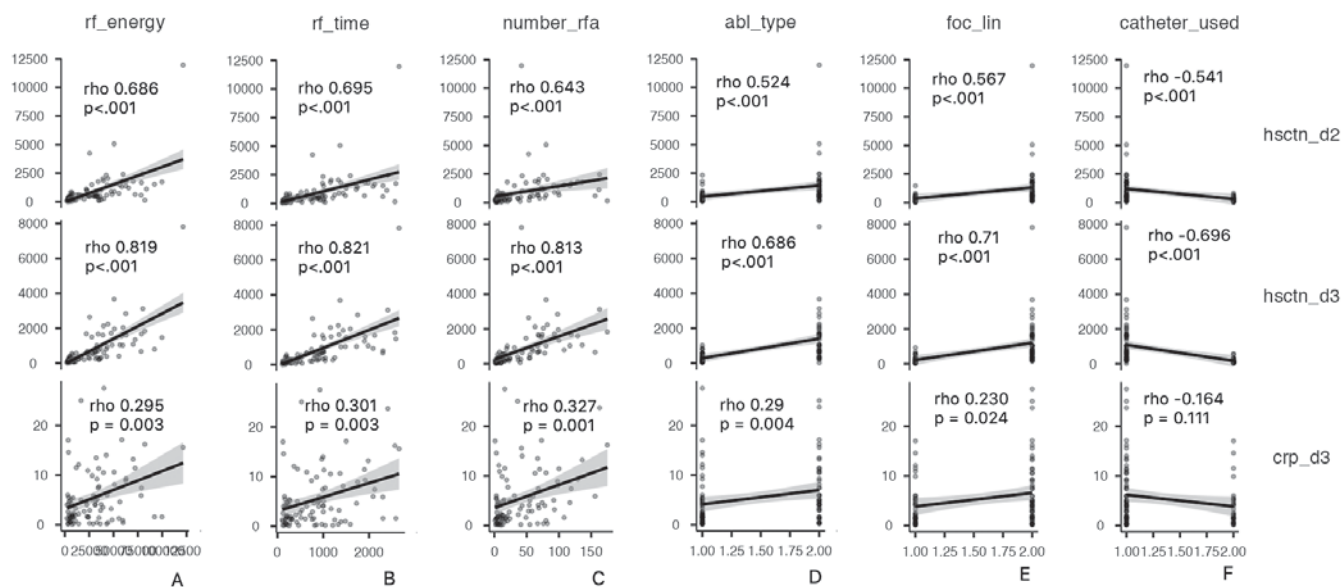
	Мъже / Males	Жени / Females	p
hscTn I D1 (ng/L)	2,6 (2,2-4,1)	7,4 ± 4,28 (4,4-12,3)	0,25
hscTn I D2 (ng/L)	36,1 ± 19,4 (13,3-65,3)	81,6 ± 61,7 (20,5-144)	0,16
hscTn I D3 (ng/L)	11,5 ± 7,54 (3,3-21,2)	25,4 ± 5,5 (19,9-30,9)	0,033
CRP D1 (mg/L)	1,05 (0,4-2,08)		0,04*
CRP D3 (mg/L)	3,3 (1,45-4,4)		

\* – за CRP сравнението е между Д1 и Д3 / \* – D1 vs D3 comparison for CRP



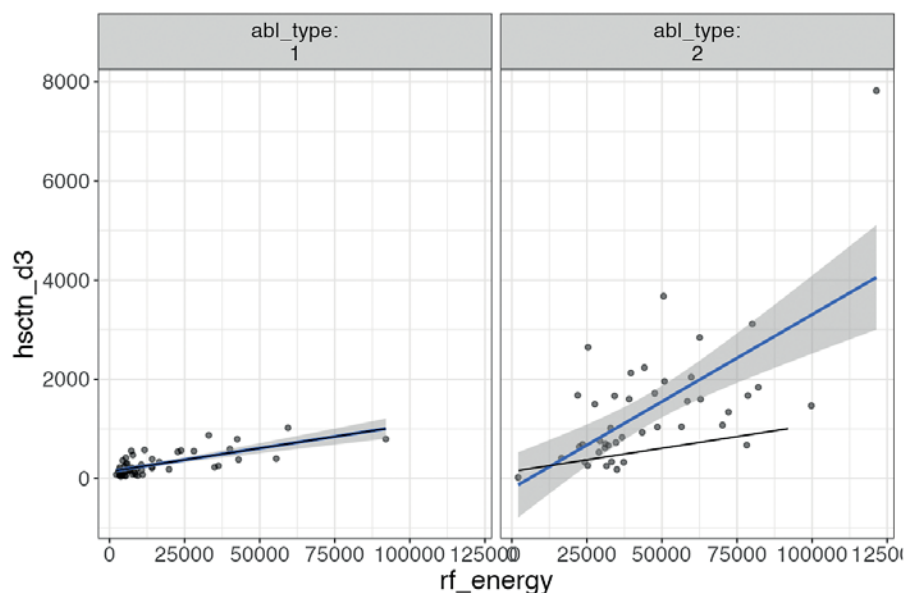
**Фиг. 1.** Бокс графика на динамиката на hscTn I при аблация (А) и при ЕФИ (В) в Д1, Д2 и Д3. Горната и долната страна на боксовете показват 25-75 перцентил на стойностите, синята хоризонтала вътре в бокса е медианата, а червената – средната стойност. Краищата на вертикалните линии показват максималната и минималната стойност, а зелените точки и звездичките – екстремните стойности.

**Fig. 1.** Box plot of hscTn I dynamics in ablations (A) and in EPS (B) on D1, D2 and D3. The top and bottom of the boxes show 25-75 percentile of values, the blue line in the box is the median, the red line is the mean. The whiskers show maximum and minimum, green dots and asterisks are the extremes.



**Фиг. 2.** Корелация между процедурни параметри и hscTn I в Д2 и Д3, и CRP в Д3. Панели А-Ф показват РФ енергия, РФ време, брой РФ приложения, вид аблация (1 – проста, 2 – комплексна), вид РФ лезия (1 – фокална, 2 – линейна) и аблационен катетър (1 – иригиран, 2 – неиригиран). Във всеки панел горният ред показва hscTn I в Д2, средният ред – hscTn I в Д3, а долният ред – CRP в Д3. За всяка корелация е посочена стойността на корелационния коефициент  $\rho$  (rho) и на статистическата вероятност  $p$ .

**Fig. 2.** Correlation between the procedural parameters and hscTn I on D2 and D3, and CRP on D3. Panels A – F show RF energy, RF time, number of RF applications, type of ablation (simple/complex), type of RF lesion (focal/linear), and ablation catheter (irrigated/non-irrigated). The upper row in all panels shows hscTn I on D2, middle row – hscTn I on D3, lower row – CRP on D3. The values of the correlation coefficient  $\rho$  and the statistical probability are shown for every correlation.



**Фиг. 3.** Стойности на hscTn I в Д3 в зависимост от количеството енергия (J) и вида на аблацията. Вляво – прости аблации (abl\_type 1), вдясно – комплексни аблации (abl\_type 2) (с насложена графика за простите аблации).

**Fig. 3.** hscTn values I on D3 depending on the amount of energy (J) and the type of the ablation. Left panel – simple ablations (abl\_type 1), right panel – complex ablations (abl\_type 2) (with superimposed graphic for simple ablations).

## ОБСЪЖДАНЕ

Основната находка в настоящото проучване е, че при РФ аблация има изразено повишение на hscTn I и то показва ясна връзка с редица процеду-

## DISCUSSION

The main finding in this study is that during RF ablation there is pronounced increase of hscTn I and it shows clear relation to a number of procedural pa-



рни показатели. Много по-интересно е обаче, че патологично повишение на hscTn се регистрира почти без изключение и при диагностични електрофизиологични процедури.

Повишението на следпроцедурния hscTn I в настоящото проучване е от порядък, близък до докладвания в предишни публикации, при които е изследван високосензитивен тропонин [6-8]. Всички процедурни маркери за индуцирана миокардна некроза показваха значима корелация със следпроцедурните стойности на hscTn. Това не е изненадващо, защото повечето от тях са взаимосвързани. Така например кумулативната RF енергия е право пропорционална на RF време и на броя RF приложения. Също така е по-вероятно комплексните аблации да са с линейни лезии и с използване на иригиран катетър, както и да изискват повече RF приложения, по-голямо кумулативно RF време и по-голяма мощност на приложенияте. Независимо от това корелацията, която установихме, варира от умерена до силна – вероятно поради факта, че големината на индуцираната некроза зависи от множество параметри, например сила на натиска на катетърния връх върху ендокарда, ориентация на катетърния връх и контактна площ с ендокарда, поглъщане и разсейване на част от енергията от кръвотока около катетърния връх. Иначе казано, няма нито един отделно взет процедурен маркер за индуцирана некроза, който винаги да е най-добрият показател. Все пак измежду трите маркера, показали най-висока корелация с hscTn I (RF енергия, RF време и брой RF приложения), според нас най-важна е кумулативната RF енергия, част от която навлиза в тъканта, като предизвиква загряване и последваща некроза, и която е в пряка зависимост от продължителността и броя на RF приложенияте, и от използването на иригиран катетър. От друга страна, RF време и броят RF приложения могат да не показват връзка помежду си, особено при често използваната техника с висока мощност и малка продължителност на приложенияте. Връзката между RF енергия и повишението на hscTn I при прости и комплексни аблации е илюстрирана на фиг. 3. При прости аблации тропониновият излив се увеличава линейно с нарастване на кумулативната енергия, но кривата не е особено стръмна, а енергията рядко надхвърля 20 000 J. При комплексните аблации макар разсейването на тропониновите пикове в отделните процедури да е по-голямо увеличението е много по-стръмно, а кумулативната енергия е сравнително равномерно разпределена в значително по-широк диапазон.

По отношение на диагностичните процедури динамиката на hscTn I е особено интересна, доколкото само при един пациент този маркер остана в

parameters. Much more interesting is the pathological increase of the hscTn I that is found almost universally in diagnostic EPS also.

The postprocedural hscTn I increase in this study is of magnitude close to the reported in previous publications using high-sensitivity troponin [6-8]. All procedural markers of induced myocardial necrosis showed significant correlation to post-procedural hscTn I levels. This is not surprising because most of them are interrelated. The cumulative RF energy for example is directly proportional to the RF time and the number of RF applications. It is also more likely that complex ablations are done with linear lesions and irrigated ablation catheter, and also to need more RF applications, longer RF time and more powerful applications. Nevertheless, the correlation found varied from moderate to strong, most probably due to the fact that the volume of the induced necrosis depends on multiple parameters, i.e., contact force of the catheter tip over the endocardium, orientation of the catheter tip and contact area with the endocardium, absorption and dissipation of part of the energy in the bloodstream around the catheter tip. Briefly, there is not a single procedural marker for induced necrosis that is always the best one. However, among the three markers with highest correlation to hscTn I (RF energy, RF time and number of RF applications) the most important in our opinion is the RF energy, part of which enters the tissue and causes heating and subsequent necrosis, and which is directly dependent on the duration and number of RF applications, and the use of an irrigated ablation catheter. On the other hand, the RF time and number of applications may not be mutually related, especially with the commonly used high-power-short duration ablation. The relation between the RF energy and hscTn I increase in simple and complex ablations is shown on Fig. 3 – the troponin leak increases linearly with increasing cumulative RF energy in simple ablations, but the curve is not particularly steep, and the energy rarely exceeds 20 000 J; in complex ablations, although the scattering of troponin peaks in the individual procedures is greater, the increase is much steeper, and the cumulative energy is relatively evenly distributed over a much wider range.

Regarding the diagnostic procedures the hscTn I dynamics is especially interesting given that it remained within normal limits on D2 and D3 in only one

нормални граници на Д2 и Д3. Известните ни проучвания датират от над 20 години и са с нееднозначни резултати – в тях не се установява повишение на тропонина или такова се открива рядко и в много ниска степен спрямо аблационните процедури [3-5]. Най-вероятна причина за това е използването тогава на обикновени, а не високочувствителни лабораторни тестове, още повече че в тези проучвания дори след извършване на аблация не е долавяно повишение на тропонина при 7 до 32% от пациентите. Интересен е механизмът на миокардната увреда при диагностични ЕФИ, след като очевидно аблацията не е причина. Според нас възможностите са две – механична травма на миокарда при позициониране на катетрите в сърдечните кухини и/или програмираната стимулация, която се извършва с въвеждане на поредици импулси с много ниска мощност и продължителност. Възможно е и двата фактора да имат роля в тропониновото освобождаване при чисто диагностични процедури. В сравнение с аблационните процедури лабораторната динамика при ЕФИ е доста по-различна – тропониновият пик тук е в Д2, с отчетлив спад на Д3 при всички пациенти, докато при аблации пикът е предимно (но не изключително) в Д2, а спадът в Д3 е по-слабо изразен, и дори при част от пациентите именно в Д3 се отчита по-високата следпроцедурна стойност на hscTn. Доколкото при РФ аблация в периферията на лезията се оформя зона на едем и възпаление, които могат да прогресират до некроза в следващите часове и дни, възможно е забавеният спад на hscTn след аблация да е причинен от освобождаване на нови количества тропонин от кардиомиоцити, които загиват със закъснение. При ЕФИ този фактор напълно липсва и вероятно това е причината за бързото намаляване на тропониновия пик. Интересен детайл е и по-голямото повишение на тропонина и по-забавеното му спадане при ЕФИ при жени. Нямаме обяснение за тази динамика, но не можем да изключим случайна находка, доколкото пациентите от женски пол в тази подгрупа са само 3 от общо 8 души.

По отношение на CRP и при диагностични, и при аблационни електрофизиологични процедури регистрирахме значимо повишаване на следпроцедурните стойности спрямо изходните. Въпреки че след аблация това повишаване бе малко по-изразено отколкото при ЕФИ, разликата тук не е сигнификантна. Тъй като корелацията с процедурните параметри, макар и сигнификантна, е слаба, предполагаме, че лекото начално повишение на CRP вероятно е обусловено от травмата на венозната стена при съдовия достъп. Не успяхме да доловим патологично следпроцедурно повишение на CRP при аблации за разлика от предходни публикации [7, 8,

patient. The studies available to us date more than 20 years back and have inconsistent results – they did not find troponin increase or it was found rarely and of much smaller magnitude than the ablation procedures [3-5]. The most probable reason for this is the use then of regular and not high-sensitivity laboratory assays, even more so these studies did not detect troponin increase in 7 to 32% of the patients even after ablation. As ablation is obviously not the cause, the mechanism of the myocardial injury in diagnostic EPS is intriguing. We think that there are two options – mechanical trauma of the myocardium during positioning of the catheters within the cardiac chambers and/or programmed pacing which is done by introducing a series of impulses of very low power and duration. It is possible that both play a role in the troponin release in purely diagnostic procedures. Compared to ablations, the laboratory dynamics in EPS is quite different – the troponin peak is at D2 with a sharp decline at D3 in all patients, while in ablations this peak is predominantly (albeit not exclusively) at D2 and the decline at D3 is of lesser degree, and even in some patients it is in D3 that the higher postprocedural hscTn value is reported. To the extent that RF ablation forms a zone of edema and inflammation at the periphery of the lesion that may progress to necrosis in the following hours and days, the delayed decrease of hscTn after ablation may be caused by the release of new amounts of troponin from cardiomyocytes that die with a delay. In EPS, this factor is completely absent and this is probably the reason for the rapid decrease of troponin peak. An interesting detail is the higher increase in troponin and its slower decrease in EPS in women. We have no explanation for this dynamic, but we cannot rule out a random finding, as only three out of eight patients in this subgroup were female.

With regard to CRP in both diagnostic and ablation electrophysiological procedures, we found a significant increase in post-procedure values compared to baseline. Although after ablation this increase was slightly more pronounced than after EPS, the difference is not significant here. As the correlation with the procedural parameters, although significant, is weak, we suggest that the slight initial increase in CRP is probably due to the trauma to the venous wall at the site of vascular access. We were unable to detect a pathological post-procedure increase in CRP after ablation, unlike previous publications [7, 8, 12]. It should

12]. Трябва да отбележим обаче, че в тях са били включени само аблации на предсърдно мъждене и е бил изследван високосензитивен CRP между 18-ия час и 7-ия ден след процедурата. При това пикът на следпроцедурното повишение е бил значително по-късен спрямо тропониновия пик – на 72-ри час, и е по-вероятно да е бил свързан с перилезионно възпаление отколкото с пункционния съдов достъп. Възможно е и в нашата група в следващите дни да е имало по-изразено повишаване на CRP, но то е останало недоловено, доколкото лабораторните показатели са изследвани само в рамките на болничния престой.

Във всеки случай според нас е важно да се познава перипроцедурната динамика на hscTn и CRP, както и големината на тази динамика, за да се избегнат погрешни интерпретации на лабораторните резултати след РФ аблация. Това е особено валидно при пациенти с известна коронарна болест или в редките случаи на преходна ST-елевация, които могат да се наблюдават при транссептална пункция или при тежки вагусови реакции.

## ОГРАНИЧЕНИЯ

Проследяването на лабораторните промени беше ограничено в рамките на болничния престой, т.е. до 24 часа след края на процедурата, поради което вероятно е пропусната по-късната динамика на изследваните лабораторни показатели. Различните видове аритмии са доста неравномерно разпределени – камерните аритмии например са много малко и не е ясно дали това няма отражение върху резултатите.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При всички електрофизиологични процедури – аблации и ЕФИ, се установява значимо следпроцедурно повишаване на hscTn I. Това повишаване е особено изразено при аблациите, при които то се задържа и през първия следпроцедурен ден, и показва ясна връзка с кумулативната РФ енергия, РФ време и броя на РФ приложения. Ранното повишение на CRP също е значимо, но е много малко и в слаба корелация с процедурните параметри.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография/References

1. ACC Cardiovascular Technology Assessment Committee, Fisher JD, Cain ME, Ferdinand KC, et al. Catheter ablation for cardiac arrhythmias: clinical applications personnel and facilities. ACC position statement. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(3):828-833. doi:10.1016/0735-1097(94)90036-1
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al: the Executive Group on behalf of the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Uni-

be noted, however, that only atrial fibrillation ablations were included in these studies and high-sensitivity CRP was examined between 18 hours and 7 days after the procedure. However, the peak of the post-procedure increase was significantly later than the troponin peak – at 72 hours, and was more likely to be associated with perilesion inflammation than with puncture vascular access. It is possible that in our group in the following days there was a more pronounced increase in CRP, but it remained undetected, as the laboratory parameters were examined only during the hospital stay.

In any case, we believe it is important to know the periprocedural dynamics of hscTn and CRP, as well as the magnitude of this dynamic, in order to avoid misinterpretations of laboratory results after RF ablation. This is especially true in patients with known coronary artery disease or in rare cases of transient ST-elevation, which may occur with transseptal puncture or severe vagal reactions.

## LIMITATIONS

The follow-up of laboratory changes was limited to the hospital stay, i.e., up to 24 hours after the end of the procedure. It is therefore probable that we have missed later dynamics of the laboratory parameters. Various types of arrhythmia are irregularly distributed – ventricular arrhythmias are only few and it is not clear whether this has not influenced the results.

## CONCLUSION

Significant postprocedural increase of hscTn I is found in all electrophysiological procedures, be they ablations or EPS. This increase is particularly pronounced in ablations in which it persists on the first postprocedural day, and shows a clear relation to the cumulative RF energy, RF time and number of RF applications. The early increase of CRP is also significant, but is very small and weakly correlated to the procedural parameters.

*No conflict of interest was declared*

versal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462

3. Katritsis D, Hossein-Nia M, Anastasakis A, et al. Use of troponin-T concentration and kinase isoforms for quantitation of myocardial injury induced by radiofrequency catheter ablation. *Eur Heart J.* 1997;18(6):1007-1013. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015358

4. Madrid AH, del Rey JM, Rubí J, et al. Biochemical markers and cardiac troponin I release after radiofrequency catheter ablation: approach to size of necrosis. *Am Heart J*. 1998;136(6):948-55. doi: 10.1016/S0002-8703(98)70148-6
5. Manolis AS, Vassilikos V, Maounis T, et al. Detection of myocardial injury during radiofrequency catheter ablation by measuring serum cardiac troponin I levels: procedural correlates. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1099-1105. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00330-7
6. Vasatova M, Pudil R, Tichy M, et al. High-sensitivity troponin T as a marker of myocardial injury after radiofrequency catheter ablation. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(1):38-40. doi: 10.1258/acb.2010.009280
7. Antolič B, Pernat A, Cvijić M, et al. Radiofrequency catheter ablation versus balloon cryoablation of atrial fibrillation: markers of myocardial damage, inflammation, and thrombogenesis. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(13-14):480-487. doi: 10.1007/s00508-016-1002-0
8. Yano M, Egami Y, Yanagawa K, et al. Comparison of myocardial injury and inflammation after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation between radiofrequency catheter ablation and cryoballoon ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(6):1315-1322. doi: 10.1111/jce.14475
9. Yoshida K, Yui Y, Kimata A, et al. Troponin elevation after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: relevance to AF substrate, procedural outcomes, and reverse structural remodeling. *Heart Rhythm*. 2014;11(8):1336-1342. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.04.015
10. Reichlin T, Lockwood SJ, Conrad MJ, et al. Early release of high-sensitive cardiac troponin during complex catheter ablation for ventricular tachycardia and atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47(1):69-74 doi: 10.1007/s10840-016-0125-6
11. Carlsson J, Erdogan A, Guettler N, et al. Myocardial injury during radiofrequency catheter ablation: comparison of focal and linear lesions. *PACE*. 2001;24(6):962-968. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.00962.x
12. Lim HS, Schultz C, Dang J, et al. Time course of inflammation, myocardial injury, and prothrombotic response after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):83-89. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000876