

**Samual Hayman, Pantelis Diamantouros, Rodrigo Bagur, Michael Chu, Bob Kiaii, Bryan Dias, Patrick Teefy MD**

Department of Cardiology, London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada University of Western Ontario, London, Ontario, Canada. E-mail: patrick.teefy@lhsc.on.ca

## ARE WE UNDERESTIMATING THE GRADIENT IN PATIENTS WITH AORTIC STENOSIS AND ATRIAL FIBRILLATION: IT'S TIME TO CONSIDER VENTRICULAR PRELOAD

УДК 616.132-007.271:616.12-008.313.2

**Key words:** atrial fibrillation, aortic stenosis, echocardiogram.

**FOR REFERENCES.** Samual Hayman, Pantelis Diamantouros, Rodrigo Bagur, Michael Chu, Bob Kiaii, Bryan Dias, Patrick Teefy. My nedoozenivaem gradient davleniya u pazientov s aortal'nym stenozom i fibrillyaziey predserdiy: prishlo vremya izuchit' prednagruzku zheludochkov [Are we underestimating the gradient in patients with aortic stenosis and atrial fibrillation: it's time to consider ventricular preload]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2018, vol. 2, no. 1, pp. 216–220.

**Purpose:** To understand the significance of variation in gradient beat-to-beat pressure gradients in patients with significant aortic stenosis and concomitant atrial fibrillation and determine its relationship to severity.

**Methods:** Assess the beat-to-beat variability of pressure gradients in patients significant aortic stenosis and concomitant atrial fibrillation from retrospective analysis of Doppler or catheter-based hemodynamic measurements and correlate with the preceding RR interval based on the corresponding electrocardiogram. Results: There is a direct correlation between the preceding RR interval and the mean pressure gradient in patients with significant aortic stenosis and concomitant atrial fibrillation. The variation seems to be more prominent in those with severe stenosis and preserved left ventricular function and may aid in classifying the degree of stenosis as severe in some with seemingly more moderate stenosis based on traditional averaging of consecutive beats.

**Conclusions:** Variation in pressure gradients beat-to-beat are important to consider in patients with aortic stenosis and concomitant atrial fibrillation and correlate with severity and contractile characteristics.

### Background

Compared to those in sinus rhythm (SR), patients with atrial fibrillation (AF) in the setting of aortic stenosis (AS) have an elevated mortality risk whether managed medically or surgically [1]. When evaluating these patients, echocardiographic guidelines recommend averaging the peak velocities ( $V_{max}$ ) and velocity-time intervals (VTI) over at least five beats [2]. Large patient series have adhered to these recommendations [1, 3]. However, stenotic office gradients are flow dependent. Variations in cardiac output, concomitant aortic or mitral valvular regurgitation or increased metabolic rate will all affect measured gradients for a given stenosis [2]. This is exemplified in the setting of low-flow low-gradient (LFLG) severe AS – dobutamine stress echocardiogra-

phy will result in an increase in both stroke volume (SV) and mean gradient ( $\Delta P_{mean}$ ) [2, 4]. Likewise, in AF with a short RR interval, there is shortened ventricular relaxation and filling period, and a resulting smaller SV [3]. The  $\Delta P_{mean}$  measured by echo is therefore dependent on heart rate and RR interval variability. This somewhat explains why patients in AF, compared to those in SR, will have lower peak velocities and gradients despite similar aortic valve areas (as assessed by the continuity equation) [5]. We sought to demonstrate the relationship between preceding RR interval and gradients ( $V_{max}$  and  $\Delta P_{mean}$ ) in AS with the hypothesis that the gradient that most accurately reflects the true stenosis is the one after the longest RR interval.

**Acronyms:** AF – atrial fibrillation, AS – aortic stenosis, LFLG – low-flow low-gradient, SR – sinus rhythm, SV – stroke volume, VTI – velocity-time interval.

## Methods

We retrospectively identified patients with both AS and AF during their echocardiogram or invasive valve assessment. Patients were excluded if they were paced or if there were < 5 recorded continuous wave Doppler envelopes to re-analyze. Baseline characteristics and echocardiographic or invasive parameters were also recorded. Severe AS was defined as  $\Delta P_{\text{mean}} > 40$  mmHg. Pearson Correlation Coefficient was utilized to assess the relationship between preceding RR interval and gradients (Vmax and APmean).

## Results

Twenty-one patients were reviewed for inclusion. Nineteen echocardiograms from 16 patients were reviewed for the analysis. Two studies were included from invasive catheterization data. Seven patients were excluded

(insufficient data in five and permanent pacing in two). A total of 186 data points were measured. The final original assessment (averaging multiple beats) was severe (normal flow) AS in nine studies; LFLG severe AS in four; LFLG (paradoxical normal EF) severe AS in two; and moderate AS in six. There was a clear relationship between the RR interval and both the  $\Delta P_{\text{mean}}$  (Figure 1) and Vmax. In the severe and moderate AS groups, R correlates ranged from 0.59–0.90 (APmean) and 0.31–0.94 ( $\Delta P_{\text{mean}}$ ), respectively. This was not as robust in the low-flow low-gradient group with R correlates ranging from 0.50–0.77 ( $\Delta P_{\text{mean}}$ ) possibly a result of the impaired ventricular systolic function. The overall mean R correlates were  $0.71 \pm 0.15$  ( $\Delta P_{\text{mean}}$ ) and  $0.67 \pm 0.19$  (Vmax). Utilizing the maximum measured gradient, instead of the standard averaged gradient, the APmean increased by an average of 10.1 mmHg (range 2.1–30.4 mmHg) with two patients reclassifying from moderate to severe AS (including one LFLG).

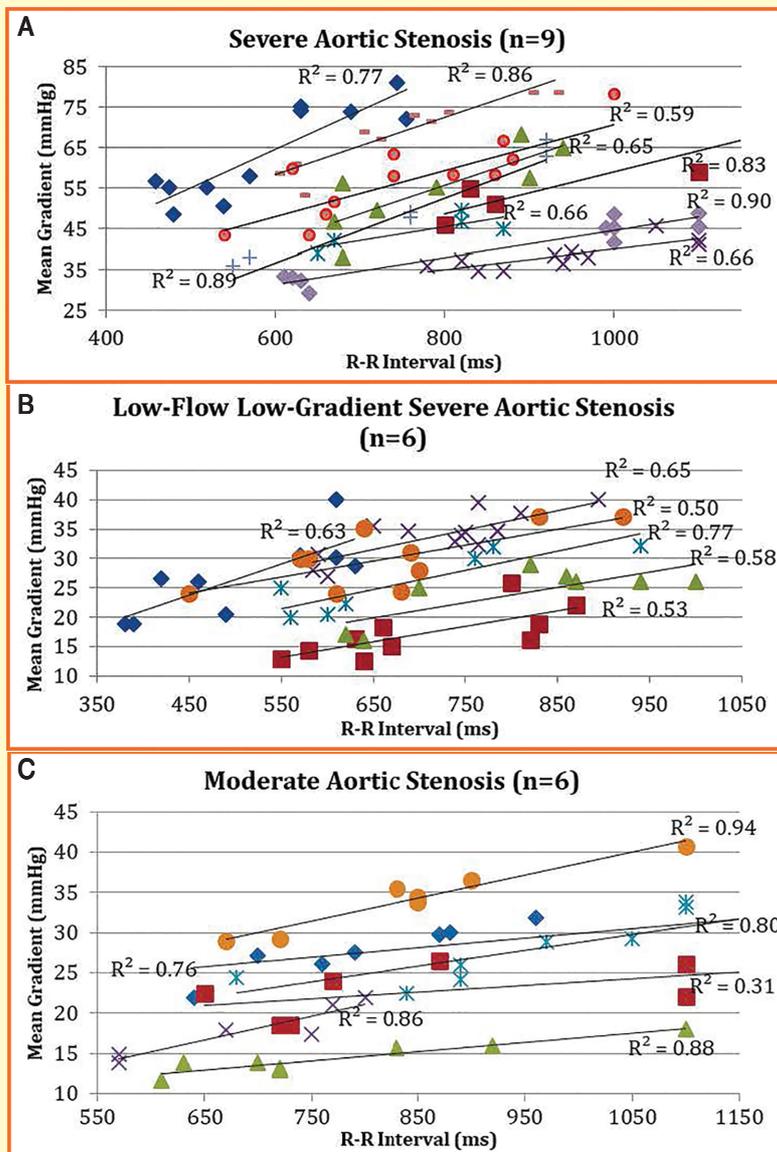


Figure 1. Trendline and R2 correlates comparing mean gradient to R-R interval in severe (A), LFLG severe (B), and moderate (C) aortic stenosis.

## Discussion

Our study demonstrates the relationship between preceding RR interval and aortic gradient in the setting of concomitant AF and AS. When the RR interval is short there is decreased ventricular filling and a decreased SV resulting in a smaller gradient. In a number of our cases there was extensive variability in measured gradient depending on which cardiac cycle was included resulting in potential reclassification from moderate to severe stenosis. The relationship is not as robust in the LFLG subset. This may be as a result of not considering the pre-preceding RR interval, [3] the degree of mitral regurgitation and reduced contractile reserve. It also suggests that the slope of the RR interval and AP relationship is directly related to the left ventricular contractile reserve. In a similar vein, when differentiating 'true' versus 'pseudo' severe AS in a low-flow patient, other authors have suggested using the post-extrasystolic (therefore optimizing preload) gradient as a potential alternative to dobutamine [6, 7]. Similar to this or the use of dobutamine for LFLG aortic stenosis, the most appropriate measure of systolic gradient in AS with AF may occur with optimization of preload and SV (usually after the longest RR interval).

## Study limitations

Our study has a number of limitations. Firstly, it is retrospective which has inherent bias. Secondly, we

review a relatively small sample size, which makes assessment of outcomes, which we did not do, of little value. Thirdly, we do not directly measure other factors that affect flow in the setting of AS and AF such as the pre-preceding RR interval, concomitant aortic or mitral insufficiency and a full assessment (no only ejection fraction) of left ventricular contractility and function (diastolic function, longitudinal strain). However, these would incrementally reduce the practical applicability in a busy echo lab. Lastly, we do not measure the post-extrasystolic gradient which may further optimize preload and stroke volume, however this data was not available as our current practice is to avoid measurements port ectopy and they were not saved.

## Conclusions

There is a relationship between the RR interval and measured gradient in the setting of AS and AF. Assessing the gradient may be most accurate during optimal ventricular preload and stroke volume, which is usually after the longest RR interval. Rather than averaging gradients and velocities, the highest recorded values may more accurately reflect the degree of stenosis. A larger study with simultaneous measurements of left ventricular outflow tract ( $V_1$ ) and maximal orifice velocities ( $V_{max}$ ) are necessary to further explore this relationship.

**Conflict of Interest:** There are no conflicts of interest to declare.

## References

- [1] Bronzetti G., Brighenti M., Mariucci E., Fabi M., Lanari M., Bonvicini M., Gargiulo G., Pession A. Upside-down position for the out of hospital management of children with supraventricular tachycardia. *Int J. Cardiol*, 2018, vol. 1, no. 252, pp. 106–109. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.120.
- [2] Li X.M., Ge H.Y., Shi L., Liu X.Q., Guo B.J., Li M.T., Jiang H., Zheng X.C., Li A.J., Zhang Y.Y. Multicenter investigation of the correlation between supraventricular tachycardia and tachycardia-induced cardiomyopathy in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2017, vol. 2, no. 55(9), pp. 668–671. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.009.
- [3] Labombarda F., Hamilton R., Shohoudi A., Aboulhosn J., Broberg C.S., Chaix M.A., Cohen S., Cook S., Dore A., Fernandes S.M., Fournier A., Kay J., Macle L., Mondésert B., Mongeon F.P., Opatowsky A.R., Proietti A., Rivard L., Ting J., Thibault B., Zaidi A., Khairy P. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Permanent Atrial Arrhythmias in Congenital Heart Disease. *J. Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, no. 7, pp. 857–865. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.034.
- [4] Bassareo P.P., Fanos V., Pala M., Antonucci L., Neroni P., Antonucci R., Mercurio G. Supraventricular tachycardia during the first year of life: is subclinical inflammation the trigger? *J. Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, vol. 31, no. 1, pp.53–58. doi: 10.1080/14767058.2016.1275545.
- [5] Yıldırım I., Özer S., Karagöz T., Sahin M., Özkutlu S., Alehan D., Çeliker A. Clinical and electrophysiological evaluation of pediatric Wolff-Parkinson-White patients. *Anatol J. Cardiol*, 2015, vol. 15, no. 6, pp. 485–490. doi: 10.5152/akd.2014.5462.
- [6] Brembilla-Perrot B., Olivier A., Villemain T., Manenti V., Vincent J., Moulin-Zinsch A., Lethor J.P., Tisserant A., Marcon F., Jean Marc S. Follow-up of children or teenagers with paroxysmal supraventricular tachycardia, but without pre-excitation syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017, vol. 110, no. 11, pp. 599–606. doi: 10.1016/j.acvd.2017.01.013.
- [7] Ge H., Li X., Zhang Y., Liu H., Jiang H. Clinical course and treatment of ectopic atrial tachycardia in 144 children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2015, vol. 53, no. 3, pp. 214–219.
- [8] Backhoff D., Klehs S., Müller M.J., Schneider H., Kriebel T., Paul T., Krause U. Radiofrequency Catheter Ablation of Accessory Atrioventricular Pathways in Infants and Toddlers ≤ 15 kg. *Pediatr Cardiol*, 2016, vol. 37, no. 5, pp. 892–898. doi: 10.1007/s00246-016-1365-z.
- [9] Paul T., Bertram H., Bökenkamp R., Hausdorf G. Supraventricular tachycardia in infants, children and adolescents: diagnosis, and pharmacological and interventional therapy. *Paediatr Drugs*, 2000, vol. 2, no. 3, pp. 171–181.

Поступила 20.02.2018

**Сэмюэл Хэйман, Пантелис Диамантоурос, Родриго Бакур, Майкл Чу, Боб Кяйи, Брайан Диас, Патрик Тиффи**

Отделение кардиологии, Лондонский центр медицинских наук, Лондон, Онтарио, Канада, Университет Западного Онтарио, Лондон, Онтарио, Канада.  
E-mail: patrick.teefy@lhsc.on.ca

## **МЫ НЕДООЦЕНИВАЕМ ГРАДИЕНТ ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРИШЛО ВРЕМЯ ИЗУЧИТЬ ПРЕДНАГРУЗКУ ЖЕЛУДОЧКОВ** (переведено редакцией)

УДК 616.132-007.271:616.12-008.313.2

■ **Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, стеноз аорты, эхокардиограмма.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Хэйман Сэмюэл, Диамантоурос Пантелис, Бакур Родриго, Чу Майкл, Кяйи Боб, Диас Брайан, Тиффи Патрик. Мы недооцениваем градиент давления у пациентов с аортальным стенозом и фибрилляцией предсердий: пришло время изучить преднагрузку желудочков. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2018, Т. 2, № 1, С. 216–219.

**Цель работы:** установить значимость вариативности градиента давления между сокращениями у пациентов с выраженным аортальным стенозом и сопутствующей фибрилляцией предсердий и определить его взаимосвязь со степенью тяжести стеноза.

**Методы:** проведена оценка вариативности градиента давления между сокращениями у пациентов с выраженным аортальным стенозом и сопутствующей фибрилляцией предсердий на основе ретроспективного анализа доплеровских или катетерных гемодинамических измерений и изучена его корреляция с предшествующим интервалом RR на основании данных соответствующей электрокардиограммы.

**Результаты:** существует прямая корреляция между предшествующим интервалом RR и средним градиентом давления у пациентов с выраженным аортальным стенозом и сопутствующей фибрилляцией предсердий. Эта вариативность, по-видимому, более значима у пациентов с тяжелым стенозом и сохранной функцией левого желудочка. Полученные данные могут помочь в реклассификации пациентов с умеренным аортальным стенозом, диагностика которого основывалась на традиционном усреднении последовательных ударов, в категорию пациентов с тяжелым стенозом. Заключение: важно учитывать вариативность градиента давления между сокращениями у пациентов с аортальным стенозом и сопутствующей фибрилляцией предсердий и соотносить ее со степенью тяжести стеноза и сократительными характеристиками.

### **Введение**

По сравнению с пациентами с синусовым ритмом (СР) пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне аортального стеноза (АС) имеют более высокий риск смертности независимо от тактики лечения стеноза – консервативной или хирургической [1]. При обследовании данной категории пациентов согласно эхокардиографическим рекомендациям следует усреднять максимальные скорости кровотока ( $V_{max}$ ) и интегралы линейной скорости по меньшей мере в течение пяти сокращений [2]. В большинстве крупных исследований авторы придерживались этих рекомендаций [1, 3]. Однако градиенты давления при стенозе зависят от потоковых показателей. Изменение сердечного выброса, сопутствующая аортальная или митральная клапанная регургитация,

увеличение скорости метаболизма будут влиять на измеренные градиенты для данного стеноза [2]. В качестве примера можно привести тяжелый аортальный стеноз с низкими градиентами и потоком (low-flow low-gradient) – стресс-эхокардиография с добутамином приведет к увеличению как ударного объема (УО), так и среднего градиента давления ( $DP_{mean}$ ) [2, 4]. Аналогично, при ФП с коротким интервалом RR происходит сокращение периодов релаксации и наполнения желудочков и, следовательно, сокращение УО [3]. Таким образом,  $DP_{mean}$  измеренный при эхокардиографическом исследовании, зависит от частоты сердечных сокращений и вариативности RR-интервала. Это в некоторой степени объясняет, почему пациенты с ФП по сравнению с пациентами с СР, будут иметь более низкие максимальные ско-

рости и градиенты, несмотря на аналогичные площади аортального клапана (в соответствии с уравнением непрерывности) [5]. Мы попытались продемонстрировать взаимосвязь между предшествующим интервалом RR и градиентами давления ( $V_{max}$  и  $DP_{mean}$ ) при АС, выдвинув гипотезу о том, что градиент после самого длинного интервала RR наиболее точно отражает истинную степень стеноза.

## Методы

Мы ретроспективно отобрали пациентов с АС и ФП по данным эхокардиографии или инвазивного исследования клапана. Были исключены пациенты с кардиостимуляторами или имевшие менее 5 непрерывно-волновых доплеровских огибающих для повторного анализа. Также были зарегистрированы базовые данные и эхокардиографические или инвазивные параметры. Тяжелый АС определялся как  $DP_{mean} > 40$  мм рт. ст. Коэффициент корреляции Пирсона использовался для оценки взаимосвязи между предшествующим интервалом RR и градиентами ( $V_{max}$  и  $DP_{mean}$ ).

## Результаты

На этапе включения в исследование были изучены данные 21 пациента. Для анализа были рассмотрены 19 эхокардиограмм 16 пациентов. 2 пациента были включены на основании данных инвазивной катетеризации. 7 пациентов были исключены (недостаточные данные у 5 пациентов и постоянная кардиостимуляция у 2 пациентов). Всего было изучено 186 параметров. Первоначальная оценка (усреднение множественных ударов) выявила тяжелый (с нормальным потоком) АС в 9 случаях; тяжелый АС с низкими градиентами и потоком в 4 случаях; тяжелый АС с низкими градиентами и потоком (парадоксальная нормальная фракция выброса) у 2 пациентов и умеренный АС у 6 пациентов. Была четкая взаимосвязь между интервалом RR,  $DP_{mean}$  (рисунок 1 – см. в оригинале) и  $V_{max}$ . В группах пациентов с тяжелым и умеренным АС коэффициенты корреляции варьировали от 0,59–0,90 ( $DP_{mean}$ ) и от 0,31–0,94 ( $DP_{mean}$ ), соответственно. Эта корреляция была не столь выражена в группе пациентов с низкими градиентами и потоком (коэффициенты корреляции в диапазоне от 0,50–0,77 ( $DP_{mean}$ ), возможно, в результате нарушения систолической функции желудочков. Общие средние коэффициенты корреляции составили  $0,71 \pm 0,15$  ( $DP_{mean}$ ) и  $0,67 \pm 0,19$  ( $V_{max}$ ). Используя максимальный измеренный градиент вместо стандартного усредненного градиента,  $DP_{mean}$  увеличивался в среднем на 10,1 мм рт. ст. (диапазон 2,1–30,4 мм рт. ст.), при этом два пациента были переклассифицированы из группы с умеренным АС в группу с тяжелым АС (включая одного из группы пациентов с низкими градиентами и потоком).

## Обсуждение

Наше исследование демонстрирует взаимосвязь между предшествующим интервалом RR и аортальным градиентом у пациентов с АС и сопутствующей ФП. При коротком интервале RR уменьшается

наполнение желудочков и УО, что приводит к снижению градиента давления. В ряде случаев была значительная вариация в измеренном градиенте в зависимости от того, какой сердечный цикл был включен в исследование, что приводило к потенциальной переклассификации умеренного стеноза в тяжелый. Взаимосвязь была не столь выражена в группе пациентов с АС и низкими градиентами и потоком. Это может быть связано с тем, что не учитывались предшествующий интервал RR [3], степень митральной регургитации и сниженный сократительный резерв. Это также предполагает, что сила взаимосвязи интервала RR и ДР напрямую связана с сократительным резервом левого желудочка. Аналогично, при дифференциации «истинного» и «псевдо» тяжелого АС у пациентов с низким потоком другие авторы предложили использовать пост-экстрасистолический (оптимизирующий преднагрузку) градиент в качестве потенциальной альтернативы добутому [6, 7]. Подобно использованию пост-экстрасистолического градиента или добутамина у пациентов с АС и низкими градиентами и потоком, для пациентов с АС и ФП наиболее приемлемым будет измерение систолического градиента при оптимизации преднагрузки и УО (как правило, после самого длинного интервала RR).

## Заключение

Существует взаимосвязь между интервалом RR и измеренным градиентом давления у пациентов с АС и ФП. Оценка градиента давления может быть наиболее точной во время оптимальной преднагрузки желудочков и УО, которые обычно наступают после самого длинного интервала RR. Вместо усреднения градиентов и скоростей самые высокие зарегистрированные значения могут более точно отражать степень стеноза. Для дальнейшего изучения этой взаимосвязи необходимо более крупное исследование с одновременными измерениями выходного тракта левого желудочка и максимальных скоростей.

## Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно ретроспективно и имеет некоторую ошибку. Во-вторых, мы рассматривали относительно небольшой размер выборки, что делает оценку исходов малозначимой. В-третьих, мы не изучали другие параметры, которые влияют на кровоток при АС и ФП, такие как пред-предшествующий интервал RR, сопутствующая аортальная или митральная недостаточность и некоторые другие показатели (не только фракция выброса) сократимости и функции левого желудочка (диастолическая функция, продольная деформация). Однако они неизбежно уменьшали бы практическую значимость полученных результатов в загруженной эхо-лаборатории. Наконец, мы не измеряли пост-экстрасистолический градиент, который может дополнительно оптимизировать уровень преднагрузки и УО, так как эти данные в нашей текущей практике были недоступны.

**Конфликт интересов** – не выявлен.