

AUS DEM LEHRSTUHL INNERE MEDIZIN II
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
Direktor: Prof. Dr. med. Lars Siegfried Maier

**Demaskierung der verborgenen Pulmonalvenen-Überleitung mit
Adenosin-Gabe nach Pulmonalvenen-Isolation mit Laserenergie**

Unmasking the dormant pulmonary vein conduction with adenosine
administration after pulmonary vein isolation with laser energy

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Ekrem Üçer

2015

gewidmet

meiner lieben Familie

meiner Frau Irene,

meinem Sohn Emir Erkan

und

meinem Vater, meiner Mutter und meiner Schwester

| | |
|----------------------|-----------------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert |
| 1. Berichterstatter: | Prof. Dr. med. Lars S. Maier |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. med. Marcus Zabel |
| Prüfungsdatum: | 26. Oktober 2015 |

Inhaltsverzeichnis:

| | | |
|----|---|----|
| 1. | Zusammenfassung..... | 5 |
| 2. | Veröffentlichung: Unmasking the dormant pulmonary vein conduction with adenosine administration after pulmonary vein isolation with laser energy | 19 |
| 3. | Danksagung... .. | 20 |

1. Zusammenfassung

Adenosin-Gabe nach Pulmonalvenen-Isolation mit Laserenergie:

Demaskierung einer verborgenen Pulmonalvenen-Überleitung

Üçer et al, Europace, 2015

Hintergrund:

Mit einer Prävalenz von 1-2% der Bevölkerung und einem Lebenszeitrisiko von 25% stellt das Vorhofflimmern die häufigste Rhythmusstörung im Erwachsenenalter dar¹. Dabei ist die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns komplex. In den meisten Fällen ist der Auslöser des Vorhofflimmerns eine ektopische Aktivität in den Pulmonalvenen (PV). Am Anfang der Krankheit führen diese elektrischen Entladungen aus den PV zunächst zu Extrasystolen, dann zu kurzen Phasen von PV-Tachykardien, welche sich im EKG als fokale atriale Tachykardien demonstrieren lassen. Das Vorhofflimmern entsteht dann, wenn diese ektopischen Tachykardien aus den Lungenvenen in einen chaotischen atrialen Rhythmus mit einer Frequenz von über 300/min übergehen. PV-Tachykardien sind vor allem bei den Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (Vorhofflimmerepisoden, die nicht länger als 7 Tage anhalten und spontan terminieren) die Hauptursache für das Vorhofflimmern¹. Dieser Zusammenhang wurde 1998 durch die Arbeit von Haïssaguerre und Kollegen dargestellt. Ferner konnten Sie zeigen, dass durch die Unterbrechung der elektrischen Verbindung zwischen den PV und dem linken Vorhof, welche kurz „Pulmonalvenenisolation (PVI)“ genannt wird, das paroxysmale Vorhofflimmern behandelt werden kann. Die Techniken und Methoden wurden im Verlauf immer mehr optimiert und damit wurde das paroxysmale Vorhofflimmern heutzutage eine sehr gut interventionell zu behandelnde Rhythmusstörung². Darunter wird die

Unterbrechung der elektrischen Verbindung zwischen den PV und dem linken Vorhof verstanden, welche kurz „Pulmonalvenenisolation (PVI)“ genannt wird.

Bei jeder Vorhofflimmerablation gilt somit allgemein, dass eine elektrische Isolation der PV erzielt werden soll. Die weltweit am häufigsten genutzte Methode ist die punktuelle Ablation um die PV-Einmündungen mit gekühlter Radiofrequenz-Energie (RF). Dabei wird Hochfrequenzenergie (500kHz) über einen Elektrodenspitze (3,5 mm groß) an das Gewebe appliziert³. Dadurch wird das Gewebe erhitzt und eine intramyokardiale Temperatur von über 50°C erzielt, worunter die myokardiale Zellen einer Koagulationsnekrose untergehen. Mit dieser Methode können in über 99% der Patienten alle PV erfolgreich isoliert werden. Trotz dieser sehr hohen primären Erfolgsrate der PVI mit gekühlter RF-Energie wird die Rezidivrate von Vorhofflimmern 12 Monate nach dem Eingriff mit ca. 30% angegeben¹. Dieser Vorhofflimmerrezidive sind im Wesentlichen durch eine elektrische Rekonnektion einer oder mehrerer PV bedingt. Als Mechanismus der Rekonnektion nach PVI mit RF-Energie wird ein ungenügender Energietransfer ins myokardiale Gewebe und die daraus resultierende fehlende Transmuralität der Ablationsläsion angesehen. Bei der „Punkt-für-Punkt“ geführten RF-Ablation mit einem Ablationskatheter wird die Qualität der Läsion neben der Ablationsenergie und der Ablationszeit wesentlich auch durch den Kontakt des Katheters zum Gewebe determiniert. Außerdem sollen die Ablationsläsionen kontinuierlich nebeneinander angelegt werden, um eine zirkumferentielle Läsionbildung um die PV-Einmündung gewährleisten zu können. Dabei spielt eine stabile Katheterführung eine zentrale Rolle. Die Zuhilfenahme eines 3-D Mappingsverfahrens wie Carto System (Biosense Webster, Inc., CA, USA) oder Ensite NavX System (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN , USA) zur Verbesserung der Ablationsqualität ist heutzutage in fast allen elektrophysiologischen Laboren die Routine (Abb. 1).

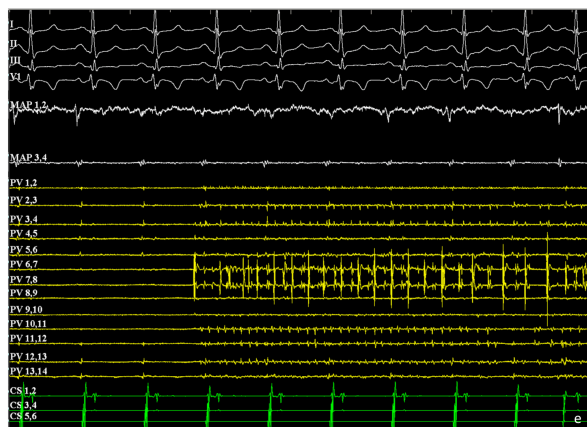
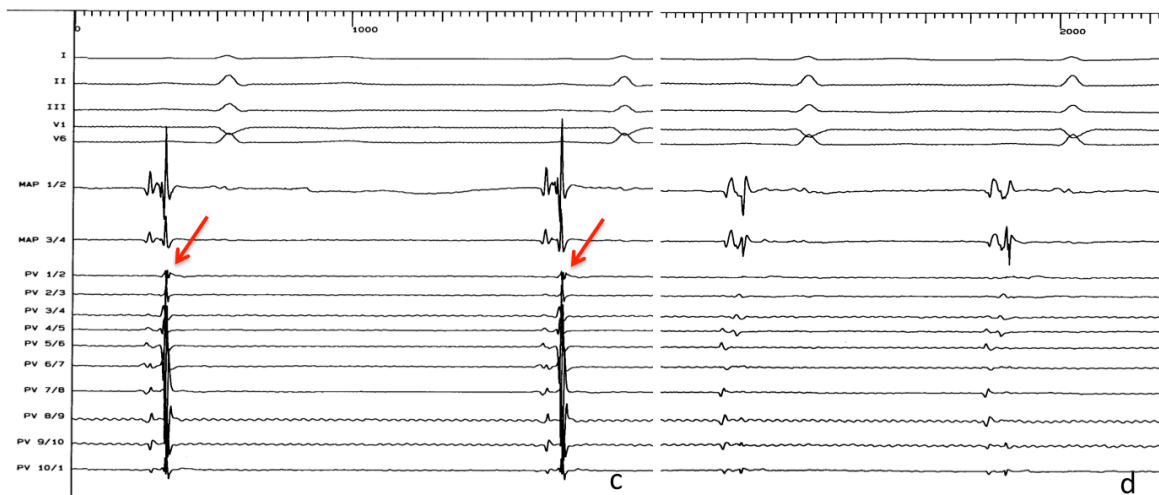
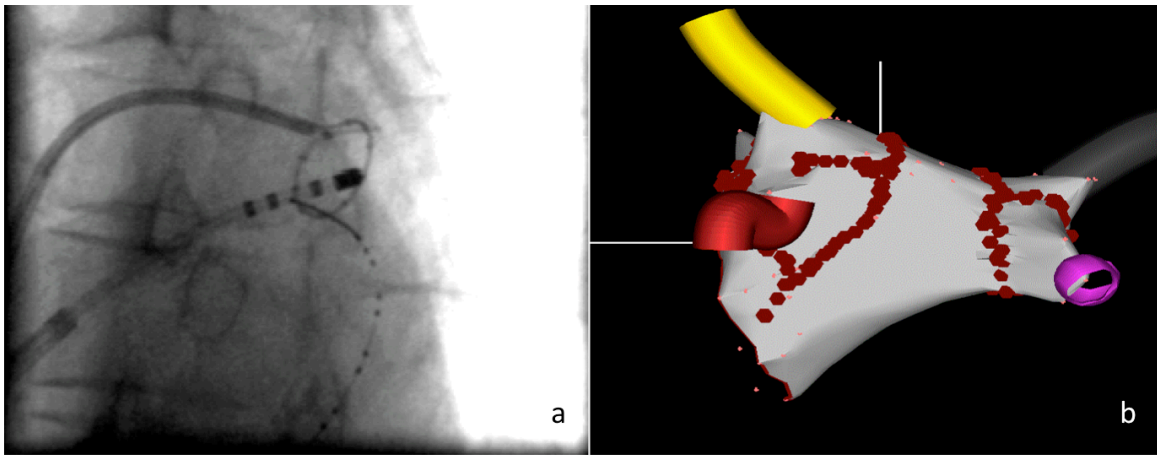


Abbildung 1(a-e): Abbildung 1a zeigt die Katheterpositionen unter Durchleuchtung während der Isolation einer linken oberen PV. Zirkulärer Mapping Katheter im Ostium der PV positioniert, Ablationskatheter knapp davor. Da es schwierig ist, die exakte Position des Ablationskathetes zu bestimmen, wird eine PVI routinemäßig mit Hilfe von 3-D Navigation durchgeführt. 1b zeigt eine mit Carto-XP durchgeführte PV-Isolation. Alle 4 PV sind mit Ablationspunkten umkreist. (dunkelrot: Ablationspunkte, farbige Röhrchen PV). Intrakardiale Elektrogramme vor (1c) und nach Isolation (1d). Rote Pfeile zeigen die PV-Potentiale auf allen bipolaren Ableitungen des zirkulären Mapping-Katheters. Nach Isolation keine PV-Potentiale mehr zu sehen (1d). Ein gutes Beispiel für eine klinisch erfolgreiche PV-Isolation (1e). Zu Beginn der Aufzeichnung im Sinusrhythmus keine PV-Potentiale auf dem zirkulären Katheter zu erkennen, es liegt ein input Block in die PV vor. Nach dem zweiten Sinusschlag entwickelt sich in der PV eine Vorhofflimmerepisode ohne Überleitung in den Vorhof; es herrscht im Vorhof weiterhin ein Sinusrhythmus, da durch die PV-Isolation ein „Exit-Block“ aus der PV geschaffen ist.

Intrakardiale Elektrogramme vor (1c) und nach Isolation (1d). Rote Pfeile zeigen die PV-Potentiale auf allen bipolaren Ableitungen des zirkulären Mapping-Katheters. Nach Isolation keine PV-Potentiale mehr zu sehen (1d). Ein gutes Beispiel für eine klinisch erfolgreiche PV-Isolation (1e). Zu Beginn der Aufzeichnung im Sinusrhythmus keine PV-Potentiale auf dem zirkulären Katheter zu erkennen, es liegt ein input Block in die PV vor. Nach dem zweiten Sinusschlag entwickelt sich in der PV eine Vorhofflimmerepisode ohne Überleitung in den Vorhof; es herrscht im Vorhof weiterhin ein Sinusrhythmus, da durch die PV-Isolation ein „Exit-Block“ aus der PV geschaffen ist.

Trotz der Komplexität der Untersuchung ist die Rezidivfreiheit nach einer PVI bei paroxysmalem Vorhofflimmern mit 70-80% nach einem Jahr zufriedenstellend und daher wird diese Therapieoption in den aktuellen Leitlinien als Therapie der Wahl empfohlen, falls eine antiarrhythmischen Therapie nicht erfolgreich ist (Klasse I). In der gleichen Leitlinie wird PVI bei Patienten ohne zuvor geübten medikamentösem Therapieversuch sogar als Alternative angeboten (Klasse IIA Indikation)⁴.

Wie oben erwähnt ist die Rekonnektion der primär isolierten PV der häufigste Grund für das Wiederauftreten des Vorhofflimmerns. 80% der Patienten mit einem Rezidiv haben mindestens eine rekonnektierte PV, die in einer Reablationsprozedur erneut isoliert werden müssen¹.

Die schwierige Stabilisierung des Ablationskatheters auf dem Vorhofgewebe und vermutlich dadurch resultierende ineffektive Läsionen, die im Verlauf zur Rekonnektion führen, haben die Hersteller zur Entwicklung neuer Technologien geführt. Der Gedanke, einen Ballon in der PV zu platzieren und den Ostium zu okkludieren und ihn rundum unter stabilem Gewebekontakt zu abladieren, hat sich in der Kryoballon-Ablationstechnologie bewährt. Dabei wird der Ballon bzw. dessen Oberfläche mittels flüssigem N₂O gekühlt und der gesamte PV-Ostium auf einmal für 240 bis 300 Sekunden abladiert. Die Lernkurve dieser Technologie ist zwar deutlich steiler als die bei der RF-Ablation, die bisherigen Studien jedoch haben ähnliche Rezidivraten wie bei der RF-Energie gezeigt^{5,6}. Bis dato wurde noch keine randomisierte Vergleichsstudie zwischen diesen Energiequellen durchgeführt.

Trotzdem gilt die Ballonkathetertechnologie als eine einfachere Methode zur PV-Isolation. Eine innovative Ballon-Technik stellt der „Endoskopie-gesteuerte Laserballon-Ablationskatheter“ (Heart-LightTM, CardioFocus, USA) dar

Technische Aspekte des Endoskopie-gesteuerten Laserballon-Ablationskatheters

Bei dieser Technologie handelt es sich um einen größenvariablen Ballon, der an einen Schaft mit mehreren Lumina montiert ist (Abb.2). Der Ballon wird über eine steuerbare 15-F-Schleuse (Außendurchmesser 5mm) in den linken Vorhof navigiert und nach Positionierung am Pulmonalvenenostium mit Deuterium (D_2O) gefüllt. Die Ballongröße kann von 9-35 mm verändert werden, womit es möglich ist, den Ballon an unterschiedliche PV-Einmündungen anzupassen.

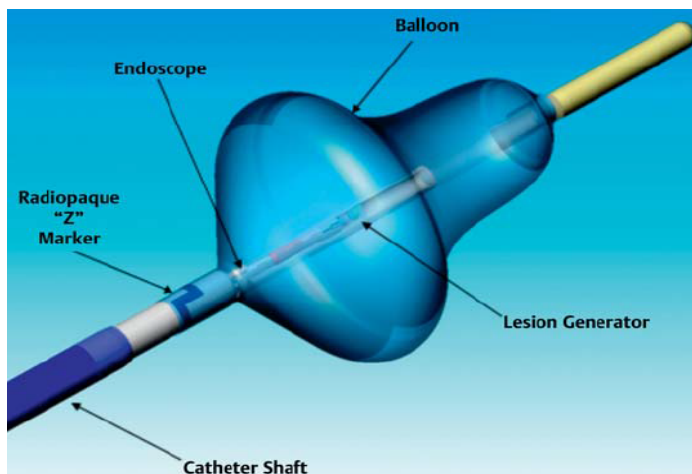


Abb. 2: Schematische Darstellung des Endoskopie-gesteuerten Laserballon-Ablationskatheters

Über 2 weitere Lumina besteht zum einen die Möglichkeit, eine Kaltlichtquelle und zum anderen ein 2-F-Endoskop vorzubringen, womit das atriale Myokard für den Untersucher direkt visualisiert werden kann. Die Besonderheit dieser Technologie liegt tatsächlich darin, dass man die Ablationsläsionen unter direkter Sicht des zu abladierenden Gewebes setzen kann (Abb. 3).

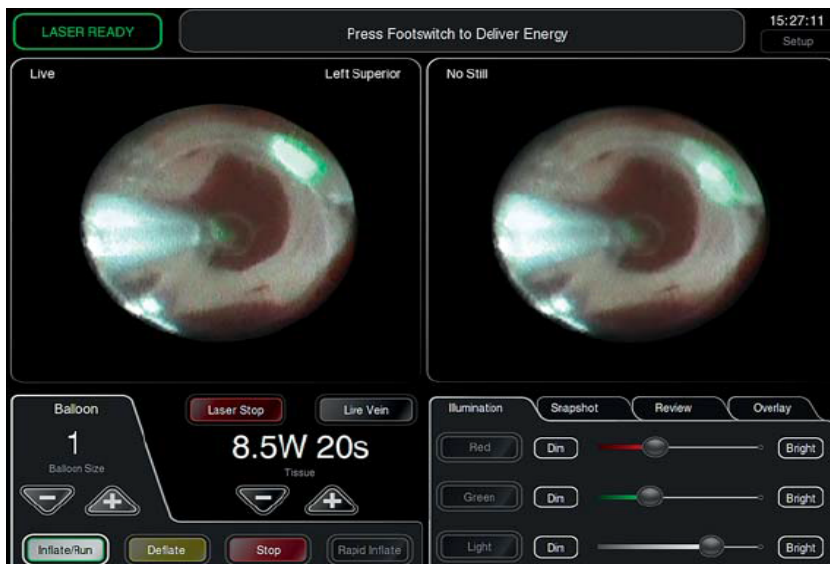


Abb. 3: Bedienoberfläche der Laser-Konsole. Auf der linken Bildschirmhälfte kann der Operateur die aktuelle Position des Laserstrahls erkennen und auf der rechten Seite die bereits ablatierten Stellen einblenden.

Der Bildschirm ist Berührungsempfindlich; d.h. der Operateur kann die Ablationsenergie, Ablationsdauer und den endoskopischen Blick

selber einstellen, während er den Laserstrahl vom Griff aus steuert. Im Bild ist eine optimale Okklusion der linken oberen PV zu sehen. Die Position des Laserstrahls auf 1 Uhr entspricht dem superoanterioren Bereich des Ostiums. Die Karina zwischen der unteren und oberen linken PV ist optimal dargestellt. Ablationsenergie ist 8,5W – Ablationsdauer ist 20s.

Im zentralen Lumen befindet sich der 980-nm-Dioden-Lasergenerator. Der Laserstrahl wird orthogonal zum Katheterschaft emittiert. Über eine Stellschraube kann der Operateur die Richtung des Laserstrahls variieren und somit im Blickfeld des Endoskops einen zirkumferentiellen Ablationskreis Punkt für Punkt generieren. Die aktuelle Version des Systems produziert einen Laserbogen von 30°. Deswegen braucht man bei einer von Firmenseite empfohlenen 30-50%iger Läsionsüberlappung für einen zirkumferentiellen Ablationskreis im Mittel 24 Läsionen pro PV. Die angewandete Laserenergie ist auch einstellbar: je nach Lokalisation und Qualität des Gewebekontakts kann der Operateur Energiestufen zwischen 5,5 und 12 W bei einer Applikationsdauer von 20 bis 30 Sekunden auswählen. Nach einer zirkumferentiellen Ablation um einer PV muss mit einem multipolaren, zirkulären Mapping-Katheter das Verschwinden der PV-Signale überprüft werden.

Besonderheiten der Ablationsläsion mit Laserenergie

Laserenergie verursacht keinen endothelialen Schaden, da die maximale Absorption subendothelial stattfindet. In Tierexperimenten wurden umschriebene Nekrosen mit intaktem Endothel und ohne Hinweis auf Thromboaspiration bzw. Thrombenauflagerung gefunden, was theoretisch einen thromboembolischen Schlaganfall verhindert⁷.

Bisherige Daten über die chronische Effektivität der Laserenergie

Mit dem aktuellen Laserballon konnte man in einem Tiermodell an Schweinen zeigen, dass 80% der primär isolierten PV nach 4 Wochen weiterhin isoliert waren. Darüberhinaus waren 99±5% der Läsionen transmural⁸. Somit wurde der Beweis erbracht, dass die Laserenergie in der Lage ist, chronische transmurale Läsionen zu generieren.

In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass 3 Monaten nach der PVI mit Laserenergie 86% der PV weiterhin isoliert waren⁹. Eine vergleichbare Kontrollstudie nach PVI mit RF-Energie ergab nur eine 57%ige chronische Isolationsrate 3 Monaten nach der Erstisolation¹⁰.

Kann die akute Effektivität der Ablationsläsion intraprozedural bestimmt werden?

Die akute Effektivität einer PVI kann mit Adenosin-Gabe überprüft werden. Der Mechanismus des Adenosin-Tests wurde in der Studie von Datino et al. ausführlich untersucht¹¹. Durch die Applikation der Ablationsenergie entsteht eine Depolarisation an der Zellmembran. Wenn das Transmembranpotenzial -60mV übersteigt, werden Natrium-Kanäle inaktiv. Wenn die Ablationsenergie mehr Schaden verursacht,

entsteht auch eine größere Depolarisation. Durch die Gabe von Adenosin wird über einen G-Protein gekoppelter Mechanismus ein Kalium-Kanal, I_{KAdo} , aktiviert, der eine Hyperpolarization von ca. 10mV verursacht. Wenn durch diese Hyperpolarization das Membranpotenzial die Schwelle von ca. -60mV wieder unterschreitet, werden die Natriumkanäle aktiv und die Zellmembran wieder leitfähig (Abb. 5). Dies wäre der Fall bei den PV, die nach der Ablation zwar beschädigt sind, aber keine transmurale Läsion aufweisen und somit im Verlauf auch ein höheres Erholungspotenzial besitzen. Die PV, die einen negativen Adenosin-Test haben, sind potentiell mehr beschädigt und haben eine niedrigere Rekonnektionsrate.

Die bisherigen Studien, die mit Adenosin-Tests die akute Rekonnektionsrate nach PVI mit RF-Energie untersucht haben, zeigen eine Rekonnektionsrate von ca. 20 bis 25%. Ferner ist bekannt, dass PV, die einen positiven Adenosin-Test haben, eine erhöhte Rekonnektionsrate im Verlauf aufweisen¹²⁻¹⁶.

Inzwischen wurde in einer großen prospektiven Studie gezeigt, dass die Anzahl der Rezidive im weiteren Verlauf deutlich geringer war, wenn man an der Stelle weiter abliert, an der mittels Adenosin-Test eine Rekonnektion nachgewiesen wurde¹⁷.

In einer weiteren Studie wurde dies mit einer zusätzlichen Wartezeit von 20 Minuten kombiniert, was zu einer Erfolgsrate von fast 90% nach einem Jahr geführt hat¹⁶. Insofern wird aktuell von einem internationalen Konsensus empfohlen, den Adenosin-Test zur Verbesserung des Ablationseffekts zu benutzen¹.

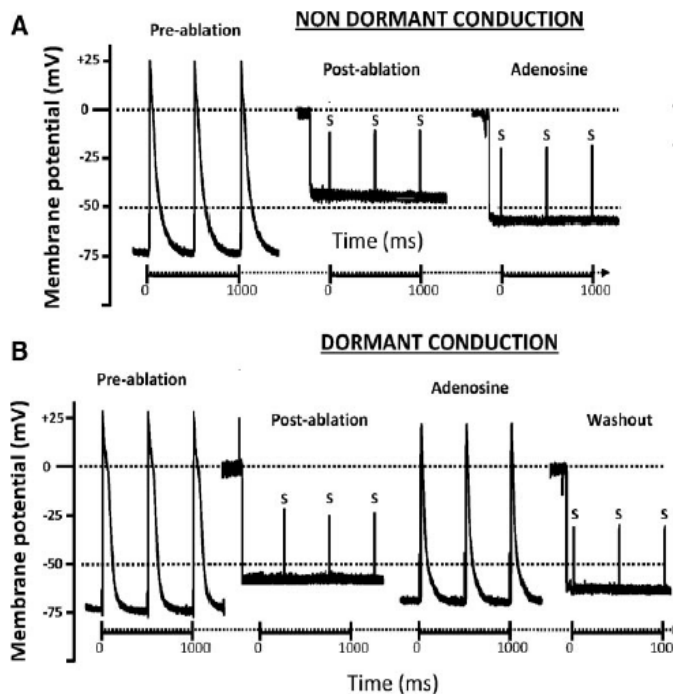


Abb. 5: Die Veränderung des Transmembranpotenzials in den Pulmonalvenen mit und ohne Rekonnektion nach Adenosin-Gabe.

Die PV, die mehr beschädigt sind, sind mehr depolarisiert und haben somit ein positiveres Membranpotenzial. Die rekonnektierten PV hingegen sind weniger depolarisiert und weisen ein

negativeres Membranpotenzial. Durch Adenosin-Gabe sinkt das Membranpotenzial in allen PV um denselben Wert. Dies ermöglicht nur in den PV mit weniger ausgeprägter Schädigung, d.h. weniger Depolarisation, das Erreichen des zur Reaktivität erforderlichen Transmembranpotenzials. Nachdem die Adenosin-Wirkung erloschen ist, weisen die PV wieder ein positiveres Membranpotential und sind nicht mehr leitfähig. Unter Umständen kann eine rekonnektierte PV nach Adenosin-Wirkung aber auch weiter leitfähig bleiben. (Datino et al.¹¹)

Ziel der Studie:

Sowohl tierexperimentelle Daten als auch klinische Studien haben gezeigt, dass die PV nach einer Isolation mit Laserenergie im Verlauf weniger Rekonnektionsraten haben. Ziel der vorliegenden Studie war, zu überprüfen, ob die akute Läsion mit Laserenergie effektiv ist, um die durch die Ablation erzielte elektrische Diskonnektion der PV aufrechterhalten zu können. Daher haben wir eine hypothesengenerierende Studie aufgestellt, in der die akute Effektivität der PVI mit Laserenergie mittels Adenosin-Test überprüft wurde.

Methode:

26 Patienten (19 Männer; mittleres Alter 64 ± 9 Jahre) mit paroxysmalem Vorhofflimmern wurden konsekutiv eingeschlossen. Nach hausinternem Standard wurde bei den Patienten im elektrophysiologischen Labor mit Endoskopie-gesteuertem Laser-Ballon eine PVI durchgeführt. Jede PV wurde 20-30 Minuten nach erfolgreicher PVI mittels Adenosin-Gabe (18 mg i.v.) auf eine Rekonnektion hin überprüft.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden in 26 Patienten 102 PV mittels Laserenergie angegangen. Bei zwei PV waren aufgrund einer schwierigen Ballonplatzierung keine Ablationsläsionen mittels Laserenergie möglich. Von den 102 PV konnten drei nicht erfolgreich isoliert werden (Erfolgsrate der PVI 97%). Bei 95 erfolgreich isolierten PV in 25 Patienten wurde für jede PV ein Adenosin-Test durchgeführt (im Durchschnitt 31 min nach der PVI); bei einem Patienten konnte der Test aufgrund von Asthma Bronchiale nicht durchgeführt werden. Nur 6 PV (6,3%) bei insgesamt 5 Patienten (20%) zeigten eine passagere Rekonnektion der PV-Überleitung während der Adenosin-Gabe. Bei diesen PV wurden signifikant häufiger suboptimale Okklusionsraten der PV mit dem Laser-Ballon festgestellt. Außerdem wurde eine signifikant höhere Dauer der Laser-Applikationen, durchschnittliche Leistung der Laser-Applikation und Anzahl der niedrig dosierten Laser-Applikationen als bei den PV ohne Rekonnektion unter Adenosin-Gabe beobachtet.

Schlussfolgerung

Die PVI mit Endoskopie-gesteuertem Laserballon-Ablationskatheter zeigt mit 6,3% eine deutlich niedrigere akute Rekonnektionsrate als das bei PVI mit Radiofrequenz-Energie aus früheren Studien bekannt ist. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit klinischen Studien, die die chronische Isolationsrate nach PVI mit Laserenergie untersucht haben. Um diesen vermuteten Unterschied in der Effektivität zwischen den beiden PVI-Methoden prospektiv nachzuweisen, werden randomisierte Studien benötigt. Ferner sollte untersucht werden, ob dieser Unterschied im Sinne eines Vorhofflimmerrezidivs auch klinisch bedeutsam ist.

Einfluss der Ergebnisse der Studie:

Unsere Studie ist die Erste, wo man die akute Effizienz der Laserenergie bei PVI mit Adenosin-Test untersucht hat. Diese hypothesengenerierende Studie hat uns gezeigt, dass eine effektive Läsion mit Laserenergie um den PV-Einmündungen eine niedrige Rekonnektionsrate hat.

Aufgrund dieser Daten haben wir nun eine randomisierte Vergleichsstudie aufgestellt, in der wir als primärer Endpunkt die akute Effektivität der PVI mit RF-Energie vs. Laserenergie vergleichen. In diese Studie werden ausschließlich Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eingeschlossen und der Unterschied des klinischen Verlaufes zwischen beiden Verfahren nach einem Jahr wird noch als sekundärer Endpunkt auch ausgewertet.

Literatur

1. **Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al.** HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012 Apr;14(4):528-606
2. **Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC et al.** Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659-66
3. **Huang S, & Wood, MA. (Eds.). (2010).** Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias. Elsevier PA.
4. **Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al.; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers.** 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385-413.
5. **Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR et al.; STOP AF Cryoablation Investigators.** Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 23;61(16):1713-23
6. **Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean B, Horstkotte D, Nölker G.** Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: results from a prospective study in 605 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 23;61(16):1707-12

7. **Gerstenfeld EP, Michele J.** Pulmonary vein isolation using a compliant endoscopic laser balloon ablation system in a swine model. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010 Oct;29(1):1-9.
8. **Reddy VY, Neuzil P, Themistoclakis S et al.** Visually-guided balloon catheter ablation of atrial fibrillation: experimental feasibility and first-in-human multicenter clinical outcome. *Circulation.* 2009 Jul 7;120(1):12-20.
9. **Dukkipati SR, Neuzil P, Skoda J et al.** Visual balloon-guided point-by-point ablation: reliable, reproducible, and persistent pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Jun;3(3):266-73.
10. **Willems S, Steven D, Servatius H et al.** Persistence of pulmonary vein isolation after robotic remote-navigated ablation for atrial fibrillation and its relation to clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010 Oct;21(10):1079-84
11. **Datino T, Macle L, Qi XY et al.** Mechanisms by which adenosine restores conduction in dormant canine pulmonary veins. *Circulation.* 2010 Mar 2;121(8):963-72
12. **Arentz T, Macle L, Kalusche D et al.** "Dormant" pulmonary vein conduction revealed by adenosine after ostialradiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004 Sep;15(9):1041-7
13. **Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A et al.** Impact of adenosine-provoked acute dormant pulmonary vein conduction on recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Mar;23(3):256-60
14. **Matsuo S, Yamane T, Date T et al.** Comparison of the clinical outcome after pulmonary vein isolation based on the appearance of adenosine-induced dormant pulmonary vein conduction. *Am Heart J.* 2010 Aug;160(2):337-45

15. **Gula LJ, Massel D, Leong-Sit P et al.** Does adenosine response predict clinical recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Sep;22(9):982-6.

16. **McLellan AJ, Kumar S, Smith C et al.** The role of adenosine following pulmonary vein isolation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013 Jul;24(7):742-51

17. **Macle L, Khairy P, Weerasooriya R et al.** Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation: results of the prospective multicenter randomized ADVICE trial. *Heart Rhythm Society 2014 Scientific Sessions, LB01-02.*



Unmasking the dormant pulmonary vein conduction with adenosine administration after pulmonary vein isolation with laser energy

Ekrem Üçer*, Sabine Fredersdorf, Carsten Gerald Jungbauer, Joachim Seegers, Kurt Debl, Günter Riegger, and Lars Siegfried Maier

University Hospital Regensburg, Internal Medicine II – Cardiology, Franz Josef Strauss Allee 11-93053, Regensburg, Germany

Received 26 August 2014; accepted after revision 1 December 2014

Aims

The isolation of the pulmonary veins (PVs) is the mainstay of atrial fibrillation (AF) ablation, which with current ablation techniques can be achieved in almost all cases. Reconnection of PVs constitutes the most frequent cause of AF recurrence. Visually guided laser balloon ablation (VGLA) is a novel system with very high rate of persistence of pulmonary vein isolation (PVI) three months after the first procedure shown in preclinical and clinical studies. We aimed to determine the acute efficiency of the laser energy during PVI with the help of adenosine provocation.

Methods and results

Twenty-six patients (19 male; mean age 64 ± 9 years) with symptomatic paroxysmal AF were included in the study. Pulmonary vein isolation was performed using the VGLA system. After successful PVI, we studied the effects of intravenous adenosine (18 mg) on activation of each PV at least 20 min after PVI. A total of 104 PVs were targeted. The balloon catheter could not be placed in two PVs. Of the remaining 102 PVs 99 (97% of the ablated PVs) could be successfully isolated. Adenosine was administered for each isolated PV in 25 patients. Only six PVs (6.7%) in five patients (20%) showed a PV reconnection during adenosine provocation.

Conclusion

Pulmonary vein isolation with VGLA is a feasible technique for PVI with a very effective acute lesion formation. The clinical significance of this low reconnection rate has to be determined.

Keywords

Atrial fibrillation • Ablation • Laser • Endoscopic visualization • Adenosine • Reconnection

The article can be accessed via the link:

<https://doi.org/10.1093/europace/euu368>

* Corresponding author. Tel: +49 941 9447189; fax: +49 941 9447213. E-mail address: ekrem.uecer@ukr.de

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2015. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt dem Klinikdirektor der Inneren Medizin II an der medizinischen Fakultät der Universität Regensburg, Herrn Prof. Dr. med. Lars S. Maier, für die Erlaubnis und die Möglichkeit, die Dissertation an seiner Klinik anzufertigen und für seine hilfreiche und umfassende fachliche Betreuung meiner Arbeit und derer Vorbereitung zur Publikation.

Ich möchte mich auch bei dem ehemaligen Klinikdirektor der Inneren Medizin II, Herrn Prof. Dr. med. Günter Riegger, herzlich bedanken, wer die Einführung der Laser-Ablationstechnologie in unserer Klinik stark unterstützt hat.

Für ihre Unterstützung in der praktischen Durchführung dieser Arbeit danke ich meinen Kollegen von der Rhythmologie, Frau PD Dr. med. Sabine Fredersdorf-Hahn, Herrn Dr. med. Carsten Jungbauer, Herrn Dr. med. Joachim Seegers herzlichst.

Ich möchte noch die Unterstützung des Deutschen Akademischen Austausch Dienstes (DAAD) bei meiner Weiterbildung im Bereich Rhythmologie erwähnen; mit diesem Stipendium habe ich in 2006 meine Weiterbildung im Herzzentrum München angefangen, wo ich meinen Mentor Herrn Professor Dr. Bernhard Zrenner kennengelernt habe. Ich bedanke mich für alles, was ich von ihm gelernt habe und für die wunderbare Zusammenarbeit über die Jahre.

Zugleich bedanke ich mich vom Herzen bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. Alfred Zimmermann von der Universität Reutlingen für seine Unterstützung bei der Erlangung des DAAD-Stipendiums aber auch für seine langjährige Freundschaft und auch bei Frau Prof. Dr. med. Solmaz Akar von der Universität Istanbul für ihre freundschaftliche, familiäre Betreuung über die vielen Jahre. Ohne ihre Beiträge wären meine Weiterbildung im Bereich Elektrophysiologie und somit die Verwirklichung dieser Dissertationsarbeit nicht möglich gewesen.

Wichtig ist mir noch der Dank an meine Eltern und meine Schwester, die mich mein ganzes Leben unterstützt haben. Ich möchte mich aber vor allem für die letzten 8 Jahre bedanken, all diese Jahre haben sie geduldig ihre Sehnsucht unterdrückt, ausgehalten, dass ich nicht in der Nähe war und mich liebevoll weiter unterstützt.

Mein letzter und wichtigster Dank geht an meine liebe Familie, an meine Frau Irene und meinen Sohn Emir Erkan. Liebe Irene, ich danke Dir für das liebevolle Zuhause, für das Du jeden Tag sorgst. Vielen herzlichen Dank für Alles, Eure Geduld, Euer Verständnis und Eure Liebe.

Ekrem Üçer