

Ablazione della fibrillazione atriale: isolamento delle vene polmonari o modifica del substrato?

Antonio De Simone, Pietro Turco, Vincenzo La Rocca, Pasquale Nocerino, Stella Greco, Giuseppe Stabile
Laboratorio di Elettrofisiologia, Casa di Cura San Michele - Maddaloni (CE)

Riassunto

L'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale (FA) ha quale target principale le vene polmonari (VP). Attualmente due approcci sono utilizzati per ottenere l'isolamento delle VP.

1) L'approccio elettrofisiologico, mirato all'isolamento elettrico di tutte le VP dal miocardio atriale sinistro mediante la creazione di linee di lesione segmentali o continue all'ostio delle VP con validazione elettrofisiologica.
2) L'approccio elettroanatomico che, con l'ausilio del sistema CARTO, per la ricostruzione elettroanatomica dell'atrio sinistro, prevede l'esecuzione di una serie di lesioni in atrio sinistro, circoscriventi l'ostio delle VP, miranti a ridurre l'ampiezza dei potenziali atriali, all'interno della lesione, < 0.1 mV, senza alcuna validazione elettrofisiologica dell'avvenuto isolamento delle VP. Alla luce dei risultati lievemente migliori ottenuti con la tecnica elettroanatomica rimane aperto il quesito se è necessario isolare elettricamente le VP o è più importante ottenere un rimodellamento elettroanatomico per trattare la FA. In questo lavoro analizziamo i dati riportati in letteratura su questo argomento. Allo stato attuale non vi è alcuna evidenza che l'isolamento delle VP sia una condizione necessaria e sufficiente per prevenire le recidive di fibrillazione atriale, d'altro canto stanno comparando sempre più segnalazioni di come, sia con l'approccio elettrofisiologico sia con quello elettroanatomico, sia possibile avere un successo a lungo termine anche in pazienti in cui la conduzione atrio sinistro-VP persiste. Questi dati sembrano supportare l'ipotesi che le VP siano solo uno dei possibili target dell'ablazione della fibrillazione atriale che deve essere necessariamente multifattoriale, così come lo è la fisiopatologia della FA.

Summary

Main target of catheter ablation of atrial fibrillation (AF) are pulmonary veins (PV). Two main approaches are usually used to isolate them. First, the electrophysiological approach, that, by means of segmental or continuous lesions at PV ostia, look for PV isolation, electrophysiologically validated. Second, the electroanatomical approach, that, by means of CARTO system for electroanatomical reconstruction of left atrium, performs lesions around PVs ostia, with the end-point of abrupt decrease of atrial potentials < 0.1 mV, without any validation of PV isolation. Since recently data have demonstrated a better clinical outcome with the electroanatomical approach as compared with electrophysiological approach, questionable is the item if PV isolation is necessary to cure AF. In this paper we have analysed main studied published on this topic. Today no report has demonstrated that PV isolation is necessary and sufficient to prevent AF recurrence after ablation, otherwise recent reports demonstrated that, with both approaches, long-term success is achieved also when left atrium-PV conduction persists. This data seems to support the hypothesis that PVs are only one of the possible targets of AF ablation, which should have a multifactorial approach like its physiopathology.

Parole chiave: Fibrillazione atriale, Ablazione transcateretere

La fibrillazione atriale è la più frequente aritmia sostenuta ed è la prima causa di accesso al pronto soccorso. La relativa inefficacia della terapia farmacologica nel ripristinare il ritmo sinusale, prevenire le recidive e, soprattutto, ridurre gli eventi clinici connessi alla fibrillazione atriale, ha spinto, negli ultimi 15 anni, la ricerca di terapie alternative a quella farmacologica. Tra esse la più attraente è senz'altro l'ablazione transcateretere. Dopo iniziali esperienze che hanno tentato di riprodurre, con relativo insuccesso, per via transcateretere, le linee eseguite dai chirurghi durante l'intervento di "Maze", l'ablazione della fibrillazione atriale ha avuto una grande spinta dalla scoperta del ruolo delle vene polmonari nella sua genesi e mantenimento.

Sviluppo della metodica di ablazione della fibrillazione atriale

Nel 1997 Jais¹ osservò come alcune forme di fibrillazione atriale fossero scatenate da "sorgenti focali" per mezzo di attività ectopica ad alta frequenza. Successivamente Haissaguerre nel 1998 individuò nel tessuto muscolare presente all'interno o all'orifizio delle vene polmonari la sede più frequente dei foci extrasistolici e suggeriva di colpire questi foci, mediante l'uso di cateteri in grado di erogare radiofrequenza, per guarire i pazienti². Nonostante i primi risultati fossero confortanti, una serie di limitazioni furono osservate fra le quali l'alta percentuale di recidive³, l'alta percentuale di stenosi all'interno

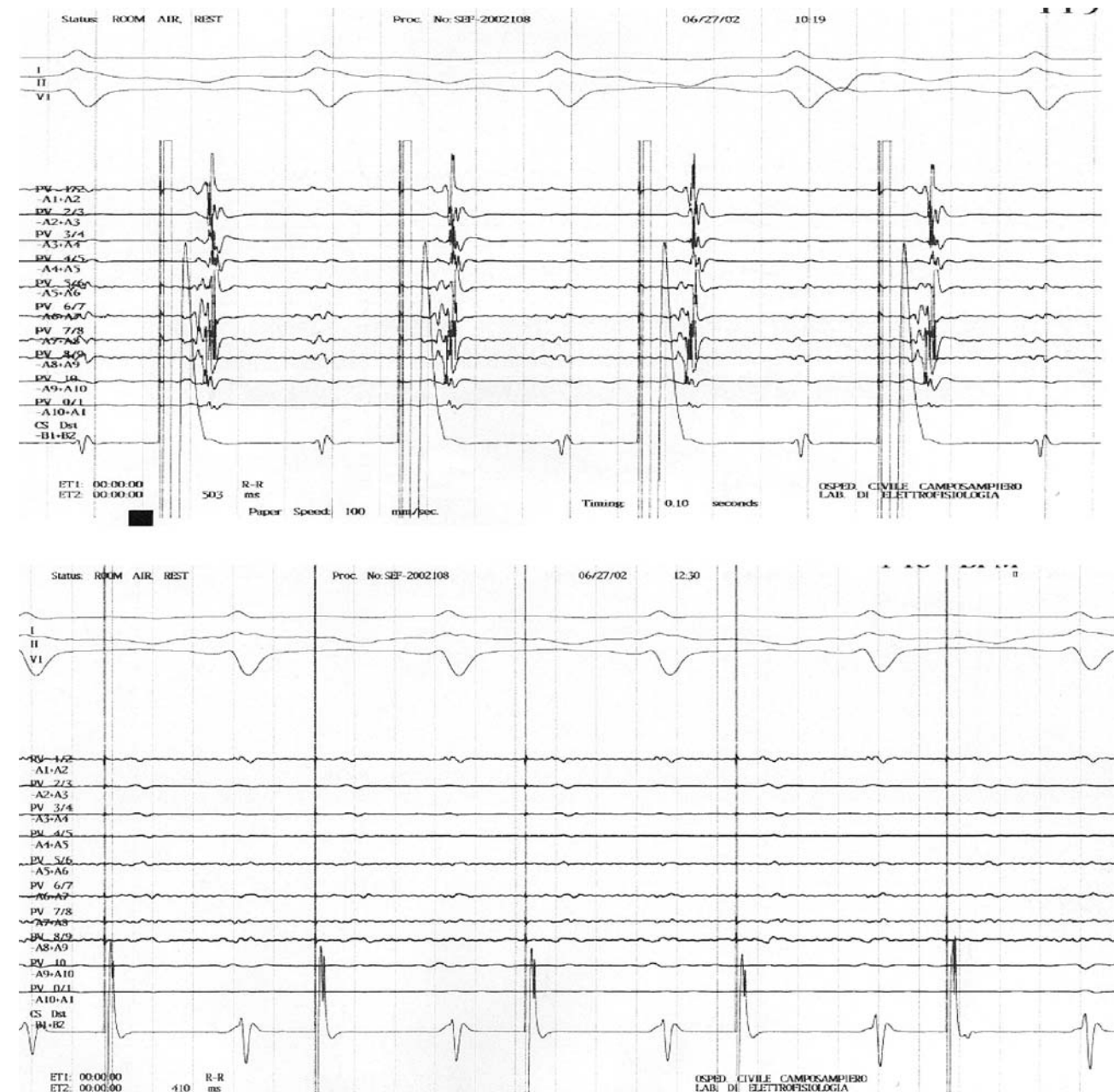


Fig. 1 - Durante stimolazione dal seno coronarico si osserva, prima dell'ablazione (pannello superiore), conduzione all'interno della vena polmonare superiore laterale. Dopo l'ablazione (pannello inferiore) durante stimolazione dal seno coronarico, non si osserva più la conduzione all'interno della vena polmonare. Si ringrazia il Dr. Roberto Verlato per la concessione dell'immagine.

delle vene polmonari⁴, il dover ripetere più volte la procedura per la comparsa di nuovi focolai trigger⁵. Nella radicata convinzione dell'importanza di isolare le vene polmonari per curare la fibrillazione atriale e per porre rimedio ai limiti del precedente approccio, lo stesso gruppo sviluppò due anni dopo una strategia mirata all'isolamento elettrico di tutte le vene polmonari dal miocardio atriale sinistro mediante creazione di linee di lesione segmentali o continue all'ostio delle vene polmonari con validazione elettrofisiologica, riportando una

percentuale di successo del 66% in pazienti con fibrillazione atriale parossistica⁶. Nello stesso periodo Pappone⁷ proponeva un approccio di isolamento circolare elettroanatomico delle vene polmonari mediante tecnica CARTO. Nel 2001, il gruppo del San Raffaele, in una casistica di 251 pazienti, ha riportato una percentuale di successo dell'85% per la fibrillazione atriale parossistica e del 68% per quella persistente⁸. Per spiegare i migliori risultati ottenuti con questa metodica che aveva come obiettivo primario l'elimi-

nazione di potenziali ≥ 0.1 mV all'interno di linee di lesione eseguite ad almeno 5 mm dall'ostio delle vene polmonari con contemporaneo raggiungimento di un ritardo di conduzione di almeno 30 ms attraverso la stessa linea, veniva proposto una contestuale eliminazione di triggers unita a rimodellamento elettroanatomico della regione intorno agli osti venosi introducendo così il concetto di una modifica sul substrato che perpetua la fibrillazione atriale.

Isolamento delle vene polmonari

Questi risultati, uniti alle due differenti tecniche di ablazione della fibrillazione atriale, hanno e continuano a stimolare gli operatori nel cercare di dare una risposta alla domanda: è veramente necessario isolare elettricamente le vene polmonari o è più importante ottenere un rimodellamento elettroanatomico per trattare questa aritmia?

Al momento esistono una serie di evidenze che supportano la necessità di modificare il substrato che sostiene la fibrillazione atriale rispetto all'isolamento elettrico delle vene polmonari. Una prima evidenza a favore di un approccio metodologicamente impostato a modificare il substrato sta nell'osservazione,

condivisa da diversi laboratori, i focolai extrasistolici, che triggerano la fibrillazione atriale, non sempre sono correlati con le vene polmonari (ciò è stato riportato fra il 3.2% ed il 47% dei casi). Già nel 2000 Natale⁹ riportava una percentuale del 37% di foci extrasistolici atriali localizzati in atrio destro in una popolazione di 48 pazienti sottoposti ad ablazione per fibrillazione atriale cronica.

Successivamente Schmitt¹⁰, usando una tecnica di mappaggio biatriale per localizzare gli iniziatori di episodi di fibrillazione atriale trovò che un 47% dei focolai ectopici non erano correlati con le vene polmonari. Lo stesso Jais¹¹ riporta un sorprendente 47% di incidenza di foci non correlati con le vene polmonari dopo disconnessione delle stesse in 100 pazienti con fibrillazione atriale parossistica. Infine Lin¹² in una popolazione di 258 pazienti ha evidenziato come il 28% dei pazienti avesse episodi di fibrillazione atriale parossistica indotti da foci non correlati con le vene polmonari; inoltre lo stesso Autore ripor-

ta l'assenza di recidive di fibrillazione atriale solo nel 63% dei pazienti sottoposti ad ablazione, sottolineando come l'ablazione transcateretere dei soli trigger abbia una moderata efficacia nel trattare la fibrillazione atriale.

L'approccio proposto dal gruppo di Bordeaux⁶ presenta un limite metodologico. Esso mira ad isolare elettricamente la vena polmonare dall'atrio sinistro, verificandone il blocco in entrata durante stimolazione dal seno coronarico o, più raramente in ritmo sinusale (Fig. 1).

Tuttavia, se l'obiettivo è quello di isolare elettricamente i triggers localizzati all'interno della vena polmonare, impedendogli di depolarizzare il miocardio atriale sinistro adiacente e quindi indurre la fibrillazione atriale, sarebbe più utile ottenere il blocco in entrata delle vene polmonari piuttosto che quello in uscita. A tal proposito Gestenfeld¹³ ha verificato se un blocco in entrata nella vena corrisponde ad un blocco in uscita eseguendo una stimolazione dall'interno della vena polmonare immediatamente dopo l'ablazione e a 20 minuti. Egli ha eviden-

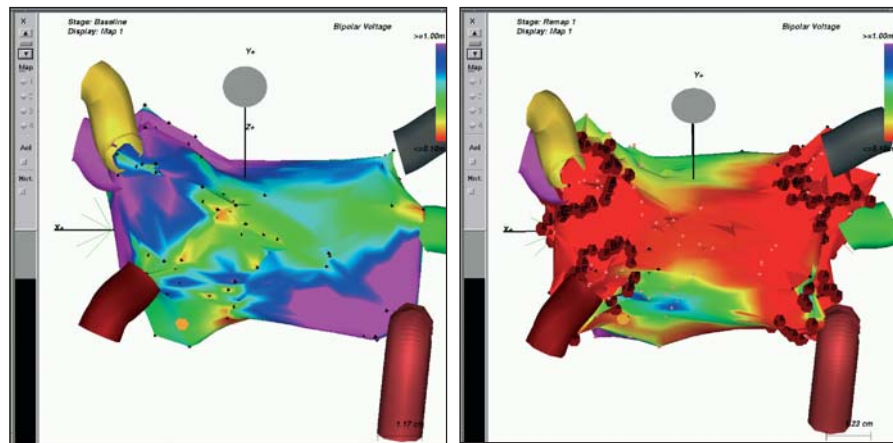


Fig. 2 - Mappa elettroanatomica dell'atrio sinistro, in visione antero-posteriore modificata. Nel pannello superiore è riportata la mappa elettroanatomica dell'atrio sinistro prima dell'ablazione, nel pannello inferiore quella dopo l'ablazione. Le linee di lesione (cerchi rossi) circondano gli osti delle vene polmonari. La zona di abbattimento dei potenziali (< 0.1 mV), in colore rosso, è tipicamente estesa al di fuori delle linee di lesione. Il colore viola codifica per potenziali di maggiore ampiezza, quello rosso per potenziali di minore ampiezza.

ziato come subito dopo aver ottenuto il blocco di entrata il blocco di uscita era presente solo nel 58% delle VP trattate.

Inoltre dopo 20 minuti si documentava il recupero della conduzione in entrata nell'11% delle vene trattate. Stabile¹⁴ ha dimostrato che il blocco della conduzione in uscita dalle vene polmonari sia difficile da

ottenere in un gruppo di 51 pazienti sottoposti ad ablazione con approccio di isolamento circonfrenziale con metodica CARTO, e che il successo clinico prescinde dal raggiungimento di tale blocco. Dopo aver raggiunto l'end point primario della scomparsa di potenziali ≥ 0.1 mV all'interno delle linee di lesione veniva eseguito una stimolazione dall'interno delle linee di lesione peri-polmonari al fine di verificare la presenza o meno del blocco in uscita. I dati evidenziarono come l'end point primario fosse raggiunto mediamente in 3.5 ± 1.1 vene polmonari per paziente mentre l'isolamento elettrico si otteneva solo in 83 delle 151 vene polmonari trattate pari a 1.6 ± 1.1 vene polmonari per paziente.

Con l'approccio elettrofisiologico è relativamente facile ottenere il blocco in entrata delle vene polmonari, tuttavia è altrettanto facile osservare la ripresa della conduzione a distanza dall'ablazione. Cappato¹⁶ ha riportato una recidiva di conduzione in vene isolate in una percentuale

dell'80% a 4 mesi dall'ablazione con percentuali sovrapponibili osservate dopo 5 mesi da una seconda sessione. Queste osservazioni fanno capire come un isolamento elettrico in acuto non corrisponda ad una disconnessione permanente, anche se i pazienti possono non avere recidive di fibrillazione atriale.

Recentemente Katritsis¹⁵ ha dimostrato, per la prima volta in 2 pazienti sottoposti ad isolamento elettrico delle vene polmonari con approccio elettroanatomico, che la ripresa della conduzione a 6 mesi dall'ablazione non inficia il successo clinico dell'ablazione.

Ablazione del trigger e/o del substrato

Se da un lato abbiamo appurato che una reale e permanente disconnessione elettrica è difficilmente ottenibile rimane da chiarire quale impatto essa può realmente avere nel prevenire recidive di fibrillazione atriale. Nel lavoro di Stabile¹⁴ si evidenzia che sebbene in 29 dei 41 pazienti (71%) senza recidive di FA l'end point della scomparsa di potenziali ≥ 0.1 mV fosse raggiunto in tutte le vene polmonari, fu possibile dimostrare l'isolamento elettrico di tutte le VP mappate solo in 2 pazienti; inoltre dei 9 pazienti in cui nessuna vena polmonare fu isolata, in 6 casi (66%) non si avevano recidive di FA; in 1 dei 10 pazienti con recidive si era avuto completo isolamento di tutte le vene. Questi dati portano alla conclusione che l'isolamento delle vene polmonari non risulta un fattore determinante per il successo clinico. Alla stessa conclusione è giunto Kottkamp¹⁷ in un recente lavoro in cui, a fronte di assenza di recidive di fibrillazione atriale in un'alta percentuale di pazienti dopo ablazione circolare unita a lesioni lineari, era possibile osservare un'isolamento completo delle vene polmonari solo in $< 20\%$ dei casi.

Questi lavori rafforzano l'ipotesi del gruppo di Pappone⁸ che già nel 2001 sottolineava come i risultati ottenuti con la metodica di isolamento circonfrenziale non potevano essere spiegati con il solo isolamento dei focolai localizzati nelle vene polmonari ma che bisognava pensare ad una alterazione del substrato presente intorno agli osti venosi, unita ad una modifica nell'innervazione locale. A supporto dell'importanza della modifica del substrato nel prevenire la fibrillazione atriale lo studio IRAAF (Intraoperative Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation)¹⁸ ha dimostrato che le lesioni lineari in atrio sinistro erano in grado di guarire $> 90\%$ dei pazienti senza isolamento delle vene polmonari. La stessa percentuale di successo è riportata in una recente esperienza di trattamento chirurgico della fibrillazione atriale mediante linee continue di crioablazione volte ad ottenere isolamento della regione posteriore dell'atrio sinistro¹⁹.

Ma cosa si intende per modifica del substrato?

In primis la potenziale eliminazione durante erogazione dei cosiddetti rotori della fibrillazione atriale. Il rotore,

nella definizione di Winfree²⁰, è un pattern di stabile rotazione e diffusione intorno ad un punto pivot. I rotori sono stati identificati come potenziale meccanismo sottostante la fibrillazione atriale da Schuessler²¹ e da Skanes²² i quali evidenziarono un significativo periodismo spazio-temporale nel cuore isolato. Jalife²³ in un recente articolo si concentra nell'analisi di studi che supportano l'ipotesi che il mantenimento della fibrillazione atriale, parossistica o persistente, possa dipendere da un'attività periodica di un piccolo numero di rotori localizzati nella regione posteriore dell'atrio sinistro in cui si trovano anche gli osti delle vene polmonari. Questi rotori attivano gli atri ad altissima frequenza e generano una conduzione fibrillatoria. Lo stesso Haissaguerre²⁴ in un recente editoriale ha sottolineato che la zona di congiunzione fra l'atrio sinistro e le vene polmonari presenta proprietà elettrofisiologiche eterogenee in grado di sostenere fenomeni di rientro; si postula che tali strutture siano implicate non solo come triggers della fibrillazione atriale in pazienti con substrato appropriato ma anche come risorsa di drivers di onde venose capaci di sostenere l'aritmia. Nademanee ha proposto una tecnica di ablazione della fibrillazione atriale mirata ad individuare, durante mappaggio elettroanatomico biatriale, dei potenziali atriali frazionati che rappresenterebbero l'equivalente dei rotori della fibrillazione atriale. L'applicazione di radiofrequenza durante fibrillazione atriale su potenziali atriali frazionati, prevalentemente localizzati al setto interatriale, nella regione posteriore dell'atrio sinistro e nella regione delle vene polmonari, è risultata efficace nel terminare la fibrillazione atriale nel 95% dei pazienti (28% in ibutilide)²⁵.

In pazienti sottoposti ad ablazione circonfrenziale delle vene polmonari, con approccio elettro-anatomico, probabilmente all'eliminazione dei rotori si associa l'eliminazione diretta o indiretta di focolai extrasistolici. Dato per ovvia l'azione della radiofrequenza applicata direttamente sui foci ectopici, infatti, bisogna considerare come durante isolamento si possano eliminare le connessioni fra un focus localizzato all'interno di una vena e la parete posteriore dell'atrio sinistro. Già nel 2000 Tai²⁶ descriveva la presenza di multiple inserzioni in atrio sinistro del legamento di Marshall e l'importanza di eliminarle per prevenire l'induzione di fibrillazione atriale da parte di focolai localizzati all'interno dello stesso legamento.

Infine la modifica del substrato è associata ad una modifica del sistema nervoso autonomo ed in particolare all'eliminazione dei gangli localizzati nella regione peristiale delle vene polmonari. Recentemente Pappone²⁷ ha pubblicato le sue osservazioni su una serie di 297 pazienti sottoposti ad isolamento circonfrenziale delle vene polmonari per fibrillazione atriale parossistica. L'abolizione di tutti i riflessi vagali evocati intorno agli osti venosi polmonari era definita come denervazione vagale completa ed era ottenuta nel 34% dei pazienti. Durante un follow-up di 12 mesi si riscontrava, nei primi 3 mesi dopo la procedura, una riduzione dell'heart rate variability, corrispondente ad una riduzione dell'attività del vago, soprattutto nei pazienti con riflessi vagali evocati e con denervazione vagale completa. Questi pazienti

avevano meno probabilità di avere recidive rispetto a quelli senza riflessi evocati ($p < 0.0002$). I dati indicano che una contemporanea denervazione vagale unita all'isolamento circonfrenziale è in grado di ridurre significativamente le recidive di fibrillazione atriale. Platt²⁸, dopo aver localizzato nella regione periostiale delle vene polmonari i gangli nervosi mediante una stimolazione ad alta frequenza in 23 pazienti con anamnesi di fibrillazione atriale parossistica, riporta un 96% di non inducibilità di fibrillazione atriale dopo l'ablazione dei gangli mediante erogazione di radiofrequenza.

Conclusioni

Fondamentale per lo sviluppo dell'attuale tecnica di ablazione transcateretere della fibrillazione atriale è stata l'intuizione del coinvolgimento delle vene polmonari. Su quell'intuizione è stato possibile costruire l'attuale approccio ablativo che, ancora radicato sulle vene polmonari, adesso sta guardando oltre.

In particolare, data la verosimile genesi multifattoriale della FA (triggers, substrato, modulazione autonoma etc.) il più efficace approccio terapeutico probabilmente è quello che riesce ad eliminare o modificare quanti più fattori possibili.

La conferma deriva dall'aspettativa terapeutica che non è una risposta "tutto o nulla" bensì variabile: da una guarigione completa, dove la nostra terapia ha eliminato tutti i possibili fattori in gioco (farmaci non necessari), passando per vari gradi di risposta dove i possibili fattori coinvolti non sono stati eliminati del tutto (farmaci necessari), per arrivare all'estremo opposto di terapia inefficace dove i fattori in gioco continuano ad operare indisturbati.

Bibliografia

- Jais P, Haissaguerre M, Shah DC et al A Focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95:572-576.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666.
- Gerstenfeld EP, Guerra P, Sparks et al Clinical Outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:900-908.
- Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP et al Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:1769-1775.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DP et al Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:2-10.
- Haissaguerre M, Shah DC, Jais P et al Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102:2463-5.
- Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia. *Circulation* 2000; 102:2619-2628.
- Pappone C, Oreto G, Rosanio S et al Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation. *Circulation* 2001;104:2539-2544.
- Natale A, Pisano E, Beheiry S et al Ablation of right and left premature beats following cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation refractory to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*. 2000; 85:1372-1375.
- Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S. et al Batrial multisided mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2002;89:1381-1387.
- Jais P, Weerasooriya R, Shah DC et al Ablation therapy for atrial fibrillation: past, present and future. *Cardiovasc Res* 2002;54:337-346.
- Lin WS, Tai C, Hsieh MH et al Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;17:31:3176-3183.
- Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans D, et al. Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:971-9.
- Stabile G, Turco P, La Rocca V, et al Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation? *Circulation* 2003; 108:657-660.
- Katritsis D, Ellenbogen KA, Camm AJ Recurrence of left atrium pulmonary vein conduction following successful disconnection in asymptomatic patients. *Europace* 2004;6:425-432.
- Cappato R, Negroni S, Pecora D et al Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:1599-604.
- Kottkamp H, Tanner H, Kobza R et al Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:869:77.
- Kottkamp H, Hindricks G, Autschbach R et al Specific linear left atrial lesions in atrial fibrillation: intraoperative radiofrequency ablation using minimally invasive surgical techniques. *J Am Coll Cardiol* 2002; 105:1077-81.
- Todd DM, Skanes AC, Guiraudon G et al Role of the posterior left atrium and pulmonary veins in human lone atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108:3108-3114.
- Winfree AT: Stably rotating patterns of reaction and diffusion. *Theor Chem* 1978;4: 1-51.
- Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI et al Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res* 1992;71:1254-1267.
- Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O et al. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 1998; 98:1236-1248.
- Jalife J. Rotors and Spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:776-780.
- Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M et al. Pulmonary veins in the substrate for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;12:2290-2.
- Nademanee K, MD, FACC, McKenzie J, MD,* Kosar E, MD, et al. A New Approach for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Mapping of the Electrophysiologic Substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-53.
- Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF et al. Differentiating the ligament of Marshall from the pulmonary vein musculature potentials in patients with paroxysmal atrial fibrillation: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1493-1501.
- Pappone C, Santinelli V, Manguso F et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327-334.
- Platt M, Mandapati R, Benjamin J et. al Limiting the number and extent of radiofrequency applications to terminate atrial fibrillation and subsequently prevent its inducibility. *Heart Rhythm* 2004;1:S11.