

Ireverzibilna elektroporacija – nova rešitev za zdravljenje atrijske fibrilacije

Jernej Štublar^{1,2}, Tomaž Jarm¹, Matevž Jan², David Žižek², Damijan Miklavčič¹

¹ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Tržaška cesta 25, 1000 Ljubljana

² Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

jernej.stublar@gmail.com

Irreversible electroporation – a new solution for treatment of atrial fibrillation

Abstract. Atrial fibrillation (AF) is a growing health problem in aging population of Europe and North America. Besides the antiarrhythmic drugs, the pulmonary veins isolation (PVI) procedure is the only effective treatment currently available. Although the efficacy and safety of PVI methods have been improving over the last 20 years, there is a constant appeal for diverse ablation technologies to treat AF.

Irreversible electroporation (IRE) is a method in which intense electric field affects the lipid bilayer of the cell membrane thus causing cell death. Unlike conventional heart ablation technics (radiofrequency ablation (RFA) and cryoablation) IRE does not depend on thermal effects. IRE is already in clinical use for treatment of liver cancer and was in the last decade extensively studied on animals for treatment of heart arrhythmias. With the elimination of thermal injury-related complications of PVI, preclinical tests showed increased safety profile compared to RFA and cryoablation. Additionally, the first clinical study indicated superiority in efficacy, resulting in durable PVI in short-term follow-up.

With short treatment duration, efficacy and safety profile IRE method has the potential to revolutionize treatment of AF. However, large multicenter trials are needed, before implementation into clinical practice.

1 Uvod

Atrijska fibrilacija (AF) je motnja srčnega ritma, pri kateri se preddvora krčita povsem neurejeno in tako izgubita vso sposobnost črpanja krvi. AF je najpogostejša aritmija, ki prizadene kar 9% starejših od 80 let [1,3]. V Sloveniji se ocenjuje, da je bolnikov z AF približno 15.000 in čeprav ta bolezen ni neposredno ogrožajoča za življenje, bistveno poslabšuje kvaliteto življenja in je najpogostejši dejavnik tveganja za povzročitev možganske kapi zaradi krvnega strdka, ki lahko nastane v levem preddvoru [2,3]. AF glede na stopnjo delimo v 3 skupine: *paroksizmalna* AF, kjer epizoda aritmije s spontanimi prekinitvami traja največ 7 dni, *perzistentna* AF, kjer epizoda aritmije traja več kot 7 dni ter dolgotrajna *perzistentna* AF, kjer aritmija neprekinjeno traja več kot 1 leto.

Pri zdravljenju AF imamo na izbiro dve strategiji. Vzdrževanje normalnega, sinusnega ritma (*angl. rhythm control*), kjer z zdravili ali z minimalno invazivnim posegom (*perkutano katetrsko ablacijo*) preprečujemo

ponovitve AF. Perkutana kateterska ablacija je dokazano učinkovitejša metoda, katere temelj je električna izolacija pljučnih ven (*angl. Pulmonary Vein Isolation - PVI*), ki izraščajo iz levega preddvora [3]. Že pred več kot 20 leti so namreč pokazali, da se večina sprožilcev za nastanek AF nahaja v pljučnih venah. Z izolacijo pljučnih ven so dosegli 62% uspešnost preprečitve ponovnega pojava AF v obdobju 8 mesecev po posegu [4]. Strategija ureditve srčne frekvence (*angl. rate control*) temelji na medikamentozni terapiji, s katero poskušamo upočasniti prevod električnih impulzov iz preddvorov v prekata.

2 Metode zdravljenja AF z ablacijo

V Sloveniji naredimo nekaj več kot 300 posegov PVI na leto, kar predstavlja malo manj kot polovico vseh srčnih elektrofizioloških posegov za zdravljenje aritmij. Zaradi kompleksnosti in dolgotrajnosti posega so kandidati za ta poseg le bolniki z izrazitimi težavami vezanimi na paroksizmalno, perzistentno in dolgotrajno perzistentno AF.

Trenutno najbolj razširjena metoda za PVI je radio frekvenčna ablacija (RFA), kjer lahko z dovajanjem električnega toka sinusne oblike v frekvenčnem območju od 400 do 1.000 kHz skozi konico ablacijskega katetra, trajno tarčno poškodujemo del srčne mišice. Pri ablacijskem posegu nanizamo več opisanih tarčnih poškodb srčne mišice okrog ustij pljučnih ven in s tem dosežemo njihovo električno prekinitve. Izolacija ven prepreči prevajanje patološkega električnega signala iz pljučnih ven v levi preddvor in potencialno sprožitev AF. Kljub nedavnim tehnološkim izboljšavam na področju uporabe sodobnih računalniških sistemov za tridimenzionalno vizualizacijo srca ter sposobnosti merjenja kvalitete kontakta ablacijskega katetra s tkivom in posledične 100% uspešnosti pri doseganju PVI med ablacijskim posegom, se dolgoročno 3 letna uspešnost giblje med 54% po enem in 79% po ponovljenih posegih PVI [1]. Zaradi pomembne razlike v dolgoročni uspešnosti po več posegih in ker praviloma pri vsakem ponovnem posegu vsaj ena od pljučnih ven ni izolirana, trajna PVI ostaja primarni cilj zdravljenja AF z ablacijo.

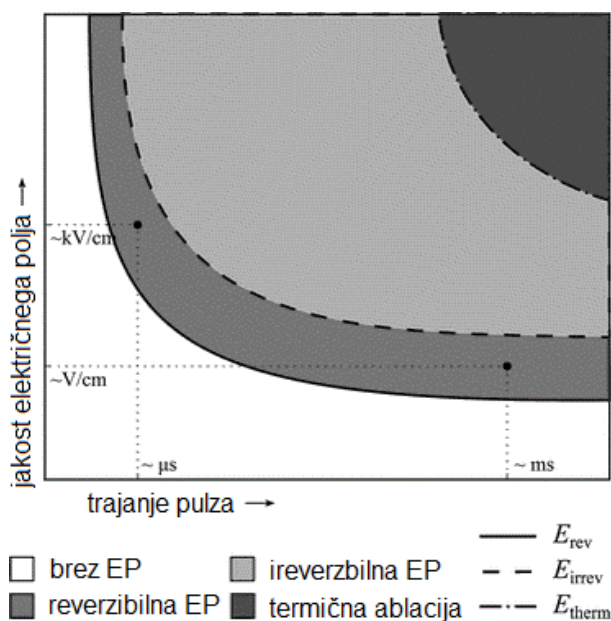
V zadnjem obdobju pospešeno iščemo novo ablacijsko metodo, ki bi bila varnejša, enostavnejša, hitrejša ter vsaj primerljivo uspešna kot je danes RFA. Predvsem zaradi enostavnosti je trenutno najbolj zanimiva balonska krioablacija, s katero stik med balonskim katetrom in tkivom ohlajamo s tekočim dušikom [5]. Metoda je primerljivo uspešna kot RFA

[18], ker pa je princip poškodbe tarčnega tkiva prav tako toploten (i.e. odvzem toplote), so podobne tudi omejitve zaradi možnih poškodb sosednjih tkiv (požiralnik, živec trebušne prepone, srčne žile, itd).

3 Ireverzibilna elektroporacija

Elektroporacija je pojav, pri katerem se zaradi dovedenega električnega pulza in v tkivu vzpostavljenega električnega polja spremeni prepustnost lipidnega dvosloja celične membrane, kar omogoča prehajanje ionov ter tudi večjih molekul skozi pore v celični membrani. Ko celica po električnem pulzu ne more več vzpostaviti normalne homeostaze, kar privede do celične smrti, govorimo o *ireverzibilni elektroporaciji* (IRE). Na vrsto elektroporacije vplivajo jakost električnega polja, širina pulza, frekvenca dovedenih pulzov ter število pulzov (slika 1) [9].

Reverzibilna elektroporacija, pri kateri celica preživi izpostavitvev električnim pulzom je že desetletja uveljavljena metoda v onkologiji pri zdravljenju kožnega raka kot dopolnitev kemoterapije (elektrokemoterapija). V tem primeru elektroporacija omogoča, da citostatično zdravilo v lokaliziranem področju prehaja v rakave celice in jih nato uniči [10]. Pridobljeno znanje se v zadnjem obdobju širi na druga področja onkologije [11] in tudi širše [12]. IRE se je uveljavila v klinični praksi za ablacijo tumorjev na jetrih predvsem v bližini velikih žil, kjer je kirurška odstranitev tvegana ali celo onemogočena [13, 14].



Slika 1. Vrsta elektroporacije v odvisnosti od jakosti električnega polja in trajanja pulza [9].

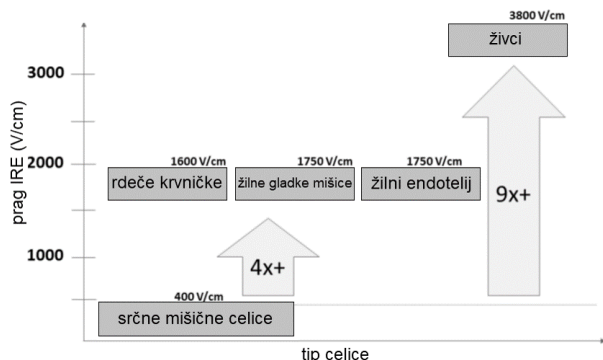
IRE kot netermična ablacijska metoda je tako tudi v srčni elektrofiziologiji sprožila veliko zanimanja; po desetletju raziskav na živalih so jo lani prvič uporabili kot ablacijsko metodo za PVI v klinični raziskavi [6, 29].

3.1 Pregled predkliničnih raziskav IRE na srcu

Metoda IRE na srcu, je zaradi prepoznanega potenciala povzročila hkratno raziskovanje različnih skupin, kar se je odrazilo v izredni heterogenosti podatkov o dovedenih električnih pulzih. Posledično je primerjava rezultatov težka. V zadnjem pregledu 16 predkliničnih raziskav so ugotovili uporabo kar 14 različnih IRE ablacijskih katetrov. Konsistentno so avtorji navajali le število pulzov od 1 – 200 ter širino posameznega pulza, kjer je uporabljena vrednost od 20 μ s do 6 ms. Pri navajanju dovedene električne energije pa se upanje za meta-analizo razblini, saj so v devetih študijah navajali dovedeno električno energijo, v štirih električno napetost in v dveh električni tok [7], seveda brez navajanja impedance tkiva. V sistematičnem preglednem članku [7] so avtorji objavili tabelo ključnih IRE parametrov, ki naj jih vsebuje vsak članek, ki preučuje vpliv IRE na biološka tkiva. V tabeli navedeni parametri sledijo priporočilu za področje elektrokemoterapije v kliniki [15] in predkliničnih raziskav učinkov elektroporacije [16].

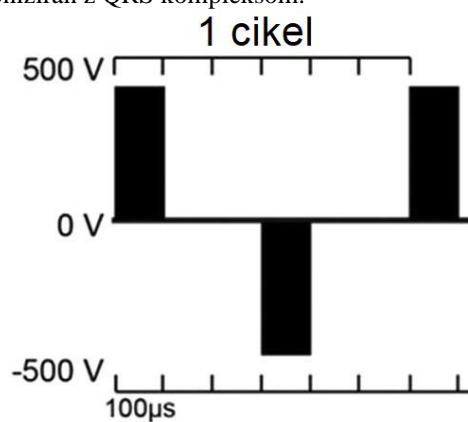
Kar 9 od 16 predkliničnih raziskav na področju IRE na srcu prihaja od raziskovalne skupine iz Utrechta [20-28]. Njihova posebnost je, da so za visokonapetostni enosmerni generator za dovajanje IRE na srcu uporabili kar komercialno dostopen defibrilator. Na en pol so priključili prilagojen 14 polni ablacijski kateter z zanko in na drugi pol nevtralno elektrodo prilepljeno na kožo. Tako so dobili unipolarno konfiguracijo, kar pomeni, da električni tok steče od srca preko prsnega koša in povzroči bolečo stimulacijo skeletnih mišic, zato je pri takih posegih nujna splošna anestezija. Velika omejitev takega generatorja je, da se lahko nastavlja le dovedeno energijo v J in ne oblike, napetosti ter trajanja pulzov, ki so ključni parametri pri elektroporaciji. Ključna komponenta defibrilatorjev so visokonapetostni kondenzatorji, kjer se lahko ob polni polnitvi doseže napetost tudi preko 2.000 V, kar je očitno zadostovalo, da so pri energiji 200 J in trajanju defibrilacijskega pulza 6 ms, preseгли prag IRE mišičnih celic levega preddvora, kar so potrdili z letošnjo objavo 10 posegov PVI na bolnikih [29].

Kljub neenotnemu poročanju se je v vseh 16 študijah potrdila izredna varnost, saj so le v enem primeru zaznali pomembno komplikacijo vezano na metodo IRE, sprožitev ventrikularne fibrilacije, pa še to je bila posledica nehotenega premikanja ablacijskega katetra ravno med dovajanjem pulzov. Tako kot na področju onkologije [17] se tudi pri IRE na srcu priporoča sinhronizacijo dovajanja pulzov z absolutno refraktarno dobo prekatov (znotraj QRS kompleksa). V nobeni od predkliničnih študij, kljub usmerjenemu dovajanju pulzov neposredno na požiralnik, znotraj pljučne vene, na tkivo v bližini živca trebušne prepone ali direktno preko srčne arterije, niso uspeli izzvati nobenega od zapletov, ki običajno spremljajo termične metode (RFA in krioablacijo) in so posledica njihovega delovanja na omenjena okoliška tkiva. Razlaga za izredno varnost je najverjetneje v selektivni občutljivosti tarčnih mišičnih celic na elektroporacijo; njihov prag za uspešno IRE je vsaj 4x nižji od okoliškega tkiva (slika 2) [8].



Slika 2. Prag jakosti električnega polja za IRE različnih bioloških tkiv v srcu [8].

V predklinični raziskavi, v kateri so primerjali IRE in RFA na različnih mestih v desnem in levem preddvoru [19], so pokazali primerljivo učinkovitost s patološko analizo transmuralnosti lezij, 16 od 21 za IRE in 13 od 20 za RFA. Raziskava je zanimiva tudi zaradi dejstva, da so za obe metodi uporabili enak komercialno dostopen ablacijski kateter. V raziskavi so avtorji tudi vzorno navedli IRE protokol, ki ga je sestavljalo 5 vlakov po 60 ciklov, kjer je cikel predstavljal dva bifazna pulza pravokotne oblike z amplitudo 500 V ter širino 100 μ s (slika 3). Med pulzoma je bila 200 μ s pavza tako, da je vlak pulzov trajal 36 ms in je bil sinhroniziran z QRS kompleksom.



Slika 3. Prikaz enega IRE cikla [19].

Za IRE so uporabljali bipolarno konfiguracijo pulzov, kar pomeni da sta oba pola na konici katetra in da za razliko od RFA in IRE pri skupini iz Utrechta niso uporabili nevtralne elektrode na koži, s čimer so se izognili stimulaciji diafragme in skeletnih mišic in prav tako niso zaznali nobene škode na okoliškem tkivu. V protokol je bila vključena tudi 5 V stimulacija pred in po vsaki RFA ali IRE ablaciji, s čimer so ob uspešni stimulaciji srca konsistentno potrdili kontakt ablacijskega katetra s tkivom. Nezmožnost stimulacije po ablaciji je eden od parametrov za ocenitev kvalitete lezije, kjer se je IRE izkazala za superiorno z 100% izgubo stimulacije v primerjavi z 92% pri RFA ($p = 0,005$). Metoda IRE se je, za razliko od RFA, izkazala za manj občutljivo glede potrebe po dobrem kontaktu konice katetra z mišičnim tkivom, kar se je pokazalo za

izredno koristno v nagubanih predelih (avrikuli levega preddvora), saj se je lezija homogeno širila okoli trabekul in mišičnih vlaken.

3.2 Prva klinična raziskava

Opogumljeni z varnostjo IRE, so se raziskovalci zelo hitro odločili za prvo klinično raziskavo, kljub pomankanju dobro definiranega protokola za dovajanje pulzov za učinkovito PVI. Med raziskavo so kar štirikrat spremenili protokol dovajanja pulzov, ki pa ga zaradi lastniških pravic sponzorja raziskave niso objavili. Znano je le, da so uporabljali bipolarno konfiguracijo pulzov. Konfiguracijo pulzov so iz monofaznih spremenili v bifazne, saj so se tako izognili potrebi po splošni anesteziji, ki je bila zaradi boleče stimulacije skeletnih mišic sicer potrebna pri monofaznih pulzih [8]. Predlagali so tudi ime za to perspektivno novo ablacijsko metodo, ki je iz IRE na srcu postala PFA (*angl. Pulse Field Ablation*), verjetno z namenom, da bi IRE na srcu ločili od drugih področij uporabe IRE.

Rezultati prve klinične študije IRE na srcu so odlični, saj so s prilagoditvami protokola uspeli zagotoviti 100% izolacijo vseh pljučnih ven tudi po treh mesecih sledenja [8], kar do danes še ni bilo doseženo z nobeno drugo ablacijsko metodo. Poleg izredne učinkovitosti niso zabeležili nobenega od možnih zapletov PVI kot so poškodba požiralnika, pareza živca trebušne prepone oziroma zožitve katere od pljučnih ven. Z znotrajsrčnim ultrazvokom so sicer opazili tvorbo mikro mehurčkov v levem preddvoru, ki so jih pripisali verjetni elektrolizi, vendar kasneje niso zabeležili nobenih neželenih učinkov in tudi z magnetno-resonančnim slikanjem možganov niso ugotovili ishemičnih dogodkov, ki bi lahko bili posledica embolizmov.

IRE na srcu glede na dosedanje objave in poročila obeta pravo revolucijo na področju zdravljenja AF s PVI, saj je trajanje ablacije krajše od 3 minut in je bilo za manipulacijo ablacijskega katetra v levem atriju potrebnih le dobrih 33 minut [8]. Za izvedbo posega PVI z RFA ali krioablacijo je čas manipulacije ablacijskega katetra v levem atriju 109 oziroma 92 minut [18].

4 Zaključek

Incidenca in prevalenca AF starajočega se prebivalstva v Evropi in Severni Ameriki postaja vse večje zdravstveno breme. Dosedanje raziskave IRE na srcu so spodbudne, vendar je do uvedbe te metode v redno klinično prakso potrebna potrditev uspešnosti in varnosti v večjih multicentričnih raziskavah. Elektroporacijo že desetletja uspešno uporabljamo v onkologiji, kjer že od samih začetkov sodelujemo tudi strokovnjaki iz Laboratorija za biokibernnetiko Univerze v Ljubljani, Fakultete za elektrotehniko.

5 Zahvala

Avtorji se zahvaljujemo ARRS, podjetju Medtronic in Univerzitetnemu kliničnemu centru Ljubljana, ki nam omogočajo raziskovanje na tem zelo zanimivem področju IRE na srcu.

Literatura

- [1] S. Kumar, GF Michaud: Pulmonary vein isolation in the treatment of atrial fibrillation, *Clin Cardiol* 2016;7 47-60.
- [2] N Lončarič. Kakovost življenja bolnikov z atrijsko fibrilacijo (Diplomska naloga), Maribor: 2018.
- [3] DL. Packer, DB. Mark, RA. Robb, et al.: Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation The CABANA Randomized Clinical Trial, *JAMA*, published online March 15, 2019. doi:10.1001/jama.2019.0693
- [4] M. Haïssaguerre, P. Jaïs, DC. Shah, A. Takahashi, et al.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
- [5] KH. Kuck, J. Brugada, A. Fünkrantz, et al.: Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2016; 374(23), 2235-2245.
- [6] VY. Reddy, J. Koruth, P. Jais, et al.: Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-Selective Modality for Cardiac Ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Aug;4(8):987-995.
- [7] A. Sugrue, V. Vaidya, C. Witt, et al.: Irreversible electroporation for catheter-based cardiac ablation: a systematic review of the preclinical experience, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 2019, <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00574-3>
- [8] VY. Reddy, P. Neuzil, JS. Koruth, et al.: Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.021>.
- [9] T. Kotnik, L. Rems, M. Tarek, D. Miklavčič: Membrane Electroporation and Electroporation: Mechanisms and Models. *Annu. Rev. Biophys.* 48: 63-91, 2019.
- [10] D. Miklavčič, B. Mali, B. Kos, et al.: Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *Biomed. Eng. Online* 13: 29, 2014.
- [11] D. Miklavčič, G. Serša, E. Breclj, et al.: Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation-based treatment of internal tumors. *Med. Biol. Eng. Comput.* 50: 1213-1225, 2012.
- [12] D. Miklavčič: Network for development of electroporation-based technologies and treatments. *J. Membrane Biol.* 245: 591-598, 2012.
- [13] HJ. Scheffer, K. Nielsen, MC. de Jong, AAJM., et al.: Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 997-1011.
- [14] B. Kos, P. Voigt, D. Miklavčič, M. Moche: Careful treatment planning enables safe ablation of liver tumors adjacent to major blood vessels by percutaneous irreversible electroporation (IRE). *Radiol. Oncol.* 49: 234-241, 2015.
- [15] LG. Campana, AJP. Clover, S. Valpione, et al.: Recommendations for improving the quality of reporting clinical electrochemotherapy studies based on qualitative systematic review. *Radiol. Oncol.* 50: 1-13, 2016.
- [16] M. Čemažar, G. Serša, W. Frey, et al.: Recommendations and requirements for reporting on applications of electric pulse delivery for electroporation of biological samples. *Bioelectrochemistry* 122: 69-76, 2018.
- [17] B. Mali, V. Gorjup, I. Edhemović, et al.: Electrochemotherapy of colorectal liver metastases – an observational study of its effects on the electrocardiogram. *Biomed. Eng. Online* 14(Suppl. 3): S5, 2015.
- [18] KH. Kuck, J. Brugada, A. Fünkrantz, et al.: Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, April 16 2016.
- [19] MT. Stewart, DE. Haines, A. Verma, et al.: Intracardiac pulsed field ablation: Proof of feasibility in a chronic porcine model, *Heart Rhythm* 2019;16:754-764.
- [20] BC. du Pre, VJ. van Driel, H. van Wessel, et al.: Minimal coronary artery damage by myocardial electroporation ablation. *Europace.* 2013;15(1):144-9.
- [21] K. Neven, V. van Driel, H. van Wessel, et al.: Epicardial linear electroporation ablation and lesion size. *Heart Rhythm.* 2014;11(8):1465-70.
- [22] K. Neven, V. van Driel, H. van Wessel, et al.: Myocardial lesion size after epicardial electroporation catheter ablation following subxiphoid puncture. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;CIRCEP. 114.001659.
- [23] K. Neven, VJ. van Driel, H. van Wessel, et al.: Safety and feasibility of closed chest epicardial catheter ablation using electroporation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(5):913-9.
- [24] VJ. van Driel, K. Neven, H. van Wessel H, et al.: Low vulnerability of the right phrenic nerve to electroporation ablation. *Heart Rhythm.* 2015;12(8):1838-44.
- [25] VJ. van Driel, KG. Neven, H. van Wessel, et al.: Pulmonary vein stenosis after catheter ablation: electroporation versus radiofrequency. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(4):734-8.
- [26] FH. Wittkamp, VJ. van Driel, H. van Wessel, et al.: Myocardial lesion depth with circular electroporation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(3): 581-6.
- [27] FH. Wittkamp, VJ. van Driel, H. van Wessel, et al.: Feasibility of electroporation for the creation of pulmonary vein ostial lesions. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(3):302-9.
- [28] K. Neven, R. van Es, V. van Driel, et al.: Acute and long-term effects of full-power electroporation ablation directly on the porcine esophagus. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(5):e004672.
- [29] P. Loh, R. van Es, MHA. Groen, et al.: Pulmonary vein isolation by irreversible electroporation: first-in-human experience, *Heart Rhythm*, Vol. 16, No. 5, May Supplement 2019, Poster: S-IA01-014