

Utilidad del Ultrasonido Intracardiaco en el Aislamiento de Venas Pulmonares Usando Catéter-Balón Láser

Luiz Leite, Wilber Su, Susan B. Johnson, Mark Milton, Benhur Henz, Alvaro Sarabanda, Simone N. Santos, Douglas L. Packer

División de Enfermedades Cardiovasculares y Clínica Médica - Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Resumen

Fundamento: Se usó el aislamiento de las venas pulmonares (AVP) como *endpoint* para la ablación de la fibrilación atrial (FA) con catéter-balón.

Objetivo: Determinar la utilidad del ultrasonido intracardiaco (USIC) para guiar el AVP, usando catéter-balón láser.

Métodos: Se ablacionaron 59 VP en 27 perros. Se usaron imágenes de Doppler para identificar los derrames del flujo sanguíneo entre la VP y el balón. Tras cada liberación de energía, se reposicionó el catéter de mapeamiento circular para verificar si se obtuvo el aislamiento. Se correlacionó, entonces, la posición del derrame con la posición del *gap* en el estudio patológico. Se realizó el análisis de regresión logística multivariada.

Resultados: Se sometieron 59 VP a la ablación. El tiempo promedio de energía liberada fue de 279 ± 177 seg., el diámetro promedio del balón era de 23 ± 3 mm, y la largura promedio del balón era 25 ± 4 mm. Se obtuvo el aislamiento completo en 38/59 (64%), y fue significativamente más común sin derrame: [30/38 (79%) versus 8/23 (35%), $p < 0,001$]. Eso fue independiente del tiempo de aplicación (302 ± 223 seg. vs. 266 ± 148 sec., $p = ns$), potencia (3,5 W/cm, 4,5 W/cm, y 5,5 W/cm), diámetro del balón (24 ± 3 mm vs. 22 ± 3 mm, $p = ns$) y largura (27 ± 4 mm vs. 24 ± 4 mm, $p = ns$). El valor predictivo positivo para la previsión del aislamiento completo fue del 65% y el valor predictivo negativo fue del 83%.

Conclusión: Un derrame identificable entre la VP y el dispositivo de ablación por catéter-balón observado en el USIC es predictor de menor tasa del aislamiento de la VP más baja. El USIC puede ser útil para detectar derrames a fin de evitar el uso ineficaz de la aplicación de la energía durante la ablación circunferencial de la VP. Ello también puede ser útil cuando se utilizan otras energías. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(6):648-653)

Palabras claves: Ultrasonografía, ablación por catéter, venas pulmonares, dilatación con balón.

Introducción

La Fibrilación Atrial (FA) es una de las arritmias cardíacas más comunes en la práctica clínica. Recientemente, varios autores relataron que la mayoría de las FA paroxísticas puede iniciarse por el disparo de focos ectópicos de las venas pulmonares (VP)¹⁻³. Aunque la FA se resuelve con la eliminación de esos focos de VP a través de la ablación por catéter con radiofrecuencia (ACRF), las tasas de recurrencia de la FA son altas y algunas complicaciones son muy preocupantes⁴⁻⁶.

A fin de disminuir la recurrencia de la FA y evitar la estenosis de la VP, se viene proponiendo el aislamiento de la VP como el *endpoint* para la ablación, ya sea con RF o con energía alternativa, tales como ultrasonido y láser⁷⁻⁹. Un nuevo método de ablación por catéter-balón láser (ACBL) se

desarrolló recientemente para eléctricamente aislar la VP del atrio izquierdo al crear lesiones circunferenciales en el ostio de la VP¹⁰. Se viene aplicando el ultrasonido intracardiaco (USIC) en el laboratorio de electrofisiología para guiar la formación de lesiones por RF, para realizar punción transeptal y orientar el posicionamiento de los catéteres durante la ablación de la FA¹¹⁻¹³. Aunque la utilidad del USIC todavía no es conocida en la ACBL, él puede ayudar a determinar la posición del catéter y el contacto tisular adecuado.

Así, el objetivo del presente estudio fue determinar el rol del USIC al guiar el aislamiento de la VP con ACBL y evaluar el rol del contacto tisular directo en la formación de lesión y aislamiento de la VP.

Métodos

Preparación de los animales

El Comité Institucional de Uso y Cuidados Animales de la Mayo Foundation – Institutional Animal Care and Use Committee aprobó el protocolo del estudio y se siguieron

Correspondencia: Luiz Leite •

SHIS Q1 15 Conjunto G Bloco 3 - Subsolo, Lago Sul, Brasília, DF, Brasil.

E-mail: leite.luiz@brturbo.com.br

Artículo recibido el 22/06/08; revisado recibido el 05/10/08; aceptado el 22/10/08

todos los procedimientos de acuerdo con las directrices internacionales. Se anestesiaron 27 perros machos sin raza definida (SRD), con peso de 30 a 40 kg, con nembutal (30 mg/kg) en estudios agudos o brevital (12.5 mg/kg) seguido de isoflurano (1-3%) en estudios crónicos. Se suministró ventilación mecánica durante los procedimientos con suplementación de oxígeno. Tras establecerse la monitorización del ECG, se obtuvo acceso venoso percutáneo o a través de las venas yugulares externas derecha e izquierda, usando vainas 8-12 Fr. Se canuló la vena femoral derecha con una vaina 16 Fr para subsecuente acceso a la vaina transeptal, como descripto anteriormente¹². En resumen, se realizó la punción transeptal bajo la orientación fluoroscópica y delUSIC a través de una vaina transeptal Mullins y una aguja Brockenbrough. Por fin, se utilizó una vaina 8 para canular la arteria femoral derecha para monitorización de la presión arterial. Se suministró Heparina para mantener el Tiempo de Coagulación Activada (TCA) > 300 segundos.

Imagen del ultrasonido intracardíaco

Se realizó el ultrasonido intracardíaco utilizándose un catéter de ultrasonido 10 Fr, 5,5-10 MHz, con punta multidireccional dirigitable (Acunav; Acuson, Mountain View, CA, EUA) con capacidad de Doppler. Se relataron anteriormente los detalles del modelo del catéter^{11,14,15}. Se avanzó el catéter de ultrasonido a través de una vaina 12 French en la vena yugular externa, posicionada en el atrio derecho superior, donde se podía visualizar el atrio izquierdo y la VP y la posición del catéter-balón láser. Así que se acoplaba el catéter a una plataforma de imágenes ultrasonográficas Sequoia (Acuson, Mountain View, CA, EUA). Antes de la aplicación del láser, se usó elUSIC con Doppler color para evaluar la presencia de derrame de flujo sanguíneo entre la VP objetivo y la ACBL para optimizar el contacto balón-tejido. Además, se midieron el diámetro (anterior-posterior y mediano-lateral), la circunferencialidad y el área del atrio izquierdo y el diámetro del ostio de la VP y las velocidades de flujo de Doppler antes y después de la ablación usando elUSIC.

Estudio electrofisiológico y ablación por balón láser

Se insertó un catéter 7 Fr, deflectable, de mapeamiento circular, vía la vaina transeptal, posicionada en la VP-objetivo para registro y estimulación. También se insertó un catéter de 7 Fr, 10-polos a través del acceso yugular, posicionado en el seno coronario. Se mostraron los electrogramas intracavitarios simultáneamente con el ECG de superficie y registrados en un sistema multicanal (Prucka Cardiolab System, GE Medical Systems, Waukesha, WI, EUA). Se evaluó el aislamiento de la VP durante el ritmo sinusal normal y estimulación del seno coronario distal usando el catéter de mapeamiento circular (Figura 1).

Se realizó la ablación por catéter-balón próxima al orificio de la VP a través del abordaje transeptal bajo la orientación fluoroscópica y delUSIC. Debido a la experiencia inicial con este nuevo catéter-balón, para este protocolo, se eligieron las VP superiores para ablación. Tras el posicionamiento de la punta del balón láser en la VP-objetivo, se infló el balón de ablación hasta una presión de 1 ATM con mezcla de D₂O/contraste radiopaco. Dos tamaños distintos de anillos estaban disponibles: 17 mm y 22 mm (CardioFocus). Se midieron la

largura y el diámetro del balón por elUSIC tras inflarse el mismo. Se liberó la energía láser a 3,5 W/cm, 4,5 W/cm, y 5,5 W/cm por 120 a 720 seg. Se acopló selectivamente el sistema de ablación a la salida del generador de energía láser a una onda continua de 980 nm y se transfirió al balón de ablación a través de fibra óptica.

Se registraron la potencia y el tiempo durante la ablación. Se seleccionaron las venas pulmonares para ablación y se avanzó el catéter láser a través de una vaina 12 Fr posicionada en el ostio de la vena y se posicionó la superficie de ablación contra el tejido en el área deseada de la VP. Se utilizaron la fluoroscopia, la reflexión luminosa y el sensor de contacto para determinar el contacto del balón con el tejido y la posición de la preparación del catéter vía ultrasonido para ayudar a determinar la mejor posición. Se hizo antes un registro de activación, tras la creación de cada lesión, usando un catéter circular de mapeo. Si la información de la posición fluoroscópica o delUS indicara que el contacto era groseramente sub-óptimo, el catéter sería reposicionado. Se liberó la energía láser de acuerdo con los parámetros de liberación establecidos. La duración de la liberación fue de 120 segundos. Tras la liberación de la energía, se repitieron los límites de los electrogramas y de la estimulación. Se repitió este procedimiento por hasta 6 veces o hasta cuando se observó el aislamiento de la VP. Se utilizó el mapeo longitudinal y circular de la vena para evaluar el bloqueo de entrada durante la estimulación del atrio derecho, seno coronario y ritmo sinusal.

Caracterización histológica de las lesiones de ablación

Tras cada sesión de ablación, regresaron los animales al bioterio para monitorización postprocedimiento 30 días de la fase de maduración. Tras ese periodo, nuevamente anestesiaron profundamente los animales con nembutal. Se indujo la fibrilación ventricular con estimulación de alta frecuencia y se exanguinaron los animales. Se realizó una toracotomía lateral derecha y se retiraron conjuntamente el corazón y el pulmón con el pericardio intacto. Se realizó una evaluación macroscópica, durante la que se revisaron las superficies de los tejidos endocárdico y epicárdico para verificar la falta de continuidad de las lesiones de ablación (*gap*). Se estableció también la relación entre esos locales y cualesquier *gaps* aparentes en el anillo de ablación en el orificio de la vena pulmonar. Se correlacionó, entonces, la localización del *gap* con los hallazgos ultrasonográficos.

Análisis estadístico

Se presentan datos continuos como promedios \pm DE, excepto donde se indica en contrario. Se realizaron las diferencias entre la presencia y la ausencia del aislamiento de la VP a través del test *t* de Student para variables continuas. Para variables categóricas, se usaron el test de Qui-cuadrado o Test Exacto de Fisher, como apropiado. Se realizó el análisis de regresión logística multivariada para determinar cuáles de los siguientes factores estaban asociados de manera independiente con el aislamiento de la VP: VP sometida a la ablación, energía liberada, y duración de la energía láser, presencia de derrame identificado porUSIC, diámetro y largura del balón para aislamiento exitoso de la VP. Se empleó un método

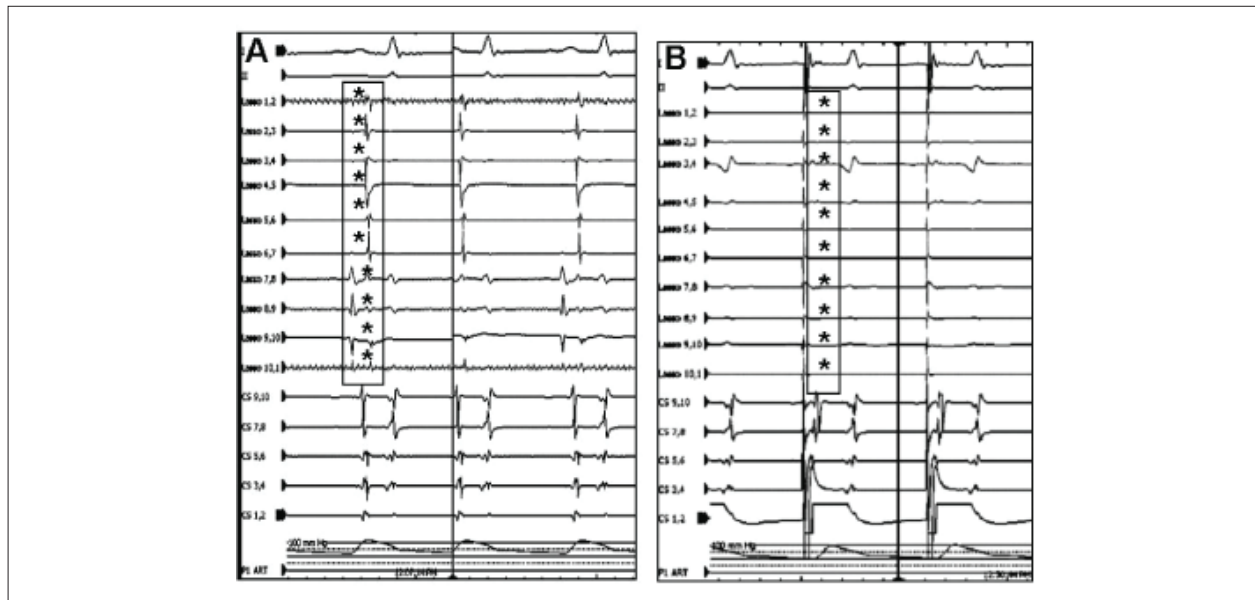


Figura 1 – Electrogramas registrados con catéter de mapeo circular mostrando la presencia de potenciales de la VP pre ablación (*), que se eliminaron tras la ablación con láser.

forward stepwise (razón de probabilidad) para determinar los predictores significantes de obtención del aislamiento completo de la VP, considerándose los criterios de eliminación de $P > 0,10$. Se calculó el intermedio de confianza del 95% para odds ratio tras regresión logística. Se consideró un valor de $P \leq 0,05$ como estadísticamente significativo. Se calculó el valor predictivo positivo y negativo de la presencia del derrame para la obtención del aislamiento de la VP.

Resultados

Se realizó un abordaje transeptal de manera exitosa en todos los animales y posicionaron el catéter balón y el catéter de mapeo circular en la VP-objetivo. Se sometieron 59 VP a la ablación en 27 perros adultos, incluyendo 23 VP superiores derechas (VPSD), 27 VP superiores izquierdas (VPSE), 8 VP inferiores izquierdas (VPIE) y 1 VP inferior derecha (VPID). Se sometieron 17 VP a la ablación en 7 perros de forma aguda y sometieron 42 VP a la ablación en 20 perros de forma crónica. Se observaron los potenciales de las VP en todas las venas antes de la ablación con láser durante el ritmo sinusal normal y estimulación del seno coronario distal.

Ablación por balón láser y aislamiento de la VP

El tiempo promedio total de ablación fue de 275 ± 88 minutos, y el tiempo promedio de fluoroscopia fue de 83 ± 18 minutos. De un total de 59 VP, 18, se ablacionaron el 30% (4 VPSD, 7 VPSE, 6 VPIE y 1 VPID) a $3,5 \text{ W/cm}$. Se ablacionaron 24, el 40% VP (11 VPSD, 12 VPSE y 1 VPIE) a $4,5 \text{ W/cm}$, y 17, el 30% (8 VPSD, 8 VPSE y 1 VPIE) a $5,5 \text{ W/cm}$. Se sometieron a un animal a la ablación de dos ramas separadas de la VPSD. La duración promedio de la energía aplicada fue de 279 ± 177 seg. Se obtuvo el aislamiento completo de la VP en 38/59 (64%) de las VP sometidas a la ablación. No hubo diferencia en la duración promedio de la energía aplicada cuando se alcanzó

el aislamiento de la VP (266 ± 148 seg.) cuando comparada con aquéllas cuyo aislamiento no se obtuvo (303 ± 223 seg.). La tasa de aislamiento de la VP fue significativamente más alta ($p=0,002$) con una potencia de $5,5 \text{ W/cm}$ (88,9%) y $4,5 \text{ W/cm}$ (64,3%) cuando comparadas con $3,5 \text{ W/cm}$ (30,8%). No hubo diferencia entre $4,5$ y $5,5 \text{ W/cm}$.

Hallazgos del ultrasonido intracardíaco y datos patológicos

Con la punta del catéter delUSIC localizado en el atrio derecho (AD), cerca de la unión de la vena cava superior (VCS) y el AD, fue posible visualizar el atrio izquierdo, determinar la localización y el diámetro del ostio de todas las VP y medir las velocidades del flujo de la VP por el Doppler, medidas de la ACBL y derrames entre la VP y la ACBL (Tabla 1). La Figura 2 muestra la disposición de la ACBL en la VP y como midieron la largura y el diámetro. Tras inflarse, el diámetro promedio de la ACBL fue de $23,1 \pm 3,0$ mm, y la largura promedio fue de $25,6 \pm 4,4$ mm. No hubo diferencia entre el diámetro y la largura de la ACBL cuando se alcanzó o no el aislamiento de la VP ($24,1 \pm 3,3$ mm vs. $22,9 \pm 3,2$ mm; $27,2 \pm 4,1$ mm vs. $24,8 \pm 4,3$ mm, respectivamente). El diámetro promedio de la VP en el orificio fue de $14,1 \pm 2,8$ mm, y no hubo diferencia entre el aislamiento completo y el incompleto ($14,4 \pm 2,9$ vs. $13,6 \pm 2,5$, $p = 0,33$). La diferencia entre el diámetro de la VP en el orificio y el diámetro del balón tras inflarse muestra que había una distensión significativa en la pared de la VP durante la liberación de la energía láser.

Se detectó el derrame de flujo sanguíneo identificado por Doppler color entre la ACBL y el tejido de la VP en 23 de 59 (39%) VP-objetivo. La Figura 3 muestra un derrame en la VPSD en la parte superior y en la VPSE en la parte inferior, que se correlacionó con la localización del gap en el análisis patológico (Figura 4). La obtención del aislamiento completo de la VP fue significativamente más común en la ausencia de derrame del flujo sanguíneo: 30 de 38 (79%) VP,

comparadas con 8 de 23 (35%), cuando se documentó un derrame ($p < 0,001$). El criterio de la presencia de derrame del flujo sanguíneo a través delUSIC tuvo una especificidad del 86,8% y una sensibilidad del 71,5% para no obtención del aislamiento de la VP. El valor predictivo positivo para aislamiento incompleto fue del 75% y el valor predictivo negativo fue del 84,6%.

Los 4 derrames visualizados en la VPSD estaban localizados en la parte inferior. De la misma forma, en el análisis patológico, el gap estaba presente en la parte inferior en las 3 VPSD. De forma similar, hubo 11 derrames visualizados en la VPSE: 10 en la parte inferior y 1 lateral. El examen macroscópico mostró 9 gaps localizados en la parte inferior y ningún gap lateral.

Análisis por regresión logística multivariada

En el análisis por regresión logística multivariada, la ausencia de derrame fue un predictor independiente de obtención de

aislamiento de la VP. Cuando se analizaron esos hallazgos por análisis multivariado con todos los otros parámetros testados, incluyendo tiempo de aplicación, potencia, VP sometidos a la ablación, diámetro y largura del balón, la oportunidad de obtener el aislamiento de la VP fue significativamente mayor cuando el derrame no era visible alUSIC (OR: 6,5, IC 95%: 1,4- 29,1). El aislamiento completo de la VP mostró una tendencia a ser independientemente más común con el uso de la potencia de 4,5 y 5,5 W/cm que con 3,5 W/cm ($p = 0,076$, OR: 5,3; IC 95%: 0,84- 33,0). Los vasos superiores, que fueron predictores del aislamiento eléctrico en el análisis univariado, no alcanzaron significancia estadística al nivel de 0,05 en el análisis multivariado.

Discusión

Pese a la énfasis de varios estudios sobre la importancia del contacto catéter-tejido, cuando una corriente de radiofrecuencia se utiliza como fuente de energía, esa

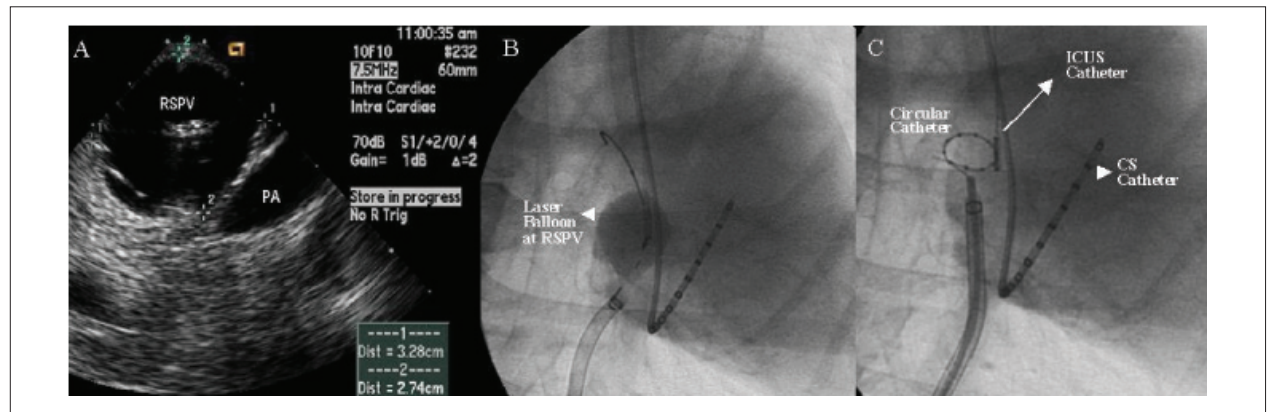


Figura 2 – A: Corte del eje corto mostrando el balón láser inflado en el ostio de la vena pulmonar superior derecha (VPSD), su relación con la arteria pulmonar (AP) derecha y las medidas del balón. Se obtuvieron las imágenes con el catéterUSIC posicionado en la unión VCS-AD; B: Visión fluoroscópica del Balón Láser inflado en la VPSD; C: Catéter de mapeo circular posicionado en la VPSD para verificar el aislamiento de la VP.

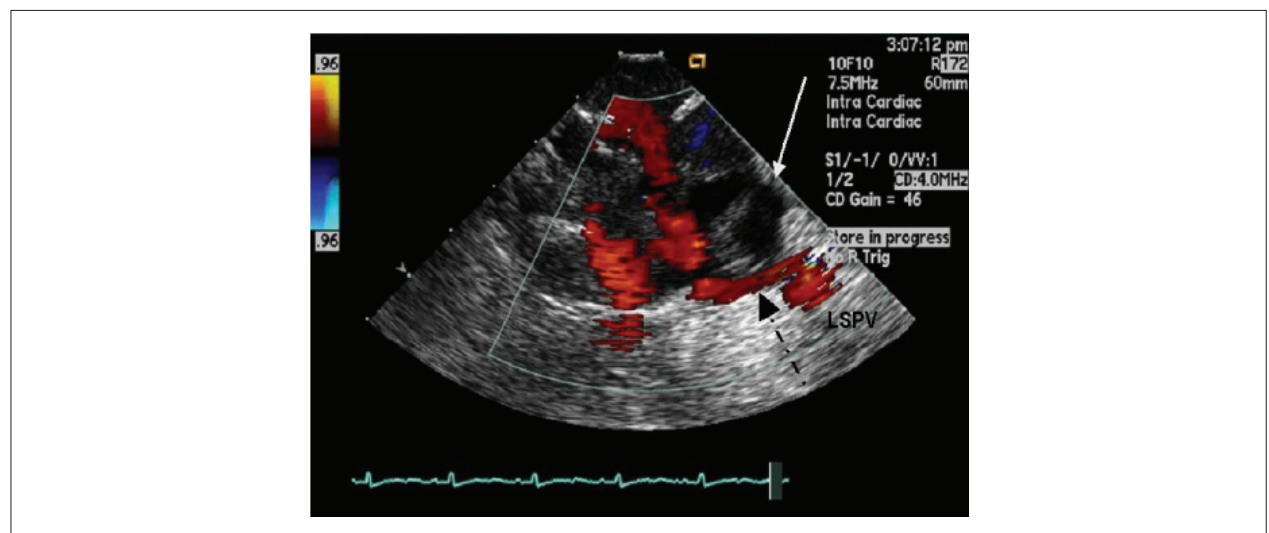


Figura 3 – Imagen del flujo de Doppler mostrando un derrame inferior tras el balón inflarse en la vena pulmonar superior izquierda (VPSE). Las flechas blancas señalan el área de contacto con el atrio superior izquierdo y las flechas negras muestran el derrame inferior.

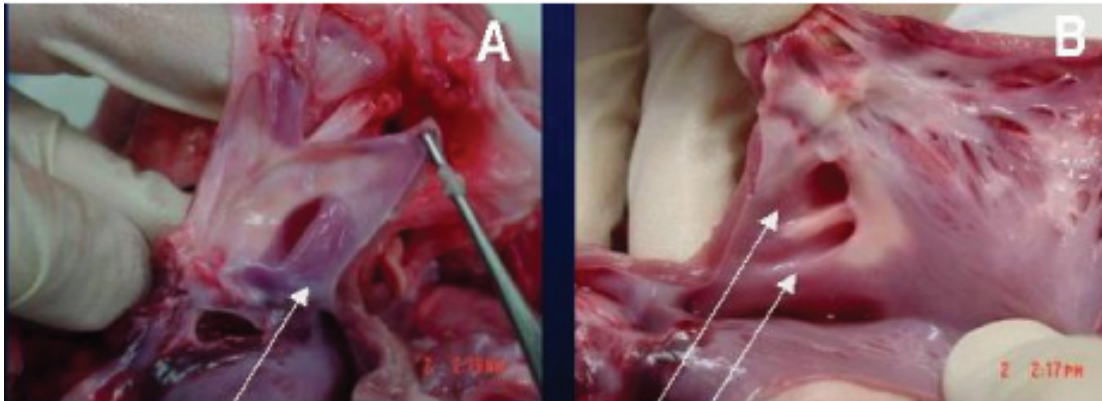


Figura 4 – Imágenes patológicas mostrando ejemplos de gaps. Las flechas muestran gaps en los locales del derrame vistos en el USIC en la VPSE (A) y VPSE (B).

información se viene estudiando recientemente al utilizarse la energía láser, especialmente para la ablación circunferencial en las VP. El principal hallazgo del presente estudio fue el establecimiento de la utilidad del USIC para guiar la ablación de la VP, usando un nuevo tipo de ablación por catéter-balón de fibra óptica con energía láser. Observamos que el aislamiento eléctrico completo de la VP era significativamente más común cuando no había identificación de derrame del flujo sanguíneo entre el tejido de la VP y la ablación por catéter-balón, lo que determina la importancia del contacto catéter-balón-tejido también con el uso de la energía láser. Un buen contacto entre el balón y el orificio de la VP es necesario para obtener una lesión circunferencial¹⁴⁻¹⁷. Esas necesidades están probablemente relacionadas a interacciones fotomecánicas y fototérmicas entre la energía láser en el tejido y la transferencia de calor, lo que puede influenciarse por las características de la circulación sanguínea y del tejido. El ultrasonido intracardíaco usando un catéter de ultrasonido con preparación de fase con punta multidireccional dirigible brinda una excelente visión de las venas pulmonares y de los catéteres colocados dentro de esos vasos¹⁸⁻²⁰. Se confirmó la posición del catéter-balón en la VP-objetivo antes de cada aplicación, y el uso del Doppler color mostró la obtención del contacto entre la pared de la VP y la superficie del catéter-balón. El USIC se ha mostrado muy útil en la electrofisiología intervencionista, incluyendo la cateterización transeptal, visualización de estructuras anatómicas-objetivo y evaluación del contacto catéter-tejido. Mangrum et al.²⁰ relataron la utilidad del USIC para guiar el aislamiento de la VP en seres humanos, mostrando la posibilidad de visualizar el posicionamiento del catéter, el contacto con el tejido y la formación de la lesión, pero usando el sistema rotacional mecánico²⁰. Como se desarrollaron nuevas tecnologías para aislamiento de la VP usando catéter-balón circunferencial, adicionamos la utilidad del Doppler de flujo colorido para ese tipo de procedimiento y, de acuerdo con nuestro conocimiento, este es el primer estudio que muestra la importancia del contacto con el tejido usando ablación con láser.

Desde el primer estudio relatado por Jais et al.²¹ de un origen focal de la FA desencadenada por latidos ectópicos originados en las VP, varios investigadores demostraron que

la energía de RF dirigida a esos focos elimina los latidos iniciantes de la VP y la FA paroxística²¹. Sin embargo, las tasas de recurrencia de la FA tras la ablación exitosa todavía son altas y complicaciones pueden desarrollarse después del procedimiento^{22,23}. También se usó la energía de RF para aislar la VP al crear una lesión circunferencial continua en el orificio. Alternativamente, se utilizaron diferentes fuentes de energía para la ablación circunferencial a través de la energía radial. Natale et al.⁷ relataron el uso de catéter-balón de ultrasonido para aislar la VP a partir del atrio izquierdo, teniendo éxito en el 60% de los casos⁷. En el presente estudio, se logró el aislamiento de la VP en el 64% de los casos tras una duración promedio de liberación de energía de 280 ± 177 seg., lo que es bastante similar a aquella utilizada por Natale et al.⁷ Sin embargo, nuestras tasas de aislamiento de VP aumentaron en un 79% cuando no se observaron derrames del flujo sanguíneo.

Limitaciones del estudio

Este estudio presenta varias limitaciones que se tendrán en cuenta. Aunque la imagen del USIC reveló de forma clara el atrio izquierdo y la junción de todas las venas en la VP, el número de venas inferiores sometidas a la ablación es muy pequeño comparado al número de venas superiores, y no fuimos capaces de demostrar la misma utilidad para los dos tipos. Finalmente, estudios adicionales son necesarios para comparar el uso del USIC con otras nuevas tecnologías desarrolladas para establecer el contacto catéter-tejido. Otra potencial limitación fue la comparación entre el tamaño de la VP y el tamaño del balón, que no se ajustaba. No obstante, el hecho del diámetro promedio del balón ser significativamente mayor después de inflado que el diámetro de la VP en el orificio, mejora efectivamente el contacto catéter-balón-tejido.

Implicaciones clínicas

El contacto catéter-tejido reveló ser importante también para la ablación circunferencial con láser usando el catéter-balón. Para ese propósito, el ultrasonido intracardíaco (USIC) puede ser útil al mostrar el derrame del flujo sanguíneo durante la liberación de energía, lo que aumenta la posibilidad

de alcanzar el aislamiento completo de la VP. En consecuencia, el uso delUSIC podría evitar la aplicación ineficaz de energía durante la ablación circunferencial de la VP y eso disminuiría el riesgo de estenosis de la VP.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de la tesis de postdoctorado de Luiz Roberto Leite de la Silva, por la Mayo Clinic Foundation.

Referencias

1. Chen SA, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Ding YA, Chang MS. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation initiated by pulmonary vein ectopic beats. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000; 11: 218-27.
2. Arentz T, Blum T, von Rosenthal J, Peters K, Kalusche D. Focal paroxysmal atrial fibrillation: experiences with treatment using high frequency catheter ablation. *Dtsch Med Wochenschr.* 2000; 125: 479-83.
3. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quinon G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998; 339: 659-66.
4. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 1998; 98: 1769-75.
5. Sohn RH, Schiller NB. Left upper pulmonary vein stenosis 2 months after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2000; 101: E154-5.
6. Taylor GW, Kay GN, Zheng X, Bishop S, Ideker RE. Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs. *Circulation.* 2000; 101: 1736-42.
7. Natale A, Pisano E, Shewchik J, Bash D, Fanelli R, Potenza D, et al. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation.* 2000; 102: 1879-82.
8. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Laverne T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation.* 2000; 101: 1409-17.
9. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2002; 105: 1077-81.
10. Su W, Johnson S, Packer D. First experience with circumferential pulmonary vein ablation using a laser energy balloon catheter. *Circulation.* 2001; 104: II-567.
11. Packer DL, Stevens CL, Curley MG, Bruce CJ, Miller FA, Khandheria BK, et al. Intracardiac phased-array imaging: methods and initial clinical experience with high resolution, under blood visualization: initial experience with intracardiac phased-array ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 509-16.
12. Johnson SB, Seward JB, Packer DL. Phased-array intracardiac echocardiography for guiding transseptal catheter placement: utility and learning curve. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25: 402-7.
13. Morton JB, Sanders P, Byrne MJ, Power J, Mow C, Edwards GA, et al. Phased-Array intracardiac echocardiography to guide radiofrequency ablation in the left atrium and at the pulmonary vein ostium. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001; 12 (3): 343-8.
14. Reddy VY, Houghtaling C, Fallon J, Fisher G, Farr N, Clarke J, et al. Use of diode laser balloon ablation catheter to generate circumferential pulmonary venous lesions in an open-thoracotomy caprine model. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004; 27: 52-7.
15. Whelan WM, Wyman DR, Wilson B. Investigations of large vessel cooling during interstitial laser heating. *Med Phys.* 1995; 22 (1): 105-15.
16. Chen L, ter Haar G, Hill CR, Dworkin M, Carnochan P, Young H, et al. Effect of blood perfusion on the ablation of liver parenchyma with high-intensity focused ultrasound. *Phys Med Biol.* 1993; 38: 1661-173.
17. Liu Z, Ahmed M, Weistein Y, Yi M, Mahajan RL, Goldberg SN. Characterization of the RF ablation-induced "oven effect": the importance of background tissue thermal conductivity on tissue heating. *Int J Hyperthermia.* 2006; 22: 327-42.
18. Bruce CJ, Packer DL, O'Leary PW, Seward JB. Feasibility study: transesophageal echocardiography with a 10F (3.2- mm), multifrequency (5.5- to 10-MHz) ultrasound catheter in a small rabbit model. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12: 596-600.
19. Bruce CJ, Packer DL, Belohlavek M, Seward JB. Intracardiac echocardiography: newest technology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13: 788-95.
20. Mangrum JM, Mounsey JP, Kok LC, De Marco JP, Haines DE. Intracardiac echocardiography-guided, anatomically based radiofrequency ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1964-72.
21. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.* 1997; 95: 572-6.
22. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Toda H, Chugh A, Hassan S, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40 (1): 100-4.
23. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation.* 2005; 111: 1100-105.