



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolare

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA: SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E  
SPERIMENTALI

INDIRIZZO: SCIENZE CARDIOVASCOLARI

CICLO XXIII

**TITOLO TESI**

Fibrillazione atriale: dai meccanismi fisiopatologici all'ablazione transcateretere.

**Direttore della Scuola:** Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

**Supervisore:** Ch.mo Prof. Cristina Basso

**Dottorando:** Roberto Mantovan

(**firma** del dottorando)



<b>INDICE</b>	<b>pag.</b>
<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>Riassunto</b>	<b>7</b>
<i>Parte prima: Revisione della letteratura</i>	
<b>Introduzione</b>	<b>9</b>
<b>Cenni storici</b>	<b>11</b>
<b>Epidemiologia della FA</b>	<b>21</b>
Incidenza	21
Prevalenza	24
Fattori di rischio	27
Genetica	28
Morbilità	31
Costi	32
Mortalità	33
<b>Meccanismi elettrofisiologici della FA e note di anatomia</b>	<b>35</b>
Meccanismi elettrofisiologici della FA	35
Note di anatomia delle vene polmonari e dell'atrio sinistro	52
<b>L'ablazione della fibrillazione atriale</b>	<b>59</b>
Le tecniche chirurgiche	59
Ablazione trans catetere percutanea	63
Complicanze dell'ablazione transcatetere	75
Risultati dell'ablazione transcatetere	78

pag.

*Parte seconda: Contributo scientifico originale*

**Ablazione della fibrillazione atriale: studio randomizzato di confronto tra diverse**

<b>tecniche</b>	83
Materiale e Metodi	84
Risultati	97
Discussione	117

**Appendice 1**

Sotto studio sulla valutazione della qualità di vita nei pazienti sottoposti ad ablazione trans catetere	125
--	-----

**Appendice 2**

Studio Star AF 2: Sinopsi dello studio e Stato dell'arruolamento pazienti	131
---	-----

<b>Bibliografia</b>	137
---------------------	-----

## **Abstract**

Atrial fibrillation (AF) is a common, growing, and serious cardiac rhythm disturbance that is responsible for considerable morbidity and mortality in the population. Its prevalence doubles with each decade of age, reaching almost 9% at the age of 80 to 89 years.

Medical therapy for AF remains suboptimal and plagued by significant toxicities and frequent side effects and intolerance. Recurrence rates with medical therapy are estimated to occur in more than 50% of patients. Trans catheter ablation techniques for AF offer a non-pharmacologic mean of restoring sinus rhythm and can improve mortality and quality of life compared with antiarrhythmic drugs.

However which is the best approach to AF ablation is still debated.

Aim of our multicentre, randomized trial was to compare three strategies of AF ablation: ablation of complex fractionated electrograms (CFAE) alone, pulmonary vein isolation (PVI) alone, and combined PVI + CFAE ablation, using standardized automated mapping software.

## **Methods and results**

Patients with drug-refractory, high-burden paroxysmal (episodes >6 h, >4 in 6 months) or persistent AF were enrolled at eight centres. Patients (n 100) were randomized to one of three arms. For CFAE alone (n 34), spontaneous/induced AF was mapped using validated, automated CFAE software and all sites <120 ms were ablated until AF termination/non-inducibility. For PVI (n 32), all four PV antra were isolated and confirmed using a circular catheter. For PVI + CFAE (n 34), all four PV antra were isolated, followed by AF induction and ablation of all CFAE sites until AF termination/non-inducibility.

Patients were followed at 3, 6, and 12 months with a visit, ECG, 48 h Holter. Atrial fibrillation symptoms were confirmed by loop recording. Repeat procedures were allowed within the first 6 months. The primary endpoint was freedom from AF >30 s at 1 year.

Patients (age  $57\pm 10$  years, LA size  $42\pm 6$  mm) were 35% persistent AF. In CFAE, ablation terminated AF in 68%. Only 0.4 PVs per patient were isolated as a result of CFE. In PVI, 94% had all four PVs successfully isolated. In PVI + CFE, 94% had all four PVs isolated, 76% had inducible AF with additional CFE ablation, with 73% termination of AF. There were significantly more repeat procedures in the CFE arm (47%) vs. PVI (31%) or PVI + CFE (15%) ( $P < 0.01$ ). After one procedure, PVI + CFE had a significantly higher freedom from AF (74%) compared with PVI (48%) and CFE (29%) ( $P < 0.004$ ). After two procedures, PVI + CFE still had the highest success (88%) compared with PVI (68%) and CFE (38%) ( $P < 0.001$ ). Ninety-six percent of these patients were off anti-arrhythmics drugs. Complications were two tamponades, no PV stenosis, and no mortality.

### **Conclusion**

In high-burden paroxysmal/persistent AF, PVI + CFE has the highest freedom from AF vs. PVI or CFE alone after one or two procedures. Complex fractionated electrogram alone has the lowest one and two procedure success rates with a higher incidence of repeat procedures.

## **Riassunto**

La fibrillazione atriale (FA) è un comune disturbo del ritmo cardiaco, che è responsabile di morbilità e mortalità nella popolazione. La sua prevalenza raddoppia per ogni decade di età, raggiungendo quasi il 9% tra gli 80 e gli 89 anni.

La terapia medica per la FA rimane sub-ottimale ed è gravata da tossicità significative e frequenti effetti collaterali e intolleranza. La frequenza delle recidive in terapia medica si stima in più del 50% dei pazienti. Le nuove tecniche di ablazione trans-catetere per la FA sono un valido mezzo alternativo non-farmacologico per il mantenimento del ritmo sinusale e possono migliorare la qualità della vita e prevenire le complicanze, rispetto ai farmaci antiaritmici.

Ma quale sia l'approccio migliore per l'ablazione della FA è ancora dibattuto.

Scopo del nostro studio multicentrico, randomizzato è stato quello di confrontare tre strategie di ablazione fibrillazione atriale: l'ablazione degli elettrogrammi complessi e frazionati (CFAE) isolata, il solo isolamento delle vene polmonari (PVI), e la combinazione delle 2 tecniche PVI + ablazione CFAE, utilizzando software automatici di mappaggio.

## **Metodi e risultati**

I pazienti affetti da FA parossistica ad elevato "burden" (episodi maggiori di 6 h, e più di 4 episodi in 6 mesi) o persistente refrattaria ai farmaci sono stati arruolati in otto centri. I pazienti (n = 100) sono stati randomizzati ad uno dei tre "bracci". Nel "braccio" CFAE da solo (n 34), la fibrillazione spontanea o indotta è stata mappata in tutto l'atrio con software automatici CFAE e tutti i siti con frequenza inferiore a 120 ms sono stati ablati fino alla interruzione della FA e la sua non inducibilità. Nel "braccio" PVI (n 32), tutti e 4 gli antri delle vene polmonari sono stati isolati utilizzando come conferma un catetere circolare. Nel "braccio" PVI + CFAE (n 34), prima sono stati isolati tutti i quattro antri delle vene polmonari e dopo si è eseguita l'ablazione di tutti i siti di CFAE fino all'interruzione e non

inducibilità della FA. I pazienti sono stati controllati a 3, 6 e 12 mesi con visita, ECG e Holter 48 ore. Un re-intervento era ammesso dal protocollo entro i primi 6 mesi. L'endpoint primario era la libertà da FA superiore a 30 secondi ad 1 anno. I pazienti (età  $57 \pm 10$  anni, diametro atriale sinistro  $42 \pm 6$  mm) avevano una FA persistente nel 35% dei casi. Nell'ablazione dei CFAE, la FA si interrompeva durante la procedura nel 68%. Solo lo 0,4% delle vene polmonari per paziente risultavano isolate durante l'ablazione dei CFAE. Nel "braccio" PVI tutte e quattro le vene polmonari sono state isolate con successo nel 94% dei pazienti. Nel "braccio" combinato PVI + CFAE, si otteneva l'isolamento tutte e quattro le vene polmonari nel 94% dei pazienti, il 76% aveva ancora inducibile una FA e in questi pazienti è stata eseguita l'ablazione aggiuntiva dei CFAE, con il 73% di terminazione della FA durante la procedura. Ci sono stati più re-interventi nel "braccio" CFAE (47%) vs PVI (31%) o PVI + CFE (15%) ( $p < 0,01$ ). Dopo una procedura, l'approccio combinato PVI + CFAE avuto un significativamente più alto tasso di libertà da FA (74%) rispetto a PVI (48%) e CFAE (29%) isolati ( $p < 0,004$ ). Dopo due procedure, l'approccio combinato PVI + CFAE ha avuto un maggior successo (88%) rispetto a PVI (68%) e CFAE (38%) ( $p < 0,001$ ) isolati. Novantasei per cento di questi pazienti erano senza terapia antiaritmica. Le complicanze sono state due tamponamenti, nessuna stenosi delle vene polmonari, e nessuna mortalità.

## **Conclusioni**

Nella FA parossistica ad elevato "burden" e persistente, l'approccio ablativo combinato PVI + CFAE determina una maggiore libertà dalla FA rispetto agli approcci PVI o CFAE isolati, sia dopo una che dopo due procedure. L'ablazione dei CFAE isolata ha il minore tasso di successo a una e due procedure e una maggiore incidenza di re-interventi.

## Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica. La sua incidenza aumenta con l'età più avanzata e nei pazienti affetti da altre cardiopatie. Essa determina un significativo incremento di morbilità e mortalità. (1,2)

Ciononostante i presidi terapeutici, prevalentemente farmacologici, per mantenere il ritmo sinusale si sono rivelati poco efficaci o addirittura dannosi. Infatti nella pratica clinica la strategia del mantenimento del ritmo non si è dimostrata superiore al solo controllo della frequenza cardiaca. (3)

Recentemente sono state introdotte le tecniche di ablazione transcatetere della FA che hanno dimostrato risultati significativamente superiori alla terapia medica nel mantenimento del ritmo sinusale. Sebbene l'isolamento elettrico delle vene polmonari nell'atrio sinistro rappresenti la metodica d'intervento condivisa da tutti, non è ancora chiaro se sia utile l'aggiunta o meno di altre lesioni in atrio sinistro o destro e in quali pazienti esse debbano eventualmente essere praticate.

In particolare alcuni autori (4) hanno recentemente proposto la tecnica di ablazione negli atri di tutte le zone che durante FA presentano alla registrazione intracavitaria elettrogrammi complessi e frazionati (CFAE: complex and fractionated atrial electrograms). Questo approccio ablativo può essere effettuato sia isolatamente che in aggiunta all'isolamento delle vene polmonari.

Scopo dello studio è pertanto quello di revisionare la letteratura sui meccanismi della FA ed in particolare sui possibili meccanismi che determinano i CFAE. Si è inoltre effettuato uno studio, multicentrico, randomizzato, prospettico che confronta 3 tecniche di ablazione della fibrillazione atriale: 1) solo isolamento delle vene polmonari (PVI: Pulmonary Veins Isolation), 2) solo ablazione dei CFAE, 3) combinazione delle due

tecniche PVI+CFAE, nei pazienti affetti da FA parossistica con elevato “burden” di episodi aritmici o FA persistente.

## Cenni storici

Forse la prima descrizione di FA si ritrova nel Classico di Medicina Interna dell'Imperatore Giallo (Huang Ti Nei Ching Su Wen). Il leggendario medico imperatore che si ritiene abbia governato la Cina tra il 1696 e il 2598 aC.

La prognosi associata a irregolarità caotica del polso era chiaramente riconosciuta dalla maggior parte dei medici antichi, ma storicamente William Harvey nel 1628 fu probabilmente il primo a descrivere "fibrillazione delle orecchiette" negli animali. Tuttavia per molti anni continuò a prevalere l'errata visione che il polso fosse indipendente dall'attività cardiaca. (5-6)

Nel 1783 Jean Baptiste Senac mise in relazione la FA (che chiamava "palpitazione ribelle") con la stenosi mitralica. Nella pratica clinica è con l'ausilio dello stetoscopio, inventato in quegli anni da Laennec, che Robert Adams riportò nel 1827 l'associazione di impulsi irregolari con la stenosi mitralica. (7)

Nella seconda metà del 19° secolo Chauveau e Marey condussero vari studi sulla fisiologia cardiaca utilizzando un nuovo strumento: lo Sfigmografo (8). Nel 1863, Etienne Marey pubblicò un tracciato di una registrazione effettuata in un paziente con il polso irregolare, probabilmente la prima registrazione di FA. (figura 1-2-3). (9)

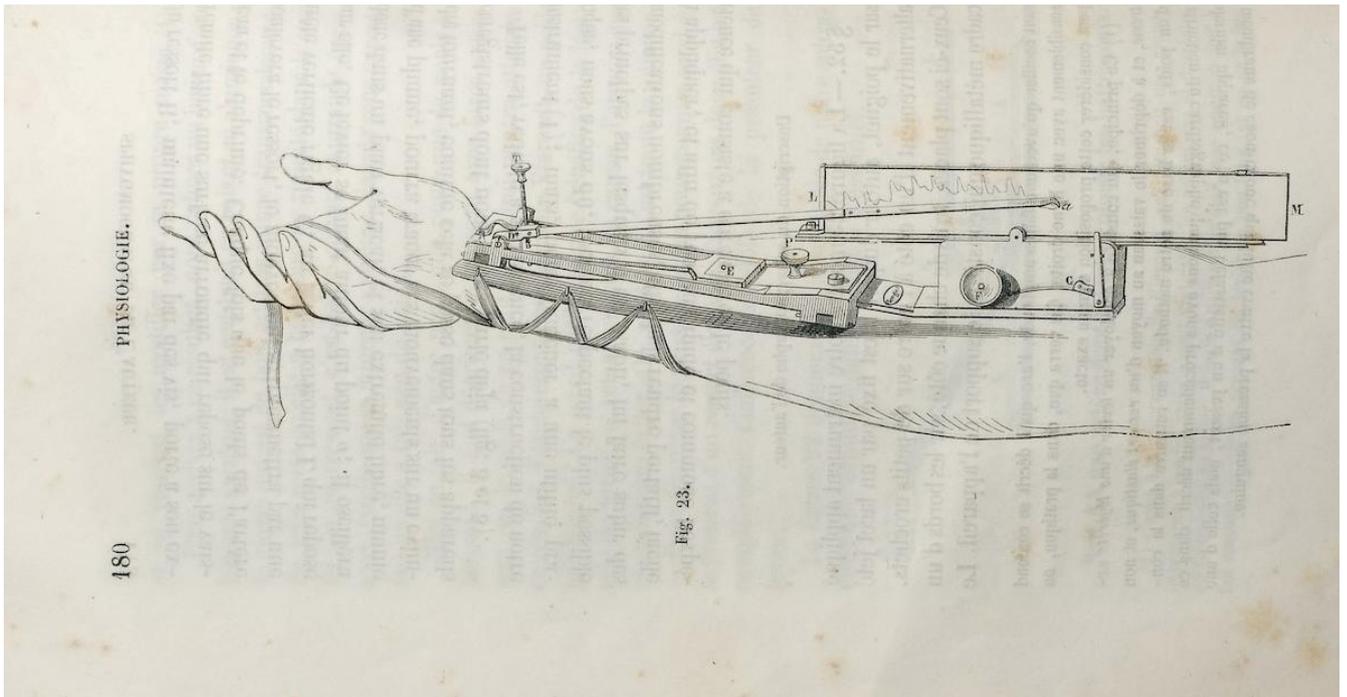


Figura 1: Lo sfigmometro di Marey (da Chauveau A, Marey EJ. Appareils et Experiences Cardiographiques De´monstration Nouvelle du Mechanisme des Mouvements du Coeur par l'Emploi des Instruments Enregistreurs a` Indications Continuees. In: Bailliere JB, editor. Paris, p. 1863.)

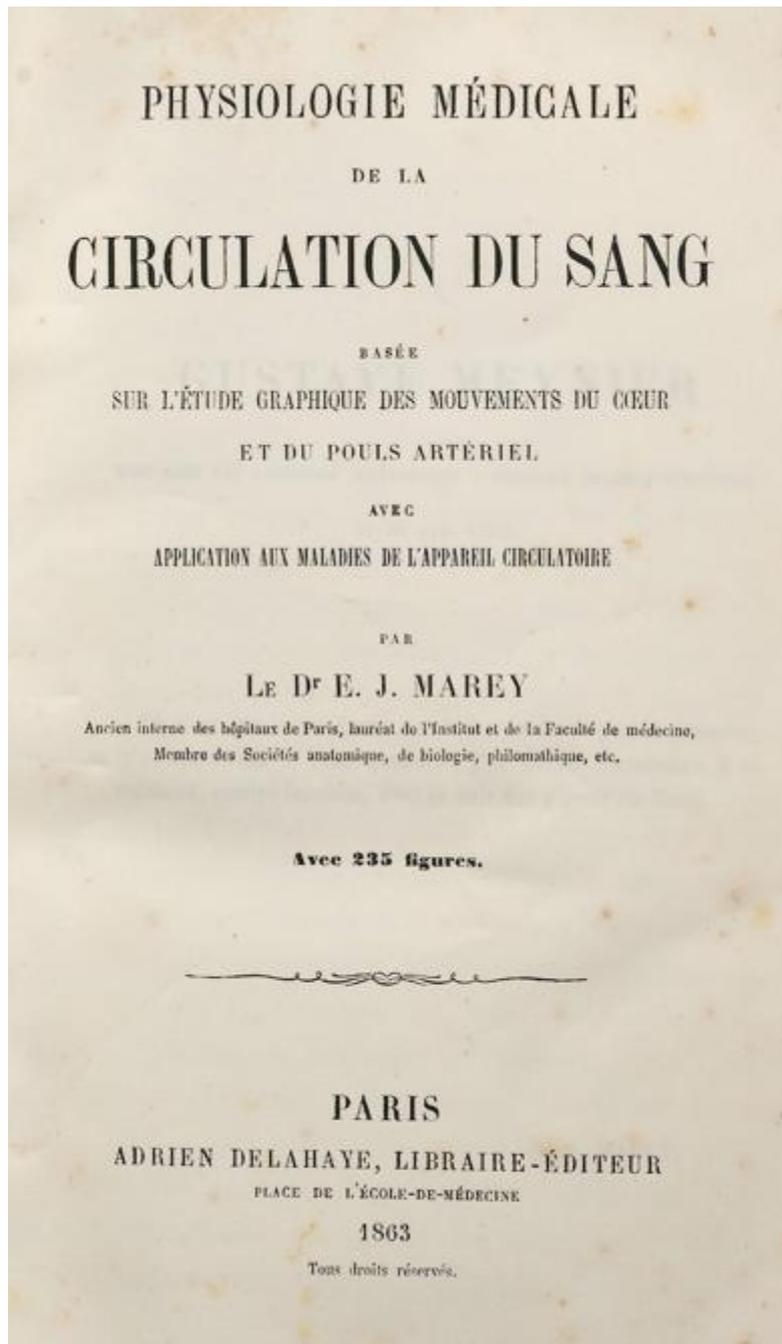


Figura 2: Frontespizio della pubblicazione di Marey che includeva la prima registrazione di FA.

TRACÉS RECUEILLIS AVEC LE SPHYMOGRAPHE A TRANSMISSION.



Fig. 115. Long tracé de pouls montrant des variations périodiques de la fréquence des pulsations. (Ces irrégularités étaient insensibles au toucher; leur rythme était réglé par la respiration.)

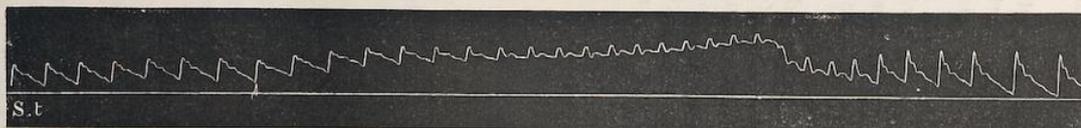


Fig. 116. Modification des caractères du pouls pendant la durée d'un effort et après que l'effort a cessé.

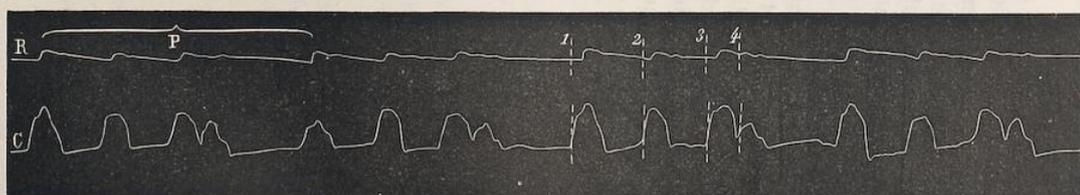


Fig. 117. Doubles tracés du cœur et du pouls inscrits simultanément sur un polygraphe. Le cœur présentait des systoles irrégulières qui se traduisent par des irrégularités du pouls.

Figura 3: la registrazione di Marey di polso aritmico molto probabilmente determinato da FA

I primi studi approfonditi sulla FA e la sua importanza sono stati pubblicati all'inizio del secolo da Sir James Mackenzie, (10,11). E' a lui che si deve la prima definizione di "paralisi auricolare" e successivamente di "fibrillazione auricolare".

La svolta principale nella diagnosi della FA è stata l'invenzione dell' elettrocardiografo da William Einthoven nel 1900. Nel 1906 questo autore pubblicava alcune registrazioni elettrocardiografiche tra la quali una registrazione di FA che egli chiamò la registrazione di *pulsus inaequalis et irregularis* (figura 4) (12).

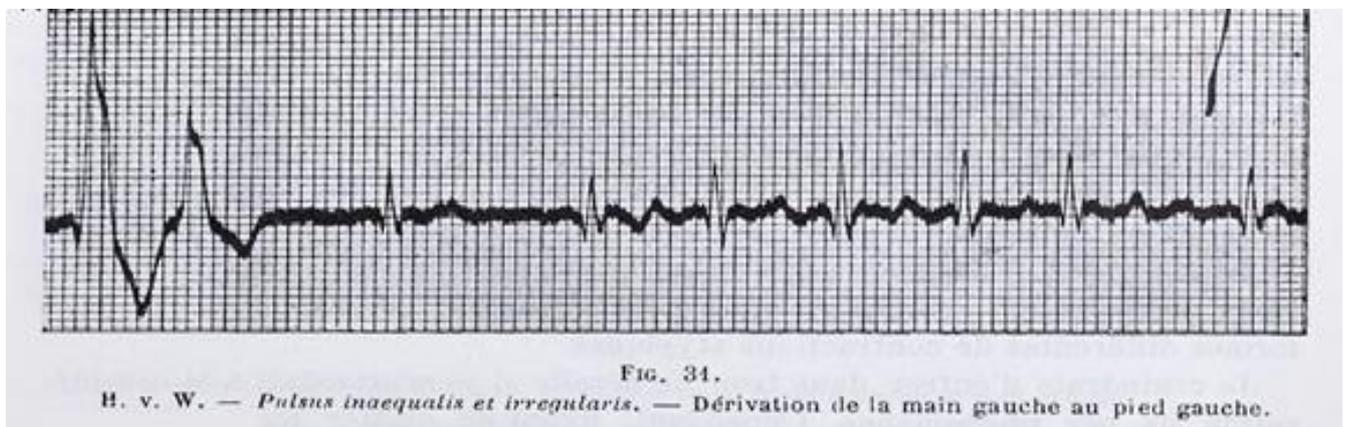


Figura 4. La prima registrazione elettrocardiografica di FA eseguita da Einthoven nel 1906

Nel 1909 un amico di Einthoven, Sir Thomas Lewis all'University College Hospital di Londra, grazie alle registrazioni elettrocardiografiche in un paziente con FA, descrisse la classica “assenza di onde P” e la “irregolarità delle onde F” (13), (figura 5)

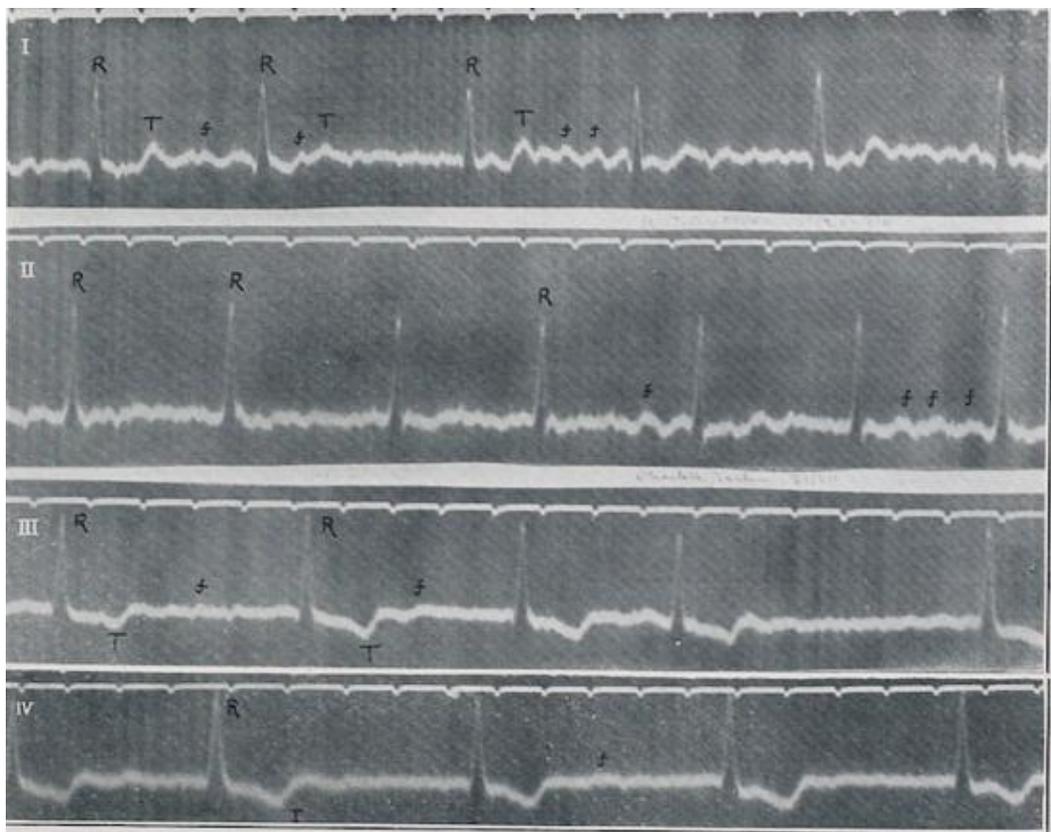


Fig. 153 ( $\times \frac{1}{2}$ ). Four electrocardiograms from patients the subjects of auricular fibrillation. Showing the absence of *P* variations, the complete irregularity of the ventricle and the supraventricular origin of the impulses. The oscillations are variable in their amplitude, but are quite distinct in all the curves.

- I.* From a man aged 23, suffering from mitral stenosis. The pulse had been irregular and the ventricular form of venous pulse had been present for two months only. Patient is since dead.
- II.* From a man aged 56, who had shown irregularity of the pulse for 10 years. The venous pulse was of the ventricular form. No history of rheumatism. No valve lesion.
- III.* From a woman aged 41, suffering from aortic regurgitation, mitral stenosis etc.. Irregular pulse, venous pulse of ventricular form. *T* is inverted.
- IV.* From a man aged 53, admitted with arteriosclerosis, ascites and dropsy. *T* is inverted.

Figura 5: le registrazioni di FA eseguite da Lewis

Contemporaneamente ed indipendentemente Rothenberger e Winterberg nel 1909

descrivevano la FA che chiamavano “aritmia perpetua” (14) Figure 6 e 7

# Wiener klinische Wochenschrift

mehr ständige Mitwirkung des Herrn Professor IIIr.

Herausgegeben von  
Anton Freih. v. Eiselsberg, Theodor Escherich, Ernst Fuchs, Julius Hochenegg, Ernst Ludwig, Edmund v. Neusser,  
Alfons v. Rosthorn und Anton Weichselbaum.

**Organ der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien**

Redigiert von Prof. Dr. Alexander Fraenkel

Verlag von Wilhelm Braumüller, k. u. k. Hof- u. Universitätsbuchhändler, VIII., Wickenburggasse 13. Telefon 17.618

---

XXII. Jahrg.                      Wien, 17. Juni 1909                      Nr. 24

I N H A L T:

<p><b>I. Originalartikel:</b> 1. Aus dem Institute für allgem. und exper. Pathologie in Wien. (Vorstand: Hofrat Prof. Paltauf) Vorhofflimmern und Atrijfibrilla perpetua. Von Priv.-Doc. Doktor C. J. Rothberger, Assistent am Institute und Priv.-Doc. Dr. H. Winterberg.</p> <p>2. Aus der inneren Abteilung des städtischen Maria Theresien-Krankenhauses in St. Petersburg. (Bürgerlicher Arzt, Priv.-Doc. Dr. N. J. Katschen) Ueber den Einfluß der intravenösen Injektionen des antiseptischen Antifibrinolyserums auf den Verlauf der Cholesterin-Krankung. Von Alexander J. Guralnik.</p> <p>3. Aus dem Kaiserlichen in Wien. Ueber angebliche Darm-Verengungen. Von Primararzt L. Moszkowitz.</p> <p>4. Aus der I. Universitäts-Klinik für Kinder in Wien. (Vorstand: Hofrat Schick) Ueber die Verwertbarkeit von Antistreptolysinen bei septischen Erkrankungen. Von Doktor H. Thaler, Assistent.</p> <p>5. Aus der I. medizinischen Universitätsklinik in Wien. (Vorstand: Prof. C. v. Noorden) Zur Kasuistik der Atemstillstände bei Tuberculosis. Von Priv.-Doc. Dr. Hans Kappinger und Dr. Leo Reich.</p>	<p>6. Zur Frage der bakteriellen Färbungsanpassung. Von Doktor J. Kovacs.</p> <p><b>II. Referate:</b> Atlas der normalen Histologie der weiblichen Insektivorgane. Von Dr. F. Moravitz, Dr. H. Bockel und Prof. Dr. R. Meyer, Ref. J. Sokolitscher-Wien. — Das Infiltrationsstadium des Alkohols bei der Behandlung innerer Krankheiten. Von Prof. Dr. Georg Rosenfeld, Berlin. Das Osmo-diagnostum und seine Behandlung. Von Dr. A. Magnuss-Lovey, Berlin. Chemischer Morphismus (Gostinik Amandin). Von Hofrat Dr. Friedrich Grämer, Ref. K. Gisselbauer. — Parasitologische Tafeln zur Prüfung des Falschensens. Von Dr. J. Stilling, Ref. Rossmann.</p> <p><b>III. Aus verschiedenen Zeitschriften.</b></p> <p><b>IV. Nekrolog.</b> Dr. W. Engelmann f. Von A. Darzig-Wien.</p> <p><b>V. Verurteilte Nachrichten.</b></p> <p><b>VI. Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften und Kongresseberichten.</b></p>
---	---

Aus dem Institute für allgem. und exper. Pathologie in Wien. (Vorstand: Hofrat Prof. Paltauf)

**Vorhofflimmern und Atrijfibrilla perpetua.\***

Von Priv.-Doc. Dr. C. J. Rothberger, Assistent am Institute und Priv.-Doc. Dr. H. Winterberg.

Bei den Untersuchungen, welche der folgenden Mitteilung zugrunde liegen, sind wir auf Grund vielfacher experimenteller Erfahrungen über das Himmerrhythmus an den Vorhöfen von dem Gedanken ausgegangen, daß zwischen der Atrijfibrilla perpetua, bzw. dem Pulsus irregularis perpetuus und dem Himmern der Vorhöfe enge Beziehungen bestehen dürften und daß es mittels einer geeigneten Elektrostimulation vielleicht gelingen würde, diesen Zusammenhang aufzudecken.

Der Pulsus irregularis perpetuus ist den Klinikern schon lange bekannt, wurde aber erst in den letzten Jahren von Hering<sup>1)</sup> als eine besondere, durch bestimmte Merkmale ausgezeichnete Form von Herzunregelmäßigkeit beschrieben.

Nach Hering und Theopold ist die Atrijfibrilla perpetua charakterisiert durch den ganz regellosen Wechsel von langsameren und rascheren, schwächeren und stärkeren Pulsen, ferner dadurch, daß sie dauernd ist und daß sie nicht unter dem Einflusse der Atmung steht.

Durch diese Kennzeichen allein schon unterscheidet sich der Pulsus irregularis perpetuus von allen übrigen bis jetzt bekannten Typen der Arrhythmie, insbesondere von dem Pulsus irregularis respiratorius, von der Gruppe der extrasystolischen und jener der Überleitungsstörungen, sowie von dem Wechselschlag des Herzens, dem Pulsus alternans.

\* Nach einer am 30. April 1909 in der k. k. Gesellschaft der Ärzte gehaltenen Mitteilung.

Hierzu kommt aber noch als weiteres Merkmal von ganz besonderer Bedeutung die Tatsache, daß sich in den Fällen von Atrijfibrilla perpetua fast ausschließlich aus dem Venenpuls eine aktive Teilnahme der Vorhöfe an der Herzrevolution nicht mehr nachweisen läßt. (Hering<sup>1)</sup>,<sup>2)</sup> Mackenzie<sup>3)</sup>, Wenckebach<sup>4)</sup>, Gerhardt<sup>5)</sup>, Theopold<sup>6)</sup>, Hewitt<sup>7)</sup>.)

Bekanntlich zeigt das normale Venenpulsbild bei jedem Herzschlage drei charakteristische Erscheinungen, von denen die erste dem Herzstöße, bzw. dem Pulse an den großen Arterien am frühesten und der Systole der Vorhöfe entspricht.

Bei der Atrijfibrilla perpetua fehlt nun diese Welle, welche uns von der Tätigkeit des rechten Vorhofes Zeugnis gibt, vollständig und das Elektrogramm zeigt die Eigenschaften des sogenannten positiven oder des Kammervenenpulses.

Das Fehlen der systolischen Vorhofwelle und das Auftreten von Kammervenenpulsen wurde an in verschiedener Weise gedeutet und zur Erklärung der Arrhythmia perpetua herangezogen.

Die nichtliegende Annahme war die einer Trikuspidalinsuffizienz mit sekundärer Ite zur Kontraktionsfähigkeit fortschreitender Verdrängung der Vorhofmuskulatur, daher das Fehlen der Vorhofwelle und Auftreten einer Kammervenenwelle. Diese ursprünglich von Hering<sup>1)</sup> ausgesprochene Meinung wurde später, namentlich durch Gerhardt<sup>5)</sup> und Theopold<sup>6)</sup> erschüttert.

Diese Autoren fanden unter 16 Fällen von Arrhythmia perpetua nur einmal ausgesprochene Trikuspidalinsuffizienz und glauben, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle von Arrhythmia perpetua um bloßen Vorhofstillstand handelt. Sie vertreten darauf, daß in diesen Fällen, was schon Hering aufgefunden war, der systolische Venenpuls im Ge-

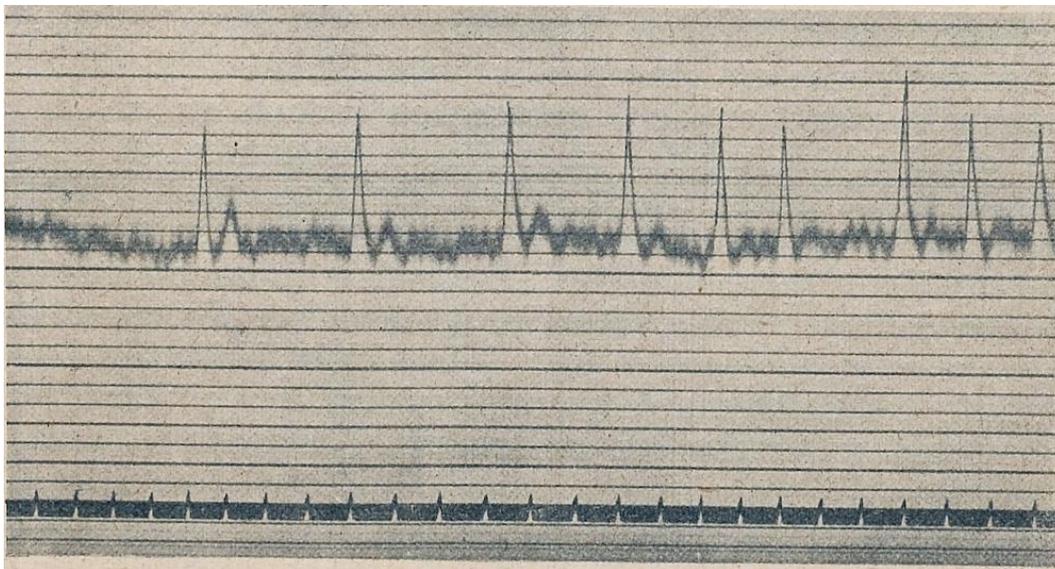


Figure 6 e 7: frontespizio della pubblicazione di Rothenberger e Winterberg e registrazione elettrocardiografica di “aritmia perpetua”

Durante tutto il ventesimo secolo si sono susseguite varie ipotesi sui meccanismi della FA.

Dalle teorie che proponevano come meccanismo principale il rientro (16-18) ad altre che proponevano una origine focale dell'aritmia (19). Più recentemente le teorie che si basano sull'ipotesi di rientro (20,21) anche funzionale localizzato (22) convivono con i meccanismi di innesco (trigger) ad insorgenza prevalentemente dalle vene polmonari (23,24) (vedi capitolo meccanismi della FA)

Per quanto riguarda la terapia della FA il primo farmaco utilizzato fu la digitale.

La scoperta delle proprietà terapeutiche delle foglie di digitale (*Digitalis purpurea*) avvenne nel 1785 da parte di William Withering. (25) Solo negli anni '40 si utilizzò in modo più estensivo la chinidina per la terapia della fibrillazione atriale, sebbene conosciuta sin dal 1600 e già utilizzata come antiaritmico da KF Wenckebach nel 1914. (26). Negli anni '60 Lown introduceva la cardioversione elettrica come metodo per il ripristino del ritmo sinusale più efficace e sicuro dei farmaci allora utilizzati (27). Negli anni 80 Vaughan Williams classificava i farmaci antiaritmici in base al loro meccanismo di azione (28).

La rilevanza epidemiologica della FA come un importante precursore di morte cardiaca e cerebrovascolare è stata studiata in dettaglio nello studio Framingham da William Kannel e colleghi nel 1982 (29). Nel 2002 gli investigatori dello studio Afirm (30) per contro evidenziavano i limiti della terapia antiaritmica che non si dimostrava superiore al semplice controllo della frequenza associato alla terapia anticoagulante cronica. E' pertanto aumentata la consapevolezza dei rischi della FA e dei benefici della profilassi contro la trombosi nella prevenzione della tromboembolia cerebrale.

Di fronte alla efficacia solo limitata della terapia farmacologica sono emersi negli ultimi anni numerosi approcci terapeutici interventistici. Inizialmente Cox nel 1991 ha proposto la procedura chirurgica di "maze" (31), alla quale sono seguite numerose tecniche chirurgiche più semplificate con elevate percentuali di successo nel mantenimento del ritmo (vedi paragrafo sulla terapia chirurgica della fibrillazione atriale). Ci sono stati

tentativi di emulazione delle tecniche chirurgiche eseguite mediante via approccio percutaneo transcatetere (32). Tuttavia il maggiore impulso all'ablazione transcatetere della FA si deve al M. Haissaguerre che alla fine degli anni '90 osservò come molte forme di FA parossistica fossero indotte da impulso rapidi provenienti dalle vene polmonari, e come fosse possibile eliminare la fibrillazione ablando i trigger all'interno delle vene polmonari (24,33)



## **Epidemiologia della FA**

Si stima che circa 2,3 milioni d'individui negli USA e 3 milioni in Europa siano affetti attualmente da FA, e si prevede che entro il 2050 ne soffriranno circa 5,6 milioni di americani (34,35) e 7 milioni di europei. Il rischio di sviluppare FA per gli uomini e le donne al di sopra di 40 anni è circa il 25%, e ciò indica che un individuo su quattro sperimenterà la FA prima di morire. (36)

## **Incidenza**

L'incidenza della FA può essere dedotta dai diversi studi sulla popolazione (38-45) che includono circa 90.000 soggetti tra uomini e donne di tutte le età. Si stima che ogni anno, negli USA, compaiano circa 550.000 nuovi casi di FA. (45) L'incidenza annuale complessiva di FA è di 2,4 nuovi casi ogni 1000 persone.

Secondo lo studio Framingham, (41) l'incidenza della FA cresce con l'invecchiamento, con un'incidenza annuale ogni 1000 persone di circa 3,1 casi negli uomini e 1,9 casi nelle donne di età compresa tra 55 e 64 anni, aumentando fino a 38,0 e 31,4 casi rispettivamente negli uomini e nelle donne di età compresa tra 85 e 94 anni. Nel Cardiovascular Heart Study, l'incidenza della FA era 19,2 (range 14-33) ogni 1000 persone per anno tra gli adulti di età 65 anni. (43) In Inghilterra, lo studio della FA in pazienti di età compresa tra 50 e 59 anni mostrava un'incidenza di 0,5, mentre in pazienti di età compresa tra 80 e 89 anni saliva a 8,8 ogni 1000 persone per anno.(42) Nello studio Manitoba della FA, in pazienti di età compresa tra 50 e 59 anni, l'incidenza era di 2,8, mentre in pazienti di età compresa tra 80 e 84 anni era 17,5 ogni 1000 persone per anno. (44)

### *Incidenza nel Veneto*

In base ai dati provenienti dall'osservatorio epidemiologico regionale riferiti al 2006 si può stimare un un tasso di incidenza pari a 3 per 1000 anni persona nella popolazione generale (figura 8). Anche in questo caso l'incidenza aumenta notevolmente con l'aumentare dell'età. (46)

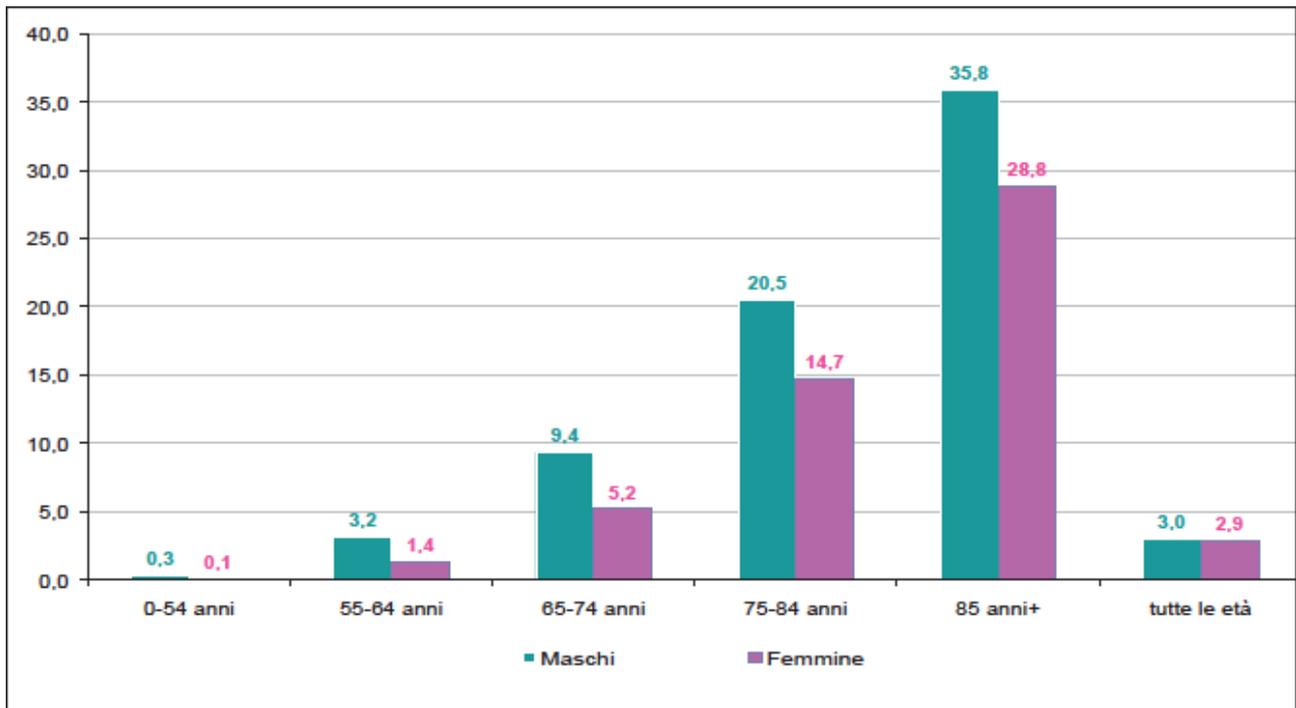


Figura 8: Incidenza della FA nel Veneto nel 2006 divisa per fasce di età

## Prevalenza

Le attuali stime suggeriscono che la prevalenza della FA raggiungerà 4 milioni entro il 2030 e salirà fino a 5,6 milioni per il 2050 negli USA (44), e probabilmente crescerà del doppio in Europa rispetto agli Stati Uniti. La prevalenza di FA può essere dedotta da diversi studi sulla popolazione condotti in Australia, Nord America e Inghilterra, (34,42,48) che comprendono circa 36.000 uomini e donne di tutte le età, e da un recente studio della California del Nord che comprende circa 2 milioni di persone di età superiore a 20 anni.

(47) Venti anni fa, la prevalenza della FA era lo 0,4% della popolazione generale; attualmente la FA è presente nell'1-1,5% della popolazione degli USA e dell'Europa occidentale. Secondo i dati di 4 studi condotti in Australia, USA e Inghilterra, la prevalenza della FA è il 2,3% tra persone di età superiore a 40 anni e il 5,9% tra quelle di età superiore ai 65 anni. Dopo i 75 anni, il 60% circa dei soggetti con FA è costituito da donne, mentre nella popolazione generale la maggior parte è costituita da uomini.

L'incremento della prevalenza di FA nel corso di tre decenni (periodo 1960-1989) è stato del 5%, 8% e 12% negli uomini e 4%, 6% e 8% nelle donne. (47) Quindi, negli ultimi 30 anni si è assistito a un incremento totale di 2,6 nella prevalenza di FA, o di 0,86 per decennio per le persone di età 65 anni. D'altra parte, una delle caratteristiche principali della popolazione mondiale degli ultimi due decenni è stato il rapido aumento del numero assoluto e relativo di persone anziane. Questa tendenza è destinata ad aumentare nei prossimi decenni. Il numero globale di persone di età superiore ai 60 anni si suppone aumenterà dai 605 milioni del 2000 ai 1,2 miliardi entro il 2025 e ai 1,9 miliardi entro il 2050. Attualmente, il 60% circa della popolazione anziana vive nei Paesi in via di sviluppo. Questo numero presumibilmente aumenterà fino al 75% entro il 2025. (49)

Perciò l'età è un fattore importante per lo sviluppo di FA. La prevalenza di FA (così come

la sua incidenza) raddoppia per ogni decennio di vita adulta.

### *Prevalenza nel Veneto*

In base ai dati provenienti dall'osservatorio epidemiologico regionale riferiti al 2006 si può stimare una prevalenza pari al 1,7% nella popolazione generale (1,8% nei maschi e 1,7% nelle femmine), con valori relativi al sesso e all'età coerenti con i dati di letteratura (figura 9). (46)

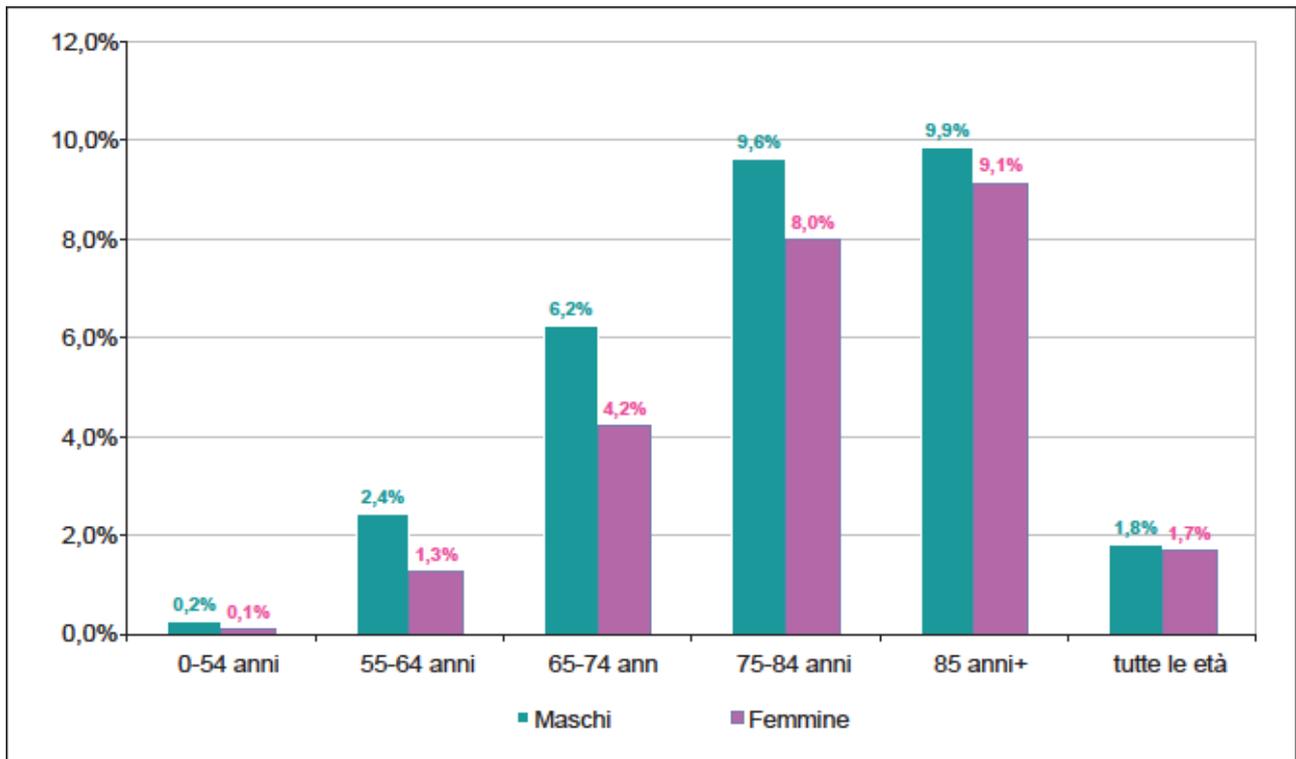


Figura 9: Prevalenza della FA nel Veneto nel 2006 divisa per fasce di età

## Fattori di rischio

Esistono due gruppi di fattori di rischio, cause potenziali, o cause scatenanti della FA: fattori cardiaci (cardiovascolari) e fattori non cardiaci, come illustrato nella Tabella I.

**Tabella I Fattori di rischio correlati alla FA**

<b>Cardiaci</b>	<b>Non cardiaci</b>
Ipertensione	Invecchiamento (età del paziente e aspettativa di vita alla nascita)
Patologia coronarica	Patologie polmonari
Insufficienza cardiaca congestizia	Patologie tiroidee, specialmente ipertiroidismo
Patologia cardiaca reumatica (lesioni valvolari, soprattutto stenosi della valvola mitrale)	Diabete mellito
Disfunzione del nodo del seno	Sesso maschile
Elettrostimolazione cardiaca, specialmente quella del ventricolo destro	Obesità
Pericardite	Ipo- e iperpotassiemia
Cardiomiopatie	Stimolazione adrenergica
Chirurgia delle cardiopatie congenite, specialmente sugli atri	Stimolazione vagale
	Abuso di alcool e fumo

Negli ultimi decenni, i fattori di rischio cardiaci più importanti per la FA sono stati l'ipertensione, le patologie coronariche e l'insufficienza cardiaca congestizia.

Tra i fattori di rischio non cardiaci, l'invecchiamento, quindi l'età dei pazienti, è quello più importante per la FA. Il rischio di sviluppare FA è in funzione non solo dell'invecchiamento, ma anche della quantità totale di patologie e della presenza, tra i soggetti in età molto avanzata, di specifiche condizioni di comorbidità che rappresentano esse stesse fattori di rischio per la FA. Sono stati recentemente pubblicati i dati del National Hospital Discharge Survey riguardo alla comorbidità tra gli adulti al di sopra dei 35 anni con FA ricoverati nel 1999. (38) L'ipertensione essenziale, le patologie cardiache ischemiche, l'insufficienza cardiaca congestizia e il diabete mellito sono i principali rappresentanti della comorbidità nei pazienti con FA. Queste patologie sono tra le condizioni correlate all'invecchiamento che presumibilmente rivestono un ruolo primario nella propagazione della FA come epidemia. (39)

## **Genetica**

Un fattore di rischio d'insorgenza di FA è sicuramente la componente genetica che può spiegare numerosi casi di FA altrimenti considerata idiopatica.

La prima descrizione di FA familiare è stata riportata per la prima volta nel 1943 da Wolff. (50) Studi più recenti studi hanno dimostrato che la FA abitualmente riscontrata può avere una base genetica più comunemente rispetto a quando creduto in passato. (51)

Nel 1997, Brugada et al., (52) hanno segnalato il primo caso di FA familiare su base monogenica legata ad un gene sul cromosoma 10. Ellinor et al. (53) hanno mappato un

gene per la FA familiare sul cromosoma 6. Chen et al hanno scoperto alcuni geni che codificano i canali del potassio che sono ritenuti responsabili di FA. (54)

Numerosi sono gli studi che hanno evidenziato una componente genetica nella FA isolata, che si sviluppa in assenza dei consueti fattori di rischio (tabella I).

Tabella I: da Jalife J et al (51) la tabella elenca le modificazioni genetiche con le conseguenti alterazioni strutturali che possono determinare FA

	<i>Group</i>	<i>Factor/disease</i>	<i>Proposed mechanism</i>
Substrate	Associated diseases causing atrial enlargement and fibrosis	Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased profibrotic factors (TGF<math>\beta</math>-1)</li> <li>• Increased atrial stretch</li> </ul>
		Valvular disease	
	Genetic—Mendelian disorders	Coronary artery disease/ heart failure	
		Short QT syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KCNQ1: <math>\uparrow I_{Ks} &gt; \downarrow ERP</math></li> <li>• KCNH2: <math>\uparrow I_{Kr} &gt; \downarrow ERP</math></li> <li>• KCNJ2: <math>\uparrow I_{K1} &gt; \downarrow ERP</math></li> <li>• CACNA1C: <math>\downarrow I_{ca} &gt; \downarrow ERP</math></li> <li>• CACNB2b: <math>\downarrow I_{ca} &gt; \downarrow ERP</math></li> <li>• CACNA2D1: <math>\downarrow I_{ca} &gt; \downarrow ERP</math></li> </ul>
		Brugada syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCN5A: <math>\downarrow I_{Na}</math></li> <li>• GPD1-L: <math>\downarrow I_{Na}</math></li> <li>• CACNA1C: <math>\downarrow I_{Ca}</math></li> <li>• CACNB2b: <math>\downarrow I_{Ca}</math></li> <li>• SCN1B: <math>\downarrow I_{Na}</math></li> <li>• KCNE3: <math>\uparrow I_{to}</math></li> <li>• SCN3B: <math>\downarrow I_{Na}</math></li> <li>• CACNA2D1: <math>\downarrow I_{Ca}</math></li> <li>• KCNJ8: <math>\uparrow I_{K-ATP}</math></li> </ul>
		Long QT syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCN5A: <math>\uparrow</math> Late <math>I_{Na}</math></li> <li>• ANKB:</li> </ul>
		Nuclear pore component	NUP155: $\downarrow$ nuclear membrane permeability
Other	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KCNA5: <math>\downarrow I_{Kur}</math></li> <li>• KCNE2: <math>\uparrow I_K</math></li> <li>• NPAA: <math>\uparrow NPA</math></li> <li>• KCNE5: <math>\uparrow I_{Ks}</math></li> <li>• ABCC9: <math>\uparrow I_{K-ATP}</math></li> </ul>		
Genetic—somatic genetic defects	Connexin genes (mutations and promoter polymorphisms)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GJA5: impaired electrical conduction</li> </ul>	
Genetic mitochondrial DNA <sup>a</sup>	mtDNA4977 (nt8224-13501 deletion)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impaired energy substrate production leading to cell death and fibrosis</li> </ul>	

<sup>a</sup>Age-related accumulation of mutations and possible matrilineal transmission.

Nonostante la grande quantità di studi degli ultimi anni, la base genetica della FA nella maggior parte dei pazienti rimane piuttosto elusiva. Il chiarimento dei fattori genetici che contribuiscono allo sviluppo della FA sicuramente incrementeranno le conoscenze della eziologia della malattia e aiuteranno a identificare particolari sottogruppi clinici, migliorando così i nostri mezzi diagnostici e l'approccio terapeutico (55). Tuttavia sebbene lo screening genetico della FA sia un importante target per la ricerca, esso non è ancora indicato come test clinico per i pazienti con fibrillazione atriale.

## **Morbilità**

La FA è una delle cause di morbidità da stroke, altri eventi tromboembolici e insufficienza cardiaca. I pazienti con FA e fattori di rischio non valvolari hanno un incremento totale del rischio di stroke di almeno 5 volte. I pazienti con FA e patologie cardiache reumatiche con lesioni valvolari, soprattutto stenosi mitralica, hanno un incremento totale del rischio di stroke di 17 volte. Approssimativamente dal 15% al 25% del totale di stroke, o circa 75.000 stroke all'anno negli USA, (40,56,57) sono attribuibili alla FA. Quasi la metà degli stroke associati a FA avviene in pazienti di età superiore ai 75 anni, e la FA è la causa più frequente di stroke invalidante nelle persone più anziane. Inoltre, la FA è un elemento di previsione di ricorrenza e di gravità dello stroke, con aumento del rischio di stroke ischemico ed embolia tra i pazienti con storia di stroke o attacchi ischemici transitori (TIA; RR = 2,5). Infine, i pazienti con esperienza di FA sintomatica, anche in assenza di complicanze, hanno una qualità di vita peggiore e uno stato funzionale più basso. Anche in assenza di sintomi, i pazienti con FA latente/asintomatica sono soggetti al rischio di tutte le complicanze sopra menzionate. Soprattutto, è particolarmente elevato il rischio di recidiva di FA asintomatica, spesso per lunghi periodi (>48 ore).(58) In alcuni studi,

PAFAC e SOPAT, il 54-70% di tutte le FA parossistiche erano asintomatiche. (59,60)

## **Costi**

La FA . una causa di sostanziale morbilità e quindi risulta in un sensibile impatto sui costi di assistenza sanitaria. Tra tutte le aritmie, FA e tachicardie ventricolari sono le cause principali di ricovero. Comunque, la durata totale media in giorni del ricovero per FA è il doppio di quella del ricovero dovuto a tachicardie ventricolari. (61)

La spesa totale annua di assistenza sanitaria era da 8,6 a 22,6 volte in totale più alta per gli uomini e da 9,8 a 11,2 volte in totale più alta per le donne con FA ( $p < 0,05$ ). (40) Solo pochi studi trattano il costo del trattamento dei pazienti con FA. Molti di questi studi presentano il rapporto costo-efficacia. (62) Il costo diretto del trattamento della FA in Inghilterra è stato di 459 milioni di sterline nel 2000 (circa 655 milioni di euro), che equivale allo 0,97% della spesa totale del Sistema Sanitario Nazionale. (63) Un'indagine su larga scala (COCAF), pubblicata da Le Heuzey et al., (64) mostra che in Francia i ricoveri rappresentano la maggior voce di costo nel trattamento dei pazienti con FA parossistica, persistente e permanente. Il costo totale annuale (ospedalizzazione, farmaci, procedure mediche e infermieristiche e perdita di giorni di lavoro) era di 3209 euro per paziente. Un altro studio francese ha rilevato che il costo medio totale in 5 anni della FA era di 16.539 euro, cioè 3308 euro/anno. (65) In uno studio americano precedente (52) gli Autori hanno calcolato il costo medio annuale della terapia in un gruppo di pazienti sotto Assistenza Sanitaria ricoverati per FA. Il costo annuale include i costi diretti di ricoveri urgenti, i costi di cure a lungo termine, le parcelle dei medici, i costi ambulatoriali e l'assistenza domiciliare. Per ogni gruppo i costi annuali risultavano decisamente superiori per i pazienti con FA rispetto ai pazienti con patologie cardiovascolari equiparabili ma senza FA. Gli

Autori hanno rilevato una differenza tra pazienti con e senza FA di circa 3000 \$ (\$ 21.231 con FA vs \$ 18.024 senza FA). Nonostante gli studi sopra menzionati (52,62-65) siano stati effettuati in vari Paesi aventi diversi sistemi di Assistenza Sanitaria, il costo del trattamento della FA è simile in tutti gli studi e si avvicina a quello osservato dallo studio COCAF. (64) Quindi la FA rappresenta un grosso problema di costi per la salute pubblica.

## **Mortalità**

Nel 2001, la FA è stata la causa principale e/o secondaria di più di 70.000 decessi. Il tasso di morte correlato all'età (ogni 100.000) è aumentato considerevolmente da 27,6 nel 1980 a 69,8 nel 1998. (2) Lo studio cardiologico Framingham ha mostrato come la presenza della FA sia associata in modo indipendente all'incremento dal 50% fino al 90% del rischio di morte. (40) La sopravvivenza media in soggetti dai 55 ai 64 anni di età con FA è di circa 12 anni rispetto ai circa 20 anni dei soggetti senza FA. (48)

La sopravvivenza media in pazienti di età 65-74 anni con FA è di circa 5 anni rispetto ai 15 anni dei soggetti senza FA. (48) Il rapporto di probabilità di morte per FA secondo l'età (OR) è 2,4 negli uomini ( $p = 0,0001$ , IC 95% 2,1-2,9) e 3,5 nelle donne ( $p = 0,0001$ , IC 95% 3,0-4,1). (9) Dopo svariate correzioni, la FA rimane significativamente associata al crescente rischio di morte; l'odds ratio in presenza di FA è 1,5 negli uomini (IC 95% 1,2-1,8) e 1,9 nelle donne (IC 95% 1,5-2,2). (38) Lo Studio Cardiologico Copenhagen ha mostrato che il rapporto di probabilità di morte per FA secondo l'età (OR) è 2,4 negli uomini (IC 95% 1,6-3,1) e 4,4 nelle donne (IC 95% 2,9-6,5). (66)

In uno studio effettuato sulla popolazione australiana, (67) la mortalità relativa nei pazienti con FA rispetto a quella nei pazienti senza FA è 1,92 per tutte le cause, 1,82 per cause cardiovascolari (escluso lo stroke) e 3,78 per stroke, dopo correzione per gli effetti di età,

sexo, storia di infarto miocardico, ECG anormale, angina, livelli di colesterolo e pressione arteriosa.

## **Meccanismi elettrofisiologici della FA e note di anatomia**

### **Meccanismi elettrofisiologici della FA**

La FA è oggetto di studi sperimentali e clinici da quasi 90 anni. In tutto questo tempo i progressi sono stati molti, con un'accelerazione negli ultimi 10 anni ma, accanto ad indubbie certezze ormai acquisite, rimangono non pochi aspetti oscuri ancora da chiarire.

#### *I dati sperimentali nell'animale*

E' noto che la FA è caratterizzata da un'attività elettrica caotica durante la quale si formano fino a 600 impulsi al minuto. Nell'animale è relativamente facile da provocare sia con la stimolazione atriale ad alta frequenza (68,69) impiegando sostanze chimiche come l'aconitina (70,71) o l'acetilcolina.(72) Non altrettanto facile è ricostruire il suo meccanismo elettrofisiologico. All'inizio era stata suggerita la genesi focale dell'aritmia sulla base del fatto che l'evento aritmico può essere provocato applicando l'aconitina ad un'area ristretta di miocardio atriale e successivamente interrotta isolando quest'area dal miocardio circostante. (70,71) Malgrado l'evidenza di questi fatti, la teoria focale dopo un interesse iniziale è stata abbandonata per molti anni a favore dell'ipotesi del rientro. (68) A supporto di quest'ultima hanno fortemente contribuito i lavori di Moe et al.(72) e, successivamente, di Allesie e del suo gruppo. (73,74) Quest'ultimo Autore, impiegando un sofisticato metodo di mappaggio computerizzato, ha potuto documentare nell'animale le precise modalità d'attivazione degli atri durante i vari momenti della FA provocata con l'acetilcolina. Da tali dati è emerso chiaramente che l'aritmia è sostenuta da molteplici fronti d'onda che cambiano continuamente sede e direzione e che possono fondersi o

collidere, trovando sempre il modo di perpetuare il loro moto, attraverso la riattivazione di aree contigue che hanno appena completato la propria refrattarietà. La formazione dei molteplici fronti d'onda è favorita dal rallentamento della conduzione in aree critiche e dalla brevità della refrattarietà. (72-75)

In base a quanto esposto, la propagazione dei fronti d'onda avverrebbe in modo casuale nella muscolatura atriale. Secondo alcuni Autori, tuttavia, (76) esisterebbero delle aree preferenziali in cui più facilmente si verificherebbero delle attività periodiche ad alta frequenza (rotori), situate nella parete posteriore dell'atrio sinistro e nella giunzione con l'imbocco delle vene polmonari, che costituirebbero un elemento fondamentale per il mantenimento dell'aritmia.

Secondo il gruppo di Allesie, affinché una FA possa sostenersi, si devono formare negli atri almeno 3-6 fronti d'onda contemporanei, il cui numero è inversamente correlato con la "lunghezza d'onda".(77) La lunghezza d'onda è il risultato del prodotto tra il periodo refrattario atriale e la velocità di conduzione atriale ( $PR \times VDC$ ). Ne deriva che, minore è il periodo refrattario e minore è la velocità di conduzione dell'impulso, maggiore è la probabilità che il numero dei fronti d'onda sia elevato e quindi, a parità di massa atriale, maggiore è la possibilità che l'atrio fibrilli. Per effetto della conduzione anisotropica, alcune aree appaiono particolarmente predisposte, come il fascio di Bachman e il setto interatriale.(72-75) Ne deriva la possibilità che la FA si possa sviluppare in frammenti relativamente limitati di tessuto. Ciò non di meno, per motivi facilmente intuibili, la massa atriale si correla con la facilità con cui si possono formare i molteplici circuiti di rientro.(77) Ne deriva che atri piccoli hanno minore probabilità di sostenere una fibrillazione atriale, mentre la stessa può realizzarsi più facilmente in atri grandi.

Un altro fenomeno che caratterizza la FA sperimentale è il remodelling elettrico che condiziona la diversa tendenza all'automantenimento dell'aritmia.(78-80) E' stato

dimostrato nell'animale che le caratteristiche elettrofisiologiche degli atri si modificano progressivamente nella misura in cui la FA si protrae. Infatti, se si fanno fibrillare artificialmente gli atri per tempi prolungati, alla ripresa del ritmo sinusale si osserva una riduzione del loro periodo refrattario, una minore adattabilità dello stesso all'aumento di frequenza e una maggiore facilità di reinduzione e di automantenimento dell'aritmia. Come sostiene il gruppo di Alessie:(81) "atrial fibrillation begets atrial fibrillation", cioè la FA favorisce la fibrillazione atriale. Oltre al rimodellamento elettrico, la FA persistente tende a produrre anche un rimodellamento strutturale. Ausma et al.(82) ad esempio, sostengono che la FA induca una sorta d'ibernazione cellulare con perdita di sarcolemma, accumulo di glicogeno, miolisi perinucleare e danni nucleari delle cellule atriali cui conseguono una progressiva dilatazione delle camere atriali e una conseguente alterazione delle caratteristiche elettrofisiologiche cellulari.

### *Acquisizioni elettrofisiologiche nell'uomo*

Le conoscenze elettrofisiologiche nell'uomo si sono accumulate negli anni, ma hanno subito una svolta significativa solo recentemente. Sappiamo da vari anni, grazie all'elettrofisiologia endocavitaria, che i soggetti con storia di FA parossistica hanno delle alterazioni elettrofisiologiche patologiche degli atri.(83-86)

Infatti, in tali casi, rispetto ai pazienti che non hanno mai avuto la stessa aritmia, è possibile documentare durante ritmo sinusale una serie di differenze: una dispersione della refrattarietà tra punti diversi degli atri, un minore adattamento dei periodi refrattari all'incremento della frequenza cardiaca e aree di rallentamento dell'impulso in zone limitate degli atri, soprattutto in risposta a battiti prematuri atriali. Inoltre, nei soggetti con FA parossistica è stata dimostrata la quasi costante indicibilità di FA sostenuta (di durata

>1 minuto), a differenza dei soggetti normali nei quali tale aritmia di regola non è inducibile o, se lo è si esaurisce dopo pochi secondi. Non sappiamo tuttavia in che misura nei singoli casi tali alterazioni siano la causa o la conseguenza della fibrillazione atriale. In base ai dati sperimentali, esse potrebbero esserne l'effetto. Tuttavia, poiché la FA clinica è diversa da quella sperimentale, che di regola viene provocata in atri normali, potrebbe essere valida anche l'ipotesi che essa ne sia la causa. O forse, nell'uomo, ambedue le ipotesi sono vere. Durante la FA nell'uomo il grado di disorganizzazione e di complessità dell'attivazione atriale è diverso nelle varie zone degli atri e a seconda del tipo di fibrillazione atriale.(87-89)

In linea generale, la parete laterale dell'atrio destro tende ad avere un'attivazione relativamente regolare, a differenza del setto interatriale, della parete posteriore dell'atrio sinistro e dell'imbocco del seno coronarico. La maggiore uniformità d'attivazione dell'atrio destro si spiega con le barriere anatomiche contenute nello stesso (crista terminalis, tricuspide, imbocchi delle due vene cave ecc.) che tendono ad incanalare gli impulsi elettrici impedendo la formazione di un'attività elettrica frammentata.

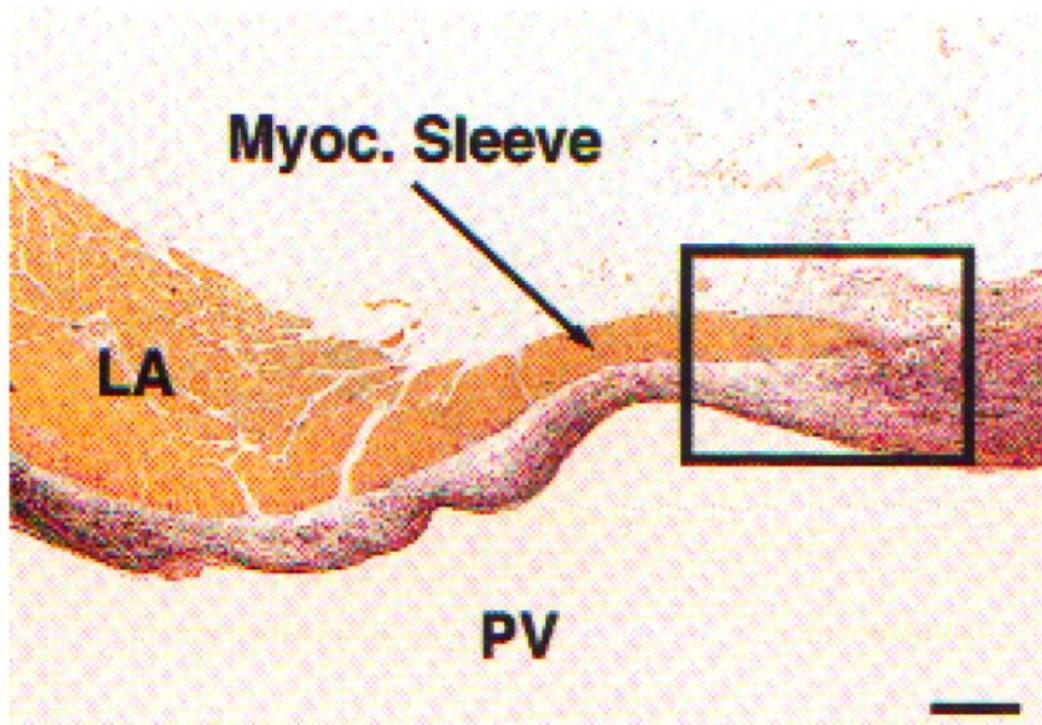
Mano a mano che la FA tende a cronicizzare aumenta il grado di desincronizzazione. Quest'ultimo fenomeno si spiega con i fenomeni di rimodellamento elettrico e anatomico analoghi a quelli osservati nell'animale.(90)

Le modalità d'innescamento della FA possono variare da caso a caso. In alcuni soggetti l'aritmia sembra insorgere all'improvviso. In altri è preceduta da battiti prematuri atriali singoli o in forma ripetitiva che ad un certo punto danno il via all'aritmia.(91) Più raramente l'aritmia è innescata da una tachicardia organizzata: tachicardia da rientro nodale,(92,93) tachicardia atrio-ventricolare da rientro attraverso una via anomala manifesta o occulta.(94,95) Tale fenomeno è stato definito da Pristowsky "tachycardia-induced tachycardia".(96)

Nella maggioranza di questi pazienti non esiste una cardiopatia dimostrabile e l'abolizione del trigger (farmacologica o ablativa) spesso elimina anche la fibrillazione atriale.(93,95)

La spiegazione di tale fenomeno non è univoca. Secondo alcuni Autori la tachicardia parossistica causerebbe una dilatazione acuta degli atri cui conseguirebbero modificazioni elettrofisiologiche tali da favorirne la desincronizzazione.(97) Secondo altri i pazienti con tachicardia parossistica avrebbero una peculiare vulnerabilità atriale che verrebbe acuita dall'alta frequenza della tachicardia e dai riflessi neurovegetativi da essa evocati.(96) Altri Autori,(98) infine, sostengono che il bombardamento d'impulsi sulle vene polmonari favorisca un'attività automatica di queste ultime che a sua volta innesca la fibrillazione atriale.

Si deve al Gruppo di Bordeaux (91,99) l'osservazione che la sede più frequente dei trigger innescanti la FA è rappresentata dalle vene polmonari. All'interno di queste ultime, infatti, sono presenti fibre muscolari connesse con l'atrio sinistro e potenzialmente capaci d'attività automatica. (Figura 10)



## Myocardial Sleeve in Pulmonary Vein

Figura 10 : da Saito T, et al (100). Nella figura si evidenzia il prolungamento del tessuto muscolare atriale all'interno della vena polmonare

Tali connessioni possono interessare tutta la circonferenza della vena o solo alcuni segmenti della sua circonferenza, come ad esempio il tetto e il pavimento.(101) E' interessante notare come la refrattarietà della muscolatura delle vene polmonari sia particolarmente breve. Ciò spiega il caratteristico breve accoppiamento (con fenomeno P on T) delle ectopie atriali originanti da esse. La brevità della refrattarietà spiega anche la possibilità che la FA insorga direttamente all'interno di una vena polmonare, condizionando un'attivazione atriale by-stander. Altre zone atriali, possibili sedi di trigger innescanti, sono la vena cava superiore,(102) la parete posteriore dell'atrio sinistro,(91) l'imbocco del seno coronarico (102) o il legamento di Marshall.(103) Non è ancora chiaro perché le cellule all'interno delle vene polmonari possano avere una attività elettrica automatica rapida. Esistono alcune osservazioni che hanno evidenziato all'interno delle vene polmonari la presenza di cellule P, cellule di Purkinje e cellule transizionali, ma si tratta di osservazioni isolate che non hanno avuto altre conferme. (figura 11)

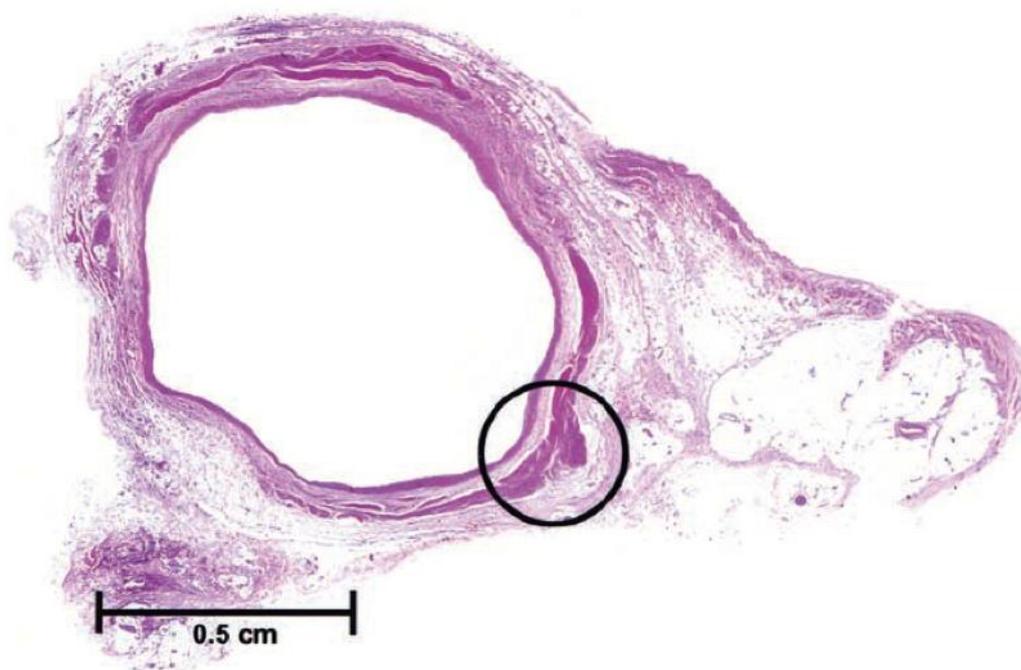


Figura 11: da Perez-Lugones A, et al (104) gli autori riportano un caso che evidenziava la presenza di cellule specializzate del tessuto di conduzione in pazienti affetti da FA all'interno delle vene polmonari.

L'isolamento delle vene polmonari è in grado di eliminare in molti casi l'aritmia a conferma della loro importanza nella sua elettrogenesi. Esse tuttavia non sono in molti casi solo causa d'innescio della fibrillazione atriale, ma anche substrato di mantenimento della stessa (verosimilmente per la presenza di cellule con periodo refrattario molto breve o per la possibile presenza di "rotors"). Infatti non è raro durante le procedure di ablazione di isolare la una vena con il ripristino del ritmo sinusale, ma la contemporanea persistenza di fibrillazione all'interno della vena isolata che non conduce più all'atrio. (Figura 12)

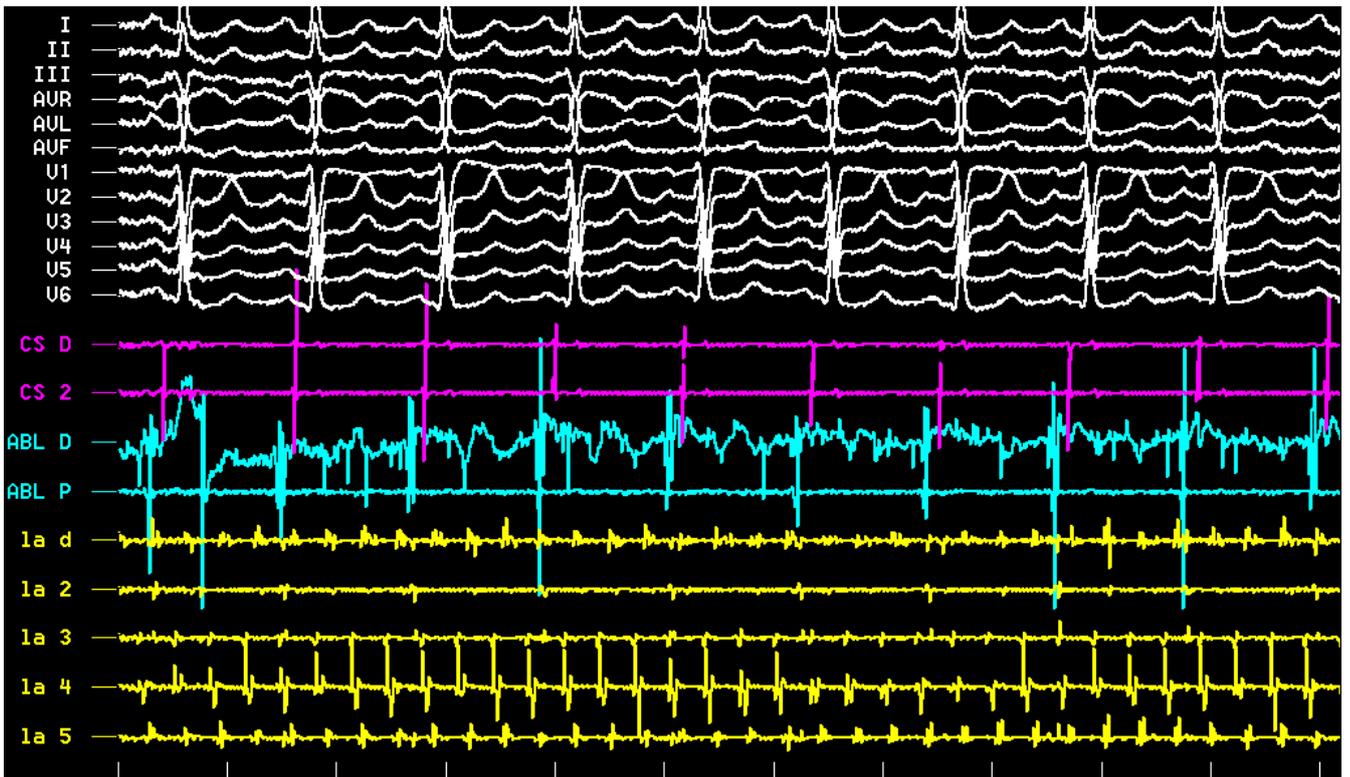


Figura 12: Caso personale di ablazione di FA durante isolamento delle vene polmonari. L'elettrogramma evidenzia nelle derivazioni elettrocardiografiche (da I a V6) la presenza di ritmo sinusale, confermato dall'attività regolare atriale registrata da csd e cs2. Le tracce ABL mostrano l'artefatto della erogazione di radiofrequenza registrato dal catetere ablatore. Le tracce da lad a las sono la registrazione del catetere posizionato all'interno della vena che mostrano un'attività rapida fibrillatoria al suo interno.

### *Innervazione cardiaca e tono neurovegetativo*

Il terzo elemento che è stato indagato nella FA umana, oltre ai trigger e al substrato, è il ruolo della modulazione neurovegetativa. Fa parte dell'esperienza clinica comune l'osservazione che la FA insorge spesso durante periodi della giornata in cui prevale il tono vagale (post-prandium, ore notturne). P Coumel, (105) specificatamente, ha enfatizzato il ruolo del sistema neurovegetativo e del vago in particolare, in molte fibrillazioni atriali, senza tuttavia fornire evidenze scientifiche certe al riguardo. Recenti osservazioni, eseguite in corso d'ablazione dell'atrio sinistro, sembrano ridare importanza al ruolo dei gangli vagali e alla loro lesione nella prevenzione dell'aritmia.(106)

### *La FA in clinica: ruolo dei trigger, degli initiator e dei perpetuator*

In clinica, la FA umana si caratterizza per il fatto di potersi verificare in condizioni estremamente diverse. Essa può avvenire nel decorso naturale di gravi cardiopatie che determinano alterazioni macroscopiche degli atri, come la steno-insufficienza mitralica, le cardiomiopatie ipocinetiche ecc, ma può anche essere l'evento clinico più rilevante di cuori per il resto del tutto sani, almeno apparentemente.

Per quanto riguarda il rapporto tra dimensioni dell'atrio sinistro e FA le cose si sono complicate nel tempo. Infatti, fin dai primordi dell'elettrocardiografia, era stato notato che la FA si riscontra facilmente in pazienti con atri molto dilatati, come ad esempio nella stenosi o nell'insufficienza mitralica. Era stata anche descritta una correlazione diretta tra dimensioni atriali sinistre e la tendenza dell'aritmia a cronicizzare. In base a tali osservazioni era stato naturale dedurre che la FA è una conseguenza diretta dell'atriomegalia, tanto da indurre alcuni studiosi a identificare le due cose. A far sorgere i primi dubbi su questo teorema mai dimostrato è stata la constatazione, dopo la

regressione epidemiologica della cardiopatia reumatica, che la FA si osservava sempre più spesso in pazienti con atri normali o solo di poco dilatati. Inoltre, è stato dimostrato che in pazienti con FA parossistica e persistente, le dimensioni atriali tendono ad aumentare progressivamente nella misura in cui la fibrillazione si protrae nel tempo. E, viceversa, si è anche osservato che dopo il ripristino del ritmo sinusale, atri dilatati tendono a ridurre progressivamente le proprie dimensioni. Ne deriva la conclusione che, in sintonia con i dati sperimentali, probabilmente anche nell'uomo "atrial fibrillation begets atrial fibrillation". Ciò vale a dire che la FA tende a produrre un rimodellamento elettrofisiologico ed anatomico che porta ad un circolo vizioso, alla fine del quale l'aritmia tende a cronicizzare.

In clinica, pertanto, appare più corretto parlare di "fibrillazioni atriali" piuttosto che di fibrillazione atriale. La FA infatti è il risultato finale di meccanismi elettrofisiologici e di substrati anatomici profondamente diversi. La stessa presentazione clinica dell'aritmia è variabile (parossistica, persistente e cronica). Per spiegare tanta eterogeneità dell'aritmia, Allesie e il suo gruppo,(72,73,81,82) hanno teorizzato il fatto che la FA sia il risultato finale di meccanismi elettrofisiologici complessi in cui vanno individuati tre elementi principali: i trigger, gli initiator e i perpetuator. I trigger possono essere variabili, come abbiamo detto, potendo essere rappresentati da vari tipi di tachicardia o da foci automatici localizzati nelle vene polmonari. I trigger, per poter dare inizio alla fibrillazione atriale, hanno bisogno di un substrato elettrofisiologico (initiator) in grado di favorire il rientro. L'initiator può essere la dispersione della refrattarietà o la conduzione depressa.

Il substrato che funge da initiator non interessa necessariamente ambedue gli atri e non è necessariamente contiguo al trigger. Ad esempio, il trigger può essere localizzato nell'atrio sinistro e l'initiator nell'atrio destro. Alcuni studi sperimentali indicano come possibili initiator il fascio di Backman (che connette i due atri a livello del tetto) e il setto interatriale. Affinchè infine, la FA possa avere un rilievo clinico sono necessari i perpetuator.

Diversamente, dopo pochi secondi o al massimo qualche minuto, l'aritmia si estingue spontaneamente. Una serie di fattori possono fungere da perpetuator, quali la dilatazione atriale, i danni anatomici della muscolatura atriale e il rimodellamento elettrico e strutturale che consegue alle continue recidive. Nelle diverse forme di FA il peso dei tre fattori appare diverso. Nella FA parossistica (generalmente appannaggio di cuori poco alterati o addirittura sani) assume un ruolo preponderante il trigger, mentre gli initiator e i perpetuator sono meno importanti. Nella FA persistente, accanto al trigger cresce la rilevanza dei perpetuator che diventa massima nella FA cronica. La proposta di Allesie non ha solo il pregio di puntualizzare ulteriormente la fisiopatologia della fibrillazione atriale, ma pone anche le basi per classificarne le varie forme in base al meccanismo elettrofisiologico preponderante nel singolo paziente. Conseguentemente, teorizza la possibilità di un diverso trattamento nei vari pazienti agendo prevalentemente su una o l'altra componente.

#### *Meccanismi degli atriogrammi complessi e frazionati (CFAE)*

L'osservazione sperimentale e clinica ha evidenziato che la registrazione dell'elettrogramma endocavitario degli atri durante FA evidenzia zone di attività più o meno rapida. Nell'animale da esperimento le zone di attività elettrica più rapida si evidenziavano nella porzione posteriore dell'atrio sinistro.(78) Questi dati sono stati in parte confermati anche nell'uomo, anche per l'evidenza di attività rapida all'interno delle vene polmonari. Alcuni autori hanno anche proposto di ablare tutte zone ad elevata frequenza con la progressiva regolarizzazione e rallentamento del ritmo atriale, fino al ripristino del ritmo sinusale (4). Queste attività rapida o particolarmente disorganizzata viene definita come aree dove si registri un ciclo atriale inferiore 120 msec (quindi una frequenza di maggiore

di 400/min) o una attività continua a basso voltaggio (< 0,25 mvolt). Alcuni studi di mappaggio endocavitario nell'uomo hanno dimostrato una stabilità nel tempo delle zone che evidenziano la presenza di CFAE (107), esse sono più spesso localizzate in prossimità ed all'interno del seno coronarico, sul setto interatriale e in prossimità delle vene polmonari.(108) Sembra inoltre che la presenza di CFAE sia più estesa nei pazienti con FA persistente rispetto ai pazienti con FA parossistica, e che nella FA persistente i CFAE siano più spesso localizzati fuori dagli antri delle vene polmonari.(109)

I meccanismi che determinano lo sviluppo di CFAE negli atri non sono ancora del tutto chiariti e per molti aspetti ripercorrono i meccanismi proposti per il mantenimento della fibrillazione atriale. Alcuni autori hanno evidenziato come si evidenzino elettrogrammi frazionati nelle zone di rallentata conduzione, di collisione tra onde di attivazione, di separazione o di rotazione delle onde di attivazione atriale.(110) Altri autori ipotizzano la presenza di "rotors" che mantengono la fibrillazione atriale, essi sarebbero dei rientri funzionali a forma di spirale che ruoterebbero ad elevata frequenza attorno a zone di circuito di piccole dimensioni (circa 1 cm) e sarebbero preferibilmente localizzati vicino o all'ostio delle vene polmonari. La registrazione dell'elettrogramma all'interno o nella immediata vicinanza di questo rientro spiraliforme evidenzierebbe un'attività estremamente rapido o disorganizzata (figura 13)

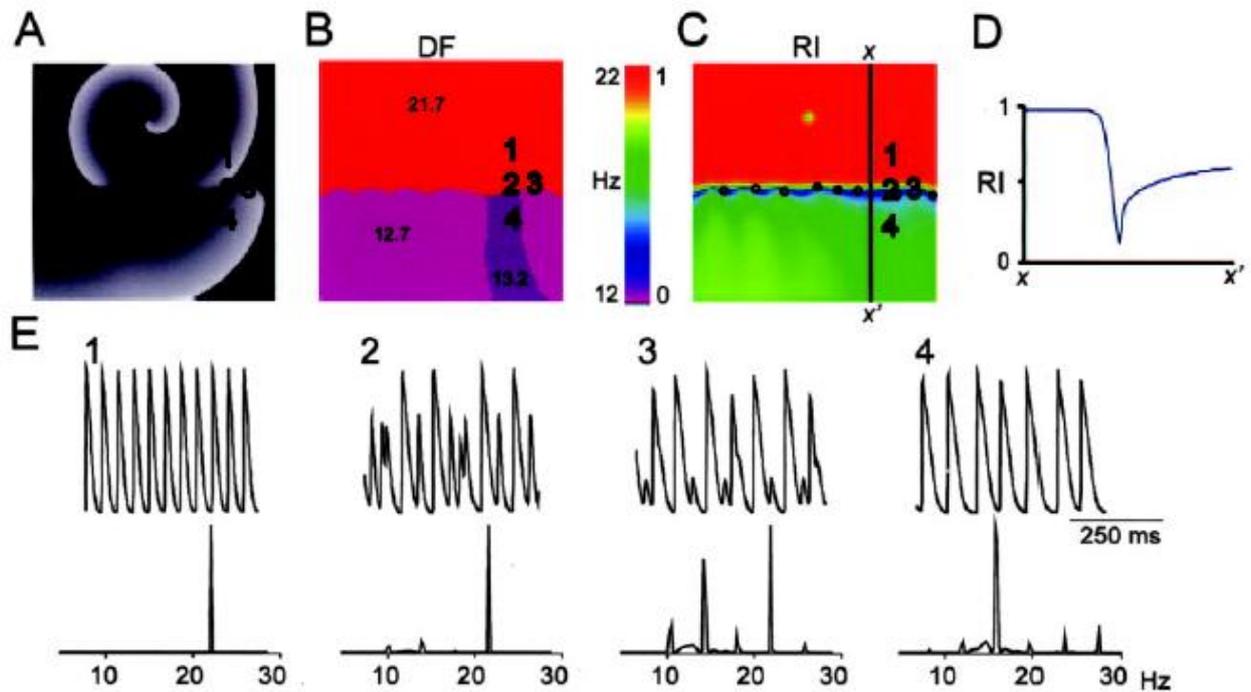
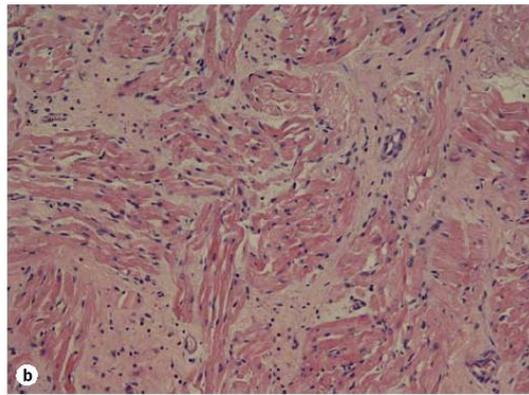
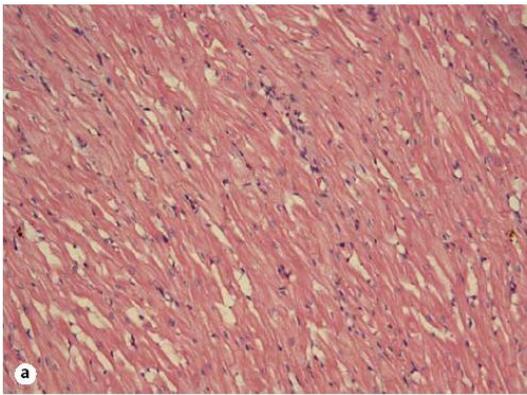
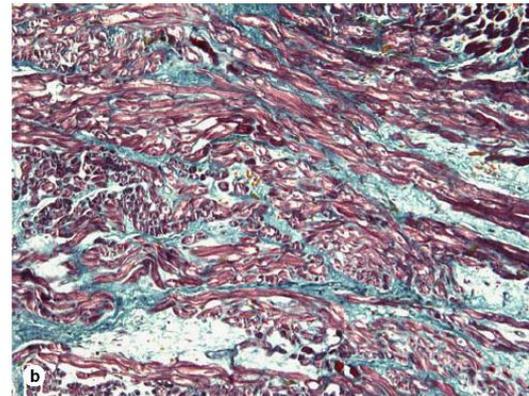
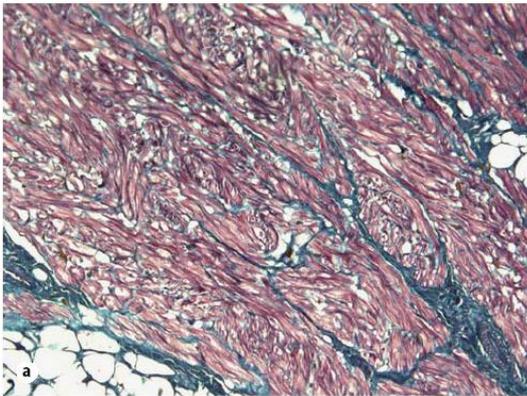


Figura 13: da Kalifa J, et al (111) Modello sperimentale di "rotors", l'elettrogramma registrato nel punto più interno del rotors evidenzia una attività molto rapida e ritmica (1), gli elettrogrammi registrati nelle immediate vicinanze (2 e 3) evidenziano un'attività disorganizzata continua, mentre l'elettrogramma (4) registrato più perifericamente evidenzia un'attività più lenta.

Anche il tono neurovegetativo sembra giocare un ruolo significativo nella presenza di CFAE. Infatti la stimolazione vagale (che nelle cellule atriali riduce il la durata del potenziale d'azione e il suo periodo refrattario) determina l'induzione di CFAE in atrio sinistro, mentre l'ablazione di alcuni plessi gangliari cardiaci ne determina la attenuazione (112). Infine alcuni autori hanno evidenziato in un modello animale che le zone di atrio che evidenziavano la presenza di CFAE avevano una maggiore disorganizzazione delle fibre muscolari, un incremento della fibrosi e una riduzione dell'espressione di Connexina 43 (proteina che determina la trasmissione elettrica dell'attività tra cellule contigue). Queste alterazioni istologiche bene si correlano con la presenza di zone di rallentata conduzione e pertanto di possibile rientro elettrico. (112) (figura 14)



**atrial  
muscles**



**fibrosis**

**non-CFAE**

**CFAE**

Figura 14 Da Liu X, et al (112) le zone di atrio che presentano CFAE evidenziano una maggiore disorganizzazione delle cellule muscolari e una maggiore presenza di tessuto fibroso.

## **Note di anatomia delle vene polmonari e dell'atrio sinistro**

Le vene polmonari e la porzione posteriore dell'atrio sinistro svolgono un ruolo fondamentale nell'innescare e nel mantenimento della fibrillazione atriale; l'isolamento elettrico delle vene polmonari costituisce la pietra miliare dell'ablazione transcateretere della FA (vedi capitoli successivi). Le stenosi delle vene polmonari si possono verificare erogando radiofrequenza all'interno delle vene stesse (113,114), ma il rischio di stenosi delle vene polmonari può essere ridotto al minimo e si può incrementare il successo delle procedure di ablazione applicando la energia di radiofrequenza nella porzione ostiale o soprattutto nell'antro delle vene polmonari. (113-116) Da ciò deriva l'importanza di conoscere bene l'anatomia delle vene polmonari e il loro rapporto con l'atrio sinistro. (117-120)

### *Considerazioni Embriologiche*

Le localizzazioni dei precursori del sistema di conduzione sono definite durante lo sviluppo embrionale del cuore dal processo di rotazione del tubo cardiaco primitivo.(121) E' stato trovato all'interno delle estensioni miocardiche che si prolungano nelle vene polmonari del tessuto di conduzione specializzato ad origine dal tubo cardiaco e destinato ad avere attività elettrica autonoma di pace maker. (121) La presenza di cellule P, di cellule di transizione, e di cellule di Purkinje nelle vene polmonari umane (122) umane può fornire una spiegazione dell'attività elettrica automatica che può originare al loro interno. (123)

*“Sleeves” muscolari delle vene polmonari: caratteristiche patologiche ed istologiche*

La presenza di estensioni muscolari del miocardio ("sleeves") che coprono la parte esterna delle vene polmonari è nota da molti anni e considerata come parte del meccanismo di regolazione del flusso venoso polmonare. Fibre muscolari del miocardio si estendono dall'atrio sinistro a tutte le vene polmonari per una lunghezza variabile da 1 a 3 cm, con marcata variabilità interindividuale. Il manicotto muscolare è più spesso nella porzione prossimale delle vene polmonari PV (1-1,5 mm), e poi si assottiglia distalmente. Di solito, il manicotto muscolare è più spesso nella parete inferiore delle vene polmonari superiori e nella parete superiore delle vene polmonari inferiori.(124) Frequentemente, le fibre muscolari si trovano attorno alla circonferenza della intera giunzione tra atrio e vena polmonare, ma l'architettura muscolare è complessa, con frequenti discontinuità segmentali e cambiamenti bruschi di orientamento delle fibre. (125,126) In aggiunta, ci sono abbondanti fibre nervose adrenergiche e colinergiche nei plessi gangliari che si ritrovano preferibilmente vicino alle vene polmonari. (126) Le sedi preferenziali di queste strutture sono la vena polmonare superiore sinistra all'incrocio con il tetto atriale, la giunzione postero-inferiore delle vene polmonari inferiori, e il margine anteriore della vena polmonare superiore destra.

#### *Caratteristiche elettrofisiologiche delle "sleeves" muscolari delle vene polmonari*

Tecniche di mappatura ottica hanno dimostrato che in atri canini la durata del potenziale d'azione è più lunga nell'endocardio rispetto all'epicardio nelle vene polmonari. (127) Inoltre si verifica un marcato rallentamento della conduzione nella porzione prossimale delle vene polmonari rispetto al tessuto atriale adiacente. Infatti durante il pacing atriale rapido, è stato osservato un blocco 2:1 dall'atrio alla vena. Questi autori hanno proposto

che la FA si sviluppi da uno stimolo trigger focale derivante dall'interno del PV e si mantenga mediante un rapido circuito di rientro nella porzione prossimale delle vene polmonari. Hocini et al. (128) hanno esaminato le caratteristiche elettrofisiologiche delle vene polmonari in preparati di cuore perfusi utilizzando registrazioni intracellulari ed extracellulari. Zone di rallentata conduzione sono state evidenziate in tutte le vene, con evidenza di segnali frazionati presenti in queste aree. Zone di conduzione lenta sono state inoltre correlate alle brusche variazioni di orientamento delle fibre istologiche cosa che verosimilmente potrebbe facilitare il rientro. Kalifa et al. (129) hanno riportato che se durante la FA la pressione atriale sinistra è aumentata al di sopra di 10 cm H<sub>2</sub>O, la giunzione tra atrio sinistro e vene polmonari evidenzia la presenza di "rotors" dominanti ad elevata frequenza, questo aiuta a spiegare il legame clinico tra FA ed incremento della pressione intra-atriale.

#### *Anatomia dell'atrio sinistro e delle vene polmonari*

La maggior parte delle pareti dell'atrio sinistro, compresa la componente settale, sono relativamente lisce, mentre l'auricola è trabecolata con la presenza di muscoli pettinati. Di aspetto uniforme, le pareti sono composte da uno a tre o più strati sovrapposti di fibre miocardiche con orientamento variabile e con marcate variazioni di spessore regionale.(130) La parete superiore è più spessa (3,5-6,5 mm), (130,131) mentre la parete posteriore è più sottile, soprattutto tra le vene polmonari superiori, il che spiega in parte il rischio di fistola atrio-esofagea quando si eroga radiofrequenza in questa area. (132) La transizione tra atrio sinistro e vene polmonari è liscia, senza creste pronunciate. La giunzione veno-atriale è meno distinta quando l'ingresso del vena è a forma di imbuto. Studi anatomici e anche studi che hanno utilizzato la risonanza magnetica (RM) e la

tomografia computerizzata (CT) hanno riportato significativi variabilità nelle dimensioni, forma e pattern di ramificazione delle vene polmonari. (125,133,134) L'anatomia tipica che prevede la presenza di quattro distinte vene polmonari è presente da circa il 20% al 60% dei soggetti non è rara la presenza di un singolo tronco comune delle 2 vene di sinistra, mentre a destra sono spesso presenti vene sovrannumerarie (Fig. 15 ). (134)

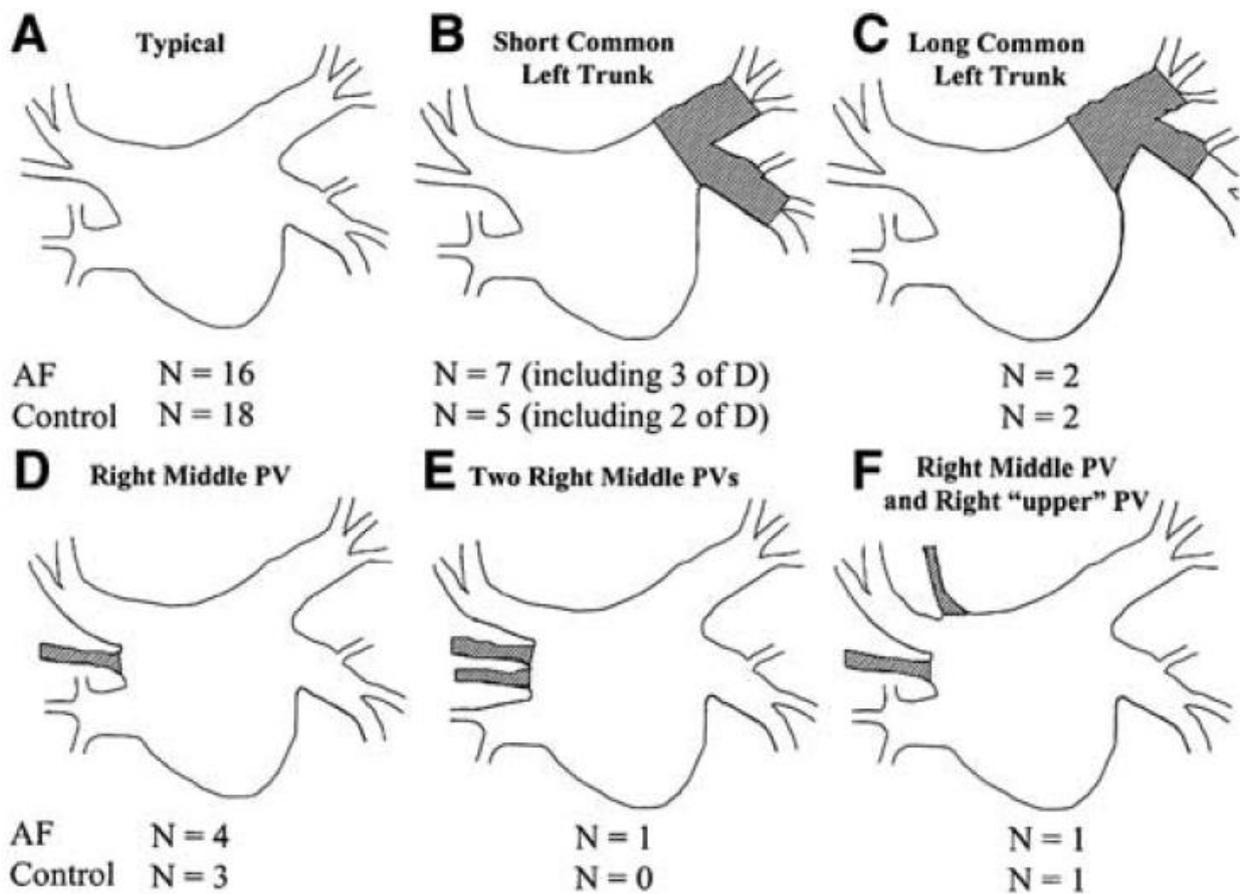


Figura 15: da Kato et al, (134); variabili anatomiche delle vene polmonari. Oltre che alla più comune presenza di 4 vene polmonari, non è raro trovare un singolo ostio comune delle vene di sinistra, mentre a destra sono talora presenti vene sovrannumerarie.

Gli orifici delle vene polmonari di sinistra si trovano più superiormente di quelli di destra. Gli orifici delle vene di destra sono direttamente adiacenti al piano del setto interatriale. La vena superiore di destra e quella di sinistra si dirigono in avanti e in alto, mentre vene inferiori indietro e verso il basso. La vena polmonare superiore destra si trova appena dietro la vena cava superiore o l'atrio destro e le vene sinistre sono posizionate tra l'auricola e l'aorta discendente. L'orificio dell'auricola si trova in prossimità dell'ostio della vena superiore sinistra. I due orifici sono separati da una piega nella parete atriale che si presenta come una cresta sulla superficie endocardica. (134) Gli orifici delle vene polmonari sono oblunghi, piuttosto che di forma rotonda sia nei pazienti con FA che nei controlli, con il diametro antero-posteriore inferiore al diametro supero-inferiore. (134). Questo fatto rende piuttosto difficile un approccio ablativo che preveda l'uso di sistemi a palloncino per creare lesioni circolari.

Confrontando le dimensioni degli osti delle vene polmonari, Kato et al. non hanno riscontrato differenze nei pazienti con fibrillazione atriale, mentre la vena polmonare inferiore sinistra era più piccola rispetto alla vena polmonare inferiore destra rispetto ai controlli. (134) Nel complesso, le dimensioni delle vene polmonari erano maggiori nei pazienti con FA rispetto ai controlli ( $P < 0,05$ ).

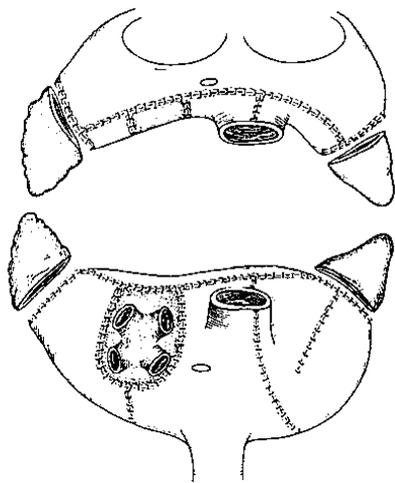


## **L'ablazione della fibrillazione atriale**

### **Le tecniche chirurgiche**

Le tecniche interventistiche di eliminazione della FA hanno il loro inizio con la descrizione della procedura di MAZE proposta da Cox nel '91 (135) Essa prevedeva la creazione di una complessa sequenza di line chirurgiche in entrambi gli atri (figura 16)

**COX  
MAZE I**



**COX  
MAZE III**

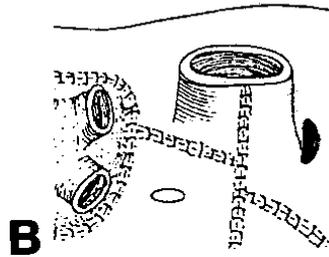
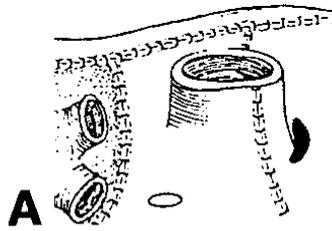
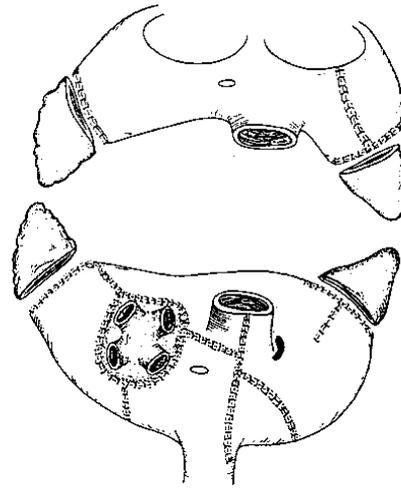


Figura 16 da Cox, (135) tecnica chirurgica di COX e successiva modificazione Maze 3, che modificava le linee di lesione.

La tecnica proposta da Cox, sebbene efficace nel mantenimento del ritmo sinusale non era priva di complicanze ed era una metodica complessa che richiedeva un prolungato tempo procedurale.

Successivamente altri autori hanno proposto un approccio più rapido, limitando le linee in atrio sinistro e utilizzando lesioni effettuate con radiofrequenza con sonde dedicate (136)

Tale metodica può essere utilizzata in modo isolato, ma più frequentemente in associazione ad altre procedure cardiologiche, in particolare sulla valvola mitralica.

(136) (Figura 17)

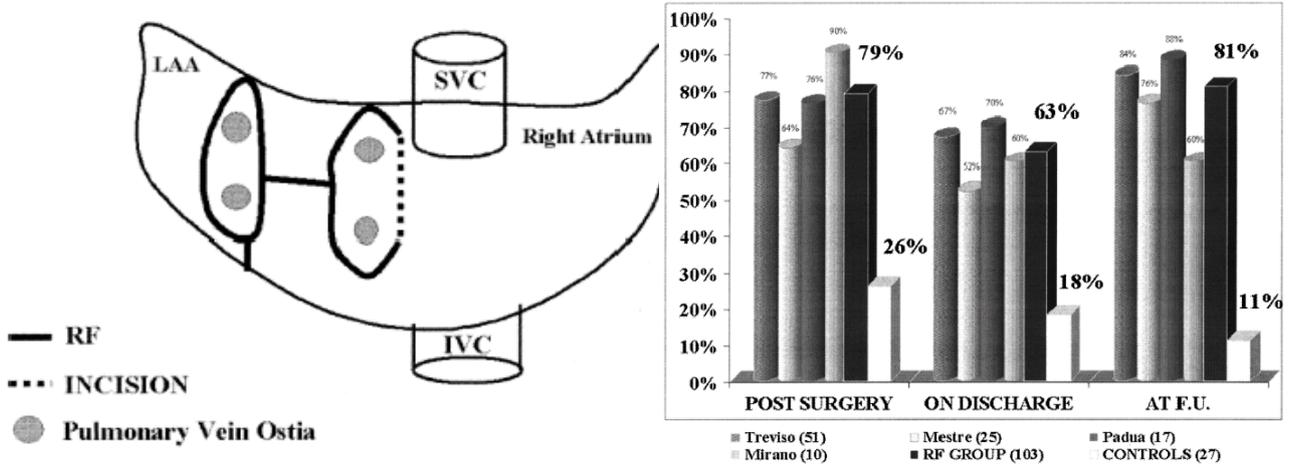


Figura 17 da Mantovan R, et al (136) a sinistra, schema delle lesioni eseguite in atrio sinistro durante la procedura cardiocirurgica. A destra: percentuali di pazienti a ritmo sinusale nei vari centri e totali rispettivamente dopo cardiocirurgia, alla dimissione e dopo il follow up medio di 12,5 mesi.

Nella nostra esperienza multi centrica Veneta, il mantenimento del ritmo sinusale superava l'80% dei pazienti ad un anno di follow-up. Si trattava prevalentemente di pazienti affetti da patologia valvolare mitralica con FA persistente.

La tecnica chirurgica ora si avvale di strumenti ancora più efficaci (radiofrequenza bipolare) ed è praticata più spesso in associazione ad altri interventi, ma più recentemente viene anche proposta come tecnica per la sola eliminazione della FA in pazienti molto selezionati e con tecniche mini invasive.

### **Ablazione trans catetere percutanea**

#### **Ablazione lineare (compartimentalizzazione atriale)**

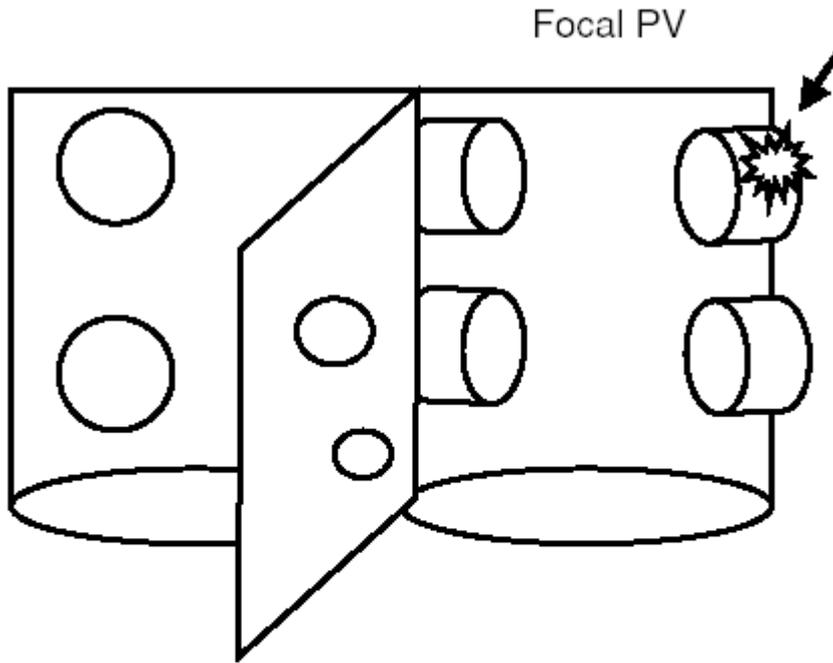
Le prime esperienze nel trattamento chirurgico della FA (intervento di Maze), nonostante gli ottimi risultati, erano limitate dalla necessità di un intervento chirurgico maggiore e da tassi di morbilità e mortalità non irrilevanti. Questo ha creato i presupposti per i primi tentativi di ablazione transcatetere. Il razionale metodologico, mutuato dalla Maze chirurgica, era rappresentato dalla possibilità di riprodurre mediante l'applicazione di RF le lesioni lineari chirurgiche, riducendo la massa critica atriale necessaria per la perpetuazione dei molteplici circuiti di rientro che sono alla base della aritmia stessa. I primi lavori provengono da due gruppi (137,138) e riguardano il confezionamento di lesioni lineari a livello dell'atrio destro e/o della parete posteriore dell'atrio sinistro. (figura 18)



I risultati erano incoraggianti ma non ottimali (137): le lesioni in atrio destro risultavano più sicure ma meno efficaci (35%), mentre l'ablazione nell'atrio sinistro dimostrava una maggiore efficacia (60%) a prezzo di una più alta percentuale di complicanze e tempi procedurali troppo lunghi (10 ore) (140). Il limite principale di queste prime esperienze è rappresentato dalla difficoltà di realizzare mediante ablazione trans catetere le lesioni chirurgiche dell'intervento di Maze.

### **Ablazione focale dei trigger**

Dal substrato, l'attenzione dei ricercatori si è spostata sul ruolo fisiopatologico dei foci ectopici come trigger di FA. La dimostrazione da parte di Haisseguerre e coll (91) che i trigger focali sono prevalentemente localizzati (> 90%) a livello delle vene polmonari (VP), ha radicalmente cambiato la strategia dell'ablazione transcatetere della FA, costituendo il razionale della cosiddetta "ablazione focale della FA". Essa veniva realizzata mediante l'identificazione dei trigger e l'applicazione di energia RF in corrispondenza della sede di più precoce attivazione, solitamente localizzata all'interno delle VP.



**Figure 3.** *Focal ablation within the pulmonary vein(s) (PV), targeted at spontaneously depolarizing tissue. Limitations of the technique include absence of depolarizing targets, and PV stenosis.*

Figura 19 da FISHER, J. D. et al. (139) rappresentazione schematica dell'ablazione focale di trigger all'interno delle vene polmonari.

Questa strategia si è dimostrata efficace al follow-up a medio termine nel 62-86% dei pazienti, che si presentavano liberi da recidive aritmiche in assenza di terapia antiaritmica (91, 141) n; tuttavia ciò è vero solo in una popolazione altamente selezionata, con parossismi di FA frequenti e ricorrenti, ma non sostenuti. Ulteriori limitazioni della ablazione focale della FA sono rappresentate dall'elevata percentuale di recidive (> 35%) dovuta alla presenza di foci ectopici non manifesti al momento della prima procedura a livello della vena bersaglio o delle altre VP; inducibilità dei trigger focali spesso non prevedibile e non riproducibile; presenza di foci multipli, che correlano negativamente con l'outcome clinico; infine, benché il numero di applicazioni RF richieste per l'abolizione dell'attività ectopica focale sia limitato, l'incidenza di stenosi delle VP è elevata (sino al 42% delle vene sottoposte a RF presentavano stenosi focale (141), per la necessità di erogare RF distalmente nella vena.

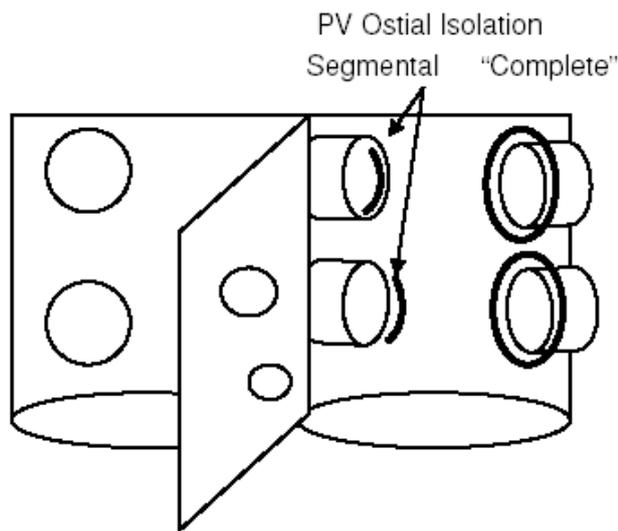
### **Ablazione delle vene polmonari**

L'individuazione del ruolo delle vene polmonari nella patogenesi della FA e i limiti dell'ablazione focale hanno portato a quella che attualmente costituisce la principale strategia per l'ablazione della FA, ovvero l'ablazione empirica delle vene polmonari. Esistono diverse tecniche e sia pure con diverse varianti la disconnessione delle vene polmonari rappresenta attualmente la pietra miliare di ogni procedura di ablazione delle FA

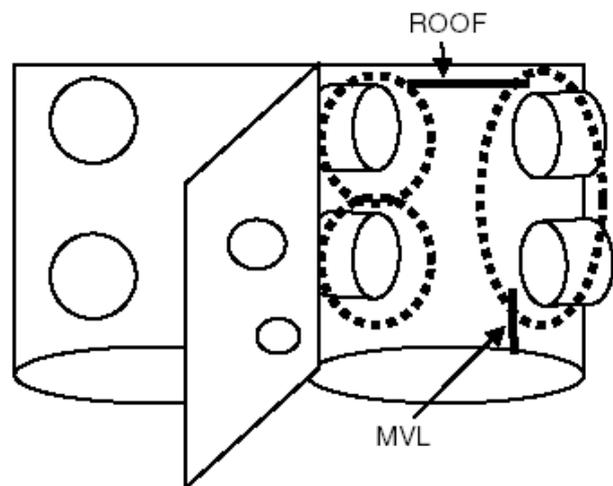
### ***Disconnessione Segmentale Ostiale delle vene polmonari***

La disconnessione elettrica delle vene polmonari viene realizzata avanzando in atrio sinistro per via transettale un catetere ablatore e un catetere mappante circolare multipolare, posizionato all'ostio della vena target.

La radiofrequenza viene applicata all'ostio della medesima vena in base alla attivazione elettrica sequenziale registrata dal Lasso, sino al conseguimento della completa disconnessione elettrica (abolizione dei potenziali venosi o dissociazione atrio-vena). La stessa procedura viene ripetuta poi a livello delle altre vene polmonari. La disconnessione elettrica ostiale delle VP viene generalmente conseguita con l'ablazione segmentale piuttosto che circonferenziale attorno all'ostio venoso (142). (Figura 20)



**Figure 4.** Pulmonary vein (PV) isolation. The segmental approach is “guided” by electrograms; targets are the sleeves of atrial tissue entering the PVs, so that only the segments with such sleeves are targeted segmentally (segmental ostial ablation, SOA). The anatomic approach simply encircles the entire ostium with or without electrogram guidance. The endpoint is usually demonstration of electrical isolation of the PV from the atrium. Many reports predated widespread use of CT or MRI or computer-guided mapping, possibly limiting success, and resulting in some lesions being placed inside the ostium (in the vein).



**Figure 6.** Circumferential ablation. Variations include wide area circumferential ablation (WACA), similar to left atrial catheter ablation (LACA), and pulmonary vein antrum isolation (PVAI), which differs in that isolation is an endpoint (see text). Anatomic encirclement of the pulmonary veins (PVs) may be done separately or in pairs as shown, with additional lines along the roof of the left atrium, and from the left inferior PV to the mitral valve annulus (MVL). These extra lines are intended to prevent left atrial tachycardias or flutters that otherwise are common after PV isolation. Their efficacy is controversial. The roof line is an alternative to a posterior line that has been implicated in causing catastrophic atrio-esophageal fistulae.

Figura 20 da FISHER, J. D. et al. (139) rappresentazione schematica dell’ablazione segmentaria e circonferenziale delle vene polmonari (a destra) e l’aggiunta di lesioni lineari sul tetto e sull’istmo tra vena polm inferiore di sinistra e anulus mitralico (a sinistra).

I risultati sono incoraggianti nelle forme parossistiche, con il 56-70% dei pazienti liberi da recidive in assenza di terapia antiaritmica (142), ma meno soddisfacenti nelle forme persistenti di cui solo il 22% mantiene il ritmo sinusale senza terapia antiaritmica (143). Ulteriori limiti di questa tecnica sono rappresentati dall'alta percentuale di recupero della conduzione atrio-VP, presupposto fisiopatologico per la recidiva clinica (145), e dal rischio non trascurabile di stenosi delle vene polmonari.

### ***Ablazione circonferenziale anatomica delle vene polmonari***

L'ablazione circonferenziale anatomica viene generalmente realizzata con l'ausilio di un sistema tridimensionale per la ricostruzione elettroanatomica dell'atrio sinistro e dell'ostio delle vene polmonari. Le applicazioni di radifrequenza vengono erogate in maniera sequenziale alcuni millimetri prossimalmente all'ostio venoso fino a ottenere la riduzione del potenziale locale ( $< 0.1\text{mV}$ ) e/o un considerevole ritardo di conduzione ( $> 30\text{ms}$ ) fra punti contigui attraverso la linea di ablazione. (Figura 20) L'ablazione circonferenziale anatomica è associata a risultati a medio termine di assenza di recidive senza terapia antiaritmica variabili fra il 37% e l'85% per le forme parossistiche e il 28-65% per quelle persistenti (146,147). I limiti di questa metodica sono diversi: la mancanza di un chiaro end-point elettrofisiologico comporta una maggiore operatore-dipendenza e spiega la più ampia variabilità dei risultati fra studi diversi rispetto alla disconnessione segmentaria; la difficoltà di ottenere delle lesioni trans murali senza soluzione di continuo distanti dall'orifizio delle vene polmonari favorisce l'insorgenza di tachicardie atriali iatrogene; inoltre l'ablazione nella parete posteriore dell'atrio sinistro è associata a complicanze rare ma drammatiche (148,149).

### ***Approccio integrato alla disconnessione delle vene polmonari***

Le limitazioni dell'approccio segmentale da un lato e quelle dell'approccio circonferenziale dall'altro (150) hanno stimolato nel nostro gruppo la proposta dell'approccio integrato all'isolamento delle vene polmonari (151). Questo tipo di approccio è quello maggiormente utilizzato oggi nella pratica clinica. Esso consiste nell'esecuzione di un'ablazione circonferenziale all'esterno di ogni vena polmonare guidati contemporaneamente da un sistema di mappaggio elettroanatomico e dal catetere mappante circolare posizionato all'interno della vena. L'end point è la completa disconnessione dell'attività elettrica della vene verificata con il mappante (come nell'approccio segmentario), ma anche quello di creare una lesione completa circonferenziale attorno alla vene per includere nella lesione anche una significativa parte di massa atriale. Tale tecnica si è dimostrata superiore alla semplice ablazione circonferenziale anatomica delle vene polmonari.

### ***Altre strategie ablative per l'isolamento delle vene polmonari***

Ouyang et al. hanno sviluppato una tecnica per l'ablazione transcateretere delle VP: il doppio LASSO (Double Lasso technique) (152,153). La metodica prevede l'avanzamento di due cateteri mappanti circonferenziali (LASSO) a livello dell'ostio delle due vene ipsilaterali, la ricostruzione tridimensionale dell'atrio sinistro con l'ausilio di un sistema di mappaggio elettroanatomico (CARTO), e la successiva applicazione di radiofrequenza mediante catetere ablatore irrigato alcuni millimetri prossimalmente all'ostio delle VP. L'obiettivo è rappresentato dalla completa disconnessione elettrica delle due VP. La lesione viene quindi prodotta in maniera analoga a livello delle rimanenti VP ipsilaterali.

Questa tecnica ha riportato elevate percentuali di successo, con assenza di recidive nel 90% dei pazienti senza terapia antiaritmica dopo 1,3 procedure a un follow-up a medio termine. I limiti di questa procedura sono rappresentati dagli elevati costi, la elevata indagine dovuta all'uso di più cateteri contemporaneamente e dall'elevata incidenza di tachicardie atriali dopo la prima procedura, dovuta alla presenza di soluzioni di continuo (gaps) attraverso le lesioni circonfenziali attorno alle vene polmonari (154).

La metodica proposta da Natale et al. prevede l'isolamento dell'antro delle VP con l'ausilio dell'eco intracardiaco (ICE) e del mappaggio circonfenziale della vena (LASSO) (155). I vantaggi sono dati dalla possibilità di isolare elettricamente le vene riducendo il rischio di complicanze quali la *stenosi delle vene polmonari*, per l'applicazione di radiofrequenza prossimalmente all'ostio della vena (antro) e la possibilità di monitorare le velocità di flusso, la *perforazione* e il *tamponamento*, per l'impiego dell'ICE durante la puntura transettale e l'erogazione di RF, e infine minimizzando il rischio di *tromboembolismo* modulando l'energia in relazione all'individuazione di micro bolle con l'ICE. In linea con tali presupposti, questa strategia consente un'elevata percentuale di successo con l'80% dei pazienti liberi da recidive in assenza di terapia antiaritmica dopo una singola procedura e un basso tasso di complicanze. Il limite di questa metodica è rappresentato, oltre che dagli elevati costi, dalla difficoltà di stabilizzare il catetere Lasso a livello dell'antro venoso (roving LASSO).

### ***Lesioni lineari***

- ***Istmo destro***: vi sono dati (156) che supportano l'efficacia di lesioni lineari aggiuntive a livello dell'istmo cavo-tricuspidale sulla prevenzione delle recidive in pazienti con flutter atriale comune (FLA), spontaneo o facilitato dalla terapia antiaritmica con farmaci della classe IC. Alcuni centri eseguono questa linea routinariamente in tutti i pazienti sottoposti

a isolamento delle vene polmonari, pur in assenza di FLA documentato, in ragione della agevole e consolidata esecuzione e della frequente coesistenza delle due aritmie.

- **Lesioni lineari in atrio sinistro:** le lesioni lineari più comuni sono a livello della parete posteriore dell'atrio sinistro, tra le due vene polmonari superiori, e dell'istmo mitralico (vena polmonare infero-laterale anulus mitralico). I dati relativi all'efficacia del completamento dell'ablazione delle VP mediante delle lesioni lineari sono controversi. Pappone et al, nel loro approccio modificato con l'aggiunta delle due linee alle lesioni circolari attorno alle vene, riportano una riduzione dell'incidenza di tachicardie atriali iatrogene (dal 10% al 4%), senza un significativo impatto sulle recidive di FA (157). Haisseguerre et al., pur attribuendo all'ablazione lineare un impatto positivo sulle percentuali di successo (158,159), hanno osservato come la realizzazione di tali lesioni addizionali comporti un aumento del rischio di complicanze (160). Per tale motivo hanno elaborato un nuovo approccio che individui i pazienti che maggiormente possono trarre beneficio dall'ablazione lineare, riservando il completamento della procedura ai soggetti nei quali la FA risulti ancora inducibile dopo l'isolamento delle vene.

### ***Ablazione degli elettrogrammi complessi e frazionati (CFAE)***

Diversi studi hanno dimostrato che aree atriali, in cui si registrano elettrogrammi complessi frazionati (complex fractionated atrial electrograms: CFAE) di basso voltaggio (0,06-0,25 mV), rappresentano un substrato aritmogeno per la FA e quindi costituiscono un target per l'ablazione della FA. (4) Gli end-point principali di questa strategia ablativa sono la completa eliminazione delle aree con CAFE, la conversione della FA in ritmo sinusale e/o la non inducibilità della FA al termine delle procedure. Gli ultimi studi tra cui il nostro hanno evidenziato che l'aggiunta di tali lesioni all'isolamento delle vene polmonari incrementa il

successo procedurale dell'ablazione, in particolare nelle forme di FA persistente (161)

### ***“Ablate and pace”***

L'ablazione del nodo atrio-ventricolare (NAV) e l'impianto di un pace-maker permanente (Ablate and Pace) può alleviare i sintomi e migliorare la qualità di vita in pazienti con FA (162). Numerose sono le limitazioni di questa strategia terapeutica, che assolve unicamente a un ruolo palliativo, favorisce una progressione dell'aritmia da parossistica a persistente, e comporta una permanente dipendenza del paziente dal pace-maker e l'anticoagulazione a vita (162). Pertanto è un'opzione terapeutica riservata a pazienti altamente selezionati con forme croniche di FA, non responsive ad altre strategie terapeutiche di comune impiego nella pratica clinica, ed associate ad elevate frequenze di risposta ventricolare nonostante terapia medica ottimale, responsabili di sintomi debilitanti o tachicardio-miopia. È possibile effettuare una modulazione del NAV mediante l'applicazione trans-catetere di RF a livello dell'estensione posteriore del NAV. Questa strategia non richiede la necessità di pacing permanente e consente una attenuazione dei sintomi correlati alle elevate frequenze durante FA. Si tratta comunque di un approccio tecnicamente difficoltoso e ad alto rischio di blocco involontario del nodo atrio-ventricolare.

## Complicanze dell'ablazione transcateretere

L'ablazione della FA è una procedura complessa e non scevra da rischi. Le complicanze più impegnative sono rappresentate da condizioni, potenzialmente fatali, che richiedono un pronto riconoscimento e adeguato trattamento. In una recente indagine coinvolgente circa 180 laboratori di elettrofisiologia, la percentuale di complicanze maggiori si attestava intorno al 6% (163). Questa percentuale comporta verosimilmente una sovrastima, correlata alla casistica e alla learning curve, tuttavia un'attenta analisi della problematica è importante per una responsabile valutazione del rischio-beneficio e un'accurata gestione pre e post-operatoria. Più recentemente abbiamo evidenziato in un'esperienza policentrica veneta una riduzione significativa della percentuale delle complicanze (3.9%) con una netta riduzione delle stenosi polmonari (0.4%) (164)

La **stenosi delle VP** è una complicanza descritta in percentuali variabili tra il 0.4% e il 28% (165,166), di cui < 2% significative e < 0.7% necessitano di trattamento (164).

Questa variabilità è correlata alle diverse tecniche ablative impiegate, alle tecniche di imaging e al follow-up. L'applicazione di RF distalmente nella VP, elevate energie e il piccolo calibro della vena aumentano significativamente il rischio di stenosi (167), viceversa

l'isolamento ostiale della VP comporta una notevole limitazione di questa complicanza.

L'ICE è stato proposto come un valido ausilio per una migliore definizione dell'ostio venoso e per il controllo della temperatura durante RF mediante l'individuazione delle "microbolle". Dal momento che stenosi, anche significative, possono svilupparsi a distanza dalla procedura ed essere asintomatiche o paucisintomatiche, alcuni autori propongono un follow-up adeguato (ETE e RMN) almeno per i pazienti con evidenza di

stenosi al controllo angiografico post-ablazione (167). La stenosi delle vene polmonari è in netta riduzione ed è praticamente scomparsa con le nuove tecniche ablativie come confermato dai più recenti studi sulle complicanze della f.a. (0.4%) (103,104)

Un'altra importante complicanza peri-procedurale è rappresentata dalla **tromboembolia sistemica** secondaria alla formazione di trombi in atrio sinistro, con un'incidenza riportata intorno a 1- 2% (168). Le conseguenze più temibili sono rappresentate dall'embolizzazione **cerebrale** (TIA o Ictus) o **coronarica**. La ricerca di trombi endocavitari mediante ecografia trans-esofagea pre-procedurale rappresenta un elemento fondamentale nella prevenzione della tromboembolia. Ciononostante l'aumento della temperatura secondario all'erogazione di RF e la lesione tessutale possono favorire la formazione di trombi *durante* la procedura. Un'adeguata anticoagulazione con mantenimento dell'ACT tra 250-300 si è dimostrata efficace nella profilassi dell'embolia, per quanto recenti report abbiano dimostrato come un approccio più aggressivo con ACT tra 350-400 sia maggiormente efficace senza un aumento del rischio di sanguinamento (169).

L'ablazione della FA può essere inficiata dall'insorgenza di tachicardia atriale iatrogena (TAI), spesso incessante e refrattaria alla terapia antiaritmica, con un'incidenza tra il 2.5% e il 25%. In relazione alla strategia ablativa adoperata, la tachicardia atriale può essere focale (170), per recupero di conduzione a livello di vene precedentemente isolate nei pazienti sottoposti a isolamento delle vene, o sostenuta da un macrorientro, in particolare nei pazienti sottoposti ad approccio anatomico con lesioni lineari non validate (157). La transmuralità della lesione è una caratteristica fondamentale per prevenire la formazione di un substrato proaritmico, essendo la presenza di gap eccitabili uno dei fattori di rischio più significativi per lo sviluppo di TAI. Nelle forme da macrorientro l'aritmia può essere trattata mediante l'applicazione di RF a livello delle soluzioni di continuità lungo le linee di blocco. In un recente lavoro del gruppo di Amburgo, il recupero della

conduzione venosa è emerso invece quale fattore dominante nei pazienti che sviluppavano TAI in seguito ad ablazione delle VP mediante la tecnica del “doppio LASSO” (154). Altri autori hanno dimostrato come il re-isolamento delle VP possa di per sé essere efficace nel trattamento delle recidive aritmiche in pazienti con TAI in seguito ad ablazione dell’antro delle VP (171).

Il **tamponamento cardiaco** è una complicanza, potenzialmente fatale, riportata nel 1.2 % dei casi (163), favorita dalla manipolazione dei cateteri e dall’ablazione in atrio sinistro, come anche dalla importante anti-coagulazione. In un recente lavoro, Haisseguerre et al. hanno riportato un aumento del rischio di tamponamento in relazione all’impiego di elevate energie e l’applicazione di lesioni lineari in atrio sinistro (172).

**Altre complicanze**, più rare, sono costituite dalla paralisi del nervo frenico, pneumotorace, emotorace, occlusione acuta del ramo circonflesso della coronaria sinistra, o dalla fistola atrio-esofagea, quest’ultima potenzialmente fatale, e correlata al confezionamento di lesioni lineari a livello della parete posteriore dell’atrio sinistro e all’impiego di elevate energie.

Fra le **complicanze minori**, sono da considerare fistole artero-venose e pseudoaneurismi della parete vasale.

## Risultati dell'ablazione transcatetere

Per quanto riguarda l'efficacia a medio e lungotermine, numerosi studi randomizzati e controllati hanno dimostrato la superiorità dell'ablazione rispetto alla terapia medica nel prevenire le recidive di FA a 6-12 mesi. (173-178) Tabella II

<b>Recidive</b>			
<b>Autore</b>	<b>Pazienti (N)</b>	<b>Ablazione (%)</b>	<b>Farmaci AA (%)</b>
<b>Wazni</b>	<b>70</b>	<b>13</b>	<b>63</b>
<b>Stabile</b>	<b>137</b>	<b>44</b>	<b>91</b>
<b>Oral</b>	<b>148</b>	<b>22</b>	<b>96*</b>
<b>Pappone</b>	<b>198</b>	<b>16</b>	<b>76</b>
<b>Jais</b>	<b>112</b>	<b>11</b>	<b>77</b>
<b>Wilber</b>	<b>167</b>	<b>34</b>	<b>84</b>
<b>Packer</b>	<b>245</b>	<b>30</b>	<b>93</b>
<b>Totale</b>	<b>1077</b>	<b>26</b>	<b>85</b>

Tabella II: Studi randomizzati controllati di confronto tra l'ablazione trans catetere e la terapia antiaritmica nel trattamento della fibrillazione atriale

Anche studi di metanalisi hanno confermato questo dato. (179-183) In particolare, secondo una recente revisione della letteratura una singola procedura di ablazione previene recidive di FA nel 57% dei pazienti, mentre procedure ripetute e l'associazione con la terapia antiaritmica alzano la percentuale di successo al 77%. (181) Un'altra metanalisi degli studi randomizzati di confronto tra l'ablazione e la terapia antiaritmica ha dimostrato una chiara superiorità dell'ablazione sia in termini di libertà dalla FA a 12 mesi (77% vs. 29%) sia di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (14% vs. 93% per anno).

(182) Dati simili sono stati riportati in una recente survey mondiale, nella quale sono state analizzate 20.825 procedure ablativie eseguite in 16.309 pazienti. (184) Durante un follow-up medio di 18 mesi, il 70% dei pazienti era asintomatico in assenza di terapia antiaritmica, e un altro 10% rimaneva asintomatico con una terapia antiaritmica inefficace prima dell'ablazione

La probabilità di successo dell'ablazione transcatetere dipende, tuttavia, dal tipo di FA.

Nella FA parossistica il solo isolamento segmentale o antrale delle vene polmonari garantisce libertà da recidive dopo una o due procedure sino al 90% dei casi. (176,177)

Nella FA persistente la sola eliminazione dei trigger mediante isolamento delle vene polmonari presenta risultati più modesti, con percentuali di successo, durante un follow-up a 18 mesi, del 65%, in assenza di terapia antiaritmica, e del 75%, in presenza di terapia antiaritmica. (184) Per tale motivo spesso è necessario associare lesioni lineari e l'ablazione dei CFAE in atrio sinistro e destro. (161)

In altri termini sembra molto verosimile che più è lunga la storia di FA e meno rilevante in proporzione è il ruolo dei trigger e delle vene polmonari, mentre acquista maggiore importanza il ruolo del substrato atriale, verosimilmente determinato anche dal rimodellamento fibrotico del muscolo (Figura 21).

## AF Ablation: Substrate Evolution Leads to Change in Ablation Technique

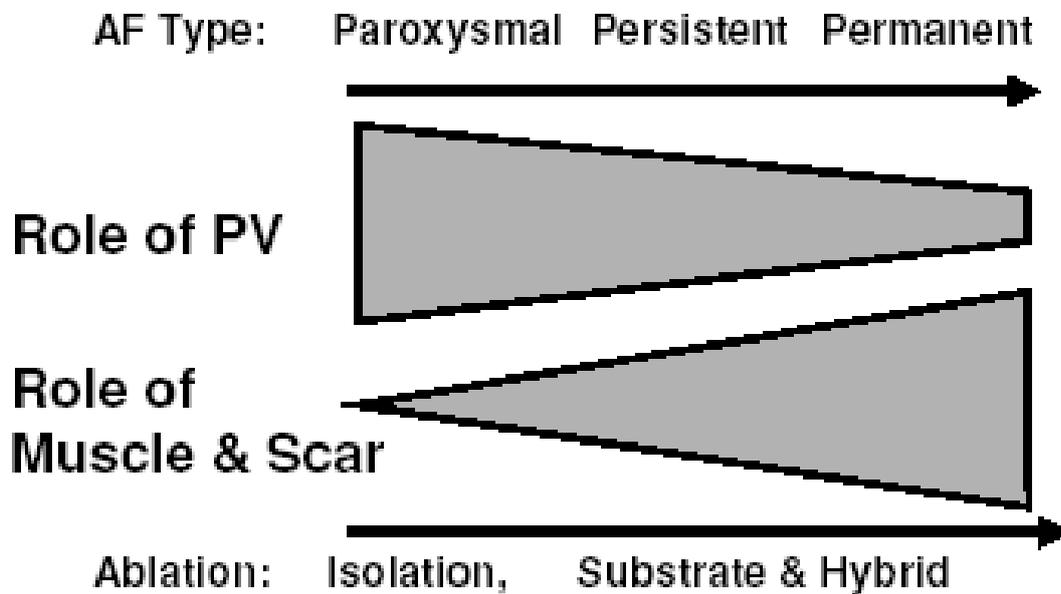


Figura 21: da FISHER, J. D et al. (139) Lo schema evidenzia il possibile ruolo delle vene polmonari e del substrato atriale nella genesi delle diverse forme di FA. Secondo tale ipotesi nelle forme permanenti e persistenti di FA il solo isolamento delle vene polmonari sarebbe poco efficace, mentre sarebbe necessario associare altre lesioni in atrio.

Ancora più modesta è l'efficacia nella FA persistente di lunga durata (> 12 mesi), ove discreti risultati (38%-62% di successo) si ottengono solo con un approccio "a step" al prezzo di molteplici e impegnative procedure. (185).

Ancora poco chiaro è quanto possa durare l'efficacia dell'ablazione transcatetere. Infatti, la maggior parte degli studi pubblicati sino a ora riportano dati acquisiti durante follow-up di durata non superiore ai 12 mesi. Pochi studi hanno valutato la persistenza dei risultati dell'ablazione dopo il primo anno (186-192) rilevando che anche un'ablazione efficace dopo i primi 12 mesi non garantisce un successo permanente. La ripetizione dell'ablazione transcatetere può, tuttavia, prolungare il successo clinico della procedura.



## **Ablazione della fibrillazione atriale: studio randomizzato di confronto tra diverse tecniche**

L'eliminazione dei trigger di FA attraverso l'isolamento elettrico delle vene polmonari (PV) è alla base di più approcci ablativi della FA sia nei paziente con forma parossistica che in quelli con forma persistente.(193) Alcuni studi hanno correlato l'efficacia della ablazione direttamente con il grado di isolamento elettrico delle vene polmonari in prevalenza nei pazienti con FA parossistica.(194) Tuttavia, sono state proposti nuovi approcci per l'ablazione della FA alternativi alla sola eliminazione del trigger di innesco delle FA, in particolare incentrati sulla modifica del substrato responsabile del perpetuazione dell'aritmia AF,.

Si è ipotizzato che durante la FA la presenza di elettrogrammi atriale (EGM) che dimostrano una attività continua e frazionata e/o una lunghezza del ciclo molto breve (CL) possano rappresentare punti di articolazione critici dell'attività elettrica o rotori che sono responsabili del mantenimento della FA (110). Questi sono i così detti elettrogrammi frazionati e complessi (CFAE) che possono quindi rappresentare un potenziale bersaglio delle procedure di ablazione.

Dati precedenti hanno mostrato che la eliminazione dei CFAE può provocare un progressivo rallentamento e regolarizzazione della FA e successiva interruzione dell'aritmia. (4) Queste variazioni in acuto della FA possono essere correlate con il successo a lungo termine della procedura, ma i dati sono molto limitati o ristretti ad esperienze di singoli centri. (4,195,196) Inoltre, in questi studi l'ablazione dei CFAE avveniva mediante l'identificazione solo visiva dei CFAE, cosa che può essere molto impegnativa e soggettiva, limitando l'utilità dei CFAE come endpoint dell'ablazione.

Recentemente sono stati progettati e validati algoritmi di mappatura automatizzata per

identificare le regioni CFAE, e hanno dimostrato di migliorare l'efficacia dell'ablazione.

(197,108)

Non è noto se strategie basate sull'isolamento della vene polmonari (PVI), o basate sull'eliminazione del substrato come l'ablazione dei CFAE, debbano essere usate da sole o in combinazione.

Pertanto, lo scopo di questo studio prospettico randomizzato, multicentrico è stato quello di confrontare tre strategie di ablazione della FA mediante un approccio standardizzato e convalidato: ablazione dei soli CFAE, isolamento delle vene polmonari isolato (PVI), e la combinazione delle 2 strategie. (PVI + ablazione dei CFAE)

## ***Materiale e Metodi***

### *Disegno dello studio*

Abbiamo condotto uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato. Il progetto è stato registrato con ClinicalTrials.gov il 22 agosto 2006 con il numero identificativo NCT00367757. La randomizzazione è iniziata nel mese di agosto 2006. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1, a una delle tre strategie di ablazione della fibrillazione atriale: ablazione dei CFAE isolata, Isolamento delle vene polmonari PVI isolata o combinata con la ablazione dei potenziali frammentati (PVI + CFAE).

L'arruolamento dei pazienti si è effettuato in otto centri (quattro in Canada e quattro in Europa). Tutti gli operatori partecipanti erano esperti nelle tecniche di ablazione della FA (> 100 ablazioni AF per operatore / anno). A causa della natura della procedure, gli operatori erano a conoscenza della randomizzazione, ma i pazienti non lo erano (singolo cieco). La randomizzazione è stata effettuata mediante assegnazione casuale a livello centrale. L'occultamento della randomizzazione è stato mantenuto in tutti i centri

mediante l'uso di buste sigillate numerate opache. I dati sono stati raccolti, gestiti, e analizzati a livello centrale, da un gruppo di monitoraggio indipendente con un database ad accesso limitato. Il consenso informato scritto è stato ottenuto da ogni partecipante prima dell'inclusione nello studio. Il protocollo di studio è stato approvato dai comitati etici di ciascuna istituzione.

### *Pazienti*

Sono stati arruolati solo pazienti sottoposti per la prima volta l'ablazione per FA sintomatica e che refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico.

Almeno un episodio di FA doveva essere stato documentato da ECG o Holter entro i 12 mesi precedenti alla randomizzazione nello studio. Tutti i pazienti dovevano avere un elevato "burden" di FA parossistica o FA persistente. Le definizioni di FA parossistica e persistente erano quelle stabilite dalle Linee guida per la gestione dei pazienti con AF delle società cardiologiche internazionali ACC / AHA / ESC.(202) Sono stati inclusi anche pazienti con un elevato "burden" di FA parossistica poiché ci sono dati che suggeriscono che questi possano avere modificazioni del substrato atriale che debbano essere ablate in aggiunta alla eliminazione dei triggers delle vene polmonari. (197, 203) In particolare è stato definito elevato "burden" di FA parossistica come: più di 4 episodi parossistici nei 6 mesi precedenti alla randomizzazione, con almeno due episodi durati almeno 6 ore nel corso dell'ultimo anno. FA persistente è stata definita come episodi sostenuti per più di 7 giorni, ma inferiore a 12 mesi, riconvertita con mezzi farmacologici o cardioversione elettrica.

### *Strategie di ablazione transcatetere*

Tutti i pazienti furono sottoposti ad ablazione mediante catetere a radiofrequenza (RF). I

pazienti erano tutti in terapia anticoagulante con warfarin per mantenendo un valore di INR tra 2 e 3 per almeno 4 settimane. I pazienti non venivano sottoposti ad alla procedura se l'ecocardiografia transesofagea dimostrava la presenza di trombosi atriale.

Tutte le procedure sono stati eseguiti a digiuno sotto sedazione o anestesia generale a seconda del centro partecipante. I farmaci antiaritmici venivano sospesi almeno cinque emivite prima della la procedura, ad eccezione de amiodarone, che veniva sospeso almeno 8 settimane prima.

Tutte le procedure sono state eseguite tramite puntura transettale per accedere all'atrio sinistro. Dopo l'accesso transettale, i pazienti sono stati anticoagulati con eparina per via endovenosa per mantenere un ACT superiore a 300 secondi. Un catetere multipolare (minimo otto bipoli) è stato posto nel seno coronarico (CS). Un catetere mappante almeno decapolare circolare è stato utilizzato sia per la mappatura che per la conferma dell'isolamento delle vene polmonari PV (secondo la strategia di randomizzazione) L'ablazione è stata effettuata utilizzando un catetere irrigato da 3,5 mm (Terapia Cool Path, St Jude Medical, Minneapolis, MN, USA). L'energia utilizzata era limitata a 40W (30W sul parete posteriore) con un flusso di irrigazione di 30 mL / min. Si è continuamente monitorata l'impedenza e l'applicazione di radiofrequenza era interrotta se si osservava un incremento > 10 Ohm. Tutte le procedure sono state eseguite utilizzando il sistema di mappaggio elettroanatomico (Ensite Navx, St Jude Medici, Minneapolis, MN) per ricostruire un l'anatomia tridimensionale delle vene polmonari, atrio sinistro, seno coronarico e atrio destro. Post-ablazione, tutte le mappe degli studi e i dati sono stati copiati su DVD e inviati al database centrale per l'analisi.

Le specifiche di ciascuna delle tre strategie ablativo sono state le seguenti.

### *Ablazione dei Trigger (isolamento delle vene polmonari) PVI*

Isolamento delle vene polmonari è stata eseguita effettuando un isolamento circonferenziale antrale delle vene. Il catetere mappante circolare e il catetere per ablazione sono stati avanzati in atrio sinistro attraverso l'accesso tran settale.

Mediante il sistema di mappaggio elettroanatomico si ricostruiva l'anatomia dell'atrio sinistro e delle vene polmonari. Il catetere mappante circolare si posizionava all'ostio di ogni vena per registrarne il segnale elettrico. Le lesioni con radiofrequenza circonferenziali sono stati poi eseguite ad almeno 1-2 cm al di fuori degli osti venosi fino ad ottenere il completo isolamento elettrico dell'attività venosa. Unica eccezione il "ridge" tra la vena superiore sinistra e l'auricola per il quale era consentito erogare all'interno della vena entro il 1 cm dall'ostio.

Il catetere circolare è stato utilizzato per confermare l'isolamento elettrico. Isolamento elettrico è stato considerato completo quando tutti i potenziali venosi all'interno di ogni atrio sono stati aboliti. I "tag" di ablazione erano posizionati sulla mappa solo se applicati in quel punto almeno 20 secondi di radiofrequenza.

Al termine della procedura si verificavano nuovamente tutte le vene che evidenziassero la persistenza dell'isolamento elettrico. L'obiettivo era l'isolamento di tutte e 4 le vene polmonari. Se il paziente era in FA alla fine della procedura, veniva cardiovertito elettricamente a ritmo sinusale. La interruzione e/o la non inducibilità di FA non erano gli endpoint di questa strategia di ablazione.

### *Ablazione del substrato (Eliminazione degli elettrogrammi complessi o frazionati) CFAE*

Se paziente non era già in FA all'inizio della procedura, si induceva l'aritmia mediante stimolazione rapida dal catetere posizionato in seno coronarico. Almeno 5 tentativi di pacing continuo per 15 secondi con frequenza massima fino alla cattura 1 a 1 dell'atrio.

Se non si induceva una FA di durata superiore ad un minuto si ripeteva la stimolazione durante infusione di isoproterenolo.

Una volta indotta la FA si eseguiva il mappaggio dei CFAE in atrio sinistro seno coronarico e atrio destro utilizzando un algoritmo automatico (Ensite Navx, St Jude Medical). (Figura 22)

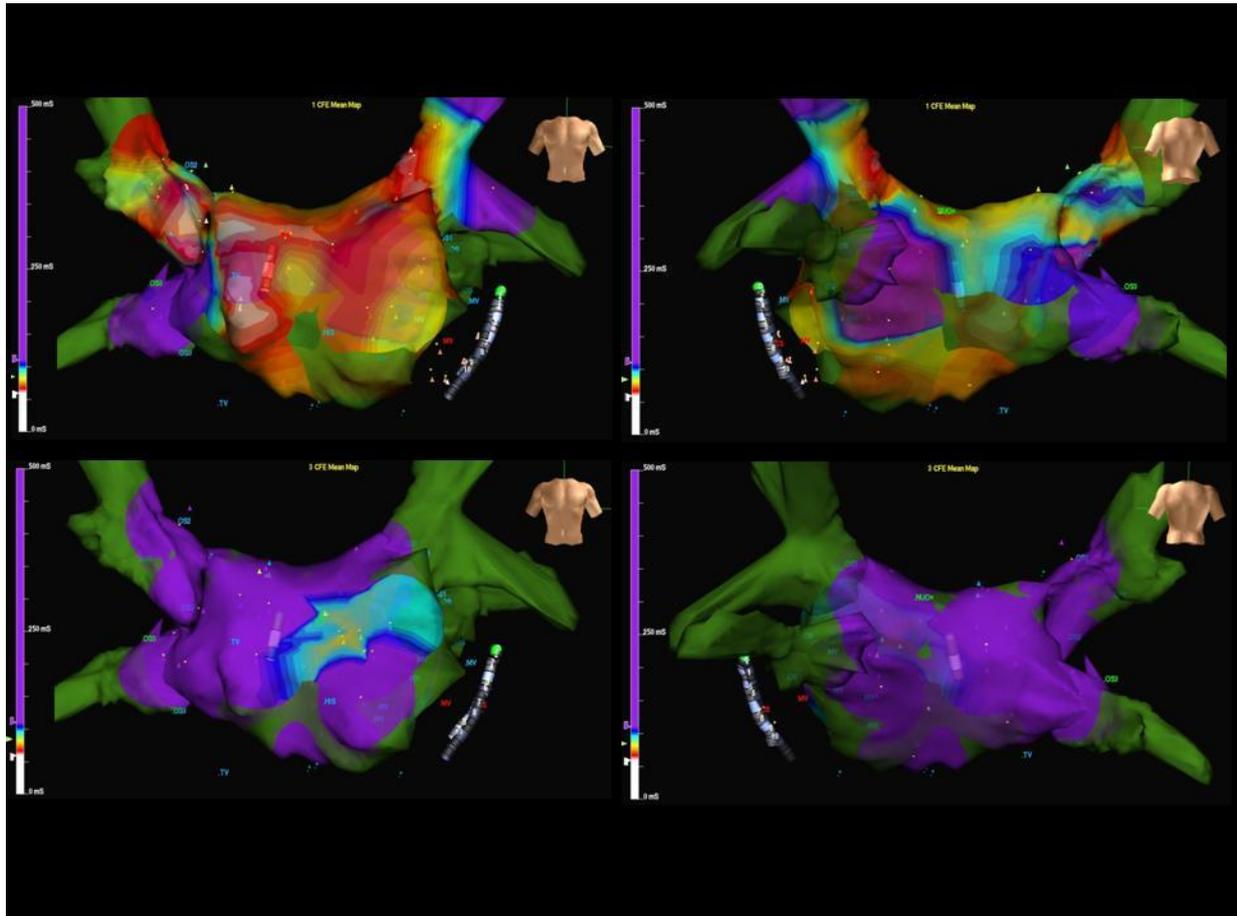


Figura 22: Esempio di mappaggio dei CFAE eseguito con sistema NAVX. Le 2 immagini superiori (in vista antero-posteriore e postero anteriore rispettivamente) evidenziano il mappaggio eseguito prima dell'ablazione dei CFAE; si notano molte zone di colore bianco-rosa e rosso (soprattutto nella zona settale e delle vene polmonari superiori) che indicano aree di elevata frammentazione e frequenza dei segnali (CFAE). Le 2 immagini inferiori mostrano lo stesso caso sempre durante FA mappato dopo l'ablazione dei CFAE; si evidenzia la presenza di solo zone blu e viola a bassa frequenza senza la presenza di CFAE,

Per il mappaggio si utilizzavano i segnali bipolari sia del catetere decapolare circolare, sia del catetere ablatore.

Si eseguivano registrazioni bipolari filtrate a 30-500 Hz. L'algoritmo automatico del sistema di mappaggio misurava il tempo tra più deviazioni ( $-dV/dT$ ) durante la registrazione endocavitaria della durata di almeno 5 sec per punto. Il valore di ciclo medio delle deflessioni registrate veniva poi proiettato sulla ricostruzione anatomica come codice di colore diverso a seconda della frequenza. Le zone più rapide e frazionate risultavano bianche o rosse, mentre le zone con attività più regolare venivano visualizzate in blu o viola. Venivano definiti CFAE le zone che evidenziavano una frequenza di ciclo inferiore a 120 ms. (195, 204)

Come settaggio il limite di rilevazione era situato appena al di sopra del livello di rumore (Tipicamente 0,03-0,05 mV) per evitare il rilevamento del rumore consentendo individuazione delle zone di CAFE che sono tipicamente di ampiezza molto bassa ( $<0,5$  mV) .(4)

Nei siti con elettrogramma frazionato definito dall'algoritmo ( $CL < 120$  ms) si eseguivano le erogazioni di radiofrequenza. Le regioni con il più breve ciclo di attivazione state ablate a per prime. (Figura 23)

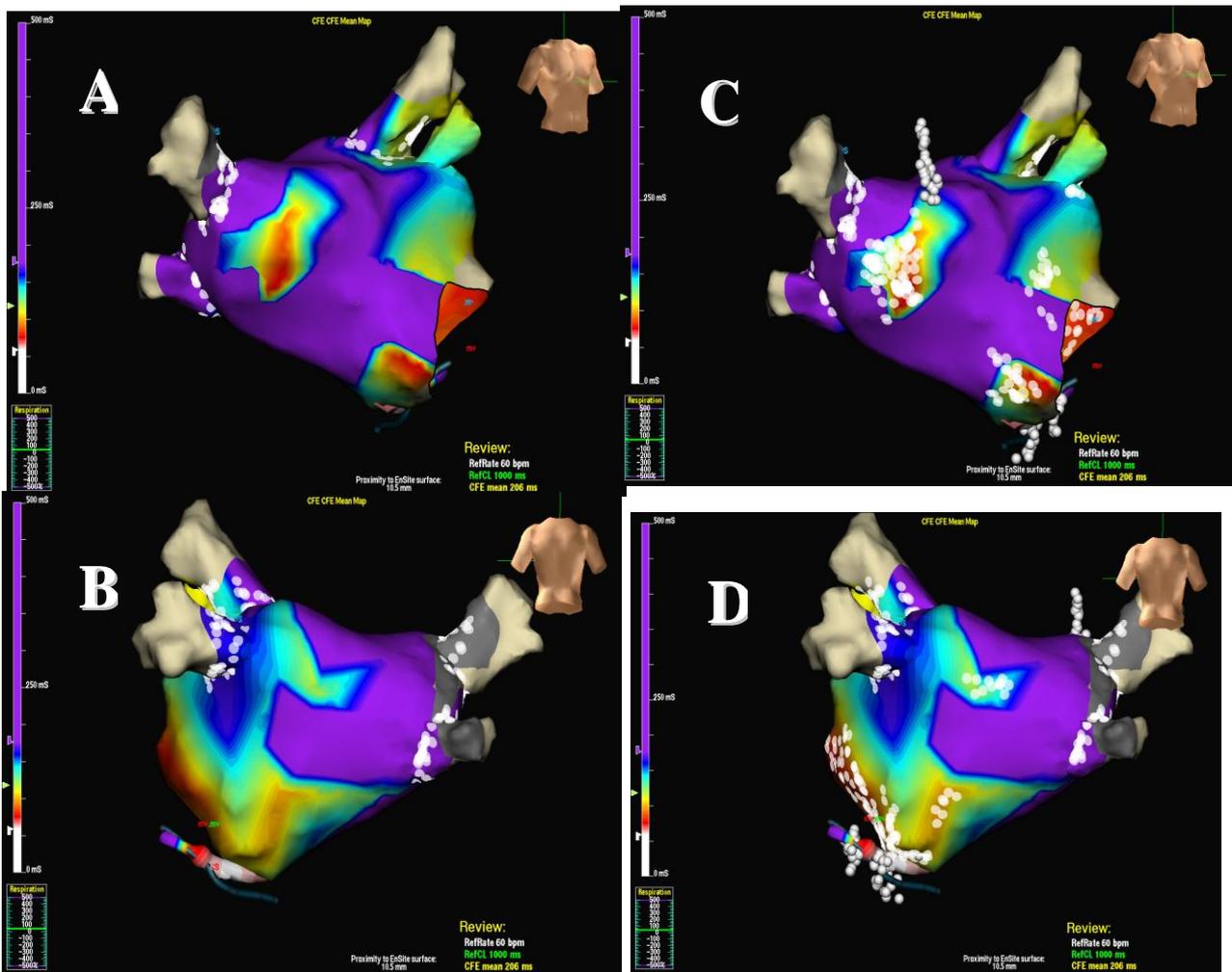


Figura 23: esempio di mappaggio dei CFAE dopo isolamento delle vene polmonari (A e B). Si evidenziano le zone con maggiore presenza di CFAE di colore bianco-rosa-rosso in sede settale, pavimento e seno coronarico. Le immagini C e D evidenziano con i pallini bianchi le zone dove sono state eseguite le applicazioni di radiofrequenza.

L'ablazione di un sito CFAE veniva continuata fino all'eliminazione dell'elettrogramma locale che tipicamente richiede 30-60 s di applicazione di radiofrequenza. Prima, durante e dopo l'ablazione dei siti di CFAE si valutava la durata del ciclo atriale medio, valutato dalla più rapida registrazione dal seno coronarico.

Durata del ciclo di FA è stata determinata contando il numero di EGM atriale discreto su una registrazione di 15 s (x) e dividendo 15 000 per x. La registrazione dal seno coronarico è stata anche periodicamente valutata per evidenziare la regolarizzazione della FA a flutter atriale (AFL) o tachicardia atriale (AT) durante ablazione CFAE. Non sono stati utilizzati farmaci antiaritmici per via endovenosa durante l'ablazione per interrompere la FA o regolarizzare la frequenza.

L'endpoint per l'ablazione dei CFAE era:

- (i) l'eliminazione di tutti i siti di CFAE nell'atrio sinistro, seno coronarico, atrio destro o interruzione della FA e
- (ii) non inducibilità di FA post-ablazione.

Se la FA si interrompeva durante l'ablazione dei CFAE si eseguiva un tentativo di re induzione dell'aritmia come specificato prima e se necessario anche con infusione di isoproterenolo. Se si induceva nuovamente una FA una ulteriore ablazione dei CFAE veniva eseguita fino al ripristino del ritmo o fino alla eliminazione completa dei CFAE. Se alla eliminazione di tutti i CFAE persisteva la FA si poteva eseguire la cardioversione elettrica. Se la FA durante l'ablazione dei CFAE si regolarizzava in AFL o AT che non si interrompevano dopo completamento della eliminazione di tutti i CFAE, esse potevano essere abate o cardiovertite a discrezione dell'operatore

*Strategia combinata (isolamento delle vene polmonari + Eliminazione degli elettrogrammi complessi o frazionati) PVI + CFAE*

I pazienti randomizzati a questo braccio venivano prima sottoposti all'ablazione circonferenziale antrale delle vene polmonari come descritto precedentemente (PVI). L'endpoint era il completo isolamento di tutte e quattro PV documentato dal catetere mappante. Successivamente alla procedura di PVI, se il paziente era spontaneamente in FA, si eseguiva il mappaggio delle zone che presentavano CFAE usando l'algoritmo automatico, come descritto sopra nell'ablazione del substrato (CFAE). Se il paziente non era in FA alla fine del PVI, si induceva l'aritmia secondo il protocollo descritto in precedenza, con o senza l'uso di isoproterenolo. Se il paziente era non-inducibile, non si eseguiva nessuna ulteriore ablazione.

Se il paziente era inducibile (FA persistente >1 min), si mappavano ed ablavano le regioni che presentavano CFAE utilizzando il software automatico con lo stesso endpoint descritto nella sezione ablazione del substrato.

Se non si interrompeva la AF dopo l'ablazione completa dei CFAE in atro sinistro, destro e seno coronarico si eseguiva la cardioversione elettrica. Se la FA si regolarizzava in flutter atriale o tachicardia atriale esse potevano essere ablate o convertite elettricamente a discrezione del ricercatore.

*Ripetizione delle procedure di ablazione*

Era consentita dal protocollo un' ulteriore procedura di ablazione. Al fine di mantenere i pazienti allo stesso programma di follow-up, si raccomandava che una nuova ablazione

fosse ripetuta tra 3 e 6 mesi dopo la procedura iniziale. La strategia utilizzata per la seconda procedura di ablazione doveva essere identica a quella iniziale.

### *Follow-up*

Tutti i pazienti sono stati dimessi entro 2 giorni dopo la procedura. I pazienti hanno continuato la terapia anticoagulante con warfarin mantenendo un INR di 2-3 per un minimo di 3 mesi. In tutti i pazienti, i farmaci anti-aritmici sono stati continuati per 2 mesi post-ablazione e sono stati scelti da uno dei sotalolo, propafenone, flecainide, o dofetilide. I farmaci anti-aritmici erano interrotti in tutti i pazienti dopo 2 mesi. I pazienti sono stati valutati ambulatorialmente nei rispettivi centri a 3, 6 e 12 mesi dopo l'ablazione (+/- 2 settimane per ogni follow-up). Essi venivano sottoposti ad ECG a 12 derivazioni e un Holter 48 ore di registrazione è stato fatto di routine a 3, 6 e 12 mesi.

Si considerava recidiva di FA un episodio della durata superiore a 30 secondi (sintomatica o asintomatica).

I primi 3 mesi dopo l'ablazione erano considerati periodi di "blinking" durante il quale eventuali episodi aritmici non erano considerati. (133)

### *Endpoint dello studio*

L'endpoint primario dello studio era la libertà da recidiva di FA dai 3 ai 12 mesi post-ablazione dopo una o due procedure in assenza di terapia antiaritmica (si escludevano i primi 3 mesi di "blinking").

Gli endpoint secondari includevano la libertà da ogni ricorrenza di aritmia atriale, cioè fa, tachicardia atriale o flutter atriale dai 3 ai 12 mesi post-ablazione dopo una o due procedure in assenza di terapia antiaritmica.

Altri endpoint secondari comprendevano l'incidenza di complicanze peri-procedurali, le caratteristiche procedurali ( tempo di fluoroscopia, tempo di mappaggio, ecc), e il numero di procedure ripetute.

Tutti gli endpoint sono stati pre-specificati prima dell'analisi dei dati.

### *Dimensione del campione e analisi statistica*

Nel momento in cui questo protocollo è stato progettato, erano disponibili pochi dati riguardanti le percentuali di successo di ciascuna delle tre strategie per poter determinare correttamente la dimensione del campione. Lo studio è stato quindi concepito come studio pilota. La maggior parte degli studi pubblicati al tempo avevano campioni di 30-40 pazienti che ha costituito la base per la determinazione della dimensione del nostro campione. L'obiettivo era quello di randomizzare almeno un totale di 30 pazienti per braccio (n = 90). Il periodo di inclusione nello studio è stato esteso per raggiungere un numero di pazienti adeguati (n = 101). I pazienti inclusi nello studio per ogni centro sono stati: Southlake Regional Health Centre (n = 20), Ospedale Regionale di Treviso (n = 18), Montreal Heart Institute (n = 16), Casa di Cura Santa Maria (n = 13), Haukeland University Hospital (n = 12), Hamilton Health Sciences (n = 12), Royal Jubilee Hospital (n = 9), e l'Ospedale Generale Universitario Gregorio Maranon (n = 1). Solo i pazienti sottoposti ad ablazione sono stati inclusi per l'analisi.

Tutti i dati sono riportati come media +/- deviazione standard per variabili continue e numero di soggetti (%) per le variabili categoriche a meno che diversamente indicato. Le

variabili continue sono state confrontate con il test ANOVA. Le variabili categoriche sono state confrontate con il Fisher's Exact Test. Variazioni di ciclo della FA sono state confrontati con il t-test per dati appaiati.

La libertà da aritmia atriale è stata determinata e confrontata utilizzando l'analisi di Kaplan-Meier e il log-rank test. Per confrontare l'efficacia di ciascuna delle tre procedure, è stato applicato il metodo di Tukey per confronti multipli. Per valutare il tasso di successo dopo una singola procedura tutti i pazienti con una recidiva tra 3 e 12 mesi sono stati considerati insuccesso. Per valutare il tasso di successo dopo due procedure tutti i pazienti la procedura in due rate di successo, i pazienti che avevano una recidiva dopo la seconda procedura entro i 12 mesi o i pazienti che avevano avuto una recidiva, ma non sono stati sottoposti ad una seconda procedura sono stati considerati insuccesso. Un valore di P inferiore a 0,05 è stato considerato significativo per tutte le determinazioni statistiche. Tutti test di significatività erano a due code. Tutte le analisi sono state effettuata utilizzando il programma SAS versione software 9.1.3 (SAS, Cary, NC, USA).

## Risultati

### Caratteristiche dei pazienti

Un totale di 101 pazienti sono stati arruolati nello studio (Figura 24).

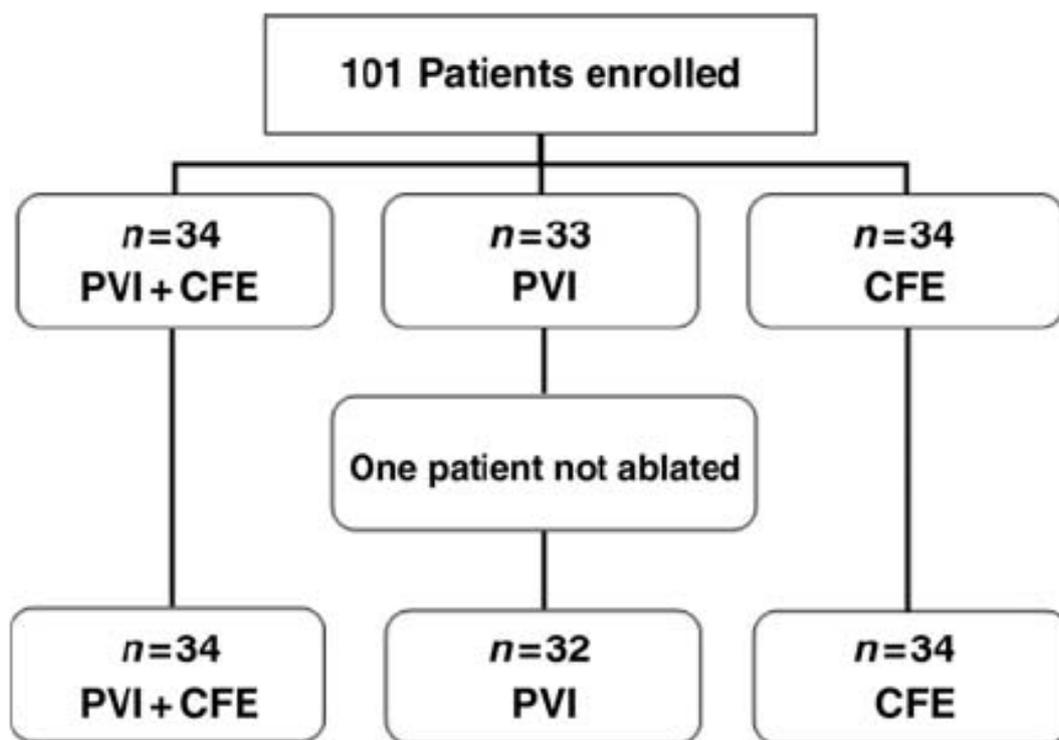


Figura 24: Flowchart della randomizzazione dello studio. Sono stati arruolati 101 pazienti.

1 paziente del braccio PVI non fu sottoposto ad ablazione.

I pazienti sono stati randomizzati ad ablazione delle vene polmonari isolata PVI (n = 33), ablazione dei potenziali frammentati e rapidi isolata CFAE (n = 34), e alla combinazione delle due tecniche PVI + CFAE (n = 34). Un paziente randomizzato a PVI non ha eseguito l'ablazione, così che solo 32 pazienti sono stati inseriti in questo gruppo (n = 100 in totale). I pazienti arruolati nello studio erano prevalentemente di sesso maschile (n = 74, 74%) con un'età media di  $57 \pm 10$  anni. La durata dei sintomi di FA pre-ablazione è stato  $7 \pm 7$  anni (mediana 4,4 anni, range 1-43). La FA era parossistica in 64 pazienti (64%) e persistente in 36 pazienti (36%). I pazienti ad elevato "burden" di FA parossistica avevano una mediana di 11 episodi al mese (range 3-54) con una durata mediana per episodio di 10 h (range 2-17). I pazienti avevano fallito una media di  $1,4 \pm 0,9$  farmaci antiaritmici prima dell'ablazione. Le principali co-morbidità erano precedente ictus o attacco ischemico transitorio (5%), malattia coronarica (7%), patologia valvolare (20%), insufficienza cardiaca (3%) ed ipertensione (45%).

La frazione di eiezione media era di  $62 \pm 10\%$  e la dimensione atriale sinistra media era  $42 \pm 6$  millimetri. Le caratteristiche di ogni gruppo sono riportate nella tabella II e non c'erano differenze significative tra i gruppi.

Tabella III: Caratteristiche dei pazienti dello studio

	CFAE	PVI	PVI+CFE	p
N	<b>34</b>	<b>32</b>	<b>34</b>	<b>(100 totale)</b>
Maschi	<b>74%</b>	<b>75%</b>	<b>74%</b>	<b>NS</b>
FA Parossistica	<b>62%</b>	<b>66%</b>	<b>65%</b>	<b>NS</b>
FA Persistente	<b>38%</b>	<b>34%</b>	<b>35%</b>	<b>NS</b>
Durata della FA	<b>6.4 ± 6.0 yr</b>	<b>6.4 ± 6.6 yr</b>	<b>7.6 ± 9.4 yr</b>	<b>NS</b>
n di Antiaritmici tentati	<b>1.4 ± 0.8</b>	<b>1.4 ± 0.8</b>	<b>1.4 ± 0.9</b>	<b>NS</b>
Ipertensione	<b>44%</b>	<b>50%</b>	<b>41%</b>	<b>NS</b>
Cardiopatía strutturale	<b>21%</b>	<b>25%</b>	<b>23%</b>	<b>NS</b>
FE (%)	<b>64 ± 10</b>	<b>62 ± 7</b>	<b>59 ± 12</b>	<b>NS</b>
Diametro Atrio sin. (mm)	<b>41 ± 6</b>	<b>43 ± 5</b>	<b>41 ± 6</b>	<b>NS</b>

## *Mappaggio ed Ablazione*

Durante la procedura nel braccio CFAE, la FA era spontanea in 14 pazienti (41%) e indotta in 20 (59%). La stimolazione da sola ha indotto la FA in 10 dei 20 pazienti, mentre in altri 10 pazienti è stato necessario infondere l'isoproterenolo. La dose media di isoproterenolo usato era di  $5 \pm 3$  mcg / min (Range 1,5-10). Il mappaggio dei CFAE è stato eseguito con l'algoritmo di mappatura automatica con una media di  $317 \pm 290$  punti per mappa (range  $112 \pm 949$ ). Le zone atriali che più frequentemente evidenziavano la presenza di CFAE erano: l'interno degli antri delle vene polmonari (24 pazienti, 70%), il tetto dell'atrio sinistro (n = 24, 70%), la parete posteriore dell'atrio sinistro (n = 23, 68%), alla base dell'auricola atriale sinistra (n = 23, 68%), la porzione atriale sinistra del setto (n = 22, 65%), la parte basse del setto sinistro (n = 19, 56%), CS (n = 17, 50%), e l'anulus mitralico (n = 14, 41%). In generale i CFAE erano meno frequenti nell'atrio destro, in particolare essi erano presenti sul setto atriale destro (n = 11, 32%), sulla crista terminalis (n = 7, 21%), nella vena cava superiore (n = 7, 21%), e nell'istmo cavo-tricuspidale (n = 5, 15%).

Dopo l'ablazione dei CFAE, la durata del ciclo della FA aumentava da  $180 \pm 119$  a  $219 \pm 46$  ms ( $p = 0,03$ ). L'ablazione dei CFAE interrompeva la FA in 23 su 34 (68%) pazienti. La FA si riconvertiva a ritmo sinusale in 14 su 34 (41%) in altre aritmie atriali sincronizzate in 9 di 34 (26%), in particolare flutter tipico destro (n = 6) e flutter o tachicardia atriale sinistra (n = 3). In tutti e sei i pazienti con flutter destro, e in due con flutter sinistro l'aritmia è stata sottoposta ad ablazione con ripristino del ritmo sinusale. Negli altri pazienti è stata eseguita una cardioversione elettrica. Alla fine della procedura, è stata tentata nuovamente l'induzione della FA in 25 di 34 (73%) pazienti, negli altri nove pazienti, l'induzione non è stata tentata perché avevano FA in corso che non era stata interrotta

durante l'ablazione dei CFAE. Nonostante una ulteriore ablazione la FA è rimasta inducibile in due pazienti; un flutter sinistro è rimasto inducibile in sei pazienti e un flutter destro in un paziente. Solo  $0,4 \pm 1,0$  vene polmonari (mediana 0, range 0-3) risultarono isolate dopo ablazione dei CFAE.

Nel braccio PVI, 10 di 32 (31%) pazienti erano spontaneamente in FA all'inizio della procedura. L'isolamento antrale di tutte le vene è stato raggiunto nel 94% (30 su 32) dei pazienti. Nei rimanenti due pazienti, tre delle quattro vene polmonari risultavano isolate con successo. Alla fine dell'ablazione delle vene polmonari, sei pazienti erano ancora in FA e hanno richiesto una cardioversione elettrica per il ripristino del ritmo sinusale.

Nel braccio PVI +CFAE, l'isolamento antrale di tutte le vene è stata raggiunto nel 94% (32 su 34) dei pazienti. Nei restanti due pazienti, tre vene su quattro sono state isolate con successo. Dopo l'isolamento delle vene polmonari una FA era presente spontaneamente in 14 (41%) pazienti ed era inducibile in altri 12 (35%) pazienti mediante stimolazione e infusione di isoproterenolo (Dose  $7 +4$  mcg / min). Pertanto, 26 pazienti (76%) hanno ricevuto la terapia aggiuntiva di ablazione dei CFAE dopo isolamento delle vene polmonari. Il mappaggio dei CFAE automatico con sistema NavX è stato eseguito con una media di  $205 \pm 261$  punti per mappa (range  $103 \pm 1094$ ). I CFAE erano per lo più situati alla base dell' auricola sinistra (18 pazienti, 69%), sul setto sinistro basso (n = 18, 69%), sul setto sinistro alto (n = 17, 65%), seno coronarico (N = 16, 61%), anulus mitralico (n = 15, 58%), tetto dell'atrio sinistro (N = 11, 42%), e parete posteriore dell'atrio sinistro (n = 5, 19%). In atrio destro i siti di CFAE erano meno frequenti, in particolare si evidenziavano sul setto atriale destro (n = 8, 31%), crista terminalis (n = 6, 23%), e la l'istmo cavo-tricuspidale. L'ablazione aggiuntiva del CFAE determinava un prolungamento del ciclo medio di FA da  $215 \pm 146$  a  $235 \pm 135$  ms (p = 0,04). Durante ablazione dei CFAE la FA si interrompeva in 19 su 26 (73%) pazienti: in 11 casi direttamente a ritmo sinusale,

in 5 casi in flutter atriale destro e in 3 casi in flutter sinistro. Quattro pazienti con flutter destro ed uno con flutter sinistro furono ablati con ripristino del ritmo sinusale. Gli altri sono stati cardiovertiti elettricamente. La re-induzione delle FA è stata tentata in 15 dei 19 pazienti che avevano avuto il ripristino del ritmo durante l'ablazione. La FA era ancora inducibile in 4 casi; un flutter atipico sinistro era inducibile in 5 pazienti e un flutter tipico destro in 1 paziente.

I tempi di mappaggio procedurali, di fluoroscopia, e di erogazione di radiofrequenza delle prime procedura di ablazione di ogni braccio sono riportati nella Tabella IV.

	CFAE	PVI	PVI+CFE	p
Tempo Procedurale (min)	<b>224 ± 80</b>	<b>181 ± 74</b>	<b>225 ± 68</b>	<b>NS</b>
Tempo di Mappaggio (min)	<b>39 ± 18</b>	<b>29 ± 21</b>	<b>41 ± 20</b>	<b>0.09</b>
Tempo di Fluoroscopia (min)	<b>56 ± 28</b>	<b>58 ± 27</b>	<b>60 ± 34</b>	<b>NS</b>
Tempo di radiofrequenza (min)	<b>63 ± 33</b>	<b>64 ± 41</b>	<b>78 ± 45</b>	<b>0.07</b>

Tabella IV: sono indicati i tempi di mappaggio, procedurali, di fluoroscopia, e di erogazione di radiofrequenza delle prime procedura di ablazione di ogni braccio

Nonostante la combinazione dei due approcci nel braccio PVI + CFE, i tempi di fluoroscopia sono stati simili nei tre gruppi. C'è stata una tendenza verso un tempo procedurale breve ( $p = 0,11$ ) e tempo di mappaggio inferiore ( $p = 0,09$ ) nel braccio PVI rispetto agli altri due bracci. Come prevedibile c'era anche una tendenza verso un tempo di erogazione di radiofrequenza superiore nel gruppo PVI + CFAE, ma anche questo non ha raggiunto la significatività statistica ( $P = 0,07$ ).

### *Outcomes*

A 12 mesi di follow-up, il 94% di tutti i pazienti arruolati non assumevano farmaci antiaritmici. Tra i pazienti considerati come successo post-ablazione, il 96% erano senza terapia antiaritmica. Inoltre i pazienti che risultavano non avere recidive al follow-up post-ablazione che assumevano ancora terapia antiaritmica erano ugualmente distribuiti nei tre bracci, in particolare due pazienti (6%) nel PVI + CFAE, un paziente (3%) nel gruppo PVI, e un paziente (3%) nel gruppo CFAE.

Dopo una procedura, i pazienti nel gruppo PVI + CFE avevano la maggiore libertà da FA (74%) rispetto a quelli nei gruppi PVI (48%) e CFAE (29%) ( $p = 0,004$ ). (Figura 25).

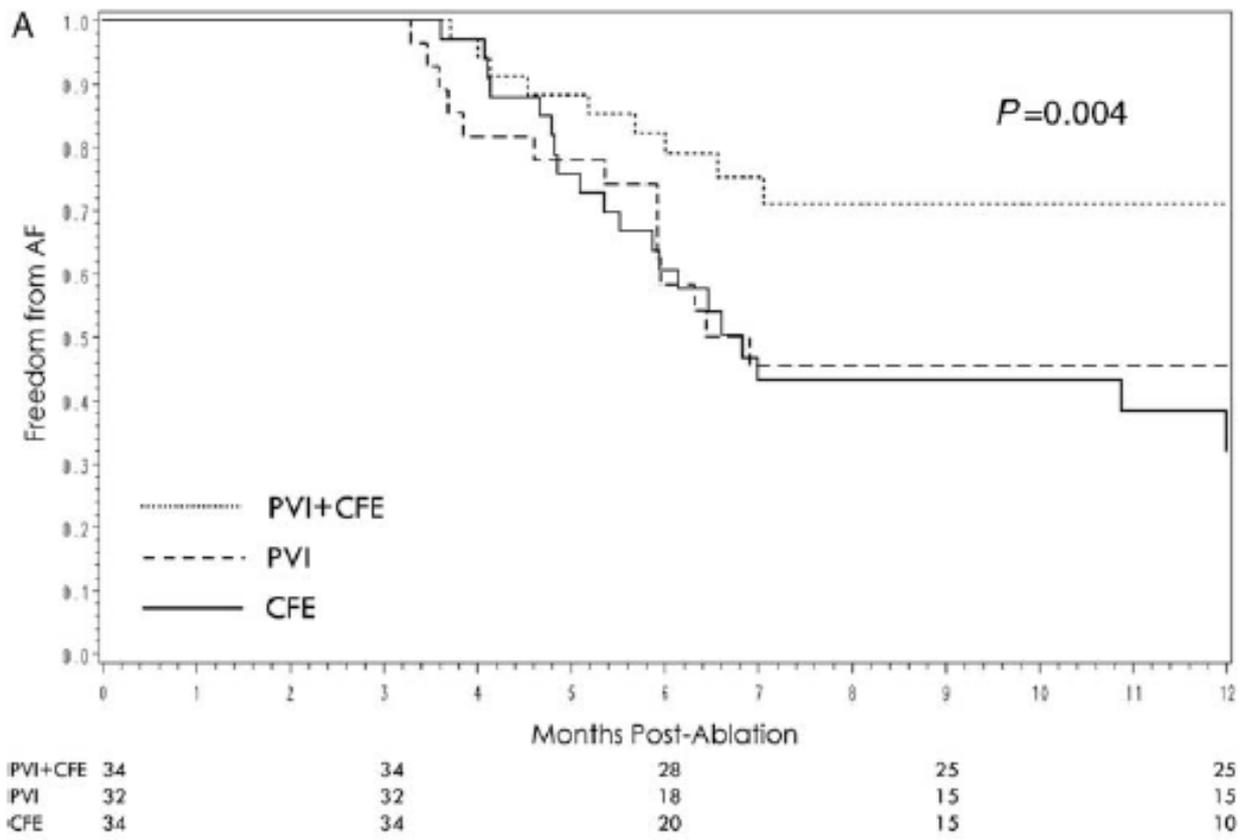
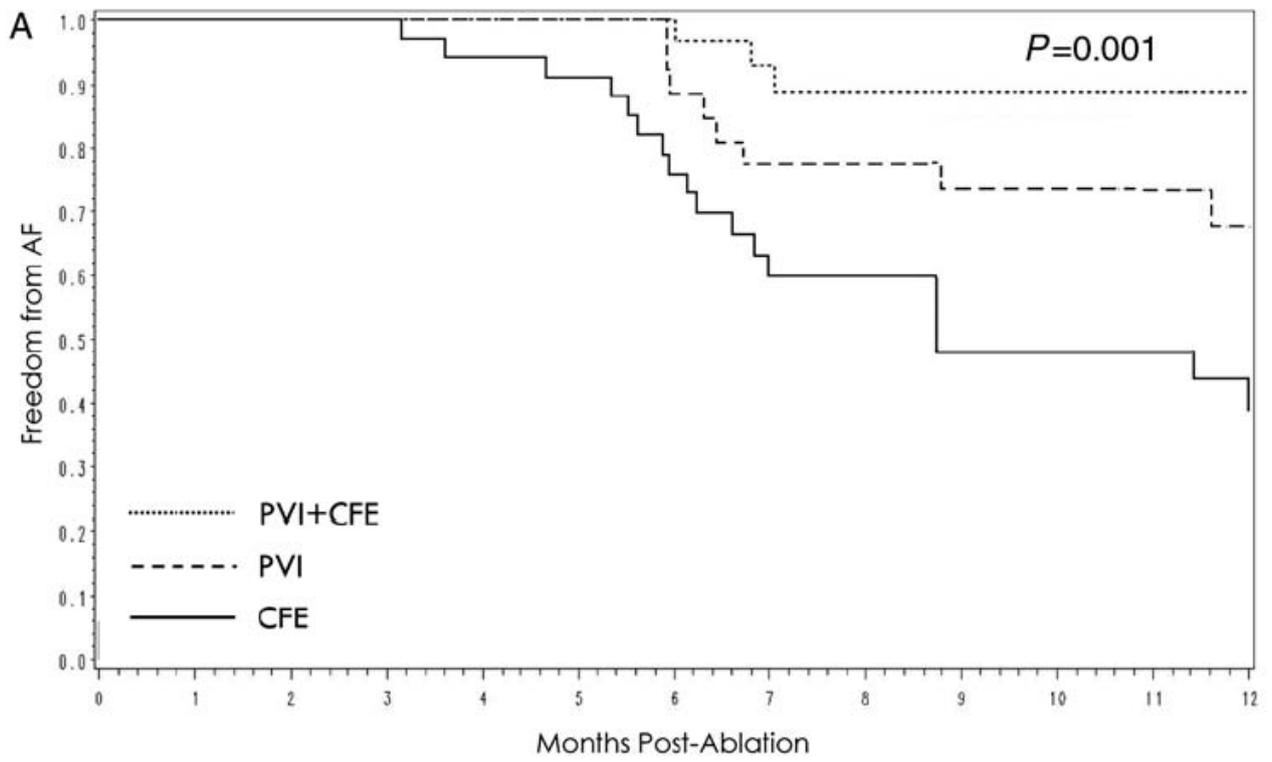


Figura 25 : Curve di Kaplan Meier di libertà da recidive di FA dopo una singola procedure nei 3 bracci dello studio.

Il risultato per PVI + CFAE è risultato significativamente migliore sia rispetto PVI ( $p = 0,03$ ) sia rispetto all'ablazione dei CFAE ( $P 0,001$ ) da sola. Dopo due procedure, la combinazione PVI + CFE ha ancora evidenziato la maggiore libertà da FA ad un anno di follow-up (88%) rispetto al PVI (68%) e CFE (38%) ( $P = 0,001$ ), con PVI +CFAE ancora significativamente migliore di entrambe PVI ( $P = 0,04$ ) o CFAE ( $P 0,001$ ) solo (Figura 26).



PVI+CFE	34	34	34	30	30
PVI	32	32	29	23	22
CFE	34	34	26	15	13

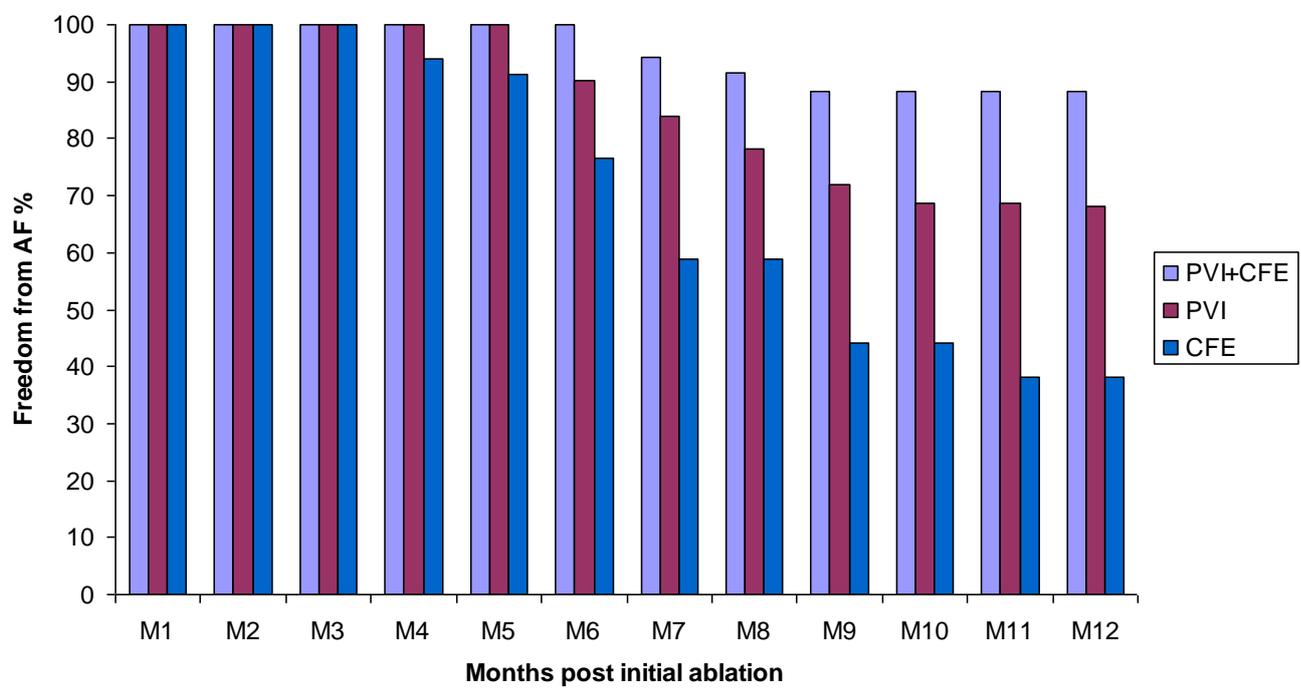


Figura 26 : Curve di Kaplan Meier e istogrammi di libertà da recidive di FA dopo due procedure nei 3 bracci dello studio.

Se si considerava l'endpoint combinato di libertà dalla FA ed altre tachicardie atriali dopo una procedura, la combinazione di isolamento delle vene polmonari (PVI) e ablazione dei CFAE (PVI+CFAE) presentava ancora il più alto tasso di successo (74%) rispetto al solo isolamento delle polmonari PVI (45%) e la sola ablazione dei CFAE (24%) ( $p = 0,003$ ) Il risultato per PVI + CFAE era anche significativamente migliore di entrambe PVI ( $p = 0,02$ ) o CFE ( $P, 0,001$ ) singolarmente. (Figura 27).

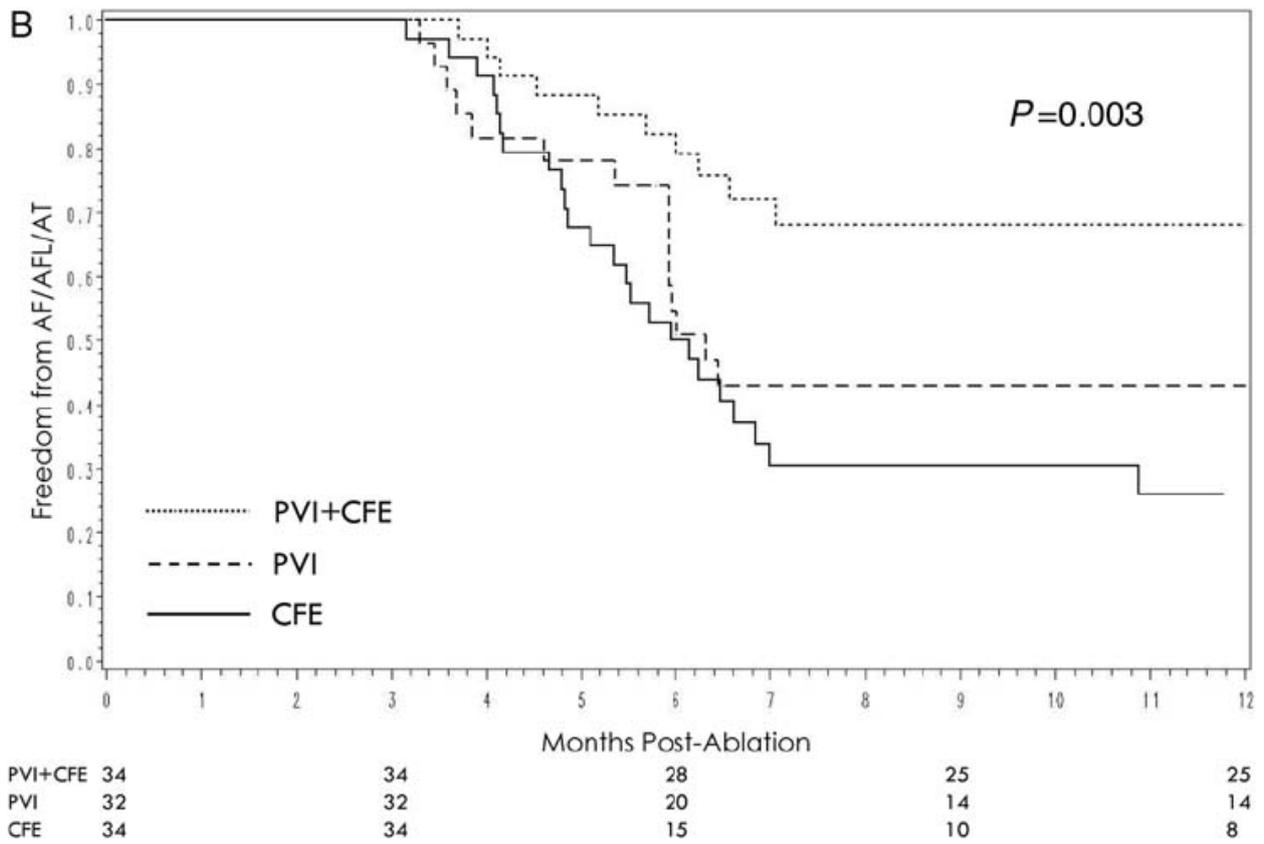


Figura 27 : Curve di Kaplan Meier di libertà da recidive di FA e tachicardie atriali dopo una singola procedura nei 3 bracci dello studio.

Anche dopo due procedure, la combinazione PVI + CFAE ha avuto un tasso di successo dell' 88% rispetto al 68% per il PVI e 32% per il CFAE ( $p = 0,001$ ). Anche in questo caso, il risultato per PVI + CFE era significativamente migliore rispetto il risultato di PVI ( $p = 0,04$ ) o CFE ( $P = 0,001$ ) singolarmente (Figura 28).

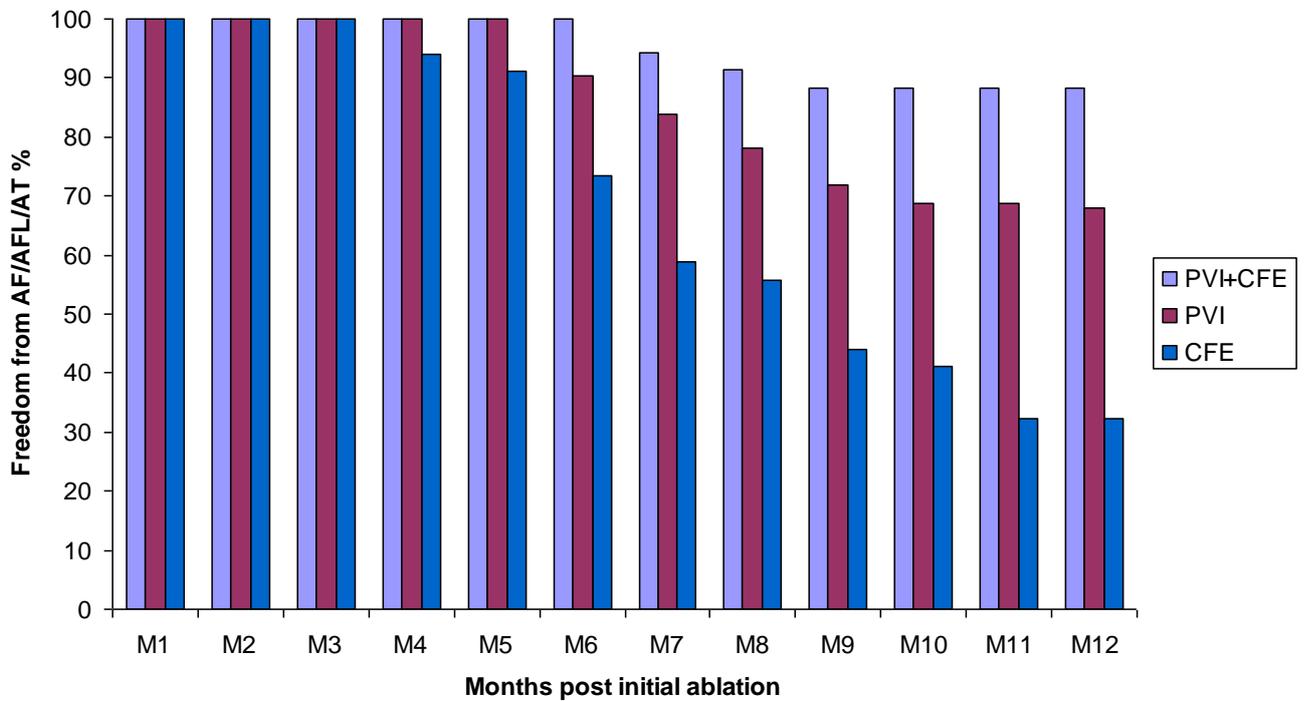
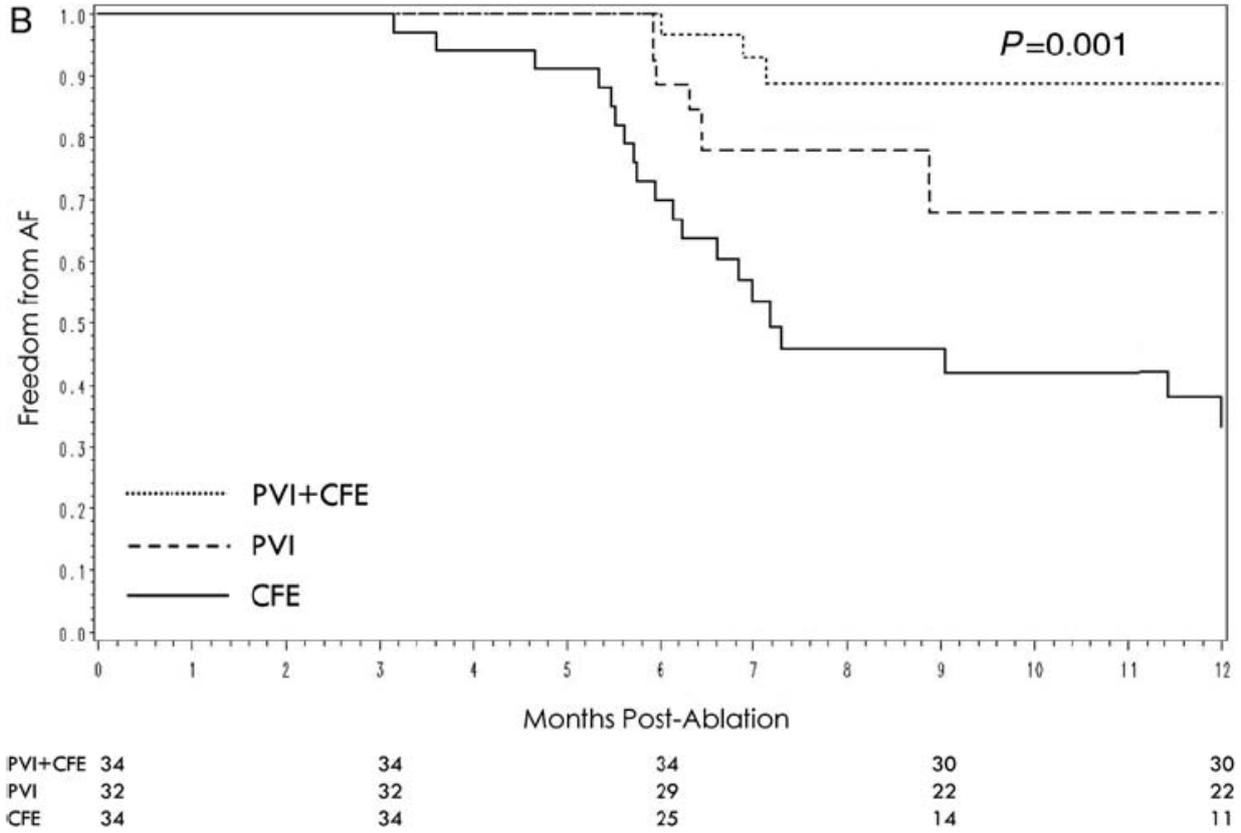


Figura 28 : Curve di Kaplan Meier ed istogrammi di libertà da recidive di FA e tachicardie atriali dopo due procedure nei 3 bracci dello studio.

Quando si sono analizzati i sottogruppi di pazienti con FA parossistica e persistente; nei pazienti con FA parossistica il gruppo PVI + CFAE ha avuto un risultato significativamente migliore rispetto al gruppo CFAE ad 1 anno dopo una procedura sia per la libertà di FA ( $p = 0,002$ ) che per la libertà da FA e tachicardie atriali ( $P = 0,001$ ) (Figura 29).

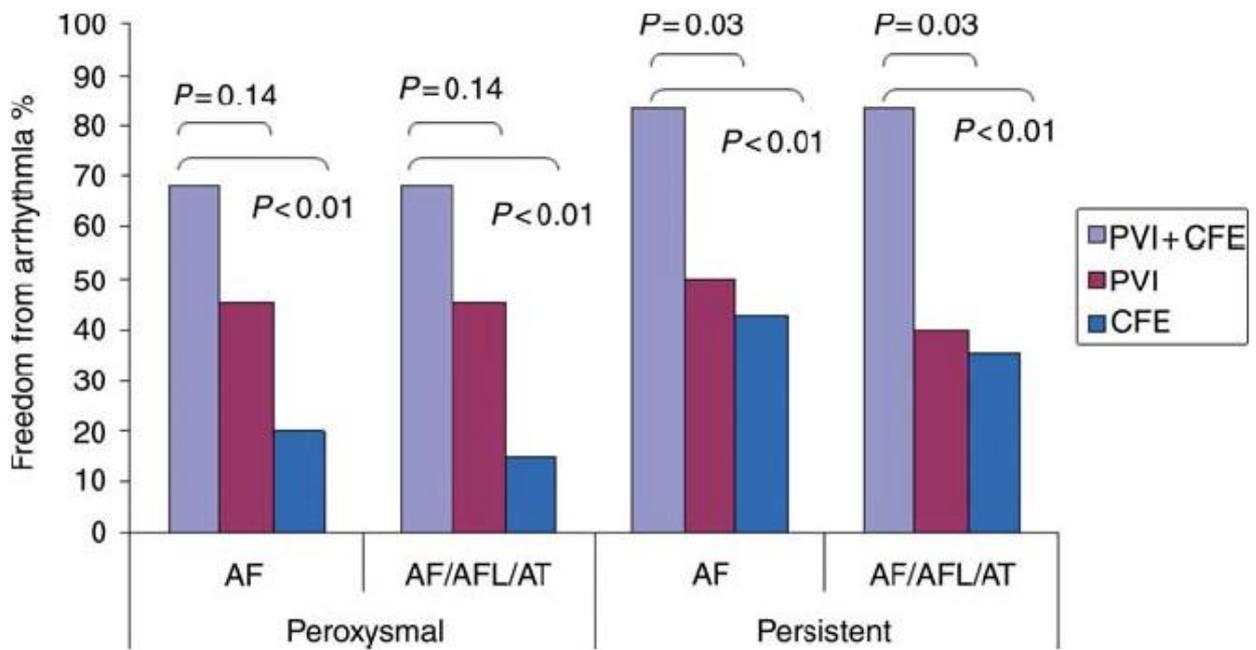


Figura 29: risultati ad un anno dall'ablazione nei tre bracci dello studio, rispettivamente nei sottogruppi di pazienti affetta da FA parossistica e persistente

Nel sottogruppo FA persistente, i pazienti sottoposti all'ablazione combinata PVI + CFAE, hanno avuto un tasso di successo significativamente superiore rispetto al gruppo PVI ( $P = 0,03$ ). Mentre nel sottogruppo FA parossistica non risultava statisticamente significativo PVI +CFE vs PVI ( $p = 0,14$ ).

### *Re-interventi*

Sono state eseguite una media di  $1,2 \pm 0,4$  procedure per paziente. Le seconde procedure sono state effettuate  $5 \pm 2$  mesi dopo la prima.

Il gruppo sottoposto all'approccio combinato PVI + CFE ha avuto la più bassa incidenza di procedure ripetute. Ci sono state re-interventi più frequenti nel braccio CFAE (47%,  $n = 16$ ) rispetto al braccio PVI (31%,  $n = 10$ ) o PVI + CFE (15%,  $n = 5$ ) ( $P = 0,01$ ). (Figura 30)

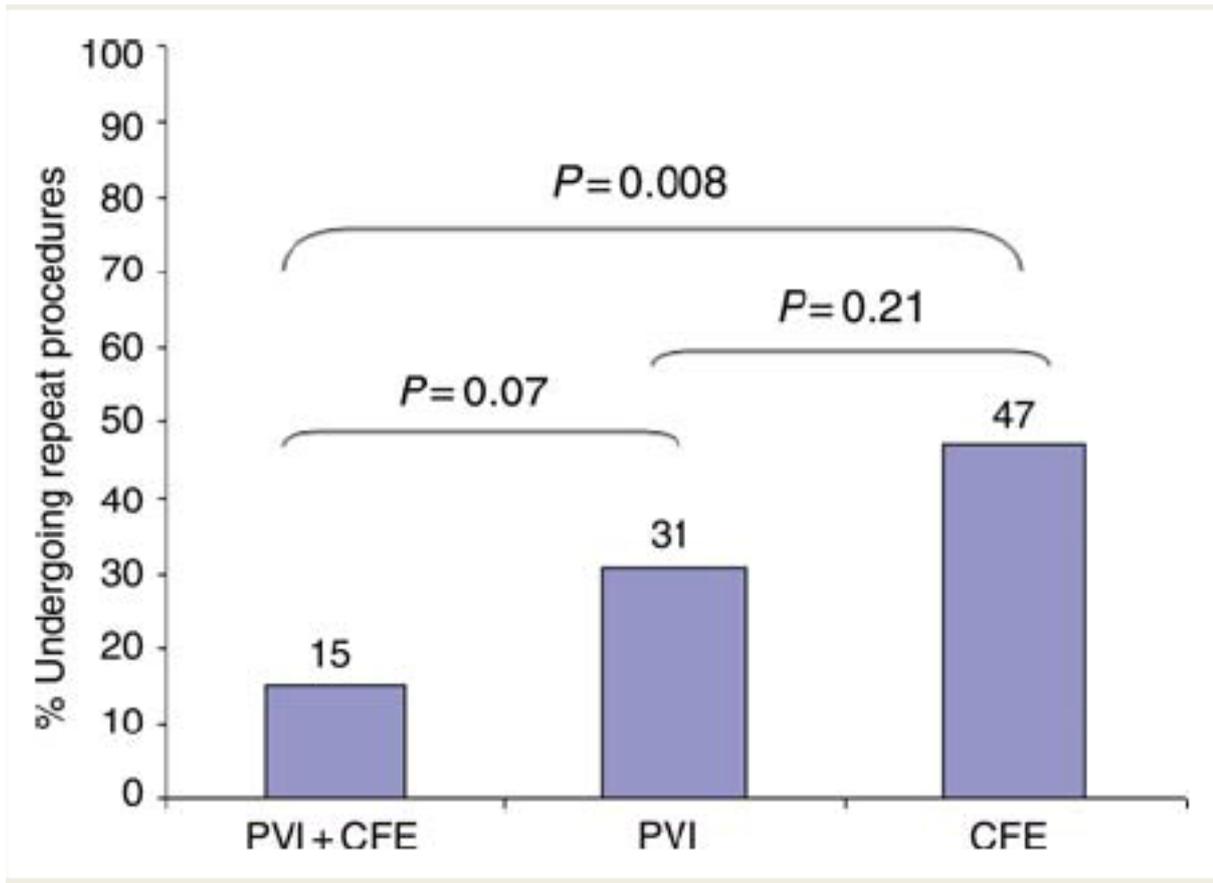


Figura 30. Percentuale di pazienti sottoposti a re-intervento e confronti tra ogni gruppo di ablazione

## *Complicanze*

Eventi avversi si sono verificati in otto pazienti complessivamente comprendendo sia la prima che la seconda procedura. Si sono verificati 2 tamponamenti cardiaci, quattro pazienti hanno avuto sanguinamenti minori relativi alla procedura (tre ematomi femorali e una ematuria da catetere urinario), che non hanno necessitato trasfusioni o intervento. Un paziente ha avuto una complicazione vascolare (pseudoaneurisma) che è stato gestito con iniezione locale, e un paziente ha avuto una stenosi minore (30%) di una vena polmonare (sinistra inferiore), senza sintomi o conseguenze emodinamiche significative. Non si sono verificate, stenosi polmonari significative, episodio embolici, ictus, fistole atrio-esofagee o decessi.

## Discussione

### *Principali risultati*

Questo studio prospettico, randomizzato, multicentrico dimostra che ablazione isolata dei CFAE nei pazienti con FA parossistica ad elevato “burden” ed FA persistente ha un basso tasso di successo rispetto all’isolamento delle vene polmonari isolato PVI o la combinazione di isolamento delle vene polmonari e ablazione dei potenziali frammentati e rapidi (PVI + CFAE) dopo una o due procedure. Nonostante l’utilizzo di un mappaggio automatico dei CFAE e il ripristino del ritmo sinusale durante ablazione dei CFAE in più del 60% dei casi, il successo dell’ablazione dei CFAE durante il follow-up non ha superato il 50% e i pazienti di questo gruppo hanno richiesto il maggior numero di seconde procedure.

Invece la strategia di ablare i CFAE in aggiunta all’isolamento delle vene polmonari (PVI+CFAE), ha dimostrato un successo maggiore sia dopo una che dopo 2 procedure. Inoltre, la strategia PVI + CFAE ha ottenuto un maggiore successo con un minore numero di re-interventi rispetto a PVI isolata e CFAE isolata.

Perciò l’ablazione dei CFAE guidata da un mappaggio automatico può incrementare l’efficacia dell’isolamento delle vene polmonari isolato, ma non sembra essere sufficiente come strategia di ablazione in sé e per sé.

Questo è il primo studio randomizzato e multicentrico che confronta queste tecniche ablativo con un approccio validato per l’ablazione CFAE in una popolazione con FA parossistica ad elevato “burden” o persistente. E’ anche l’unico studio che ha utilizzato la stessa strategia di ablazione iniziale per la eventuale procedure di re-intervento.

### *Utilità dell'ablazione dei potenziali frammentati e rapidi isolata*

Come si evince anche dai meccanismi della FA precedentemente esposti esiste una notevole quantità di evidenze scientifiche che suggerisco che i CFAE possono essere un target importante per l'ablazione della FA. Sin dai primi esperimenti sull'animale che sulle evidenze nell'uomo, si è constatato che le regioni atriali che presentano una attivazione molto rapida possono rappresentare rotori critici responsabili del mantenimento della FA (205,206). Inoltre, le regioni dimostrando un'attività molto frammentata (con evidenza di attività elettrica quasi continua), possono rappresentare punti di rotazione del fronte d'onda o regioni di conduzione molto lenta, responsabili di attività fibrillato ria continua.(110) I CFAE possono anche essere generati da variazioni del tono autonomico e possono quindi rappresentare le sedi di localizzazione dei plessi gangliari atriali. (207) Tuttavia, i CFAE possono verificarsi anche a seguito di conduzione anisotropa del tessuto o collisione di fronti d'onda, fenomeni che possono anche essere transitori e che si modificano nel tempo. (205, 208) Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che CFAE sono sia spazialmente che temporalmente stabili, soprattutto se l'osservazione e analisi viene effettuata con un mappaggio automatico. (209,210)

In ambito clinico, un solo investigatore è stato in grado di raggiungere tassi di successo molto buoni con la sola ablazione dei CFAE (4,211), ma questi risultati non sono stati replicati da altri. (195,199)

Una potenziale limitazione di questi studi è che le regioni con CFAE sono state identificate dalla semplice ispezione visiva degli elettrogrammi, e questo può essere difficile dato che le regioni con CFAE sono spesso di bassi voltaggi e pertanto di difficile individuazione se solo rispettivamente. Il mappaggio automatico dei CFAE utilizzato in questo studio può offrire una identificazione più obbiettiva delle regioni con CFAE.(197) Ciononostante il

tasso di successo dell'ablazione isolata dei CFAE è stata bassa anche dopo due procedure.

Questo sorprende solo fino ad un certo punto data la nota importanza dei trigger della FA prevalentemente localizzati nelle vene polmonari.(194) Anche se l'ablazione dei CFAE può teoricamente eliminare il substrato necessario per il mantenimento della FA, non elimina i meccanismi di innesco della FA (trigger) che possono scatenare parossismi di FA, flutter ed altre tachicardie atriali. Infatti nel nostro studio nei pazienti sottoposti a sola ablazione dei CFAE l'incidenza di concomitante isolamento delle vene polmonari è stata molto bassa (0,4 vene polmonari isolate per paziente).

E' interessante notare che la bassa percentuale di successo si è verificata anche se il tasso di interruzione della FA durante la procedura è stato elevato (oltre il 65%), con un sostanziale prolungamento del ciclo medio di fibrillazione atriale. Sia l'interruzione della FA durante procedura che il rallentamento della frequenza di FA erano stati entrambi correlati con il successo a lungo termine.(212) Da un lato vi sono altre evidenze che l'interruzione della FA durante ablazione non si correla con il successo post-procedurale. Dall'altro è possibile le modifiche di ciclo della FA e la interruzione dell'aritmia possano essere effettivamente una dimostrazione della modifica del substrato, ma che questo sia comunque insufficiente fino a che tutti i meccanismi di innesco della FA (trigger nelle vene polmonari e non) non siano eliminati contemporaneamente.

#### *Utilità dell'ablazione dei potenziali frammentati e rapidi come strategia aggiuntiva*

Studi precedenti hanno suggerito che quando all'eliminazione dei trigger della FA (PVI) si associa l'ablazione del substrato necessario per il mantenimento della FA, il risultato può essere superiore rispetto ad entrambi gli approcci isolati. (197,200,213,214) Tuttavia,

questi dati non sono stati confermati da altri (198) o comunque sono segnalati benefici variabili in funzione della popolazione e tipologia di FA ablata.(199) Per esempio alcuni autor suggeriscono con solo i pazienti con FA persistente possono trarre beneficio dall'ablazione aggiuntiva dei CFAE, mentre i pazienti con FA parossistica no.(213) Una parte della ampia variabilità dei risultati di questi studi può essere dovuta al fatto che nella maggior parte di questi studi l'ablazione dei CFAE veniva effettuata dopo la sola identificazione visiva dei potenziali, senza l'uso di più oggettivi sistemi automatici di mappaggio. In due studi che hanno usato la mappatura automatica dei CFAE, si era evidenziata una significativa superiorità dell'ablazione dei CFAE in aggiunta all'isolamento delle vene polmonari rispetto al solo isolamento delle vene polmonari, ma nessuno di questi studi era uno studio randomizzato.(197, 108) Un'altra possibile spiegazione è che nel nostro studio l'ablazione dei CFAE è stata eseguita in entrambi gli atri, mentre in altri studi l'ablazione veniva eseguita solo nell'atrio sinistro. (198) Inoltre, il nostro studio era focalizzato su pazienti con elevato "burden" di FA parossistica o FA persistente e non solo su pazienti con FA parossistica isolata (199), questo potrebbe spiegare perché i nostri risultati differiscono.

Nel presente studio, la combinazione di PVI + CFAE ha evidenziato un miglior risultato confrontato con uno degli altri due bracci di ablazione isolata in una popolazione di pazienti con FA parossistica ad elevato "burden" e FA persistente dopo una o due procedure. Inoltre, l'approccio PVI + CFAE ha ottenuto questo maggiore successo con un minor numero di procedure di re-intervento rispetto agli altri due bracci.

L'isolamento delle vene polmonari può essere considerato la pietra miliare dell'ablazione transcateretere delle FA. (193) Questo è sicuramente evidente nelle forme parossistiche isolate ma potrebbe non essere sufficiente in una popolazione di pazienti affetti da forme di FA persistente. Nel nostro studio si evidenzia un trend non significativo di maggiore

beneficio dell'approccio combinato PVI + CFAE rispetto al PVI isolato nel sottogruppo di pazienti con FA parossistica, ma questo raggiungeva la significatività nel sottogruppo di pazienti con FA persistente. Questi dati sono stati recentemente confermati da una meta analisi. Nel nostro studio il successo procedurale dell'approccio di solo isolamento delle vene polmonari (PVI) è stato modesto, coerente con altre esperienze di singoli centri studi che mostrano tassi di successo del 50-75% con 25-50% di questi pazienti che richiedono più di un procedure.(196,198, 215) Questo probabilmente perché i pazienti da noi affrontati erano affetti da FA persistente o parossistica ad elevato "burden" cioè pazienti con FA ad uno stadio di malattia più avanzato, nel quale la sola eliminazione del "trigger" può non essere sufficiente all'eliminazione della FA, ma diventa necessario aggiungere altre lesioni per modificare il substrato di mantenimento dell'aritmia.

Nonostante il fatto che sia stata raggiunto la stessa incidenza isolamento delle vene polmonari in entrambi i bracci PVI e PVI + CFAE (94%), l'approccio combinato ha avuto un risultato significativamente migliore. Questo probabilmente perché l'approccio combinato non solo modificava il substrato, ma eliminava anche i meccanismi di innesco della FA (trigger nelle vene polmonari).

Questo studio è stato unico nel quale la procedura di re-intervento utilizzava lo stesso approccio ablativo della prima procedura. In altre esperienze la seconda procedura era eseguita secondo la discrezione dell'operatore.(198) Pertanto il successo a due procedure del nostro studio riflette in modo più accurato la reale efficacia di ogni singolo approccio ablativo.

Infine, il vantaggio di un approccio ablativo combinato (PVI+CFAE) in termini di risultato potrebbe essere controbilanciato da un incremento notevole dei tempi di mappaggio e di ablazione. Nella nostra esperienza anche se il mappaggio e i tempi procedurali per l'approccio combinato erano un po' più lunghi dell'approccio PVI isolato, le differenze non

erano statisticamente significative, questo conferma un dato precedente.(197) Il fatto che i tempi per l'approccio combinato (PVI + CFAE) fossero molto simili all'approccio CFAE da solo può anche riflettere una curva di apprendimento degli operatori che erano più abituati a eseguire PVI. Anche l'uso di software automatici per il mappaggio dei mappatura CFAE può avere impedito un eccessivo prolungamento dell'ablazione.

### *Implicazioni cliniche*

Questo studio è il primo studio multicentrico, randomizzato che confronta le strategie di ablazione dei trigger e del substrato di una popolazione affetta da FA parossistica o persistente ad elevato "burden". Lo studio è anche unico perché le procedure di re-intervento ripetevano la stessa strategia di ablazione iniziale e che l'ablazione dei CFAE era stata guidata da un sistema software di mappaggio automatico, convalidato.

I risultati mostrano che l'ablazione dei CFAE associata all'isolamento delle vene polmonari PVI con può offrire una efficacia superiore e con un minor numero di re-interventi all'ablazione delle vene polmonari (PVI) o dei CFAE isolate. Inoltre, i benefici si possono ottenere senza prolungare eccessivamente la procedura. L'isolamento della vene polmonari isolato è moderatamente efficace in questa popolazione, mentre la sola ablazione dei CFAE si è rilevata scarsamente efficace a lungo termine con un numero maggiore di procedure. Questi risultati non solo confermano le osservazioni di precedenti studi di singoli centri, ma anche servono come punto di partenza per ulteriori studi clinici su larga scala. Infatti è attualmente in corso lo studio STAR AF 2 che prevede l'arruolamento di solo pazienti affetti da FA persistente randomizzati a tre strategie ablative diverse (vedi appendice 2). Questi risultati dimostrano anche che i risultati delle procedure di ablazione della FA possono essere ottenuti anche da centri operatori di medie

dimensioni e non dai consueti centri ad alto volume operatorio ed elevatissima esperienza.

### *Limitazioni dello studio*

La principale limitazione dello studio è determinata dalla dimensione del campione di ogni braccio, anche se sono state osservate differenze significative tra tutte le armi, anche dopo due procedure. Per valutare più accuratamente la differenza tra il braccio PVI e quello PVI + CFAE sarebbe necessario uno studio più ampio. (attualmente è in atto lo studio STAR AF 2 che include un adeguato numero di pazienti, vedi appendice 2). Un altro limite possibile dello studio è che è stata inclusa una popolazione di FA sia parossistica che persistente, infatti alcuni studi, compreso questo, e una recente meta-analisi hanno suggerito che l'ablazione dei CFAE può avere un impatto maggiore nei pazienti con FA persistente, Tuttavia, nel momento in cui è stato concepito il protocollo, non era chiaro se la sola ablazione delle vene polmonari poteva essere sufficiente per tutte le forme di FA. I dati della letteratura evidenziavano che lesioni aggiuntive alla PVI isolata potevano incrementare il successo nei pazienti con FA parossistica isolata. (196,197) Inoltre si sapeva che i pazienti, anche con FA parossistica hanno anormale substrato atriale e che pertanto si potevano ottenere delle significative modificazioni del substrato in aggiunta all'ablazione dei trigger delle vene polmonari. (197,203) Il gruppo affetto da FA parossistica in questo studio rappresentava un gruppo di pazienti con numerosi episodi FA e molto prolungati (Mediana 10 h / episodio). Tuttavia, la differenza tra l'approccio ablativo delle sole vene polmonari PVI e quello combinato con l'ablazione dei CFAE non raggiungeva la significatività in questo sottogruppo di pazienti

con FA parossistica. Questo studio, inoltre, non includeva pazienti con FA persistente di lunga durata (più di 1 anno) il che limita l'applicabilità dei nostri risultati.

Infine, questo studio non ha sistematicamente valutato l'efficacia di lesioni lineari da sole o in combinazione con altre strategie. Questa valutazione è attualmente in corso nello studio Star AF 2 che include un braccio di confronto di pazienti sottoposti ad ablazione di isolamento delle vene polmonari con aggiunta di lesioni lineari in atrio sinistro. (vedi appendice 2)

## **Conclusioni**

In pazienti affetti da FA persistente o parossistica ad elevato “burden” la strategia ablativa combinata di isolamento delle vene polmonari e ablazione dei CFAE (PVI + CFAE) determina la maggiore libertà da recidive di FA ad un anno dopo una o due procedure, rispetto all'ablazione PVI o CFAE isolate. L'ablazione dei CFAE isolata ha il minore tasso di successo con la più alta incidenza di re-intervento.

## Appendice 1

### Sotto studio sulla valutazione della qualità di vita nei pazienti sottoposti ad ablazione trans catetere

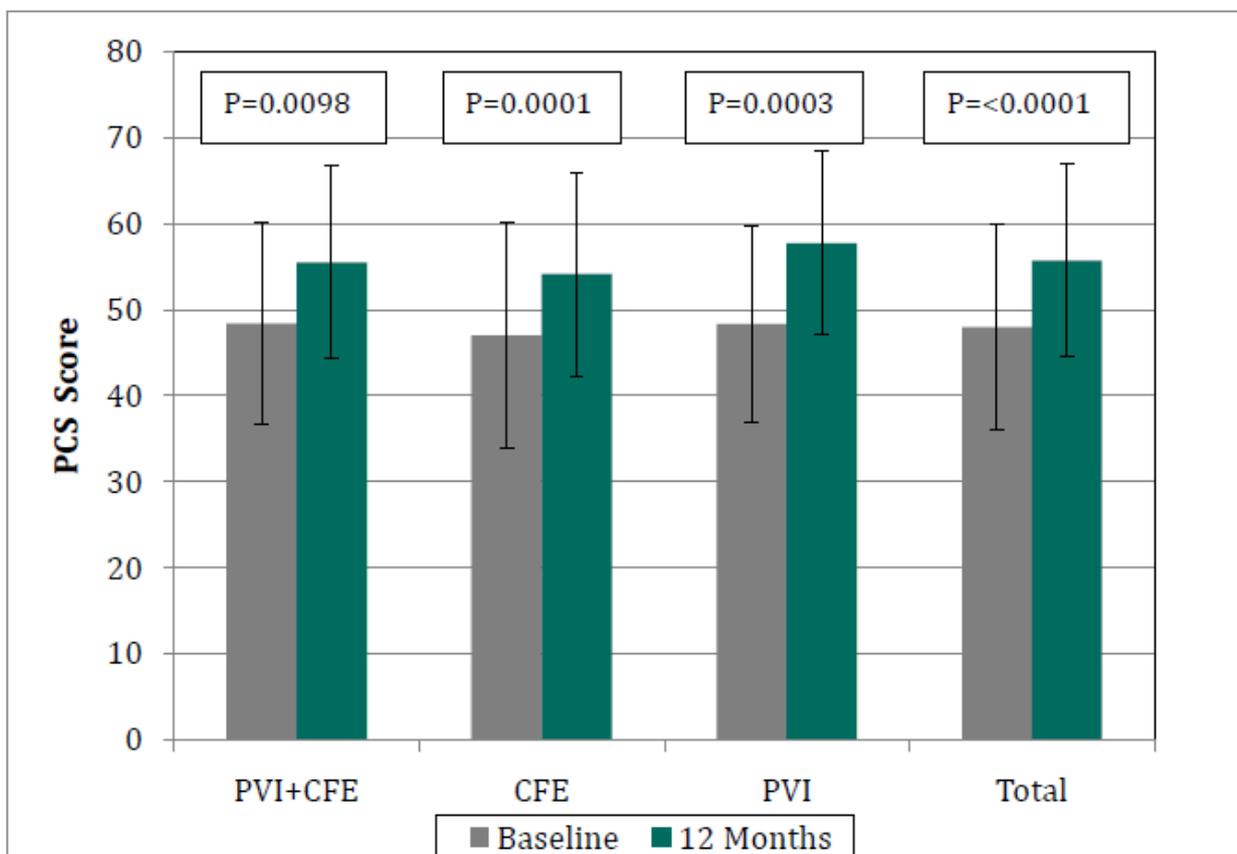
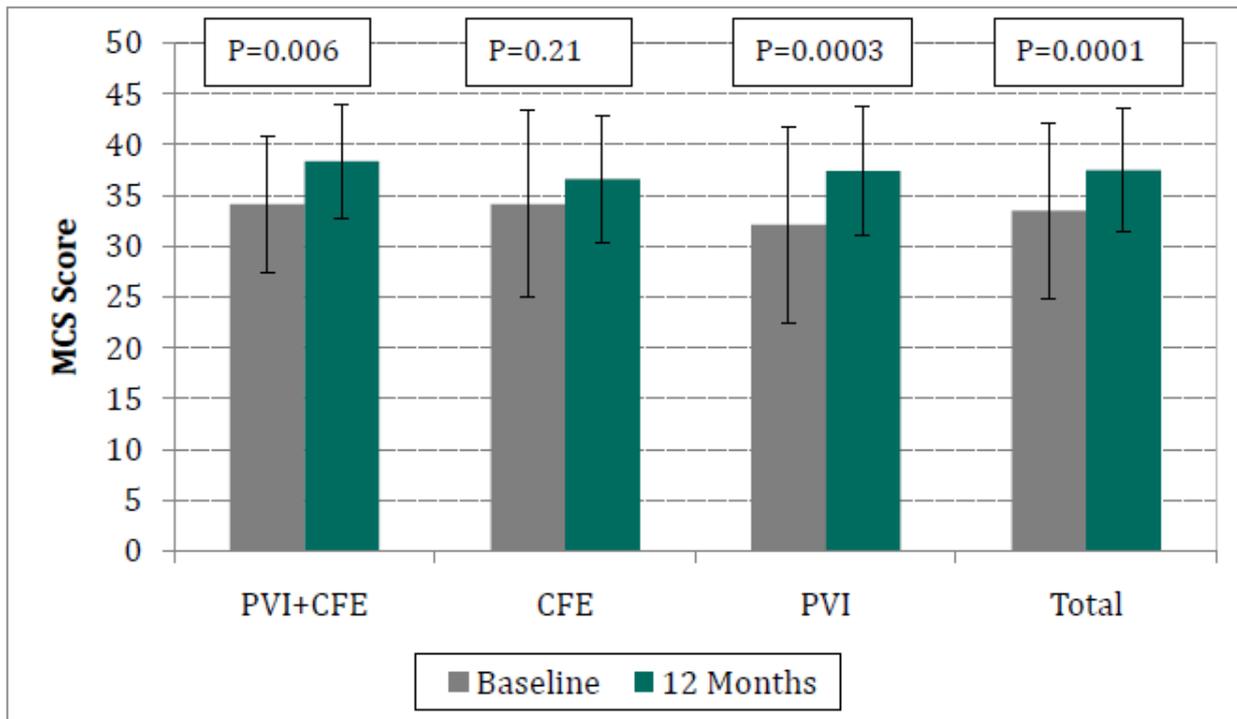
Roberto Mantovan MD<sup>1</sup>, Martino Crosato MD<sup>1</sup>, Laurent Macle MD<sup>2</sup>, Giuseppe De Martino MD<sup>3</sup>, Jian Chen MD PhD<sup>4</sup>, Carlos A. Morillo MD<sup>5</sup>, Paul Novak MD<sup>6</sup>, Vittorio Calzolari MD<sup>1</sup>, Yaariv Khaykin MD<sup>8</sup>, Peter G. Guerra MD<sup>2</sup>, Girish Nair MD<sup>5</sup>, Esteban G. Torrecilla MD<sup>7</sup>, Atul Verma MD<sup>8</sup>

**Introduzione:** lo studio STAR AF ha confrontato tre strategie procedurali per l'ablazione della FA (FA) parossistica e persistente in pazienti con elevato "burden" aritmico: ablazione dei potenziali frammentati complessi (CFE); isolamento delle vene polmonari (PVI); l'associazione dei 2 precedenti (PVI+CFE). Abbiamo condotto questa sottoanalisi dello studio per verificare se il successo procedurale, la strategia ablativa e il "burden" aritmico dopo l'ablazione abbiano determinato o meno un beneficio sulla qualità della vita dei pazienti (QOL).

**Metodi:** I pazienti (n=100) sono stati randomizzati a una delle 3 strategie di ablazione. Lo studio STAR-AF ha dimostrato che a 12 mesi la libertà da recidive di FA (intesa come presenza di episodi più lunghi di 30 secondi) era 88%, 68%, and 38% per i pazienti sottoposti a PVI+CFE, PVI, e CFE rispettivamente (p=0.001).

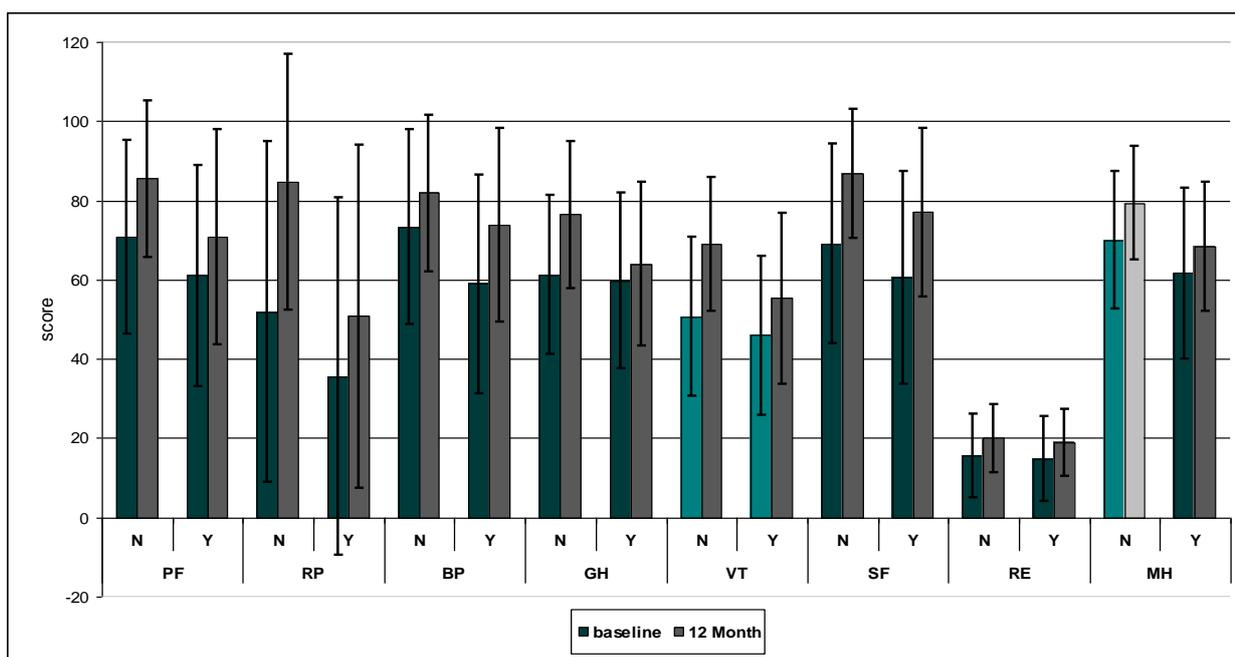
La QOL è stata misurata con il questionario SF-36 sia prima dell'ablazione che a 6 e 12 mesi dopo la procedura. Per ciascuna delle 8 sottoscale della SF-36 sono stati calcolati i vari punteggi (quanto più alto, tanto più favorevole è lo score). Gli score sono anche stati convertiti nelle 2 componenti di score di benessere fisico (physical health score, PCS) e benessere mentale (mental health score, MCS).

**Risultati:** nella popolazione complessiva dello studio, c'è stato un miglioramento significativo a 12 mesi rispetto al basale sia nel PCS (+24%) che nel MCS (+19%) ( $p < 0.05$  per entrambi gli score) (Figura).



**Figure 1:** MCS (A) and PCS (B) values at baseline and at 12 months follow up for every randomization group and for the entire population.

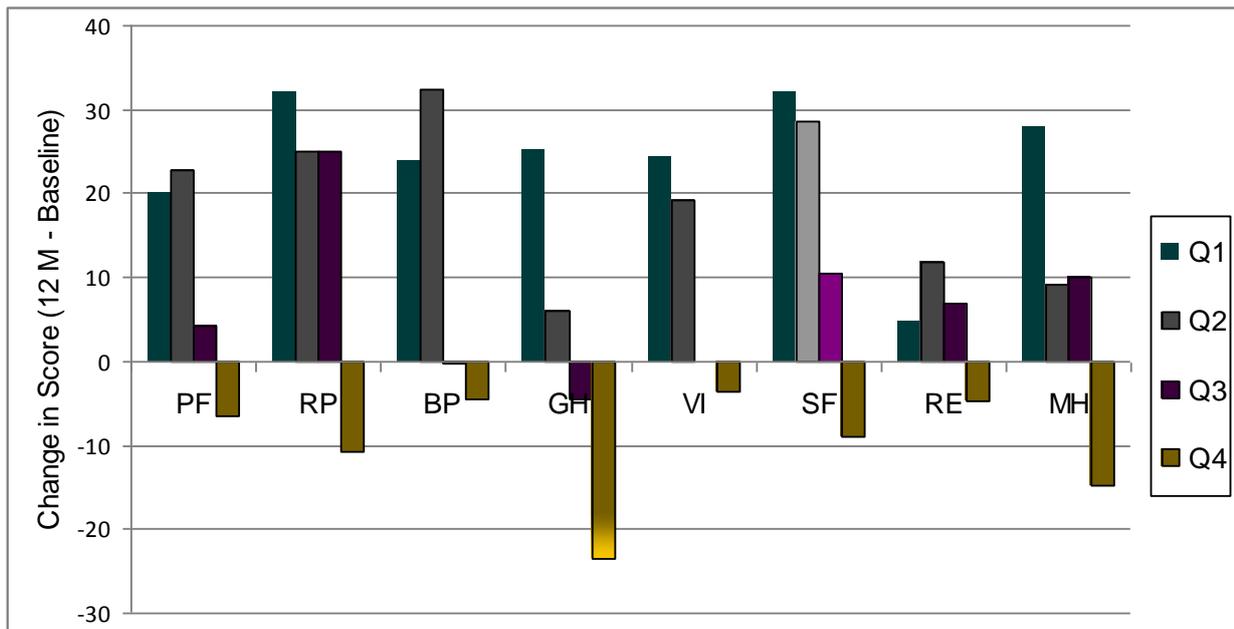
I pazienti senza recidive di FA avevano – a 12 mesi - risultati significativamente migliori in ciascuna delle 8 sottoscale rispetto ai paziente che avevano avuto recidive. ( $p < 0.04$  per ciascuna sottoscala). (Figura)



**Figure 2:** 8 subscale values at Baseline and 12 months follow up for patients with No AF/AT/AFI recurrence (N) and for patients with AF/AT/AFI Recurrence (Y). PF=Physical Functioning; RP=Role Physical; BP=Body Pain; GH=General Health; VI=Vitality; SF=Social Functioning; RE= Role Emotional; MH= Mental Health.

Confrontando le 3 strategie ablative, non ci sono state differenze significative tra i PCS a 12 mesi.

Considerando i pazienti che hanno avuto recidive di FA, le misure di QOL sono migliorate in tutti i pazienti, eccetto che nel sottogruppo con un “burden” aritmico piu elevato (quartile piu alto – tra 14.15 min e 36 h di aritmia) in cui ogni sottoscala è peggiorata. (Figura)



**Figure 4:** Change in 8 subscale values from 12 M to Baseline for patients with AF/AT/AFI recurrence, based on AF burden quartile analysis. Q1=30 sec - 1.30 min; Q2=1.30 - 4.04 min; Q3=4.04- 14.15 min; Q4=14.15 min - 36 h. PF=Physical Functioning; RF=Role Physical; BP=Body Pain; GH=General Health; VI=Vitality; SF=Social Functioning; RE=Role Emotional; MH= Mental Health.

**Discussione:** I pazienti senza recidive di FA dopo l’ablazione hanno una miglior qualità della vita rispetto a quelli con recidive. Nonostante vi siano state differenze nell’entità delle recidive nei diversi bracci dello studio, la qualità della vita è migliorata con tutte e 3 le 3 strategie ablative. Nei pazienti con recidiva di FA la qualità di vita risultava peggiorata solo nei pazienti in cui persisteva un elevato burden aritmico dopo la procedura. Si deve infatti notare che i pazienti inclusi in questo studio avevano per definizione un elevato “burden” di FA o FA persistente, mentre per recidiva si è considerata la presenza anche di un solo episodio di durata maggiore di 30 secondi. Anche i pazienti con recidive hanno nella maggior parte avuto una netta e significativa riduzione del “burden” della FA. Solo i pochi

(8) pazienti che hanno mantenuto un elevato “burden” di FA non hanno evidenziato un miglioramento sintomatologico.



## **Appendice 2**

### **Studio Star AF 2: Sinopsi dello studio e Stato dell'arruolamento pazienti**

#### **Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial – Part II.**

#### **STAR AF II**

**Steering committee: A. Verma, R. Mantovan, I Deisendorfer, S.A. Chen, S. Ernst, L. Macle, P. Saunders**

#### **Substrate e Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial Ablazione del “trigger” e Ablazione del “substrato” per ridurre la FAPersistente – Parte II**

#### **Background:**

Attualmente l'isolamento dell'antro delle vene polmonari (PVI) presenti nell'atrio sinistro allo scopo di eliminare i “triggers” (punti da cui si pensa che abbia origine l'aritmia) della FA(FA) costituisce la metodica più largamente utilizzata per eseguire l'Ablazione della FA ed è riconosciuto universalmente come primo step procedurale indispensabile ed efficace. Non è, tuttavia, ancora chiaro se esclusivamente la tecnica PVI sia sufficiente come strategia per l'ablazione della FAdi tipo persistente.

Inoltre, nel caso in cui bisogna aggiungere l'ablazione del substrato atriale esistente (che garantisce il mantenimento dell'aritmia cardiaca da FA), non è dimostrato che si debba trattare di potenziali frammentati ben localizzati (CFAE - elettrogrammi atriali complessi e frazionati) oppure di lesioni ablativo-addizionali di tipo lineare.

Tutte le tecniche descritte (usualmente realizzate tramite l'erogazione di energia a radiofrequenza) vengono comunemente effettuate e sono riportate in letteratura (cfr.

*Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2006; 114:700-752).* Ad oggi, però, non è stato mai condotto alcun trial randomizzato multicentrico, di confronto diretto tra i diversi approcci ablativi per la FA di tipo Persistente; pertanto, non è ancora determinato quale debba essere l'approccio di prima scelta in pazienti affetti da FA persistente.

**Ipotesi:**

Questo studio è stato disegnato per testare l'ipotesi che l'approccio combinato PVI+CFAE offra una percentuale di successo dell'ablazione della FA Persistente superiore sia alla sola tecnica PVI (tecnica basata sul "Trigger", isolamento delle vene polmonari) che ad un approccio combinato di tipo PVI+Linee addizionali.

**Popolazione:**

Pazienti con FA sintomatica documentata e refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, che abbiano FA persistente.

**Disegno dello Studio:**

Lo studio verrà condotto come una valutazione prospettica, singolo-cieco, randomizzata con bracci paralleli, multicentrica. La randomizzazione sarà stratificata per centro; i pazienti saranno assegnati ad uno dei tre bracci di trattamento nel rapporto 1:4:4

PVI;

PVI+CFAE;

PVI+Linee.

**Procedure Interventistiche:** I pazienti saranno randomizzati ad una delle seguenti metodiche ablative: 1) isolamento circonfrenziale delle vene polmonari (Trigger); oppure 2) approccio ibrido: isolamento circonfrenziale delle vene polmonari più ablazione dei

potenziali frazionati ad alta frequenza durante FA (Substrato CFAE); oppure ad un'altra tecnica combinata isolamento circonfrenziale delle vene polmonari più lesioni lineari addizionali in atrio sinistro.

Tutte le tecniche verranno effettuate con l'ausilio del sistema di mappaggio e navigazione cardiaca EnSite NavX (St. Jude Medical Inc. St. Paul, MN, USA). Vs. 3.1 del 21/10/2010

### **Criteri Inclusione / Esclusione**

- Criteri di Inclusione
- Maggiore età;
- Pazienti sottoposti per la prima volta ad ablazione della FA
- Pazienti con FA persistente, definita come un episodio sostenuto che duri più di 7 giorni e meno di 3 anni.
- Pazienti con FA sintomatica refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico. I pazienti sintomatici sono definiti come quelli che hanno avuto episodi di FA nei 5 anni precedenti all'arruolamento. I sintomi includono, ma non sono limitati a: palpitazioni, dispnea, dolore toracico, disfunzione ventricolare sinistra, astenia o altri sintomi oppure una combinazione di quelli elencati.
- Almeno un episodio documentato di FA (ECG, holter, loop recorder, telemetria, monitoraggio trans telefonico (TTM), o dispositivi impiantabili) nei due anni prima dell'ablazione;
- Pazienti capaci e consenzienti a prestare in forma scritta consenso informato a partecipare
- Pazienti capaci e consenzienti a soddisfare tutti i requisiti della procedura di ablazione e delle visite di follow-up.

### **Exclusion criteria:**

- Pazienti con AF di tipo parossistico (episodi di durata inferiore a 7 giorni)
- Pazienti con FA di tipo “longstanding” persistente (definita come episodi sostenuti di durata superiore a tre anni)
- Pazienti nei quali non sia stata mai tentata la cardioversione o per i quali non sia stato mai ottenuto il ritorno a ritmo sinusale.
- FA riconducibile a cause reversibili
- Pazienti con controindicazioni alla anticoagulazione sistemica con eparina o coumadin o inibitori diretti della trombina
- Pazienti con dimensioni dell’atrio sinistro  $\geq 60$  mm (2D echo, proiezione parasternale ase lungo);
- Pazienti potenzialmente oppure in stato di gravidanza

## Endpoints

### Endpoint Primario

- Assenza di episodi di FA di durata superiore a 30 sec alla visita di FUP a 18 mesi dopo una o due procedure di ablazione con e senza farmaci antiaritmici

### Endpoint Secondari (riassunto)

- Mortalità
- Assenza di episodi di aritmie atriali di durata superiore a 30 sec alla visita di FUP a 18 mesi dopo una o due procedure di ablazione con e senza farmaci antiaritmici
- Assenza di episodi di Flutter o tachicardia atriali di durata superiore a 30 sec alla visita di FUP a 18 mesi dopo una o due procedure di ablazione con e senza farmaci antiaritmici

- Incidenza di complicanze peri-procedurali, inclusi stroke, stenosi delle vene polmonari, perforazioni cariache, fistola atrio-esofagea, decesso.
- Durata della procedura
- Tempo di fluoroscopia
- Numero di procedure di ablazione ripetute
- Effetto di ognuna delle strategie ablativo su ciclo, regolarità e terminazione. della FA
- Relazione tra terminazione in acuto della FA e outcome procedurale a lungo termine
- Misura della Qualità di Vita (SF-36 e EQ-5D)
- Cut off di burden di FA che incide sulla Qualità di Vita dei pazienti
- Valutazione di costo-utilità

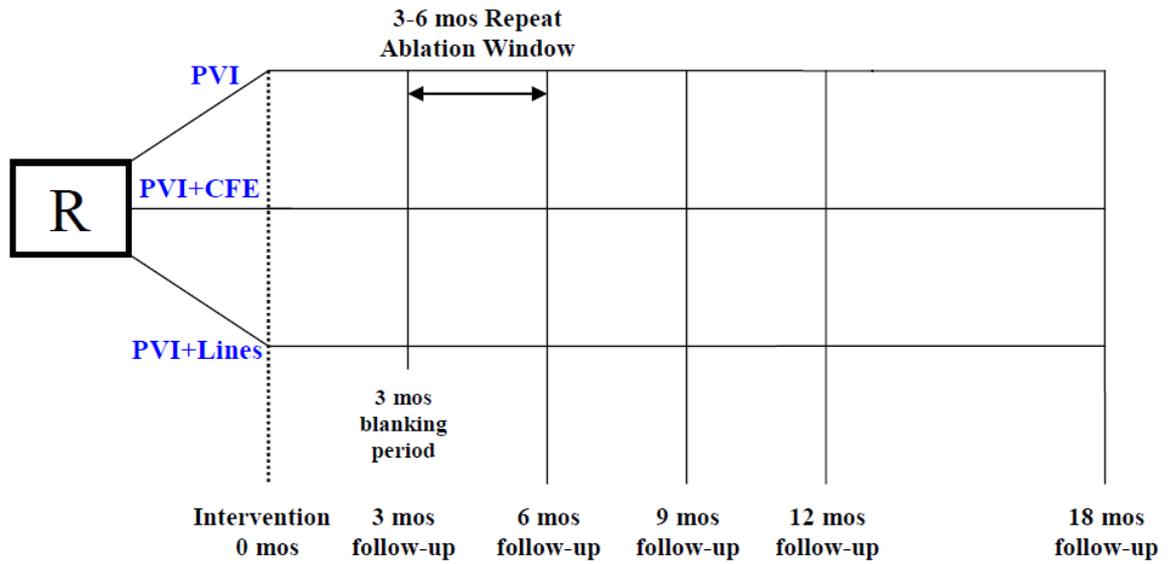
### **Enrollment Target**

**Campione:** Target di 549 pazienti in totale.

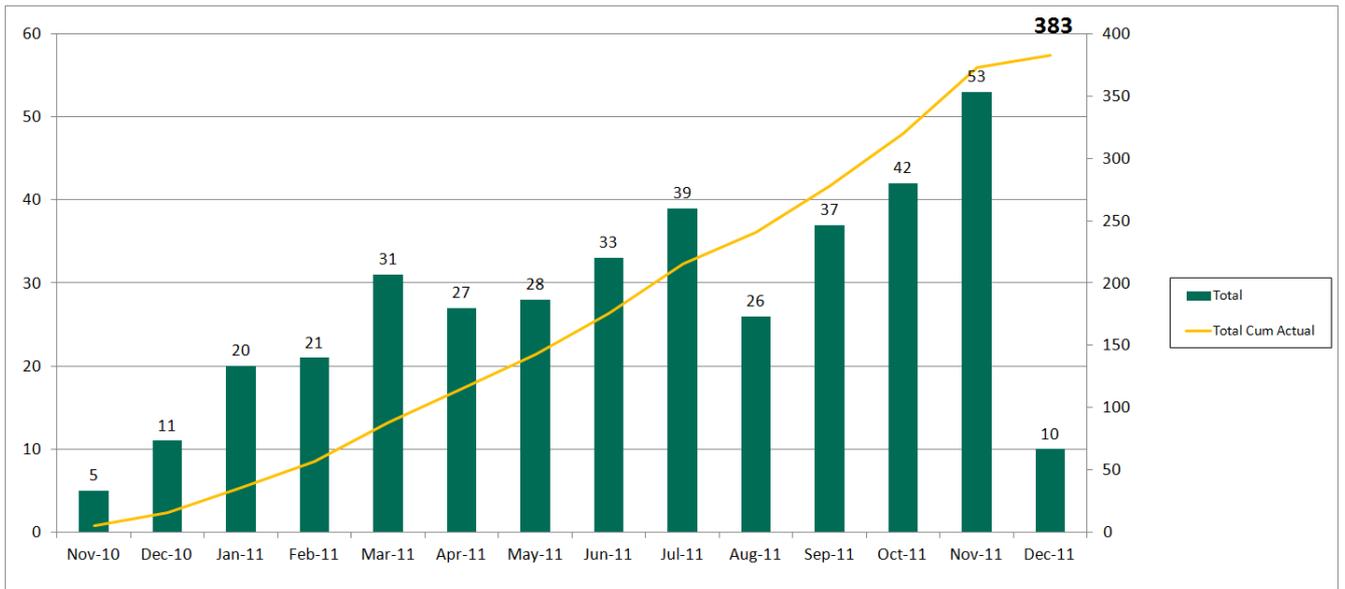
**Durata:** La durata del follow-up sarà di 18 mesi per ogni paziente. Il periodo di arruolamento sarà di 18 mesi.

**Centri Partecipanti:** Parteciperanno al trial centri Canadesi, Europei, Australiani ed Asiatici, esperti nell'Ablazione della FA Persistente. Vs. 3.1 del 21/10/2010

## Star AF 2: Study design



## STAR AF II – Enrolment per Month at December 2011



## Bibliografia

- 1. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–61.
- 2. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *J Am Med Assoc* 1994;271:840–4.
- 3. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
- 4. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 2044–2053.
- 5. Lip GYH, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation: history, epidemiology and importance of atrial fibrillation. *BMJ* 1995;311:1361–7.
- 6. Flegel KM. From delirium cordis to atrial fibrillation: historical development of a disease concept. *Ann Intern Med* 1995;122:867–73.
- 6. Adams R. Cases of diseases of the heart, accompanied with pathological observations. *Dublin Hospital Reports* 1827;4:353–453.
- 8. Chauveau A, Marey EJ. Appareils et Experiences Cardiographiques De´monstration Nouvelle du Mechanisme des Mouvements du Coeur par l'Emploi des Instruments Enregistreurs a Indications Continuees. In: Bailliere JB, editor. Paris, p. 1863.
- 9. Marey EJ. Physiologie Medicale del la circulation du sang. A. Delahaye editor. Paris 1863

- 10. Mackenzie J The study of the pulse. London. Frowde Pb. 1902
- 11. Mackenzie J Diseases of the Heart. London. Frowde Pb. 1908
- 12. Einthoven W. Le telecardiogramme. *Arch Int Physiol* 1906;4:132–64.
- 13. Lewis T. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *BMJ* 1909;2:1528.
- 14. Rothenberger CJ Winterberg H. Vorhofflimmern und arrhythmia perpetua. Wien Klein Wochenschr 1009
- 15. Winterberg H. Ueber Herzflimmern und seine Beeinflussung durch Kampher. *Zeitschrift für Experimentelle Pathologie und Therapie* 1906;3:182–208.
- 16. Lewis T, Schleiter HG. The relation of regular tachycardias of auricular origin to auricular fibrillation. *Heart* 1912;3:173–93.
- 17. Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol* 1913;46:349–82.
- 18. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA, et al. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200–20.
- 19. Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947;64:233–9.
- 20. Allessie MA, Rensma PL, Brugada J, et al. Pathophysiology of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. 548–59.
- 21. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;10(5):769–77.
- 22. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:204–16.
- 23. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966;34:412–22.

- 24. 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;339:659–66.
- 25. Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other diseases. In: Willius FA, Keys TE, editors, *Classics of cardiology*. New York: Dover Publications Inc.; 1941;1:231–52.
- 26. Fischermann K, Schleisner P. Quinidine sulphate therapy of chronic auricular fibrillation in patients over fifty. *Nord Med* 1950;43(17):705–6.
- 27. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962;182: 548–55.
- 28. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129–47.
- 29. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiological features of chronic atrial fibrillation. The Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-22
- 30. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23): 1825–33.
- 31. Cox JL, Schuessler RB, D’Agostino HJ Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(4):569–83.
- 32. Swartz JF, Pellersells G, Silvers J, et al. A catheter based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;90(Suppl 1):335.

- 33. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, et al. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5(9):743–51.
- 34. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-473.
- 35. American Heart Association. 2004 Heart and Stroke Statistical Update, <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1928>. 20/12/2004.
- 36. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip E, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:1042-1046.
- 37. Kistler PM, Sanders P, Simon P, Fynn SP, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:109-16.
- 38. Wattigney WA, Mensah GA, Janet B, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: Implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-716.
- 39. Braunwald E. Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-1369.
- 40. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
- 41. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-844.
- 42. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term

- risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359- 364.
- 43. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-2461.
  - 44. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98(5):476-484.
  - 45. Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(1):7-14.
  - 46. Estratto da IES, Bollettino informativo del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto - n.4, dicembre 2009 pp.3-6
  - 47. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
  - 48. Tsang TSM, Petty GW, Barnes ME, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota changes over three decades. *J Am Col Cardiol* 2003;42:93-100.
  - 49. United Nations, World Population Prospects: <http://www.who.int/hpr/ageing/TeGeME%20for%20www.pdf>
  - 50. Wolff L. Familial auricular fibrillation. *N Engl J Med* 1943;229:396–7.
  - 51. Jalife J, Allessie M, Antzelevitch C et al. Pathophysiology of atrial fibrillation. In *Atrial Fibrillation Ablation 2011 Update*, ed Natale A and Raviele A, Wiley-Blackwell 2011; 20-34

- 52. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336(13):905–11.
- 53. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation* 2003;107(23):2880–3.
- 54. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain of function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299(5604):251–4.
- 55. Sabeh MK, Macrae CA The genetics of atrial fibrillation. *Curr. Opin. Cardiol.* 2010;25:186-191
- 56. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
- 57. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;158:2265-2266.
- 58. Israel CW, Gr.nefeld G, Ehrlich JR, Li Y-G, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:47-52.
- 59. Fetsch T, Bauer P, Eigberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385-1394.
- 60. Patten M, Maas R, Bauer P, et al. Supression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias-results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004;25:1395-1405.
- 61. Camm AJ, Obel OA. Epidemiology and mechanism of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 1996;78(8A):3-11.
- 62. Hagens VE, Vermeulenb KM, Tenvergertb EM, et al. Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation < results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Eur Heart J* 2004;25:1542-1549.

- 63. Stewart S, Murphy N, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286-292.
- 64. Le Heuzey JY, Paziard O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The COCAF Study. *Am Heart J* 2004;147:121-126.
- 65. Moeremans K, Aliot E, De Chillou C, et al. Second line pharmacological management of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in France: a cost analysis. *Value Health* 2000;3:407-416.
- 66. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, et al. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;94:889-894.
- 67. Lake FR, Cullen KJ, De Klerk NH, et al. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust NZ J Med* 1989;19:321-326.
- 68. Lewis T, Feil HS, Stroud WD: Observations upon flutter and fibrillation. Part III. Some effects of rhythmic stimulation of the auricles. *Heart* 1920;7:247-56.
- 69. Moore EN, Spear JF: Natural occurrence and experimental initiation of atrial fibrillation in different animal species. In: Kulbertus HE, Olsson SB, Schlepper M, (eds): Atrial fibrillation. Mondal, Sweden, 1982, A.B. Hassel, p. 33
- 70. Sherf D: Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Exp Biol Med* 1947;64:233-240.
- 71. Prinzmetal M, Corday E, Brill JC, et al.: Mechanism of the auricular arrhythmias. *Circulation* 1950;1:241-250.
- 72. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA: A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-210.
- 73. Kirchhof JH, Smeets JR, Wellens HJ, et al.: High-density mappings of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89:1665-1680.

- 74. Allesie MA, Konings K, Kirchhof C, Wijffels M: Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;77:10A-23A
- 75. Spach MS, Dolber PC, Heidlag JF: Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle: a model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res* 1988; 62:811-32.
- 76. Jalife J: Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14: 776-80.
- 77. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, et al.: Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988;62:395-410.
- 78. Morillo CA, Klein CJ, Jones DL, et al.: Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiologic characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-95.
- 79. Elvan A, Wylie K, Zipes DP: Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling. *Circulation* 1996;94:2953-60.
- 80. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ: Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996;94:2968-74.
- 81. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:1954-68.
- 82. Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al.: Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96:3157-63.
- 83. Michelucci A, Padeletti L, Molino Lova R, et al.: La refrattarietà atriale e la sua dispersione in differenti condizioni fisiopatologiche. *G Ital Cardiol* 1982;12:555-562.

- 84. Cosio GC, Palacios J, Vidal JM, et al.: Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulse: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983;51:122-130.
- 85. Ramdat Misier AR, Opthof T, van Hemel NM, et al.: Increased dispersion of retractoriness in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1531-5.
- 86. Daud EG, Bogun F, Goyal R, et al.: Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600- 6.
- 87. Ravelli F, Faes L, Sandrini L, et al.: Wave-similarity mapping shows the spatiotemporal distribution of fibrillatory wave complexity in the human right atrium during paroxysmal and chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1071- 1076.
- 88. Capucci A, Biffi M, Boriani G, et al.: Dynamic electrophysiological behaviour of human atria during paroxymal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:1193-202.
- 89. Gaita F, Calò L, Riccardi R, et al.: Different patterns of atrial activation in idiopathic atrial fibrillation: simultaneous multisite atrial mapping in patients with paroxysmal and chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:534-41.
- 90. Pandozi C, Bianconi L, Villani M et al.: Electrophysiologic characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:2860-5.
- 91. 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

- 92. Roark S, McCarthy E, Lee KL, Pritchett ELC: Observations on the occurrence of atrial fibrillation in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1986;57:571-5.
- 93. Delise P, Gianfranchi L, Paparella N, et al.: Clinical usefulness of slow pathway ablation in patients with both paroxysmal AV nodal reentrant tachycardia and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:1421-3.
- 94. Sung RJ, Castellanos A, Mallon SM, et al.: Mechanisms of spontaneous alternation between reciprocating tachycardia and atrial flutter-fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1977; 56:409-16.
- 95. Haissaguerre M, Fischer B, Labbe T, et al.: Frequency of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation of overt accessory pathways. *Am J Cardiol* 1992;69:493-7.
- 96. Pristowsky EN: Tachycardia-induced tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: Di Marco JP, Prystowsky EN (eds): Atrial arrhythmias: State of the art. Armonk, NY, Futura Publishing Company, Inc. 1995. pp. 81-95.
- 97. Ravelli F, Allessie MA: Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997;96:1686- 1695.
- 98. Palma EC, Ferrick KJ, Gross J, et al.: Transition from atrioventricular node reentry tachycardia to atrial fibrillation begins in the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:397.
- 99. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al.: A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.

- 100. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonaryveins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000 Aug;11(8):888-94.
- 101. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al.: Electrophysiological breakthrough from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:2463-65.
- 102. Lin W, Tai C, Hsiegh M, et al.: Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107:3176-83.
- 103. Kim DT, Lai AC, Hwng C, et al.: The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1324-7.
- 104. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, Saad EB, Navia JL, McCarthy PM, Tchou P, Gillinov AM, Natale A. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:803-9.
- 105. Coumel P: Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:338-55.
- 106. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al.: Pulmonary vein denervation benefits paroxysmal atrial fibrillation patients after circumferential ablation. *Heart Rhythm* 2004;1:S2-38.
- 107. Scherr D, Dalal D, Cheema A, et al Long- and short-term temporal stability of complex fractionated atrial electrograms in human left atrium during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:13-21.
- 108. Porter M, Spear W, Akar JG, et al. Prospective study of atrial fibrillation termination during ablation guided by automated detection of fractionated electrograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:613–620.

- 109. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allessie MA. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1997; 95:1231–1241.
- 110. Lin J, Scherlag BJ, Zhou J, Lu Z, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R, Po SS. Autonomic mechanism to explain complex fractionated atrial electrograms (CFAE). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1197-205.
- 111. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;113: 626-33.
- 112. Liu X, Shi HF, Tan HW, Wang XH, Zhou L, Gu JN. Decreased connexin 43 and increased fibrosis in atrial regions susceptible to complex fractionated atrial electrograms. *Cardiology*. 2009;114(1):22-9.
- 113. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:1769-1775.
- 114. Scanavacca MI, Kajita LJ, Vieira M, Sosa EA: Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:677-681.
- 115. Dong J, Vasamreddy CR, Jayam V, et al. Incidence and predictors of pulmonary vein stenosis following catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic pulmonary vein ablation approach: Results from paired magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:845-852.
- 116. Packer DL, Keelan P, Munger TM, et al. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:546-554.

- 117. Natale A, Pisano E, Shewchik J, et al. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:1879-1882.
- 118. Meininger GR, Calkins H, Lickfett L, et al. Initial experience with a novel focused ultrasound ablation system for ring ablation outside the pulmonary vein. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;8:141-148.
- 119. Sarabanda AV, Bunch TJ, Johnson SB, et al. Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1902-1918
- 120. Themistoclakis S, Wazni OM, Saliba W, et al. Endoscopic fiberoptic assessment of balloon occlusion of the pulmonary vein ostium in humans: Comparison with phased-array intracardiac echocardiography. *Heart Rhythm* 2006;3:44-49.
- 121. Jongbloed MRM, Schalij MJ, Poelmann RE, et al. Embryonic conduction tissue: A spatial correlation with adult arrhythmogenic areas. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:349-355.
- 122. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, et al. Evidence of a specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:803-809.
- 123. Weerasooriya R, Jais P, Scavee C, Macle L, et al. Dissociated pulmonary vein arrhythmia: Incidence and characteristics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1173-1179.
- 124. Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, et al. Architecture of the pulmonary veins: Relevance to radiofrequency ablation. *Heart* 2001;86:265-270.

- 125. Weiss C, Gocht A, Willems S, et al. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1352-1356.
- 126. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, Chen LS, Chen PS, Fishbein MC: Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:132- 143.
- 127. Arora R, Verheule S, Scott L, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 2003; 107:1816-1821.
- 128. Hocini M, Ho SY, Kawara T, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: Electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 2002; 105:2442-2448.
- 129. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:668-671.
- 130. Ho SY, Anderson RH, Sanchez-Quintana D: Atrial structure and fibres: Morphological basis of atrial conduction. *Cardiovasc Res* 2002; 54:325-336.
- 131. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH: Anatomy of the left atrium: Implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:1525-1533.
- 132. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, de Mendonca MC, Ho SY: Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:1400-1405.

- 133. Scharf C, Sneider M, Case I, et al. Anatomy of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and effects of segmental ostial ablation analyzed by computed tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:150-155.
- 134. Kato R, Lickfett L, Meininger G, et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:2004-2010.
- 135. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:584-92.
- 136. Mantovan R, Raviele A, Buia G et Al. Left Atrial Radiofrequency Ablation During Cardiac Surgery In Patients With Atrial Fibrillation". *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003;14: 1289-1295
- 137. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996; 12: 1132-1144.
- 138. Swartz JF, Pellersels G, Silvers J et al. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 90(4 Part 2): I-335.
- 139. Fisher, J. D., Spinelli, M. A., Mookherjee, D., Krumerman, A. K. and Palma, E. C. Atrial Fibrillation Ablation: Reaching the Mainstream. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2006, 29: 523–537.)
- 140. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M et al. Efficacy and safety of septal and left atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 139R-146R.
- 141. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100:1878-1886

- 142. Haissaguerre M, Shah D, Jais P et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 101: 1409-1417.
- 143. Oral H, Knight BP, Tada H et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1077-1081.
- 144. Marrouche NF, Dresing NF, Cole CR et al. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: Impact of different catheter techniques. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 464-474.
- 145. 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: 1599-1604.
- 146. Pappone C, Oreto G, Lamberti F et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999; 100: 1203-1208.
- 147. Stabile G, Turco P, La Rocca V et al. Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation? *Circulation* 2003; 108: 657-660.
- 148. Pappone C, Oreto G, Rosani S et al. Atrial electroanatomical remodelling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: Efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2539-2544.
- 149. Pappone C, Oral H, Santinelli V et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 2724-2726.
- 150. Mantovan R, Calzolari V, Cavallini C et al. Anatomical And Electrophysiological Approach Of Atrial Fibrillation Ablation: Technical Limitations". *J Cardiovasc Med*, 2006, 7: 586-591

- 151. Mantovan R, Verlato R, Calzolari V, et al . Comparison Between Anatomical And Integrated Approaches To Atrial Fibrillation Ablation. Adjunctive Role Of Electrical Pulmonary Vein Disconnection. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16, 1293-1297.
- 152. Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, et al Complete isolation of the left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 2090-2096.
- 153. Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, et al. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique. *Circulation* 2005; 112: 3038-3048.
- 154. Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, et al. Recovered Pulmonary Vein Conduction as a Dominant Factor for Recurrent Atrial Tachyarrhythmias After Complete Circular Isolation of the Pulmonary Veins: Lessons From Double Lasso Technique. *Circulation* 2005; 111: 127-135.
- 155. Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation: Intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:1335-1340.
- 156. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J, et al. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003 24, 956-962.
- 157. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004; 110: 3036-3042.

- 158. Jais P, Hocini M, Hsu LF, et Al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004; 110: 2996-3002.
- 159. Hocini M, Jais P, Sanders P, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation. A prospective randomized study. *Circulation* 2005; 112: 3688-3696.
- 160. Takahashi Y, Jais P, Hocini M, et al. Acute occlusion of the left circumflex coronary artery during mitral isthmus linear ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005 16: 1104-1107.
- 161. Verma A, Mantovan R, Macle L, et al. Substrate Vs Trigger Ablation For Reduction Of Atrial Fibrillation (Star-Af): An International, Multicenter, Randomized Trial. *Eur Heart J.* 2010; 31(11):1344-56.
- 162. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a metaanalysis. *Circulation* 2000; 101: 61-5.
- 163. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111(9): 1100-5.
- 164. Bertaglia E, Zoppo F, Tondo C, et al. Early Complications of Pulmonary Veins Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Multicenter Prospective Registry On Procedural Safety. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1265-1271
- 165. Scharf C, Sneider M, Case I, et al. Anatomy of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and effects of segmental ostial ablation analyzed by computed tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14: 150-155.
- 166. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, et al. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution,

- and influence of the ablation strategy. *Circulation*. 2003 Dec 23;108(25):3102-7.107.
- 167. Arentz T, Jander N, von Rosenthal J, et al. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency ablation of refractory atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003; 24: 963-969.
  - 168. Li Zhou L, Keane D, Reed G and Ruskin J. Thromboembolic complication of cardiac radiofrequency catheter ablation: a review of the reported incidence, pathogenesis and current research directions. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999; 10: 611-620.
  - 169. Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, et al. Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16(6): 576-81.
  - 170. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, et al. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Circulation*. 2004;110(11):1351-7.
  - 171. Cummings JE, Schweikert R, Verma A, Natale A. Left atrial flutter following pulmonary vein antrum isolation with radiofrequency energy: Linear lesion or repeat isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16: 293-297.
  - 172. Hsu LF, Jaïs P, Hocini M, et al. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *PACE* 2005; 28: S106-S109.
  - 173. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al.: Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634-2640.
  - 174. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al.: Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre,

randomized, controlled study (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27:216-221.

- 175. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al.: Circumferential pulmonary vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-941.
- 176. Pappone C, Augello G, Sala S, et al.: A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340-2347.
- 177. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al.: Atrial fibrillation ablation vs antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-2505.
- 178. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al.: Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-340.
- 179. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Josephson ME: Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2008;168:581-586.
- 180. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, Healey JS, Connolly SJ, Morillo CA: A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:138-144.
- 181. Calkins H, Matthew RR, Spector P, et al.: Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation. Two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:349-361.
- 182. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Kathib SM: Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm*

*Electrophysiol* 2009;2:599-602.

- 183. Nault I, Miyazaki S, Forclaz A, et al.: Drugs vs ablation for treatment of atrial fibrillation: the evidence supporting catheter ablation. *Eur Heart J* 2010;31:1046-1054.
- 184. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al.: Up-dated worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-38.
- 185. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, et al.: Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm* 2010;7:835-846.
- 186. Katritsis D, Wood MA, Giazitzoglou E, Shepard RK, Kourlaba G, Ellenbogen KA: Long-term follow-up term radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:419-424.
- 187. Shah AN, Mittal S, Sichrovski TC, et al.: Longterm outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:661- 667.
- 188. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, et al.: Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace* 2009;12:181-187.
- 189. Barghava M, Di Biase L, Mohanty P, et al.: Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicentre trial. *Heart Rhythm* 2009;6:1403-1412.
- 190. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, et al.: Long term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:237-242
- 191. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, et al.: Long-term out come of atrial

fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1071-8

- 192. Medi C., Sparks PB, Morton JB, et al.: Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: Results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:137-41.
- 193. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4:816–861.
- 194. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation* 2005;112:627–635.
- 195. Oral H, Chugh A, Good E, et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation* 2007;115:2606–2612.
- 196. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation* 2004;109:3007–3013.
- 197. Verma A, Novak P, Macle L, et al. A prospective, multicenter evaluation of ablating complex fractionated electrograms (CFEs) during atrial fibrillation (AF) identified by an automated mapping algorithm: acute effects on AF and efficacy as an adjuvant strategy. *Heart Rhythm* 2008;5:198–205.
- 198. Oral H, Chugh A, Yoshida K, et al. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral

- pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:782–789.
- 199. Deisenhofer I, Estner H, Reents T, et al. Does electrogram guided substrate ablation add to the success of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? A Prospective, Randomized Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:514–521.
  - 200. Elayi CS, Verma A, Di Biase L, et al Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm* 2008;5:1658–1664.
  - 201. Estner HL, Hessling G, Ndrepepa G, et al. Electrogram-guided substrate ablation with or without pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:1281–1287.
  - 202. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257–e354.
  - 203. Stiles MK, John B, Wong CX, et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate characterizing the ‘second factor’. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1182–1191.
  - 204. Aizer A, Holmes DS, Garlitski AC, et al. Standardization and validation of an automated algorithm to identify fractionation as a guide for atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2008;5: 1134–1141.

- 205. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:204–216.
- 206. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588–1595.
- 207. Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1878–1886.
- 208. Shan Z, Van Der Voort PH, Blaauw Y, Duytschaever M, Allessie MA. Fractionation of electrograms and linking of activation during pharmacologic cardioversion of persistent atrial fibrillation in the goat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15: 572–580.
- 209. Verma A, Wulffhart Z, Beardsall M, Whaley B, Hill C, Khaykin Y. Spatial and temporal stability of complex fractionated electrograms in patients with persistent atrial fibrillation over longer time periods: relationship to local electrogram cycle length. *Heart Rhythm* 2008;5:1127–1133.
- 210. Lin YJ, Tai CT, Kao T, et al. Consistency of complex fractionated atrial electrograms during atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5:406–412.
- 211. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:843–849.
- 212. Estner HL, Hessling G, Ndrepepa G, et al. . Acute effects and long-term outcome of pulmonary vein isolation in combination with electrogram-guided substrate ablation for persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008;101: 332–337.

- 213. Verma A, Patel D, Famy T, et al. Efficacy of adjuvant anterior left atrial ablation during intracardiac echocardiographyguided pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:151–156.
- 214. Jais P, Hocini M, Sanders P, et al. Long-term evaluation of atrial fibrillation ablation guided by noninducibility. *Heart Rhythm* 2006;3:140–145.
- 215. Stabile G, Bertaglia E, Senatore Get al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27:216–221.