



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN  
Fisiopatologia Clinica e dell'Invecchiamento

CICLO XXVII

COORDINATORE Prof. Giacomo Laffi

Predittori di efficacia dell'isolamento delle vene  
polmonari nel trattamento della fibrillazione atriale

Settore Scientifico Disciplinare MED/11

**Dottorando**

Dott. Giuseppe Ricciardi

**Tutore**

Prof. Luigi Padeletti

**Coordinatore**

Prof. Giacomo Laffi

Anni 2012/2014

# Indice

## Capitolo 1

<b>La Fibrillazione atriale</b> .....	3
1.1 Epidemiologia .....	3
1.2 Comorbidità, mortalità e costi della FA.....	4
1.3 Fisiopatologia della FA.....	7
1.3.1 Cenni storici.....	7
1.3.2 Modello classico di sviluppo della FA.....	8
1.3.3 FA come una malattia progressiva.....	8
1.3.4 Meccanismi di innesco della FA.....	8
1.3.5 Meccanismi di manteminento della FA.....	10
1.3.6 Rimodellamento FA-correlato.....	11
1.3.7 Ruolo del sistema nervoso autonomo.....	12
1.4 Aspetti clinici della FA.....	16
1.5 Principi generali di terapia.....	18
1.5.1 Controllo del ritmo vs controllo della frequenza.....	19

## Capitolo 2

<b>Ablazione transcateretere della fibrillazione atriale</b> .....	23
2.1 Cenni storici.....	24
2.2 Tecniche di ablazione della FA.....	25
2.2.1 Approcci rivolti alle vene polmonari.....	25
2.2.2 Approcci non rivolti alle vene polmonari.....	27
2.3 Considerazioni tecnologiche e new tools.....	32
2.3.1 La radiofrequenza.....	33
2.3.2 La crioablazione.....	34
2.3.3 Approcci alternativi all'ablazione della FA.....	38
2.3.4 Mappaggio elettroanatomico, controllo remoto ed imaging.....	38
2.4 Complicanze peri- e post-procedurali dell'ablazione della FA.....	40
2.4.1 Tamponamento cardiaco.....	40
2.4.2 Stenosi delle vene polmonari .....	41
2.4.3 Lesioni esofagee.....	42

2.4.4 Lesioni del nervo frenico.....	42
2.4.5 Complicanze tromboemboliche.....	43
2.4.6 Complicanze vascolari.....	44
2.4.7 Mortalità .....	45
2.5 Efficacia dell'ablazione della FA.....	45
2.5.1 Efficacia dell'ablazione con radiofrequenza.....	45
2.5.2 Efficacia della crioablazione.....	46
2.5.3 Considerazioni sulle popolazioni studiate.....	48
2.5.4 Considerazioni sui sistemi di monitoraggio e sulla definizione di efficacia.....	50
2.6 Predittori di successo post-ablazione.....	52
2.7 Impatto dell'ablazione sulle dimensioni e sulla funzione atriale.....	53
2.8 Attuali indicazioni all'ablazione di FA.....	54

## Capitolo 3

<b>Predittori di risposta all'ablazione di fibrillazione atriale.....</b>	<b>56</b>
3.1 La fibrosi miocardica .....	56
3.1.1 Parametri biumorali.....	56
3.1.2 Parametri ecocardiografici.....	57
3.1.3 Sistemi di mappaggio elettroanatomico.....	58
3.2 Indici di flogosi.....	59

## Capitolo 4

<b>Contributo personale.....</b>	<b>60</b>
4.1 Introduzione.....	60
4.2 Materiali e metodi.....	60
4.3 Risultati.....	67
4.4 Discussione.....	72
4.5 Conclusioni.....	73

<b>Bibliografia.....</b>	<b>74</b>
--------------------------	-----------

# Capitolo 1

## La fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia di più frequente riscontro clinico, interessando circa l'1-2% della popolazione adulta <sup>(1)</sup>. In Europa più di 6 milioni di persone ne sono affetti e si stima che la sua prevalenza raddoppi nei prossimi 50 anni, parallelamente all'aumento dell'aspettativa di vita media della popolazione. La FA è associata ad un'aumentata mortalità, morbosità ed un peggioramento della qualità di vita. Il maggiore impatto sociale di questa aritmia è legato all'aumentato rischio di stroke che da questa ne consegue. Si stima che i paziente affetti da FA abbiano un rischio di circa 5 volte maggiore rispetto alla popolazione generale e che il 20% di tutti gli stroke abbiano origine cardioembolica correlata alla presenza di FA. Gli eventi cerebrovascolari che complicano questa aritmia sono spesso fatali o lasciano una maggiore invalidità rispetto ad altre forme di stroke.

La FA rappresenta inoltre un fattore prognosticamente sfavorevole che può complicare l'outcome di diverse cardiopatie e che condivide differenti aspetti fisiopatologici con lo scompenso cardiaco, al quale spesso si associa. Nonostante i numerosi studi pubblicati negli ultimi 20 anni su questo argomento, ancora non è del tutto chiaro quali siano i fattori fisiopatologici alla base delle varie forme di FA e della sua progressione. La cura di questa aritmia è oggi giorno mirata perlopiù alla prevenzione delle complicanze ed al contenimento delle varie manifestazioni cliniche. Non riuscendo ad individuare un modello patogenetico completo ed un target aritmogeno univoco, il trattamento ablativo, seppur in evidente espansione negli ultimi anni, si trova ancora in ritardo se paragonato ai risultati ottenuti per altre forme di aritmia.

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA

E' stato calcolato che al 2010 circa 33,5 milioni di persone al mondo risultavano affette da FA, con una maggior prevalenza tra gli uomini rispetto alle donne <sup>(2)</sup>. La maggior parte dei casi di FA si riscontra nei paesi industrializzati dove si registra una prevalenza di 565 maschi e 366 femmine rispettivamente affetti ogni 100 000 abitanti.

L'incidenza mondiale è stimata di 137 nuovi casi l'anno (213 nei paesi sviluppati) ogni 100000 abitanti. Se applicati alla popolazione mondiale questi dati permettono di stimare un'incidenza pari a 4,7 milioni di nuovi casi all'anno di FA. E' stato calcolato che per un uomo europeo di 55 anni il rischio di sviluppare FA nel corso della sua vita sia del 24,8% e del 22,9% in una donna della stessa età <sup>(3)</sup>. Questo rischio rimane costante fino ai 75 anni, indicando un equilibrio tra l'aumento di incidenza dell'aritmia e

l'aumento di mortalità per età, per poi ridursi gradualmente dopo i 75 anni. L'incidenza di questa aritmia è fortemente correlata all'età, si stima che per ogni decade l'incidenza raddoppi (6) tant'è che la prevalenza per la sottopopolazione di anziani che hanno superato gli 85 anni è di circa il 15% (4). La presenza di FA è associata ad un maggior burden di comorbidità, in particolar modo dell'ipertensione, delle malattie cardiovascolari, obesità e scompenso cardiaco. L'aumento dell'aspettativa di vita della popolazione globale, insieme ad un'aumentata presenza di patologie croniche, ha dato la possibilità di prevedere un rapido incremento di prevalenza di questa aritmia che secondo recenti previsioni aumenterà del 5% all'anno (5).

## **1.2 COMORBOSITA, MORTALITA' E COSTI DELLA FA**

La FA determina un peggioramento dell'aspettativa di vita e della qualità di vita. La presenza di questa aritmia è stata messa in relazione ad un aumento di mortalità prevelanemente dovuto ad ictus e ad altri eventi caridoembolici, ma anche ad un aumento di ospedalizzazioni, di scompenso cardiaco, di ridotta capacità d'esercizio e di riduzione della funzione ventricolare sinistra.

La FA si trova spesso associata a patologie cardiache e sistemiche croniche e ne costituisce quasi sempre un fattore prognostico negativo. Da un punto di vista socio-economico questa aritmia è gravata da importanti costi, dovuti in primo luogo alla gestione degli eventi cerebrovascolari, delle ospedalizzazioni e dalla perdita di produttività dei pazienti che ne sono affetti.

Risulta molto complicato quantificare con esattezza quale sia la mortalità per FA. Questo dipende dal fatto che l'aritmia si trova spesso associata ad altre patologie e ne può influenzare l'outcome in modo variabile. Raramente la FA costituisce da sola la causa di morte per un paziente, più spesso essa partecipa all'evoluzione di un quadro patologico complesso. Gli studi che hanno documentato un'aumentata mortalità per FA sono perlopiù studi in cui questa aritmia viene pesata come fattore prognostico negativo in corso di altri processi morbosi quali lo scompenso cardiaco, le sindromi coronariche acute e gli incidenti cerebrovascolari. Analizzata come singola causa di morte, nell'ambito di un'ampia analisi multivariata condotta per *Lancet* nel 2010, la FA è stata riconosciuta responsabile dello 0,9/100.000 dei decessi nel 1990 e del 1,7/100.000 dei decessi nel 2010, con un trend crescente in questi venti anni (7).

Gli studi che hanno investigato da più tempo circa l'associazione tra FA e mortalità sono tuttavia quelli riguardanti la mortalità per stroke. E' ormai noto che la FA è una causa molto frequente di stroke ischemico e ne comporta un rischio cinque volte aumentato rispetto alla popolazione sana (8-9). E' stimato che circa il 20% degli stroke siano causati dalla FA. Questo dipende dalla stasi ematica che interessa l'atrio sinistro e che favorisce la formazione trombotica soprattutto all'interno dell'auricola sinistra dalla quale può innescarsi il fenomeno cardioembolico. Gli esiti derivanti da uno stroke su base cardioembolica sono spesso più letali e più invalidanti rispetto ad altre forme di stroke e coinvolgono più spesso il circolo cerebrale anteriore (10-11). E' stato anche dimostrato che la FA favorisce un'atrofia cerebrale ed un declino cognitivo anche in assenza di stroke clinicamente manifesti (14).

La quota di mortalità dovuta a fenomeni cerebrovascolari rappresentava in passato la quasi totalità di mortalità per FA, attualmente drasticamente ridotta grazie all'utilizzo della terapia anticoagulante. Diversi studi clinici randomizzati hanno mostrato

l'efficacia della terapia con warfarin nel prevenire gli eventi cerebrovascolari ad un target di INR uguale a 2 o superiore <sup>(12-13)</sup>.

Un'altro importante contesto in cui il ruolo prognostico della FA è stato a lungo studiato è quello dello scompenso cardiaco (CHF). FA e CHF sono state da alcuni studiosi definite “*le due nuove epidemie cardiovascolari*” <sup>(15)</sup>, la cui associazione è gravata da un'elevata mortalità e costi elevati. Le due condizioni hanno tendenza a coesistere e condividono numerosi aspetti clinici e fisiopatologici. Esse possiedono molti fattori di rischio in comune e lo svilupparsi dell'una favorisce l'insorgenza dell'altra condizione. E' stato infatti calcolato, in un follow-up longitudinale, che il 40% dei pazienti con FA o CHF svilupperà negli anni l'altra condizione <sup>(16)</sup>. Le informazioni più complete riguardo l'associazione tra FA e CHF, e riguardo al loro reciproco valore prognostico, derivano dal Framingham heart study <sup>(17)</sup>. In questa popolazione l'incidenza di CHF tra i pazienti con FA è stata del 3,3% l'anno, mentre l'incidenza di FA tra i pazienti scompensati è stata del 5,4% l'anno. E' stato anche dimostrato che in entrambe le situazioni il sovrapporsi delle due condizioni morbose determina un incremento di mortalità rispetto ai casi controllo con FA o CHF non complicati dall'altra condizione patologica.

La FA riveste un ruolo importante anche nell'ambito della cardiopatia ischemica e delle sue varie espressioni cliniche. Una patologia coronarica è presente in più del 20% dei pazienti con FA <sup>(18-19)</sup>; si può considerare l'ischemia miocardica un processo che favorisce sia l'insorgenza che la formazione di un substrato per il perpetuarsi dell'aritmia. Molto importante è l'associazione tra FA e sindromi coronariche acute (SCA) non solo per considerazioni di tipo prognostico ma anche per aspetti legati alla gestione clinica. Questa aritmia infatti occorre in circa il 7,5% dei pazienti ospedalizzati per SCA e risulta essere di nuova insorgenza nel 70% di questi casi <sup>(22-23)</sup>. I dati in letteratura mostrano che sia la FA di nuova insorgenza sia la FA pre-esistente determinano un' aumentata mortalità in seguito ad una SCA. Nei pazienti ospedalizzati per infarto miocardico acuto è stato visto che lo sviluppo di FA durante ospedalizzazione è associato ad una mortalità intraospedaliera quasi doppia rispetto a chi non sviluppa l'aritmia <sup>(20-21)</sup>. Anche la sopravvivenza ad 1 anno dall'evento acuto è minore tra i pazienti che sviluppano FA durante il ricovero. Questi dati sono in gran parte motivati dalla tipologia di paziente che mostra maggiore incidenza di FA nel corso di una SCA, tipicamente più anziani e più malati rispetto a quelli che non presentano l'aritmia. Oltre ad aumentare la mortalità a breve e lungo termine, la FA in corso di SCA ne determina anche un' aumentato rischio di stroke, scompenso e complicanze emorragiche, sia per gli STEMI che per le SCA-NSTE <sup>(22)</sup>.

Molto importante dal punto di vista epidemiologico è il legame esistente tra FA ed ipertensione. Il rimodellamento cardiaco secondario ad ipertensione costituisce un substrato che facilita lo sviluppo dell'aritmia ed è frequente tra i pazienti con FA. E' stato ipotizzato che lo stiramento dei miociti atriali dovuto all'aumento di compliance ventricolare sinistra nei pazienti ipertesi determini alterazioni elettriche progressive che facilitano l'insorgenza della FA <sup>(24)</sup>. La coesistenza di queste due condizioni inoltre ha risvolti negativi sul profilo di rischio tromboembolico dal momento che l'ipertensione determina un' aumento di rischio, di circa tre volte, di eventi tromboembolici nei pazienti con FA <sup>(25)</sup>.

Un fattore di rischio emergente per FA, la cui presenza ne complica la gestione clinica e la prognosi, è la BPCO <sup>(26)</sup>. L'ipossia cronica determina alterazioni strutturali ed emodinamiche polmonari i cui effetti contribuiscono allo sviluppo di FA <sup>(27)</sup>. Molti

agenti farmacologici utilizzati per migliorare la ventilazione in questi pazienti, quali i  $\beta$ -agonisti e la teofillina, favoriscono l'insorgenza di aritmie; dall'altra parte alcuni farmaci utilizzati nella FA, quali sotalolo, propafenone e B bloccanti non selettivi, possono aggravare il difetto ventilatorio. La gestione delle due situazioni associate diventa quindi molto difficile e pregiudica spesso un successo terapeutico.

La FA determina un peggioramento significativo della qualità di vita (QoL). Numerosi studi hanno descritto una peggiore QoL nei pazienti con FA rispetto alla popolazione generale, a controlli sani ed in sottogruppi patologici particolari, quali i pazienti scompensati o affetti da malattia coronarica <sup>(28)</sup>. Inizialmente si ipotizzava che la QoL in questi pazienti fosse tanto peggiore quanto meno stabile fosse la frequenza ventricolare e la risposta alla terapia <sup>(29)</sup>. In tale ottica veniva giustificata una peggiore QoL nei pazienti con FA parossistica rispetto a quelli con FA permanente. Più recentemente è stato invece dimostrato da studi più larghi che la QoL peggiora nei pazienti con FA indipendentemente dalla tipologia di FA e dalla stabilità della frequenza cardiaca <sup>(30)</sup>.

La spesa sanitaria che ruota intorno alla FA è molto alta nei paesi industrializzati. Ciò riflette l'intensità delle risorse impiegate e la durata delle terapie. Circa un terzo dei costi è da attribuire alla gestione dei farmaci anticoagulanti, la restante parte delle spese va invece attribuita alle ospedalizzazioni per eventi acuti correlati alla FA <sup>(31)</sup>. Uno studio osservazionale retrospettivo condotto su un largo campione di circa 38 milioni di persone negli USA ha analizzato in modo dettagliato il peso economico di questa aritmia sulla spesa sanitaria nazionale dal 2004 al 2006 <sup>(32)</sup>. Da questa esperienza emerge che ogni anno circa il 37,5% dei pazienti con FA subisce una ospedalizzazione e che il 2,1% dei casi ospedalizzati muore durante il ricovero. La spesa sanitaria aggiuntiva complessiva per ogni paziente con FA, confrontata con il resto del campione senza FA, è stata calcolata pari a 8705\$ all'anno. Nel campione esaminato la spesa nazionale totale dovuta ad FA è stata di circa 6 miliardi di dollari all'anno. Per quanto riguarda la popolazione europea ed in particolare italiana esistono pochi dati a riguardo. Nel 2010 è stato pubblicato uno studio osservazionale, retrospettivo e multicentrico che ha quantificato i dati di spesa pubblica sostenuta per FA in un contesto regionale italiano <sup>(33)</sup>. Da questa esperienza è emerso che dal momento della dimissione da un ospedale per FA il 51% dei pazienti valutati ha avuto una recidiva aritmica nell'anno successivo alla dimissione e circa un terzo (31,8%) ha subito almeno una successiva ospedalizzazione a causa di altri episodi di FA. Inoltre 54 pazienti (62,8%) hanno richiesto almeno una visita dal medico di Medicina generale e 30 (34,9%) una visita di tipo specialistico; 73 (84,9%) hanno fatto ricorso a una terapia farmacologica continuativa; 60 (69,8%) si sono sottoposti a test diagnostici e 25 (29,1%) hanno subito una procedura terapeutica cardiologica. portato a un costo medio annuo per paziente a carico del Servizio Sanitario Regionale pari a € 2685,18€ 2235,26/paziente (pari 83% ospedalizzazioni 6% visite specialistiche o generali; 6% esami strumentali; 5 % terapie farmacologiche).

## 1.3 FISIOPATOLOGIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

### 1.3.1 Cenni storici

Lo studio della fisiopatologia della FA rappresenta una sfida tutt'oggi non conclusa verso la comprensione di un processo patologico che appare sempre più complesso ed eterogeneo. I primi studi risalgono agli inizi del XX secolo, ma negli ultimi 25 anni sono avvenute le tappe fondamentali che hanno portato alla conoscenza attuale di questa aritmia.

Nel 1924 Garrey et al. indicava in una review <sup>(34)</sup> i meccanismi ritenuti responsabili della FA proponendo tre modelli principali in cui tale aritmia veniva mantenuta da 1) focolai ectopici multipli o singoli con conduzione fibrillatoria, 2) un singolo circuito di rientro (da Garrey definito onda madre) con conduzione fibrillatoria, 3) multipli circuiti di rientro simultanei. Ancora oggi si discute molto su queste teorie che sono rimaste alla base di numerosi modelli proposti.

Negli anni '60 Moe et al. proponeva il primo modello computerizzato della FA, basato sul principio dei fronti d'onda multipli, che per i successivi trent'anni ha rappresentato il modello di riferimento <sup>(35)</sup>. Da una serie di studi iniziati nel 1978, principalmente dal gruppo francese di Coumel, si è iniziato ad indagare sul ruolo del sistema nervoso autonomo nella genesi della FA <sup>(36)</sup>.

Un punto di svolta che ha segnato un momento di accelerazione sullo studio della FA è avvenuto nel 1995 quando Wijffels MC et al. introdusse il postulato "*atrial fibrillation begets atrial fibrillation*" <sup>(37)</sup> iniziando a studiare il processo di rimodellamento strutturale ed elettrico atriale, secondario ad FA, e che ne favorisce il mantenimento. Questa tesi è stata dopo poco confermata da Morillo et al. che osservarono come l'aritmia atriale portasse a dilatazione atriale, riduzione dei periodi refrattari e cronicizzazione del disturbo del ritmo <sup>(38)</sup>. Da questi studi si iniziò a capire l'importanza del substrato nella genesi della FA. Nel 1997 avviene un altro punto di svolta con il lavoro di Haïssaguerre il quale dimostrò per primo il ruolo delle vene polmonari nell'iniziazione della FA, offrendo inoltre un target per un approccio fisiopatologico all'ablazione della FA mediante l'isolamento delle vene polmonari. A partire da quegli anni inoltre si cominciarono a sviluppare, con l'ausilio di modelli computerizzati, teorie complesse in cui venivano introdotti i concetti di rotori e onde spirali, la cui attività ininterrotta ed indipendente giocava un ruolo fondamentale nel mantenimento della FA <sup>(39)</sup>. Ai lavori di Li et al. nel 1999 sulla FA nello scompenso cardiaco <sup>(41)</sup> si devono le prime osservazioni del legame esistente tra FA e fibrosi atriale, che hanno individuato in questo processo un fattore fondamentale per lo sviluppo dell'aritmia.

Negli ultimi 15 anni sono anche comparsi i primi studi di genetica della FA. Il primo locus responsabile di una forma genetica di FA fu descritto nel 1997 senza che tuttavia il gene venisse identificato e sequenziato <sup>(42)</sup>. Nel 2003 Chen et al. individuarono il primo gene responsabile di una forma familiare di FA dovuta a mutazione del gene KCNQ1 che codifica per la subunità  $\alpha$  del canale a rettificazione ritardata del potassio <sup>(43)</sup>. Questa scoperta ha aperto le porte ad un rapido progresso nella comprensione dei determinanti genetici della FA. In questo campo è stato importante il contributo di Gudbjartsson DF et al. che nel 2007 ha pubblicato il primo lavoro di associazione tra FA e genoma.

### 1.3.2 Modello classico di sviluppo della FA

Il modello fisiopatologico tutt'ora ritenuto più valido per la FA prevede tre processi fondamentali: 1) l'insorgenza dell'aritmia, 2) il mantenimento dell'aritmia, 3) l'evoluzione di una forma aritmica parossistica verso forme sempre più durature<sup>(45)</sup>. Ogni episodio di FA prevede che un trigger agisca su un substrato vulnerabile. Quest'ultimo può essere sia genetico sia strutturale, ma il più delle volte si ritiene che vi sia una sovrapposizione di fattori genetici ed acquisiti a determinare il substrato di vulnerabilità elettrica necessario affinché un trigger determini l'insorgenza di FA.

La predisposizione genetica sembra svolgere un ruolo rilevante soprattutto nelle forme di *lone AF* dove non vi sono fattori predisponenti classici. Studi condotti su popolazioni numerose hanno dimostrato che la presenza di un familiare affetto di FA determina un rischio doppio di presentare la stessa aritmia nel corso della vita<sup>(46)</sup>. Recenti studi di associazione genomica hanno individuato molte varianti genetiche associate ad un aumentato rischio di FA<sup>(47)</sup>, tuttavia gli esatti meccanismi che legano queste sequenze genomiche all'insorgenza della FA sono ancora poco chiari. Questo perché i geni responsabili sono spesso incerti e la loro funzione non è sempre ben conosciuta. Si ritiene comunque poco probabile o comunque raro che i geni da soli possano causare la FA. Essi contribuiscono a determinare il substrato che nel tempo si arricchisce grazie all'intervento di fattori strutturali acquisiti come l'invecchiamento cardiaco o il rimodellamento atriale secondario a patologie cardiache o extracardiache.

### 1.3.3 FA come una malattia progressiva

Uno degli aspetti più evidenti della FA è la tendenza a progredire verso forme sempre più stabili e durature. Si stima che ogni anno il 5% dei pazienti con FA parossistica evolvano verso forme persistenti<sup>(48)</sup>. La progressione avviene successivamente ad un ritmo ancora più veloce, con un 35-40% dei pazienti con FA parossistica che evolvono verso una forma permanente in meno di un anno<sup>(49)</sup>. La progressione è invece più lenta nei pazienti giovani con *lone AF* che non hanno patologie cardiovascolari, i quali mostrano una progressione del 1-3% l'anno<sup>(50)</sup>. La velocità di progressione può tuttavia essere molto diversa in pazienti differenti. Talvolta la FA si presenta dall'esordio come forma persistente, altre volte invece tende a mantenere a vita il comportamento parossistico. Quando l'aritmia si mantiene nel tempo essa determina un rimodellamento atriale che contribuisce alla formazione del substrato elettrico e promuove il mantenimento e la progressione verso forme più stabili.

### 1.3.3 Meccanismi di innesco della FA

- *ATTIVITA' ATRIALE NORMALE*

Durante il normale ritmo sinusale la depolarizzazione dei miociti atriali dipende dall'attivazione di canali di attivazione dipendenti del  $\text{Na}^+$  che producono la corrente  $I_{\text{Na}}$  responsabile dell'inizio del potenziale d'azione. L'attivazione di canali di attivazione dipendenti del  $\text{Ca}^{++}$  tipo-L genera la corrente  $I_{\text{Ca-L}}$  che favorisce l'ingresso esterno di  $\text{Ca}^{++}$  che a sua volta induce il rilascio del  $\text{Ca}^{++}$  sarcoplasmatico mediante l'attivazione del recettore per la rianodina tipo 2 (RyR2). Parallelamente all'aumento di calcio citoplasmatico si attivano flussi in uscita di  $\text{K}^+$  che determinano la ripolarizzazione della membrana ed influenzano la durata del potenziale d'azione. Queste correnti

vengono distinte in base alla loro latenza e tempistica di attivazione in  $I_{Kur}$  (ultra-rapid delay-rectifier  $K^+$  current),  $I_{Kr}$  (rapid delayed-rectifier  $K^+$  current),  $I_{Ks}$  (slow delay-rectifier  $K^+$  current) e  $I_{Kto}$  (transient outward  $K^+$  current). Durante la diastole elettrica la concentrazione citoplasmatica di  $Ca^{++}$  viene riportata a valori basali mediante lo scambiatore ionico  $Na^+/Ca^{++}$  (NCX1), che permette l'ingresso di tre ioni  $Na^+$  per ogni ione  $Ca^{++}$  escluso, e grazie all'attività della pompa SERCA2a che media il recupero di  $Ca^{++}$  nel reticolo sarcoplasmatico. Il ripristino di una bassa concentrazione di  $Ca^{++}$  consente ai miociti atriali di rilassarsi.

#### • IL RUOLO DEGLI EAD E DAD

I post potenziali precoci (*early after depolarization* - EAD) e tardivi (*delayed after depolarization* - DAD) sono ritenuti tra i meccanismi principali nello sviluppo di FA. Essi sono perturbazioni del potenziale di membrana che si sovrappongono in una fase precoce (EAD) o in una fase tardiva (DAD) del normale potenziale di azione e possono innescare un nuovo potenziale d'azione anticipato, ovvero un'attività triggerata. Gli EAD intervengono durante la fase 2 del potenziale d'azione, generalmente in seguito ad un prolungamento del potenziale d'azione. Ciò può dipendere ad esempio dalla perdita delle correnti ripolarizzanti del  $K^+$  oppure da un'eccessiva attività o mancata inattivazione della corrente tardiva del  $Na^+$ . Durante il potenziale d'azione i canali del  $Ca^{++}$  tipo-L vanno incontro ad una inattivazione voltaggio- e  $Ca^{++}$ -dipendente, ciò limita il flusso in entrata per consentire la ripolarizzazione. Gli EAD dipendono in genere da un prolungamento del potenziale d'azione che consente una riattivazione di questi canali, quindi un flusso anomalo in entrata di  $Ca^{++}$  che genera il post-potenziale. I DAD originano invece da un rilascio inappropriato di  $Ca^{++}$  dal reticolo sarcoplasmatico durante la fase diastolica (*diastolic SR  $Ca^{2+}$  release events* - SCAEs) e sono favoriti da un sovraccarico anomalo di  $Ca^{++}$  sarcoplasmatico o da un'alterata funzione del recettore RyR2. Il rilascio diastolico di  $Ca^{++}$  dal reticolo sarcoplasmatico attiva lo scambiatore ionico  $Na^+/Ca^{++}$  (NCX1) producendo una corrente transitoria in entrata che causa depolarizzazione della membrana. Se il DAD raggiunge una soglia adeguata vi sarà un potenziale d'azione ectopico triggerato <sup>(51)</sup>. Molti studi fatti su modelli animali indicano un ruolo importante dei DAD nella genesi della FA. In particolare sembra estremamente valida l'ipotesi che il firing ectopico, secondario ad attività triggerata in presenza di SCAEs, prevalentemente concentrato nel miocardio atriale che circonda le vene polmonari, possa giocare un ruolo fondamentale nell'inizio della FA. Studi fatti su campioni di tessuto atriale prelevato i pazienti affetti da FA parossistica hanno mostrato un più alto burden di DAD rispetto a pazienti non affetti da FA <sup>(52)</sup>.

Studi recenti analizzano l'interazione elettronica tra miociti atriali e miofibroblasti presenti nella matrice extracellulare atriale, in rapporto tra di loro mediante le connessioni 43 e 45. E' stato dimostrato che questa interazione possa favorire la presenza di DAD probabilmente a causa dello stato di semipolarizzazione a cui si trova la membrana dei miofibroblasti (circa -30mV) che potrebbe favorire la presenza di DAD a livello dei cardiomiociti <sup>(53)</sup>.

- RUOLO DELLE VENE POLMONARI

Le vene polmonari (PV) giocano un ruolo importante nell'iniziazione della FA e rappresentano uno dei principali target al trattamento ablativo di questa aritmia. La discontinuità anatomica, istologica ed elettrica presente nella zona di connessione tra PV ed atrio sinistro ha fornito il presupposto per numerosi studi volti ad individuare i meccanismi fisiopatologici responsabili dell'insorgere e del mantenimento della FA. Il miocardio atriale, costituito da uno a tre strati muscolari sovrapposti a seconda delle regioni, si estende per 1-3 cm a rivestire il tratto iniziale delle PV formando dei manicotti muscolari (*sleeves*) che circondano la zona di connessione veno-atriale (59). Questi sleeves muscolari hanno un ruolo nella regolazione del flusso venoso polmonare e sono più spessi a livello della parete inferiore delle PV superiori e della parete superiore delle PV inferiori. Lo spessore di queste strutture è massimo a livello degli osti per assottigliarsi gradualmente verso il versante venoso. Sia le proprietà istologiche che cellulari dei miociti che costituiscono le sleeves polmonari contribuiscono al loro potenziale aritmogeno (54). Da un punto di vista istologico questa zona di connessione veno-atriale rappresenta un punto di discontinuità architetturale, dove l'orientamento dei miociti mostra una transizione geometrica. Questa discontinuità favorisce meccanismi di micro-rientro e costituisce un punto suscettibile ad innescare attività ectopica focale rapida. Oltre a differenze di carattere istologico, sono stati studiati anche possibili meccanismi cellulari che possono spiegare la maggior vulnerabilità elettrica delle vene polmonari rispetto al resto del tessuto atriale. Alcuni studi mostrano ad esempio una maggior propensione allo sviluppo di *Scas* nei miociti che rivestono le sleeves polmonari (58). È stato dimostrato poi che i periodi refrattari effettivi dei miociti atriali che circondano gli osti delle vene polmonari sono più corti del normale (58). Sebbene gli studi genetici e molecolari siano limitati, non sembra che vi siano differenze di espressione genica tra miociti delle vene polmonari e miocardio atriale nei confronti dei geni coinvolti nelle correnti ioniche (54). È stata invece dimostrata una differente espressione del fattore di trascrizione PITX2 che risulta maggiormente espresso nei miociti delle vene polmonari. Questo fattore di trascrizione svolge un ruolo importante nella formazione del miocardio che riveste le vene polmonari. La sua attività determina una downregulation di geni coinvolti nell'automaticità (56). Una ridotta espressione di questo fattore è stata dimostrata in grado di promuovere fenomeni aritmogeni in modelli animali di FA (57).

### 1.3.5 Meccanismi di mantenimento della FA

#### RUOLO DELLA CONDUZIONE ELETTRICA E DEI FENOMENI DI RIENTRO

Il meccanismo di mantenimento della FA che sembra avere il ruolo predominante nei modelli animali studiati è il fenomeno del rientro. Il rientro è promosso dall'accorciamento dei periodi refrattari e dal rallentamento della conduzione dell'impulso. La refrattarietà di membrana successiva ad un potenziale d'azione dipende in gran parte dall'inattivazione voltaggio dipendente dei canali del  $\text{Na}^+$  che a livello atriale presentano un potenziale di inattivazione più negativo rispetto ai canali ventricolari, soprattutto in presenza di farmaci bloccanti i canali del  $\text{Na}^+$ . La velocità di conduzione dipende invece dalla corrente rapida del  $\text{Na}^+$ , dall'accoppiamento elettrico dei miociti mediato dalle gap junction e dall'architettura della fibre muscolari (60). Tutto ciò che riduce la corrente del  $\text{Na}^+$ , che ostacola la comunicazione tra gap-junction e che

sovverte l'architettura muscolare, determina un rallentamento dell'impulso elettrico e favorisce fenomeni di rientro. Anche difetti nello storage di  $Ca^{++}$  sarcoplasmatico possono favorire il rientro determinando un rallentamento della conduzione dell'impulso <sup>(61)</sup>. Studi condotti su modelli animali hanno mostrato un ruolo importante della durata del potenziale d'azione nel favorire, oltre che lo sviluppo di DAD, anche un rallentamento della conduzione in grado di generare fenomeni di rientro. In modo particolare è stata mostrata la relazione tra scompenso cardiaco, alterata funzionalità dei canali ionici, prolungamento dei potenziali d'azione atriali e sviluppo di FA <sup>(62-63)</sup>. Altri studi invece ipotizzano una responsabilità della riduzione della durata del potenziale d'azione nel promuovere il mantenimento della FA. È stato visto che in modelli animali di cuori sottoposti ad allenamento fisico, l'iperattività vagale determina un accorciamento della durata dei potenziali d'azione atriali, con effetto elettrofisiologico favorevole alla presenza di fenomeni aritmici <sup>(64)</sup>. Sulla stessa linea è stato inoltre visto che il normale invecchiamento cardiaco determina un rimodellamento elettrico che include una riduzione della correnti  $I_{Ca-L}$  ed un aumento della  $I_{to}$  con riduzione della durata del potenziale d'azione e promozione di fenomeni aritmici <sup>(65)</sup>. Appare chiaro che il rimodellamento elettrico atriale secondario a meccanismi di varia natura porti a complesse alterazioni dell'equilibrio ionico cellulare che costituiscono un importante substrato per la FA. La fibrosi e la dilatazione atriale sono aspetti centrali nel processo di rimodellamento atriale in grado di favorire meccanismi di rientro. Questi fenomeni sono stati a lungo studiati su modelli animali in cui la FA è stata indotta mediante infarto atriale, esercizio fisico, sovraccarico di volume, invecchiamento o HF da pacing ventricolare rapido. La fibrosi atriale favorisce il rientro in quanto determina un rallentamento alla propagazione dell'impulso. Lo sviluppo di fibrosi atriale è legato alla presenza di fibroblasti che, in seguito a stimoli di vario genere, si differenziano in miofibroblasti in grado di produrre collagene nella matrice extracellulare del miocardio atriale <sup>(66)</sup>. L'Ang II ed il TGF- $\beta$  sono i principali mediatori di questo processo <sup>(67)</sup>. Questi non solo promuovono la differenziazione in miofibroblasti e la secrezione di collagene ma hanno anche effetti paracrini sui miociti atriali che vanno incontro ad una inattivazione dei canali del  $Na^+$  che aggrava il rallentamento dell'impulso elettrico <sup>(68)</sup>.

Molte condizioni predisponenti alla FA, quali ipertensione, valvulopatie ed HF hanno in comune la sollecitazione meccanica in particolare dell'atrio sinistro dalla quale si genera dilatazione e fibrosi atriale. L'anello di congiunzione tra queste condizioni predisponenti e rimodellamento atriale sembra essere lo stretch di parete. Questo non solo esercita un effetto meccanico che promuove la dilatazione ma induce una complessa risposta cellulare che porta a modificazioni funzionali dei canali ionici e fibrosi <sup>(69)</sup>.

### **1.3.6 Rimodellamento FA-correlato**

In aggiunta al rimodellamento atriale secondario a fattori esterni vi è il rimodellamento atriale secondario alla presenza di FA che promuove quella reazione a catena in grado di stabilizzare l'aritmia e determinarne la permanenza. Gli studi sperimentali che hanno indagato su questo fenomeno hanno in gran parte analizzato le alterazioni ioniche e molecolari secondarie a pacing atriale ad elevata frequenza su modelli animali. Mediante questo sistema è stato documentato un accorciamento dei potenziali d'azione atriali per riduzione delle correnti  $I_{Ca-L}$  e  $I_{to}$  <sup>(70)</sup>. L'elevata frequenza atriale inoltre determina un accumulo di  $Ca^{++}$  intracellulare che a sua volta, mediante l'attivazione di

fattori di trascrizione  $Ca^{++}$  dipendenti, promuove la riduzione della corrente  $I_{to}$  <sup>(71)</sup>.

Il pacing atriale rapido prolungato inoltre ha dimostrato di ridurre la velocità di conduzione per via di una downregulation della corrente  $I_{Na}$  <sup>(72)</sup> e di ridurre la contrattilità miocardica atriale favorendo la dilatazione <sup>(73)</sup>. Lo stretch atriale secondario ad alta frequenza risulta fondamentale per questi processi che sono in gran parte indipendenti dalla frequenza ventricolare. E' stato visto infatti che l'elevata frequenza atriale di per se può portare a fibrosi indipendentemente dalla frequenza e dalla disfunzione ventricolare <sup>(74)</sup>, un'osservazione che conferisce un solido razionale alla strategia del controllo del ritmo piuttosto che della frequenza.

Sebbene inferiori di numero, esistono in letteratura studi di fisiologia cellulare su miociti atriali umani esposti ad elevata frequenza. Questi derivano principalmente da prelievi intraoperatori di miocardio atriale in pazienti con FA sottoposti a cardiocirurgia e mostrano interessanti fenomeni di rimodellamento elettrico dovuti a modificazioni funzionali dei canali ionici. Emerge infatti che i miociti atriali di pazienti con FA permanente presentano una minore ampiezza della corrente  $I_{Ca-L}$  rispetto ai pazienti con FA parossistica <sup>(75)</sup>. Questo meccanismo, probabilmente protettivo per evitare un accumulo tossico di  $Ca^{++}$  da elevata frequenza, determina importanti effetti tra cui l'accorciamento del potenziale d'azione, favorisce il rientro e diminuisce la forza contrattile atriale del miocardio atriale. A contribuire ad una riduzione del potenziale d'azione vi è anche una maggiore ampiezza della corrente ripolarizzante  $I_{K1}$  sia nei pazienti con FA parossistica che permanente <sup>(76)</sup>. Modelli computerizzati di FA permanente mostrano che l'amplificazione della corrente  $I_{K1}$  ed il conseguente accorciamento dei potenziali d'azione sia il meccanismo principale a mantenere e stabilizzare il rientro dei rotori <sup>(77)</sup>.

Un altro meccanismo che sembra rivestire un ruolo importante nella stabilizzazione della FA è legato ai disordini dello storage di  $Ca^{++}$  sarcoplasmatico. I miociti di pazienti con FA permanente mostrano un maggior burden di ScaEs e DADs dovuto in parte a disfunzione frequenza-correlata del recettore  $RyR2$  <sup>(78)</sup>. Studi recenti hanno mostrato anche una minor picco della corrente  $I_{Na}$  nei miociti di pazienti con FA, ciò potrebbe contribuire ad un rallentamento della conduzione e favorire fenomeni di rientro <sup>(79)</sup>.

### **1.3.7 Ruolo del sistema nervoso autonomo**

Il sistema nervoso autonomo (SNA) esercita importanti effetti elettrofisiologici che possono favorire lo sviluppo di fenomeni aritmici tra cui la FA. Questo è testimoniato dal fatto che esiste un andamento circadiano degli episodi di FA parossistica <sup>(80)</sup> e che terapie in grado di modulare il controllo nervoso del cuore hanno dato risultati antiaritmici significativi <sup>(81)</sup>.

Il cuore è riccamente innervato e riceve afferenze dal sistema simpatico e parasimpatico. Il primo trova la sua maggior densità di neuroni a livello dei gangli della catena laterocervicale sinistra, in particolare dal ganglio stellato sinistro, dal quale nascono gli assoni che arrivano direttamente al cuore. Il sistema parasimpatico invece è principalmente rappresentato dalle fibre del nervo vago, i cui nuclei si trovano a livello del tronco encefalo ed i gangli distali sono situati sulla superficie cardiaca, principalmente a livello atriale. Le fibre del ganglio stellato producono principalmente catecolamine, anche se è stato dimostrato che una piccola quota di questi neuroni utilizza l'acetilcolina come neurotrasmettitore. Viceversa le fibre vagali utilizzano

principalmente l'acetilcolina anche se una quota minore è in grado di produrre catecolamine<sup>(82)</sup>. Ciò dimostra che vi sia una componente mista di neuroni sia nelle fibre simpatiche che parasimpatiche. Questi gruppi di fibre formano a livello del tessuto cardiaco una fitta rete nervosa in intimo rapporto con i miociti. La densità di queste strutture è maggiore a livello epicardico rispetto all'endocardio e a livello dell'atrio sinistro, della giunzione atrio sinistro-vene polmonari e della giunzione atrioventricolare. Il tessuto nervoso cardiaco è dotato di grande plasticità, in modo particolare in seguito a stati patologici. Un infarto miocardico ad esempio può determinare un rimodellamento del sistema nervoso cardiaco non solo a livello ventricolare ma anche atriale. Studi condotti su modelli animali con FA indotta da pacing ventricolare o da infarto dimostrano che vi sia un riarrangiamento delle fibre nervose cardiache con tendenza all'iperpressione di fibre simpatiche. Sia l'induzione di infarto ventricolare<sup>(83)</sup> che la presenza di FA cronica<sup>(84)</sup> sono stati messi in relazione ad un aumento di densità di terminali simpatici a livello atriale, con probabile partecipazione allo sviluppo di fenomeni aritmici.

- EFFETTI ELETTROFISIOLOGICI DEL SNA

La stimolazione simpatica del cuore, principalmente mediante l'interazione tra catecolamine ed il recettore  $\beta_1$ , determina un potenziamento di tutti i fenomeni cellulari  $Ca^{++}$  dipendenti. Questo avviene per una complessa modulazione sui sistemi di membrana e del sarcoplasma deputati al flusso del  $Ca^{++}$  citoplasmatico, innescati dalla proteina di membrana *G $\alpha$ s* e dal secondo messaggero intracellulare AMPc. L'effetto finale è un aumento della forza contrattile dei miociti, un aumentato automatismo ed un aumentata velocità di conduzione dei miociti  $Ca^{++}$  dipendenti. Oltre a questi effetti fisiologici si ha tuttavia una aumentata predisposizione allo sviluppo di EADs e di attività triggerata focale. La stimolazione parasimpatica del cuore avviene invece mediante i terminali post-gangliari del nervo vago che rilasciano acetilcolina (ACh) la quale interagisce con i recettori di membrana muscarinici tipo M2. Così come i recettori adrenergici  $\beta$ , anche il recettore muscarinico appartiene alla famiglia delle proteine transmembrana accoppiate a proteine G. In questo caso tuttavia il recettore è accoppiato ad una proteina *G $\alpha$ i* inibitoria che attiva una cascata intracellulare che porta ad attivazione della corrente IK1 la quale ha un effetto ripolarizzante in fase diastolica e che causa un accorciamento del potenziale d'azione. Oltre a questo la corrente IK1, iperpolarizzando il miocita in fase diastolica, allontana il potenziale di membrana dal valore soglia per l'attivazione dei canali If durante la depolarizzazione spontanea in fase 4 e riduce l'automatismo cellulare. Quest'ultimo è invece stimolato dalla stimolazione adrenergica mediante una più veloce depolarizzazione spontanea in fase 4 ed un effetto diretto sui canali If.

- RUOLO PROARITMICO DEL SNA

Il SNA può favorire i fenomeni aritmici ed in modo particolare la FA promuovendo l'attività focale ed i fenomeni di rientro. L'attività focale è promossa dal sistema adrenergico in molteplici modi: mediante un aumentato automatismo cellulare e mediante la presenza di EADs e di DADs.

La presenza di EADs è favorita da un allungamento del potenziale d'azione. Questo dipende dal potenziamento della corrente  $I_{CaL}$  dovuto alla stimolazione simpatica. Un

particolare esempio è offerto dalla sindrome del QT lungo dove è particolarmente frequente lo sviluppo di FA, oltre che di aritmie ventricolari, proprio per un'aumentata tendenza agli EADs dovuti al prolungamento del potenziale d'azione secondario alla disfunzione della corrente  $I_{Ks}$ . In tale situazione l'attività simpatica determina un ulteriore prolungamento del potenziale d'azione, fortemente a rischio per fenomeni aritmici (85). Un altro meccanismo dovuto allo squilibrio simpatico/parasimpatico è quello degli EADs tardivi. Questi si presentano quanto vi è una riduzione del potenziale d'azione, come avviene nel caso della stimolazione parasimpatica, associata ad una concomitante stimolazione simpatica con sovraccarico di  $Ca^{++}$  citoplasmatico. Gli EADs quindi cascano in una fase più tardiva del solito ed hanno elevato potere proaritmico (86). Le vene polmonari hanno una durata del potenziale d'azione fisiologicamente più corto del restante miocardio atriale, ciò le rende più inclini a sviluppare EADs tardivi che possono triggerare attività focale (87). Un altro meccanismo a promuovere l'attività focale triggerata è quello dei DADs, favoriti in corso di stimolazione adrenergica per un'aumentata perdita di  $Ca^{++}$  dal recettore RyR secondaria al sovraccarico di  $Ca^{++}$  intracellulare. L'attività del sistema nervoso autonomo promuove anche fenomeni di rientro, anche se i meccanismi sono in larga parte sconosciuti, sembra possa avere un ruolo importante l'accorciamento dei potenziali d'azione dovuta a stimolazione vagale e mediata da un aumento della corrente IK acetilcolina-dipendente. Questo effetto sulla durata dei potenziali d'azione sembra inoltre avvenire in modo eterogeneo nel miocardio atriale, favorendo delle differenze regionali che creano i presupposti per fenomeni di rientro (88).

Studi di neurofisiologia cardiaca hanno quantificato, in modelli animali, l'attività dei neuroni del ganglio stellato e del nervo vago in corso di FA indotta sperimentalmente. Questi studi hanno dimostrato che l'induzione di FA mediante pacing ad elevata frequenza o mediante scompenso cardiaco è stata accompagnata da un'iperattività simpatica e che molto spesso l'evento aritmico è preceduto da uno squilibrio tra tono simpatico e parasimpatico (89). La correlazione simpato-vagale è ritenuta molto importante per lo sviluppo di FA. Nei modelli animali sono stati osservati differenti pattern di attivazione di simpatico e parasimpatico in presenza di FA. Raramente è stata registrata un'attività simultanea dei due sistemi, più spesso questi si attivano in modo alternato, mostrando nel tempo un'evoluzione verso differenti pattern di attivazione (90-91).

- NEUROMODULAZIONE COME APPROCCIO TERAPEUTICO

La comprensione del ruolo del SNA nello sviluppo e mantenimento della FA ha reso possibile formulare ipotesi di neuromodulazione a scopo antiaritmico. Sono stati a tal fine condotti studi su animali sottoposti a crioablazione dei gangli stellati destro e sinistro, dei gangli simpatici toracici T2-T4 e dei rami cardiaci del nervo vago sinistro. Gli effetti principali comprendono una mancata risposta cronotropa a stimolazione simpatica e parasimpatica, uno sviluppo più tardivo di FA in seguito a pacing ad elevata frequenza e la soppressione dei fenomeni di FA e TA associati a pacing intermittente (92). Sebbene questi risultati confermino il ruolo del SNA nello sviluppo della FA tuttavia ne confermano anche il contributo solo parziale in quanto nessuno di questi interventi appare risolutivo. Il modello animale inoltre non può essere del tutto accettato viste le importanti differenze nell'insorgenza, progressione e substrato dell'aritmia rispetto alla FA dell'uomo.

Una forma particolare di neuromodulazione è offerta dall'esercizio fisico. Questo determina un potenziamento dell'attività parasimpatica sia per un effetto dell'incremento volumico e pressorio sui barorecettori, sia per un' aumentata responsività dei barorecettori e per una maggior sensibilità dei cardiomiociti all'acetilcolina<sup>(93)</sup>. Tuttavia alcuni studi dimostrano un'aumentata incidenza di FA tra gli atleti che fanno sport di resistenza<sup>(94)</sup>. Probabilmente vi è un effetto oltre il quale l'iperattività vagale diventa proaritmica per accorciamento dei periodi refrattari mentre un aumento lieve del tono parasimpatico può avere al contrario effetti protettivi sulla FA<sup>(95)</sup>.

Altro approccio che si sta facendo strada come terapia di neuromodulazione è l'ablazione chirurgica dei plessi ganglionati, ovvero dei plessi nervosi intrinseci che formano una rete nel grasso pericardico e che si è visto hanno un'attività aumentata negli animali da esperimento prima dell'insorgenza della FA<sup>(96)</sup>. E' stato visto che questa procedura comporta un incremento di successo rispetto ad il solo isolamento delle vene polmonari e che quindi potrebbe rappresentare un intervento sinergico per garantire un maggior controllo sull'innescamento e mantenimento dell'aritmia<sup>(97)</sup>. Altra strada nel campo della neuromodulazione è rappresentata dalla denervazione simpatica renale, eseguita per via endoscopica. Si è visto che questo approccio determina una riduzione del tono simpatico<sup>(98)</sup>, utile nella terapia dell'ipertensione resistente, ma anche proposto per il trattamento della FA<sup>(99)</sup>.

## 1.4 ASPETTI CLINICI DELLA FA

La FA può manifestarsi con un gruppo eterogeneo di disordini. Esistono molteplici forme cliniche di FA che differiscono per sintomaticità dell'aritmia ed andamento temporale della stessa. Le classificazioni cliniche più usate si basano proprio su quest'ultimo aspetto ed hanno un'utilità prettamente pratica e gestionale, la prognosi e le principali complicanze della FA infatti non sembrano correlare con la tipologia clinica<sup>(100)</sup>.

Le linee guida della Società europea di Cardiologia<sup>(101)</sup> identificano cinque forme cliniche di FA:

<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>FA di prima diagnosi</i></li></ul>	Rientrano in questo gruppo i pazienti al primo riscontro di FA, indipendentemente dalla durata dell'aritmia e degli eventuali sintomi.
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>FA parossistica</i></li></ul>	Quadro clinico caratterizzato da episodi con tendenza all'autorisoluzione tipicamente in < 48 ore, anche se viene considerata una soglia di 7 giorni.
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>FA persistente</i></li></ul>	Quadro clinico in cui gli episodi di FA non vanno incontro ad autorisoluzione entro 7 giorni o comunque necessitano di cardioversione.
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>FA persistente di lunga durata</i></li></ul>	Forma di FA in cui si adotta una strategia di controllo del ritmo nonostante l'aritmia sia presente da oltre un anno.
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>FA permanente</i></li></ul>	Forma di FA in cui non si prosegue un tentativo di controllo del ritmo e si accetta la permanenza dell'aritmia.

In alcuni casi la FA esordisce con la complicanza più temuta, ovvero lo stroke. E' lecito pensare dunque che vi siano forme di *FA silente* in cui il paziente non presenta segni e sintomi dell'aritmia ma ne è comunque esposto alla progressione ed alle complicanze. Si parla invece di *FA lone* in quei casi in cui l'aritmia non è correlata a nessuna alterazione cardiaca o fattore di rischio predisponente quale ipertensione, scompenso cardiaco, valvulopatie ed altre cardiopatie strutturali. Si tratta tipicamente di pazienti giovani con forme parossistiche per i quali si pensa che sia fondamentale il ruolo dei trigger, talora su propabile base genetica, mentre sia scarso il ruolo del substrato.

I sintomi della FA possono essere molteplici e di intensità diversa. I sintomi più frequenti sono il cardiopalmo e la dispnea, tuttavia è possibile che il paziente riferisca dolore toracico, vertigini, astenia ed altri sintomi meno specifici. La Società Europea di Aritmologia (EHRA) ha proposto una scala di valutazione dei sintomi della FA in base al loro impatto sulla QoL del paziente.

• <i>EHRA I</i>	No sintomi
• <i>EHRA II</i>	Sintomi leggeri, non interferenza con la normale attività quotidiana
• <i>EHRA III</i>	Sintomi severi che interferiscono con l'attività quotidiana
• <i>EHRA IV</i>	Sintomi disabilitanti, attività quotidiana compromessa

Tipicamente l'aritmia viene sospettata in base al quadro clinico, generalmente in seguito all'insorgenza di sintomi o per via del riscontro di un polso irregolare. E' necessaria però una registrazione elettrocardiografica per confermare la diagnosi di FA la quale è caratterizzata dall'assenza di onde P, un'attività atriale caotica ad elevata frequenza (ciclo onde atriali >200 ms) ed una cadenza irregolare dei complessi QRS. Molto difficile è verificare la presenza di FA in pazienti con forme parossistiche di breve durata e burden limitato. In questi casi è di fondamentale importanza l'ausilio di sistemi di monitoraggio cardiaco continuo esterni od impiantabili. Nei pazienti portatori di device di cardiostimolazione (PM ed ICD) è frequente il riscontro di episodi asintomatici di FA. Questo fenomeno è in veloce espansione vista la crescita delle procedure di cardiostimolazione e l'aumentata incidenza di FA e rappresenta un importante problema gestionale nei pazienti nei quali non vi è una precedente storia di FA. Sebbene è dimostrato che questi pazienti hanno un rischio aumentato di stroke, proporzionale al burden aritmico ed alle comorbidità, non è ancora noto a che punto questi pazienti beneficiano di una terapia anticoagulante orale e con quali cut-off (102).

L'aspetto clinico più significativo della FA è la sua tendenza alla progressione da forme parossistiche a forme sempre più stabili. Ciò riflette la progressione del substrato cardiaco sottostante dovuta all'invecchiamento, alle comorbidità ed alla presenza stessa di FA. Dopo il primo riscontro, il 10% dei pazienti ha una recidiva aritmica entro 1 anno, ed il 5% ogni anno successivo (103). La maggioranza dei pazienti passa negli anni da forme parossistiche a forme persistenti e permanenti. Solo il 1-3% dei pazienti, tipicamente giovani con FA lone, rimane parossistico per decenni (50).

## 1.5 PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA

La terapia della FA è mirata al trattamento dei sintomi ed alla prevenzione delle sue complicanze, prima tra tutte le complicanze cardioemboliche ma anche lo scompenso cardiaco e la tachicardiomiopatia. Il trattamento anticoagulante ha cambiato drasticamente la prognosi dei pazienti con FA, riducendo l'incidenza della prima causa di mortalità ed invalidità per questa aritmia, ovvero lo stroke. Essendo il rischio di stroke indipendente dalla durata degli episodi e dalla tipologia clinica di FA, l'orientamento attuale è quello di trattare con anticoagulanti orali i pazienti giudicati ad elevato rischio tromboembolico secondo il punteggio CHA2DS2-VASc, che non tiene conto delle caratteristiche temporali della aritmia ma di altre comorbidità e fattori individuali (104).

Parallelamente alla gestione del rischio tromboembolico vi è la gestione dell'aritmia in se e dei suoi possibili fattori di rischio e progressione, cardiaci ed extracardiaci. La gestione del problema aritmico è prevalentemente guidata dai sintomi, non essendoci ancora solide evidenze in letteratura riguardo al suo impatto sulla mortalità. Classicamente è possibile distinguere due differenti strategie terapeutiche volte a controllare l'aritmia: il controllo del ritmo ed il controllo della frequenza. Il primo approccio si basa sul tentativo di mantenere in ritmo sinusale il paziente operando una profilassi antiaritmica delle recidive, il secondo approccio invece punta a mantenere l'aritmia entro una frequenza ventricolare media controllata che non sia sfavorevole dal punto di vista emodinamico e sintomatologico. Entrambe le strategie si avvalgono di interventi farmacologici e non farmacologici, quali l'ablazione, il pacing, la neuromodulazione o l'approccio chirurgico. La scelta se intraprendere l'una o l'altra strada dipende in gran parte da scelte empiriche basate sul giudizio clinico e guidate il più delle volte dalla sintomatologia del paziente, dalle sue malattie concomitanti e dalla probabilità di successo terapeutico.

Dopo il primo riscontro di FA è generalmente indicato, compatibilmente con l'età e con le comorbidità del paziente, un tentativo di cardioversione che verrà intrapresa farmacologicamente se l'aritmia è insorta recentemente (<48 h) o elettricamente se l'aritmia è di maggior durata o di insorgenza non databile. Dal momento del ripristino del ritmo sinusale si porrà il problema se instaurare o meno una profilassi antiaritmica delle recidive. I dati in letteratura non sono sufficienti a stabilire quale comportamento adottare dopo il primo accesso di FA pertanto la scelta se instaurare o meno una profilassi delle recidive dipende dal tipo di paziente e dalla situazione clinica. Generalmente dopo il primo riscontro di FA, per i pazienti candidati a controllo del ritmo, non si instaura una terapia antiaritmica dopo la cardioversione a meno che questi non abbiano forti fattori di rischio di recidiva oppure abbiano avuto un episodio di FA particolarmente sintomatico o gravato da scompenso emodinamico. Questi pazienti dovranno in ogni caso essere seguiti nel tempo. Qualora si documentino recidive si deciderà di modificare o meno la gestione del paziente. Anche in questo caso non ci sono raccomandazioni universali, ma la scelta è dettata dal contesto clinico. Nel caso di recidive isolate di FA, di breve durata, ben tollerate e rare (1-2 anno) si può optare per un approccio conservativo senza ricorso a trattamenti specifici. Nel caso di recidive poco più frequenti (<1 mese), in pazienti sintomatici, non cardiopatici, senza compromissione emodinamica invece si può adottare la strategia "pill in the pocket". Nel caso invece di recidive più frequenti, mal tollerate ed associate a compromissione

emodinamica, la profilassi farmacologica invece rappresenta l'approccio di prima istanza. Ad ogni recidiva si deve poi decidere se mantenere il paziente nella strategia del controllo del ritmo oppure instaurare un controllo della frequenza ventricolare. La comparsa di una recidiva comunque non costituisce di per se un'indicazione a modificare la terapia (101). L'insuccesso dei trattamenti farmacologici può aprire le porte a tentativi di trattamento non farmacologico, prima tra tutti l'ablazione transcatetere per la strategia di controllo del ritmo o l'ablate and pace per la strategia del controllo della frequenza. Il controllo del ritmo mediante ablazione, in prima istanza rivolta verso casi parossistici refrattari a terapia medica, si sta ultimamente affacciando come ipotesi terapeutica sembra più precoce. Ciò è dovuto allo sviluppo tecnico della procedura che richiede attualmente tempi e rischi sempre minori, ma anche al razionale che un intervento più precoce possa incidere più a monte nella progressione naturale del substrato aritmico.

### **1.5.1 Controllo del ritmo vs controllo della frequenza**

Nonostante vi siano state decine di studi di confronto tra le due strategie, le differenze in termini di outcome sono ancora poco chiare ed il dibattito su quale trattamento preferire è ancora aperto.

La presenza di FA rappresenta un fattore prognostico negativo riconosciuto in molteplici condizioni patologiche, tuttavia la sua profilassi con un attento controllo del ritmo non ha dimostrato ancora di eliminare questo svantaggio prognostico. In alcuni studi questo approccio è stato addirittura ritenuto più dannoso rispetto al mantenimento dell'aritmia, gestita secondo una strategia del controllo della frequenza. Negli ultimi 15 anni diversi trials clinici hanno confrontato le due differenti strategie ed il loro impatto su endpoint quali mortalità e stroke. Sebbene con minime differenze, questi trials hanno portato tutti alla medesima osservazione che non è possibile attribuire un differente impatto sulla mortalità cardiaca e globale alle due strategie terapeutiche considerate. Uno dei primi trial clinici randomizzati che ha analizzato questo problema è stato nel 2000 lo studio PIAF (107), nel quale sono stati randomizzati alle due differenti strategie 252 pazienti con FA persistente da meno di 1 anno. Da questo studio non sono emerse differenze significative in termini di miglioramento della sintomatologia, sebbene vi sia stata una tendenza ad una migliore capacità di esercizio nei pazienti sottoposti a controllo del ritmo. Lo studio che però ha contribuito maggiormente a chiarire questo dibattito, e che tutt'ora viene considerato come riferimento principale, è lo studio AFFIRM (120), pubblicato nel 2002, che ha incluso 4060 pazienti affetti da FA parossistica o persistente, con oltre 65 anni di età o con fattori di rischio tromboembolici, randomizzati a controllo del ritmo o della frequenza. In un follow-up medio di 3,5 anni non sono emerse differenze in termini di mortalità per tutte le cause ed incidenza di stroke. Da questo studio tuttavia emerge un vantaggio del controllo della frequenza in termini di ospedalizzazioni ed effetti collaterali della terapia. Emerge inoltre una tendenza verso un aumento di mortalità nel gruppo sottoposto a controllo del ritmo, anche se ciò è motivato da una maggior mortalità non-cardiovascolare, dovuta in particolare a neoplasie e patologie respiratorie (121). I motivi di questo fenomeno non sono del tutto chiari, si pensa che vi possa essere un ruolo dell'amiodarone, maggiormente utilizzato nel braccio del controllo del ritmo, oppure vi sia un ruolo del warfarin, più utilizzato nel braccio del controllo della frequenza, che abbia dato in questo gruppo più sanguinamenti e permesso quindi più

diagnosi precoci in caso di patologie tumorali. Sempre nel 2002 lo studio RACE (105) ha arruolato 522 pazienti con FA persistente o flutter atriale da meno di un anno e li ha randomizzati a controllo della frequenza o cardioversione e controllo del ritmo, dimostrando un'equivalenza in termini di mortalità e complicanze maggiori. Altri studi sono stati condotti negli anni successivi portando tutti a simili risultati, come nel 2003 lo studio STAF (108) e nel 2008 lo studio AF-CHF (106) i quali hanno incluso pazienti con scompenso cardiaco non dimostrando però differenze in termini di mortalità e peggioramento dello scompenso. Nel 2004 lo studio HOT-CAFE (114) non ha mostrato differenze di mortalità e stroke nei due gruppi terapeutici in 205 pazienti con FA persistente, ma ha mostrato una maggior incidenza di ospedalizzazioni nel gruppo del controllo del ritmo il quale però mostrava anche una migliore tolleranza allo sforzo. A mettere in dubbio quanto dimostrato in precedenza è stato un recente studio osservazionale, pubblicato da un gruppo canadese nel 2012, su una coorte di 57000 pazienti con età maggiore ai 65 anni, affetti da FA e sottoposti alle due differenti strategie terapeutiche (123). Da questa analisi è stato dimostrato che, a parità di trattamento anticoagulante, il controllo del ritmo garantisce un tasso significativamente minore di stroke e TIA. Questi dati suggeriscono una superiorità del controllo del ritmo sul controllo della frequenza tuttavia, considerando la natura osservazionale dello studio, necessitano di una conferma da trials randomizzati i quali in passato non hanno mostrato differenze delle due strategie in termini di incidenti cerebrovascolari. A tal proposito è significativo il responso del J-RHYTHM trial (113), pubblicato nel 2009, che ha randomizzato a controllo del ritmo o della frequenza 823 pazienti di una popolazione giapponese, affetti da FA parossistica o persistente da meno di 1 anno, non mostrando differenze di mortalità e di stroke nei due gruppi sebbene un vantaggio del controllo del ritmo in termini di sintomi e di riduzione di un endpoint composito.

I dati di questi trials hanno dato la possibilità di sviluppare importanti metanalisi che hanno fornito risultati su larga scala, tuttavia non sempre uniformi. Una metanalisi italiana effettuata nel 2005 ha ad esempio affermato che una strategia di controllo del ritmo portava ad un aumento significativo degli eventi cardioembolici ed una tendenza verso una maggiore mortalità, proponendo quindi il controllo della frequenza come standard terapeutico in questi pazienti (115). Una successiva metanalisi più larga, eseguita nel 2012, che ha incluso nuovi trials clinici randomizzati, ha invece concluso che non ci sono evidenze a sostegno dell'una o dell'altra strategia in termini di outcome (116). Sulla base di queste evidenze scientifiche la scelta se proseguire verso una strategia o verso l'altra è stato in gran parte guidata da un giudizio clinico individualizzato sul singolo paziente. I dati provenienti dal mondo reale offrono una fotografia abbastanza chiara su quali siano le variabili maggiormente prese in considerazione nella pianificazione di una terapia cronica per la FA. Dal registro ORBIT-AF (109), che ha incluso una popolazione di circa 10 000 pazienti affetti da FA negli USA dal 2010 al 2011, è emerso che vi sono importanti differenze epidemiologiche e cliniche tra i pazienti che seguono una strategia del controllo del ritmo e quelli che invece seguono un controllo della frequenza. I pazienti sottoposti a controllo del ritmo tendono ad essere più giovani, con meno comorbidità ed una funzione sistolica del ventricolo sinistro più alta. Essi inoltre hanno più spesso una storia di FA parossistica, con sintomi maggiori e con un punteggio CHA2DS2-VASc più basso. Per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci l'82% dei pazienti sottoposti al controllo del ritmo fa uso di farmaci antiaritmici. In questi inoltre vi è una percentuale non trascurabile di pazienti che utilizza anche farmaci che agiscono sul controllo della frequenza. Nel gruppo sottoposto al controllo della frequenza circa un terzo dei pazienti

utilizza o ha fatto uso di farmaci antiaritmici ed un quarto ha ricevuto almeno un tentativo di cardioversione, a testimoniare un precedente tentativo di mantenimento del ritmo. Aspetto molto interessante è quello riguardante le differenti strategie antitrombotiche nei due gruppi. Dal registro è emerso infatti che nel gruppo sottoposto a controllo del ritmo è più alta la percentuale di pazienti in terapia con sola aspirina (21% vs 12%) e, nonostante un più basso rischio emorragico generale, è più bassa la percentuale di quelli in terapia anticoagulante orale (69% vs 79%). Nella popolazione di questo registro americano la strategia del controllo della frequenza è risultata preferita, interessando oltre due terzi del campione. Questa tendenza è in linea con altri studi osservazionali di altre regioni del mondo, come l'Euro Heart Survey Registry che ha incluso 5333 pazienti europei dal 2003 al 2004 (110). Rispetto al registro americano, questo europeo fotografa una più alta, sebbene minoritaria, percentuale di pazienti sottoposti a controllo del ritmo. Questa differenza è da attribuire alla popolazione analizzata più giovane, meno affetta da patologie concomitanti e più spesso trattata in ambiente specialistico cardiologico ed aritmologico.

La presenza di una più larga fetta di pazienti sottoposti a controllo della frequenza è da attribuire a vari motivi. Innanzi tutto sia le linee guida americane (111) che quelle europee (101) identificano come goal terapeutico principale, accanto ad una gestione corretta del rischio tromboembolico, l'alleviamento dei sintomi ottenuto mediante controllo della frequenza ventricolare e, solo in quei pazienti che rimangono sintomatici, il tentativo di controllo del ritmo. Sebbene sia un presupposto corretto e razionale sul piano fisiopatologico, ancora non è dimostrato che una strategia precoce del controllo del ritmo sia vantaggiosa dal punto di vista clinico e prognostico. Va anche considerato che le due differenti strategie non godono della stessa efficacia con i mezzi attualmente a disposizione. I farmaci antiaritmici si sono rivelati ampiamente inefficaci nel raggiungimento di un controllo duraturo delle recidive di FA e questo spiega il fenomeno secondo il quale circa un quarto dei pazienti trattati con controllo del ritmo abbandonano in un anno questa strategia (110). Il controllo del ritmo appare dunque più propenso all'insuccesso sebbene sia più efficace nel trattamento dei sintomi rispetto al controllo della frequenza. Tuttavia quest'ultima strategia viene spesso imposta dal contesto clinico, ovvero dal precedente insuccesso di un tentativo di controllo del ritmo, una più alta percentuale di effetti avversi della terapia (112) o una comorbidità che non giustifica un atteggiamento "aggressivo" finalizzato al mantenimento del ritmo sinusale.

Particolarmente difficile è valutare l'appropriatezza dell'una o dell'altra strategia nei pazienti con scompenso cardiaco. Questa condizione è infatti spesso associata ad FA, la cui presenza ne accelera la progressione e ne aumenta significativamente la mortalità e le ospedalizzazioni (117). La compresenza di FA e scompenso cardiaco impone delle difficili scelte. Sebbene l'impatto prognostico dell'aritmia giustifichi un tentativo convinto di controllo del ritmo, la probabilità di efficacia terapeutica nel prevenire le recidive sembra particolarmente limitata vista la presenza di un substrato in continua progressione. Inoltre il profilo di sicurezza dei farmaci antiaritmici risulta in questa categoria di paziente particolarmente basso se non addirittura proibitivo visto gli effetti inotropi negativi e l'elevato potenziale antiaritmico. I principali trials sul confronto tra controllo del ritmo e controllo della frequenza hanno incluso solo in piccola percentuale i pazienti scompensati pertanto non possono essere considerate valide le evidenze finora acquisite sui pazienti non scompensati. Una sottoanalisi dell'AFFIRM eseguita su pazienti scompensati ha mostrato che il mantenimento del ritmo sinusale è associato ad

un miglioramento della sintomi di scompenso (119). I dati principali circa l'impatto prognostico della strategia terapeutica nei pazienti scompensati con FA proviene da un largo studio multicentrico in cui 1372 pazienti con scompenso cardiaco, FE $\leq$ 35% e storia di FA parossistica o persistente sono stati randomizzati a controllo della frequenza o controllo del ritmo (118). In un follow-up di circa 3 anni nessuno degli endpoint considerati, inclusa mortalità, peggioramento dello scompenso e stroke ha mostrato differenze correlate alla strategia scelta. Per cui, nonostante sia chiaro che la FA determini uno svantaggio nei pazienti scompensati, tale svantaggio non è ridotto da una terapia che punti a mantenere il ritmo sinusale. Va detto comunque che dei pazienti sottoposti a controllo del ritmo il 58% ha sviluppato ricorrenze di FA nel follow-up ed il 20% dei pazienti ha subito un cross-over nel gruppo di controllo della frequenza.

La grande mole di dati presenti in letteratura risentono dunque di un importante limite, ovvero l'incapacità di mettere alla prova una strategia del controllo del ritmo che sia veramente efficace. I principali trials sui quali si basano le attuali linee guida hanno utilizzato per il controllo del ritmo farmaci antiaritmici i cui risultati non possono essere ritenuti soddisfacenti, basti pensare che nell'AFFIRM il tasso di cross-over verso il braccio sottoposto a controllo della frequenza è stato quasi del 40% dopo 5 anni di follow-up. Sottoponendo lo stesso trial ad un'analisi post-hoc, in cui la mortalità è stata valutata in rapporto alla strategia "on-treatment" e non "intention-to-treat" è stato dimostrato che la presenza di ritmo sinusale correla con un minor tasso di mortalità, cosa che non è stata dimostrata per l'utilizzo dei farmaci antiaritmici, questo testimonia che il vantaggio offerto dall'ottenimento di ritmo sinusale mediante farmaci antiaritmici è neutralizzato dai loro effetti avversi (122). Ancora è da dimostrare se un controllo del ritmo reso più efficace e tollerabile da strategie innovative quali l'ablazione transcatetere possa conferire un vantaggio in termini di mortalità rispetto al solo controllo del ritmo. Il ruolo dell'ablazione sulla mortalità è in corso di valutazione in un grande trial randomizzato (*Catheter Ablation versus Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial – CABANA*) i cui risultati ancora non sono disponibili.

# Capitolo 2

## L'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale

Negli ultimi 10 anni l'ablazione della FA ha costituito certamente l'argomento di maggior interesse e produzione scientifica in ambito elettrofisiologico. Una media di circa cinquanta lavori al mese è stata pubblicata nell'ultima decade su questo argomento che continua tuttavia a mostrare numerosi aspetti oscuri e che risente ancora dello scetticismo di molti medici.

Nonostante tutto l'ablazione della FA si è emancipata, da una procedura sperimentale e complessa, ad un'opzione terapeutica convalidata e disponibile in numerosi centri, trovando un'indicazione sempre più larga, ormai anche come strategia terapeutica di prima linea.

Il ritardo di cui questa procedura soffre, se confrontata al trattamento ablativo di altri tipi di aritmie, dipende da una più complessa ed eterogenea base fisiopatologica che ha reso difficile standardizzare dei target procedurali validi e ripetibili. Va anche detto che la FA può manifestarsi in numerose forme e la maggior parte di queste non si presentano come un disordine aritmico *puro* bensì costituiscono l'epifenomeno di un rimodellamento strutturale ed elettrico che è in continua progressione e trasformazione. La comprensione sempre più accurata della fisiopatologia della FA ha permesso un parallelo perfezionamento delle tecniche ablative, ormai non più rivolte al solo trattamento dei trigger ritenuti coinvolti nell'inizio dell'aritmia, ma orientate anche alla modulazione del substrato in grado di favorire la persistenza del disordine elettrico. Questo ha reso possibile l'espansione dell'indicazione a questa procedura non solo alle forme parossistiche ma anche alle forme persistenti dove si pensa vi sia un ruolo fondamentale del substrato.

Sebbene vi siano numerose tecniche di ablazione della FA, l'isolamento elettrico delle vene polmonari (PVI) rappresenta il punto comune di tutte le procedure ed il primo step per il trattamento dei trigger ritenuti fondamentali all'innesco dell'aritmia. Alcuni operatori aggiungono a questo approccio anche il trattamento di altri potenziali foci trigger, situati a livello dell'atrio destro, delle vene cave, del seno coronarico, del setto interatriale o del legamento di Marshall. Ben più complesso è il riconoscimento ed il trattamento del substrato aritmico il quale può essere approcciato individuando i cosiddetti elettrogrammi atriali complessi frammentati (CFAE), oppure creando delle lesioni lineari a livello dell'istmo mitralico, del tetto o della parete posteriore dell'atrio sinistro.

Lo sviluppo tecnologico gioca un ruolo di primaria importanza sia per quello che riguarda l'efficacia della procedura, ma anche per la sicurezza, la facilità ed i tempi della stessa. Negli ultimi anni sono divenuti disponibili nuovi sistemi di mappaggio più accurato in grado non solo di rendere più agevole e sicura la navigazione nelle camere cardiache, ma anche di consentire l'individuazione più dettagliata delle zone critiche per l'innesco ed il mantenimento dell'aritmia. La tecnica di ablazione ha poi subito un perfezionamento grazie alla disponibilità di cateteri ablatori più maneggevoli e, grazie

a nuovi sistemi di irrigazione, più sicuri ed affidabili nel creare la lesione. Oltre alla radiofrequenza, prima fonte energetica utilizzata per le ablazioni transcatetere, è oggi disponibile anche la crioenergia che grazie all'utilizzo di sistemi a pallone raffreddato consentono risultati molto convincenti in termini di sicurezza e di efficacia. I tempi procedurali e radioscopici sono poi nettamente diminuiti rispetto alle prime esperienze di ablazione grazie all'ausilio di sistemi di navigazione non radioscopici e alla disponibilità di tecnologie *one-shot* per l'isolamento delle vene polmonari.

## 2.1 CENNI STORICI

I primi tentativi di correzione chirurgica della FA risalgono agli inizi degli anni '80, grazie al lavoro di Cox JL et al. Essi dimostrarono, inizialmente in modelli canini, che le aritmie sopraventricolari, inclusa la FA, potevano essere trattate con l'isolamento dell'atrio sinistro mediante crioablazione chirurgica <sup>(124)</sup> e che ciò non comportava la necessità di impiantare un pacemaker, problema che aveva limitato le precedenti esperienze di ablazione chirurgica della giunzione atrioventricolare. Seguirono altri tentativi chirurgici come quello di Guiraudon GM et al. di creare un corridoio elettrico tra nodo seno atriale e nodo atrioventricolare <sup>(125)</sup>, ma tutti questi tentativi possedevano il limite di isolare elettricamente e meccanicamente una quota troppo grande di tessuto atriale, compromettendone la funzione. Questo problema venne superato con lo sviluppo da parte di Cox JL et al. nel 1987 di una procedura che, formando mediante incisioni chirurgiche un labirinto (maze) a livello atriale, creava un ostacolo alla propagazione di fenomeni di rientro; questo intervento venne battezzato come *Maze procedure* <sup>(126)</sup> ed i suoi risultati nell'uomo vennero riconosciuti efficaci nei successivi studi di follow-up <sup>(127)</sup>. Il razionale di questa procedura si basava su studi di fisiopatologia della FA, eseguiti con l'ausilio di mappaggi computerizzati di FA in modelli animali ed umani, che riconoscevano il ruolo di circuiti multipli di macrorientro, tra di loro simultanei, in grado di sostenere l'aritmia <sup>(128)</sup>. Le lesioni create chirurgicamente, determinando degli ostacoli elettrici, impedivano a questi circuiti di attivarsi ed ostacolavano la presenza dell'aritmia. Sulla base di questi risultati, il gruppo di Swartz J. iniziò a tentare questi approcci per via transvenosa utilizzando appositi cateteri a radiofrequenza, ottenendo tuttavia modesti risultati su piccole casistiche, al costo di lunghi tempi procedurali e numerose complicanze <sup>(129)</sup>. Molti furono i tentativi di migliorare la tecnologia per riprodurre l'intervento di Maze in modo transvenoso, tuttavia con risultati molto scarsi. Questo spinse gli elettrofisiologi ad abbandonare la strada del trattamento della FA mediante lesioni lineari ed a spingersi verso la ricerca dei meccanismi alla base dell'innescare dell'aritmia. In questo contesto si colloca il lavoro del gruppo francese di Haissaguerre M. il quale postulò per primo che la FA potesse essere innescata da meccanismi focali e l'ablazione delle zone trigger, responsabili di quest'attività, potesse prevenire le recidive di FA. Inizialmente fu dimostrato in tre pazienti che questi foci erano localizzati in atrio destro, nella zona compresa tra anello tricuspidalico, seno coronarico e setto interatriale, e che l'ablazione in questi punti preveniva le recidive aritmiche <sup>(130)</sup>. Qualche anno dopo lo stesso gruppo dimostrò su nove pazienti che la FA veniva innescata spontaneamente da run di tachicardia atriale ad insorgenza da foci localizzati sia in atrio destro che sinistro, in prossimità delle vene polmonari destre, e che l'ablazione di questi foci determinava la scomparsa della FA <sup>(131)</sup>. Il lavoro che però ha cambiato la storia dell'ablazione della FA fu pubblicato da questo gruppo nel 1998 <sup>(39)</sup>. Venivano qui riportati 45 pazienti affetti da FA parossistica refrattaria a farmaci, sottoposti a studio elettrofisiologico ed individuazione dei foci

risponsabili dell'attività ectopica dalla quale originava la FA. La gran parte di questi foci era localizzata 2-4 cm all'interno delle vene polmonari, mentre una quota minore si trovava in punti diversi dell'atrio destro e sinistro. L'ablazione di questi foci e l'abbattimento dei potenziali durante ritmo sinusale consentiva una scomparsa di attività focale e protezione dalla nuova comparsa di FA (assenza di recidive nel 68% dei pazienti a distanza di 8 +/- 6 mesi). Da questo momento in poi numerosi gruppi iniziarono a praticare e perfezionare tecniche di ablazione della FA sviluppando approcci diversi nei quali tuttavia è sempre incluso il trattamento alle vene polmonari.

## 2.2 TECNICHE DI ABLAZIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

### 2.2.1 Approcci rivolti alle vene polmonari

Le prime esperienze di Haissaguerre et al. sull'ablazione delle vene polmonari erano basate sulla ricerca di quei foci che mostravano attività focale in grado di triggerare la FA e sull'ablazione selettiva di questi. Tale approccio era limitato da una notevole difficoltà nel mappaggio completo di queste zone, nonché dall'impossibilità spesso di dimostrare un'attività focale spontanea responsabile dell'inizio dell'aritmia. Questa metodica si rivelava quindi non sempre completa sul piano terapeutico oltre che rischiosa vista la possibilità di determinare, mediante ablazioni molto interne alle vene, stenosi tardiva delle vene polmonari <sup>(134)</sup>. Per questi motivi si andarono a sviluppare tecniche di PVI, eseguite mediante lesioni ostiali, più prossimali rispetto a prima, finalizzate alla disconnessione elettrica totale del tessuto atriale da quello venoso <sup>(132)</sup>. Su questa strada si è mosso il gruppo di Pappone et al. il quale ha sviluppato nel 1999 una tecnica di isolamento delle vene polmonari mediante lesione circonferenziale continua attorno agli osti, guidata da un sistema di mappaggio elettroanatomico che consentiva rispetto alla radioscopia una migliore navigazione in atrio sinistro ed una maggiore continuità della lesione <sup>(133)</sup>. L'isolamento delle vene polmonari era ottenuto in questi prime esperienze in modi diversi. Gli approcci potevano essere distinti in due principali categorie: approcci segmentali ed approcci circonferenziali. Le tecniche di ablazione segmentale (*segmental ostial catheter ablation – SOCA*) erano rivolte ad una zona molto vicina alla connessione atrio-venosa, il più possibile vicino all'ostio della vena. Le tecniche di ablazione circonferenziale invece miravano a lesioni più larghe, che incorporavano gli osti di entrambe le vene destre o sinistre (*wide area circumferential ablation – WACA*). Il confronto delle due tecniche ha dimostrato che i migliori risultati erano ottenuti eseguendo lesioni più larghe, che incorporassero entrambe le vene ipsilaterali e parte del tessuto antrale a queste circostanze <sup>(134-135)</sup>. Oggi giorno l'orientamento generale è quello di eseguire lesioni circonferenziali a livello dell'antro delle vene polmonari, ossia di quella porzione tubulare in continuità con la parete posteriore dell'atrio sinistro che si trova più prossimale rispetto all'ostio della vena. Ciò offre una maggiore efficacia terapeutica ed un minor rischio di provocare stenosi delle vene polmonari. La procedura può essere guidata dal mappaggio elettroanatomico, da guida radioscopica o da ecografia intracardiaca.

- ENDPOINT DELL'ISOLAMENTO DELLE VENE POLMONARI

L'isolamento delle vene polmonari può essere confermato a fine procedura in diversi modi. Alcuni operatori propongono come endpoint la non-inducibilità di FA, criterio che si è mostrato predittivo di successo a medio termine in studi randomizzati su pazienti con FA parossistica <sup>(138)</sup>. Tuttavia non vi è un consenso unanime sulla definizione di non-inducibilità e risulta difficilmente standardizzabile come endpoint di successo. E' possibile inoltre che la non-inducibilità predica piuttosto una minor vulnerabilità atriale e quindi una minor propensione allo sviluppo di recidive indipendentemente dal successo di isolamento delle vene polmonari. Altro endpoint utilizzato è stato quello di cercare la cessazione della FA durante ablazione. Anche se alcuni studi condotti in pazienti con FA persistente hanno validato questo approccio <sup>(139)</sup>, altri studi successivi non ne hanno riprodotto i risultati e pertanto ne hanno messo in discussione il significato prognostico <sup>(140)</sup>.

L'obiettivo intraprocedurale più importante ed utilizzato però è l'abbattimento o la dissociazione del potenziale locale nel sito di ablazione. La conferma dell'isolamento della vena è generalmente eseguito mediante catetere mappante circolare che può essere posizionato all'interno della vena, a livello dell'ostio o dell'antro. Dai poli di questo catetere è possibile verificare sia la presenza di un blocco in entrata sia di un blocco di uscita eseguendo pacing dal versante venoso, anche se quest'ultima manovra è poco standardizzata e di difficile esecuzione vista la possibilità di mancata cattura selettiva della vena senza che vi sia una cattura a distanza dell'atrio sinistro. Alcuni operatori non utilizzando il catetere circolare e si avvalgono del solo catetere ablatore per ablate e mappare. Questo può essere eseguito mediante dimostrazione di una riduzione del potenziale bipolare locale  $\leq 0,1$  mV in corso di ablazione o mediante dimostrazione di una latenza  $> 30$  ms tra due punti contigui sui due lati opposti della linea di isolamento <sup>(141)</sup>. E' stato tuttavia recentemente dimostrato in uno studio randomizzato che le procedure in cui un catetere circolare viene utilizzato per guidare e confermare l'isolamento della vena hanno minore incidenza di recidive a distanza <sup>(137)</sup>. Alcuni operatori hanno proposto di sottoporre i pazienti a test provocativi farmacologici, quali la somministrazione di adenosina, a fine procedura per testare la riconnessione elettrica della vena <sup>(138)</sup>. La maggior parte dei centri tuttavia non applica di routine questa strategia.

- RICONNESSIONE ELETTRICA DELLE PVs

Nonostante l'isolamento delle PV può essere verificato in diversi modi a fine procedura, è documentato che, anche in caso di successo tecnico, vi sia un'elevata quota di riconnessione elettrica tra vene ed atrio sinistro a distanza. Questo fenomeno è attualmente considerato il principale motivo alla base dell'insuccesso clinico a distanza da una PVI. In uno studio è stato dimostrato che a 5 mesi di distanza il 79% delle vene sottoposte ad isolamento mostrano un grado variabile di riconnessione e che anche dopo una seconda ablazione è possibile avere un 66% di vene riconnesse <sup>(144)</sup>. Da questo studio emerge inoltre che la riconnessione elettrica a distanza di una PVI predice un insuccesso clinico non solo dopo la prima procedura ma anche dopo procedure multiple. Vi è però una quota del 32% dei pazienti con riconnessione venosa in cui persiste il successo clinico a distanza della procedura. Questo dato può essere interpretato in vari modi, è possibile ad esempio che vi sia comunque un effetto sulle vene *culprit* dell'aritmia o che comunque vi sia una modificazione delle proprietà elettriche tale da impedire l'insorgenza dell'aritmia. In tal senso è interessante notare

che spesso nei pazienti asintomatici la vena riconnessa presenta tuttavia un prolungato tempo di conduzione veno-atriale, questa osservazione permette di ipotizzare che più che l'isolamento *in se* il risultato a distanza è correlato al prolungamento della conduzione veno-atriale. Nonostante questo la riconnessione elettrica delle vene polmonari è ritenuto il principale meccanismo di recidiva aritmica dopo una PVI e la ripetizione di una seconda PVI è considerato l'approccio più efficace in pazienti che presentano recidive <sup>(145)</sup>. Il problema della riconnessione venosa post PVI è attualmente oggetto di studio soprattutto nell'ottica dello sviluppo di nuove tecnologie che permettano una migliore continuità della lesione ed una maggiore omogeneità della stessa. E' stato recentemente dimostrato ad esempio che un sistema in grado di misurare in modo quantitativo il contatto tra catetere ablatore ed endocardio permette di guidare in modo più accurato l'erogazione di radiofrequenza e di ridurre la percentuale di riconessioni venose a distanza <sup>(146)</sup>.

### **2.2.2 Approcci non rivolti alle vene polmonari**

Sebbene la PVI sia diventato l'approccio standard per l'ablazione della FA, la presenza di recidive a distanza e la scarsa efficacia nelle forme non parossistiche ha spinto molti operatori ad elaborare strategie alternative da aggiungere alla PVI per ottenere un maggior effetto terapeutico. Alcune di queste strategie sono rivolte al trattamento di triggers non situati a livello delle vene polmonari, altri approcci sono invece indirizzati alla modulazione del substrato aritmico responsabile del mantenimento delle aritmie nelle forme persistenti.

- **ABLAZIONI LINEARI**

Le tecniche di ablazione lineare nascono come emulazione dell'esperienza cardiocirurgica di creare delle barriere in grado di bloccare le onde multiple responsabili del mantenimento della FA. Ciò non influisce sul trigger ma sul substrato, ovvero riduce il terreno necessario ai fenomeni di rientro coinvolti nella perpetuazione dell'aritmia. L'obiettivo delle ablazioni lineari è quello di creare un blocco bidirezionale. I siti più comuni per questo trattamento sono il tetto dell'atrio sinistro, l'istmo mitralico e la parete anteriore dell'atrio sinistro. Tuttavia si ritiene che la zona più favorevole a questo approccio sia il tetto dell'atrio sinistro. L'ablazione lineare della parete anteriore infatti determina un ritardo di attivazione della parete laterale dell'atrio sinistro che ha potenziali effetti emodinamici sfavorevoli <sup>(150)</sup>. L'ablazione dell'istmo mitralico, sebbene apparentemente semplice sul piano tecnico, appare rischiosa vista lo spessore della zona e la necessità quindi di eseguire ablazioni prolungate ad elevata energia, pericolose vista la vicinanza con il seno coronarico e con l'arteria circonflessa.

Già prima dell'avvento della PVI queste tecniche rappresentavano le uniche strategie all'approccio transcateretere della FA. Le prime esperienze si basavano su ablazioni lineari multiple in atrio destro e sinistro e sebbene mostrassero un tasso di successo per quei tempi soddisfacente, richiedevano tempi procedurali molto lunghi ed erano accompagnate da rischi importanti <sup>(147)</sup>. Per questi motivi e per il simultaneo sviluppo degli approcci rivolti alle vene polmonari tali metodiche vennero trascurate per alcuni anni. In tempi relativamente recenti l'utilizzo di ablazioni lineari ha conosciuto un nuovo interesse come strategia da affiancare alla PVI per aumentarne l'efficacia, specialmente in quei pazienti con FA persistente. Queste procedure tuttavia hanno

mostrato una significativa tendenza a promuovere lo sviluppo di tachicardie atriali a distanza. E' stato visto che tale fenomeno è da attribuire alla formazione di gap in corrispondenza delle linee precedentemente create che consentono lo sviluppo di macro-rientri <sup>(148)</sup>. Il mappaggio e la successiva ablazione di questi istmi "iatrogeni" diviene spesso necessaria, anche se impegnativa sul piano tecnico. Alcuni autori però affermano che una strategia di PVI associata ad ablazione lineare del tetto, connettendo le due vene polmonari superiori sotto guida elettroanatomica, e verificando a fine procedura il blocco bidirezionale mediante mappe di attivazione in ritmo sinusale ed in pace-mapping consente una maggiore efficacia del solo PVI e scarsi effetti proaritmici <sup>(151)</sup>. Un più recente studio randomizzato tuttavia, che ha sottoposto pazienti con FA parossistica a PVI con o senza l'aggiunta di lesioni lineari a livello del tetto atriale sinistro e dell'istmo mitralico, ha mostrato in quest'ultimo gruppo una maggior tendenza allo sviluppo di flutter atriali sinistri e pertanto ha ritenuto non indicato l'utilizzo di ablazioni lineari in prima istanza per il trattamento della FA parossistica <sup>(149)</sup>.

Il ruolo dell'approccio lineare in aggiunta all'isolamento delle PV nelle forme persistenti rimane controverso. In queste forme di FA il ruolo del substrato nel mantenere l'aritmia è chiaro dall'evidenza che il solo isolamento delle PV spesso non impedisce all'aritmia di persistere dopo l'ablazione. I dati presenti in letteratura però ancora non consentono di giustificare un ricorso sistematico alle lesioni lineari nelle FA persistenti. Uno studio randomizzato ha mostrato infatti che l'isolamento della parete posteriore dell'atrio sinistro mediante lesioni lineari che connettono le due vene superiori e le due vene inferiori non determina un miglior risultato rispetto al solo isolamento circonfenziale delle vene polmonari <sup>(152)</sup>. Alcuni autori tuttavia propongono un approccio step by step in cui l'aggiunta di lesioni lineari viene riservata solamente a quei pazienti che sviluppano tachicardie atriali da rientro in corso di ablazione. E' possibile infatti che forme di FA persistente vadano incontro ad organizzazione in flutter sinistri durante la procedura ablativa. Un simile approccio è stato descritto in un recente studio osservazionale dove pazienti con FA persistente sono stati sottoposti in sequenza a PVI, ablazione focale guidata dagli elettrogrammi e, solo in chi sviluppava tachicardia atriali da rientro, ablazione lineare a seconda del circuito coinvolto <sup>(153)</sup>. Questo studio ha mostrato un elevato tasso di successo sebbene gran parte dei pazienti hanno necessitato di ablazioni lineari durante il follow-up.

Strategie più complesse di ablazione lineare dell'atrio sinistro possono essere eseguite creando linee orizzontali e verticali che determinano un'isolamento della parete posteriore. Queste linee sono tipicamente in continuità con le lesioni circonfenziali dell'antro delle PV ed includono una larga quota di tessuto atriale sinistro. La complicanza più temuta di questo approccio è la perforazione della parete posteriore con possibilità di fistola atrio-esofagea, complicanza fatale nella gran parte dei casi. Alcuni operatori hanno proposto una strategia di isolamento della parete posteriore, definita *box-isolation*, che consiste nel creare una lesione continua che comprenda l'antro delle quattro PV senza eseguire linee verticali posteriori, ma unendo le vene superiore ed inferiore ipsilaterali mediante linee più anteriori <sup>(156)</sup>. Questo approccio garantirebbe una elevata efficacia ed un basso tasso di complicanze.

Un tipo particolare di ablazione lineare è l'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidalico, questa procedura può essere proposta in quei pazienti con FA che hanno avuto una storia di flutter tipico. Alcuni autori ipotizzano tuttavia che, visto il ruolo delle PV nell'innescare del flutter, la sola PVI possa essere sufficiente nella maggior parte dei pazienti a ridurre le ricorrenze di entrambe le aritmie e che l'aggiunta dell'ablazione

dell'istmo riduce le recidive a breve distanza di flutter, ma non modifica l'outcome a lungo tempo <sup>(154)</sup>.

Altri studi si sono concentrati sull'appropriatezza di eseguire a tutti i pazienti sottoposti a PVI anche l'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidalico. Questa idea nasce dalla constatazione che molti pazienti, anche senza precedente storia di flutter, sviluppano flutter tipico dopo la PVI. Tale approccio tuttavia è stato messo in discussione da alcuni studi tra cui uno che ha randomizzato pazienti sottoposti a PVI, in cui il flutter tipico era inducibile mediante burst atriali in corso di procedura, a ricevere o meno l'ablazione dell'istmo e non ha mostrato differenze significative tra i due approcci in termini di recidive di flutter post-ablazione <sup>(155)</sup>.

- **ABLAZIONE DEI FOCI EXTRA-POLMONARI**

In circa il 20-30% dei pazienti affetti da FA parossistica è possibile dimostrare la presenza di foci non situati all'interno delle vene polmonari, responsabili di attività ectopica in grado di triggerare l'aritmia <sup>(39)</sup>. Questi vengono tipicamente ritenuti responsabili della gran parte degli insuccessi che seguono ad una PVI e sono distribuiti in zone preferenziali, tra cui la parete posteriore dell'atrio sinistro, le due vene cave, la cresta terminale, il seno coronarico ed il legamento di Marshall <sup>(39,157,158)</sup>. Alcuni autori propongono un trattamento di prima istanza selettivo per questi foci in tutti quei casi in cui è possibile dimostrarne la presenza, con risultati ritenuti moderatamente efficaci nel prevenire ricorrenze di FA <sup>(160)</sup>. Tuttavia la gran parte dei centri riserva la ricerca ed il trattamento di queste zone solamente in seguito a PVI e solo in casi di insuccesso dopo tale approccio. In una minoranza di casi, soprattutto in giovani pazienti con episodi di FA parossistica, è possibile invece documentare l'esistenza di una tachicardia sopraventricolare in grado di triggerare la FA. E' stato dimostrato che in pazienti con tachicardia da rientro nodale (AVNRT) l'ablazione della sola via lenta garantisce la scomparsa delle ricorrenze di FA nella maggior parte dei casi <sup>(159)</sup>. Uno studio osservazionale di un gruppo italiano che ha sottoposto 257 pazienti con FA a studio elettrofisiologico ha mostrato l'inducibilità di un'aritmia sopraventricolare nel 10% di questi casi <sup>(160)</sup>. Le aritmie individuate sono state in ordine di incidenza: tachicardie da rientro nodale, tachicardie da rientro atrio-ventricolare dovute a vie accessorie occulte e tachicardie atriali focali. Il solo trattamento ablativo di queste aritmie, senza necessità di PVI, ha mostrato un'elevata efficacia nel ridurre le recidive di FA.

- **ELETTROGRAMMI ATRIALI FRAZIONATI COMPLESSI (CFAE)**

I CFAE sono elettrogrammi atriali dal potenziale frazionato, rapido, con un ciclo molto corto (< 120 ms). Essi tipicamente sono costituiti da componenti multiple di basso voltaggio (0,06-0,25 mV) e si pensa che possano identificare zone critiche di substrato per la FA.

Già a metà degli anni '90, prima degli studi sulle PV, alcuni lavori avevano dimostrato una eterogeneità di attivazione endocardica atriale in pazienti affetti da FA, ed avevano individuato delle zone in atrio destro e sinistro dove poteva essere registrata un'attività più complessa e disorganizzata <sup>(161)</sup>. Altri studi eseguiti negli stessi anni da parte di *Konings et al.* su pazienti inviati a cardiocirurgia per WpW e sottoposti a mappaggio unipolare degli atri durante l'intervento, hanno classificato la morfologia degli elettrogrammi atriali in diversi gruppi a seconda della complessità <sup>(162)</sup>. Gli

elettrogrammi a potenziale frazionato sono risultati indicativi di quelle zone a maggior complessità elettrica dove vi era una maggior eterogeneità interzonale nella conduzione dell'impulso e possibilità di fenomeni di microrientro. Sulla base di queste evidenze fisiopatologiche Nademanee K. et al. ipotizzò che le regioni atriali che presentavano questi potenziali potessero costituire una zona critica di substrato per la FA e propose una strategia di ablazione selettiva di tali zone nel trattamento delle forme di FA persistente, dove il substrato gioca un ruolo fondamentale <sup>(163)</sup>. Questo approccio si mostrò in grado di interrompere l'aritmia durante ablazione, senza ricorso a cardioversione nel 95% dei pazienti, con una percentuale di libertà da FA ad 1 anno del 91%. Le zone a maggior densità di CFAE risultavano il setto interatriale, le vene polmonari, il tetto atriale sinistro, l'anello mitralico postero-settale e l'ostio del seno coronarico. L'endpoint primario della procedura è il completo abbattimento di questi potenziali seguito da cessazione della FA senza cardioversione elettrica o farmacologica, nei pazienti con forme persistenti o permanenti, o la non inducibilità di FA nei pazienti con forme parossistiche. Utilizzando come endpoint la scomparsa di FA durante ablazione, sono stati ottenuti dei buoni risultati a lungo termine in pazienti con FA persistente long-standing, i quali hanno mostrato libertà da FA, a distanza di 32 +/- 11 mesi dalla procedura, nel 39% dei casi <sup>(164)</sup>. Altri operatori hanno proposto in queste forme long-standing un approccio step by step in cui il primo passo è rappresentato dall'isolamento delle PV, seguito dall'ablazione dei CFAE a cui segue, in caso di mancato ripristino di ritmo sinusale, l'erogazione di lesioni lineari sul tetto atriale sinistro o sull'istmo sinistro <sup>(166)</sup>. Tale approccio garantisce un successo a medio-lungo termine del 95% sebbene comporti nella maggior parte di questi casi la necessità di una seconda procedura per l'insorgenza di tachicardie atriali e flutter sinistri dopo la prima procedura.

Una strategia mirata al trattamento dei CFAE è stata proposta anche in pazienti con FA permanente. Utilizzando come endpoint procedurale la cessazione dell'aritmia o in alternativa la scomparsa di CFAE senza cessazione dell'aritmia, è stata mostrata una libertà da recidive del 33% dopo 14 +/- 7 mesi, e del 57% se veniva eseguita una seconda procedura <sup>(165)</sup>. In questi pazienti è tuttavia alta l'incidenza di tachicardie atriali e flutter atipici durante il follow-up con necessità di successive ablazioni.

Appare evidente dalla letteratura che l'elemento critico di questa strategia, mirata al trattamento dei CFAE, risulti essere l'elevata percentuale di pazienti che necessitano di seconde procedure vista l'aritmogenicità residua di alcune zone e lo sviluppo di aritmie da rientro iatrogene. Va detto inoltre che non tutti gli operatori ne riconoscono il razionale fisiopatologico e non tutti gli studi mostrano un outcome favorevole con questo approccio. Uno studio randomizzato su 119 pazienti affetti da FA persistente long-standing ha mostrato che l'aggiunta del trattamento dei CFAE ad una procedura di PVI non comporta vantaggi in termini di libertà da recidive <sup>(167)</sup>. Attualmente circa la metà dei centri non si avvale di questa strategia nel trattamento di prima linea della FA persistente.

- ABLAZIONE DEI PLESSI GANGLIONATI

I plessi ganglionati (GP) sono cluster di gangli del sistema nervoso autonomo, situati nel grasso epicardico, che formano il cosiddetto *sistema autonomo intrinseco*. Questo riceve un controllo centrale mediante afferenze parasimpatiche e simpatiche ma è in grado di modulare in modo indipendente importanti attività miocardiche incluse

l'automatismo, la conduzione e la contrattilità. Queste strutture sono abbondantemente rappresentate a livello atriale. In corrispondenza dell'atrio sinistro si trovano distribuite prevalentemente a livello degli antri delle PV a formare un plesso superiore sinistro, inferiore sinistro, anteriore destro, inferiore destro ed un plesso in corrispondenza del legamento di Marshall. Il ruolo aritmogenico del sistema nervoso autonomo è stato ampiamente studiato e dimostrato, in particolare uno squilibrio del controllo simpatico/parasimpatico cardiaco può portare ad un eccessivo accorciamento dei potenziali d'azione (stimolazione vagale) ed un eccessivo sovraccarico di calcio intracellulare (stimolazione adrenergica) con possibilità di favorire EADs. L'ablazione di queste strutture è stata proposta per ridurre la stimolazione nervosa pro-aritmica in pazienti con FA. Per localizzare i GP viene utilizzata una stimolazione endocardica ad elevata frequenza (*HFS – high frequency stimulation*). Questa consiste in una stimolazione endocardica atriale a ciclo molto corto (50 ms) che, in corrispondenza delle regioni endocardiche adiacenti ai GP, provoca un riflesso vagale molto potente, in grado di produrre bradicardia, blocco AV ed ipotensione. L'erogazione di radiofrequenza viene applicata sul versante endocardico in tutte quelle zone che mostrano un riflesso vagale alla HFS finchè questo non è più evocabile. Studi condotti in pazienti con FA parossistica hanno dimostrato un'efficacia nel prevenirne le recidive nel 71% ad 1 anno<sup>(167)</sup>. Affiancando questa procedura ad una PVI si è visto che vi sono migliori risultati in termini di outcome rispetto alla sola PVI<sup>(168)</sup>. Uno studio condotto su 63 pazienti con FA parossistica ha dimostrato che la distribuzione dei GP in atrio sinistro è sovrapponibile alla localizzazione delle regioni che mostrano potenziali atriali frammentati (FAP)<sup>(169)</sup>. Costruendo una mappa elettroanatomica dell'atrio sinistro ad alta densità di punti durante FA, gli autori di questo studio hanno dimostrato che i FAP si distribuiscono in 4 regioni principali: il ridge, regione superiore sinistra, inferoposteriore ed anteriore destra. Ognuno dei cinque siti corrispondenti ai GP era in rapporto con una delle quattro zone mostranti i FAP. L'ablazione in corrispondenza dei GP, prima di eseguire la PVI, ha dimostrato di ridurre il firing delle vene polmonari nella gran parte dei pazienti che presentavano firing dalle PV pre-ablazione. Gli autori hanno ipotizzato che il firing delle PV è legato alla stimolazione autonoma e che l'ablazione dei GP, riducendo questa stimolazione, determina la scomparsa del firing. Essi ipotizzano inoltre che anche la sola PVI è in grado di modificare il controllo nervoso delle PV interrompendo gli assoni che collegano i GP alle miocellule delle PV. Questo spiega molti rilievi di precedenti studi in cui si osservava una riduzione del firing delle PV dopo PVI senza che venissero trattati i foci responsabili del firing nelle PV. Una simile relazione è stata documentata anche tra GP e CFAE<sup>(44)</sup>. L'ablazione dei GP infatti è ritenuta in grado di eliminare la maggior parte dei CFAE nonostante interessi una zona meno estesa dell'intera area dei CFAE. Alcuni ritengono che l'ablazione mirata ai CFAE determini un danno agli assoni senza però danneggiare i corpi cellulari dei GP e che quindi dia risultati meno permanenti.

- ABLAZIONE MIRATA AGLI AF-NEST

Pachon et al. hanno descritto nel 2004 un sistema di analisi spettrale atriale in ritmo sinusale, in tempo reale, usando la trasformata rapida di Fourier<sup>(170)</sup>. Questa analisi permette di identificare delle zone in cui gli elettrogrammi atriali bipolari non filtrati presentano alte frequenze inusuali, tali zone sono definite *miocardio atriale fibrillare* o *AF-Nest*. Gli autori hanno proposto una strategia ablativa mirata alle zone contenenti gli AF-Nest senza eseguire PVI, ottenendo una percentuale di successo del 91% a distanza

di 9 +/- 5 mesi dalla procedura, dovendo tuttavia mantenere la terapia antiaritmica nella gran parte dei pazienti in questione. Il gruppo di Arruda M. e Natale A. ha testato nel 2006 questa metodica, in uno studio randomizzato, in aggiunta alla procedura di PVI + SVCI (isolamento della vena cava superiore) dimostrando che l'ablazione mirata agli AF-Nest determina un 10% di recidive in meno rispetto alla sola PVI + SVCI<sup>(171)</sup>.

Questa strategia rimane però ancora poco conosciuta e sono al momento scarsi i dati riportati in letteratura per permetterne una maggiore integrazione nella pratica clinica.

## **2.3 CONSIDERAZIONI TECNOLOGICHE E NEW-TOOLS**

Lo sviluppo tecnologico ha rappresentato un'aspetto fondamentale del progresso avvenuto in campo di ablazione della FA negli ultimi anni. La progettazione e la realizzazione di nuovi devices ha seguito di pari passo la ricerca sulla fisiopatologia della FA e ne ha spesso costituito il presupposto. Il ruolo dell'industria nella terapia ablativa della FA è stato dunque fondamentale sia per mettere in pratica le conoscenze acquisite sia per poterne acquisire delle nuove. Tutto ciò ha reso possibile oggi giorno eseguire studi complessi sul singolo paziente e praticare procedure di ablazione in modo sicuro, efficace e veloce. Uno dei settori verso il quale si è concentrata maggiormente la ricerca tecnologica è quello dell'energia utilizzata per l'ablazione. La radiofrequenza rappresenta la prima fonte energetica utilizzata in campo ablativo e tutt'ora costituisce la principale energia utilizzata. Accanto a questa si è recentemente affacciata la crioenergia che consente una differente interazione con i tessuti ed un differente profilo di efficacia, sicurezza e praticità. Altre fonti energetiche quali gli ultrasuoni o l'energia laser sono attualmente in fase di sviluppo. Lo sviluppo tecnologico ha poi interessato in modo importante i sistemi di guida e navigazione. Gli operatori di oggi possono disporre di accurati sistemi di navigazione elettroanatomica all'interno delle camere cardiache che permettono un riferimento anatomico tridimensionale senza il bisogno della fluoroscopia e che consentono lo studio e la rappresentazione grafica dell'attivazione elettrica cardiaca. L'ecografia intracardiaca è un altro strumento da alcuni anni entrato nella pratica clinica e che consente una visualizzazione accurata delle strutture anatomiche e dei device utilizzati per la procedura. Altro settore importante è quello dei cateteri ablatori, più sicuri di prima grazie ad innovativi sistemi di irrigazione ed in grado di interfacciarsi con i sistemi di mappaggio non-fluoroscopici e di fornire informazioni utili alla procedura quali la temperatura, l'impedenza e l'efficacia del contatto. Sono molte attualmente le frontiere verso le quali si muovono la ricerca e l'innovazione tecnologica. Una di queste è sicuramente quella della navigazione remota, finalizzata a consentire una più fine e sicura manovrabilità degli strumenti durante la procedura. Altro settore di ricerca è quello della caratterizzazione del substrato con sistemi di mappaggio ad alta densità e specificità per il tessuto, integrati a sistemi TC o MRI.

### **2.3.1 La radiofrequenza**

L'obiettivo dell'ablazione è quello di creare una lesione miocardica puntiforme che consenta l'interruzione dei fenomeni elettrici responsabili di un'automatismo ectopico anomalo o della conduzione dell'impulso elettrico. Affinchè ciò si realizzi è fondamentale che la lesione sia trasmurale<sup>(172)</sup>. La fonte energetica più utilizzata per

ottenere questo risultato è la radiofrequenza (RF), erogata a livello tissutale mediante cateteri transvenosi, in grado di riscaldare in modo selettivo e progressivo un tessuto biologico fino a determinarne la necrosi <sup>(174)</sup>. La prima esperienza con l'utilizzo della RF risale al 1985, quando il gruppo di Hang et al. dimostrò che questa metodica era in grado di creare lesioni più piccole e selettive, quindi più sicure, rispetto alla tecnica fino ad allora utilizzata di folgorazione endocardica <sup>(173)</sup>.

Le correnti a radiofrequenza sono onde elettriche sinusoidali la cui frequenza varia da 100 KHz ad 1 Mhz, che possono essere erogate come treni d'onda continui o pulsati, in base all'effetto biologico cercato. Esse sono prodotte da un generatore e trasferite mediante gli elettrocateri al tessuto. L'elevazione termica indotta da queste correnti ha una doppia componente: una resistiva (attiva), localizzata intorno all'elettrodo attivo; l'altra passiva, che dipende dalla diffusione del calore al tessuto circostante. Il volume tissutale riscaldato ha una forma pressoché sferica e si estende circolarmente intorno all'elettrodo stesso. L'elevazione termica si diffonde successivamente al restante tessuto grazie ad un fenomeno di conduzione <sup>(175)</sup>. Gli effetti lesivi dipendono dall'ampiezza dell'elevazione termica indotta. Oltre i 50°C per diversi secondi la maggior parte dei tessuti va incontro a necrosi coagulativa irreversibile. Se la temperatura rimane inferiore ai 100°C vi sarà un'essiccazione tissutale con denaturazione proteica e coagulazione sanguigna. Ciò porta a delle lesioni acute di aspetto ovoidale costituite da una zona centrale di necrosi coagulativa circondata da una corona emorragica. La lesione si trasforma successivamente in una cicatrice fibrosa, elettricamente inerte, omogenea e circoscritta le cui dimensioni raggiungono qualche millimetro. Oltre ai 100°C si assiste invece ad una carbonizzazione tissutale con formazione di un coagulo sulla punta dell'elettrodo attivo: ciò comporta l'aumento dell'impedenza con conseguente caduta della corrente, ed un aumento del voltaggio che riduce l'efficacia della procedura <sup>(176)</sup>. Il volume delle lesioni è correlato in vitro all'energia liberata anche se questa relazione è molto più debole in vivo a causa della molteplicità dei parametri che intervengono. In vivo il fattore meglio correlabile con le dimensioni e gli effetti elettrofisiologici delle lesioni sembra essere la temperatura dell'elettrodo attivo <sup>(177)</sup>.

L'erogazione di RF a livello endocardico espone ad importanti potenziali rischi procedurali. Questo è particolarmente rilevante per le ablazioni di FA dove la superficie miocardica da trattare è molto vasta, lo spessore atriale molto sottile, vi è elevato rischio tromboembolico e vi è continuità anatomica con importanti strutture suscettibili a danneggiamento, quali il nervo frenico, le PV e l'esofago. La trombosi che si sviluppa all'interfaccia tra catetere e tessuto può essere limitata riducendo l'energia o la temperatura target, controllando mediante ecografia intracardiaca la produzione di microbolle di vapore alla punta del catetere <sup>(178)</sup> e raffreddando la zona di contatto mediante irrigazione della punta con soluzione salina <sup>(179)</sup>. L'effetto lesivo maggiore, e quindi anche i potenziali rischi iatrogeni, sono tanto maggiori quanto maggiore è l'energia erogata, la temperatura raggiunta e quanto più il catetere è perpendicolare al tessuto. L'utilizzo di sistemi a controllo di temperatura ha reso possibile aumentare l'efficacia dei sistemi a RF e minimizzare gli effetti pro-trombotici, risultando più sicura rispetto a sistemi a controllo di potenza <sup>(180)</sup>. Le più recenti esperienze di ablazione della FA sono state eseguite con cateteri convenzionali da 4 mm e 5 mm. Le lesioni vengono tipicamente create punto-punto o mediante erogazione continua di RF durante movimento della punta del catetere. La gran parte degli operatori utilizza oggi cateteri con punta irrigata. Alcuni trials hanno dimostrato la superiorità dei cateteri a punta

irrigata e larga, rispetto ai cateteri RF convenzionali, nel trattamento dei flutter atriali <sup>(181)</sup>. Non vi sono invece sufficienti dati in letteratura di confronto di diversi cateteri ablatori nel trattamento della FA. Nonostante la maggioranza degli operatori utilizzi cateteri irrigati non vi è definitiva conferma che questi cateteri riducano le complicanze o migliorino l'outcome nelle ablazioni di FA. E' dimostrato invece che cateteri RF irrigati determinano un minor numero di ischemia cerebrali clinicamente silenti rispetto a cateteri RF convenzionali <sup>(182)</sup>. Una maggiore efficacia è dimostrata invece per l'erogazione di una maggiore energia indipendentemente dall'irrigazione <sup>(183)</sup>. Una maggiore energia è però associata anche ad un maggior rischio lesivo, per tale motivo molti operatori utilizzano potenze diverse per zone diverse da ablate. In particolare l'ablazione a livello della parete posteriore, visto il minor spessore e la vicinanza con l'esofago, è generalmente eseguita con energia più bassa, con la possibilità quindi di non essere trasmurale nella lesione.

Un notevole sforzo è attualmente applicato dall'industria all'ottimizzazione del contatto tra tessuto ed elettrodo. Un contatto ottimale infatti garantisce un miglior trasferimento di energia al tessuto ed una minore dissipazione verso i tessuti circostanti ed il torrente ematico, consentendo un effetto più prevedibile e riproducibile dell'erogazione. I principali sistemi di monitoraggio del contatto finora utilizzati sono quelli basati sul feedback tattile, sull'impedenza e sulla visualizzazione diretta mediante fluoroscopia o ecocardiografia intracardiaca. Recentemente è stato introdotto un nuovo catetere in grado di misurare la forza di contatto e di fornire all'operatore una misura oggettiva in tempo reale. La forza di contatto misurata con questo sistema ha dimostrato una elevata correlazione con la lesione creata ma anche con la formazione di trombo e di bolle gassose <sup>(184)</sup>.

Questa nuova tecnologia apre le porte a numerosi potenziali vantaggi. E' ragionevole ipotizzare innanzi tutto un impatto sull'outcome vista la maggior uniformità e riproducibilità della lesione. Alcuni studi osservazionali hanno già mostrato un impatto su diversi parametri procedurali, primi tra tutti i tempi procedurali e quelli di scopia <sup>(185)</sup>. Mancano tuttavia studi di outcome a lungo termine. E' possibile supporre poi una minore incidenza di complicanze visto il maggior controllo che questo sistema permette sul catetere ablatore. Si pensa addirittura che una riduzione improvvisa di contatto misurato durante erogazione di RF possa identificare una perforazione cardiaca <sup>(186)</sup>.

### **2.3.2 La crioablazione**

La crioenergia è una energia alternativa alla RF, utilizzata già da decenni dai cardiocirurghi per il trattamento di alcune aritmie cardiache. I primi ad utilizzare questa tecnica in chirurgia furono Gallagher e collaboratori che nel 1977 pubblicarono i primi casi di crioablazione epicardica di vie accessorie <sup>(187)</sup>. Poco dopo Harrison et al. utilizzarono la stessa metodica per l'ablazione del nodo AV in pazienti con tachicardia sopraventricolare refrattaria alla terapia medica <sup>(188)</sup>. Le prime esperienze con approccio transvenoso arrivarono più di venti anni dopo quando nel 2001 Dubuc e collaboratori utilizzarono cateteri crioterminici per ablate il nodo AV in pazienti affetti da fibrillazione atriale ad alta frequenza ventricolare <sup>(189)</sup>. Da questo momento in poi la crioablazione ha conosciuto un rapido sviluppo ed è entrata definitivamente nella pratica quotidiana in molti centri di elettrofisiologia. Tra i primi campi di applicazione vi è stato il trattamento delle tachicardie parossistiche sopraventricolari dove tale metodica mostra importanti vantaggi di sicurezza rispetto alla radiofrequenza. L'utilizzo della

crioablazione consente infatti di valutare preventivamente l'effetto dell'ablazione nella zona da trattare e ciò risulta importante soprattutto quando il substrato aritmico si trova in vicinanza di punti a rischio di danno iatrogeno. Ad oggi l'utilizzo della crioablazione è particolarmente diffuso quindi nel trattamento di aritmie che originano in prossimità delle strutture di conduzione atrio-ventricolari, come le tachicardie da rientro nel nodo atrio-ventricolare, le vie accessorie para- Hisiane, le tachicardie atriali giunzionali, le tachicardie atriali ectopiche para- Hisiane e le tachicardie atriali originate in prossimità del passaggio del nervo frenico <sup>(190)</sup>. La minimizzazione del rischio del blocco AV è dovuta ad una serie di vantaggi offerti dalla crioablazione rispetto alla RF: per prima cosa la formazione di ghiaccio sulla punta del catetere determina un aumento di aderenza del catetere sul tessuto bersaglio prevenendone la sua dislocazione. E' possibile poi effettuare il cosiddetto *cryomapping* portando la temperatura del catetere a -30°C che permette di valutare preventivamente l'effetto dell'eventuale successiva ablazione a -75°C. Da studi istopatologici su modelli canini eseguiti dal gruppo di Rodriguez et al. alla fine degli anni '90 emerse poi che la crioablazione del nodo AV consente una maggior conservazione strutturale e lesioni più circoscritte rispetto alla RF <sup>(191)</sup>. In seguito a questi risultati incoraggianti l'applicazione della crioablazione venne presto estesa al trattamento della FA, con l'intento di offrire agli operatori un mezzo più sicuro e più veloce per l'isolamento delle vene polmonari.

- PRINCIPI DI FUNZIONALITA'

L'erogazione di basse temperature in corso di crioterapia si deve all'effetto di Joule-Thomson che sfrutta il passaggio dalla fase liquida alla fase gassosa di un composto per mezzo della variazione di pressione. Considerando la diretta proporzionalità tra la velocità media delle particelle e la radice quadrata della temperatura, deriva che diminuendo la velocità è possibile raffreddare il gas. Da ciò si evince che se il materiale è allo stato liquido, la diminuzione della velocità delle sue particelle e quindi della sua temperatura sarà possibile permettendogli di espandersi attraverso una diminuzione della pressione. Tale effetto è sfruttato nella crioterapia attraverso l'immissione, tramite un condotto di iniezione, di N<sub>2</sub>O, liquido proveniente da una console fino alla punta del catetere. Il composto in tale compartimento si espande raggiungendo lo stato gassoso e, proprio per l'effetto sopra descritto, diminuisce la sua temperatura fino al raggiungimento di valori prossimi ai -80°C.

Raffreddando il tessuto si cerca di determinare una lesione necrotica limitata e circoscritta. L'abbassamento della temperatura determina numerosi effetti che riguardano lo spazio intercellulare, lo spazio intracellulare e il compartimento vascolare. Per quanto concerne il compartimento intracellulare l'abbassamento della temperatura determina l'interruzione del funzionamento delle pompe ioniche di membrana e ciò comporta una brusca caduta del pH intracellulare e blocco dell'attività elettrica della cellula. Il compartimento extracellulare viene invece interessato in quanto il raggiungimento di temperature inferiori a 20°C determina la formazione di microcristalli di ghiaccio i quali sono responsabili di uno brusco aumento del potere osmotico del liquido extracellulare che a sua volta causa un richiamo di acqua dal compartimento intracellulare responsabile di una lesione delle membrane cellulari. Di per sé quest'ultimo fenomeno, qualora la temperatura fosse mantenuta a bassi valori solo per poco tempo, sarebbe reversibile mentre, se l'applicazione del freddo venisse prolungata nel tempo e successivamente il tessuto fosse riscaldato, le cellule andrebbero

incontro a lisi a causa del passaggio di acqua in senso inverso.

Se il processo viene condotto a temperature maggiori, nonostante si verifichi una lesione, questa risulta totalmente reversibile. La reversibilità delle lesioni viene sfruttata, nelle ablazioni delle tachicardie sopraventricolari nella fase del *cryomapping*. Se invece la temperatura viene portata a valori inferiori (generalmente sotto i 40°C) non si ha più reversibilità dato che sia il compartimento extracellulare che quello intracellulare vanno incontro a congelamento determinando effetti letali sulle cellule.

Anche a livello vascolare il freddo è in grado di evocare danni importanti. Ogni volta che il tessuto viene raffreddato, i vasi limitrofi vanno incontro ad un'imponente vasocostrizione secondaria al danno endoteliale. Al successivo riscaldamento i vasi, ormai lesionati, vanno incontro a microtrombizzazione dato che il sistema coagulativo viene attivato ogni qual volta si verifica un contatto tra sangue ed endotelio lesionato. Ovviamente la presenza di vasi trombizzati causa un'ischemia del tessuto a valle che quindi va incontro a necrosi e successiva fibrosi. Si ritiene che questo sia uno dei meccanismi principali nella genesi delle lesioni da crioablazione.

- CRIOABLAZIONE DELLA FA

In seguito ai risultati ottenuti mediante la crioablazione nel trattamento delle aritmie sopraventricolari, è stato tentato di portare la stessa tecnologia nel trattamento ablativo della FA con l'obiettivo di offrire un'alternativa alla RF, soprattutto in termini di sicurezza. Quest'ultima infatti, utilizzata ampiamente e con successo nelle procedure di PVI, non è priva di potenziali rischi, primo tra tutti la stenosi delle vene polmonari, la perforazione cardiaca e la fistola atrio-esofagea. Le PVI eseguite con RF inoltre mostravano sin dalle prime esperienze un discreto effetto pro-aritmico dovuto allo sviluppo di circuiti di rientro, spesso richiedenti una seconda procedura ablativa. Le esperienze precliniche ed istopatologiche sulla crioablazione suggerivano un minor sovvertimento strutturale dei tessuti. Fu così che vennero progettati i primi sistemi di crioablazione delle PV, basati sull'utilizzo di criocateri con punta raffreddata, in grado di eseguire lesioni segmentali, oppure di *cryo-balloon*, ovvero cateteri a pallone capaci di espandersi all'interno delle vene e raffreddarsi mediante un circuito di N<sub>2</sub>O. I primi studi eseguiti dal gruppo di Avitall B et al. su modelli animali risalgono al 2003 e dimostrarono la capacità di una tecnologia basata sull'utilizzo di cryo-balloon di isolare le vene polmonari con alta efficacia e minimi rischi intra-procedurali <sup>(192)</sup>. Analogamente a quanto osservato da Rodriguez et al. qualche anno prima, questi autori dimostrarono inoltre che l'applicazione della crioenergia a livello delle PV risultava in un minor traumatismo strutturale ed una minor trombogenicità rispetto alla RF. Ciò ne garantiva un promettente profilo di sicurezza nelle procedure ad alto rischio tromboembolico quali la PVI. Dagli studi istopatologici risultò che la completa maturazione della lesione si aveva dopo circa 12 settimane, con formazione di tessuto fibrotico e normale distribuzione dei vasi sanguigni. Gli effetti avversi osservati da questi ricercatori furono principalmente la possibilità di danneggiamento del parenchimale polmonare ed emottisi se il pallone veniva gonfiato troppo all'interno della vena, mentre non si aveva tale complicanza gonfiando il pallone a livello antrale. Risultati simili, sempre su modelli animali, arrivarono dagli studi di Sarabanda AV et al. <sup>(195)</sup>. Questi dati confermarono che anche per la crioablazione, così come la RF, il contatto tra catetere ed endocardio svolge un ruolo fondamentale. Il flusso ematico che scorre attorno alla punta del catetere o del cryo-balloon determina un riscaldamento del

device ostacolando l'effetto. Per i sistemi a pallone è dunque fondamentale che vi sia un'occlusione ottimale della vena affinché sia minimo l'effetto termodispersivo causato dal torrente ematico.

La prima esperienza su esseri umani fu quella di Tse et al, nel 2003, dove l'isolamento delle PV venne però eseguito non mediante cryo-balloon ma mediante crioablazione segmentale, punto-punto, guidata da un catetere mappante circolare <sup>(193)</sup>. Da questa esperienza su 52 pazienti affetti da FA parossistica emerse una percentuale di successo a medio-lungo termine del 56% e nessun caso di stenosi delle PV, oltre che una minore incidenza in generale di complicanze correlate alla procedura. Nello stesso periodo alcuni operatori iniziarono ad utilizzare sistemi di crioablazione circonferenziale con cateteri circolari, in grado di isolare le PV senza rischio di stenosi e con tempi procedurali meno lunghi <sup>(194)</sup>. Queste iniziali esperienze sull'uomo non si rivelarono particolarmente vantaggiose in termini di outcome ed anche i rischi intra-procedurali, sebbene mostrassero una tendenza positiva, non risultarono significativamente differenti. Le procedure erano poi gravate da lunghi tempi operatori (7-8 h) se confrontate con le procedure in RF e l'efficacia della tecnica risultava molto operatore dipendente. Per questo nacque l'esigenza di introdurre sistemi di crioablazione più pratici, più riproducibili grazie all'utilizzo di un approccio anatomico e che garantissero tempi procedurali meno lunghi. In base a questo vennero introdotti nell'uomo sistemi di crioablazione a pallone, fino ad allora testati solo su animale. Le prime esperienze sull'utilizzo del cryo-balloon sull'uomo risalgono al 2007 ad opera del gruppo di Van Belle Y. et al, i quali sottoposero a questo approccio 57 pazienti affetti da FA parossistica ottenendo risultati convincenti in termini di efficacia in acuto e di durata della procedura <sup>(196)</sup>. Lo stesso gruppo mostrò ad un follow-up di medio-lungo termine su 141 pazienti dei tassi di successo della crioablazione paragonabili a quelli della PVI in RF, senza nessun caso di stenosi delle vene polmonari, ma con sporadici casi di paralisi diaframmatica, tutti risolti nel giro di qualche mese <sup>(197)</sup>.

A partire da queste prime esperienze di PVI mediante crioablazione a pallone numerosi passi avanti sono stati fatti ed ormai la procedura è entrata pienamente nella routine di molti centri. Lo sviluppo tecnologico ha svolto anche qui un ruolo decisivo consentendo la realizzazione di devices sempre più affidabili, pratici e sicuri. Il cryo-balloon di ultima generazione (Arctic Front Advance<sup>TM</sup>, Medtronic CryoCath LP, Pointe-Claire, Canada), grazie ad un sistema di refrigerazione ottimizzato ed ad una maggiore superficie di raffreddamento, consente un effetto più uniforme e completo sulla zona da ablate rispetto ai primi crio-palloncini. Queste innovazioni hanno dimostrato in vivo, su modelli animali, una più alta efficacia nell'isolamento delle PV <sup>(198)</sup>.

### **2.3.3 Approcci alternativi all'ablazione della FA**

Sebbene i sistemi basati sull'erogazione punto-punto di RF o sulla crioablazione a pallone sono oggi ritenuti lo standard nel trattamento ablativo della FA, nuove tecnologie alternative sono state recentemente proposte. Alcune di queste si basano su una fonte energetica classica come la RF, altre sono invece basate su energie innovative quali gli ultrasuoni o l'energia laser.

Un sistema costituito da un catetere a pallone in grado di emettere ultrasuoni ad alta intensità (*HIFU – High intensity focused ultrasound*) è stato approvato in Europa per il trattamento della FA. Nonostante esso abbia dimostrato efficacia nell'isolamento delle PV <sup>(199)</sup> è stato tuttavia recentemente tolto dal mercato vista l'alta incidenza di fistole

atrio-esofagee, talvolta con esiti fatali <sup>(200)</sup>. Un sistema ad RF innovativo, introdotto da ricercatori giapponesi, è quello basato sull'utilizzo da un catetere a pallone contenente soluzione salina, riscaldato mediante RF, che permette un approccio anatomico all'isolamento delle PV <sup>(201)</sup>.

Altra tecnologia innovativa introdotta in questi ultimi anni è quella basata sull'emissione laser. Su tale principio si basa un nuovo sistema a pallone, guidato in via endoscopica (*EAS- endoscopic ablation system*), che permette, mediante un unico device ed un'unica puntura transettale, di visualizzare direttamente la vena polmonare e di praticare l'ablazione laser <sup>(202)</sup>. Tale sistema è stato ritenuto sicuro ed efficace, al pari di altri sistemi a pallone <sup>(203)</sup>, anche se comporta maggiori difficoltà a verificare e trattare eventuali gap lasciati durante l'isolamento della vena.

Una ricerca molto importante è stata dedicata allo sviluppo di cateteri RF circolari, multipolari, in grado di eseguire il mappaggio della vena e l'ablazione contemporaneamente. Diversi studi di singoli centri hanno validato l'utilizzo di questi devices <sup>(204-205)</sup>. Uno di questi (PVAC<sup>TM</sup>, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) consiste in un catetere decapolare, circolare, che eroga RF tra due poli creando lesioni lineari semicircolari attorno alla vena. Sebbene questo sistema comporti una lesione meno antrale rispetto ai sistemi RF punto-punto alcuni studi mostrano una simile efficacia di outcome e minori tempi procedurali, essendo necessari solamente 3-4 erogazioni per PV <sup>(204)</sup>. Tuttavia altri lavori mostrano una maggiore tendenza alla microembolizzazione, responsabile di ischemia cerebrali silenti, per questi cateteri ablatori multielettrodo <sup>(205)</sup>.

#### **2.3.4 Sistemi di mappaggio elettroanatomico, controllo remoto ed imaging**

L'ablazione della FA, indipendentemente dalle tecniche utilizzate, richiede sempre una navigazione all'interno degli atri, un mappaggio dell'attività elettrica locale e generalmente una puntura transettale per accedere all'atrio sinistro. Tutte queste procedure erano un tempo eseguite con il solo ausilio della guida fluoroscopica o tutt'al più ecocardiografica. Attualmente sono disponibili complessi sistemi di mappaggio elettroanatomico che permettono la ricostruzione anatomica tridimensionale delle camere cardiache, la visualizzazione dei cateteri senza bisogno di fluoroscopia e lo studio dei fenomeni elettrici endocavitari con elevata risoluzione spaziale. Ciò ha consentito non solo un risparmio in termini di radioesposizione ma anche una maggiore accuratezza, velocità e completezza nell'esecuzione dell'ablazione. Esistono due differenti sistemi di mappaggio elettroanatomico oggi più diffusi. I prodotti della famiglia CARTO (Biosense-Webster) si basano sia su un principio elettromagnetico per la visualizzazione della punta del catetere ablatore, sia sull'impedenza per la visualizzazione della flessione della punta del catetere e la posizione simultanea di più cateteri. L'altro sistema è il NavX (St. Jude Medical Inc., Minneapolis, MN, USA), interamente basato su un principio impedenza-dipendente. Questi sistemi di mappaggio permettono poi la sovrapposizione delle mappe elettroanatomiche con immagini radiologiche quali TC e RM per consentire all'operatore di avere un ambiente di navigazione il più possibile realistico. Va detto tuttavia che queste immagini radiologiche non sono acquisite in tempo reale e pertanto non possono risultare accurate e realistiche se la fusione con le mappe elettroanatomiche non è ottimale. Altro limite di questi sistemi di mappaggio è quello di non consentire il mappaggio simultaneo da due punti diversi, ciò li rende di difficile utilizzo nel mappare ritmi instabili e non ripetitivi

come la FA. Tuttavia il 90% degli operatori attualmente utilizza di routine questi sistemi nell'ablazione della FA ed alcuni studi ne dimostrano un impatto sulla efficacia e sicurezza della procedura<sup>(207)</sup>, anche se altri studi non confermano queste osservazioni<sup>(208)</sup>. Un settore molto discusso e criticato nell'ablazione della FA è quella del controllo remoto. L'esigenza di sviluppare sistemi in grado di controllare e muovere la strumentazione a distanza del paziente nasce sia da un bisogno di ridurre la radioesposizione degli operatori ma anche per un discorso di maggior praticità e comodità nello studio dell'aritmia eseguito da una consolle a distanza. Due tipologie di sistemi sono stati introdotti in centri selezionati<sup>(209-210)</sup> tuttavia non sono mai stati eseguiti studi randomizzati in grado di dimostrare un effettivo impatto sull'outcome della procedura. L'ecografia intracardiaca (ICE) è uno strumento ormai molto diffuso in numerosi centri di elettrofisiologia. Essa costituisce un importante mezzo per visualizzare le strutture anatomiche dove si esegue l'ablazione, per guidare la puntura transettale, per guidare il posizionamento nelle PV dei cateteri mappanti circolari o dei cateteri a pallone, per riconoscere in tempo reale complicanze quali la perforazione cardiaca o la trombosi su catetere. Per le procedure di crioablazione a pallone la guida ecocardiografica intracardiaca ha mostrato di ridurre i tempi procedurali e fluoroscopici offrendo all'operatore una visualizzazione diretta degli osti delle vene e facilitando il posizionamento del crio-pallone al loro interno e verificarne il contatto<sup>(211)</sup>. Questo sistema tuttavia non comporta differenze di efficacia a lungo termine della procedura e non sostituisce l'ecocardiografia transesofagea per l'esclusione di trombosi endocavitaria.

## **2.4 COMPLICANZE PERI- E POST-PROCEDURALI DELL'ABLAZIONE DELLA FA**

L'ablazione della FA è una delle procedure più complesse e delicate che vengono eseguite in elettrofisiologia, i rischi associati a tale procedura sono maggiori di quelli che ci si aspetta per la maggior parte delle altre tipologie di ablazione. I dati di sicurezza pubblicati in letteratura, provenienti tipicamente da grandi centri con esperienza elevata, non possono che sottostimare la vera incidenza di complicanze che verosimilmente trova numeri più alti in centri a basso flusso. La prima grande survey mondiale pubblicata nel 2005 ha mostrato che almeno il 6% dei pazienti sottoposti ad ablazione della FA incorre in una complicanza maggiore, tuttavia solo 4 decessi precoci si sono registrati in 8745 procedure<sup>(212)</sup>. Di seguito verranno esposte le principali complicanze sia periprocedurali che tardive.

### **2.4.1 Tamponamento cardiaco**

Tra le complicanze potenzialmente fatali, il tamponamento cardiaco è quella di sicuro più frequente. Esso è la principale causa di morte peri- o post-procedurale e circa il 25% dei decessi per ablazione di FA sono dovuti a tamponamento cardiaco<sup>(219)</sup>. Sebbene tutte le procedure di ablazione presentino un rischio minimo di tamponamento, per le procedure di ablazione di FA questo rischio è significativamente maggiore. Ciò dipende da una più estesa manipolazione di devices all'interno delle camere cardiache, da una maggiore superficie sottoposta ad ablazione, dalla necessità di punture transettali

e dall'anticoagulazione sistemica. Le cause più comuni di tamponamento sono correlate ad una puntura transettale sbagliata, traumi meccanici diretti o surriscaldamento eccessivo del tessuto durante ablazione. Il danneggiamento endocardico durante surriscaldamento è spesso accompagnato dal cosiddetto fenomeno del *popping*. Questo consiste in un rumore udibile durante la procedura, dovuto all'ebollizione ematica all'interfaccia tra catetere e tessuto con danneggiamento endocardico <sup>(213)</sup>. I dati in letteratura sono molto eterogenei e mostrano un'incidenza di tamponamento di circa il 2-6%. Uno studio identifica come principali fattori di rischio l'esecuzione di ablazioni lineari e l'erogazione di RF a potenza elevata <sup>(214)</sup>. Per quanto riguarda la crioablazione della FA, una metanalisi ha mostrato un'incidenza di tamponamento cardiaco del 1,5%, apparentemente inferiore quindi rispetto alla RF <sup>(216)</sup>. Una survey mondiale recente ha posto l'attenzione verso il fenomeno del tamponamento tardivo, ovvero quello che avviene oltre un'ora dopo la procedura, la cui incidenza è stimata dello 0,2%, e spesso, ma non sempre, è preceduto da sintomi d'allarme, nel 13% dei casi è caratterizzato da shock <sup>(217)</sup>. Fino a prova contraria tutti i casi di ipotensione intra- o post-procedurali vanno considerati come possibili tamponamenti, alcuni operatori utilizzano un monitoraggio arterioso continuo durante la procedura. L'utilizzo dell'ICE ha mostrato di permettere un riconoscimento precoce dei tamponamenti <sup>(218)</sup>. Va ricordato comunque che un minimo versamento pericardico è comunque al termine di un'ablazione di FA. Il monitoraggio ecocardiografico va eseguito in questi casi per misurare l'entità del versamento nel tempo e misurare le pressioni di riempimento destre e sinistre.

Nei pazienti che vanno incontro a questa complicanza si rende necessario eseguire una pericardiocentesi e ripristinare lo stato coagulativo sospendendo l'eparina e somministrando protamina (nei pazienti con INR nella norma), oppure somministrando plasma o fattore VIIa (nei pazienti con INR>2). Non sembra comunque dai dati in letteratura che la terapia con warfarin ed un INR terapeutico comporti una maggiore severità o difficoltà di gestione del tamponamento cardiaco <sup>(220)</sup>.

#### **2.4.2 Stenosi delle vene polmonari**

Questa complicanza è stata una delle prime ad emergere in seguito all'avvento della PVI. I tassi di incidenza riportati in letteratura sono estremamente eterogenei e vanno dallo 0 al 30%, variando in base alla tecnica utilizzata, alla definizione di stenosi utilizzata, alla intensità dello screening per questa complicanza e all'epoca in cui sono stati eseguiti gli studi. Numerosi lavori ne descrivono l'incidenza, le caratteristiche, i fattori di rischio e la prognosi, tuttavia ancora sono poco chiare le cause che la determinano. Studi su animali hanno mostrato un'intensa reazione infiammatoria e sostituzione fibrotica in corrispondenza del miocardio necrotico sottoposto ad ablazione <sup>(221)</sup>. La crioablazione a pallone ha drasticamente ridotto questa complicanza tanto da far pensare di esserne totalmente priva, in realtà studi recenti hanno osservato anche per questa metodica casi asintomatici di stenosi delle PV <sup>(222)</sup>, la cui incidenza è stimata dello 0,2% in un'ampia metanalisi <sup>(250)</sup>. Ciò dimostra che qualsiasi stimolo termico sia potenzialmente in grado di causare questa complicanza. Il principale fattore di rischio individuato già dalle prime esperienze di PVI alla fine degli anni '90 era la localizzazione distale delle lesioni applicate. Gli operatori capirono quindi la necessità di spostarsi al di fuori dell'ostio venoso e fu così che andarono a svilupparsi le tecniche di isolamento antrale, rese oggi giorno più semplici grazie a raffinati sistemi di guida in grado di localizzare con precisione l'ostio della vena. Per lo stesso motivo molti

operatori utilizzano, in corso di crioablazione, palloni sovradimensionati in modo da ricoprire la zona antrale della vena senza impegnare troppo l'imbocco.

Il miglior sistema di diagnosi di questa complicanza è lo studio delle PV mediante TC o RM prima la procedura e mesi dopo la stessa <sup>(223)</sup>. La stenosi è definita significativa quando il lume è ridotto oltre il 70%. I sintomi sono più frequenti per stenosi di grado severo o occlusioni totali e comprendono dolore toracico, dispnea, emottisi, tosse, infezioni polmonari ricorrenti e sintomi da ipertensione polmonare. Anche se severa tuttavia la stenosi delle PV è spesso asintomatica, pertanto i centri che praticano queste procedure dovrebbero pensare a programmi di screening di questa complicanza anche in pazienti che non presentano disturbi dopo la procedura. Non è chiaro tuttavia se una diagnosi precoce incida significativamente sulla prognosi. Sono descritti in letteratura casi di progressione tardiva della stenosi, tuttavia l'incidenza di questo fenomeno non è nota <sup>(224)</sup>.

La Worldwide Survey of AF Ablation ha riportato un'incidenza di stenosi acute dello 0,32% ed un'incidenza delle forme persistenti del 1,3%. L'intervento percutaneo o chirurgico è stato in questa casistica necessario nello 0,6% dei casi <sup>(212)</sup>.

Il trattamento delle stenosi severe delle PV consiste nell'angioplastica percutanea. Non è noto se lo stenting elettivo di queste lesioni conferisca un vantaggio, tuttavia è ragionevole proporre questo approccio in caso di fallimento dell'angioplastica o di restenosi dopo questa. Il ruolo della chirurgia nel trattamento delle stenosi delle PV non è stato studiato, questo approccio potrebbe rappresentare una opzione in caso di fallimento dei trattamenti percutanei.

### **2.4.3 Lesioni esofagee**

L'esofago ed i nervi periesofagei sono in stretta vicinanza con la parete posteriore dell'atrio sinistro e con le vene polmonari pertanto vi è il rischio di un loro danneggiamento durante ablazione in queste zone. Gli esatti rapporti anatomici dell'esofago sono variabili da paziente a paziente ed anche nello stesso paziente l'esofago gode di un certo grado di libertà di movimento pertanto la sua posizione può essere diversa durante la procedura rispetto a quella vista ad un esame di imaging precedente. In linea generale esso si trova pochi millimetri dietro l'atrio sinistro, in continuità con la parete posteriore ed in rapporto con una o più PV, generalmente la destra superiore. Due rami del vago discendono anteriormente sulla superficie dell'esofago per formare il plesso esofageo anteriore, che continua in addome e comanda la peristalsi, la chiusura dello sfintere pilorico e la motilità dell'antro gastrico.

Le lesioni dell'esofago possono essere di entità molto variabile e sono comuni negli studi sulle ablazioni di FA. La complicanza più severa è la fistola atrio-esofagea la cui incidenza è stimata in letteratura dello 0,1-0,25% per l'utilizzo della radiofrequenza <sup>(212-219)</sup>. Non sono descritti invece fistole atrio-esofagee da crioablazione. Lesioni esofagee più benigne sono molto comuni, studi endoscopici eseguiti 1-3 giorni dopo l'ablazione con varie fonti energetiche descrivono ulcere esofagee asintomatiche nel 15-20% dei pazienti, che si risolvono generalmente nel giro di 2-3 settimane con l'ausilio di inibitori di pompa protonica <sup>(226-227)</sup>. Molti centri pertanto prescrivono questi farmaci dopo la procedura, anche se non vi è evidenza che ciò riduca l'incidenza di perforazioni esofagee e fistole. La mortalità dopo lo sviluppo di una fistola atrio-esofagea è molto elevata, superando l'80%. I pazienti che sopravvivono a tale complicanza spesso

presentano disabilità secondaria a danni cerebrali permanenti. La diagnosi precoce è molto importante affinché si possa intervenire chirurgicamente o mediante posizionamento di uno stent esofageo. Tipicamente l'esordio clinico avviene 2-4 settimane dopo la procedura con sintomi quali febbre, brividi e sintomi neurologici dovuti ad embolia gassosa e settica, talvolta il paziente esordisce direttamente con shock o morte. La diagnosi deve essere eseguita mediante TC o RM, l'endoscopia andrebbe evitata o comunque eseguita con cautela visto il grande rischio di introdurre aria in esofago e causare embolia cerebrale gassosa.

Lesioni del plesso esofageo anteriore possono essere causate da ablazioni sulla parete posteriore dell'atrio sinistro e si manifestano con ipomobilità gastrica, alterazioni della peristalsi e spasmi pilorici. Queste complicanze hanno un'incidenza di circa l'1% e si accompagnano a sintomi quali la nausea, il dolore addominale, eruttazione, vomito a distanza di ore o giorni dopo la procedura. Alcuni pazienti possono presentare tachicardia sinusale dovuta al danno vagale<sup>(228)</sup>. La maggior parte dei pazienti recupera nelle settimane successive, tuttavia per alcuni il decorso è molto protratto. Il trattamento può essere farmacologico o chirurgico e dipende dalla gravità dei sintomi e della componente spastica/atonica del quadro. Alcuni pazienti con spasmo pilorico possono beneficiare dalla somministrazione locale di tossina botulinica, altri in cui vi è ipomobilità gastrica vengono invece utilizzati farmaci procinetici ed antiemetici.

#### **2.4.4 Lesioni del nervo frenico**

Le lesioni del frenico sono importanti complicanze delle procedure ablativo per la FA. Esse coinvolgono maggiormente il nervo frenico di destra il quale è in stretto rapporto con la PV superiore destra e con la vena cava superiore. A volte tuttavia è possibile lesionare anche il frenico di sinistra ablando in prossimità dell'auricola sinistra. Sebbene questa complicanza sia possibile con l'utilizzo di varie fonti energetiche, lo scenario clinico più frequente è quello della paralisi del nervo frenico destro in seguito a crioablazione della PV superiore destra. Questo dipende da vari fattori quali la maggior estensione del danno criotermico con pallone e l'effetto distorsivo dovuto al gonfiaggio del pallone nella vena, in grado di avvicinare l'endocardio al nervo. E' eccezionale invece il danneggiamento del nervo frenico in seguito ad ablazione circonferenziale dell'antra delle PV con la RF. Dal momento che il nervo frenico destro passa in prossimità della PV superiore destra, tanto più è distale la lesione tanto maggiore sarà la probabilità di questa complicanza. Questo è il motivo per cui i criopalloni di piccolo diametro, che permettono un gonfiaggio più distale e meno antrale, determinano più frequentemente paralisi diaframmatica da lesione del frenico<sup>(229)</sup>.

Una larga metanalisi eseguita su 22 studi, per un totale di 1308 pazienti sottoposti a crioablazione, ha riportato un'incidenza del 4,7% di paralisi del nervo frenico (PNP). Solo per lo 0,37% dei pazienti questa complicanza permane oltre i 12 mesi dalla procedura<sup>(250)</sup>. Per le ablazioni in RF l'incidenza di questa complicanza è inferiore all'1%<sup>(230)</sup>. Con l'introduzione del nuovo criopallone (Arctic Front Advance, Medtronic) che consente una maggior superficie di raffreddamento, l'incidenza di PNP sembra essere maggiore rispetto al pallone di prima generazione. I dati relativi a questa tendenza sono tuttavia ancora limitati e contrapposti. Alcuni studi indicano un'incidenza di PNP col pallone di seconda generazione del 19%<sup>(231)</sup>, mentre altri studi si limitano ad un'incidenza del 3,5%<sup>(232)</sup>.

La paralisi diaframmatica può essere sintomatica o causare a tosse, dispnea, dolore toracico, atelettasia e versamento pleurico. La precauzione più utilizzata per evitare questa complicanza consiste nel pacing del nervo frenico destro, eseguito mediante stimolazione ad alta uscita in vena cava superiore, durante l'erogazione di crioenergia nelle PV destre. La perdita di cattura diaframmatica percepita mediante palpazione dell'addome rappresenta un segnale di danneggiamento del nervo che impone la sospensione dell'ablazione. Recentemente è stato tuttavia affermato da alcuni operatori che il monitoraggio fluoroscopico diretto delle escursioni respiratorie del diaframma durante crioablazione risulta essere più sensibile e precoce nell'individuare la PNP rispetto al pacing del frenico<sup>(233)</sup>.

#### **2.4.5 Complicanze tromboemboliche**

L'embolia gassosa o trombotica rappresenta una importante complicazione dell'ablazione della FA e può determinare gravi danni cerebrali, coronarici e vascolari. Gli studi in letteratura riportano un'incidenza di incidenti trombo-embolici che varia dallo 0 al 7%. Alla base di questa complicanza possono esserci vari meccanismi come la trombosi sui device utilizzati, la trombosi indotta da erogazione di energia dal catetere ablatore, il distacco di un trombo pre-esistente mediante catetere o mediante cardioversione. Per minimizzare questo rischio è fondamentale l'esecuzione di accurati esami di imaging pre procedura, l'utilizzo ponderato dei sistemi di ablazione, un'anticoagulazione sistemica pre- intra e post-procedura ed un lavaggio continuo dei cateteri con soluzione eparinata. Tipicamente le manifestazioni tromboemboliche post procedura si presentano nelle prime 24 ore ma possono intervenire anche nelle settimane successive. Queste consistono in segni e sintomi che variano a seconda del distretto coinvolto dal fenomeno embolico. La strategia terapeutica può essere chirurgica, farmacologica o percutanea a seconda del quadro clinico. Generalmente in caso di ictus la strategia più comunemente intrapresa è quella conservativa tuttavia vi è sempre più attenzione al trattamento aggressivo precoce mediante trombolisi sistemica o interventi percutanei. Non ci sono molti dati in letteratura di outcome dopo stroke correlato a procedura. In una casistica di 26 stroke su 3060 procedure la disabilità neurologica a lungo termine è stata generalmente di entità lieve-moderata, in 3 casi vi sono stata disabilità severa condizionante 2 potenziali decessi<sup>(234)</sup>.

Un'incidenza maggiore sembra quella di lesioni cerebrali asintomatiche correlate alla procedura. Queste dipendono da fenomeni microembolici che generano lesioni ischemiche senza manifestazioni cliniche acute. I dati in letteratura riportano un'incidenza di tale fenomeno, valutato mediante MR a diffusione (DW-MRI), di circa 17% delle procedure di ablazione di FA<sup>(235-236-237)</sup>. Il rischio di ischemie silenziose sembra correlare in modo importante con il tipo di tecnologia utilizzata e risulta maggiore per procedure eseguite con cateteri ablatori circolari, non irrigati, multielettrodo<sup>(237)</sup>. Dai dati in letteratura comunque ancora non è dimostrato un maggiore declino cognitivo nei pazienti che presentano ischemia silente<sup>(238)</sup>. Studi di RM condotti in pazienti con lesioni asintomatiche inoltre dimostrano un'elevata tendenza alla risoluzione nei mesi successivi alla procedura<sup>(239)</sup>. Nonostante queste attuali evidenze diano ancora un'importanza limitata a questa complicanza è notevole lo sforzo che molti centri applicano nel minimizzare il rischio tromboembolico correlato a procedura. Ancora sono in corso differenti studi che si propongono come obiettivo quello di chiarire l'impatto prognostico di questo fenomeno e di vedere se esistono strategie che ne

permettono una riduzione, quali potrebbe ad esempio essere l'esecuzione della procedura con INR terapeutico.

Una forma particolare di embolia è l'embolia gassosa. Questa si sviluppa generalmente per la presenza di bolle nei cateteri introduttori e nell'espulsione di queste durante scambi di strumentazione o rimozione dei devices. Dall'atrio sinistro queste bolle possono migrare in differenti sedi tuttavia tra le evenienze più gravi vi è l'embolia coronarica che coinvolge generalmente la coronaria destra. Questa presenta l'ostio in posizione privilegiata al transito di bolle d'aria durante posizione supina ed un suo embolo può causare ischemia miocardica acuta inferiore e blocco atrioventricolare. Anche se generalmente il quadro clinico si risolve in pochi minuti spontaneamente il paziente può andare incontro a dolore toracico, shock ed arresto cardiaco.

L'embolia cerebrale gassosa causa invece un danno doppio, dovuto sia all'ischemia sia alla reazione infiammatoria dovuta alla presenza di aria a contatto con l'endotelio cerebrale. Questo causa spesso sintomi di alterato stato mentale e segni neurologici. La RM o la TC mettono in evidenza le bolle d'aria prima che queste vengano riassorbite, la terapia si basa in questi casi su somministrazione di liquidi ed O<sup>2</sup> per garantire ossigenazione cerebrale e veloce riassorbimento delle bolle. Talvolta è possibile il ricorso alla camera iperbarica, se disponibile in poche ore.

#### **2.4.6 Complicanze vascolari**

Sono le complicanze più frequenti in seguito ad una ablazione e comprendono l'ematoma dell'inguine, l'emorragia retroperitoneale, lo pseudoaneurisma dell'arteria femorale o la fistola artero-venosa femorale. Sebbene spesso possono essere trattate in maniera conservativa queste complicanze possono comunque condurre a prolungamento della degenza, necessità di trasfusioni o di altri interventi. La loro incidenza è proporzionale al numero e dimensioni di introduttori utilizzati, all'utilizzo o meno di linee arteriose ed al protocollo di anticoagulazione.

Tra le complicanze vascolari un significato a parte lo hanno le complicanze coronariche. Queste sono complicanze molto rare ma comunque estremamente pericolose. In letteratura sono riportati singoli casi di lesione dell'arteria circonflessa in seguito ad ablazione dell'istmo sinistro <sup>(240)</sup>.

#### **2.4.7 Mortalità**

Sebbene considerata una procedura sicura, l'ablazione di FA comporta dei rischi talora potenzialmente fatali. Una recente survey su larga scala ha calcolato un'incidenza dello 0,1% di morte su 32569 procedure <sup>(219)</sup>. La causa più frequente è il tamponamento cardiaco (25%) che in una minoranza dei casi (3%) è intervenuta 30 giorni dopo la procedura. Lo stroke è la seconda causa di morte (16%) insieme alla fistola atrioesofagea (16%), la polmonite massiva è la terza causa di morte (6%). Cause di morte più rare sono l'infarto, la torsione di punta, shock settico, arresto respiratorio, occlusione delle PV, emotorace ed anafilassi. Significativo è il dato che il 22% di tutte le morti è avvenuto più di 30 giorni dopo l'ablazione. Ciò vuol dire che eventuali sintomi successivi alla procedura devono essere indagati eventualmente con indagini approfondite per escludere possibili complicazioni tardive a carattere progressivo.

## 2.5 EFFICACIA DELL'ABLAZIONE DELLA FA

### 2.5.1 Efficacia dell'ablazione con radiofrequenza

La letteratura degli ultimi 15 anni è ricca di studi sull'efficacia delle procedure ablativistiche per il trattamento della FA. Questi comprendono almeno otto studi prospettici randomizzati su larga scala, due survey mondiali e centinaia di trials monocentrici e multicentrici non randomizzati. Prima che il Consensus Report del 2007 stabilisse criteri standard per il disegno di uno studio sull'ablazione della FA, i lavori presentavano notevole eterogeneità che dipendeva da differenti definizioni di successo, differenti sistemi di follow-up, caratteristiche differenti delle popolazioni coinvolte negli studi e differente utilizzo dei farmaci antiaritmici.

I risultati sono generalmente positivi, con percentuali di successo riportate dopo una singola procedura che variano dal 29 all'85%. Tra i primi fattori a rendere difficile l'interpretazione di questi dati vi è però l'utilizzo di differenti protocolli di ablazione. Anche se l'isolamento delle PV risulta lo step principale in quasi tutti i centri, le procedure possono tra di loro differire per tecnica di isolamento, ma anche per le eventuali lesioni mirate al substrato che alcuni operatori talvolta aggiungono.

I dati più interessanti e significativi vengono sicuramente dalle metanalisi. Un'ampia metanalisi condotta nel 2009, che ha incluso 6936 pazienti trattati con ablazione, ha mostrato una percentuale di successo senza utilizzo di farmaci antiaritmici del 57% dopo una singola procedura e del 71% dopo due procedure in un follow-up medio di 14 mesi <sup>(142)</sup>. L'efficacia della procedura è stata più alta se i pazienti venivano tenuti in terapia antiaritmica, con percentuali di successo che arrivavano al 72% dopo singola procedura e 77% dopo procedure multiple. Tutte le procedure di ablazione incluse in questa metanalisi hanno utilizzato una strategia di isolamento delle vene polmonari che poteva essere approssiata con tecniche differenti con o senza l'aggiunta di ulteriori lesioni extra-PV.

Risultati molto simili provengono da un'altra metanalisi più recente, pubblicata nel 2013, che ha incluso un totale di 6167 pazienti con FA, tutti trattati con PVI ed una minoranza sottoposta a lesioni aggiuntive. Gli studi analizzati hanno avuto un follow-up medio da 28 a 71 mesi ed hanno riportato una percentuale di successo ad 1 anno del 66,6% con una singola procedura per le forme parossistiche e del 51,9% per le forme persistenti. Al termine del follow-up la percentuale di successo per una singola procedura è stata del 54% per le forme parossistiche e del 41% per le forme persistenti. Anche in questa metanalisi l'importanza di procedure multiple è stato confermato da un tasso di successo a termine del follow-up, dopo procedure ripetute, nel 79% dei pazienti con FA parossistica e nel 77,8% nei pazienti con FA persistenti <sup>(143)</sup>.

Dati molto interessanti provengono da due survey internazionali. La più recente è stata pubblicata nel 2010 ed ha incluso procedure di ablazione eseguite in numerosi centri in tutto il mondo dal 2003 al 2006 <sup>(241)</sup>. Durante un follow-up di 10 +/-8 mesi il successo riportato è stato del 70% in assenza di terapia antiaritmica, più un altro 10% in presenza di una terapia antiaritmica precedentemente inefficace. Una seconda procedura è stata necessaria in circa un terzo dei pazienti per ottenere questi risultati di efficacia. L'ablazione della FA parossistica è stata associata ad un incremento di efficacia del 35% rispetto alle forme persistenti e del 65% rispetto alle persistenti di lunga durata.

L'incidenza generale di complicanze è stato del 4,5%.

## 2.5.2 Efficacia della crioablazione della FA

Parallelamente alla sua diffusione nella pratica clinica, sono stati pubblicati negli ultimi 5 anni numerosi studi che hanno analizzato l'efficacia della ablazione con sistema cryoballoon (CBC). Considerata la recente acquisizione di questa tecnologia la letteratura offre meno dati in confronto alla moltitudine di dati esistenti sulla RF. Questi comprendono comunque due metanalisi, due studi prospettici randomizzati e numerosi studi osservazionali monocentrici.

La metanalisi pubblicata nel 2011 ha incluso 23 studi per un totale di 1308 pazienti ablati per FA (1221 FA parossistica, 87 FA persistente)<sup>(250)</sup>. Il successo in acuto è stato ottenuto nel 92% delle procedure, uno studio ha tuttavia mostrato che il 2,8% delle vene presenta riconnessione a distanza di 60 minuti dopo l'ablazione. Tra gli studi coinvolti nella metanalisi, cinque hanno riportato ad un follow-up di 12 mesi una libertà di recidive aritmiche del 73%. Tra gli studi che hanno confrontato l'efficacia della CBC con l'ablazione in RF non sono emerse differenze significative nelle due metodiche in termini di efficacia<sup>(251-252)</sup>.

Il primo studio randomizzato prospettico a dimostrare l'efficacia e la sicurezza della CBC è stato lo STOP-AF trial, pubblicato nel 2013, che ha confrontato questa metodica con una strategia di controllo farmacologico del ritmo in pazienti con FA sintomatica<sup>(253)</sup>. In questo trial, che ha coinvolto 245 pazienti (78% parossistici, 22% persistenti), 163 pazienti sono stati randomizzati a CBC mentre 82 sono stati randomizzati a controllo farmacologico. Il successo in acuto dell'isolamento delle vene è stato del 97,6% e l'83% delle vene non ha necessitato di altri interventi. A 12 mesi di follow-up, considerando un periodo iniziale di blanking di 3 mesi, il 69,9% del gruppo sottoposto a CBC, contro il 7,3% di quello in terapia farmacologica ha raggiunto l'endpoint di efficacia che consisteva nell'assenza di recidive documentate di FA, l'aggiunta di nuovi farmaci antiaritmici o nuovi interventi per la FA. Tra i pazienti ablati il 19% ha necessitato di una seconda procedura durante il follow-up ed il 12% ha necessitato della prosecuzione di un antiaritmico precedentemente inefficace. Un'analisi post-hoc dello STOP-AF ha dimostrato che circa il 55% dei pazienti sottoposti a CBC presenta recidive precoci (FA > 30 secondi nei primi 3 mesi di follow-up) e che queste rappresentano un importante fattore di rischio di recidive tardive<sup>(254)</sup>. L'esecuzione di una seconda procedura in questi pazienti si è dimostrata altamente efficace nel ridurre le recidive tardive (3,3% dopo seconda procedura precoce contro il 55,6% in assenza di questa), tuttavia una buona percentuale di pazienti che presenta recidive precoci non presenta poi recidive tardive perciò la decisione di eseguire una nuova ablazione in pazienti che presentano recidive nel periodo di blanking deve essere attentamente ponderata.

Recentemente un ampio studio ha mostrato dati riguardo l'efficacia a lungo termine della CBC<sup>(255)</sup>. Un follow-up medio di 30 mesi è stato analizzato per 605 pazienti sottoposti ad ablazione per FA parossistica (579 pazienti) o persistente (26 pazienti) i quali hanno mostrato libertà da recidive, dopo un periodo di blanking di 3 mesi, nel 61,6% dei casi in assenza di nuove procedure e nel 76,9% dopo procedure multiple.

Per quanto riguarda il confronto tra CBC ed ablazione in RF solo uno studio randomizzato denominato COR-trial, pubblicato nel gennaio 2014, è attualmente disponibile in letteratura<sup>(256)</sup>.

In questo lavoro 50 pazienti affetti da FA parossistica sono stati randomizzati ad eseguire ablazione mediante PVI in RF con catetere irrigato, o mediante CBC, in entrambe i casi sotto mappaggio elettroanatomico con sistema CARTO. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad impianto di loop recorder e seguiti in un follow-up di 12 mesi. L'endpoint primario, ovvero la libertà da recidive di FA > 2 minuti, è stato raggiunto nel 48% dei pazienti sottoposti a CBC contro il 68% di quelli sottoposti a RF. Tuttavia aggiustando questi dati sulla base del successo acuto intraprocedurale non sono emerse differenze nel raggiungimento dell'endpoint primario (67% vs 68%). Ciò dimostra che la CBC è associata ad una minore efficacia in acuto nell'isolare le PV, ma uguale efficacia della RF a lungo tempo nei pazienti in cui vi è stato isolamento in acuto. Va ricordato però che in questo studio solo i pazienti trattati con RF hanno avuto il target procedurale dell'isolamento totale della PV dimostrato mediante catetere mappante circolare, mentre non vi sono state erogazioni aggiuntive nei pazienti che mostravano gap di conduzione dopo la CBC. Ciò dimostra che le due metodiche hanno risultati simili a patto che l'isolamento sia ottenuto durante la procedura.

Una metanalisi pubblicata a febbraio 2014 ha affrontato questo argomento mettendo a confronto 469 pazienti sottoposti ad ablazione in RF e 635 pazienti trattati con CBC in un totale di 14 trials clinici <sup>(257)</sup>. L'analisi statistica ha dimostrato differenze significative tra le due procedure, in favore della CBC, in termini di durata totale della procedura e tempi fluoroscopici. Per quanto riguarda l'efficacia e l'incidenza di complicanze maggiori le due metodiche sono risultate tuttavia sovrapponibili. Benchè vi sia stata una tendenza a favore della CBC riguardo il successo a lungo termine, questa non può essere considerata rilevante vista la scarsa significatività statistica e la grande eterogeneità del campione preso in esame.

Differenze importanti circa l'outcome delle procedure di CBC potrebbero arrivare con l'utilizzo della nuova generazione di cryoballoon messa a disposizione a partire dal 2013. La stragrande maggioranza degli studi citati sulla CBC si è avvalsa dell'utilizzo del cryoballoon di prima generazione (Arctic Front<sup>TM</sup>, Medtronic CryoCath LP, Pointe-Claire, Canada). E' attualmente disponibile il device di seconda generazione (Arctic Front Advance<sup>TM</sup>, Medtronic CryoCath LP, Pointe-Claire, Canada) reso più performante grazie ad una maggiore superficie di raffreddamento che consente una temperatura più bassa e maggiore completezza del creare la lesione, ma anche ad un'ottimizzazione del sistema di congelamento e scongelamento <sup>(258)</sup>. Cominciano a comparire proprio in questi mesi i primi lavori pubblicati sull'outcome delle procedure eseguite con questa nuova tecnologia. Un centro ha pubblicato i dati di follow-up a 12 mesi in 30 pazienti sottoposti a crioablazione con il cryoballoon di seconda generazione ottenendo un successo nell'83% dei pazienti dopo un periodo di blanking di 3 mesi <sup>(259)</sup>. Da questo lavoro l'incidenza di paralisi del nervo frenico è stata del 19%, in tutti i casi tuttavia regredita spontaneamente durante il follow-up. Simili percentuali di successo (80% a 12 mesi) sono emerse da un altro studio monocentrico che ha incluso 50 procedure di isolamento delle PV mediante CBC <sup>(260)</sup>. L'unico studio che ha confrontato direttamente, anche se in modo non randomizzato, l'efficacia delle due differenti generazioni di palloni ha documentato un'efficacia significativamente maggiore della seconda generazione rispetto alla prima (84% vs 66%) a distanza di 12 mesi dalla procedura <sup>(261)</sup>. I risultati preliminari di queste prime esperienze di crioablazione mediante cryoballoon di seconda generazione fanno presupporre dunque un perfezionamento della metodica con importanti ripercussioni sul risultato terapeutico.

Attualmente è in corso uno studio randomizzato, denominato *Fire and Ice Trial*

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01490814), che confronterà su una vasta popolazione la strategia di ablazione mediante RF con catetere irrigato e mappaggio elettroanatomico contro la strategia di crioablazione mediante cryoballoon di I o II generazione.

### 2.5.3 Considerazioni sulle popolazioni studiate

La maggior parte degli studi ha analizzato procedure ablativie eseguite su pazienti con FA parossistica, età inferiore ai 70 anni e cuore strutturalmente sano. E' meno chiaro l'outcome di queste procedure in sottogruppi che hanno caratteristiche non allineate con quelle dei grandi trials.

Tra questi sottogruppi vi è quello delle “FA non-parossistiche”. Non vi sono infatti studi prospettici randomizzati sufficienti sull'efficacia dell'ablazione in questi pazienti che possono tuttavia essere stati inclusi in studi osservazionali con popolazioni eterogenee. Le linee guida internazionali ancora non raccolgono un largo consenso sulla opportunità di eseguire l'ablazione in questi pazienti <sup>(292)</sup>.

La difficoltà di raccogliere evidenze in questa sottopopolazione proviene innanzi tutto dall'ampio significato che può essere attribuito al termine “non-parossistico”. Sotto questo termine infatti ricadono FA persistenti, persistenti di lunga durata, permanenti, ma più spesso di durata ed andamento non meglio precisato. I dati in letteratura mostrano chiaramente come la durata della FA sia uno dei principali fattori di rischio di recidive dopo ablazione, ciò riflette la maggior complessità del substrato aritmico coinvolto nel mantenimento dell'aritmia.

Un importante argomento di dibattito è quale sia la strategia ablativa più efficace in questi pazienti. Alcuni operatori preferiscono eseguire solamente PVI in prima battuta <sup>(242)</sup>, altri invece propongono l'aggiunta di lesioni lineari aggiuntive o lesioni mirate ai CFAE già dalla prima procedura. Alcuni propongono invece una strategia step by step, durante la quale si aggiungono target da ablate fino a che non vi sia la scomparsa della FA durante procedura <sup>(153)</sup>.

Una metanalisi che ha confrontato queste diverse strategie nei pazienti con FA persistente e persistente di lunga durata non ha mostrato differenze di outcome se la PVI aveva come endpoint l'isolamento completo di tutte e quattro le vene polmonari <sup>(243)</sup>. Vi sono però ancora molte lacune e necessità di ulteriori chiarimenti dal momento che altri studi sullo stesso argomento hanno portato a conclusioni totalmente differenti.

Altro sottogruppo che non è stato sufficientemente rappresentato è quello delle persone anziane. Queste vengono tipicamente ritenute non idonee a sottoporsi ad ablazione per numerosi motivi, prima di tutto per l'elevata probabilità di recidive dovuta a maggiore comorbidità, per l'elevata coesistenza di patologie cardiache strutturali, ma soprattutto per l'aumentato rischio procedurale. Queste considerazioni, diffuse ampiamente sul piano pratico, non sono tuttavia mai state sufficientemente validate da evidenze scientifiche. Gli studi più recenti condotti su questo argomento hanno anzi ridimensionato il gap che si riteneva esistente tra pazienti giovani e pazienti anziani in termini di efficacia e sicurezza. Uno studio ha analizzato endpoint di efficacia e sicurezza delle ablazioni di FA su pazienti divisi per tre fasce di età e non ha mostrato una diversa incidenza di complicanze correlata all'età ma ha mostrato una minor efficacia e necessità di terapie antiaritmiche <sup>(244)</sup>. Uno studio più recente invece ha mostrato che anche negli ultra ottantenni l'ablazione di FA è una strategia efficace e

sicura, sebbene comporti più spesso la necessità di trattamento di target extra-PVs<sup>(245)</sup>.

Altra popolazione che merita considerazioni a parte è quella dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Anche per loro vi è maggior resistenza da parte degli operatori alla scelta di una strategia ablativa. Ciò si basa su considerazioni fisiopatologiche che fanno ipotizzare una maggior progressione del substrato aritmico ed una minor probabilità di successo. Un primo studio caso controllo eseguito su questo argomento nel 2004 ha analizzato i risultati dell'ablazione in 58 pazienti scompensati con FE<45%, confrontandoli con pazienti non scompensati, ed ha mostrato una percentuale di successo nel 84% dei pazienti sani, contro il 78% di quelli scompensati, notando però in questi ultimi un miglioramento della FE e della capacità di esercizio<sup>(246)</sup>. Un altro trial ha randomizzato pazienti scompensati in classe NYHA II-III, FE <40%, sintomatici per FA resistente a farmaci a ricevere PVI oppure ablazione del nodo AV ed impianto di CRT<sup>(247)</sup>. Dopo 6 mesi di follow-up gli autori di questo studio hanno mostrato una superiorità della PVI nel raggiungimento di un endpoint combinato di miglioramento della FE, miglioramento del 6mwt e della qualità di vita. Risultati simili sono stati confermati anche da uno studio più recente che ha dimostrato che la riduzione della funzione sistolica ventricolare non pregiudica l'efficacia dell'ablazione e che quando questa è efficace determina un miglioramento della FE<sup>(248)</sup>. Infine una metanalisi pubblicata nel 2010 ha riportato che una singola procedura ablativa ha una minore efficacia in pazienti con funzione sistolica ridotta, tuttavia l'aggiunta di una seconda procedura in questi pazienti consente il raggiungimento di risultati paragonabili a pazienti con funzione conservata<sup>(249)</sup>.

#### **2.5.4 Considerazioni sui sistemi di monitoraggio e sulla definizione di efficacia**

Il monitoraggio elettrocardiografico rappresenta un punto di fondamentale importanza sia prima che dopo l'ablazione. Prima dell'ablazione esso serve a caratterizzare la tipologia di FA ed il burden aritmico. Da queste caratteristiche dipendono molte scelte terapeutiche, tra cui l'indicazione stessa ad eseguire l'ablazione. Sarà fondamentale poi studiare l'andamento dell'aritmia e la sua frequenza ventricolare media per capire qual'è l'impatto sui sintomi riferiti dal paziente. Da un attento monitoraggio dell'aritmia inoltre sarà in certi casi possibile dimostrare un trigger quale un'aritmia sopraventricolare, da rientro o focale, in grado di degenerare in FA e pertanto suscettibile di trattamento ablativo specifico.

Il monitoraggio ECG svolge poi un ruolo fondamentale centrale nel follow-up dopo ablazione. Si è visto da numerosi dati in letteratura che le ricorrenze precoci dopo la procedura ablativa sono molto comuni<sup>(262)</sup>. Molti operatori scelgono di non considerare queste recidive e di aspettare un periodo di blanking generalmente di tre mesi per valutare l'efficacia della procedura. Altri operatori invece ritengono importante questo periodo iniziale in quanto è stato dimostrato che le recidive precoci sono forti predittori di recidive tardive<sup>(263)</sup> e pertanto devono essere considerate per valutare la necessità di un potenziamento della terapia farmacologica o di una seconda ablazione.

La gran parte dei trial sull'ablazione della FA hanno utilizzato come endpoint di efficacia l'assenza di sintomi. Questo approccio trova un razionale sul piano clinico in quanto l'obiettivo dell'ablazione è rendere asintomatico il paziente, non può tuttavia essere considerato un approccio corretto qualora si voglia valutare l'effetto dell'ablazione sulla presenza dell'aritmia. Alcuni studi hanno infatti dimostrato chiaramente che il sintomo, specialmente dopo ablazione, non correla sufficientemente

con la recidiva aritmica. Esempio di ciò è uno studio pubblicato nel 2006 su di una popolazione di 80 pazienti sottoposti ad ablazione mediante PVI ed isolamento dell'istmo destro <sup>(264)</sup>. Dopo la procedura ogni paziente è stato invitato a trasmettere quotidianamente, e ad ogni sintomo, un ECG transtelefonico ed un rapporto dei sintomi avvertiti. Dopo un periodo di osservazione di 6 mesi, per un totale di 6835 trasmissioni, è stato calcolato che il 10% dei reports in ritmo sinusale ed il 46% dei reports in FA erano associati a sintomi. Il 52% dei reports durante FA passavano come asintomatici. Da questo studio emerge che gli episodi di FA sono in circa la metà dei casi asintomatici, ma che anche pazienti che rimangono in ritmo sinusale possono avere episodi sintomatici.

I sistemi di monitoraggio possono essere distinti in intermittenti e continui. Tra i primi vi sono gli ECG seriatati, gli ECG-Holter, i registratori di eventi ed altri sistemi esterni, attivabili dal paziente in caso di presenza di sintomi o in grado di riconoscere automaticamente gli eventi aritmici (loop recorder esterni). Tra i sistemi continui di monitoraggio vi sono tutti i dispositivi impiantabili, compresi i pacemaker ed i defibrillatori, ma anche i più moderni loop recorder impiantabili (ILR). Questi ultimi sono attualmente sempre più diffusi grazie alla loro elevata sensibilità nell'individuare episodi aritmici. Per i pazienti ambulatoriali con palpitazioni parossistiche, il monitoraggio mediante ILR ha mostrato una sensibilità del 83% contro il 39% mostrato dal monitoraggio mediante ECG-Holter ripetuti <sup>(266)</sup>. La loro specificità tuttavia ancora non è 100%, questo dipende dal loro funzionamento basato sugli intervalli RR registrati da un bipolo sottocutaneo, che può risentire di falsi positivi dovuti ad artefatti da miopotenziali, ma anche da tachicardie sinusali con variabilità RR o fasi di extrasistolia ripetitiva. È intuitivo comprendere che quanto più è prolungata e continua la durata del monitoraggio, tanto più numerose saranno le recidive aritmiche documentate e gli episodi di FA asintomatica. Questo dato è stato brillantemente dimostrato dallo studio prospettico multicentrico DISCERN-AF, pubblicato nel 2013 <sup>(265)</sup>. In questo studio 50 pazienti sintomatici per FA, sottoposti ad ablazione mediante RF, sono stati monitorati con l'ausilio di un loop recorder impiantabile (ILR) ed invitati a compilare un diario dei sintomi da 3 mesi prima a 18 mesi dopo la procedura. Di tutti gli episodi registrati dal ILR il 69% corrispondeva in effetti ad FA/FLU/AT mentre il 16% consisteva in episodi di extrasistolia, 11% artefatti ed il 4% ad aritmia sinusale. Il 56% di tutti gli episodi di FA/FLU/AT registrati dal ILR sono risultati asintomatici, molto interessante l'osservazione che il rapporto episodi asintomatici/sintomatici ha mostrato un aumento dal 1,1 pre-ablazione a 3,7 post-ablazione.

L'efficacia della procedura basata sui soli sintomi è risultata del 58% a 18 mesi, sovrastimata rispetto al 46% basandosi sul ILR. Il 12% dei pazienti ha mostrato nel follow-up solamente recidive asintomatiche. Gli episodi aritmici asintomatici sono spesso risultati FLU o AT, di breve durata, minor frequenza e minor variabilità RR. Questo studio dimostra chiaramente che i sintomi non possono essere utilizzati come indicatori di recidiva aritmica e che ciò è ancora più vero dopo l'ablazione, la quale modifica non solo le caratteristiche delle recidive aritmiche (più lente, più brevi e meno irregolari) ma modifica anche la sensibilità individuale alterando l'innervazione cardiaca. Alla luce di questi dati vi è molto disaccordo tra la comunità scientifica su quale debba essere considerata la corretta definizione di successo di una procedura ablativa. Se da un lato appare sensato considerare qualsiasi ricorrenza aritmica, indipendentemente dalla sua tipologia, durata e sintomaticità, un insuccesso dell'ablazione, dall'altro è comprensibile che un giudizio basato solamente sui sintomi

sia corretto sul piano clinico e pratico. Dal momento che il controllo del ritmo mediante ablazione non ha ancora dimostrato di influire sulla mortalità o sugli eventi cerebrovascolari, il raggiungimento di un miglioramento soggettivo del paziente può essere accettato dal medico come un successo della procedura, essendo questa attualmente rivolta alla cura dei sintomi secondari all'aritmia. Per questo molti operatori scelgono di non sottoporre i pazienti ad un monitoraggio intensivo invasivo ma di basarsi solamente sul quadro clinico del paziente. Attualmente la Task Force HRS/EHRA/ECAS sull'ablazione di FA <sup>(267)</sup> raccomanda, per ogni paziente che viene sottoposto a tale procedura, indipendentemente dall'arruolamento in trials clinici, un controllo a 3 mesi dalla ablazione e poi ogni 6 mesi per i successivi 2 anni. Ad ogni visita è raccomandato eseguire un ECG standard; sistemi più intensi di monitoraggio vanno riservati a condizioni particolari in accordo col giudizio clinico, ad esempio pazienti per cui il burden aritmico ha ripercussioni sulla gestione antitrombotica o pazienti per i quali si vogliono quantificare le ricorrenze precoci per pianificare una nuova procedura. La Task Force fornisce inoltre delle definizioni standard da utilizzare nello svolgimento di trials clinici con lo scopo di uniformare e rendere meglio confrontabili i risultati. A tal proposito viene definito *successo della procedura* l'assenza di recidive aritmiche di FA/FLU/AT di durata superiore ai 30 secondi, dopo un periodo di blanking di 3 mesi, in assenza di farmaci antiaritmici. E' anche riconosciuto un *successo parziale o clinico* se il paziente mostra una riduzione del burden aritmico, una riduzione di frequenza e durata degli episodi, un miglioramento dei sintomi, anche in presenza di farmaci antiaritmici prima inefficaci. Il monitoraggio può essere eseguito mediante ECG ambulatoriali o mediante sistemi più intensivi, in tal caso i dati vanno ponderati in base al sistema utilizzato.

## 2.6 PREDITTORI DI SUCCESSO POST-ABLAZIONE

Quasi tutti gli studi sull'ablazione della FA hanno incluso analisi volte ad individuare eventuali predittori di successo o insuccesso della procedura a lungo termine. A tal proposito è stata condotta nel 2010 una metanalisi che ha messo insieme dati provenienti da 45 studi riguardanti l'ablazione della FA, nella quale vengono analizzate singolarmente le più importanti variabili della popolazione sottoposta ad ablazione <sup>(268)</sup>. Tra queste variabili le più studiate sono l'età, il sesso, la tipologia di FA, la FE%, il diametro atriale sinistro, la durata dell'aritmia e la presenza di cardiopatia strutturale. Tra le caratteristiche più studiate vi è la tipologia di FA (parossistica o non parossistica). La quasi totalità degli studi ha trovato un maggior rischio di recidive per le forme persistenti e permanenti (hazard ratio compreso tra 1,8 e 22). Anche gli studi che non raggiungono una significatività statistica mostrano tuttavia una tendenza uniforme verso queste conclusioni.

Più difficile è valutare l'impatto della FE% sulla probabilità di recidiva post-ablazione. La maggior parte degli studi non ha arruolato pazienti con FE<40% pertanto è difficile ponderare il peso statistico di questa variabile in modo significativo. Tuttavia 5 studi tra quelli inclusi nella metanalisi ha mostrato una correlazione significativa tra bassa FE% e probabilità di recidiva.

Molti studi hanno poi valutato il diametro dell'atrio sinistro quale predittore di recidiva. Solo 4 studi su 20 hanno però dimostrato una correlazione significativa tra diametro atriale e probabilità di recidiva. Anche qui va ricordato tuttavia la mancanza di

sufficiente eterogeneità in letteratura, avendo la maggior parte dei lavori coinvolto solo pazienti con diametro atriale sinistro < 60 mm.

Una correlazione statisticamente significativa è stata trovata anche per la presenza di cardiopatia strutturale, per l'età e per l'ipertensione. Non sono emerse invece differenze di outcome correlate al sesso del paziente.

Più recentemente sono stati eseguiti studi mirati all'individuazione di anomalie qualitative e funzionali del miocardio atriale e del loro possibile ruolo quali markers precoci di progressione della FA. Particolare importanza viene attualmente riservata allo studio della fibrosi atriale, considerata il fenomeno più rilevante che contraddistingue il rimodellamento atriale elettrico e meccanico e che determina la progressione dell'aritmia verso forme persistenti e pertanto meno responsive al trattamento ablativo. L'ipotesi di molti ricercatori è quella che la quantificazione della fibrosi atriale possa predire la probabilità di recidive e pertanto venir utilizzata nella selezione del paziente da sottoporre ad ablazione. I sistemi proposti per studiare la fibrosi atriale sono molteplici. Alcuni si basano su parametri ecocardiografici, quali la riflettenza ultrasonografica delle pareti atriali, parametro che ha mostrato un valore predittivo nei confronti delle recidive post-ablazione<sup>(269)</sup>. Altro parametro ecocardiografico che è stato utilizzato come marker di fibrosi è il tempo di attivazione elettromeccanica (*total atrial conduction time – TACT*) ovvero la latenza tra l'inizio dell'onda P e l'onda *a'* vista al TDI. Questo parametro è stato validato come marker di fibrosi in uno studio eseguito su prelievi biotipici atriali di pazienti sottoposti a cardiocirurgia e messo in relazione ad un aumentata probabilità di FA post-operatoria<sup>(270)</sup>. Un altro gruppo ha poi dimostrato che lo stesso parametro (TACT) può essere utilizzato, nei pazienti sottoposti ad ablazione di FA, quale predittore di recidive aritmiche<sup>(271)</sup>. Le stesse conclusioni sono state confermate in un recente lavoro in cui un calcolo delle probabilità basato su volume atriale sinistro e TACT è risultato fortemente predittivo di recidive post-ablazione<sup>(272)</sup>.

Altro parametro ecocardiografico messo in relazione con la fibrosi atriale e con la probabilità di recidive post-ablazione è lo strain atriale ( $\epsilon$ ), ovvero la deformazione del miocardio atriale calcolato mediante metodica speckle tracking<sup>(273-274-275)</sup>.

Altri parametri di fibrosi studiati sono quelli ematochimici, tra questi il TGF- $\beta$  è quello meglio conosciuto. Questa molecola è riconosciuta come importante mediatore chimico in grado di indurre fibrosi. La sua concentrazione plasmatica pre-operatoria è stata correlata alla presenza di fibrosi atriale all'esame biotipico di campioni prelevati in pazienti sottoposti a cardiocirurgia, ed un'alta concentrazione si è dimostrata predittiva di persistenza di FA a distanza dell'intervento<sup>(276)</sup>. Simili conclusioni sono emerse anche per pazienti sottoposti ad ablazione di FA, dove elevati valori di TGF- $\beta$  hanno mostrato una correlazione significativa con le recidive a lungo termine<sup>(277)</sup>. In un recente lavoro un altro gruppo ha testato in 400 pazienti sottoposti ad ablazione di FA la concentrazione di C-TGF (connective tissue growth factor), dimostrando che la concentrazione basale pre-ablazione di questa molecola è un fattore di rischio indipendente di recidive aritmiche post-ablazione<sup>(278)</sup>. Negli ultimi anni lo studio della fibrosi atriale e del suo impatto sull'outcome post-ablazione si è avvalso dell'utilizzo della MRI. Questa può caratterizzare in modo raffinato non solo le dimensioni e la funzione atriale, ma anche le proprietà tissutali ed in particolare la fibrosi mediante LGE (*late gadolinium enhancement*). In uno studio del gruppo di McGann C. et al., pubblicato a febbraio 2014, la correlazione esistente tra fibrosi atriale e LGE è stata

dimostrata grazie a prelievi bioptici su 9 pazienti sottoposti a cardiocirurgia e precedente MRI <sup>(279)</sup>. Nello stesso lavoro gli autori hanno poi sottoposto 426 pazienti ad ablazione transcatetere della FA previa esecuzione di MRI con studio del LGE. Al termine di un follow-up di 12 mesi i pazienti con estesa fibrosi atriale (LGE > 30% delle pareti atriali) hanno mostrato una maggior incidenza di recidive aritmiche. Gli autori hanno quindi affermato che lo studio della fibrosi atriale mediante MRI è un sistema valido e sensibile per predire il successo dell'ablazione e che questo parametro risulta più predittivo rispetto alle dimensioni atriali sinistre o alla tipologia di FA (parossistica o persistente). Alle stesse conclusioni è giunto il gruppo di Marrouche NF et al. che ha recentemente pubblicato uno studio prospettico multicentrico eseguito su 260 pazienti sottoposti a MRI e successiva ablazione <sup>(280)</sup>. Anche qui la fibrosi atriale quantificata mediante LGE si è rilevata un predittore indipendente di recidive aritmiche a lungo termine.

## **2. 7 IMPATTO DELL'ABLAZIONE SULLE DIMENSIONI E SULLA FUNZIONE ATRIALE**

Numerosi studi hanno dimostrato che vi è un rimodellamento atriale progressivo causato dalla FA che si ripercuote negativamente sulle dimensioni, sulla funzione e sul tessuto miocardico atriale. Questo ha permesso di inquadrare tale fenomeno come una sorta di cardiomiopatia atriale ritmo-dipendente ed ha giustificato l'ipotesi che il controllo del ritmo mediante ablazione potesse bloccare o addirittura far regredire queste alterazioni. Le prime osservazioni sul ridimensionamento atriale sinistro secondario a ripristino di ritmo sinusale risalgono al 1975 grazie al gruppo di De Maria et al. <sup>(281)</sup>. Da questo momento in poi numerosi studi hanno descritto il cosiddetto *rimodellamento inverso atriale*. Molti lavori hanno riconosciuto una significativa riduzione del volume atriale sinistro dopo PVI solo in pazienti che non presentano recidive <sup>(282-283)</sup>. Altri invece hanno dimostrato un rimodellamento atriale positivo indipendente dall'outcome post-ablazione <sup>(284-285)</sup>. In uno studio del 2008 il gruppo di Perea LJ et al., sottoponendo a MRI 90 pazienti prima e dopo aver eseguito l'ablazione di FA, ha dimostrato che il volume atriale sinistro massimo presenta una riduzione in tutti i pazienti, indipendentemente dal successo della procedura, forse secondario alla formazione di cicatrici, mentre il volume atriale sinistro minimo si riduce solo in quelli che presentano libertà da recidive aritmiche <sup>(286)</sup>. Lo stesso gruppo ha recentemente individuato nei pazienti sottoposti ad ablazione efficace un rimodellamento inverso che si presenta come riduzione dell'indice di sfericità dell'atrio sinistro <sup>(287)</sup>. Questo indice, calcolato mediante MRI, è un parametro geometrico che valuta il grado di somiglianza dell'atrio ad una sfera e studi hanno dimostrato che la progressione della FA e la dilatazione atriale sinistra è accompagnata dall'aumento di questo parametro. Inoltre questo è stato riconosciuto anche indipendentemente correlato alla probabilità di successo della procedura <sup>(288)</sup>.

Per quanto riguarda la funzione atriale numerosi studi hanno documentato un recupero dopo ablazione efficace della FA. Questa è una conseguenza intuitiva nel caso di FA persistente o permanente dove la presenza dell'aritmia impedisce una contrattilità atriale. Meno chiaro è se l'ablazione possa influire anche sulla funzione atriale in quei pazienti con FA parossistica che hanno un burden aritmico molto limitato e che pertanto trascorrono più tempo in ritmo sinusale. I lavori su questo argomento mostrano risultati

non sempre uniformi. Uno studio ha concluso che lo strain atriale sinistro, utilizzato come indice di funzione atriale, non solo risulta correlato alla probabilità di successo della ablazione ma, nei pazienti in cui si ha un successo a distanza della procedura, esso mostra un incremento <sup>(289)</sup>. Tuttavia sono anche conosciuti dei casi di peggioramento della funzione atriale sinistra dopo ablazione, indipendentemente dal risultato della procedura. Tra questi casi rientrano quelli inquadrati nella cosiddetta *stiff left atrial syndrome*, che consiste nello sviluppo di ipertensione polmonare post-capillare, disfunzione diastolica atriale e dispnea in seguito ad una ablazione per FA <sup>(290)</sup>. Questa rara manifestazione sembra essere più frequente tra pazienti diabetici, con apnee ostruttive e con estesa scarring atriale; i meccanismi alla base tuttavia sono sconosciuti.

## 2.8 ATTUALI INDICAZIONI ALL'ABLAZIONE DI FA

Il ruolo dell'ablazione nel trattamento della FA è in continua espansione grazie alla maggiore esperienza in questa procedura e grazie alla pubblicazione di trials che ne hanno confermato la superiorità rispetto alla terapia farmacologica nel controllo del ritmo in pazienti selezionati. Attualmente il campo d'applicazione di questa procedura è riservato al trattamento dei sintomi ed al miglioramento della qualità di vita. Ancora non è dimostrato infatti se l'ablazione di questa aritmia abbia un impatto sulla mortalità generale, sullo stroke o sullo scompenso cardiaco. Lo studio CABANA (Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) e lo studio EAST (Early Therapy of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial), attualmente in corso, contribuiranno a capire se l'ablazione sia superiore ad una strategia farmacologica nel ridurre la mortalità e se una strategia precoce di controllo del ritmo riduca la mortalità, lo stroke e lo scompenso cardiaco.

Le evidenze maggiori a supporto dell'ablazione della FA riguardano prevalentemente i pazienti con forme parossistiche, sintomatiche ed assenza di cardiopatia strutturale significativa. Sia le linee guida europee che quelle più recenti americane pongono indicazione IA-classe di evidenza A all'ablazione in questa categoria di pazienti, dopo il fallimento della strategia farmacologica con almeno un farmaco della classe I o III <sup>(291-292)</sup>. Tuttavia l'opinione di molti esperti è sempre più orientata ad estendere l'indicazione all'ablazione anche come terapia di prima linea, cioè senza precedente tentativo farmacologico, in pazienti giovani (età < 60 anni), cuore strutturalmente sano, sintomatici per FA parossistica. La recente pubblicazione dello studio prospettico randomizzato MANTRA-PAF ha mostrato che una strategia di ablazione precoce, rispetto ad un tentativo di controllo farmacologico del ritmo, assicura una maggiore libertà da recidive aritmiche e determina un maggior miglioramento dei sintomi <sup>(293)</sup>. Stesse conclusioni alle quali era arrivato anni prima, sebbene su una casistica molto più piccola, lo studio RAFT II <sup>(294)</sup>. Grazie a queste evidenze l'AIAC (Associazione italiana aritmologia e cardiostimolazione) ha attribuito un livello di evidenza A (indicazione IIa), nelle sue ultime linee guida 2013, al trattamento ablativo di prima linea della FA parossistica sintomatica di pazienti giovani con cuore strutturalmente sano <sup>(295)</sup>. Di seguito sono riassunte le ultime indicazioni all'ablazione della FA riportate nelle linee guida 2014 della AHA/ACC/HRS sul trattamento della fibrillazione atriale <sup>(292)</sup>.

### **Classe I**

1. Pazienti sintomatici per FA parossistica, refrattari o intolleranti ad almeno un farmaco antiaritmico di classe I o III, quando è preferita una strategia di controllo del ritmo (Livello di evidenza A).

### **Class IIa**

1. Pazienti selezionati, sintomatici per FA persistente, refrattari o intolleranti ad almeno un farmaco antiaritmico di classe I o III (Livello di evidenza A).
2. Pazienti sintomatici per FA parossistica, come terapia iniziale, prima di tentare un controllo farmacologico del ritmo, dopo aver ponderato il rapporto rischio/beneficio di una strategia ablativa e di una farmacologica (Livello di evidenza B).

### **Classe IIb**

1. Pazienti sintomatici per FA persistente di lunga durata, refrattari o intolleranti ad almeno 1 farmaco antiaritmico di classe I o III, quando è preferita una strategia di controllo del ritmo (Livello di evidenza B).
2. Pazienti sintomatici per FA parossistica, come terapia iniziale, prima di tentare un controllo farmacologico del ritmo, quando è preferita una strategia di controllo del ritmo (Livello di evidenza C)

### **Classe III**

1. L'ablazione della FA non va eseguita in pazienti che non possono essere trattati con anticoagulanti durante e dopo la procedura (Livello di evidenza C).
2. L'ablazione della FA non va eseguita con l'unico intento di consentire l'interruzione della terapia anticoagulante (Livello di evidenza C)

# Capitolo 3

## Predittori di risposta a lungo termine all'ablazione della fibrillazione atriale

### 3.1 LA FIBROSI MIOCARDICA

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta più comunemente riscontrata nella popolazione generale (prevalenza 0.9%, 5% degli ultra-sessantacinquenni). La fisiopatologia della fibrillazione atriale è piuttosto complessa ed i fenomeni del rientro e dell'attività ectopica sono stati chiamati in causa più volte per spiegare l'eziopatogenesi sia della fibrillazione atriale parossistica che delle forme persistente e permanente.

Sono stati descritti una serie di fenomeni di rimodellamento elettrico ed anatomico ed istologico che contribuiscono al perpetuarsi del fenomeno aritmico. Il rimodellamento elettrico consiste nella progressiva disomogenizzazione delle caratteristiche elettriche del tessuto atriale ed è strettamente correlata alle alterazioni strutturali dell'atrio che ne provocano la dilatazione ed una progressiva apposizione di tessuto fibrotico. Vi è un progressivo processo di deposito di tessuto connettivo tra le cellule del miocardio atriale caratterizzato dall'infiltrazione di fibre di collagene e fibronectina<sup>(330)</sup>.

I precisi meccanismi che provocano la fibrosi atriale, comprese le vie di attivazione del fenomeno con i relativi segnali bioumorali sono ancora sconosciuti. È comunque noto che il tessuto atriale è più suscettibile di quello ventricolare al fenomeno fibrotico.

#### 3.1.1 Parametri bioumorali

Nella fibrillazione atriale l'ingrandimento ed il rimodellamento elettrico e strutturale degli atri sono associati alla graduale progressione all'attivazione del processo infiammatorio e successivamente della fibrosi miocardica a livello della matrice extracellulare, mediato dalle metalloproteasi (MMP).

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone è coinvolto nel rimodellamento strutturale e nello sviluppo della fibrosi miocardica. Dopo l'attivazione da parte dell'angiotensina II, il recettore per l'angiotensina II di tipo 1 (AT1) induce una cascata fosforilativa che attiva le MAP chinasi e determina la proliferazione dei fibroblasti, l'ipertrofia cellulare e l'apoptosi<sup>(305)</sup>. Boldt et al. hanno dimostrato che i recettori AT1 sono sovraespressi nell'atrio sinistro dei pazienti con fibrillazione atriale, suggerendo un'associazione dell'aumentata attività AT1, e quindi della produzione della matrice extracellulare, con la comparsa di fibrillazione atriale<sup>(306)</sup>. Nei pazienti con fibrillazione atriale permanente si ha invece un incremento dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e delle chinasi (Erk1/Erk2) ACE-dipendenti.

Il fattore di crescita trasformante beta (TGF- $\beta$ ) stimola i fibroblasti nella produzione di collagene attraverso proteine Sma e Mad<sup>(307)</sup>. In modelli animali l'iper-espressione di

TGF- $\beta$  determina la comparsa di fibrosi selettivamente a livello atriale, indicando quindi un ruolo predominante di questo fattore nella patogenesi della fibrillazione atriale<sup>(308)</sup>. Inoltre uno specifico polimorfismo per il TGF- $\beta$  (+ 915 G  $\rightarrow$  C at codon 25) è associato con una maggiore incidenza di fibrillazione atriale in soggetti ipertesi<sup>(309)</sup>, mentre altri polimorfismi sono associati con la comparsa di blocchi atrioventricolari congeniti conseguenti a depositi di fibrosi.

Il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) stimola la proliferazione, la migrazione e la differenziazione delle cellule mesenchimali. Un aumento del PDGF in modelli animali ha determinato un aumento della fibrosi atriale e la comparsa di fibrillazione atriale dopo pacing.

### **3.1.2 Parametri ecocardiografici**

L'ecocardiografia cardiaca, integrata alla valutazione Doppler, rappresenta attualmente la metodica di indagine di prima scelta nella diagnostica cardiologica. Essa fornisce, oltre ad informazioni morfologiche, anche numerosi dati funzionali che consentono di studiare in modo dinamico la meccanica cardiaca. L'ecocardiografia bidimensionale classica non permette una raffinata caratterizzazione tissutale in quanto non consente di discriminare con elevata accuratezza e risoluzione spaziale le informazioni qualitative del tessuto in esame. Ciò è particolarmente evidente nello studio del miocardio atriale, il cui ridotto spessore non permette una facile discriminazione dell'ecostruttura anche ad operatori esperti. Per valutare la presenza e l'estensione della fibrosi atriale è dunque necessario integrare dati ecografici di vario genere e soprattutto studiare proprietà non solo morfologiche ma anche meccaniche grazie all'utilizzo di metodiche di recente acquisizione quali il Doppler tissutale (tissutal Doppler imaging, TDI) e lo speckle-tracking bidimensionale.

Di seguito sono riportate alcune metodiche ecocardiografiche utilizzate nello studio della fibrosi miocardica atriale sinistra in pazienti affetti da fibrillazione atriale.

#### Calibrated integrated backscatter (IBS)

Questo parametro, misurato in decibels (dB) è basato su immagini bidimensionali, in scala di grigi, misura la riflettenza ultrasonografica. Alcuni studi dimostrano una correlazione di questa misura con la fibrosi miocardica ventricolare (315-317). Tessuti privi di fibrosi (es. sangue) hanno una bassa riflettenza e sono contraddistinti da valori negativi di IBS, tessuti a più alto contenuto fibrotico invece (es. pericardio) tendono ad avere valori di IBS più vicini a 0 dB. Il miocardio normale ha valori intermedi di IBS. Uno studio ha utilizzato questo parametro per lo studio della fibrosi atriale sinistra riconoscendone un valore predittivo nei confronti delle recidive di fibrillazione atriale post-ablazione (318).

#### Tissue Doppler Imaging (TDI)

Altro parametro ecocardiografico che è stato utilizzato come marker di fibrosi è il tempo di attivazione elettromeccanica (total atrial conduction time – TACT) ovvero la latenza tra l'inizio dell'onda P all'ECG di superficie ed il picco dell'onda a' campionata al TDI. Tale intervallo esprime il tempo che intercorre tra l'impulso elettrico e la risposta meccanica atriale. Questo parametro è stato validato come marker di fibrosi in uno studio eseguito su prelievi biotipici atriali di pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico e messo in relazione ad un' aumentata probabilità di FA post-operatoria (319). Un altro gruppo ha poi dimostrato che lo stesso parametro (TACT) può essere utilizzato, nei pazienti sottoposti ad ablazione di FA, quale predittore di recidive aritmiche (320). Le stesse conclusioni sono state confermate in un recente lavoro in cui

un calcolo delle probabilità basato su volume atriale sinistro e TACT è risultato fortemente predittivo di recidive post-ablazione (321).

### 2D-Speckle tracking echocardiography

Questa metodica si basa su un principio angolo-indipendente e Doppler-indipendente, pertanto risulta altamente riproducibile e facilmente eseguibile. Lo speckle tracking è una funzione che permette di tracciare il movimento di un punto (speckle) durante il movimento cardiaco. Analizzando contemporaneamente una serie di punti adiacenti nel contesto dello spessore miocardico o del bordo endocardico è possibile quantificare il reciproco avvicinamento/allontanamento di tali punti che riflette la contrazione/rilasciamento miocardico. Questo valore è espresso come percentuale della distanza iniziale degli speckle e viene chiamato strain. Durante la contrazione miocardica si avranno valori negativi di strain, ovvero una minor distanza degli speckle rispetto alla posizione di partenza, mentre durante il rilasciamento del tessuto il comportamento sarà l'opposto. Un tessuto rigido avrà valori di strain più bassi in quanto la deformazione miocardica è scarsa. Il primo campo di applicazione di questo strumento è stato lo studio della contrattilità segmentale ventricolare in paziente affetti da cardiopatia ischemica (322). Successivamente la sua utilità è stata riconosciuta anche nello studio della meccanica atriale. La capacità di quantificare in modo oggettivo l'elasticità del tessuto miocardico atriale ha costituito il presupposto per l'utilizzo di tale parametro quale indicatore indiretto di fibrosi atriale e quindi di marker precoce di processi degenerativi tipici di molte condizioni patologiche quali l'ipertensione, il diabete e lo scompenso cardiaco (323-324). Alcuni studi eseguiti su pazienti sottoposti a cardiocirurgia hanno validato la correlazione esistente tra strain atriale e fibrosi atriale quantificata da esame istologici su prelievi miocardici intra-operatori (325-326). Altri studi ne hanno testato il valore predittivo relativamente allo sviluppo di recidive aritmiche in pazienti sottoposti ad ablazione con radiofrequenza di FA (327-329).

### **3.1.3 Sistemi di mappaggio elettroanatomico**

Il gold standard per lo studio dell'atrio sinistro è il mappaggio elettro-anatomico eseguito durante lo studio elettrofisiologico. L'attività elettrica atriale viene registrata attraverso il catetere mappante prima di eseguire l'ablazione. Le limitazioni principali di questa tecnica sono l'invasività e la scarsa accuratezza che può raggiungere anche 10 mm di errore nella localizzazione<sup>(298)</sup>. Nonostante questi limiti, la quantificazione della fibrosi atriale attraverso mappaggio elettro-anatomico viene attualmente utilizzata nella pratica clinica ed è validata anche dalle correnti Linee Guida<sup>(299)</sup>.

Attraverso il confronto con i dati ottenuti attraverso il delayed enhancement durante risonanza magnetica e dall'esame istopatologico in cuori trapiantati, sono stati validati specifici cut-off di voltaggio che identificano la presenza di scar/fibrosi a livello ventricolare<sup>(300,301)</sup>.

Il delayed enhancement evidenziato alla risonanza magnetica cardiaca è in grado di identificare la presenza di fibrosi nell'atrio sinistro di pazienti sottoposti ad intervento di ablazione per fibrillazione atriale<sup>(302,303)</sup>. Al momento però non sono ancora ben definiti i valori di cut-off dei voltaggi che identificano la fibrosi miocardica a livello del miocardio atriale. Un recente studio di Kapa et al. ha messo a confronto la presenza di fibrosi identificata mediante delayed enhancement alla risonanza magnetica con l'ampiezza del voltaggio bipolare ottenuto attraverso il mappaggio elettro-anatomico in ritmo sinusale. I risultati dello studio hanno mostrato come un range tra 0.2 e 0.45 mV possa indicare la presenza di fibrosi atriale. Il mappaggio elettro-anatomico è stato eseguito con sistema CARTO (CARTO-3; Biosense Webster, Diamond Bar, CA) e la

mappa atriale è stata ottenuta punto punto utilizzando il catetere Navistar Thermocool or Thermocool SF catheter (Biosense Webster, Diamond Bar, CA; 3.5 mm distal tip electrode, 2 mm ring electrode with interelectrode distance of 1 mm)<sup>(304)</sup>.

### 3.2 INDICI DI FLOGOSI

Vi è una crescente evidenza del legame tra infiammazione ed una serie di condizioni patologiche cardiovascolari, tra cui anche la fibrillazione atriale. Numerosi studi hanno documentato che alti livelli di hs-CRP (proteina C reattiva ultra sensibile) sono presenti nei pazienti affetti da fibrillazione atriale rispetto ai controlli in ritmo sinusale. Peraltro i pazienti con fibrillazione atriale persistente hanno valori più elevati di quelli con fibrillazione atriale parossistica.

In modelli canini di fibrillazione atriale sono stati osservati infiltrati infiammatori e fibrotici dopo fibrillazione atriale pacing-indotta<sup>(310)</sup>. I mediatori dell'infiammazione regolano il metabolismo della matrice extracellulare e promuovono la sintesi di collagene attraverso le proteinchinasi (ERKs, MAPKs) ed i radicali liberi (ROS).

Elevati livelli di proteina C reattiva ultra sensibile sono correlati allo sviluppo di fibrillazione atriale<sup>(311)</sup> e si sono dimostrati associati ad una aumentata ricorrenza di aritmia dopo cardioversione elettrica ed ablazione delle vene polmonari<sup>(312)</sup>. Inoltre i pazienti con fibrillazione atriale persistente hanno valori più elevati di quelli con fibrillazione atriale parossistica.

Vi sono diversi studi che hanno mostrato l'incremento di numerosi fattori pro-infiammatori ed anti-infiammatori come l'interleuchina 4, l'interleuchina 6, l'interleuchina 8, l'interleuchina 10, l'interleuchina 12, l'interleuchina 17 e l'interferone-gamma.

Alti livelli di interleuchina 6 sono stati correlati con la presenza e la durata della fibrillazione atriale (313). L'interleuchina 8 è responsabile dell'attivazione dei neutrofili e aumentati livelli sono stati trovati in pazienti con fibrillazione atriale da Liuba et al.

Un' alterata distribuzione di connessina atriale 40 e 43 è stata associata con alla attivazione infiammatoria, verosimilmente dovuta alla perdita di connessione tra i miociti ed alla disregolazione dei segnali intercellulari (313).

La galactina-3 è correlata all'attivazione di macrofagi, miofibroblasti e fibroblasti con conseguente proliferazione cellulare e secrezione di procollagene (314). Un recente studio ha dimostrato livelli più alti di galactina-3 in pazienti con fibrillazione atriale rispetto a soggetti in ritmo sinusale.

# Capitolo 4

## Contributo personale

### 4.1 INTRODUZIONE

L'ablazione trans-catetere ricopre un ruolo ormai indiscusso nel trattamento della fibrillazione atriale, specialmente delle forme parossistica e persistente. L'ampia mole di lavori presenti in letteratura ha confermato l'efficacia di questa strategia, rispetto alla terapia farmacologica, nel controllo del ritmo e nel garantire maggiore libertà dai sintomi (142,143,253). Ciò è stato reso possibile anche grazie allo sviluppo di tecniche sempre più sicure ed efficaci che hanno trasformato una procedura pionieristica fino a 15 anni fa in una procedura di routine per numerosi centri. L'isolamento delle vene polmonari (PVI) ha lo scopo di rimuovere il principale trigger della fibrillazione atriale e rappresenta il primo step nel trattamento ablativo. Ad essa possono essere associati trattamenti supplementari rivolti a target diversi in quanto nelle forme persistente e permanente vi è un sempre maggiore coinvolgimento del miocardio atriale.

La procedura di isolamento delle vene polmonari può essere effettuata sia mediante tecniche di ablazione punto-punto, ovvero basate sull'applicazione di lesioni puntiformi in successione (radiofrequenza o laser) oppure con tecniche "one-shot" con cateteri circolari o a pallone, che consentono una riduzione dei tempi procedurali, di scopia e di ablazione e permettono un approccio anatomico più standardizzato e riproducibile.

Una di queste metodiche è rappresentata dalla crioablazione con catetere a pallone. Essa è stata riconosciuta efficace nel ridurre le recidive aritmiche di fibrillazione atriale parossistica con tempi procedurali ridotti e rischi sovrapponibili alle tecniche basate sulla radiofrequenza (251,252).

La risposta alla terapia ablativa sembrerebbe influenzata da numerosi fattori, tra cui i più importanti sono costituiti dalla alterazione del tessuto atriale (deposizione di tessuto fibrotico) e dalla presenza di uno stato infiammatorio.

Scopo di questa tesi è di verificare la sensibilità di alcune metodiche, sia strumentali che di laboratorio, nell'identificare la fibrosi atriale e lo stato infiammatorio e la loro capacità di predire l'efficacia della procedura di ablazione a medio-lungo termine.

### 4.2 MATERIALI E METODI

Nel presente studio sono stati presi in esame 50 pazienti consecutivi (70%) di età media  $59 \pm 11$  anni, affetti da fibrillazione atriale parossistica (20 soggetti, 40%), persistente (27 soggetti, 54%) e persistente di lunga durata (3 soggetti, 6%). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a procedura di isolamento delle vene polmonari mediante crioablazione e a dosaggio di parametri bioumorali nel periodo di tempo compreso tra maggio 2013 e luglio 2014 presso la SOD di Aritmologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi. Tutti i pazienti presentavano fibrillazione atriale non valvolare documentata,

sintomatica (classe EHRA  $\geq 2$ ), dopo il fallimento di almeno un farmaco antiaritmico di classe I o III, in accordo alle attuali linee guida europee <sup>(291)</sup>. Di seguito sono riportate le caratteristiche cliniche (tabella 1) ed ecocardiografiche (tabella 2) della popolazione oggetto dell'analisi.

**Tabella 1**

<i>Caratteristiche basali dei pazienti sottoposti a Cryo-PVI</i>	<i>(n = 50)</i>
Età (anni)	59 ± 11
Maschi	70%
BSA (m <sup>2</sup> )	1,97 ± 0,17
Ipertensione	42%
Diabete	6%
Precedenti ictus/tia	2%
Precedente impianto di PM	2%
<b><i>Tipo di FA e sintomatologia</i></b>	
FA parossistica	50%
FA persistente	42%
FA persistente di lunga durata	8%
EHRA II	74%
EHRA III	26%
NYHA I	90%
NYHA II	10%
<b><i>Terapia medica</i></b>	
ACEi/ARBs	40%
β-bloccanti	44%
Calcio antagonisti	10%
Diuretici	10%
Warfarin	92%
NOAC	8%
AADs post-ablazione	50%
• <i>amiodarone</i>	8%
• <i>flecainide</i>	26%
• <i>propafenone</i>	16%
• <i>dronedarone</i>	2%

**Tabella 2**

***Caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti sottoposti a Cryo-PVI  
(n = 50)***

LVDVi (ml/m <sup>2</sup> )	50 ± 10
FE% (%)	62 ± 6,6
e/e'	8,5 ± 3,1
LAFF%	32 ± 8,3
LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	29,5 ± 10,2
Intervallo P-a' (ms)	139 ± 21
LA total FE (%)	52,5 ± 11,7
LA active FE (%)	32,9 ± 9,6
LA strain diastolico (%)	10,9 ± 3,8
LA strain rate (s <sup>-1</sup> )	1,47 ± 0,7
P-strain peak (ms)	194 ± 30

#### **4.2.1 Procedura di mappaggio elettroanatomico ed ablazione**

Ciascun paziente ha fornito il proprio consenso informato prima di essere sottoposto alla procedura. Un'adeguata profilassi tromboembolica farmacologica è stata applicata prima della procedura in osservanza alle attuali linee guida<sup>(291)</sup>. Nei pazienti in cui non è stato possibile documentare una soddisfacente compliance alla terapia anticoagulante orale che presentassero fibrillazione atriale al ricovero, un ecocardiogramma transesofageo è stato eseguito per escludere la presenza di trombosi intracavitaria. Ciascuna procedura è stata condotta mantenendo un ACT (*activated clotting time*) compreso tra 300 e 400 secondi mediante somministrazione di eparina non frazionata.

Una mappa elettroanatomica degli atri destro e sinistro è stata ottenuta in 50 pazienti (100%) mediante sistema Carto<sup>®</sup> 3 (Biosense-Webster) o Ensite NavX<sup>™</sup> (St.Jude Medical Inc.) al fine di identificare eventuali aree di basso voltaggio, indice della presenza di tessuto fibrotico<sup>(304)</sup>. L'intervallo di riferimento per la creazione della mappa elettro-anatomica di voltaggio è stato impostato su valori compresi tra 0.20 e 0.45 mV come indicato dagli studi di validazione di questa metodica al fine di identificare le zone di fibrosi miocardica atriale<sup>(304)</sup>.

Previo avanzamento di un introduttore steerable (FlexCath<sup>®</sup> Medtronic, Minneapolis, USA) in atrio sinistro, il criopallone da 28 mm o da 23 mm (Arctic Front<sup>™</sup> Medtronic in 12 pazienti, Arctic Front Advance<sup>™</sup> Medtronic in 42 pazienti) è stato posizionato a livello antrale delle quattro vene polmonari, cercando di ottenere una buona occlusione venosa documentata alla venografia. La registrazione continua dei potenziali di vena è stata eseguita mediante un catetere mappante circolare da 15 mm o 20 mm (Achieve<sup>®</sup> Mapping catheter, Medtronic, Minneapolis, USA). Un ciclo di raffreddamento di almeno 5 minuti è stato eseguito per ogni vena al fine di ottenere il blocco in entrata ed in uscita dalla vena stessa. Cicli di raffreddamento supplementari sono stati eseguiti nel caso l'isolamento della vena non fosse avvenuto dopo il primo ciclo. L'applicazione del

criopallone a livello delle vene polmonari destre è stata eseguita in corso di pacing in vena cava superiore al fine di ottenere la stimolazione del nervo frenico, interrompendo prontamente l'erogazione in caso di perdita di contrazione diaframmatica. Nel caso l'isolamento della vena non fosse riuscito dopo almeno 2 cicli di raffreddamento, un *touch-up* (ablazione supplementare) con radiofrequenza è stato utilizzato per chiudere i gap lasciati scoperti dal criopallone.

#### 4.2.2 Ecocardiogramma

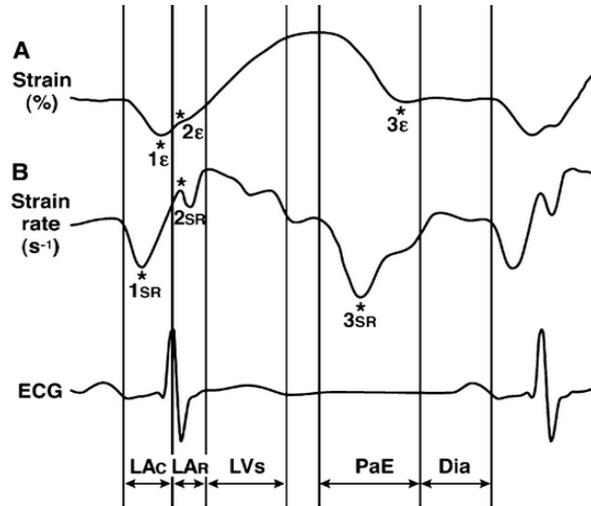
Prima della procedura, ciascun paziente è stato sottoposto ad esame ecocardiografico bidimensionale utilizzando un ecografo Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). È stata eseguita un'analisi off-line delle immagini acquisite mediante workstation EchoPAC versione 110.1.0 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Ogni esame ha incluso misure standard di dimensioni e funzione biventricolare. Il contributo atriale al riempimento diastolico è stato valutato anche mediante la frazione di riempimento atriale (LAFF - *left atrial filling fraction* = VTI onda a / VTI transmitralico totale) che rappresenta un indice indiretto di contrazione atriale.

Particolare attenzione è stata rivolta allo studio ecocardiografico dell'atrio sinistro a partire dai volumi acquisiti in proiezione apicale 4 camere mediante metodo biplano *area-length*. Il volume massimo dell'atrio sinistro (LAV max) è stato definito come il più ampio volume misurabile subito prima l'apertura della valvola mitrale, il volume minimo (LAV min) è stato invece identificato come il minor volume dell'atrio sinistro subito prima della chiusura della valvola mitrale. Oltre a questi due volumi è stato identificato un terzo volume atriale sinistro relativo all'inizio della sistole atriale, misurato all'inizio dell'onda p (LAV pre-a). Questi volumi sono stati tutti indicizzati per la superficie corporea. A partire dai volumi atriali sinistri sono state calcolate: la frazione d'iezione totale (LAV t-EF = (LAV max – LAV min)/LAV max) e la frazione d'iezione attiva (LAV a-EF = (LAV pre-a -LAV min)/LAV pre-a). Le proprietà meccaniche dell'atrio sinistro sono state ulteriormente approfondite mediante metodiche TDI e 2D Speckle-Tracking. Attraverso lo studio TDI, posizionando il sample a livello della parete laterale dell'atrio sinistro in proiezione apicale 4 camere, è stata misurata la latenza elettromeccanica di attivazione atriale definita come l'intervallo dall'inizio dell'onda P dell'ECG di superficie all'acme dell'onda a' rilevata al TDI (intervallo P-a'). Con metodica 2D Speckle-Tracking è stato calcolato lo strain atriale sinistro longitudinale ( $\epsilon$ ) e lo strain-rate ( $\epsilon^{-1}$ ) in proiezione apicale 4 camere acquisita ad alto frame-rate (>70 frames/sec). Le misure sono state eseguite impostando un cine loop a partire dall'inizio dell'onda P fino alla successiva onda P in modo da far coincidere con lo zero il momento subito antecedente alla contrazione atriale. Sono state così elaborate curve di strain atriale contraddistinte da un'iniziale deflessione negativa ( $\epsilon$  diastolico) corrispondente all'accorciamento del miocardio atriale durante la sistole atriale, seguita da una successiva deflessione positiva ( $\epsilon$  sistolico) corrispondente alla fase di riempimento atriale e stiramento delle fibre miocardiche durante il riempimento sistolico dell'atrio sinistro. La somma dello  $\epsilon$  diastolico e dello  $\epsilon$  sistolico ( $\epsilon$  totale) rappresenta invece la massima escursione longitudinale delle fibre atriali durante il ciclo cardiaco. Per ogni esame sono state tracciate quattro curve di strain dalla proiezione apicale 4 camere, relative a quattro segmenti atriali sinistri: laterale basale, laterale apicale, settale basale e settale apicale. I valori di strain diastolico, sistolico e totale sono stati calcolati come media dei valori misurati nei 4 segmenti.

Per ogni curva di strain è stato poi calcolata la latenza intercorrente tra onda P all'ECG

di superficie e picco dello strain (intervallo P-strain peak)

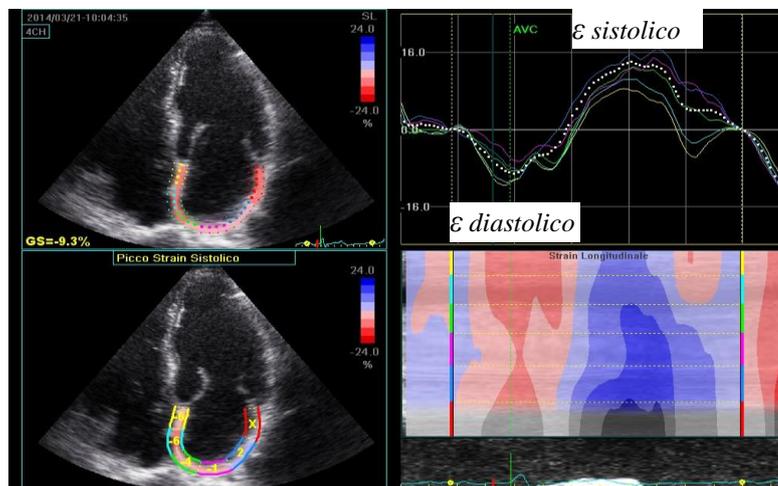
Lo strain rate ( $\epsilon^{-1}$ ) rappresenta la variazione di strain nel tempo, la sua curva si deriva da quello dello strain e presenta due picchi negativi, corrispondenti grossolanamente al riempimento ventricolare lento e rapido. Solo quest'ultimo è stato considerato ai fini della nostra valutazione in quanto direttamente correlato alla fase attiva di contrazione atriale.



**Figura 1** Strain ( $\epsilon$ ) e strain rate ( $\epsilon R$ ) atriale sinistro ottenuti mediante metodica 2D spekle tracking longitudinale. Le fasi del ciclo cardiaco sono: (LAc) contrazione atriale, (LAr) rilassamento atriale, (LVs) sistole ventricolare, (PaE) svuotamento passivo dell'atrio sinistro, (Dia) diastasi.

Vianna-Pinton et al

Journal of the American Society of Echocardiography  
March 2009



**Figura 2** Valutazione 2D spekle tracking in paziente durante ecocardiogramma pre-ablazione. Misurazione di:  $\epsilon$  diastolico e  $\epsilon$  sistolico,

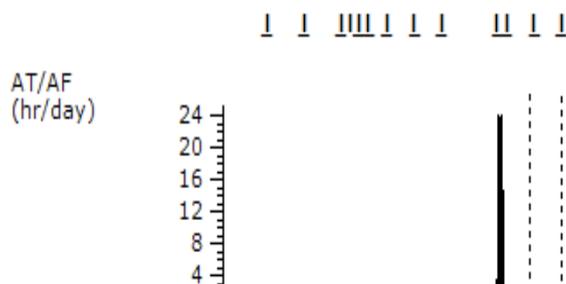
### 3.2.3 Parametri biomorali

Tutti i pazienti affetti da fibrillazione atriale candidati a procedura di isolamento delle vene polmonari che hanno espresso il proprio consenso, sono stati sottoposti a prelievo ematico venoso (vena femorale) prima della procedura. È stato eseguito il dosaggio dei parametri biomorali indicativi di uno stato di attivazione flogistica (interleuchina 1beta, interleuchina 1ra, interleuchina 4, interleuchina 6, interleuchina 8, interleuchina 10, l'interleuchina 12, l'interleuchina 17 e l'interferone-gamma) ed il dosaggio dei principali indici di fibrosi miocardica (Tumor Necrosis Factor alpha, Vascular Endothelial Growth Factor, Metallo-Proteinasi 1, Metallo-Proteinasi 2, Metallo-Proteinasi 3, Metallo-Proteinasi 7, Metallo-Proteinasi 7, Metallo-Proteinasi 8, Metallo-Proteinasi 9, Metallo-Proteinasi 10, Metallo-Proteinasi 12, Metallo-Proteinasi 13).

### 3.2.4 Follow-up

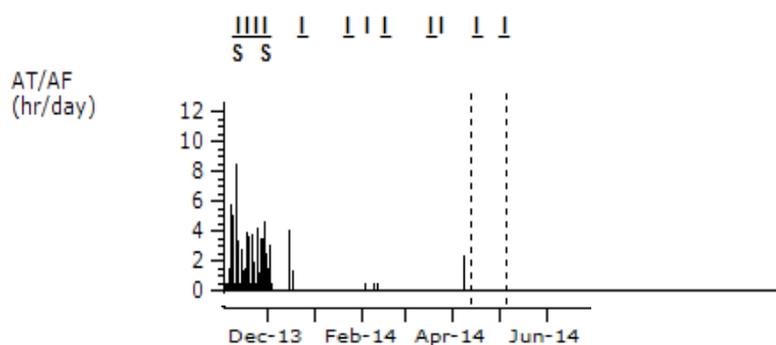
Dopo la dimissione ciascun paziente è stato seguito a livello ambulatoriale secondo un programma di controlli periodici eseguiti ad 1 settimana, 3 mesi, 6 mesi, e successivamente ogni 6 mesi. La profilassi antitrombotica è stata mantenuta per almeno 6 mesi dopo la procedura e successivamente rivalutata in base al punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc individuale. La terapia antiaritmica è stata mantenuta o modificata secondo la prassi clinica: mantenuta per i primi 3 mesi e poi sospesa in caso di assenza di recidive aritmiche. Il successo procedurale è stato definito, in accordo alle raccomandazioni HRS/EHRA/ECAS<sup>(267)</sup>, come l'assenza di episodi documentati di aritmia atriale della durata > 30 secondi, oltre un periodo di *blanking* di 3 mesi. A ciascun paziente è stato proposto, al momento della procedura, l'impianto di un loop recorder (*ILR-Impiantabile loop recorder*, Reveal<sup>®</sup> XT, Medtronic, Minneapolis, USA) associato ad un sistema di monitoraggio remoto (CareLink<sup>®</sup> Network, Medtronic, Minneapolis, USA). Nei pazienti che hanno rifiutato l'impianto del dispositivo il follow-up è stato effettuato con l'ausilio di ECG-Holter delle 24 ore e di elettrocardiogrammi a 12 derivazioni ambulatoriali eseguiti al momento della visita. Sono stati complessivamente seguiti mediante loop recorder 29 pazienti (58%) e mediante ECG e ECG-Holter ambulatoriali 21 pazienti (42%). Al momento dell'incontro ambulatoriale per ciascun paziente è stata inoltre riportata la classe EHRA e NYHA, l'eventuale esecuzione di cardioversioni post-ablazione, eventuali complicanze e modifiche della terapia farmacologica.

#### Cardiac Compass Trends (Sep-2013 to Jun-2014)



**Figura 3** Soggetto con storia di FA persistente sottoposto a monitoraggio mediante loop recorder. Dopo la procedura di ablazione è visibile una recidiva di FA di durata > 24 ore.

### Cardiac Compass Trends (Nov-2013 to Jun-2014)



**Figura 4** Soggetto con storia di fibrillazione atriale persistente sottoposto a procedura di ablazione. Dopo il periodo di *blinking* è ben visibile una riduzione significativa del burden aritmico.

#### 4.2.4 Analisi statistica

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il software SPSS v. 21.0 (IBM, Chicago, IL, USA). Tutti i valori sono espressi come mediana e range interquartile per i dati non parametrici, come media e deviazione standard per i dati parametrici e come percentuali per le variabili discrete. Il test del Chi quadro è stato impiegato per valutare le differenze tra le variabili categoriche. Il test di Mann–Whitney è stato impiegato per comparare le variabili non parametriche dei gruppi analizzati. Il grado di correlazione tra variabili non parametriche è stato valutato mediante l'indice di correlazione Rho di Spearman. Valori di  $p < 0,05$  sono stati considerati statisticamente significativi.

## 4.3 RISULTATI

### 4.3.1 Efficacia della procedura in acuto

Un totale di 50 procedure di crioablazione a pallone sono state eseguite in 50 pazienti. Sono state trattate 197 vene polmonari, su un totale di 205 (96,1%). In 46 procedure (92%) la sola crioablazione con pallone è risultata sufficiente per ottenere un completo isolamento delle vene polmonari. In 4 procedure, per un totale di 8 vene (3,9% delle vene trattate) è stato necessario effettuare l'isolamento mediante ablazione a radiofrequenza per ottenere il completo isolamento delle vene polmonari. Il tempo procedurale totale è stato in media di 115 min, con un tempo fluoroscopico medio di 30 minuti ed un tempo di ablazione medio di 20 minuti.

### 4.3.2 Complicanze

Si è verificata una sola complicanza maggiore: un episodio di emopericardio determinante tamponamento cardiaco al termine della procedura, risolto mediante pericardiocentesi percutanea con approccio sub-xifoideo, seguito da correzione farmacologica dell'anticoagulazione mediante somministrazione di solfato di protamina. Il paziente non ha mostrato alterazioni ecocardiografiche al follow-up.

Due pazienti hanno presentato, al controllo ecocardiografico post-ablazione, un versamento pericardico circonferenziale non presente all'ecocardiogramma basale. In nessuno di questi casi il versamento ha determinato sintomi o è risultato emodinamicamente significativo. In entrambi i casi il quadro ha mostrato una completa risoluzione ai controlli eseguiti nelle settimane successive alla procedura.

Durante la procedura ablativa si sono verificati 3 casi di paralisi diaframmatica, tutti durante utilizzo del criopallone di II generazione ed in corso di applicazione della crioenergia a livello della vena polmonare inferiore o superiore destra. In tutti e tre i casi è stato abbandonata la crioenergia e la procedura è stata completata mediante l'impiego di radiofrequenza, erogata per mezzo di un catetere irrigato. Tale complicanza si è rivelata transitoria in uno dei soggetti mentre nei restanti due è regredita nel corso del follow-up post-procedurale.

Un paziente ha presentato durante la procedura un transitorio sopraslivellamento del tratto ST-T nelle derivazioni inferiori associato a dolore anginoso. L'esame coronarografico eseguito durante procedura non ha mostrato lesioni delle coronarie epicardiche. Il fenomeno è stato attribuito ad embolia coronarica gassosa. Tale complicanza non ha impedito il proseguimento della procedura ablativa al momento della sua risoluzione ed il paziente non ha mostrato alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche al follow-up.

### 4.3.3 Efficacia della procedura al follow-up

Il follow-up medio dei soggetti relativi a questa analisi è stato di  $9 \pm 5$  mesi (minimo 4 mesi). Durante il follow-up 15 pazienti (30%) hanno sviluppato almeno una recidiva aritmica. Tra i pazienti con fibrillazione atriale parossistica 4 su 20 (20,0%) hanno sviluppato recidive durante il follow-up; tra coloro che erano affetti da fibrillazione atriale persistente 8 su 27 (29,6%) hanno sviluppato recidive aritmiche; per quanto riguarda coloro che presentavano fibrillazione atriale persistente di lunga durata si è verificata una recidiva aritmica in 3 casi su 3 (100%) [p = 0,034]. I restanti 35 pazienti (70%) hanno raggiunto l'endpoint di efficacia della procedura.

Nessuna caratteristica clinica di base è risultata statisticamente differente tra i pazienti che hanno sviluppato recidive post-ablazione e quelli rimasti liberi da recidive. L'età, il sesso, il BSA, l'ipertensione ed il diabete non hanno infatti mostrato alcuna correlazione con l'outcome della procedura. Le caratteristiche basali dei pazienti con e senza recidive post-ablazione sono riportate in tabella 3.

**Tabella 3**

***Caratteristiche basali dei pazienti con e senza recidive post-ablazione***

Variabile	<i>Recidive</i>	<i>No Recidive</i>	<i>p</i>
Età (anni)	62 ± 8	57 ± 12	NS
Sesso femminile	28%	32%	NS
BSA (m <sup>2</sup> )	1,98 ± 0,14	1,97 ± 0,18	NS
Iipertensione	54%	38%	NS
Diabete	6,6%	5,7%	NS
FA parossistica	20%	80%	
FA persistente	29,6%	70,4%	<b>0,034</b>
FA persistente di lunga durata	100%	0%	
ACEi/ARBs	60%	32%	NS
β-bloccanti	60%	46%	NS
Calcio antagonisti	13%	8%	NS
Diuretici	13%	8%	NS
AADs post-ablazione	73%	40%	NS
LVDVi (ml/m <sup>2</sup> )	55 ± 14	47 ± 12	NS
FE% (%)	62 ± 4,5	61 ± 7,3	NS
e/e'	9,58 ± 3,8	8,15 ± 2,8	NS
LAFV (%)	29 ± 10,8	33 ± 6,8	NS
LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	37,2 ± 11,9	26,2 ± 7,5	<b>0,005</b>
Intervallo P-a' (ms)	151 ± 26	134 ± 17	<b>0,05</b>
LA strain diastolico (%)	6,8 ± 1,9	12,6 ± 2,9	<b>&lt;0,001</b>
LA strain rate (s <sup>-1</sup> )	0,80 ± 0,42	1,74 ± 0,60	<b>&lt;0,001</b>
P-strain peak (ms)	208 ± 38	188 ± 25	<b>0,042</b>

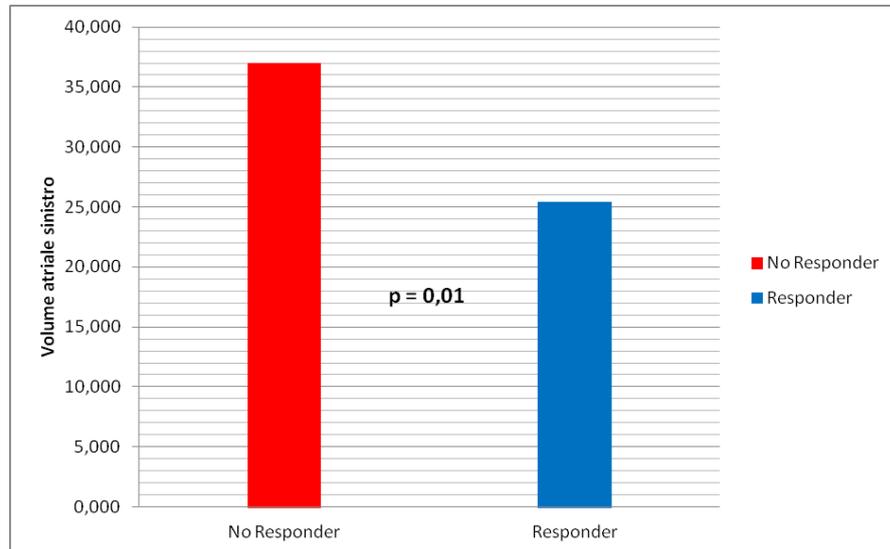
Tutti i pazienti rimasti liberi da recidive aritmiche hanno mostrato un ritorno alla classe EHRA 0 nel follow-up. Solo 5 pazienti erano in classe funzionale NYHA > 1 prima dell'ablazione. Quattro di questi sono passati alla classe NYHA 0 alla visita di controllo. Un peggioramento della classe NYHA si è verificato solo in un paziente che ha presentato recidiva di fibrillazione atriale persistente ad alta frequenza nel follow-up.

**Mappaggio elettro-anatomico**

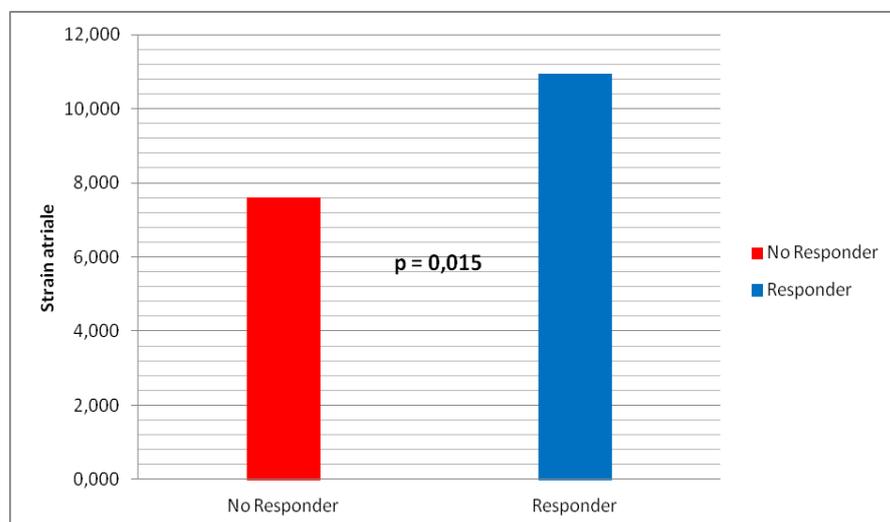
Un mappa elettro-anatomica degli atri destro e sinistro è stata registrata nella totalità dei pazienti. Solo in tre casi (6%) sono state identificate regioni di basso voltaggio ascrivibili ad apposizione fibrotica, pertanto non è stata eseguita alcuna analisi riguardante questo parametro.

## Ecocardiogramma

Non è stata riscontrata alcuna differenza relativamente alla funzione sistolica, diastolica ed alle dimensioni del ventricolo sinistro. Nel gruppo di pazienti con recidive aritmiche sono stati riscontrati valori basali significativamente maggiori riguardo il volume atriale sinistro (Figura 7), l'intervallo P-à, l'intervallo P-strain peak e valori significativamente inferiori di strain-diastolico (Figura 8) e strain-rate dell'atrio sinistro.



**Figura 7** relazione inversa tra volume atriale sinistro e risposta a lungo termine all'isolamento delle vene polmonari.



**Figura 8** relazione diretta tra strain atriale e risposta a lungo termine all'isolamento delle vene polmonari.

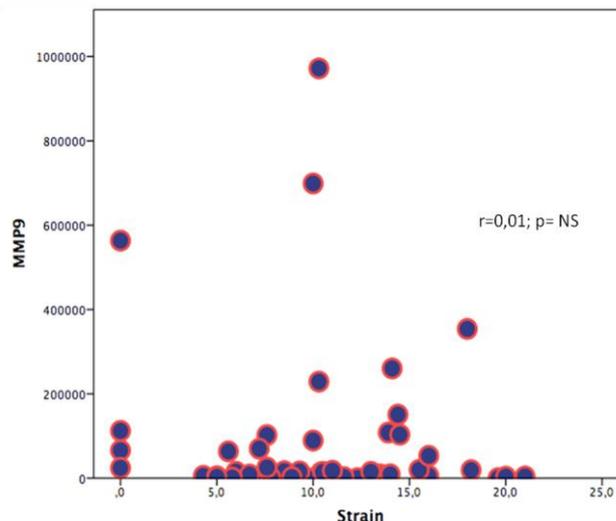
### Indici bio-umorali

Per quanto riguarda gli indici bio-umorali di fibrosi, non è stata riscontrata alcuna correlazione statisticamente significativa con la risposta alla procedura (Tabella 4).

Strain Atriale	MMP1	MMP2	MMP3
Rho di Spearman	-,080	,214	,128
p value	,571	,123	,362
	MMP7	MMP8	MMP9
Rho di Spearman	-,054	,162	,010
p value	,712	,260	,944
	MMP10	MMP12	MMP13
Rho di Spearman	,162	,167	,000
p value	,260	,245	,999

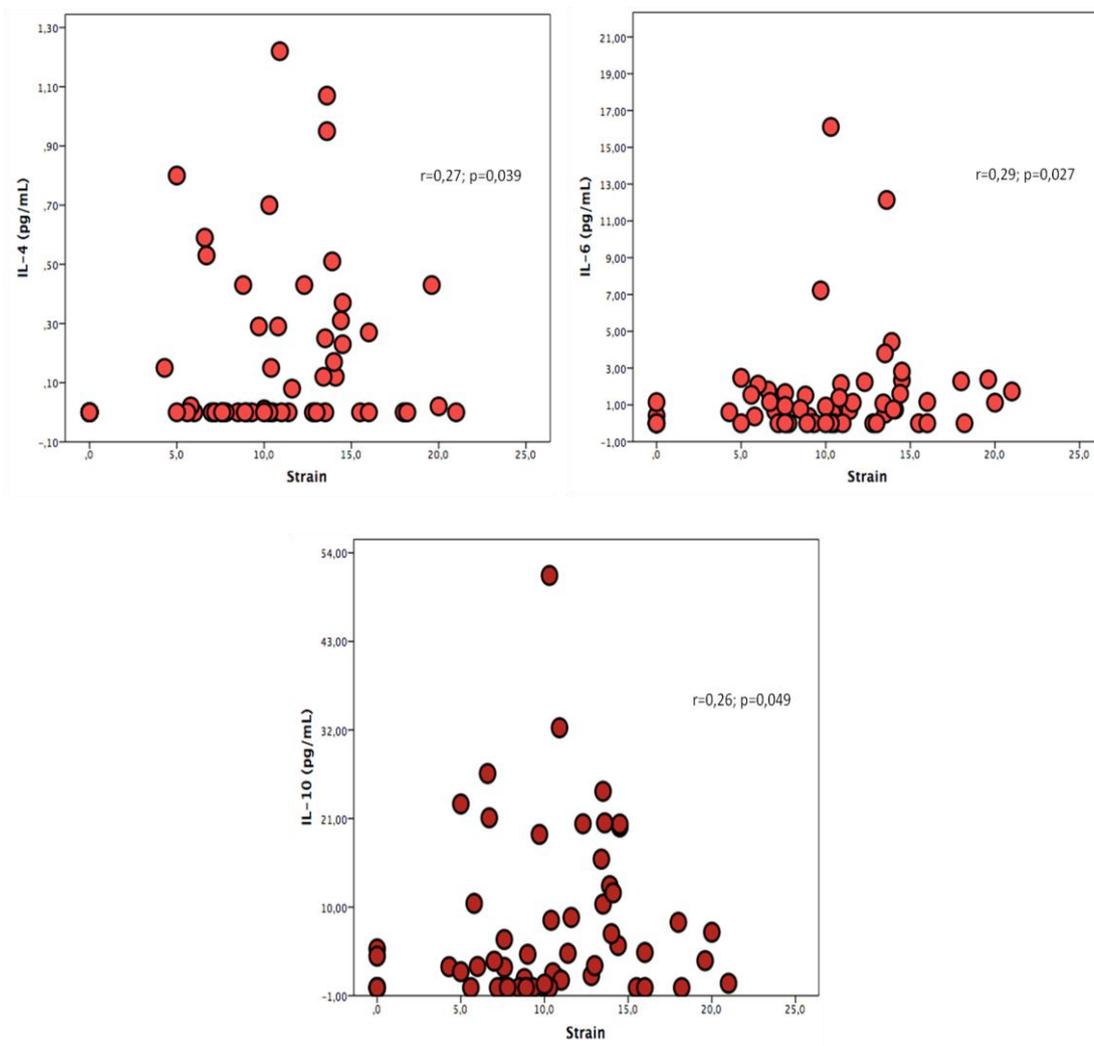
**Tabella 4** Test di Spearman della correlazione tra Strain Atriale e le concentrazioni delle metalloproteinasi: non vi sono correlazioni statisticamente significative.

I valori delle concentrazioni delle metalloproteinasi risultano ampiamente dispersi e pertanto insufficienti nel fornire un dato univoco (es. in Figura 5).



**Figura 5** Grafico relativo alla correlazione dei valori delle concentrazioni ematiche della metalloproteinasi 9 e lo strain atriale: si noti l'assenza di una significativa correlazione tra i due parametri.

I valori di interleuchina 4, interleuchina 6 ed interleuchina 10 sono risultati fortemente correlati con l'indice di strain atriale. In particolar modo, elevati valori di queste citochine risultano correlati con bassi valori di strain atriale.



**Figura 6** Grafico relativo alla correlazione tra lo strain atriale ed i valori delle concentrazioni ematiche di interleuchina 4, interleuchina 6 ed interleuchina 8: in tutti i casi vi è una forte correlazione tra i due parametri.

#### 4.4 DISCUSSIONE

La procedura di isolamento delle vene polmonari consente di trattare in modo efficace la fibrillazione atriale in pazienti sintomatici, con scarsa risposta alla terapia farmacologica. È noto che la risposta a tale terapia è variabile ed esiste una percentuale di casi in cui vi è una scarsa risposta all'ablazione.

Questo lavoro ha analizzato diversi parametri clinici, strumentali e bio-umorali in una popolazione di pazienti candidati ad isolamento delle vene polmonari afferenti alla SOD di Aritmologia dell'Ospedale Careggi di Firenze al fine di identificare eventuali fattori predittivi di buona risposta a lungo termine.

E' stata verificata l'efficacia della ablazione in una popolazione di 50 pazienti consecutivi, affetti da fibrillazione atriale parossistica, persistente e persistente di lunga durata, dopo un follow-up medio di  $9 \pm 5$  mesi.

I dati relativi alla fase intra-procedurale hanno messo in evidenza un elevato successo in acuto ed un basso tasso di complicanze peri-procedurali, in linea con la letteratura corrente. I tempi procedurali si sono dimostrati estremamente favorevoli grazie all'approccio anatomico *one-shot* con crioablazione.

L'efficacia a lungo termine della procedura è stata valutata utilizzando una definizione di successo molto restrittiva, in un elevato numero di casi è stato utilizzato un sistema di monitoraggio loop-recorder impiantabile. Il risultato è in linea con le casistiche riportate in letteratura ed ha dimostrato un'elevata efficacia della procedura sulla fibrillazione atriale parossistica o persistente di breve durata.

È ben noto come il substrato anatomico ed elettrico costituisca un importante determinante nella probabilità di recidive aritmiche. Sono stati descritti una serie di fenomeni di rimodellamento elettrico, anatomico ed istologico che contribuiscono al perpetuarsi del fenomeno aritmico. Il rimodellamento elettrico consiste nella progressiva disomogenizzazione delle caratteristiche elettriche del tessuto atriale ed è strettamente correlata alle alterazioni strutturali dell'atrio che ne provocano la dilatazione ed una progressiva apposizione di tessuto fibrotico. L'attivazione del processo infiammatorio e la deposizione di collagene a livello della matrice extracellulare con la formazione di fibrosi miocardica sono associati alla dilatazione atriale ed al fenomeno del rimodellamento elettrico e strutturale del miocardio che accompagnano la graduale progressione della malattia.

Il fenotipo aritmico costituisce quindi un'espressione del grado di compromissione dell'anatomia e delle proprietà elettrofisiologiche dell'atrio.

I dati in nostro possesso dimostrano che la metodica ecocardiografica è l'indagine strumentale più efficace nell'identificare precocemente le alterazioni strumentali che possano predire una scarsa efficacia della procedura ablativa. Infatti elevati volumi e bassi livelli di strain atriale risultano correlati con uno scarso beneficio dell'isolamento delle vene polmonari. Questo risultato è particolarmente significativo nella popolazione di pazienti con fibrillazione atriale parossistica o persistente di breve durata.

Peraltro alcuni indici bio-umorali indicativi di flogosi (Interleuchina 4, Interleuchina 6 ed Interleuchina 10) risultano significativamente correlati alla presenza di bassi valori di strain atriale nella stessa popolazione di soggetti. Differentemente non è stata riscontrata alcuna correlazione con i livelli ematici delle metallo-proteinasi.

Queste due ultime osservazioni suggeriscono che la popolazione in oggetto, essendo costituita da soggetti con un atrio relativamente sano, non presenta marcate alterazioni strutturali dovute ai fenomeni di fibrosi e rimodellamento elettrico. Questa

considerazione giustifica anche la bassa percentuale di fibrosi atriale rilevata al mappaggio elettro-anatomico.

#### **4.5 CONCLUSIONI**

Questa analisi è risultata utile sia dal punto di vista clinico che da quello speculativo. I nostri dati consentono di prospettare una migliore strategia di approccio clinico e terapeutico nella cura della fibrillazione atriale con metodica di ablazione.

Tale approccio terapeutico risulta particolarmente efficace in soggetti con fibrillazione atriale parossistica con un substrato elettrico ed anatomico favorevole, identificabile con bassi volumi atriali ed elevati valori di strain atriale, ed in presenza di una bassa attivazione infiammatoria.

## Bibliografia

1. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ; *Heart*. 2001 Nov;86(5):516-21.
2. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Heeringa JJ, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC; *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):949-53.
3. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837-47.
4. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. *Am J Cardiol*. 2009 Dec 1;104(11):1534-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.022.
5. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernandez AF, Heckbert SR, Benjamin EJ, Curtis LH. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jan;5(1):85-93. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688.
6. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. *JAMA*. 1994;271:840 - 844.
7. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lonzano R. et al. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
8. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. *Stroke* 1991; 22:983-8.
9. Non-rheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. Britton M, Gustafsson C. *Stroke* 1985;16:182-8.
10. Pathogenetic mechanism of stroke in non-valvular atrial fibrillation: follow-up of stroke patients with and without atrial fibrillation. Gustafsson C, Britton M. *J Intern Med* 1991;230:11-6.
11. Frequency and predictors of stroke death in 5,888 participants in the Cardiovascular Health Study. Longstreth WT Jr, Bernick C, Fitzpatrick A, Cushman M, Knepper L, Lima J, Furberg CD. *Neurology*. 2001 Feb 13;56(3):368-75.
12. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349(11):1019-26.
13. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996 Sep 7;348(9028):633-8.
14. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(17):2125-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehn341.
15. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium. Triumphs, concerns, and opportunities. Braunwald E, Shattuck. *N Engl J Med*. 1997; 337:1360-1369.
16. Atrial fibrillation and heart failure: beyond the heart rate. Garg A, Akoum N. *Curr Opin Cardiol*. 2013 May;28(3):332-6. doi: 10.1097/HCO.0b013e32835fb710.
17. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. *Circulation* 2003; 107:2920-2925.
18. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. *Eur Heart J* 2005;26:2422 - 2434.
19. The Registry of the German Competence NETWORK on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. *Europace* 2009;11:423 - 434.
20. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al. *Heart*. 2001;86:527-532.
21. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. Saczynski JS, McManus D, Zhou Z, Spencer F, Yarzelski J, Lessard D, Gore JM, Goldberg RJ. *Am J Cardiol*. 2009 Jul 15;104(2):169-74. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.011. Epub 2009 Jun 3.
22. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH, Van de Werf F, Armstrong PW, Mahaffey KW, Harrington RA, Ohman EM, White HD, Wallentin L, Granger CB. *Heart*. 2008 Jul;94(7):867-73. doi: 10.1136/hrt.2007.134486.
23. Trends in atrial fibrillation in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. McManus DD, Huang W, Domakonda KV, Ward J, Saczynski JS, Gore JM, Goldberg RJ. *Am J Med*. 2012 Nov;125(11):1076-84. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.024.
24. Atrial fibrillation in essential hypertension: an issue of concern. Zhao LQ, Liu SW. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 Feb;15(2):100-6. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283640ff7.
25. Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. Aakre CA, McLeod CJ, Cha SS, Tsang TS, Lip GY, Gersh BJ. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):426-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002585.
26. COPD may increase the incidence of refractory supraventricular arrhythmias following pulmonary resection for non-small cell lung cancer. Sekine Y, Kesler KA, Behnia M, Brooks-Brunn J, Sekine E, Brown JW. *Chest*. 2001 Dec;120(6):1783-90.

27. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. Shih HT1, Webb CR, Conway WA, Peterson E, Tilley B, Goldstein S. *Chest*. 1988 Jul;94(1):44-8.
28. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. *Am J Med* 2006;119:448 e1–e19.
29. Exercise tolerance and quality of life in elderly patients with chronic atrial fibrillation. Howes CJ, Reid MC, Brandt C, et al. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001;6:23-29.
30. Relationship between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (AFFIRM Study). Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, et al. *Am J Cardiol*. 2004;93:1247-1253.
31. A review of the cost of atrial fibrillation. Wodchis WP1, Bhatia RS, Leblanc K, Meshkat N, Morra D. *Value Health*. 2012 Mar-Apr;15(2):240-8. doi: 10.1016/j.jval.2011.09.009.
32. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. Kim MH1, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 May;4(3):313-20. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165.
33. I costi sanitari della fibrillazione atriale, follow-up ad 1 anno dello studio EPICARDIA. Eraldo Occhetta(1), Paolo Diotallevi(2), Luca Venegoni(1), Miriam Bortnik(1), Laura Plebani(1), Vincenzo Martinelli(3), Gabriele Zaccone(4), Paolo Marino(1). *Giac • Volume 13 • Numero 3-4 • settembre-dicembre 2010*.
34. Auricular fibrillation. Garrey WE. *Physiol Rev*. 1924;4:215–250.
35. A computer model of atrial fibrillation. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. *Am Heart J*. 1964;67:200–220.
36. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin. Coumel P, Attuel P, Lavallée J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1978;71:645–656.
37. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. *Circulation*. 1995;92:1954–1968.
38. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. *Circulation*. 1995;91:1588–1595.
39. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. *N Engl J Med*. 1998;339:659–666.
40. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:S2–12.
41. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. Li D, Farih S, Leung TK, Nattel S. *Circulation*. 1999;100:87–95.
42. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski LL, Roberts R. *N Engl J Med*. 1997;336:905–911.
43. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. *Science*. 2003;299:251–254.
44. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, et al. *Nature*. 2007;448:353–357.
45. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. Wakili R, Voigt N, Kääh S, Dobrev D, Nattel S. *J Clin Invest*. 2011;121:2955–2968.
46. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. *JAMA*. 2004;291:2851–2855.
47. New advances in the genetic basis of atrial fibrillation. Mahida S, Ellinor PT. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1400–1406.
48. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehu028.
49. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. Chiang CE, Naditch-Brulé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Gamra H, Alam S, Ponikowski P, Lewalter T, Rosenqvist M, Steg PG. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:632–639.
50. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. *Circulation*. 2007;115:3050–3056.
51. Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression. Jordi Heijman, Niels Voigt, Stanley Nattel and Dobromir Dobrev. *Circ Res*. 2014;114:1483-1499.
52. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karcik M, Wehrens XH, Nattel S, Dobrev D. *Circulation*. 2014;129:145–156.
53. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. Yue L, Xie J, Nattel S. *Cardiovasc Res*. 2011;89:744–753.
54. Paroxysmal atrial fibrillation and pulmonary veins: relationships between clinical forms and automatic versus re-entrant mechanisms. Nattel S. *Can J Cardiol*. 2013;29:1147–1149.
55. Region-specific gene expression profiles in the left atria of patients with valvular atrial fibrillation. Yeh YH, Kuo CT, Lee YS, Lin YM, Nattel S, Tsai FC, Chen WJ. *Heart Rhythm*. 2013;10:383–391.
56. Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. Mommersteeg MT, Brown NA, Prall OW, de Gier-de Vries C, Harvey RP, Moorman AF, Christoffels VM. *Circ Res*. 2007;101:902–909.

57. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH, Roterling H, Fortmueller L, Laakmann S, Verheule S, Schotten U, Fabritz L, Brown NA. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4:123–133.
58. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M. *Circulation.* 2002;106:2479–2485.
59. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. Ho SY1, Cabrera JA, Tran VH, Farré J, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. *Heart.* 2001 Sep;86(3):265–70.
60. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C. *Circulation.* 2007;116:1449–1457.
61. Atrial arrhythmogenesis in catechol-aminergic polymorphic ventricular tachycardia—is there a mechanistic link between sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak and re-entry? Heijman J, Wehrens XH, Dobrev D. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207:208–211.
62. Chronic heart failure and the substrate for atrial fibrillation. Sridhar A, Nishijima Y, Terentyev D, Khan M, Terentyeva R, Hamlin RL, Nakayama T, Gyorke S, Cardounel AJ, Carnes CA. *Cardiovasc Res.* 2009;84:227–236.
63. Duration of heart failure and the risk of atrial fibrillation: different mechanisms at different times? Rankin AC, Workman AJ. *Cardiovasc Res.* 2009;84:180–181.
64. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. Guasch E, Benito B, Qi X, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:68–77.
65. Aged atria: electrical remodeling conducive to atrial fibrillation. Dun W, Boyden PA. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009;25:9–18.
66. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences. Burstein B, Libby E, Calderone A, Nattel S. *Circulation.* 2008;117:1630–1641.
67. Atrial fibrillation and atrial fibrosis. Tan AY, Zimetbaum P. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57:625–629.
68. Intramyocardial fibroblast myocyte communication. Kakkar R, Lee RT. *Circ Res.* 2010;106:47–57.
69. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. De Jong AM, Maass AH, Oberdorf-Maass SU, Van Veldhuisen DJ, Van Gilst WH, Van Gelder IC. *Cardiovasc Res.* 2011;89:754–765.
70. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. Yue L, Melnyk P, Gaspo R, Wang Z, Nattel S. *Circ Res.* 1999;84:776–784.
71. Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current. Qi XY, Yeh YH, Xiao L, Burstein B, Maguy A, Chartier D, Villeneuve LR, Brundel BJ, Dobrev D, Nattel S. *Circ Res.* 2008;103:845–854.
72. Tachycardia-induced changes in Na<sup>+</sup> current in a chronic dog model of atrial fibrillation. Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S. *Circ Res.* 1997;81:1045–1052.
73. Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation. Shi Y, Ducharme A, Li D, Gaspo R, Nattel S, Tardif JC. *Cardiovasc Res.* 2001;52:217–225.
74. Atrial and ventricular fibrosis induced by atrial fibrillation: evidence to support early rhythm control. Avitall B, Bi J, Mykitysey A, Chicos A. *Heart Rhythm.* 2008;5:839–845.
75. The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. *Cardiovasc Res.* 2001;52:226–235.
76. Left-to-right atrial inward rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. Voigt N, Trausch A, Knaut M, Matschke K, Varró A, Van Wagoner DR, Nattel S, Ravens U, Dobrev D. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:472–480.
77. Ionic determinants of functional reentry in a 2-D model of human atrial cells during simulated chronic atrial fibrillation. Pandit SV, Berenfeld O, Anumonwo JM, Zaritski RM, Kneller J, Nattel S, Jalife J. *Biophys J.* 2005;88:3806–3821.
78. Oxidized Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. Purohit A, Rokita AG, Guan X, et al. *Circulation.* 2013;128:1748–1757.
79. The new antiarrhythmic drug vernakalant: ex vivo study of human atrial tissue from sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. Wettwer E, Christ T, Endig S, Rozmaritsa N, Matschke K, Lynch JJ, Pourrier M, Gibson JK, Fedida D, Knaut M, Ravens U. *Cardiovasc Res.* 2013;98:145–154.
80. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10 000 episodes. Viskin S, Golovner M, Malov N, Fish R, Alroy I, Vila Y, Laniado S, Kaplinsky E, Roth A. *Eur Heart J.* 1999;20:1429–1434.
81. Longterm effects of cardiac mediastinal nerve cryoablation on neural inducibility of atrial fibrillation in canines. Leiria TL, Glavinovic T, Armour JA, Cardinal R, de Lima GG, Kus T. *Auton Neurosci.* 2011;161:68–74.
82. Sympathetic nerve fibers and ganglia in canine cervical vagus nerves: localization and quantitation. Onkka P, Maskoun W, Rhee KS, Hellyer J, Patel J, Tan J, Chen LS, Vinters HV, Fishbein MC, Chen PS. *Heart Rhythm.* 2013;10:585–591.
83. Induction of atrial sympathetic nerve sprouting and increased vulnerability to atrial fibrillation by chronic left ventricular myocardial infarction. Miyauchi Y, Zhou S, Miyauchi M, Omichi C, Okuyama Y, Hamabe A, Hayashi H, Mandel WJ, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Karagueuzian HS. *Circulation.* 2001;104:II–77.
84. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. *Heart Rhythm.* 2009;6:454–460.
85. Arrhythmogenic left atrial cellular electrophysiology in a murine genetic long QT syndrome model. Lemoine MD, Duverger JE, Naud P, Chartier D, Qi XY, Comtois P, Fabritz L, Kirchhof P, Nattel S. *Cardiovasc Res.* 2011;92:67–74.
86. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. Burashnikov A, Antzelevitch C. *Circulation.* 2003;107:2355–2360.

87. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. *Heart Rhythm*. 2005;2:624–631.
88. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fi- brillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. Liu L, Nattel S. *Am J Physiol*. 1997;273:H805–H816.
89. Circadian varia- tions of stellate ganglion nerve activity in ambulatory dogs. Jung BC, Dave AS, Tan AY, Gholmieh G, Zhou S, Wang DC, Akingba AG, Fishbein GA, Montemagno C, Lin SF, Chen LS, Chen PS. *Heart Rhythm*. 2006;3:78–85.
90. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spon- taneous atrial fibrillation in dogs. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:483–490.
91. Autonomic nerve activity and blood pressure in ambulatory dogs. Hellyer J, George Akingba A, Rhee KS, Tan AY, Lane KA, Shen C, Patel J, Fishbein MC, Chen PS. *Heart Rhythm*. 2014;11:307–313.
92. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. Tan AY, Zhou S, Ogawa M, Song J, Chu M, Li H, Fishbein MC, Lin SF, Chen LS, Chen PS. *Circulation*. 2008;118:916–925.
93. Atrial fibrillation promotion by endur- ance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. Guasch E, Benito B, Qi X, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:68–77.
94. Atrial fibrillation in endurance-trained athletes. Sorokin AV, Araujo CG, Zweibel S, Thompson PD. *Br J Sports Med*. 2011;45:185–188.
95. Effects of electrical stimulation of carotid baroreflex and re- nal denervation on atrial electrophysiology. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, Ukena C, Neuberger HR, Wirth K, Böhm M. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1028–1033.
96. Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs. Choi EK, Shen MJ, Han S, Kim D, Hwang S, Sayfo S, Piccirillo G, Frick K, Fishbein MC, Hwang C, Lin SF, Chen PS. *Circulation*. 2010;121:2615–2623.
97. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GC, Po SS, Camm AJ, Ioannidis JP. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2318–2325.
98. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. *N Engl J Med*. 2009;361:932–934.
99. Adjunctive renal sympathetic denervation to modify hypertension as upstream therapy in the treatment of atrial fibril- lation (H-FIB) study: clinical background and study design. Ahmed H, Miller MA, Dukkipati SR, Cammack S, Koruth JS, Gangireddy S, Ellsworth BA, D’Avila A, Domanski M, Gelijns AC, Moskowitz A, Reddy VY. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:503–509.
100. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. *Eur Heart J* 2010;31: 967 – 975.
101. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Rhythm Association1; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines. *Europace*. 2010 Oct;12(10):1360–420. doi: 10.1093/europace/euq350.
102. Clinical significance of atrial fibrillation detected by cardiac implantable electronic devices. DeCicco AE1, Finkel JB1, Greenspon AJ1, Frisch DR2. *Heart Rhythm*. 2014 Apr;11(4):719–24. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.01.001.
103. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘Research perspectives in AF’. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. *Eur Heart J* 2009;30:p2969–2977c.
104. 2012 focus update of the ESC guidelines for the managment of atrial fibrillation. Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK), Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany), Paulus Kirchhof (UK). *European Heart Journal* (2012) 33, 2719–2747.
105. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermanns AJM, Tijssen JGP, Crijns HJ. *N Engl J Med* 2002;347:1834 – 1840.
106. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O’Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. *N Engl J Med* 2008;358:2667 – 2677.
107. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. *Lancet*. 2000;356:1789–1794.
108. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U; STAF Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690–1696.
109. Rate versus rhythm control for management of atrial fibrillation in clinical practice: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. Steinberg BA1, Holmes DN, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. *Am Heart J*. 2013 Apr;165(4):622-9. doi: 10.1016/j.ahj.2012.12.019.
110. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Nieuwlaat R1, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, Cobbe SM, Widdershoven JW, Baur LH, Lévy S, Crijns HJ. *Eur Heart J*. 2008 May;29(9):1181-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehn139.

111. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. *Circulation* 2011;123(10):e269-367.
112. Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm. Saxonhouse SJ, Curtis AB. *Am J Cardiol*. 2003 Mar 20;91(6A):27D-32D.
113. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. Ogawa S1, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H; J-RHYTHM Investigators. *Circ J*. 2009 Feb;73(2):242-8.
114. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. Opolski G1, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P; Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. *Chest*. 2004 Aug;126(2):476-86.
115. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Testa L1, Biondi-Zoccai GG, Dello Russo A, Bellocchi F, Andreotti F, Crea F. *Eur Heart J*. 2005 Oct;26(19):2000-6.
116. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Caldeira D1, David C, Sampaio C. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 Apr;105(4):226-38. doi: 10.1016/j.acvd.2011.11.005.
117. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. Dries DL1, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):695-703.
118. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. Roy D1, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2667-77. doi: 10.1056/NEJMoa0708789.
119. Sinus rhythm is associated with fewer heart failure symptoms: insights from the AFFIRM trial. Guglin M1, Chen R, Curtis AB. *Heart Rhythm*. 2010 May;7(5):596-601. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.01.003.
120. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. The AFFIRM investigators. *N Engl J Med*. 2002;34: 1825-1833.
121. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Steinberg JS1, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, Campbell WB, Havranek E, Murray K, Olshansky B, O'Neill G, Sami M, Schmidt S, Storm R, Zabalgoitia M, Miller J, Chandler M, Nasco EM, Greene HL. *Circulation*. 2004 Apr 27;109(16):1973-80.
122. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Corley SD1, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG; AFFIRM Investigators. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1509-13.
123. Rhythm versus rate control therapy and subsequent stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. Tsadok MA1, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behloul H, Pilote L. *Circulation*. 2012 Dec 4;126(23):2680-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092494.
124. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980 Sep;80(3):373-80.
125. Combined sino-atrial node atrio-ventricular node isolation: a surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation. Guiraudon GM, Campbell CS, Jones DL, et al. *Circulation* 1985;72:220.
126. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. Cox JL1, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991 Apr;101(4):569-83.
127. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. *Ann Thorac Surg* 1993;56:814-23.
128. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406-26.
129. A catheter based curative approach to atrial fibrillation in humans. Swartz J, Pellerseis G, Silvers J, Patten L, Cervantez D. *Circulation*. 1994;90.
130. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Sep 1994;5(9):743-751.
131. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. *Circulation*. Feb 4 1997;95(3):572-576.
132. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. *Circulation*. Mar 28 2000;101(12):1409-1417.
133. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. *Circulation*. Sep 14 1999;100(11):1203-1208.
134. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, et al. *Circulation*. Oct 27 1998; 98(17):1769-1775.
135. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. *Circulation*. Nov 11 2003; 108(19):2355-2360.

136. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. Arentz T, Weber R, Burkle G et al. *Circulation*. Jun 19 2007;115(24):3057–3063.
137. Circumferential pulmonary vein ablation: does use of a circular mapping catheter improve results? A prospective randomized study. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, et al. *Heart Rhythm*. May 2010; 7(5):612– 618.
138. Clinical implications of reconnection between the left atrium and isolated pulmonary veins provoked by adenosine triphosphate after extensive encircling pulmonary vein isolation. Hachiya H, Hirao K, Takahashi A, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Apr 2007; 18(4):392–398.
139. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. O'Neill MD1, Wright M, Knecht S, Jaïs P, Hocini M, Takahashi Y, Jönsson A, Sacher F, Matsuo S, Lim KT, Arantes L, Derval N, Lellouche N, Nault I, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M. *Eur Heart J*. 2009 May;30(9):1105-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehp063.
140. Atrial fibrillation termination as a procedural endpoint during ablation in long-standing persistent atrial fibrillation. Elayi CS1, Di Biase L, Barrett C, Ching CK, al Aly M, Lucciola M, Bai R, Horton R, Fahmy TS, Verma A, Khaykin Y, Shah J, Morales G, Hongo R, Hao S, Beheiry S, Arruda M, Schweikert RA, Cummings J, Burkhardt JD, Wang P, Al-Ahmad A, Cauchemez B, Gaita F, Natale A. *Heart Rhythm*. 2010 Sep;7(9):1216-23. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.01.038.
141. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. Pappone C1, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. *Circulation*. 2000 Nov 21;102(21):2619-28.
142. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. Calkins H1, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Aug;2(4):349-61. doi: 10.1161/CIRCEP.108.824789.
143. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Ganesan AN1, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. *J Am Heart Assoc*. 2013 Mar 18;2(2):e004549. doi: 10.1161/JAHA.112.004549.
144. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. Cappato R1, Negroni S, Pecora D, Bentivegna S, Lupo PP, Carolei A, Esposito C, Furlanello F, De Ambroggi L. *Circulation*. 2003 Sep 30;108(13):1599-604.
145. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? Nanthakumar K1, Plumb VJ, Epstein AE, Veenhuyzen GD, Link D, Kay GN. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1226-9.
146. Mechanisms of Pulmonary Vein Reconnection After Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation: The Deterministic Role of Contact Force and Interlesion Distance. Park CII, Lehrmann H, Keyl C, Weber R, Schiebeling J, Allgeier J, Schurr P, Shah A, Neumann FJ, Arentz T, Jadidi AS. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Feb 27. doi: 10.1111/jce.12396.
147. Efficacy and safety of septal and left-atrial linear ablation for atrial fibrillation. Jaïs P1, Shah DC, Haïssaguerre M, Takahashi A, Laverne T, Hocini M, Garrigue S, Barold SS, Le Métayer P, Clémenty J. *Am J Cardiol*. 1999 Nov 4;84(9A):139R-146R.
148. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. Chae S1, Oral H, Good E, Dey S, Wimmer A, Crawford T, Wells D, Sarrazin JF, Chalfoun N, Kuhne M, Fortino J, Huether E, Lemerand T, Pelosi F, Bogun F, Morady F, Chugh A. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 30;50(18):1781-7.
149. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Jun;3(3):243-8. doi: 10.1161/CIRCEP.109.924878.
150. M. Electrophysiologic and clinical consequence of linear catheter ablation to transect the anterior left atrium in patients with atrial fibrillation. Sanders P, Jais P, Hocini M, Hsu LF, Scavee C, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Pasquie JL, Shah DC, Garrigue S, Clémenty J, Haïssaguerre M. *Heart Rhythm*. 2004;1:176–184.
151. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. Hocini M1, Jaïs P, Sanders P, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Hsu LF, Sacher F, Reuter S, Clémenty J, Haïssaguerre M. *Circulation*. 2005 Dec 13;112(24):3688-96.
152. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study. Tamborero D1, Mont L, Berruezo A, Matiello M, Benito B, Sitges M, Vidal B, de Caralt TM, Perea RJ, Vatasescu R, Brugada J. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Feb;2(1):35-40. doi: 10.1161/CIRCEP.108.797944.
153. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. Knecht S1, Hocini M, Wright M, Lellouche N, O'Neill MD, Matsuo S, Nault I, Chauhan VS, Makati KJ, Bevilacqua M, Lim KT, Sacher F, Deplagne A, Derval N, Bordachar P, Jaïs P, Clémenty J, Haïssaguerre M. *Eur Heart J*. 2008 Oct;29(19):2359-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehn302.
154. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. Wazni O1, Marrouche NF, Martin DO, Gillinov AM, Saliba W, Saad E, Klein A, Bhargava M, Bash D, Schweikert R, Erciyes D, Abdul-Karim A, Brachman J, Gunther J, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Natale A. *Circulation*. 2003 Nov 18;108(20):2479-83.
155. Atrial flutter ablation in inducible patients during pulmonary vein atrium isolation: a randomized comparison. Schmidt M1, Daccarett M, Segerson N, Airey KJ, Günther J, Marschang H, Fish E, Rittger H, Sinha AM, Ritscher G, Brachmann J, Marrouche NF. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 Dec;31(12):1592-7. doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.01231.x.
156. A new approach for complete isolation of the posterior left atrium including pulmonary veins for atrial fibrillation. Kumagai K1, Muraoka S, Mitsutake C, Takashima H, Nakashima H. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Sep;18(10):1047-52.
157. Nonpulmonary vein foci: do they exist? Shah D1, Haïssaguerre M, Jais P, Hocini M. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jul;26(7 Pt 2):1631-5.
158. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. Chen SA1, Tai CT. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Feb;16(2):229-32.

159. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation: response to ablation that incorporates slow-pathway modification. Sauer WH1, Alonso C, Zado E, Cooper JM, Lin D, Dixit S, Russo A, Verdino R, Ji S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE. *Circulation*. 2006 Jul 18;114(3):191-5.
160. How many atrial fibrillation ablation candidates have an underlying supraventricular tachycardia previously unknown? Efficacy of isolated triggering arrhythmia ablation. Sciarra L1, Rebecchi M, De Ruvo E, De Luca L, Zuccaro LM, Fagagnini A, Corò L, Allocca G, Lioy E, Delise P, Calò L. *Europace*. 2010 Dec;12(12):1707-12. doi: 10.1093/europace/euq327.Epub 2010 Sep 10.
161. Regional disparities of endocardial atrial activation in paroxysmal atrial fibrillation. Jaïs P1, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Clémenty J. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996 Nov;19(11 Pt 2):1998-2003.
162. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. Konings KT1, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allesie MA. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(5):1231-41.
163. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. Nademanee K1, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 2;43(11):2044-53.
164. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. O'Neill MD1, Wright M, Knecht S, Jaïs P, Hocini M, Takahashi Y, Jönsson A, Sacher F, Matsuo S, Lim KT, Arantes L, Derval N, Lellouche N, Nault I, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M. *Eur Heart J*. 2009 May;30(9):1105-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehp063.
165. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. Oral H1, Chugh A, Good E, Wimmer A, Dey S, Gadeela N, Sankaran S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Frederick M, Fortino J, Benloucif-Moore S, Jongnarangsin K, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F. *Circulation*. 2007 May 22;115(20):2606-12.
166. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. Haïssaguerre M1, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clémenty J, Jaïs P. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Nov;16(11):1138-47.
167. 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. Oral H1, Chugh A, Yoshida K, Sarrazin JF, Kuhne M, Crawford T, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Veerareddy S, Billakanty S, Wong WS, Good E, Jongnarangsin K, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 3;53(9):782-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.054.
168. A meta-analysis of the comparative efficacy of ablation for atrial fibrillation with and without ablation of the ganglionated plexi. Zhou Q1, Hou Y, Yang S. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Dec;34(12):1687-94. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03220.x. Epub 2011 Sep 28.
169. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. Nakagawa H1, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. *Heart Rhythm*. 2009 Dec;6(12 Suppl):S26-34. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.07.029.
170. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation. Pachon M1, Pachon M EI, Pachon M JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, Pachon DQ, Lopez M FJ, Jatene AD. *Europace*. 2004 Nov;6(6):590-601.
171. The adjunctive role of nonpulmonary venous ablation in the cure of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 17(3), 37. Arruda, M., & Natale, A. (2006).
172. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique. Ouyang F, Ernst S, Chun J, et al. *Circulation*. Nov 15 2005;112(20):3038-3048.
173. Clinical experience with endocardial catheter ablation for refractory ventricular tachycardia. Huang SK, Marcus FI et al. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 483.
174. Lesions caused by techniques of endocavitary ablation using high frequency currents: anatomic-pathological aspects. Chauvin M, Marcellin L et al. *Arch Mal Coeur* 1994; 87: 1631-1637.
175. Radiofrequency catheter ablation: theoretical and technical aspects. Lavergne T, Sebag C et al. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994 Nov;87(11 Suppl):1547-53.
176. The biophysics of radiofrequency catheter ablation in the heart: the importance of temperature monitoring. Haines D. *PACE* 1993; 16: 586-591.
177. Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium. Haines D, Verow A. *Circulation* 1990; 82: 1034-1038.
178. Discrepancies between catheter tip and tissue temperature in cooled-tip ablation: relevance to guiding left atrial ablation. Bruce GK, Bunch TJ, Milton MA, Sarabanda A, Johnson SB, Packer DL. *Circulation*. Aug 16 2005;112(7):954-960.
179. Comparison of electrode cooling between internal and open irrigation in radiofrequency ablation lesion depth and incidence of thrombus and steam pop. Yokoyama K, Nakagawa H, Wittkampf FH, Pitha JV, Lazzara R, Jackman WM. *Circulation*. Jan 3 2006; 113(1):11-19.
180. Thrombogenicity of radiofrequency lesions: results with serial D-Dimer Determinations. Antonis S, Manolis et al. *JACC* 1996; 28: 1257-1261.
181. Prospective randomized comparison of closed cooled-tip versus 8-mm-tip catheters for radiofrequency ablation of typical atrial flutter. Schreieck J1, Zrenner B, Kumpmann J, Ndrepepa G, Schneider MA, Deisenhofer I, Schmitt C. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 Oct;13(10):980-5.
182. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. Gaita F1, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F, Schade A, Froehner S, Ziegler V, Sergi D, Cesarani F, Blandino A. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Sep;22(9):961-8. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02050.x.
183. Cooled-tip vs. 8 mm-tip catheter for circumferential pulmonary vein ablation: comparison of efficacy, safety, and lesion extension. Matiello M1, Mont L, Tamborero D, Berruezo A, Benito B, Gonzalez E, Brugada J. *Europace*. 2008 Aug;10(8):955-60. doi: 10.1093/europace/eun144.

184. Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus. Yokoyama K, Nakagawa H, Shah DC, et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Dec 2008;1(5):354 – 362.
185. Catheter-tissue contact force for pulmonary veins isolation: a pilot multicentre study on effect on procedure and fluoroscopy time. Stabile G1, Solimene F, Calò L, Anselmino M, Castro A, Pratola C, Golia P, Bottoni N, Grandinetti G, De Simone A, De Ponti R, Dottori S, Bertaglia E. *Europace.* 2014 Mar;16(3):335-40. doi: 10.1093/europace/eut262.
186. Contact-Force Recovery Can Predict Cardiac Perforation during Radiofrequency Ablation. Nazeri A1, Ganapathy A, Massumi A, Massumi M, Constantine G, Raz S, Razavi M. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014 May 4. doi: 10.1111/pace.12409.
187. Cryosurgical ablation of accessory atrioventricular connections: a method for connection of preexcitation syndrome. Gallagher JJ, Sealvy WC et al. *Circulation* 1977; 55:471-479.
188. Cryosurgical ablation of A-V node-His bundle: a new method for producing A-V block. Harrison L, Gallagher JJ et al. *Circulation* 1977; 55:463-470.
189. Catheter cryoablation of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation: a novel technology for ablation of cardiac arrhythmias. Dubuc M1, Khairy P, Rodriguez-Santiago A, Talajic M, Tardif JC, Thibault B, Roy D. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001 Apr;12(4):439-44.
190. Use of cryoablation for treatment of tachyarrhythmias in 2010: survey of current practices of pediatric electrophysiologists. Collins KK, and Schaffer MS. *PACE* 2010; 34:304-308.
191. Transvenous cold mapping and cryoablation of the AV node in dogs: Observations of chronic lesions and comparison to those obtained using radiofrequency ablation. Rodriguez LM et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:1055-1061.
192. New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. Avitall B1, Urboniene D, Rozmus G, Lafontaine D, Helms R, Urbonas A. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003 Mar;14(3):281-6.
193. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. Tse HF1, Reek S, Timmermans C, Lee KL, Geller JC, Rodriguez LM, Ghaye B, Ayers GM, Crijns HJ, Klein HU, Lau CP. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Aug 20;42(4):752-8.
194. Pulmonary vein isolation during atrial fibrillation using a circumferential cryoablation catheter. Rostock T1, Weiss C, Ventura R, Willems S. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004 Jul;27(7):1024-5.
195. Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. Sarabanda AV1, Bunch TJ, Johnson SB, Mahapatra S, Milton MA, Leite LR, Bruce GK, Packer DL. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 15;46(10):1902-12.
196. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. Van Belle Y1, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, Thornton AS, Jessurun ER, Theuns D, Jordaens L. *Eur Heart J.* 2007 Sep;28(18):2231-7.
197. One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Van Belle Y1, Janse P, Theuns D, Szili-Torok T, Jordaens L. *Europace.* 2008 Nov;10(11):1271-6. doi: 10.1093/europace/eun218.
198. Improved in vivo performance of second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. Coulombe N1, Paulin J, Su W. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013 Aug;24(8):919-25. doi: 10.1111/jce.12157.
199. Initial experience with a novel focused ultrasound ablation system for ring ablation outside the pulmonary vein. Meininger GR, Calkins H, Lickfett L, et al. *J Interv Card Electrophysiol.* Apr 2003;8(2): 141–148.
200. Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound. Neven K, Schmidt B, Metzner A, et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Jun 1 2010;3(3): 260 –265.
201. Feasibility of the radiofrequency hot balloon catheter for isolation of the posterior left atrium and pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation. Sahara H, Takeda H, Ueno H, Oda T, Satake S. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Jun 2009;2(3):225–232.
202. Visually guided sequential pulmonary vein isolation: insights into techniques and predictors of acute success. Schmidt B1, Gunawardene M, Urban V, Kulikoglu M, Schulte-Hahn B, Nowak B, Bordignon S, Chun KJ. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Jun;23(6):576-82. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02247.x.
203. Comparison of balloon catheter ablation technologies for pulmonary vein isolation: the laser versus cryo study. Bordignon S1, Chun KR, Gunawardene M, Fuernkranz A, Urban V, Schulte-Hahn B, Nowak B, Schmidt B. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013 Sep;24(9):987-94. doi: 10.1111/jce.12192.
204. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison between multielectrode catheter and point-by-point ablation. Bulava A1, Haniš J, Sitek D, Ošmera O, Karpianus D, Snorek M, Rehoušková K, Toušek F, Pešl L. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Sep;33(9):1039-46. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02807.x.
205. Mapping and isolation of the pulmonary veins using the PVAC catheter. Duytschaever M1, Anne W, Papiashvili G, Vandekerckhove Y, Tavernier R. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Feb;33(2):168-78. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02609.x.
206. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Sep 2011;22(9):961–968.
207. Image integration increases efficacy of paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: results from the CartoMerge Italian Registry. Bertaglia E, Bella PD, Tondo C, et al. *Europace.* Aug 2009;11(8): 1004 –1010.
208. Ablation of atrial fibrillation: does the addition of three-dimensional magnetic resonance imaging of the left atrium to electroanatomic mapping improve the clinical outcome?: a randomized comparison of Carto-Merge vs. Carto-XP three-dimensional mapping ablation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Caponi D, Corleto A, Scaglione M, et al. *Europace.* Aug 2010;12(8): 1098 –1104.
209. Robotic magnetic navigation for atrial fibrillation ablation. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. *J Am Coll Cardiol.* Apr 4 2006;47(7):1390 –1400.
210. Atrial fibrillation ablation using a robotic catheter remote control system: initial human experience and long-term follow-up results. Saliba W, Reddy VY, Wazni O, et al. *J Am Coll Cardiol.* Jun 24 2008;51(25):2407–2411.

211. Intracardiac echocardiography improves procedural efficiency during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a pilot study. Schmidt M1, Daccarett M, Marschang H, Ritscher G, Turschner O, Brachmann J, Rittger H. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010 Nov;21(11):1202-7. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01796.x.
212. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. *Circulation.* Mar 8 2005;111(9):1100–1105.
213. Popping phenomena in temperature-controlled radiofrequency ablation: when and why do they occur? Eick OJ1, Gerritse B, Schumacher B. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000 Feb;23(2):253-8.
214. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. Hsu LF1, Jaïs P, Hocini M, Sanders P, Scavée C, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Clémenty J, Haïssaguerre M. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005 Jan;28 Suppl 1:S106-9.
215. Outcomes after cardiac perforation during radiofrequency ablation of the atrium. Bunch TJ, Asirvatham SJ, Friedman PA, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Nov 2005;16(11):1172–1179.
216. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. *Heart Rhythm.* Mar 30 2011.
217. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a world- wide report. Capatto R, Calkins H, Chen S-A, et al. *J Am Coll Card.* Dec 13 2011;58(25):2696–2697.
218. Outcomes after cardiac perforation during radiofrequency ablation of the atrium. Bunch TJ, Asirvatham SJ, Friedman PA, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Nov 2005;16(11):1172–1179.
219. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. *J Am Coll Cardiol.* May 12 2009;53(19):1798–1803.
220. Management and outcomes of cardiac tamponade during atrial fibrillation ablation in the presence of therapeutic anticoagulation with warfarin. Latchamsetty R, Gautam S, Bhakta D, et al. *Heart Rhythm.* Jun 2011;8(6):805–808.
221. Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs. Taylor GW, Kay GN, Zheng X, Bishop S, Ideker RE. *Circulation.* Apr 11 2000;101(14):1736– 1742.
222. Asymptomatic pulmonary vein stenosis after cryoballoon catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. Thomas D, Katus HA, Voss F. *J Electrocardiol.* Jul-Aug 2011;44(4):473–476.
223. 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. Dong J, Vasamreddy CR, Jayam V, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Aug 2005;16(8):845– 852.
224. Pulmonary vein stenosis and remodeling after electrical isolation for treatment of atrial fibrillation: short- and medium-term follow-up. Jin Y, Ross DL, Thomas SP. *Pacing Clin Electrophysiol.* Oct 2004;27(10):1362–1370.
225. Pulmonary vein stenting for the treatment of acquired severe pulmonary vein stenosis after pulmonary vein isolation: clinical implications after long-term follow-up of 4 years. Neumann T, Kuniss M, Conradi G, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Mar 2009;20(3): 251–257.
226. Esophageal capsule endoscopy after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: documented higher risk of luminal esophageal damage with general anesthesia as compared with conscious sedation. Di Biase L, Saenz LC, Burkhardt DJ, et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Apr 2009;2(2):108 –112.
227. Limitations of esophageal temperature-monitoring to prevent esophageal injury during atrial fibrillation ablation. Nakagawa H, Seres KA, Jackman WM. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Aug 2008;1(3): 150 –152.
228. Vagus nerve injury after posterior atrial radiofrequency ablation. Bunch TJ, Ellenbogen KA, Packer DL, Asirvatham SJ. *Heart Rhythm.* Sep 2008;5(9):1327–1330. Che poi a me alla fine interessa solo del cuorichino de JJ.
229. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation. Kuck KH, Furnkranz A. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Dec 2010;21(12):1427–1431.
230. Phrenic nerve injury after catheter ablation: should we worry about this complication? Bai R, Patel D, Di Biase L, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Sep 2006;17(9):944 –948.
231. Phrenic nerve paralysis during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a comparison between the first- and second-generation balloon. Casado-Arroyo R1, Chierchia GB, Conte G, Levinstein M, Sieira J, Rodriguez-Mañero M, di Giovanni G, Baltogiannis Y, Wauters K, de Asmundis C, Sarkozy A,Brugada P. *Heart Rhythm.* 2013 Sep;10(9):1318-24. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.07.005.
232. The Incidence of Phrenic Nerve Injury During Pulmonary Vein Isolation Using the Second-Generation 28 mm Cryoballoon. Metzner A1, Rausch P, Lemes C, Reissmann B, Bardyszewski A, Tiltz R, Rillig A, Mathew S, Deiss S, Kamioka M, Toennis T, Lin T, Ouyang F, Kuck KH, Wissner E. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014 May;25(5):466-70. doi: 10.1111/jce.12358.
233. Fluoroscopy of Spontaneous Breathing is More Sensitive Than Phrenic Nerve Stimulation for Detection of Right Phrenic Nerve Injury During Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation. Linhart M1, Nielson A, Andrić RP, Mittmann-Braun EL, Stöckigt F, Kreuz J, Nickenig G, Schrickel JW, Lickfett LM. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014 Apr 11. doi: 10.1111/jce.12431.
234. Long-term functional and neurocognitive recovery in patients who had an acute cerebrovascular event secondary to catheter ablation for atrial fibrillation. Patel D, Bailey SM, Furlan AJ, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Apr 2010;21(4):412– 417.
235. Postablation asymptomatic cerebral lesions: long-term follow-up using magnetic resonance imaging. Deneke T1, Shin DI, Balta O, Bünz K, Fassbender F, Mügge A, Anders H, Horlitz M, Päsler M, Karthikapallil S, Arentz T, Beyer D, Bansmann M. *Heart Rhythm.* 2011 Nov;8(11):1705-11. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.06.030.
236. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. Gaita F1, Caponi D, Pianelli M, Scaglione M, Toso E, Cesarani F, Boffano C, Gandini G, Valentini MC, De Ponti R, Halimi F, Leclercq JF. *Circulation.* 2010 Oct 26;122(17):1667-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937953.

237. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. Herrera Siklódy C1, Deneke T, Hocini M, Lehrmann H, Shin DI, Miyazaki S, Henschke S, Fluegel P, Schiebeling-Römer J, Bansmann PM, Bourdias T, Dousset V, Haïssaguerre M, Arentz T. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 9;58(7):681-8. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.010.
238. The (un)importance of cerebral microemboli. Kruijs RW, Vlasveld FA, Van Dijk D. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* Jun 2010; 14(2):111–118.
239. Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during endocardial pulmonary vein isolation: comparison of three different ablation techniques. Sauren LD, Van Belle Y, De Roy L, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Oct 2009;20(10):1102–1107.
240. Acute occlusion of the left circumflex coronary artery during mitral isthmus linear ablation. Takahashi Y, Jais P, Hocini M, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Oct 2005;16(10):1104–1107.
241. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Feb 1 2010;3(1): 32–38.
242. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: a lesson from circumferential pulmonary vein isolation. Tilz RR, Chun KR, Schmidt B, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Oct 2010; 21(10):1085–1093.
243. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. Brooks AG, Stiles MK, Laborde J, et al. *Heart Rhythm.* Jun 2010;7(6):835–846.
244. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. Zado E, Callans DJ, Riley M, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Jun 2008;19(6):621–626.
245. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. Santangeli P1, Di Biase L, Mohanty P, Burkhardt JD, Horton R, Bai R, Mohanty S, Pump A, Gibson D, Coutis L, Hongo R, Beheiry S, Natale A. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Jul;23(7):687-93. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02293.x.
246. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. *N Engl J Med.* Dec 2 2004; 351(23):2373–2383.
247. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. *N Engl J Med.* Oct 23 2008;359(17):1778 –1785.
248. Left ventricular systolic dysfunction by itself does not influence outcome of atrial fibrillation ablation. De Potter T, Berruezo A, Mont L, et al. *Europace.* Jan 2010;12(1):24–29.
249. Meta-analysis of the effectiveness and safety of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without left ventricular systolic dysfunction. Wilton SB, Fundytus A, Ghali WA, et al. *Am J Cardiol.* Nov 1 2010;106(9):1284–1291.
250. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. Andrade JG1, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, Thibault B, Talajic M, Roy D, Dubuc M. *Heart Rhythm.* 2011 Sep;8(9):1444-51. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.050.
251. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. Kuhne M, Suter Y, Altmann D, et al. *Heart Rhythm.* Dec 2010;7(12):1770–1776.
252. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Dec 2009;20(12):1343–1348.
253. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. Packer DL1, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN; STOP AF Cryoablation Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr 23;61(16):1713-23. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.064.
254. Incidence and significance of early recurrences of atrial fibrillation after cryoballoon ablation: insights from the multicenter Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (STOP AF) Trial. Andrade JG1, Khairy P, Macle L, Packer DL, Lehmann JW, Holcomb RG, Ruskin JN, Dubuc M. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Feb;7(1):69-75. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000586.
255. Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: results from a prospective study in 605 patients. Vogt J1, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean B, Horstkotte D, Nölker G. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr 23;61(16):1707-12. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.033.
256. The COR trial: a randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. Pérez-Castellano N1, Fernández-Cavazos R2, Moreno J2, Cañadas V2, Conde A2, González-Ferrer JJ2, Macaya C2, Pérez-Villacastín J2. *Heart Rhythm.* 2014 Jan;11(1):8-14. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.014.
257. Is cryoballoon ablation preferable to radiofrequency ablation for treatment of atrial fibrillation by pulmonary vein isolation? A meta-analysis. Xu J1, Huang Y2, Cai H2, Qi Y3, Jia N4, Shen W5, Lin J2, Peng F2, Niu W6. *PLoS One.* 2014 Feb 28;9(2):e90323. doi: 10.1371/journal.pone.0090323. eCollection 2014.
258. Quantitative assessment of a second-generation cryoballoon ablation catheter with new cooling technology—a perspective on potential implications on outcome. Knecht S1, Kühne M, Osswald S, Sticherling C. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014 Mar 14.
259. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up. Chierchia GB1, Di Giovanni G, Ciconte G, de Asmundis C, Conte G, Sieira-Moret J, Rodriguez-Mañero M, Casado R, Baltogiannis G, Namdar M, Saitoh Y, Paparella G, Mugnai G, Brugada P. *Europace.* 2014 May;16(5):639-44. doi: 10.1093/europace/eut417.
260. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. Metzner A1, Reissmann B, Rausch P, Mathew S, Wohlmuth P, Tilz R, Rillig A, Lemes C, Deiss S, Heeger C, Kamioka M, Lin T, Ouyang F, Kuck KH, Wissner E. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Apr;7(2):288-92. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001473.
261. One-Year Follow-Up After Single Procedure Cryoballoon Ablation: A Comparison Between the First and Second Generation Balloon. Giovanni GD1, Wauters K, Chierchia GB, Sieira J, Levinstein M, Conte G, DE Asmundis C, Baltogiannis G, Saitoh Y, Ciconte G, Julia J, Mugnai G, Irfan G, Brugada P. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014 Mar 18. doi: 10.1111/jce.12409.

262. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G et al. *Pacing Clin Electrophysiol*. May 2005; 28(5):366–371.
263. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. Arya A, Hindricks G, Sommer P, et al. *Europace*. Feb 2010;12(2):173–180.
264. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. Klemm HU, Ventura R, Rostock T, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Feb 2006;17(2):146–150.
265. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. Verma A1, Champagne J, Sapp J, Essebag V, Novak P, Skanes A, Morillo CA, Khaykin Y, Birnie D. *JAMA Intern Med*. 2013 Jan 28;173(2):149-56. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1561.
266. Ambulatory arrhythmia monitoring: choosing the right device. Zimetbaum P1, Goldman A. *Circulation*. 2010 Oct 19;122(16):1629-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925610.
267. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design . Hugh Calkins, MD et al. *Heart Rhythm*, Vol 9, No 4, April 2012.
268. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. Balk EM1, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Terasawa T, Chung M, Ip S. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Nov;21(11):1208-16. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01798.x.
269. Impact of left atrial fibrosis and left atrial size on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. den Uijl DW1, Delgado V, Bertini M, Tops LF, Trines SA, van de Veire NR, Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bax JJ. *Heart*. 2011 Nov;97(22):1847-51. doi: 10.1136/hrt.2010.215335.
270. Correlation between total atrial conduction time estimated via tissue Doppler imaging (PA-TDI Interval), structural atrial remodeling and new-onset of atrial fibrillation after cardiac surgery. Müller P1, Hars C, Schiedat F, Bösch LI, Gotzmann M, Strauch J, Dietrich JW, Vogt M, Tannapfel A, Deneke T, Mügge A, Ewers A. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Jun;24(6):626-31. doi: 10.1111/jce.12084.
271. Prognostic value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging to predict the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. den Uijl DW1, Gawrysiak M, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. *Europace*. 2011 Nov;13(11):1533-40. doi: 10.1093/europace/eur186.
272. Impact of atrial remodeling on the outcome of radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. Ejima K1, Kato K, Arai K, Fukushima K, Fukushima N, Suzuki T, Yoshida K, Nuki T, Uematsu S, Hoshi H, Manaka T, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N. *Circ J*. 2014;78(4):872-7.
273. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. Mirza M1, Caracciolo G, Khan U, Mori N, Saha SK, Srivathsan K, Altemose G, Scott L, Sengupta P, Jahangir A. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011 Sep;31(3):197-206. doi: 10.1007/s10840-011-9560-6.
274. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation. Tops LF1, Delgado V, Bertini M, Marsan NA, Den Uijl DW, Trines SA, Zeppenfeld K, Holman E, Schalij MJ, Bax JJ. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 18;57(3):324-31. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.063.
275. Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. Hammerstingl C1, Schwekendiek M, Momcilovic D, Schueler R, Sinning JM, Schrickel JW, Mittmann-Braun E, Nickenig G, Lickfett L. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Mar;23(3):247-55. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02177.x.
276. Plasma transforming growth factor beta1 as a biochemical marker to predict the persistence of atrial fibrillation after the surgical maze procedure. On YK, Jeon ES, Lee SY, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1515–1520.
277. Transforming growth factor-β1 level and outcome after catheter ablation for nonparoxysmal atrial fibrillation. Wu CH1, Hu YF, Chou CY, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Tuan TC, Li CH, Chao TF, Chung FP, Liao JN, Chen SA. *Heart Rhythm*. 2013 Jan;10(1):10-5. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.09.016.
278. Connective tissue growth factor: a predictor of recurrence after catheter ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. Song ZP1, Liu X, Zhang DD. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014 May;37(5):630-7. doi: 10.1111/pace.12345.
279. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. McGann C1, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, Wilson B, Cates J, Harrison A, Ranjan R, Burgon NS, Greene T, Kim D, Dibella EV, Parker D, Macleod RS, Marrouche NF. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Feb;7(1):23-30. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000689.
280. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. Marrouche NF1, Wilber D2, Hindricks G3, Jais P4, Akoum N1, Marchlinski F5, Kholmovski E1, Burgon N1, Hu N1, Mont L6, Deneke T7, Duytschaever M8, Neumann T9, Mansour M10, Mahnkopf C11, Herweg B12, Daoud E13, Wissner E14, Bansmann P15, Brachmann J11. *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3.
281. Echographic assessment of atrial transport, mitral movement, and ventricular performance following electroversion of supraventricular arrhythmias. DeMaria AN, Lies JE, King JF, Miller RR, Amsterdam EA, Mason DT. *Circulation* 1975;51:273 – 82.
282. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier AR, Wellens HJ. *Circulation* 2005;112:2089 – 95.
283. Effect of repeated radiofrequency catheter ablation on left atrial function for the treatment of atrial fibrillation. Montserrat S, Sitges M, Calvo N, Silva E, Tamborero D, Vidal-Betal. *Am J Cardiol* 2011;108:1741–6.
284. Atrial volume reduction following catheter ablation of atrial fibrillation and relation to reduction in pulmonary vein size: an evaluation using magnetic resonance angiography. Jayam V, Dong J, Vasamreddy C, Lickfett L, Kato R, Dickfeld T et al. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13:107–14.
285. Biatrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. Muller H, Noble S, Keller PF, Sigaud P, Gentil P, Lerch R et al. *Europace* 2008;10: 1073 – 8.
286. Left atrial contractility is preserved after successful circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation. Perea RJ, Tamborero D, Mont L, DeCaralt TM, Ortiz JT, Berrueto A et al. *J Cardiovasc Electrophysiol*

287. Reversal of spherical remodelling of the left atrium after pulmonary vein isolation: incidence and predictors. Bisbal F1, Guiu E1, Cabanas P2, Calvo N2, Berruezo A1, Tolosana JM1, Arbelo E1, Vidal B1, de Caralt TM1, Sitges MI, Brugada J1, Mont L3. *Europace*. 2014 Jun;16(6):840-7. doi: 10.1093/europace/eut385.
288. Leftatrialsphericity:a new method to assess atrial remodeling. Impact on the outcome of atrial fibrillation ablation. Bisbal F, Guiu E, Calvo N, Marin D, Berruezo A, Arbelo E et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:752–9.
289. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation. Tops LF1, Delgado V, Bertini M, Marsan NA, Den Uijl DW, Trines SA, Zeppenfeld K, Holman E, Schalij MJ, Bax JJ. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 18;57(3):324-31. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.063.
290. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. Gibson DN1, Di Biase L, Mohanty P, Patel JD, Bai R, Sanchez J, Burkhardt JD, Heywood JT, Johnson AD, Rubenson DS, Horton R, Gallinghouse GJ, Beheiry S, Curtis GP, Cohen DN, Lee MY, Smith MR, Gopinath D, Lewis WR, Natale A. *Heart Rhythm*. 2011 Sep;8(9):1364-71. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.026.
291. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* (2012) 33, 2719–2747.
292. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline 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 Heart Rhythm Society. January, CT et al. *Circulation*. 2014;129:000–000.
293. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. Cosedis Nielsen J1, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. *N Engl J Med*. 2012 Oct 25;367(17):1587-95. doi: 10.1056/NEJMoa1113566.
294. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. Wazni OM1, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. *JAMA*. 2005 Jun 1;293(21):2634-40.
295. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. A Raviele et al. *G Ital Cardiol* 2013;14(3):215-240.
296. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. Kottkamp H. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Jul;23(7):797-9. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x. Epub 2012 May 3.
297. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. Mirza MI, Caracciolo G, Khan U, Mori N, Saha SK, Srivathsan K, Altemose G, Scott L, Sengupta P, Jahangir A. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011 Sep;31(3):197-206. doi: 10.1007/s10840-011-9560-6. Epub 2011 Mar 22.
298. H. Zhong, J. M. Lacomis, and D. Schwartzman, “On the accuracy of CartoMerge for guiding posterior left atrial ablation in man,” *Heart Rhythm*, vol. 4, no. 5, pp. 595–602, Feb. 2007.
299. H. Calkins, K. H. Kuck, and R. Cappato et al., “2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) task force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation.” *Heart Rhythm*, vol. 9, no. 4, pp. 632–696, Apr. 2012.
300. Marra MP, Leoni L, Bauce B, Corbetti F, Zorzi A, Migliore F, Silvano M, Rigato I, Tona F, Tarantini G, Cacciavillani L, Basso C, Buja G, Thiene G, Iliceto S, Corrado D. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5: 91-100.
301. Perin EC, Silva GV, Sarmento-Leite R, Sousa AL, Howell M, Muthupillai R, Lambert B, Vaughn WK, Flamm SD. Assessing myocardial viability and infarct transmural extent with left ventricular electromechanical mapping in patients with stable coronary artery disease: Validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002; 106: 957-61.
302. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yarmohammadi H, Barcelon B, Needleman M, Edwards D, Marine JE, Calkins H, Nazarian S. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: Success and limitations. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 2003-9.
303. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NE. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009; 119: 1758-67.
304. Kapa S, Desjardins B, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Contact electroanatomic mapping derived voltage criteria for characterizing left atrial scar in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Oct;25(10):1044-52.
305. Dostal DE, Hunt RA, Kule CE, Bhat GJ, Karoor V, McWhinney CD et al. Molecular mechanisms of angiotensin II in modulating cardiac function: intracardiac effects and signal transduction pathways. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:2893–902
306. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, Garbade J, Lauschke J, Hindricks G et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1785–92.
307. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1). *Mol Genet Metab* 2000;71:418–35.
308. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, Dittie AS, Dembowsky K, Jing S et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart. *Circ Res* 2000;86:571–9.
309. Wang Y, Hou X, Li Y. Association between transforming growth factor beta1 polymorphisms and atrial fibrillation in essential hypertensive subjects. *J Biomed Sci*. 2010;17–23.
310. Verheule S, Wilson E, Everett T IV, Shanbhag S, Golden C, Olgin J. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003;107:2615–22.
311. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006–10.
312. Letsas KP, Weber R, Burkle G, Mihos CC, Minners J, Kalusche D et al. Preablative predictors of atrial fibrillation recurrence

- following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace* 2009;11:158–63.
313. Ryu K, Li L, Khrestian CM, Matsumoto N, Sahadevan J, Ruehr ML et al. Effects of sterile pericarditis on connexins 40 and 43 in the atria: correlation with abnormal conduction and atrial arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H1231–41.
  314. Lin YH, Lin LY, Wu YW, Chien KL, Lee CM, Hsu RB, Chao CL, Wang SS, Hsein YC, Liao LC, Ho YL, Chen MF. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. *Clin Chim Acta* 2009;409:96-99.
  315. Yuda S, Fang ZY, Marwick TH. Association of severe coronary stenosis with subclinical left ventricular dysfunction in the absence of infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003.
  316. Mottram PM, Haluska B, Yuda S, et al. Patients with a hypertensive response to exercise have impaired systolic function without diastolic dysfunction or left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004.
  317. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004;110:3081e7.
  318. den Uijl, Delgado V, Bertini M, Tops LF, Trines SA, van de Veire NR, Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bax JJ. Impact of left atrial fibrosis and left atrial size on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart*. 2011
  319. Müller P, Hars C, Schiedat F, Bösche LI, Gotzmann M, Strauch J, Dietrich JW, Vogt M, Tannapfel A, Deneke T, Mügge A, Ewers A. Correlation between totalatrialconduction time estimated via tissue Doppler imaging (PA-TDI Interval), structural atrial remodeling and new-onset of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013.
  320. den Uijl DW, Gawrysiak M, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. Prognostic value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging to predict the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace*. 2011.
  321. Ejima K, Kato K, Arai K, Fukushima K, Fukushima N, Suzuki T, Yoshida K, Nuki T, Uematsu S, Hoshi H, Manaka T, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N. Impact of atrial remodeling on the outcome of radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2014.
  322. Hoit BD. Strain and Strain Rate Echocardiography and Coronary Artery Disease *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011.
  323. Morris DA et al. Left Atrial Systolic and Diastolic Dysfunction in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2011
  324. Mondillo S, Matteo Cameli, Maria Luce Caputo, Matteo Lisi, Elisabetta Palmerini, Margherita Padeletti, Piercarlo Ballo. Early Detection of Left Atrial Strain Abnormalities by Speckle-Tracking in Hypertensive and Diabetic Patients with Normal Left Atrial Size. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2011.
  325. Cameli M et al. Usefulness of Atrial Deformation Analysis to Predict Left Atrial Fibrosis and Endocardial Thickness in Patients Undergoing Mitral Valve Operations for Severe Mitral Regurgitation Secondary to Mitral Valve Prolapse. *The American Journal of Cardiology*, 2013.
  326. Ae-Young Her, Eui-Young Choi, Chi Young Shim, Byoung Wook Song, Sak Lee, Jong-Won Ha, Se-Joong Rim, Ki Chul Hwang, Byung Chul Chang, Namsik Chung. Prediction of Left Atrial Fibrosis With Speckle Tracking Echocardiography in Mitral Valve Disease: A Comparative Study With Histopathology *Korean Circulation Journal*, 2012.
  327. Mirza M, Caracciolo G, Khan U, Mori N, Saha SK, Srivathsan K, Altemose G, Scott L, Sengupta P, Jahangir A. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011.
  328. Tops LF, Delgado V, Bertini M, Marsan NA, Den Uijl DW, Trines SA, Zeppenfeld K, Holman E, Schalij MJ, Bax JJ. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011.
  329. Hammerstingl, Schwegendiek M, Momcilovic D, Schueler R, Sinning JM, Schrickel JW, Mittmann-Braun E, Nickenig G, Lickfett L. J Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. *Cardiovasc Electrophysiol*. 2012.
  330. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004;90:400–405.