



UNIVERSITA' DI PISA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

Applicazione clinica di una nuova tecnologia
multielettroica circolare per l'ablazione della
fibrillazione atriale

RELATORE

Dott.ssa Maria Grazia Bongiorni

CANDIDATO

Domenico Oriente

ANNO ACCADEMICO 2013/2014

Background

Continui sviluppi tecnologici interessano il campo dell'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale (FA). Una nuova tecnologia circolare multielettroica si presenta oggi come potenziale dispositivo per l'isolamento delle vene polmonari (VP) in pazienti con FA parossistica (FAP).

Obiettivi

Abbiamo valutato la fattibilità, l'efficacia e la sicurezza della nuova tecnologia multielettroica circolare nMARQ™ (Biosense Webster, Diamond Bar, USA) per il trattamento della FAP. Contestualmente sono stati confrontati i tempi di procedura e la quantità di liquidi somministrati al paziente per l'irrigazione del catetere in ablazione.

Metodologia

Abbiamo incluso 30 pazienti consecutivi con indicazione all'ablazione transcatetere della FA che presentavano una diagnosi di FAP ed un'anatomia normale o minimamente alterata delle VP (4 VP o 4 osti separati), valutata tramite scansioni TC o RMN prima della procedura, in assenza di dilatazione dell'AS. Di questa popolazione un gruppo di 14 pazienti è stato indirizzato all'ablazione con sistema nMARQ™, i restanti 16 pazienti sono stati trattati con sistemi d'ablazione monolettroici di comune impiego presso il nostro centro (ThermoCool®/SmartTouch™).

Risultati

Nel gruppo nMARQ™ tutte le VP (57) sono state correttamente isolate con un tempo di ablazione di 16 ± 6 min ed un numero di applicazioni di 31 ± 9 . Abbiamo ottenuto una significativa riduzione del tempo totale di ablazione ($p < 0,0001$) e del numero di applicazioni necessarie ($p = 0,002$), rispetto al gruppo di controllo. Non sono state riportate complicanze peri-procedurali. Il volume di liquidi infuso per l'irrigazione del catetere nMARQ™ in ablazione è risultato minore rispetto al controllo ($p=0,0188$).

Conclusioni

L'impiego della nuova tecnologia multielettroica circolare è risultato fattibile, con una massima efficacia nell'isolamento delle VP, una riduzione dei tempi di ablazione ed un profilo di sicurezza ottimale. Inoltre, è stata riportata una riduzione del volume di liquidi infusi al paziente per l'irrigazione del catetere in ablazione. Tali risultati necessitano di ulteriori studi e di valutazioni a lungo termine per poter essere confermati.

Sommario

1. INTRODUZIONE	4
1.1. Epidemiologia della fibrillazione atriale	4
1.2. Cause, condizioni associate e fattori di rischio	6
1.3. Fibrillazione atriale isolata o “ <i>lone atrial fibrillation</i> ”	7
1.4. Sintomatologia e impatto sulla qualità di vita	8
1.5. Mortalità e morbilità	9
1.6. Basi elettroanatomiche della fibrillazione atriale	11
1.6.1. Basi anatomiche	11
1.6.2. Basi elettrofisiologiche	12
1.7. Predisposizione genetica.....	15
1.8. Conseguenze fisiopatologiche della FA.....	16
1.9. Diagnosi, storia naturale e classificazione della FA.....	18
1.9.1. Definizione.....	18
1.9.2. Storia naturale.....	19
1.9.3. Classificazione	20
1.10. Ablazione transcateretere della fibrillazione atriale	21
1.10.1. Basi elettrofisiologiche dell’ablazione della fibrillazione atriale.....	21
1.10.2. Razionale per il trattamento della fibrillazione atriale con ablazione	21
1.10.3. Indicazioni all’ablazione transcateretere della FA.....	23
1.10.4. Evoluzione delle strategie ablative della FA.....	24
1.10.5. Attuali punti cardine dell’ablazione transcateretere della fibrillazione atriale.....	29
1.10.6. Fonti di energia e nuove tecnologie per l’ablazione della FA	30
1.10.7. Il sistema nMARQ™	37
1.10.8. Lo studio REVOLUTION.....	42
1.10.9. Tecniche ablative.....	43
1.10.10. Aspetti tecnici della procedura di ablazione transcateretere della fibrillazione atriale	44
1.10.11. Recidive di fibrillazione atriale dopo procedura di ablazione.....	50
1.10.12. Modalità di valutazione dei risultati in acuto.....	53
1.10.13. Modalità di valutazione dei risultati nel <i>follow-up</i>	53
1.10.14. Efficacia dell’ablazione transcateretere della fibrillazione atriale	54
1.10.15. Complicanze dell’ablazione transcateretere della fibrillazione atriale	56
1.11. Ablazione chirurgica della fibrillazione atriale	68
1.11.1. Ablazione chirurgica della fibrillazione atriale associata ad intervento cardiocirurgico	69
1.11.2. Procedure chirurgiche “ <i>stand-alone</i> ” per il trattamento della fibrillazione atriale.....	69

2. MATERIALI E METODI	70
2.1. Scopo dello studio	70
2.2. Modalità di selezione dei pazienti.....	70
2.3. Descrizione della procedura e materiali impiegati	71
2.4. Analisi statistiche.....	77
3. RISULTATI	78
3.1. Caratteristiche cliniche e dimensioni atriali dei pazienti	78
3.2. Gruppo nMARQ™	79
3.3. Gruppo NaviStar® SmartTouch™/ThermoCool®	80
3.4. Risultati a confronto.....	81
4. DISCUSSIONE	82
4.1. Efficacia dell'isolamento delle vene polmonari	82
4.2. Tempi procedurali	83
4.3. Profilo di sicurezza.....	84
4.4. Irrigazione del catetere in ablazione.....	85
4.5. Limitazioni	85
5. CONCLUSIONI	86

1. INTRODUZIONE

1.1. Epidemiologia della fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia sostenuta di più frequente riscontro nella pratica clinica. La sua prevalenza nella popolazione generale è stata riportata essere poco meno dell'1%: 0,95% nello studio nord-americano ATRIA¹ e 0,87% nello studio scozzese di Murphy et al.² Comunque, in due ulteriori pubblicazioni relative a dati raccolti negli Stati Uniti la prevalenza è risultata più elevata: 1,12% e 2,5%, con un aumento netto rispetto agli anni precedenti.^{3, 4} Questo andamento sembrerebbe confermare le previsioni di un incremento negli Stati Uniti di 2-3 volte del numero dei pazienti affetti da FA entro l'anno 2050 (dagli attuali 2,5-6 milioni a 6-15 milioni).^{1, 4} La prevalenza della FA aumenta con l'aumentare dell'età. Nello studio ATRIA¹ la prevalenza è stata dello 0,1% nei soggetti di età <55 anni e del 9% in quelli di età >80 anni; nello studio di Framingham la prevalenza è progressivamente salita dallo 0,5% nella fascia di età tra 50 e 59 anni a 1,8% tra 60 e 69 anni, 4,8% tra 70 e 79 anni e 8,8% tra 80 e 89 anni.⁵ Il 70% dei pazienti affetti da FA ha più di 65 anni, con un'età mediana di 75 anni.⁶ La prevalenza è leggermente maggiore negli uomini rispetto alle donne in tutte le fasce di età (in media 1,1% contro 0,8%).¹

Dati più limitati sono disponibili circa la prevalenza della FA in Italia. Un studio prospettico condotto in Veneto in una popolazione di pazienti con età > 65 anni ha mostrato una prevalenza del 4,2% tra 65 e 74 anni, 9,4% tra 75 e 84 anni e 17% negli ultraottantacinquenni.⁷ Se adattiamo alla popolazione italiana attuale (60 milioni) i dati disponibili nella letteratura internazionale (prevalenza di FA di circa 1,0% nella popolazione generale) si può calcolare che il numero dei pazienti affetti da FA nel nostro Paese sia di 600.000 persone.

L'incidenza della FA è risultata di circa lo 0,2% per anno nello studio di Framingham.⁸ Anche l'incidenza, come la prevalenza, varia con l'aumentare dell'età.⁹⁻¹¹ I dati della letteratura riportano un'incidenza annua che va da meno dello 0,02% per i pazienti con età <40 anni fino al 3,9% nei pazienti con più di 80 anni.¹⁰ Inoltre, negli Stati Uniti è stato stimato che il rischio di sviluppare FA nel corso della vita, in soggetti di età > 40 anni, è del 25% (1 paziente su 4), rischio che rimane elevato (1 paziente su 6) anche in assenza di una storia di scompenso cardiaco o infarto miocardico.¹² Lo stesso è stato osservato anche in Europa nello studio di Rotterdam in soggetti di età > 55 anni.¹³ L'incidenza della FA appare leggermente più elevata negli uomini rispetto alle donne (0,22% per anno contro 0,17% per anno).⁸ Inoltre, essa ha mostrato un graduale aumento nel corso degli ultimi anni. Ad esempio, nello studio condotto nella contea di Olmsted (Minnesota) l'incidenza è aumentata, in un periodo di osservazione di 20 anni, dallo 0,30% per anno nel 1980 allo 0,37% per anno nel 2000.⁴ Come per la prevalenza, anche per l'incidenza non ci sono dati certi riguardanti il nostro Paese. Se

assumiamo un'incidenza dello 0,2% per anno, si può stimare che il numero di nuovi casi di FA in Italia sia di 120.000 persone ogni anno.

Le ragioni del forte aumento della prevalenza e dell'incidenza della FA nel tempo si possono così riassumere: 1) crescita consistente della popolazione mondiale; 2) invecchiamento rapido della stessa con notevole incremento del numero delle persone anziane che notoriamente sono a maggior rischio di sviluppare l'aritmia; 3) allungamento della sopravvivenza dei soggetti affetti da condizioni cliniche che sono strettamente correlate alla FA, come ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e coronaropatia.

Circa la prevalenza dei diversi tipi di FA, si può affermare che ciascun tipo, preso singolarmente, rappresenta approssimativamente un terzo di tutti i casi di FA; per la precisione, in base ai risultati della *Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*, la FA è parossistica nel 36% dei soggetti, persistente nel 28% e permanente nel restante 36%. Nel 18% dei pazienti la FA è di nuova insorgenza.¹⁴ La progressione da un tipo ad un altro di FA è un'evenienza frequente nella pratica clinica e dipende da una serie di fattori. Secondo i dati dell'*Euro Heart Survey*, il passaggio da una FA inizialmente parossistica a una forma persistente/permanente si verifica nel 15% dei casi dopo 1 anno di *follow-up* (nel 46% l'aritmia diventa persistente e nel 54% permanente).¹⁵ In base alla stessa *Survey*, una progressione da forma persistente a forma permanente si osserva nel 30% dei casi nell'arco del primo anno di *follow-up*, mentre una regressione da forma persistente a forma parossistica è più rara a riscontrarsi e si verifica nel 10% dei casi.¹⁶ È interessante notare che la probabilità che una forma parossistica evolva in una forma permanente è maggiore nel primo anno di *follow-up* (8-9%)^{17, 18} e successivamente diventa minore e costante nel tempo (5-5,5% per anno).^{18, 19} Fattori di rischio indipendenti di cronicizzazione della FA sono l'età avanzata, l'ipertensione, l'ingrandimento atriale sinistro, la presenza di valvulopatia o cardiomiopatia, lo scompenso cardiaco e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).^{15, 18}

1.2. Cause, condizioni associate e fattori di rischio

Nella maggior parte dei casi di FA è possibile riscontrare una causa responsabile, una condizione favorente o una concomitante patologia cardiovascolare associata. In questi casi si parla di FA secondaria.

Alcune di queste condizioni possono essere temporanee e reversibili ed in questi casi il loro trattamento porta spesso alla risoluzione dell'aritmia. Esempi di queste condizioni sono l'assunzione di alcolici²⁰ e stimolanti (quali caffeina²¹, anfetamine, ecc.), alcuni farmaci (quali dopamina, beta-stimolanti, xantine, citostatici, antidepressivi, farmaci per la disfunzione erettile, ecc.),²² lo stimolo infiammatorio durante pericarditi e miopericarditi, l'infarto miocardico acuto, l'embolia polmonare e la riacutizzazione di patologie polmonari, l'ipertiroidismo ed altri disordini endocrini. La FA è, inoltre, una condizione molto comune e transitoria nel periodo postoperatorio di interventi cardiocirurgici o di chirurgia toracica in generale, verificandosi nel 10-65% dei casi, in media nel 26,7%.^{23, 24}

Tra le condizioni più comunemente responsabili della FA troviamo le cardiopatie organiche. Tra queste, le più frequenti sono rappresentate dalle valvulopatie (in particolare la valvulopatia mitralica), la cardiopatia ipertensiva, la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco sistolico e diastolico.^{14, 17} La FA è di comune riscontro anche in condizioni più rare come la cardiomiopatia ipertrofica, la cardiomiopatia dilatativa, le pericarditi costrittive e le malattie cardiache congenite.

I fattori di rischio cardiovascolari connessi alla comparsa della FA sono rappresentati dall'ipertensione arteriosa (presente nel 50-65% dei casi),^{1, 14} il diabete mellito (presente nel 15-20%),^{1, 14} l'obesità²⁵⁻²⁷ e il fumo. Recentemente sono stati identificati nuovi fattori di rischio della FA. Tra questi vanno menzionati l'aumento delle concentrazioni ematiche di *marker* infiammatori²⁸ e di attivazione neurormonale,²⁹ un'elevata pressione arteriosa differenziale,^{30, 31} un'aumentata taglia corporea,³² una notevole statura,³³ le apnee ostruttive notturne,³⁴⁻³⁶ la sindrome metabolica³⁷ e lo sport di resistenza.³⁸

Infine, è importante ricordare il ruolo che il sistema nervoso autonomo può avere nella genesi della FA.³⁹ Al riguardo si è soliti distinguere una FA vagale ed una FA adrenergica. I pazienti con FA vagale sono in genere soggetti giovani, maschi, con episodi di FA parossistica che iniziano di notte, o a riposo e dopo assunzione di cibo od alcool.⁴⁰ In contrasto, i pazienti con FA adrenergica sono più anziani e spesso con evidenza di cardiopatia organica; gli episodi in tali pazienti si verificano durante il giorno e sono associati ad esercizio fisico o stress emozionale.⁴⁰ La prevalenza della FA vagale è riportata essere del 6-12%, quella della FA adrenergica del 15-16% e quella della forma mista vagale-adrenergica del 12%.^{41, 42}

1.3. Fibrillazione atriale isolata o “*lone atrial fibrillation*”

Accanto alla FA secondaria esiste una FA primitiva o isolata (*lone*). Per questa si intende una FA che colpisce principalmente individui di giovane età o, comunque, di età < 60 anni che non presentano segni clinici o ecocardiografici di concomitante patologia cardiopolmonare né ipertensione arteriosa né qualsiasi altra causa nota e identificabile di FA.^{43, 44}

Essendo la diagnosi di FA isolata una diagnosi di esclusione, essa deve essere formulata solo dopo un'attenta ricerca di tutte le possibili cause note di FA. È quindi necessaria un'approfondita valutazione clinico-strumentale che includa come minimo anamnesi, esame obiettivo, misurazione della pressione arteriosa, esami ematochimici, ECG ed ecocardiografia.⁴⁴

La FA isolata rappresenta l'1,9-32% (in media 5-10%) di tutte le forme di FA⁴⁴ con prevalenza molto variabile a seconda degli studi considerati e dei criteri diagnostici utilizzati ed interessa soprattutto soggetti maschi di giovane età.⁴⁵

Questa forma di FA è di particolare interesse per la sua peculiare storia naturale, caratterizzata da un minor rischio di progressione verso la forma permanente (29% a 30 anni di *follow-up*)⁴⁶ e da una minore incidenza di eventi cerebrovascolari, scompenso cardiaco e mortalità⁴⁶⁻⁴⁸ almeno nei soggetti di età <45 anni,⁴⁶ con un volume atriale sinistro non ingrandito (<32 ml/m²)⁴⁹ e con FA parossistica.⁵⁰ Non tutti, però sono d'accordo sul carattere benigno della FA isolata.^{50, 51} Ad esempio, nello studio prospettico PARIS I la FA isolata risulta un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare e totale con un *odds ratio* rispettivamente di 4,31 e 1,95.⁵²

Sembrerebbe, inoltre, che in questa forma sia dominante il ruolo dei *trigger*⁵³ (in particolare delle modificazioni del tono del sistema nervoso autonomo e dell'azione delle sostanze stimolanti) e della predisposizione genetica,^{54, 55} rispetto al substrato anatomico atriale.

1.4. Sintomatologia e impatto sulla qualità di vita

Circa il 70% dei pazienti con FA presenta sintomi.¹³ Tra i sintomi più comuni troviamo le palpitazioni (54%), che sono più frequenti nelle forme parossistiche, e la dispnea (44%), che è prevalente nelle forme permanenti. Altri sintomi di comune riscontro sono la facile affaticabilità ed astenia (14%), il dolore toracico (10%), le vertigini e meno spesso la sincope (10%).¹⁷ La FA può, comunque, decorrere in maniera del tutto asintomatica (FA silente), rappresentando, quindi, soltanto un reperto occasionale all'ECG standard.^{4, 14, 56}

E' stata proposta dalla *European Heart Rhythm Association* (EHRA) una classificazione dei sintomi della FA che tiene conto della presenza e dell'intensità degli stessi.⁵⁷ La classe I di questa classificazione corrisponde all'assenza di sintomi, la classe II a sintomi lievi senza compromissione della normale attività giornaliera, la classe III a sintomi severi con compromissione della normale attività giornaliera e la classe IV a sintomi disabilitanti con interruzione della normale attività giornaliera. Nello stesso paziente la FA può manifestarsi in maniera sintomatica o silente in occasioni diverse e, a volte, episodi di FA silente possono precedere quelli sintomatici (nel 17% dei casi).⁵⁸ La frequenza di riscontro della FA asintomatica varia notevolmente in letteratura in funzione, soprattutto, del metodo di registrazione elettrocardiografico utilizzato e del contesto clinico del paziente. Si passa da percentuali del 16-25% come riscontro fortuito nell'ECG standard,^{4, 14, 56} al 56-70% del monitoraggio elettrocardiografico transtelefonico durante terapia con farmaci antiaritmici,⁵⁹ al 51-74% delle registrazioni fatte dalle memorie dei pacemaker e dei defibrillatori.⁶¹⁻⁶³ Dopo ablazione le percentuali sono più basse (0-20%), anche quando si impiegano sistemi di registrazione sofisticati, quali la trasmissione transtelefonica giornaliera, l'Holter di 7 giorni e le memorie dei dispositivi impiantati.⁶⁴⁻⁶⁷

L'elevata prevalenza della FA asintomatica ha implicazioni importanti sulla strategia terapeutica da adottare, in particolare sulla necessità di proseguire la terapia anticoagulante orale (TAO) nei pazienti ad elevato rischio di eventi ischemici cerebrali, pur in presenza di ritmo sinusale. Va detto al riguardo che deve essere ancora chiarito quale sia il reale significato clinico e prognostico di episodi sporadici e brevi (da qualche secondo a meno di 24 h) di FA asintomatica. In base ad alcuni dati della letteratura,^{63, 68, 69} infatti, solo episodi di FA di durata consistente (> 5-24 h) sono associati ad un maggiore rischio tromboembolico.

L'impatto della FA sulla qualità di vita è influenzato dal tipo di paziente analizzato, dato che alcuni pazienti sono completamente asintomatici.¹⁴ Tuttavia, i dati disponibili in letteratura mostrano una ridotta qualità di vita dei soggetti con FA rispetto ai controlli sani, con un punteggio più basso del 16-30% di tutti i parametri comunemente presi in esame.^{70, 71} In numerosi studi è stato, inoltre,

dimostrato come interventi mirati al mantenimento o al ripristino del ritmo sinusale, mediante terapia farmacologica, cardioversione elettrica (CVE), terapia ablativa transcateretere o chirurgica, siano associati ad un miglioramento della qualità di vita, valutata mediante questionari SF-36 sullo stato di salute o *score* specifici per pazienti affetti da FA.⁷⁰⁻⁷³ Il peggioramento della qualità di vita dei soggetti con FA è simile o addirittura più accentuato di quello dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica o dei pazienti con infarto miocardico o scompenso cardiaco.⁷¹

1.5. Mortalità e morbilità

La FA è associata a un rischio aumentato di mortalità, eventi ischemici cerebrovascolari e scompenso cardiaco.

Nello studio di Framingham è stato dimostrato come la presenza di FA aumenti il rischio di morte di 1,5 volte negli uomini e 1,9 volte nelle donne, in maniera indipendente dalla presenza di altre eventuali patologie cardiovascolari concomitanti o dalla fascia di età considerata.⁷⁴ Nello studio AFFIRM, la mortalità a 5 anni dei pazienti fibrillanti (età > 65 anni) è stata del 4,5% circa per anno.⁷⁵ La mortalità è maggiore nei pazienti cardiopatici ma, anche in soggetti senza patologie di rilievo, la presenza di FA sembra comportare, di per sé, un maggior rischio di morte.⁵² In metà/due terzi dei casi la causa del decesso nei pazienti fibrillanti è un evento cardiovascolare,^{17, 76} soprattutto ictus o scompenso cardiaco.

La FA è un fattore di rischio indipendente per ictus. Il tasso annuale di complicanze tromboemboliche è considerevolmente più elevato nei pazienti con FA (4,5%) rispetto ai soggetti di controllo (0,2-1,4%),^{77, 78} con un aumento del rischio pari a 5 volte⁵ e con un'incidenza di ictus invalidante del 2,5%.⁷⁷ Tale percentuale sale ad oltre il 7% se si sommano anche gli attacchi ischemici transitori (TIA) e gli ictus silenti.⁷⁹⁻⁸³ La FA è responsabile del 15-18% di tutti i casi di ictus.^{10, 84} Circa una persona su 3 affetta da FA nel corso della vita va incontro ad un ictus. Inoltre, gli ictus dovuti a FA comportano una prognosi peggiore, con una maggiore prevalenza di invalidità a distanza (rischio aumentato del 50%) e una maggiore mortalità (33% a 3 mesi contro 20% nei pazienti senza FA).^{84, 85} Il rischio di ictus nei pazienti con FA aumenta con l'aumentare dell'età e passa da 1,5% nei pazienti con età compresa tra 50 e 59 anni a 23,5% nei pazienti con età compresa tra 80 e 89 anni.⁵ Oltre all'età avanzata, i principali fattori clinici predittivi di ictus nei pazienti con FA comprendono lo scompenso cardiaco, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e un pregresso evento cerebrovascolare (TIA o ictus).⁸⁶ Quest'ultimo rappresenta il fattore di rischio più importante associato ad un'incidenza annua di ictus >5%, tale da giustificare, di per sé, l'indicazione alla TAO. Altri fattori di rischio minori sono il sesso femminile, l'età tra 65 e 74 anni, la cardiopatia ischemica, in particolare un pregresso infarto, la vasculopatia periferica e la presenza di placche aortiche.⁸⁷

Il rischio annuale di ictus per i pazienti con FA parossistica (2,6-3,2%) è paragonabile a quello dei pazienti con FA permanente (2,9-3,3%).⁸⁸⁻⁹¹ La FA sembra associata anche ad un aumentato rischio di perdita di memoria, decadimento cognitivo e demenza.⁹²⁻⁹⁵ In base allo studio di Framingham, l'incidenza cumulativa di demenza dopo il primo riscontro di FA è del 2,7% a 1 anno e del 10,5% a 5 anni.⁹³ Infarti cerebrali silenti multipli sono stati considerati responsabili di questi disturbi.^{80, 81, 83, 96} Altre possibili cause sono lo scompenso cardiaco generato dalla FA e la disfunzione microcircolatoria determinata dall'ipertensione arteriosa che spesso coesiste con la FA.⁹⁵

FA e scompenso cardiaco sono due condizioni che spesso coesistono. Circa un terzo dei pazienti con FA ha una storia di scompenso cardiaco¹ e dal 10% al 30% dei pazienti scompensati ha una storia di FA.⁴³ La prevalenza della FA nello scompenso cardiaco aumenta con l'aumentare della classe funzionale NYHA (*New York Heart Association*), dal 4% in classe I al 50% in classe IV.⁴³ La frequente coesistenza di FA e scompenso cardiaco è giustificata dal fatto che entrambe le condizioni condividono gli stessi fattori di rischio e che la presenza dell'una predispone allo sviluppo dell'altra. In effetti, una volta che una delle due condizioni si manifesta, l'altra ne fa seguito con una progressione abbastanza rapida: 3,3% per anno per quanto riguarda lo scompenso cardiaco in pazienti con FA e 5,4% per quanto riguarda la FA in pazienti scompensati.⁹⁷ In base allo studio di Framingham, l'insorgenza di scompenso cardiaco nei pazienti con FA comporta un incremento della mortalità del 2,7% negli uomini e del 3,1% nelle donne.⁹⁷ Allo stesso modo, l'insorgenza della FA nei pazienti con scompenso cardiaco aumenta la mortalità dell'1,6% negli uomini e del 2,7% nelle donne.⁹⁷

Molti meccanismi possono spiegare la coesistenza e lo stretto legame tra FA e scompenso cardiaco. La perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare, l'elevata frequenza, l'irregolarità della durata dei cicli cardiaci ed il ridotto tempo di diastole durante FA portano ad una riduzione della portata cardiaca⁹⁸ e le aumentate pressioni di riempimento nello scompenso cardiaco favoriscono lo stress di parete, la dilatazione⁹⁹ e la fibrosi atriale. Anche l'aumento del tono adrenergico e l'attivazione biumorale tipiche dello scompenso cardiaco cronico contribuiscono a determinare quelle modificazioni del substrato elettrico che sono considerate responsabili dell'insorgenza della FA.¹⁰⁰

Infine la FA è la causa più comune della cosiddetta tachicardiomiopatia, una cardiomiopatia dilatativa che si sviluppa nei pazienti con FA persistente o permanente ad elevata frequenza di risposta ventricolare (> 90-100 bpm a riposo), caratterizzata da severa disfunzione ventricolare sinistra parzialmente o totalmente reversibile dopo ripristino del ritmo sinusale o adeguato controllo della frequenza.¹⁰¹ I meccanismi alla base dello sviluppo della tachicardiomiopatia non sono chiari, tuttavia modelli animali suggeriscono un possibile ruolo dell'ischemia miocardica e dell'accumulo di calcio intracellulare.¹⁰¹

1.6. Basi elettroanatomiche della fibrillazione atriale

1.6.1. Basi anatomiche

Alterazioni fisiopatologiche precedenti la FA

Qualsiasi tipo di malattia cardiaca può innescare un lento ma progressivo processo di rimodellamento strutturale, sia nei ventricoli che negli atri. All'interno degli atri la proliferazione e la differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti, l'aumentata deposizione di tessuto connettivo e la fibrosi sono il marchio di questo processo. Il rimodellamento strutturale comporta sia la dissociazione elettrica tra i fasci muscolari che alterazioni eterogenee nella conduzione locale, le quali facilitano l'innescamento e la perpetuazione della FA. Questo substrato elettroanatomico permette la formazione di piccoli circuiti di rientro che possono rendere stabile l'aritmia.

Alterazioni fisiopatologiche susseguenti alla FA

Dopo l'insorgenza della FA si verificano, con tempi diversi e diverse conseguenze fisiopatologiche, cambiamenti delle proprietà elettrofisiologiche atriali, della funzione meccanica e dell'ultrastruttura atriale.¹⁰² Un accorciamento del periodo refrattario atriale nei giorni successivi all'insorgenza della FA è stato documentato nell'uomo.¹⁰³ Il processo di rimodellamento elettrico contribuisce alla crescente stabilità della FA durante i primi giorni dopo il suo esordio. I principali meccanismi cellulari alla base dell'accorciamento del periodo refrattario sono la *down-regulation* della corrente entrante al Ca^{2+} *L-type* e la *up-regulation* delle correnti di rettificazione entranti al K^+ . Il recupero della normale refrattarietà atriale si verifica alcuni giorni dopo il ritorno a ritmo sinusale.

Si può osservare anche una alterazione della funzione contrattile atriale dopo alcuni giorni di FA. I principali meccanismi cellulari di disfunzione contrattile atriale sono la *down-regulation* della corrente entrante al Ca^{2+} , il ridotto rilascio di Ca^{2+} dai depositi intracellulari con conseguenti alterazioni della meccanica miofibrillare. In pazienti con FA isolata sono state documentate alterazioni di tipo infiammatorio e fibrosi.¹⁰⁴

1.6.2. Basi elettrofisiologiche

Per molti anni tre maggiori scuole di pensiero hanno concorso fra loro per spiegare i meccanismi alla base della FA: l'ipotesi dei rientri multipli, la teoria dell'attività focale ad alta frequenza e la teoria dei rientri localizzati (*rotor*) con conduzione fibrillante.^{102, 105-107} Sono stati fatti progressi considerevoli nella definizione dei meccanismi di innesco e perpetuazione della FA.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Probabilmente, il passo avanti più sorprendente è stata la scoperta che, in un sottogruppo di pazienti, la FA era innescata da un'attività focale ad alta frequenza di scarica e poteva essere "curata" con una procedura di ablazione transcateretere localizzata.^{108, 109} Questa importante osservazione ha costretto la comunità degli aritmologi a concentrare nuovamente l'attenzione sulle VP e la parete posteriore dell'AS, come anche sull'innervazione autonoma di questa regione (Figura 1). Si è anche rafforzato il concetto che lo sviluppo della FA necessita di un *trigger* ed un substrato anatomico o funzionale, sia per l'innesco che per il mantenimento dell'aritmia.

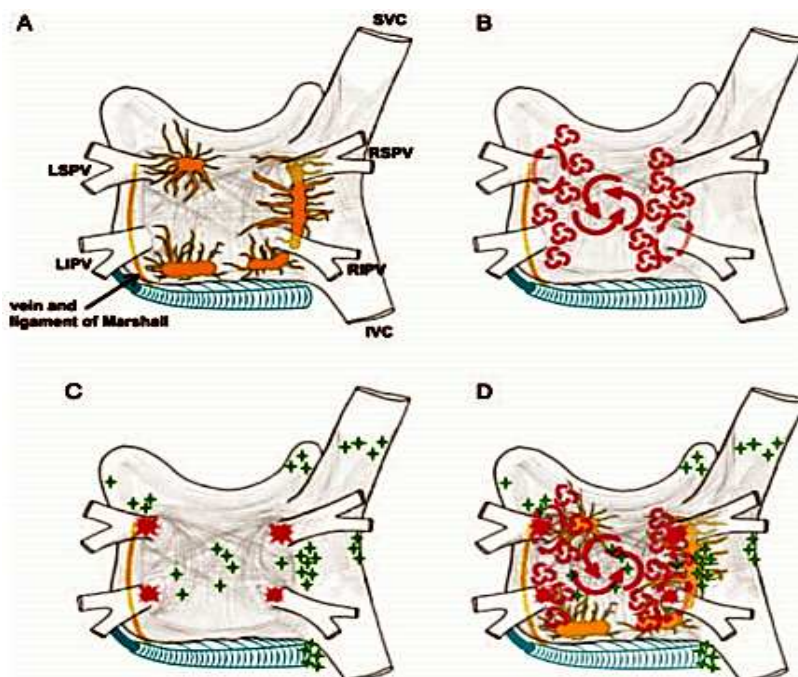


Figura 1: Strutture e meccanismi della fibrillazione atriale. La figura 1A è un disegno schematico degli atri sinistro e destro visti posteriormente. Si può apprezzare l'estensione delle fibre muscolari all'interno delle VP. In giallo sono mostrati i cinque gangli plessiformi (GP) maggiori e rispettivi assoni (GP superiore sinistro, GP inferiore sinistro, GP anteriore destro, GP inferiore destro) ed il legamento di Marshall. In blu è mostrato il seno coronarico il quale è avvolto da fibre muscolari che si connettono agli atri. La figura 1B mostra i rientri multipli, maggiori e minori, importanti nell'innesco e nel mantenimento della FA. Nella figura 1C sono mostrate le sedi di origine dei *trigger* focali, nelle VP (in rosso) e al di fuori di esse (in verde). Nella figura 1D è mostrato un modello composto dei vari meccanismi anatomici ed elettrici della FA. Adattato da *Circulation*,¹¹¹ *Am J Cardiol*,¹¹² *Tex Heart Inst J*.¹¹³ Da: 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.

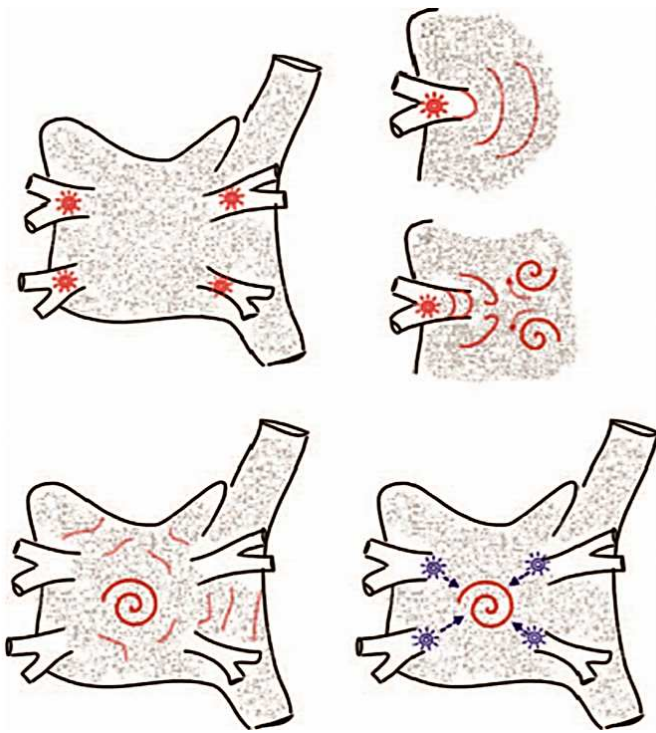


Figura 2: *Trigger* focali innescanti i rientri. Questa è una rappresentazione schematica che mostra come un *trigger* focale può guidare l'inizio di un rientro (*rotor*). Inoltre, il rimodellamento atriale induce l'insorgenza di ulteriori *trigger* focali ed il mantenimento dei rientri stessi. Da: 2012 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.

Come illustrato in Figura 2, alcuni autori¹¹⁴ hanno proposto che, in presenza di un substrato eterogeneo appropriato per la FA, un *trigger* focale può innescare dei rientri sostenuti (*rotor*) ad alta frequenza che mantengono la FA. I fronti d'onda che nascono dai rientri vanno incontro ad una frammentazione e, man mano che si distribuiscono nello spazio, danno luogo ad una conduzione fibrillante.^{105, 106, 115, 116} Evidenze indicano che quando l'attivazione atriale ad alta frequenza viene mantenuta per almeno 24 ore, il rimodellamento dei canali ionici altera il substrato elettrofisiologico,^{106, 115, 116} promuovendo il mantenimento dei rientri ed aumentando l'attività di scarica dei *trigger*, con il conseguente mantenimento della FA. La FA può anche risultare da patologie atriali preesistenti. Sebbene si sia scoperto molto circa i meccanismi della FA, essi rimangono non completamente compresi. Per tale motivo, ad oggi non è ancora possibile attuare una strategia ablativa mirata ad un singolo meccanismo della FA nella maggior parte dei pazienti.

L'ipotesi dei rientri multipli

Dalla metà fino alla fine del 1980, l'ipotesi dei rientri multipli è stata largamente accettata come meccanismo dominante della FA.¹¹⁷ Questa ipotesi fu elaborata da Moe e colleghi e successivamente confermata da ulteriori lavori sperimentali.¹¹⁸ Secondo questa ipotesi, la FA risulta dalla presenza di molteplici contemporanei circuiti di rientro, capaci di dare origine a numerosi fronti d'onda di depolarizzazione. Tali fronti d'onda, propagandosi attraverso il tessuto atriale, si frammentano e danno origine ad ulteriori numerose onde di attivazione in grado di perpetuare l'aritmia. Ciò è possibile per un'abnorme dispersione della refrattarietà atriale che condiziona, in alcune aree, fenomeni di blocco di conduzione che, a loro volta, in presenza di una ridotta velocità di propagazione dell'impulso elettrico e di una massa miocardica atriale criticamente aumentata, determinano l'instaurarsi di una serie di circuiti di rientro. Questa ipotesi è stata avvalorata da studi elettrofisiologici effettuati con registrazioni simultanee in punti diversi del tessuto atriale.¹¹⁸ E' da notare come lo sviluppo della procedura chirurgica Maze fu basato su questa ipotesi elettrofisiologica della FA e sul concetto che il mantenimento della FA necessita di un numero critico di circuiti di rientro, ognuno dei quali, a sua volta necessita di una certa quantità di tessuto atriale eccitabile.¹¹⁸ Tuttavia, risultati clinici e sperimentali affermano che, nonostante in alcuni casi il mantenimento della FA possa essere associato alla propagazione di fronti d'onda in maniera casuale, i periodi refrattari atriali e le lunghezze di ciclo non sembrano distribuirsi in maniera altrettanto casuale.

La teoria dell'attività focale ad alta frequenza

Questa teoria presuppone l'esistenza di uno o più *foci* atriali dotati di aumentata automaticità e capaci di generare impulsi elettrici ad alta frequenza. La sede abituale di questi *foci* è nelle VP,^{109, 110} dove le fibre muscolari non raramente hanno attività automatica e sono spesso caratterizzate da un periodo refrattario molto breve,^{119, 120} condizioni favorevoli all'innescamento ed al mantenimento della FA.

A Nathan ed Eliakim è dovuta la prima osservazione che fasci di tessuto cardiaco si estendono all'interno delle VP.¹¹¹ Tuttavia, lo studio delle proprietà anatomiche ed elettrofisiologiche delle VP è rimasto abbastanza limitato fino a quando non si è apprezzata l'importanza dei *trigger* provenienti dalle suddette nello sviluppo della FA. Ad oggi esiste un consenso generale sul fatto che fibre miocardiche si estendono dall'AS alle VP da 1 fino a 3 cm; lo spessore del fascio muscolare è maggiore al polo prossimale (1-1,5 mm) e si riduce gradualmente verso il polo distale.^{107, 121}

La stragrande maggioranza dei battiti prematuri atriali che innescano parossismi di FA originano dalle VP. Questi foci innescano la FA tramite una raffica di scariche rapide e rispondono all'ablazione transcatetere a radiofrequenza (RF) del sito stesso.¹¹⁰ L'ablazione di tali siti, la maggior parte dei quali si trova in corrispondenza o in prossimità della giunzione tra VP e AS, si traduce in un progressivo prolungamento della durata del ciclo della FA e conversione a ritmo sinusale nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica (FAP), mentre nella FA persistente, siti ad alta frequenza sono distribuiti lungo l'intera superficie degli atri, quindi l'ablazione o la conversione a ritmo sinusale risulta essere più difficile.

Altre sorgenti di attività focale sono la parete posteriore dell'AS, il legamento di Marshall, il seno coronarico, la VCS e la cresta terminale.¹²²

La veridicità di questa ipotesi si basa sull'osservazione che l'individuazione e l'eliminazione delle fonti di attività focale anomala mediante le tecniche di ablazione transcatetere comporta la scomparsa dell'aritmia stessa.^{110, 122}

La teoria dei rientri localizzati (rotors) con conduzione fibrillante

Questa teoria¹⁰⁵ è fondata sulla presenza di un'"onda madre" o "rotore" principale ad elevatissima frequenza, situato in AS nella regione antrale in vicinanza dello sbocco delle VP, che guida e mantiene l'aritmia e si propaga al rimanente miocardio atriale attraverso "onde figlie" in modo irregolare, tanto che un'attività elettrica completamente desincronizzata di tipo fibrillante viene registrata a distanza dal rotore principale, soprattutto in atrio destro.

1.7. Predisposizione genetica

La FA ha una componente familiare, soprattutto la FA ad esordio precoce.¹²³ Nel corso degli ultimi anni sono state identificate numerose sindromi cardiache ereditarie associate alla FA. Sia la sindrome del QT lungo che del QT breve e la sindrome di Brugada sono associate ad aritmie sopraventricolari, fra le quali la FA.¹²⁴ Spesso, la FA insorge in una varietà di condizioni ereditarie tra cui la cardiomiopatia ipertrofica, una forma familiare di pre-eccitazione ventricolare ed una particolare forma di ipertrofia ventricolare sinistra associata a mutazioni nel gene PRKAG2. Altre forme familiari di FA sono associate a mutazioni nel gene che codifica per il peptide natriuretico atriale,¹²⁵ mutazioni del gene SCN5A determinanti una perdita di funzione del canale al Na⁺ cardiaco,¹²⁶ oppure aumento di funzione del canale al K⁺.¹²⁷ Inoltre, diversi loci genetici localizzati nei pressi dei geni PITX2 e ZFX3 si associano alla FA e all'ictus cardioembolico secondo alcuni studi condotti su vaste popolazioni.¹²⁸

1.8. Conseguenze fisiopatologiche della FA

Conduzione atrioventricolare

Nei pazienti con FA ed un sistema di conduzione cardiaco normale (in assenza di vie accessorie o disfunzioni del sistema His-Purkinje), il nodo atrioventricolare (AV) funziona da filtro per prevenire frequenze ventricolari eccessivamente alte. Il principale meccanismo che limita la conduzione atrioventricolare è la refrattarietà intrinseca del nodo AV. Gli impulsi elettrici che raggiungono il nodo AV possono non essere condotti ai ventricoli, ma vanno ad alterare la refrattarietà del nodo AV, rallentando o bloccando successivi battiti atriali.

Le fluttuazioni del tono simpatico e parasimpatico comportano una variabilità della frequenza ventricolare nelle varie fasi diurne o durante l'esercizio fisico. Questa alta variabilità della frequenza ventricolare è spesso una dura sfida per la terapia. La digitale, che rallenta la frequenza ventricolare aumentando il tono parasimpatico, risulta efficace per controllare la frequenza cardiaca a riposo, molto meno sotto sforzo. I β -bloccanti ed i calcio-antagonisti non-diidropiridinici riducono la frequenza ventricolare sia a riposo che durante l'esercizio fisico.

In pazienti con sindromi da pre-eccitazione ed FA, frequenze ventricolari rapide possono essere molto pericolose. In tali pazienti la somministrazione di composti che rallentano la conduzione AV, senza prolungare anche i periodi refrattari atriali e delle vie accessorie (ad es. verapamil, diltiazem e digitale), può accelerare la conduzione lungo la via accessoria.

Alterazioni emodinamiche

Alla base delle alterazioni emodinamiche riscontrate nei pazienti con FA vi sono la perdita della coordinazione della contrazione atriale, le alte frequenze ventricolari, l'irregolarità della risposta ventricolare stessa e la riduzione della perfusione miocardica; allo stesso modo contribuiscono le alterazioni a lungo termine come la cardiomiopatia atriale e ventricolare.

La perdita nella coordinazione della funzione meccanica atriale, dopo l'insorgenza della FA, riduce la gittata cardiaca del 5-15%. Questo effetto è più evidente in pazienti con ridotta *compliance* ventricolare, nei quali la contrazione atriale contribuisce significativamente al riempimento ventricolare. Alte frequenze ventricolari limitano il riempimento ventricolare a causa dell'accorciamento della fase diastolica. Ritardi di conduzione interventricolare o intraventricolare, legati alla frequenza, possono determinare una desincronizzazione del ventricolo sinistro e ridurre ulteriormente la gittata cardiaca.

Inoltre, la stessa irregolarità della frequenza ventricolare può ridurre la gittata sistolica. In base alla relazione esistente tra fase diastolica, con relativa distensione delle fibre miocardiche, e forza contrattile (legge di Starling), le fluttuazioni dell'intervallo R-R causano una grande variabilità nella forza dei susseguenti battiti cardiaci, risultando spesso in un deficit della gittata.

Un aumento della frequenza ventricolare persistentemente al di sopra di 120-130 bpm può causare una tachicardiomiopatia ventricolare.¹²⁹ La riduzione della frequenza cardiaca può ristabilire una normale funzione ventricolare e prevenire l'ulteriore dilatazione e danneggiamento degli atri.

Rischio tromboembolico

Il rischio di ictus ed embolia sistemica nei pazienti con FA è legato a numerosi meccanismi fisiopatologici sottostanti.¹³⁰ Nei pazienti con FA sono presenti tutte le alterazioni principali della triade di Virchow. "La stasi ematica" in FA è legata al ristagno all'interno dell'atrio sinistro, con conseguenti ridotte velocità di flusso in auricola sinistra, visualizzate come fenomeni di eco-contrasto spontanei all'ecocardiografia transesofagea (TEE). "La disfunzione endoteliale" include la progressiva dilatazione atriale, l'erosione endocardica, l'infiltrazione fibrosa ed edematosa della matrice extracellulare. L'auricola sinistra è la sorgente dominante degli emboli (90%) nella FA non valvolare.¹³⁰ "L'ipercoagulabilità" è ben descritta in pazienti con FA ed include fenomeni di attivazione piastrinica e della cascata coagulativa, oltre che infiammazione ed alterato rilascio di fattori di crescita.¹³⁰

1.9. Diagnosi, storia naturale e classificazione della FA

1.9.1. Definizione

La FA è una tachiaritmia sopraventricolare caratterizzata da un'attività elettrica atriale caotica ed irregolare che determina la perdita della funzione meccanica della contrazione atriale. La diagnosi di FA è elettrocardiografica:

- il primo elemento che caratterizza la FA all'elettrocardiogramma (ECG) è la scomparsa delle onde di attivazione atriale (onde P), che vengono sostituite da rapide oscillazioni della linea isoelettrica, dette onde di fibrillazione (onde *f*). Le onde *f* sono del tutto irregolari, con continue variazioni di forma, di voltaggio e degli intervalli *f-f*, hanno frequenza molto elevata (400-600/min) e durano per tutto il ciclo cardiaco (sono continue), determinando un aspetto frastagliato della linea isoelettrica;
- il secondo elemento che caratterizza la FA è l'irregolarità degli intervalli R-R. In corso di FA un grande numero di impulsi di origine atriale raggiunge la giunzione atrioventricolare (AV), ma solo una parte di essi si trasmette effettivamente ai ventricoli. La quantità di impulsi che raggiunge i ventricoli dipende, infatti, dalle caratteristiche elettrofisiologiche del nodo AV e delle altre porzioni del sistema di conduzione, dalla presenza di eventuali vie accessorie, dal tono del sistema nervoso autonomo e dall'azione di farmaci concomitanti. Tutte queste variabili contribuiscono alla costante variazione di durata degli intervalli R-R.

Un polso irregolare deve sempre far venire il sospetto di una FA, ma per fare diagnosi di FA è necessaria la registrazione di un ECG. In sintesi, i due elementi fondamentali per la diagnosi di FA sono rappresentati dall'assenza di onde P e dall'irregolarità degli intervalli R-R. Qualsiasi aritmia che abbia le caratteristiche ECG di una FA e duri sufficientemente a lungo per poter essere registrata su un ECG a 12 derivazioni, o almeno 30 s su singola striscia, dovrebbe essere considerata come FA.^{57, 131}

Diagnosi differenziale

Molte aritmie sopraventricolari, in particolare tachicardie atriali (TA) e flutter atriali, ma anche altre rare forme di ectopie atriali rapide, si possono presentare con intervalli R-R rapidi ed irregolari e mimare una FA. La maggior parte delle TA ed i flutter presentano cicli atriali più lunghi, generalmente ≥ 200 ms. Pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici possono presentare cicli atriali più lenti durante episodi di FA. Una registrazione ECG durante l'aritmia è necessaria per differenziare una FA, di comune diagnosi, da altre forme rare di ritmi sopraventricolari con intervalli R-R irregolari. Ogni episodio di sospetta FA dovrebbe essere registrato tramite un ECG a 12 derivazioni di sufficiente durata e qualità per valutare l'attività atriale.

Occasionalmente, quando la frequenza ventricolare è alta, il blocco del nodo AV tramite manovra di Valsalva, massaggio carotideo o somministrazione intravenosa di adenosina può aiutare a smascherare l'attività atriale.¹³²

1.9.2. Storia naturale

La FA progredisce da brevi e rari episodi, ad attacchi più lunghi e più frequenti. Nel corso del tempo (anni), molti pazienti svilupperanno forme sostenute di FA. Solo una piccola percentuale di pazienti senza condizioni favorevoli la FA rimarrà in FA parossistica per vari decenni (2-3% dei pazienti con FA).⁴⁶ L'invecchiamento e le comorbidità accelerano in maniera significativa sia la progressione della FA che lo sviluppo di complicanze.^{57, 124} Il rischio di complicanze correlate alla FA non cambia tra episodi brevi di FA o forme sostenute dell'aritmia.⁹¹ Di conseguenza è molto importante diagnosticare forme parossistiche di FA per prevenire le possibili complicanze (ad es. ictus).

La FA asintomatica è comune anche in pazienti sintomatici per FA, indipendentemente se la presentazione iniziale sia stata parossistica o persistente. Questo fatto ha un peso importante riguardo il mantenimento o meno della terapia mirata alla prevenzione delle complicanze, come quella anticoagulante.

Le recidive sono molto frequenti. Il tasso di recidiva di FA è del 10% nel primo anno dopo la diagnosi e di circa il 5% annuo per i successivi.

1.9.3. Classificazione

La classificazione ad oggi più comunemente utilizzata della FA si basa sulla modalità di presentazione e sulla durata dell'aritmia. Tale classificazione riconosce sei tipi di FA:^{43, 133}

- *FA di nuova insorgenza*: comprende le forme di FA che sono documentate per la prima volta, indipendentemente dalla presenza di sintomi, dall'eventuale riconversione spontanea a ritmo sinusale, dalla durata dell'episodio o da eventuali precedenti episodi non documentati;
- *FA ricorrente*: comprende qualsiasi forma di recidiva di FA;
- *FA parossistica*: comprende le forme di FA che terminano spontaneamente, generalmente entro 7 giorni (la maggior parte entro le prime 24-48h);
- *FA persistente*: comprende le forme di FA di durata superiore a 7 giorni o di durata minore ma che non si interrompono spontaneamente e che necessitano di interventi terapeutici (cardioversione farmacologica o elettrica) per la loro riconversione a ritmo sinusale;
- *FA persistente di lunga durata*: comprende le forme di FA che durano più di 1 anno;
- *FA permanente*: comprende le forme di FA nelle quali non sono stati effettuati tentativi di cardioversione o, se effettuati, non hanno avuto successo per mancato ripristino del ritmo sinusale o per recidive precoci dell'aritmia che sconsigliano ulteriori tentativi di cardioversione.

È chiaro come le diverse forme di FA non siano mutuamente esclusive nello stesso paziente e come nel tempo ogni forma possa virare in un'altra. In questi casi l'aritmia va etichettata tenendo conto di qual è la forma di FA più frequentemente osservata. È anche evidente come una forma parossistica rischi a volte di essere classificata come persistente solo per il fatto che, per motivi vari (compromissione emodinamica, necessità di evitare la terapia anticoagulante, ecc.), si è deciso di eseguire un tentativo di cardioversione prima che si sia atteso il tempo necessario per il ripristino spontaneo del ritmo sinusale.

1.10. Ablazione transcatetere della fibrillazione atriale

1.10.1. Basi elettrofisiologiche dell'ablazione della fibrillazione atriale

È generalmente accettato che l'insorgenza della FA richieda sia un *trigger* che un substrato aritmogeno favorente. L'obiettivo delle procedure di ablazione è di prevenire la FA eliminando i possibili *trigger* e modificando il substrato aritmogeno. La strategia attualmente più usata è l'isolamento elettrico delle VP mediante lesioni circonfenziali attorno agli osti che, verosimilmente, agisce sia sui *trigger* che sul substrato della FA.^{73, 134, 135} In particolare, questo approccio mira ad isolare le VP che sono le sedi più comuni di *trigger* per l'insorgenza della FA; inoltre, sedi meno comuni di *trigger*, come vena e legamento di Marshall e parete posteriore dell'atrio sinistro, possono essere ugualmente trattate con questo tipo di lesioni ablativie. Le lesioni circonfenziali possono anche modificare il substrato aritmogeno eliminando porzioni di tessuto adiacenti alle giunzioni atrio-vene polmonari che sono essenziali per l'innescamento ed il mantenimento della FA, o riducendo la massa critica di tessuto atriale necessario per sostenere i fenomeni di rientro. Infine, il complesso delle lesioni circonfenziali può interrompere le fibre nervose simpatiche e parasimpatiche provenienti dai gangli del sistema nervoso autonomo, che sono stati identificati come possibili *trigger* per FA.^{136, 137}

1.10.2. Razionale per il trattamento della fibrillazione atriale con ablazione

Vi sono varie ipotetiche ragioni per trattare la FA con procedure di ablazione. Queste includono il miglioramento della qualità di vita, la riduzione del rischio di ictus e l'aumento della sopravvivenza. Tuttavia, bisogna riconoscere che, ad oggi, la motivazione primaria per effettuare una procedura di ablazione è la presenza di una FA sintomatica, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita del paziente. Nonostante ognuna delle ragioni descritte sopra per eseguire una procedura di ablazione di FA possa essere corretta, esse non sono ancora state valutate sistematicamente in grandi studi clinici randomizzati e, pertanto, non possono essere provate.

Molti studi epidemiologici hanno mostrato una forte associazione fra FA ed aumentato rischio di TE cerebrale, insorgenza di scompenso cardiaco ed incremento della mortalità.^{10, 138, 139} E' risaputo che la FA causa alterazioni emodinamiche che comprendono la riduzione della gittata sistolica, l'aumento della pressione e del volume dell'AS, l'accorciamento del tempo di riempimento diastolico ventricolare, l'insufficienza delle valvole AV ed una frequenza ventricolare irregolare e spesso rapida.⁹⁸ Una FA con risposta ventricolare rapida può anche causare una disfunzione sistolica reversibile del VS. Il persistere della FA conduce ad un rimodellamento anatomico ed elettrico dell'AS che può agevolare il persistere dell'aritmia. Cosa ancora più importante, molti pazienti, anche coloro con un buon controllo della frequenza, sono sintomatici durante la FA.

Sono stati svolti numerosi studi clinici randomizzati per dare risposta al quesito se il controllo del ritmo fosse migliore del controllo della frequenza nei pazienti con FA.^{75, 140, 141} Questi studi non hanno dimostrato che il ripristino del ritmo sinusale sia associato ad una migliore sopravvivenza. In tutti gli studi, per il controllo del ritmo sono stati impiegati i farmaci antiaritmici. Lo studio *Pharmacological Intervention in AF* (PIAF) per primo dimostrò che il controllo della frequenza non era inferiore al controllo del ritmo nel migliorare la sintomatologia e la qualità di vita.¹⁴² Un ulteriore studio riportò simili risultati.¹⁴¹ Lo studio *Strategies of Treatment of AF* (STAF) non mostrò differenze significative fra le due strategie riguardo gli *endpoint* primari di decesso, embolia sistemica e necessità di rianimazione cardiopolmonare.¹⁴⁰ Un altro studio ha dimostrato un miglioramento nella qualità di vita e nella capacità d'esercizio a 12 mesi di *follow-up* in un gruppo di pazienti con FA persistente.¹⁴³ Nello studio *AF Follow-up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM), nel quale furono randomizzati 4.060 pazienti con FA ed elevato rischio di ictus e morte o verso il controllo del ritmo o verso il controllo della frequenza, non si trovarono differenze significative tra tutti i casi di decesso fra le due differenti strategie.⁷⁵ Tuttavia, un'analisi *post-hoc* dello studio AFFIRM ha mostrato che il persistere del ritmo sinusale senza l'utilizzo di farmaci era associato ad una significativa riduzione della mortalità, mentre l'uso di farmaci antiaritmici aumentava la mortalità del 49%,¹⁴⁴ indicando che l'effetto benefico del ripristino del ritmo sinusale sulla sopravvivenza poteva essere controbilanciato dagli effetti collaterali dei farmaci antiaritmici. Precedentemente, anche lo studio *Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide* (DIAMOND) mostrò che il mantenimento del ritmo sinusale era associato ad una migliore sopravvivenza.¹⁴⁵ E' necessario notare, tuttavia, che questa fu un'analisi retrospettiva e l'aumento della sopravvivenza poteva risultare da fattori differenti dal ritmo sinusale. Per contro, uno studio recente ha dimostrato che una strategia di controllo del ritmo o la presenza di ritmo sinusale non è associata ad una prognosi migliore nei pazienti con FA e scompenso cardiaco congestizio.¹⁴⁶

Questi studi clinici mostrano chiaramente che l'impegno dei farmaci antiaritmici per il mantenimento del ritmo sinusale non è in grado di ottenere i risultati sopra menzionati. Tuttavia, ci sono degli elementi in questi dati che indicano che il mantenimento del ritmo sinusale potrebbe essere preferito rispetto al controllo della frequenza se questo fosse ottenuto con metodi differenti rispetto alla terapia farmacologica. Uno studio ha comparato l'efficacia e la sicurezza dell'ablazione circonfrenziale delle VP rispetto al trattamento con farmaci antiaritmici su un vasto numero di pazienti ed un *follow-up* a lungo termine, mostrando che la terapia ablativa aumentava significativamente la morbilità e la mortalità nei pazienti con FA.⁷³ Poiché si tratta di uno studio monocentrico, senza revisione dei dati grezzi e senza uno studio prospettico randomizzato, bisogna considerare tali risultati come molto preliminari. Molti piccoli studi randomizzati abbastanza recenti sulla FA parossistica hanno dimostrato che l'ablazione transcatetere è superiore alla terapia

antiaritmica nel prevenire le recidive di FA.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Un limite di questi studi è che la maggior parte dei pazienti aveva precedentemente fallito il trattamento con almeno un farmaco antiaritmico. Sono stati pubblicati vari studi che hanno riportato un basso rischio di ictus in pazienti che avevano interrotto la terapia anticoagulante a distanza di alcuni mesi o più dall'ablazione della FA.¹⁵⁰⁻¹⁵² Questi risultati vanno interpretati con cautela poiché la FA può recidivare dopo l'ablazione, sia precocemente ma anche tardivamente e le recidive sono più spesso asintomatiche dopo l'ablazione, che non prima della stessa. Perlopiù, il rischio di ictus dei pazienti tende ad aumentare con l'invecchiamento e con l'insorgenza di altre comorbidità come l'ipertensione. Pertanto, ad oggi cominciano ad intravedersi dati positivi circa i benefici del mantenimento del ritmo sinusale ottenuto con tecniche ablativo, rispetto al controllo della frequenza.

Tuttavia, ad oggi sono necessari grandi studi clinici multicentrici, randomizzati e prospettici, per determinare definitivamente se il mantenimento del ritmo sinusale ottenuto con tecniche ablativo sia in grado di ridurre la morbilità e la mortalità rispetto alle sole strategie di controllo del ritmo, oppure rispetto al trattamento con farmaci antiaritmici. Attualmente è in corso lo studio *Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy for AF* (CABANA), il quale fornirà importanti informazioni e valuterà se l'ablazione transcateretere è superiore alla terapia medica in pazienti con FA ad elevato rischio di ictus.¹⁵³

1.10.3. Indicazioni all'ablazione transcateretere della FA

Il motivo principale per eseguire una procedura di ablazione di FA è migliorare la qualità di vita dei pazienti eliminando i sintomi causati dall'aritmia come il cardiopalmo, l'astenia e l'intolleranza allo sforzo. Anche se sono possibili altri benefici, quali riduzione del rischio di ictus cerebrale e di scompenso cardiaco ed aumento della sopravvivenza, questi non sono ancora stati dimostrati da *trial* clinici randomizzati. Altri elementi da tenere in considerazione nell'indicazione all'ablazione sono il tipo di FA (persistente vs parossistica), la durata della FA (> 12 mesi), l'età (il rischio di perforazione e complicanze tromboemboliche è maggiore nei pazienti molto anziani), la dilatazione atriale (> 50 mm), l'ipertensione arteriosa e la presenza di estese cicatrici atriali, che riducono la probabilità di successo della procedura.¹⁵⁴⁻¹⁶⁰

In base alle raccomandazioni pubblicate dalla *Task Force* congiunta della *Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society* (HRS/EHRA/ECAS),¹³³ l'ablazione transcateretere della FA non dovrebbe essere considerata come terapia di prima scelta per il trattamento della FA, rappresentata solitamente dai farmaci antiaritmici. Il suo uso, pertanto, tranne che in alcune rare situazioni cliniche, dovrebbe essere riservato solo ai casi in cui è fallito almeno un tentativo di trattamento con antiaritmici di classe 1 o 3.¹³³

1.10.4. Evoluzione delle strategie ablativie della FA

Considerazioni storiche

Cox e colleghi hanno sviluppato l'ablazione chirurgica della FA e dimostrato la sua efficacia.^{161, 162} Successivamente, altri chirurghi hanno valutato l'efficacia di ulteriori approcci chirurgici, mirati al solo isolamento delle VP.^{163, 164} L'ultima evoluzione della procedura di Cox, la cosiddetta Maze-III, era ispirata al modello di FA che prevedeva, per il mantenimento dell'aritmia stessa, l'esistenza di un numero critico di circuiti di rientro. La procedura Maze-III è stata progettata per eliminare o bloccare anatomicamente tutti i possibili circuiti di rientro in entrambi gli atri. Il successo della procedura Maze-III agli inizi degli anni '90 ha spinto alcuni elettrofisiologi interventisti a cercare di riprodurre tale procedura tramite lesioni prodotte con cateteri transvenosi a RF. Swartz e colleghi riprodussero le lesioni della Maze-I con l'impiego di introduttori dedicati e cateteri a RF, in piccolo gruppo di pazienti. Tuttavia, l'efficacia fu modesta, l'incidenza di complicanze fu alta ed la durata della procedura e della fluoroscopia lunga. La dimostrazione della fattibilità di tale procedura portò alla ricerca di ulteriori miglioramenti. Sebbene in molti abbiano cercato di riprodurre la procedura chirurgica Maze con l'impiego di sistemi di mappaggio tridimensionale o di cateteri ablatori multielettrodo, questi studi clinici hanno ottenuto un successo limitato.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ Sulla base di queste osservazioni e dei rapidi sviluppi delle tecniche ablativie della FA indirizzate ai *trigger* focali, gli elettrofisiologi rivolsero maggiormente il loro interesse verso tali nuove strategie.

Ablazioni mirate alle vene polmonari

L'identificazione di *trigger* innescanti la FA nel tratto ostiale delle VP spinsero a cercare di prevenire le recidive di FA con ablazioni nella sede di origine del *trigger* stesso.^{109, 110, 169} L'ablazione diretta dei *trigger* era limitata dalla scarsa frequenza con cui si riusciva a indurre l'inizio della FA durante la procedura di ablazione. Un'ulteriore limitazione di questo approccio era che, durante la procedura, comunemente si osservavano molteplici sedi di *foci triggeranti*.

Per superare queste limitazioni Haissaguerre et al.¹⁷⁰ proposero un differente approccio mirato ad isolare elettricamente il miocardio prossimo alle VP. Questa tecnica di isolamento segmentale includeva l'identificazione e l'ablazione sequenziale dell'ostio delle VP, prossimo ai punti più precoci di attivazione delle fibre muscolari delle vene stesse. L'*endpoint* di questa procedura era l'isolamento elettrico di almeno tre VP.

Successivamente Pappone et al.^{168, 171} svilupparono una strategia di ablazione con *encircling* delle VP guidata da un mappaggio elettroanatomico tridimensionale.

Data la possibile comparsa di stenosi vascolari come complicanza dell'applicazione di RF all'interno delle VP e dato il riscontro che le sedi di innesco e/o mantenimento della FA erano spesso localizzate nell'antro delle VP, si decise di attuare un cambiamento di strategia d'ablazione, stavolta mirata all'isolamento del tessuto antrale piuttosto che delle VP. L'ablazione in queste sedi veniva effettuata a segmenti, guidata da un catetere mappante circolare^{168, 170-172} posizionato vicino all'ostio delle VP, oppure mediante una lesione circonferenziale continua creata per circondare le VP destre o sinistre^{168, 171}. La linea di ablazione circonferenziale veniva guidata o dal mappaggio elettroanatomico^{135, 171, 173} o dalla fluoroscopia¹⁷⁴ o dall'ecocardiografia intracardiaca.^{134, 175} L'*endpoint* di questa procedura consisteva o nella riduzione dei voltaggi all'interno delle aree ablate,^{171, 173} o nell'eliminazione dei potenziali delle VP registrati da uno o due cateteri mappanti circolari o da un catetere *basket* multielettrodo nelle VP ipsilaterali^{134, 135, 174, 176} e/o da un blocco in uscita dalle VP.¹⁷⁷

Per quanto le strategie di ablazione sulle VP rimangano fondamentali per la terapia della FA parossistica e persistente, altri tentativi sono stati fatti e sono in corso per individuare strategie aggiuntive al fine di aumentare i successi delle procedure ablativo. Una di queste strategie consiste nel creare lesioni lineari aggiuntive nell'atrio sinistro secondo schemi differenti.^{178, 179}

Ablazioni non mirate alle vene polmonari

Ablazioni lineari

L'isolamento circonferenziale delle VP è diventata la terapia standard per la FA parossistica. Tuttavia, a causa dell'elevata incidenza di recidive osservata in pazienti con FA persistente e persistente di lunga durata trattati con l'isolamento delle VP, sono in corso continue ricerche per identificare strategie aggiuntive che migliorino l'*outcome* dei pazienti. Una di queste strategie è quella di creare lesioni lineari aggiuntive nell'AS, simili a quelle proposte dalla tecnica Cox-Maze III.^{178, 179} I siti più comuni sono il tetto dell'AS, connettendo le lesioni circonferenziali sulle VP di destra e sinistra, la zona di tessuto tra la valvola mitralica e la vena polmonare inferiore sinistra (VPIS), definita istmo mitralico, ed anteriormente tra la linea di ablazione fra le lesioni circonferenziali di destra e sinistra e l'*annulus* mitralico.¹⁷⁸ Il ruolo delle linee di ablazione aggiuntive nei casi di FA persistente rimane controverso.¹⁸⁰ L'isolamento della parete posteriore non sembra fornire risultati migliori in uno studio prospettico randomizzato.¹⁸¹ Inoltre, è stato largamente dimostrato che un blocco incompleto lungo le linee di ablazione può essere responsabile dell'insorgenza di tachicardie atriali (TA).¹⁸²⁻¹⁸⁴ Per tale motivo, qualora venissero applicate linee di ablazione aggiuntive, la completezza delle stesse andrebbe dimostrata con *mapping* o manovre di *pacing*.

In pazienti con FA persistente di lunga durata è stato proposto un approccio multiprocedurale.¹⁸⁵ La strategia comincia con l'isolamento delle VP, seguita dall'ablazione dei CAFE, cercando la conversione a ritmo sinusale o TA. Se non si raggiunge questo *endpoint*, possono essere applicate delle ablazioni lineari addizionali.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Tuttavia, altri studi non hanno trovato nessuna correlazione fra la terminazione in acuto della FA ed un *outcome* migliore a lungo termine.¹⁸⁸ L'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidalico è raccomandata nei pazienti con storia di flutter atriale tipico o flutter atriale inducibile dipendente dall'istmo stesso.¹⁸⁹

Trigger extrapolmonari

In circa un terzo dei pazienti candidati all'ablazione di FA parossistica possono essere identificati *trigger* non localizzati nelle VP^{179, 190, 191} e in pazienti selezionati la sola eliminazione di questi *trigger* ha determinato la scomparsa della FA.^{122, 190, 192} Le sedi di origine di questi *trigger* extrapolmonari possono essere: la parete posteriore dell'AS, la VCS, la cresta terminale, la fossa ovale, il seno coronarico posteriore alla cresta di Eustachio, il legamento di Marshall e le sedi adiacenti agli anelli delle valvole AV.^{122, 190, 191, 193}

Tachicardie sopraventricolari come la tachicardia da rientro del nodo AV e le tachicardie reciprocanti mediate da vie accessorie possono essere identificate in più del 4% dei pazienti candidati all'ablazione della FA. Esse possono servire come meccanismo d'innescamento per l'FA stessa.¹⁹² Inoltre, circuiti di rientro che mantengono l'FA possono trovarsi fra l'atrio destro e sinistro.¹⁹⁴

Manovre provocative come la somministrazione di isoproterenolo a dosi incrementali di 20 mcg/minuto e/o la cardioversione della FA indotta o spontanea possono aiutare ad identificare *trigger* polmonari o extrapolmonari.

Ablazione degli elettrogrammi complessi frazionati atriali

Diversi studi hanno dimostrato che aree atriali in cui si registrano elettrogrammi complessi frazionati (*complex atrial fractionated electrograms, CAFE*) rappresentano un substrato aritmogeno per la FA e, quindi, costituiscono un *target* per l'ablazione della stessa.^{137, 151, 186} I CAFE sono elettrogrammi con potenziali altamente frammentati o con una lunghezza di ciclo molto breve (< 120 millisecondi), solitamente di basso voltaggio (0.06-0.25 mV). Gli *endpoint* principali di questa strategia ablativa sono la completa eliminazione delle aree con CAFE, la conversione della FA a ritmo sinusale e/o la non inducibilità della FA al termine della procedura. Per i pazienti con FA parossistica, l'*endpoint* procedurale è la non inducibilità della FA. Per i pazienti con FA persistente, l'*endpoint* procedurale è la terminazione della FA. Questo *endpoint* è stato associato ad migliore *outcome*.¹⁸⁷ Quando le aree con CAFE vengono completamente eliminate, ma l'aritmia rimane sotto forma organizzata di flutter atriale o TA, le tachiaritmie atriali vengono mappate ed ablate. Una delle limitazioni dell'eliminazione dei CAFE con l'ablazione è l'esteso numero di applicazioni necessarie. Bisogna riconoscere che non è sempre stato riportato un miglioramento dell'*outcome* con l'ablazione dei CAFE in pazienti con FA persistente e che le basi scientifiche dell'ablazione dei CAFE non sono universalmente accettate.

Ablazione dei gangli plessiformi

Il successo delle procedure di ablazione può essere migliorato aggiungendo come obiettivo l'ablazione dei gangli plessiformi (GP).^{136, 137} I quattro maggiori GP dell'AS (GP superiore sinistro, inferiore sinistro, anteriore destro ed inferiore destro) sono localizzati nel grasso epicardico sul bordo antrale delle VP, e possono essere localizzati utilizzando la stimolazione endocardica ad alta frequenza (*high frequency stimulation, HFS*). Per l'ablazione, la corrente a RF può essere applicata sull'endocardio al di sopra di ogni sede di risposta vagale positiva alla HFS. L'HFS e le applicazioni di RF vengono ripetute fintanto che la risposta vagale alla HFS non viene eliminata. Quando si prende in considerazione l'ablazione dei GP bisogna ricordare che non è possibile ablate selettivamente i GP senza interessare anche il miocardio atriale.

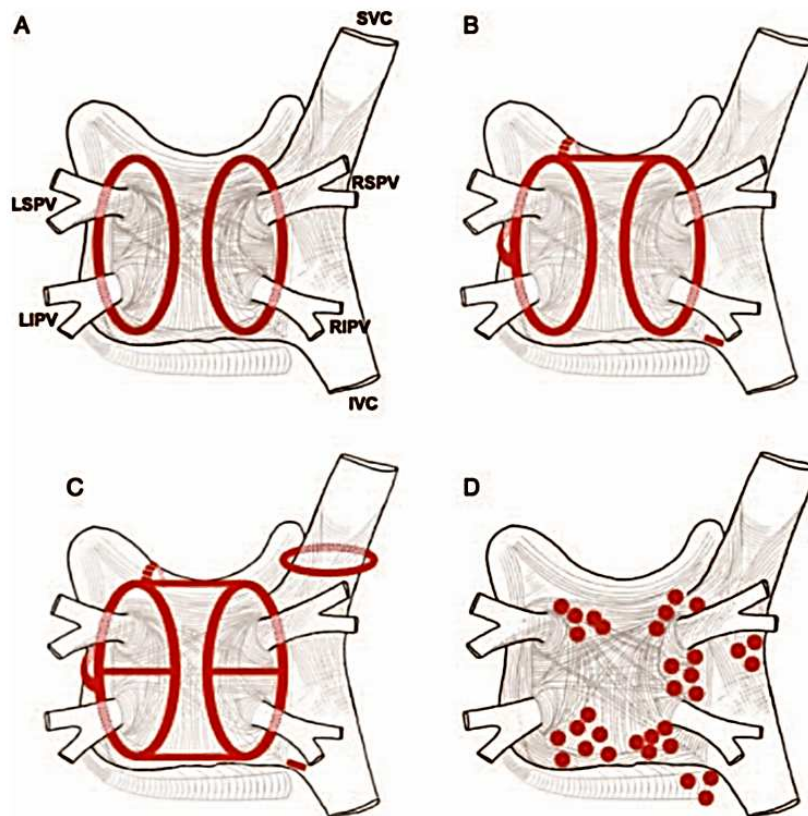


Figura 3: Schema dei comuni tipi di lesione applicati nell'ablazione della FA. La figura 3A mostra le ablazioni circonfenziali, create secondo una forma circolare attorno alle VP destre e sinistre. L'obiettivo primario di tale tecnica ablativa è l'isolamento elettrico delle cellule muscolari all'interno delle VP. La figura 3B mostra alcuni dei siti più comuni d'applicazione delle lesioni lineari. Queste includono la "linea del tetto", che unisce le lesioni che circondano le VP destre e sinistre, una linea sull'istmo mitralico che ricongiunge la valvola mitrale e le lesioni circolari sulle VP sinistre a livello della VPIS, ed una linea anteriore la quale connette o la "linea del tetto" oppure una delle due lesioni circonfenziali, all'annulus mitralico anteriormente. Viene mostrata anche una lesione lineare creata lungo l'istmo cavo-tricuspidalico. Tale lesione viene effettuata in pazienti che hanno presentato, clinicamente oppure indotto tramite stimolazione, un flutter atriale tipico. La figura 3C è simile alla 3B, ma presenta anche delle linee d'ablazione aggiuntive fra le VP inferiori e superiori, risultanti in 8 lesioni mirate all'isolamento elettrico della parete posteriore. Viene mostrata anche una lesione circolare sulla VCS, mirata ad isolarla elettricamente. L'isolamento della VCS viene effettuato se si dimostra attività elettrica proveniente dalla stessa. La figura 3D mostra alcuni dei siti più comuni d'ablazione dei CAFE (tali siti sono prossimi ai GP). Adattato da *Circulation*,¹¹¹ *Am J Cardiol*,¹¹² *Tex Heart Inst J*.¹¹³ Da: 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.

1.10.5. Attuali punti cardine dell'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale

Come definito dai due documenti di consenso internazionale, *Venice Chart* e HRS/EHRA/ECAS,^{133, 195} nell'approccio all'ablazione transcatetere della FA vanno tenuti presenti i seguenti punti cardine:

1. le strategie ablative che si indirizzano alle VP e/o agli antri delle VP costituiscono il requisito base ed imprescindibile per la massima parte delle procedure di ablazione della FA;
2. un'accurata identificazione degli osti delle VP è indispensabile per evitare l'ablazione all'interno delle stesse, che ne comporta un aumentato rischio di stenosi;
3. quando il *target* è rappresentato dalle VP, l'obiettivo è l'isolamento completo;
4. quando, durante una procedura di ablazione, si identifica un *trigger* focale al di fuori delle VP, questo dovrebbe essere eliminato;
5. quando si eseguono linee di lesione addizionali, la completezza di tali linee dovrebbe essere dimostrata con metodi di mappaggio o *pacing*;
6. l'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidale è raccomandata solo in pazienti con storia di flutter atriale tipico o con flutter atriale inducibile, istmo cavo-tricuspidale-dipendente;
7. qualora si trattino pazienti con FA persistente di lunga durata (> 12 mesi), il solo isolamento dell'ostio delle VP può non essere sufficiente.

Per quanto specificato al punto 2, è fortemente consigliato l'utilizzo delle più recenti tecnologie (ecografia intracardiaca, mappaggio elettroanatomico con integrazione delle immagini) che consentono una precisa visualizzazione della posizione dell'elettrodo ablatore relativamente all'anatomia delle VP, che frequentemente può presentare importanti variazioni individuali. Per quanto specificato al punto 3, è importante inserire in AS per via transettale anche un catetere mappante circolare multipolare per la verifica in tempo reale del blocco bidirezionale della conduzione atrio-venosa. Per quanto specificato al punto 5, infine, è fondamentale la dimostrazione del blocco bidirezionale della conduzione per tutta la lunghezza della linea di ablazione, esattamente come per le lesioni circonfenziali attorno alle VP, in quanto la quasi totalità delle tachicardie da macrorientro post-ablazione può sfruttare, per il mantenimento del circuito di rientro, un *gap* di conduzione lungo la linea di ablazione.¹⁹⁶ Va tenuto presente come, al di fuori dell'istmo cavo-tricuspidale, la dimostrazione di blocco completo di conduzione lungo una lesione lineare possa non essere facile.

1.10.6. Fonti di energia e nuove tecnologie per l'ablazione della FA

La fonte di energia utilizzata più frequentemente per l'ablazione transcateretere è certamente la radiofrequenza (RF). La crioablazione è stata sviluppata più recentemente come tecnologia per le procedure di ablazione di FA. Sono in corso continui sviluppi su nuove fonti di energia e tecnologie per questo tipo di procedure.¹⁹⁷

Energia a radiofrequenza

La presunta base per una ablazione efficace della FA è la produzione di lesioni miocardiche che blocchino la propagazione dei fronti d'onda della FA a partire dalle sorgenti dei *trigger* rapidi oppure la modificazione dei substrati aritmogenici responsabili dei fenomeni di rientro. Un'ablazione efficace dipende dalla produzione di lesioni che siano effettivamente transmurali.^{198, 199} L'approccio convenzionale utilizzato dagli elettrofisiologi per raggiungere l'obiettivo dell'ablazione della FA è l'impiego di energia a RF applicata tramite cateteri transvenosi dotati di elettrodi.

La RF induce l'ablazione del miocardio tramite la conduzione di una corrente elettrica alternata attraverso il tessuto miocardico stesso, che funge da elemento resistivo. La resistività del tessuto risulta nella dispersione dell'energia di RF sotto forma di calore, il quale si distribuisce passivamente agli strati più profondi del tessuto. La maggior parte dei tessuti esposti a temperature di 50 °C o più per un certo numero di secondi mostrano una necrosi coagulativa irreversibile, la quale evolve in una cicatrice miocardica non conducente elettricità.²⁰⁰ L'utilizzo di elevate potenze ed un buon contatto elettrodo-tessuto promuovono la formazione di lesioni più profonde e migliorano l'efficacia della procedura. La possibilità di impiegare elevate potenze può essere ottenuta tramite l'utilizzo di cateteri a punta larga o irrigati.^{201, 202} Un contatto elettrodo-tessuto ottimale si può ottenere combinando l'impiego di cateteri deflettibili, la manipolazione dell'introduttore e l'esperienza dell'operatore. Durante l'ablazione della FA si possono presentare numerose complicanze allorché la potenza di RF venga utilizzata in maniera incontrollata. L'aumentata pericolosità dell'ablazione della FA comparata all'ablazione di altre aritmie può essere attribuita all'estesa superficie di tessuto ablatato, all'elevata quantità di energia cumulativa rilasciata, al rischio di TE sistemica ed alla vicinanza anatomica di strutture suscettibili di lesioni collaterali, come il nervo frenico,²⁰³ le VP²⁰⁴ e l'esofago.²⁰⁵ La formazione di trombi e la carbonizzazione del tessuto possono essere minimizzati limitando la potenza o impostando un controllo di temperatura,²⁰⁶ monitorando la formazione della microbolle di vapore sulla punta del catetere,²⁰⁷⁻²⁰⁹ raffreddando l'interfaccia elettrodo-tessuto con punte irrigate con soluzione salina. Le bolle di vapore intramurali possono essere prevenute limitando la potenza e la pressione di contatto tra elettrodo e tessuto, la quale è maggiore quando il catetere è orientato perpendicolarmente alla parete atriale.

I primi studi sull'ablazione della FA impiegavano cateteri ablatori convenzionali con punte da 4 o 5 mm. Le lesioni venivano create tramite una applicazione di RF punto-punto, oppure tramite una applicazione di RF continua, facendo scorrere il catetere lungo il miocardio. La maggior parte degli elettrofisiologi oggi utilizza cateteri irrigati. Studi comparativi fra tecnologie a RF con punta irrigata o punta larga *versus* ablatori a RF convenzionali hanno dimostrato l'aumentata efficacia, il maggior profilo di sicurezza e la riduzione delle tempistiche procedurali nell'ablazione del flutter atriale,^{210, 211} delle vie accessorie,²¹² e delle tachicardie ventricolari,²¹³ ma solo un limitato numero di studi comparativi fra punta larga e punta irrigata è stato condotto su pazienti candidati all'ablazione della FA. Nonostante l'utilizzo su larga scala di cateteri ablatori a RF irrigati, non c'è ancora una prova definitiva che questi cateteri riducano le complicanze e migliorino l'*outcome* del paziente, quando impiegati per l'ablazione della FA. L'aumento dell'efficacia della procedura, invece, si osserva con applicazioni di RF di potenza maggiore.²¹⁴

Sono state proposte numerose tecniche per limitare i danni collaterali. Sensori di temperatura montati sugli elettrodi in punta dei cateteri possono fornire un *feedback* grossolano della temperatura di superficie del tessuto ma, a causa del raffreddamento passivo dato dal circolo ematico o del raffreddamento attivo nelle punte irrigate, le temperature di picco, registrate in superficie, sono presenti, a volte, anche qualche millimetro più in profondità rispetto alla superficie endocardica. Molti operatori sono soliti ridurre la potenza di RF quando ablano lungo la parete posteriore dell'AS. Limitando la potenza si possono limitare i danni collaterali, ma al costo di perdere la certezza di ottenere lesioni transmurali. L'ecocardiografia intracardiaca è stata impiegata per monitorare la formazione delle lesioni. Se il tessuto mostra un evidente aumento di ecogenicità o se si osservano piccole bolle di gas, l'ablazione andrebbe ridotta di potenza o terminata.²⁰⁷⁻²⁰⁹ È importante notare, tuttavia, che la presenza di bolle di gas non può essere monitorata laddove si utilizzino cateteri irrigati per l'ablazione. Il tempo per il raggiungimento della temperatura di stato sul tessuto è approssimativamente di 60-90 s.²⁰⁰ Quindi, limitare la durata dell'applicazione di RF può comportare lesioni ablativo meno efficaci.

Energia criotermica

L'energia criotermica è una fonte energetica alternativa utilizzata per decenni dai cardiocirurghi per il trattamento delle aritmie cardiache. Recentemente, un certo numero di sistemi di crioablazione, sia punto-punto che con pallone, sono stati sviluppati per l'impiego transcatetere.²¹⁵⁻²¹⁹ I cateteri per crioablazione transcatetere sono stati impiegati inizialmente per il trattamento di altre aritmie sopraventricolari, specialmente quelle vicine al nodo AV, e solo successivamente per l'ablazione della FA, basandosi su una strategia di isolamento segmentale delle VP.^{215-217, 219} Nonostante l'approccio di crioablazione punto-punto fosse associato ad una bassa incidenza di complicanze, la procedura

risultava molto lunga e l'efficacia a lungo termine era limitata. Tali lavori hanno aperto la strada per lo sviluppo della crioablazione con pallone.²¹⁸

I sistemi di crioablazione funzionano attraverso il rilascio di protossido d'azoto liquido pressurizzato lungo il catetere fino alla punta o all'interno del pallone, ove si trasforma in gas raffreddando il tessuto circostante. Questo gas viene poi riportato indietro lungo un lume sotto vuoto, tramite un sistema alternato. Il meccanismo che determina il danno tissutale consiste nel congelamento del tessuto stesso, con la formazione di cristalli di ghiaccio all'interno delle cellule che distruggono le membrane plasmatiche ed interrompono sia il metabolismo che qualsiasi forma di attività elettrica cellulare. Inoltre, l'interruzione della perfusione capillare blocca il flusso sanguigno, causando la morte cellulare.

L'ottenimento di lesioni ottimali dipende molto dalla perfusione regionale attorno alla punta o al pallone del catetere. Come per la RF, un buon contatto col tessuto è importante per causare lesioni efficaci. Un flusso sanguigno continuo contrasta il congelamento, riducendo le possibilità di ottenere una lesione a pieno spessore. Perciò, utilizzando un catetere da crioablazione con pallone risulta necessaria l'occlusione completa delle VP per creare delle lesioni circonferenziali ed ottenere l'isolamento elettrico delle VP.^{218, 220, 221}

Energia laser ed ultrasuoni

Nonostante l'energia a RF punto-punto e la crioablazione con pallone siano i due sistemi standard impiegati oggi per l'ablazione transcatetere della FA, per tali procedure sono stati sviluppati ulteriori sistemi come l'ablazione ad ultrasuoni con pallone²²²⁻²²⁴ ed i sistemi d'ablazione laser.^{225, 226} Il primo ad essere approvato per l'impiego clinico in Europa è stato il sistema ad ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (*high intensity focused ultrasound, HIFU*).²²²⁻²²⁴ Nonostante questo sistema di ablazione si sia dimostrato efficace, è stato ritirato dal commercio per l'alta incidenza di fistole atrio-esofagee, alcune delle quali hanno causato il decesso del paziente.

Il sistema d'ablazione laser utilizza un pallone morbido attraverso il quale archi di energia laser vengono rilasciati sotto una guida visiva endoscopica. I risultati di piccoli studi clinici hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia di questo sistema di ablazione, il quale è stato valutato da un importante studio clinico randomizzato negli Stati Uniti.^{225, 226}

Sistemi e cateteri con sensore di contatto

Una costante sfida nell'ablazione transcatetere è quella di ottimizzare il contatto elettrodo-tessuto. Con un eccellente contatto, il rilascio di energia sul tessuto è massimo e meno energia viene dissipata nel circostante volume ematico. Perciò, attraverso un contatto ottimale con l'endocardio si possono creare lesioni maggiormente affidabili e prevedibili. Alcune strategie di *imaging*, prevalentemente con l'ecocardiografia intracardiaca, sono state adottate per monitorare il contatto del catetere con l'endocardio. Ad oggi esiste una tecnologia che permette di misurare direttamente la forza esercitata sulla punta del catetere oppure di stimare la forza di contatto sulla base dell'impedenza locale.²²⁷⁻²²⁹ Si ipotizza che il monitoraggio del contatto elettrodo-tessuto possa migliorare l'efficacia nell'ottenimento di lesioni transmurali, aumentando il successo della procedura, oltre che ridurre l'incidenza di complicanze, in particolare del tamponamento cardiaco.

Cateteri ablatori circolari multielettrodo

Numerosi cateteri ablatori circolari multielettrodo sono stati sviluppati per semplificare l'ablazione della FA e sono in fase di valutazione clinica. Un obiettivo di questi sistemi d'ablazione è quello di fornire sia il mappaggio che l'ablazione su una singola piattaforma.²³⁰⁻²³⁶ Uno di questi sistemi d'ablazione si basa su energia a RF fasica,^{230, 233-235} gli altri sistemi utilizzano energia a RF standard rilasciata tramite una innovativa rete di elettrodi.^{231, 232, 236} Una delle possibili limitazioni di questi cateteri è che gli operatori sono necessariamente portati ad effettuare un'ablazione più ostiale piuttosto che un'ampia ablazione circonferenziale antrale, ottenibile con un catetere ablatore punto-punto sotto guida tridimensionale. I risultati clinici ottenuti con questi cateteri circolari multielettrodo sono stati approssimativamente equivalenti in sicurezza ed efficacia rispetto a quelli ottenuti con cateteri ablatori punto-punto.²³⁰⁻²³⁶ Tuttavia, alcuni studi recenti hanno riportato una più alta incidenza di microembolie silenziose a seguito di ablazioni con cateteri ablatori multielettrodo.^{237, 238} Il meccanismo preciso che porta allo sviluppo di questi microemboli silenziosi non è compreso appieno e rimane in fase di valutazione.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio TTOP-AF (*Tailored Treatment of Permanent Atrial Fibrillation*).²³⁹ Questo studio ha arruolato 210 pazienti con FA persistente o persistente di lunga durata col proposito di valutare la sicurezza e l'efficacia dei Sistemi di Ablazione Cardiaca Medtronic®, i quali comprendono numerosi cateteri ablatori multielettrodo, rispetto alla terapia farmacologica. A sei mesi di *follow-up*, il 55,8% dei pazienti sottoposti ad una o più procedure di ablazione ha avuto una riduzione maggiore del 90% nell'incidenza di FA su monitoraggio Holter di 48 ore rispetto al 26,4% dei pazienti trattati con terapia farmacologica. L'incidenza di complicanze maggiori è stata del 12,3%, compreso un 2,3% di ictus.

Sistemi di mappaggio elettroanatomico

I maggiori contributi per la comprensione dei fattori iniziati e perpetuanti la FA derivano dagli studi di mappaggio su pazienti e su modelli animali. E' risaputo che il mappaggio e l'ablazione della FA necessitano di un'accurata navigazione dell'AS. Ciò può essere ottenuto utilizzando la fluoroscopia o, più comunemente, i sistemi di mappaggio elettroanatomico, i quali combinano le informazioni anatomiche ed elettriche fornite dalla navigazione punto-punto con catetere, permettendo un'accurata ricostruzione tridimensionale della struttura della camera cardiaca interessata.

Esistono due differenti sistemi di mappaggio elettroanatomico largamente utilizzati nella pratica clinica. L'attuale sistema di mappaggio CARTO® 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, USA) utilizza una tecnologia basata sul campo magnetico e sull'impedenza per la localizzazione dei cateteri, come anche per la visualizzazione di cateteri multipli.²⁴⁰ Il secondo sistema di mappaggio (NavX, St. Jude Medical Inc., Minneapolis, MN, USA) utilizza, invece, il voltaggio e l'impedenza.²⁴¹ I sistemi di mappaggio tridimensionale si sono dimostrati in grado di ridurre il tempo di fluoroscopia.^{241, 242} Per migliorare ulteriormente l'accuratezza della mappe anatomiche, attualmente è disponibile l'integrazione delle immagini 3D con l'*imaging* della tomografia computerizzata (TC) o della risonanza magnetica (RMN) o con le immagini acquisite durante la procedura con l'ecocardiografia intracardiaca, prima della puntura transettale.²⁴³⁻²⁴⁵

L'integrazione delle immagini si ottiene definendo dei punti di riferimento sulle ricostruzioni TC o RMN, per poi fondere tali immagini con la mappa anatomica dell'AS costruita con il catetere mappante. Un altro tipo di approccio si basa sull'utilizzo di immagini angiografiche 3D, le quali si possono fondere con immagini fluoroscopiche in 2D ottenute al momento.²⁴⁶ Tuttavia, bisogna sottolineare che le immagini TC o RMN non sono immagini *real-time* e che la qualità dell'integrazione delle immagini dipende dall'accuratezza della fusione delle stesse. Un'altra limitazione dei sistemi di mappaggio elettroanatomico consiste nella loro capacità di mappaggio esclusivamente sequenziale e non simultaneo, ad esempio tramite cateteri multielettrodo. A causa di questo limite, tali sistemi non sono in grado di mappare l'attivazione della FA e di altre aritmie cardiache caotiche.

Molteplici studi sono stati svolti per definire il beneficio clinico dell'integrazione d'immagini comparato con l'ablazione guidata esclusivamente da sistemi di mappaggio standard; tali studi hanno mostrato risultati misti. Mentre alcuni studi hanno riportato che l'impiego di questi sistemi di mappaggio con o senza l'integrazione d'immagini migliora la sicurezza e l'efficacia dell'ablazione della FA,²⁴⁷⁻²⁴⁹ altri studi hanno fornito risultati contraddittori.^{250, 251}

Sistemi di navigazione remoti

Il concetto della navigazione transcatetere remota si rivolge soprattutto all'operatore, più che al paziente, poiché tali moderni sistemi possono ridurre l'esposizione a radiazioni del medico, ed anche il rischio di sviluppare problemi di natura ortopedica legati all'utilizzo prolungato dei camici piombati durante le procedure di maggiore durata. Queste tecnologie possono anche facilitare l'interpretazione dell'ECG intracardiaco e delle immagini 3D, poiché sia la navigazione che l'analisi dei dati può essere fatta da una singola *workstation* ove l'operatore è seduto. Le due tecnologie ad oggi disponibili sono un sistema di navigazione remota magnetica prodotto dalla Stereotaxis, Inc.²⁵² ed un sistema dotato di controllo robotico del catetere, prodotto dalla Hansen Medical.²⁵³ Entrambe queste tecnologie sono state impiegate per l'ablazione della FA. Nessuno studio multicentrico randomizzato ha mai comparato queste due tecnologie remote di ablazione rispetto alle classiche manuali per dimostrare se siano in grado di ridurre i tempi procedurali, ridurre i costi, migliorare l'efficacia o il profilo di sicurezza delle procedure di ablazione di FA o di altre procedure complesse di elettrofisiologia.

Ecocardiografia intracardiaca

L'ecocardiografia intracardiaca, la quale permette di ottenere immagini in tempo reale dell'anatomia cardiaca, viene utilizzata in molti laboratori di elettrofisiologia in tutto il mondo per facilitare le procedure di ablazione della FA.^{136, 254, 255} I sostenitori dell'ecocardiografia intracardiaca affermano che sia in grado di: facilitare l'identificazione di strutture anatomiche rilevanti per l'ablazione, comprese le VP e l'esofago, facilitare la puntura transettale, guidare accuratamente il posizionamento dei cateteri ablatori multielettrodo e dei cateteri con pallone, permettere un migliore controllo dell'energia rilasciata, permettere il riconoscimento della formazione di un trombo sull'introduttore o sul catetere,²⁵⁶ e garantire una diagnosi precoce di versamento pericardico e tamponamento cardiaco. L'ecocardiografia intracardiaca non sostituisce quella transesofagea per il monitoraggio dei trombi all'interno dell'AS.

Venografia delle vene polmonari

La venografia delle VP viene effettuata in molti centri durante le procedure di ablazione transcatetere.^{257, 258} Il proposito di tale tecnica è quello di facilitare la manipolazione del catetere, determinare la grandezza e la sede degli osti delle VP e valutare l'eventuale stenosi delle stesse, in particolar modo nei pazienti candidati a successive procedure ablativo di FA. Vi sono tre tecniche descritte per la venografia delle VP. La prima tecnica si basa sull'iniezione selettiva di mezzo di contrasto all'interno di ogni ostio delle VP. Ciò può essere fatto posizionando l'introduttore transettale nella regione, rispettivamente, dei tronchi delle VP destre e sinistre, per poi iniettare il

mezzo di contrasto oppure tramite l'impiego di un introduttore deflettibile o un catetere angiografico multiuso, posizionato sequenzialmente negli osti delle VP.²⁵⁸ Una limitazione della venografia selettiva è il rischio di non identificare VP accessorie laddove non sia disponibile una scansione TC o RMN precedente, che garantisca il riconoscimento di tutte le VP. La seconda tecnica si basa sull'iniezione di mezzo di contrasto all'interno delle arterie polmonari destra e sinistra, oppure a livello del tronco comune. La localizzazione delle VP può essere ottenuta durante la fase venosa dell'arteriografia polmonare. La terza tecnica prevede l'iniezione di mezzo di contrasto nel corpo dell'AS oppure sul tetto degli osti delle VP di destra o sinistra, immediatamente dopo l'iniezione di adenosina per indurre un blocco AV. Il mezzo di contrasto riempie il corpo dell'AS, l'antro delle VP e la zona prossimale delle VP durante la fase di asistolia ventricolare.

Scansioni TC e/o RNM per la definizione dell'anatomia dell'atrio, vene polmonari ed antro.

L'anatomia dell'AS è complessa. Una definizione dettagliata della sua anatomia è essenziale per la sicurezza e l'efficacia delle procedure di ablazione della FA. L'*imaging* atriale sinistro può facilitare l'ablazione in vari modi, sia fornendo una descrizione anatomica dettagliata delle VP e dell'AS prima della procedura che facilitando la diagnosi delle complicanze dopo la stessa.

Vi è una variabilità significativa circa il numero, le dimensioni e le ramificazioni delle VP.²⁵⁹⁻²⁶¹ Comprendere tali varianti può essere utile per un corretto isolamento delle VP. Una variante comune è la presenza di VP destre sovrannumerarie. La loro presenza è stata provata nel 18-29% dei pazienti.²⁵⁹⁻²⁶¹ Riconoscere la presenza di una VP destra intermedia o di una ulteriore VP superiore destra può aiutare nell'evitare ablazioni all'interno dei loro osti, con il conseguente rischio di stenosi. Un'altra variante frequente è la presenza di un tronco polmonare comune. Questa è più frequente sulle VP sinistre (30%).^{262, 263} Anche tipo di ramificazione delle VP può avere delle implicazioni procedurali.

L'*imaging* TC o RMN pre-procedurale può essere impiegato anche per l'integrazione delle immagini. Questa tecnologia semplifica l'ablazione della FA, fornendo informazioni dettagliate circa l'anatomia dell'AS e delle VP.^{243, 244}

1.10.7. Il sistema nMARQ™

Il sistema nMARQ™ si compone di tre elementi principali:

- I. Catetere circolare irrigato nMARQ™.
- II. Generatore RF multicanale nMARQ™.
- III. Sistema di navigazione CARTO® 3.

Catetere circolare irrigato nMARQ™ (Biosense Webster, Diamond Bar, USA)

Il catetere circolare irrigato nMARQ™ (Figura 4) è un catetere multielettrodo della lunghezza complessiva di 115 cm, alla cui estremità si trova un loop regolabile ed una punta deflettibile del diametro di 8,4 F; per tale motivo risulta necessario l'utilizzo di introduttori del diametro di almeno 8,5 F. Spesso si utilizzano introduttori deflettibili al fine di consentire una buona stabilizzazione durante il posizionamento del catetere. Introduttori deflettibili sono stati utilizzati come parte del protocollo nello studio REVOLUTION. Attualmente tre introduttori deflettibili sono considerati compatibili con il catetere nMARQ™: Agilis NxT™ 8,5 F (St. Jude Medical, St.Paul, USA), DiReX™ 10 F (Bard EP, Lowell,USA), Bard® Channel 9 Fr (Bard EP, Lowell, USA).



Figura 4: loop del catetere circolare nMARQ™.

Una manopola di rotazione posta sull'impugnatura del catetere permette l'espansione e la contrazione del loop, da un diametro massimo di 35 mm ad uno minimo di 20 mm; ciò permette al loop stesso di adattarsi meglio all'anatomia dell'atrio sinistro e delle vene polmonari. Inoltre, sull'impugnatura si trova anche una manopola zigrinata scorrevole che permette la flessione o il raddrizzamento della punta del catetere.

Il loop contiene 10 elettrodi ad anello in metallo nobile che possono essere utilizzati per la stimolazione, la registrazione e l'ablazione; ogni elettrodo è lungo 3 mm e lo spazio fra gli elettrodi è di 4 mm.

Ogni elettrodo presenta 10 fori di irrigazione posti lungo le estremità dello stesso al fine di agevolare al meglio l'irrigazione dell'area di ablazione (Figura 5). Il diametro dei fori di irrigazione



Figura 5: catetere circolare nMARQ™ in irrigazione.

aumenta dall'estremità prossimale all'estremità distale della punta del catetere, permettendo una irrigazione uniforme e bilanciata di ogni elettrodo; questo modello si basa su simulazioni di flusso. All'estremità prossimale del manipolo è presente una via di ingresso per l'iniezione di soluzione fisiologica eparinizzata che, dopo aver percorso il lume interno del catetere stesso, raggiunge gli elettrodi ad anello lungo il loop, irrigando e raffreddando i siti di ablazione e gli elettrodi stessi. Per controllare l'irrigazione viene utilizzata una pompa di irrigazione dedicata (COOLFLOW®, Biosense Webster, Diamond Bar, USA). Inoltre, collegato all'anello di ogni elettrodo è presente un sensore di temperatura a termocoppia.

Il catetere presenta tre sensori di posizione ad asse singolo (SAS) montati all'interno del loop che trasmettono informazioni sulla posizione al sistema di navigazione CARTO® 3. La visualizzazione del catetere si basa su informazioni di posizione che sfruttano il campo magnetico. In caso di distorsione del campo magnetico stesso, il catetere può essere visualizzato tramite il sistema ACL (Advanced Catheter Location) il quale sfrutta informazioni di tipo elettrico. In ogni caso è necessario un appropriato dispositivo di riferimento per identificarne la posizione nello spazio. Il catetere si interfaccia con il generatore RF multicanale nMARQ™ mediante l'apposito cavo di interfaccia nMARQ™.

Generatore RF multicanale nMARQ™ (Biosense Webster, Diamond Bar, USA)

Per l'ablazione, il catetere viene utilizzato in abbinamento al generatore RF multicanale nMARQ™ (Figura 6). Lo strumento si compone di un box generatore e due display touch screen, il primo montato direttamente sul carrello dedicato, ove alloggia anche il box generatore, ed il secondo utilizzato come unità remota. Il generatore viene connesso al sistema di navigazione CARTO® 3 ed alla pompa di irrigazione. La pompa di irrigazione può essere controllata direttamente dal display del generatore.



Figura 6: generatore RF multicanale nMARQ™.

Il generatore nMARQ™ è dotato di 10 canali, uno per elettrodo. Ogni canale equivale ad un generatore singolo, ovvero per ogni elettrodo è presente il suo generatore. Ogni generatore funziona in maniera indipendente e non interferisce con gli altri. Infatti, ad ogni elettrodo è assegnata una modulazione della frequenza di base leggermente diversa che permette, tramite appositi filtri, di rimuovere l'interferenza elettrica degli elettrodi adiacenti. La frequenza di base per tutti i canali è di 480 kHz.

Il generatore multicanale nMARQ™ può essere utilizzato nelle modalità unipolare e bipolare. Nella modalità unipolare il circuito elettrico si chiude tra il singolo elettrodo a contatto con la superficie

cardiaca e un elettrodo di dispersione (elettrodo di ritorno paziente). Attualmente l'unico elettrodo di dispersione convalidato per nMARQ™ è l'elettrodo Valleylab™ (Covidien, Boulder, USA). Nella modalità bipolare il flusso di corrente avviene tra due elettrodi adiacenti (esclusi gli elettrodi 1 e 10) e non necessita di un elettrodo di dispersione.

Sul display touch screen del generatore nMARQ™ vengono visualizzate potenza (W), temperatura (°C) ed impedenza (Ω) per ognuno dei 10 elettrodi. E' possibile scegliere se visualizzare la misura di impedenza oppure la il valore di caduta della stessa. Per facilitare l'operatore nel monitoraggio di potenza e temperatura dei vari elettrodi, il numero del singolo elettrodo apparirà di colore rosso se viene raggiunto il limite di temperatura, giallo per il limite di potenza e grigio se nessuno dei due limiti impostati viene raggiunto. Nel caso in cui entrambi i limiti di temperatura e potenza vengano raggiunti, il numero dell'elettrodo sarà visualizzato in rosso, dando priorità al parametro temperatura.

E' possibile selezionare la modalità di ablazione, unipolare o bipolare, impostare i parametri massimi di temperatura, potenza e durata, controllare la pompa di irrigazione e selezionare il tipo di ablatore. Infatti, il generatore nMARQ™ può essere utilizzato anche per erogare RF utilizzando un catetere Navistar® (Biosense Webster, Diamond Bar, USA); questa caratteristica risulta molto utile ove ci sia necessità di ablare un flutter, una volta isolate le vene polmonari con l'ausilio del catetere nMARQ™. Durante la procedura l'operatore può accendere e spegnere gli elettrodi e cambiare la potenza massima di ogni elettrodo o di tutti gli elettrodi contemporaneamente. Queste funzioni sono utili, in controllo di temperatura, soprattutto per gli elettrodi che ablano vicino all'esofago. La potenza erogata viene titolata secondo controllo di temperatura. Se si raggiunge il limite di temperatura impostato, la potenza erogata viene ridotta mentre quando la temperatura si abbassa, la potenza erogata ritorna al suo massimo settaggio impostato.

Sistema di navigazione CARTO® 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, USA)

Il sistema di navigazione CARTO®3 è uno dei più sofisticati sistemi di mappaggio elettroanatomico utilizzato per ricostruire le strutture cardiache e guidare l'ablazione di numerose aritmie.

Il sistema di navigazione CARTO® calcola la posizione e l'orientamento della punta del catetere utilizzando tre fonti magnetiche conosciute, prese come riferimenti. Si tratta di campi magnetici statici, calibrati e controllati dal computer. In base alla natura dei campi magnetici, l'orientamento del catetere può essere calcolato quando la sua punta è ferma mentre, calcolando la forza e l'orientamento dei campi magnetici in una data posizione (x, y, z), si può derivare la posizione assunta dal catetere durante i suoi movimenti all'interno delle strutture cardiache, analogamente al modo in cui un sistema di posizionamento globale (GPS) rileva la posizione di un veicolo. Mediante il contatto

del catetere dedicato con la superficie endocardica, si ricostruisce la struttura anatomica delle cavità cardiache. Inoltre, il sistema permette l'acquisizione e la visualizzazione delle mappe di attivazione, di voltaggio e di impedenza, registrando un segnale elettrico a ciascun punto della mappa. Per la realizzazione delle suddette mappe è necessario utilizzare e definire un segnale elettrico di riferimento. Tale segnale deve essere il più stabile possibile; solitamente per il mappaggio di una camera atriale si sceglie una traccia elettrica del catetere diagnostico posizionato in seno coronarico.

Il CARTO® (Figura 7) si compone di vari elementi: (1) un dispositivo triangolare (*Location Pad*), dotato di tre magneti fissi che creano un campo magnetico di bassa intensità attorno al torace del paziente. Tre patch con sensori magnetici incorporati vengono applicati sulla schiena del paziente e fungono da punti di riferimento stabili nel campo



Figura 7: componenti del sistema CARTO®3.

magnetico creato dalla Location Pad. (2) un sensore di posizione che rileva le caratteristiche dei campi magnetici in un dato punto dello spazio. Il sensore si trova all'interno della punta di cateteri dedicati. I segnali rilevati dal sensore vengono inviati all'unità centrale (PIU), che ne calcola la posizione e l'orientamento, permettendo la localizzazione spaziale della punta del catetere. (3) la *Patient Interface Unit* (PIU), un'unità integrata che riceve tutti i segnali provenienti dai vari sensori, i quali vengono convertiti e ricalcolati per fornire delle informazioni comprensibili all'operatore. Tali informazioni riguardano la posizione, l'orientamento, la temperatura ed i segnali ECG rilevati in punta del catetere. (4) una *workstation* sulla quale vengono visualizzati i dati elaborati dalla PIU e tramite la quale vengono impiegati i vari *software* del sistema. Tutte le informazioni circa la navigazione, il mappaggio ed altre, vengono visualizzate dall'elettrofisiologo tramite un *display* remoto. Ciò gli permette di localizzare specifiche aree anatomiche, monitorare il comportamento della punta del catetere e riacquisire posizioni precedentemente assunte per ablazioni aggiuntive.

Il sistema CARTO®3 offre tre funzionalità esclusive: la tecnologia ACL (*Advanced Catheter Location*), FAM (*Fast Anatomical Mapping*) e CONNECTION OF CHOICE™, un set di funzioni che agevolano il compito del medico nella cura di tutta una serie di aritmie cardiache, semplici o complesse.

Tecnologia ACL (Advanced Catheter Location)

Per poter impiegare tale tecnologia, vengono applicati sul paziente dei *patch* (3 *patch* anteriori); ogni *patch* è dotato di un sensore elettrico (Figura 8). Gli elettrodi connessi alla PIU emettono una corrente di bassa intensità ed alta frequenza, ogni elettrodo con una frequenza diversa. I tre *patch* attaccati al paziente assorbono le correnti emesse. La localizzazione dei cateteri è possibile grazie alla combinazione del sistema di rilevamento delle correnti emesse e del campo magnetico. Ciò garantisce una localizzazione spaziale dei

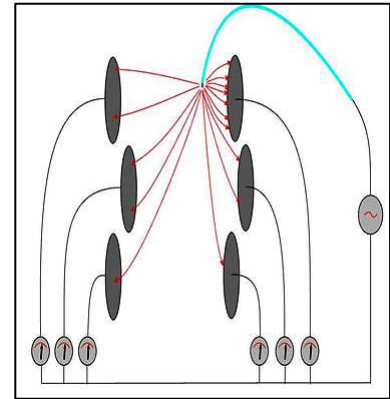


Figura 8: sensori elettrici dei patch.

cateteri diagnostici stabile e precisa, con una accuratezza millimetrica. ACL permette al medico di osservare chiaramente tutti i cateteri introdotti nell'organismo del paziente; può visualizzare sino a cinque cateteri simultaneamente, consentendo di distinguerne tutti gli elettrodi.

Tecnologia FAM (Fast Anatomical Mapping)

FAM (Figura 9) è una tecnologia che crea velocemente e con precisione una mappa anatomica mentre si fa avanzare il catetere attraverso una cavità del cuore. È necessario utilizzare cateteri con sensore di campo magnetico per ricreare il volume delle camere cardiache. Le immagini ottenute sono ad alta risoluzione e di chiarezza simile a quelle ottenibili con mappe tomografiche.

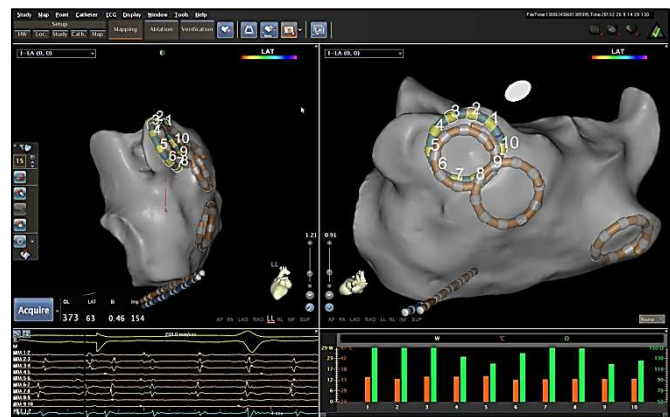


Figura 9: schermata del CARTO®3 raffigurante una mappa anatomica costruita con FAM.

CONNECTION OF CHOICE™

CONNECTION OF CHOICE™ è una funzionalità che permette di connettere, su di una singola unità centrale (PIU), tutti i cateteri impiegati, preservando al tempo stesso la qualità del segnale tipica degli elettrogrammi intracardiaci. Le connessioni dei cateteri sono state riprogettate rispetto alla versione precedente del CARTO®, per offrire funzionalità "plug-and-play" e la rilevazione automatica dei cateteri stessi. Tutte queste funzioni permettono di snellire il flusso di lavoro in sala di elettrofisiologia.

1.10.8. Lo studio REVOLUTION

Lo studio REVOLUTION (*Clinical Workflow Study for the Evaluation Of the Multi-Electrode Pulmonary Vein Isolation System for the Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation*) è uno studio multicentrico, prospettico e non randomizzato, attualmente in corso, che mira ad analizzare la sicurezza e l'efficacia dei cateteri multielettrodo nMARQ™, *circular* e *crescent*, del generatore RF multicanale e del sistema CARTO®3, su pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere di FA parossistica sintomatica, refrattaria alla terapia farmacologica. Da questo studio derivano quelle che sono le attuali indicazioni circa i parametri d'utilizzo del sistema nMARQ™.

Sintesi dei parametri di ablazione a RF con sistema multicanale nMARQ™

- Potenza (W)

La massima potenza di uscita per elettrodo nel sistema nMARQ™ è:

- 20 W per ablazione unipolare.
- 15 W per ablazione bipolare.

Nella ablazione unipolare si utilizza un intervallo di potenza che va dai 15 W ai 20 W. Il livello di potenza deve essere scelto appropriatamente in base alla posizione anatomica (ad es. parete posteriore) ed alla profondità di ablazione ricercata. Sulla parete posteriore dell'atrio sinistro è consigliato partire con una potenza più bassa per poi aumentarla ove necessario.

- Temperatura (°C)

Il limite massimo di temperatura impostato per il sistema è di 47 °C. Durante lo studio REVOLUTION i parametri massimi di temperatura sono stati:

- 45 °C per ablazione unipolare.
- 43 °C per ablazione bipolare.

- Durata (s)

La massima durata di ablazione impostata per il sistema è di 60 s, sia per ablazione unipolare che bipolare. La durata dell'ablazione dovrebbe comunque essere guidata dal giudizio clinico dell'operatore circa l'efficacia dell'ablazione, monitorando parametri comunemente utilizzati quali la riduzione dei segnali, cambiamenti dell'impedenza o il contatto dell'elettrodo coi tessuti.

Attualmente si ritiene che il minimo tempo efficace per ablazione sia di 30-40 s.

1.10.9. Tecniche ablativie

Isolamento segmentale delle vene polmonari

Un catetere da mappaggio circolare a diametro variabile (15-25 mm) viene inserito tramite un introduttore lungo per via transettale in AS e posizionato sequenzialmente all'ostio delle quattro VP. Il catetere d'ablazione viene posizionato all'ostio delle vene sul versante atriale; viene quindi effettuata una serie di lesioni segmentali nei siti identificati come sede di conduzione atrio-venosa fino all'ottenimento dell'isolamento della vena (scomparsa dei potenziali venosi sul catetere mappante circolare) e l'impossibilità di cattura atriale stimolando le fibre miocardiche delle VP.^{169, 264, 265} L'ablazione può essere eseguita in ritmo sinusale o durante FA.

Isolamento circolare delle vene polmonari guidato da mappaggio tridimensionale

Il protocollo procedurale prevede l'effettuazione di lesioni circolari continue attorno agli osti delle quattro VP, guidate anatomicamente da un sistema di mappaggio elettroanatomico con o senza integrazione di immagini preacquisite con tomografia assiale computerizzata o risonanza magnetica.^{135, 171, 247, 266} L'utilità della ricostruzione anatomica dell'AS ottenuta dai sistemi di navigazione tridimensionale è duplice e serve a: 1) verificare che la lesione attorno agli osti delle VP sia effettuata sul versante atriale, possibilmente a livello dell'antro, in modo da ridurre il rischio di stenosi e da includere nell'ablazione zone dell'AS potenzialmente aritmogene per la presenza di foci periostiali, rientri e gangli parasimpatici;^{136, 195} 2) accertare che la lesione sia il più possibile completa e senza soluzione di continuo, requisito importante per ridurre il rischio di tachiaritmie atriali iatrogene post-ablazione.

Le lesioni circolari attorno allo sbocco delle VP possono poi essere unite tra loro mediante lesioni lineari a livello dell'istmo mitralico,²⁶⁴ della parete posteriore e/o del tetto dell'AS e/o essere estese a zone atriali sedi di attività elettrica complessa frammentata (CAFE) ad alta frequenza.¹⁸⁶ L'avvenuto isolamento delle VP deve essere documentato mediante l'utilizzo di un catetere mappante circolare.^{265, 267}

Ricerca di foci extrapolmonari

In alcuni casi (persistenza di parossismi di FA o extrasistolia atriale dopo isolamento delle VP), può essere necessario ricercare ed ablate eventuali *foci* extrapolmonari. L'isolamento della VCS può essere talora necessario, ma non viene effettuato di routine.²⁶⁸

Lesioni lineari

La presenza di un blocco completo della conduzione attraverso le lesioni lineari deve essere definita dalle modalità di propagazione dell'impulso osservate durante una nuova ricostruzione elettroanatomica dell'AS.^{171, 264} La reale utilità delle lesioni lineari è ancora oggetto di discussione.^{195, 269}

Procedura guidata da mappaggio tradizionale ed ecocardiografia intracardiaca

Il protocollo operatorio prevede l'utilizzo contemporaneo sia dei cateteri di mappaggio circonfrenziale, sia dell'ecografia intracardiaca, con o senza sistemi di navigazione tridimensionale,¹³⁴ oltre al catetere ablatore.

1.10.10. Aspetti tecnici della procedura di ablazione transcatetere della fibrillazione atriale

Anticoagulazione

I pazienti con FA trattati con ablazione hanno un aumentato rischio di TE sia durante la procedura che per un lungo periodo dopo la stessa, fino a settimane o mesi.^{270, 271} Questo periodo protrombotico risulta in un rischio di TE più elevato, ma transitorio, anche nei pazienti con FA identificati come a basso rischio prima dell'ablazione. La procedura di ablazione lascia i pazienti con estese aree di endotelio atriale danneggiate, le quali possono diventare sedi di formazione di un trombo. Il posizionamento dell'introduttore transtettale e conseguente inserimento dei cateteri può causare, durante la procedura, la formazione di trombi sugli stressi strumenti impiegati.^{256, 272-274} Il tessuto atriale può rimanere "stordito" per molte settimane o mesi dopo la procedura, causando un'alterazione della normale contrattilità dello stesso.²⁷⁵ Per tali motivi, un'adeguata anticoagulazione dei pazienti prima, durante e dopo la procedura di ablazione è fondamentale per evitare eventi tromboembolici, che rappresentano una delle più gravi complicanze dell'ablazione della FA. D'altra parte l'anticoagulazione favorisce anch'essa alcune complicanze della procedura, come l'emopericardio, il tamponamento cardiaco e le complicanze vascolari.²⁷⁶⁻²⁷⁸ Pertanto, occorre porre molta attenzione al raggiungimento di livelli ottimali, ma sicuri, di anticoagulazione.

Prima e dopo la procedura di ablazione viene eseguita un'anticoagulazione secondo le linee guida comunemente accettate,^{43, 133, 195} che si applicano a tutti i pazienti in FA ed ai candidati alla cardioversione. Occorre ricordare che il rischio trombotico è maggiore nei pazienti sottoposti ad ablazione rispetto a quelli sottoposti a semplice cardioversione, in quanto l'ablazione danneggia

ampie aree di endocardio atriale, favorendo la formazione di trombi. Oltre all'anticoagulazione pre-procedurale vi è attualmente un ampio consenso ad eseguire un TEE per escludere la presenza di trombi atriali, che potrebbero essere mobilizzati dalle manovre dei cateteri in AS.¹⁹⁵

CHADS2 Risk	Score	CHA2DS2-VASc Risk	Score
CHF	1	CHF or LVEF \leq 40%	1
Hypertension	1	Hypertension	1
Age > 75	1	Age \geq 75	2
Diabetes	1	Diabetes	1
Stroke or TIA	2	Stroke/TIA/Thromboembolism	2
		Vascular Disease	1
		Age 65 - 74	1
		Female	1

Tabella 1

Anticoagulazione pre-procedurale

Molti pazienti candidati all'ablazione della FA hanno un CHADS₂ o CHA₂DS₂VASc score elevato (Tabella 1), oppure hanno una FA persistente, quindi sono in terapia con warfarin oppure con un inibitore diretto della trombina o del fattore Xa.²⁷⁹⁻²⁸²

Vi sono due possibili strategie per i pazienti in trattamento anticoagulante con warfarin. Solitamente, i pazienti interrompono il trattamento con warfarin per poi essere trattati con eparina non frazionata endovenosa o eparina a basso peso molecolare sia prima che dopo la procedura di ablazione. Nonostante tale strategia sia stata largamente adottata, si è visto che questo approccio comporta un'alta incidenza di complicanze da sanguinamento, specialmente sul sito d'accesso vascolare.^{276, 278} Questo ha fatto nascere una nuova strategia di anticoagulazione pre-procedurale, ovvero quella di mantenere i pazienti candidati all'ablazione della FA in trattamento continuo con warfarin.^{283, 284} Nel caso in cui si presenti un sanguinamento persistente o tamponamento cardiaco, viene somministrata protamina per contrastare l'effetto dell'eparina. Si possono somministrare anche plasma fresco congelato, concentrati del complesso protrombinico (PCC: Fattori II, VII, IX e X) oppure ricombinanti attivati del Fattore VII (rFVIIa), per contrastare l'effetto del warfarin.²⁸⁵

Attualmente sono in fase di valutazione ulteriori strategie che prevedono l'impiego di inibitori diretti della trombina (dabigatran), oppure inibitori del Fattore Xa (rivaroxaban, apixaban) per l'anticoagulazione sistemica dei pazienti con FA. Il profilo farmacologico di queste nuove sostanze permette di utilizzare tali farmaci senza la necessità di un monitoraggio continuo della coagulazione. Attualmente, l'esperienza clinica con tali nuovi farmaci anticoagulanti, in associazione con le procedure di ablazione di FA, è limitata.²⁸⁶

Anticoagulazione intra-procedurale

E' importante ottenere un'anticoagulazione ottimale con l'impiego di eparina durante le procedure di ablazione di FA, rivolgendo massima attenzione al mantenimento della dose terapeutica. Un'importante raccomandazione è quella di somministrare l'eparina prima o subito dopo della puntura transettale, con successivi aggiustamenti mirati a mantenere un ACT (*activated clotting time*) stabile fra i 300 ed i 400 s. Tali raccomandazioni nascono dall'osservazione che trombi possono formarsi sia sull'introduttore transettale che sugli elettrodi del catetere, pressochè subito dopo il superamento del setto interatriale, e che un'eparinizzazione precoce può ridurre tale rischio.^{256, 272-274} Inizialmente si dovrebbe somministrare eparina in bolo seguita, poi, da infusione continua della stessa. Sebbene non esistano dati scientifici che guidino la frequenza con la quale andrebbe valutato l'ACT, il consenso comune prevede che questo venga fatto ad intervalli di 10-15 minuti fino al raggiungimento dell'anticoagulazione terapeutica prevista, per poi passare ad intervalli di 15-30 minuti per tutta la durata della procedura. La dose di eparina dovrebbe essere regolata, durante la procedura, al fine di mantenere l'ACT fra i 300 ed i 350 s. Si raccomanda, inoltre, di infondere continuamente soluzione salina eparinizzata lungo ogni introduttore transettale, al fine di ridurre ulteriormente il rischio di trombi.²⁷⁴ Il rischio di embolia sistemica da parte di trombi formati sull'introduttore può essere ridotto ritirando l'introduttore all'interno dell'atrio destro, una volta posizionato il catetere in AS. L'infusione di eparina può essere terminata una volta rimossi tutti i cateteri dall'AS, e gli introduttori rimossi dall'inguine quando l'ACT è inferiore a 200-250 s. In alternativa, l'effetto dell'eparina può essere contrastato con l'impiego di protamina.²⁸⁷

Anticoagulazione post-procedurale

Gli atri spesso rimangono "storditi" dopo ablazione con RF, come a seguito di una cardioversione elettrica. Un'anticoagulazione ottimale dopo ablazione può aiutare nel prevenire la formazione di trombi. Dopo la rimozione degli introduttori, si dovrebbe riprendere la terapia con warfarin entro 4-6 ore dalla procedura, associandola ad eparina a basso peso molecolare (EBPM), come enoxaparina 0,5-1,0 mg/kg due volte al giorno, o eparina non frazionata endovenosa, fino al raggiungimento di un *international normalized ratio* (INR) compreso fra 2 e 3. In alternativa, subito dopo l'ablazione, si può

somministrare un inibitore diretto della trombina o del Fattore Xa.^{279, 280, 282} Qualora il warfarin non fosse stato sospeso, non è necessario l'utilizzo di EBPM; è sufficiente continuare la terapia con warfarin, mantenendo un INR terapeutico. L'anticoagulazione sistemica del paziente con warfarin, inibitore diretto della trombina o del Fattore Xa, andrebbe continuata per almeno due mesi dopo la procedura di ablazione di FA. Sebbene uno studio monocentrico abbia riportato che pazienti selezionati, con un CHADS₂ *score* basso, possano essere dimessi con la sola aspirina, questa strategia non è mai stata ampiamente adottata nella pratica clinica.²⁸⁸

Ecocardiografia transesofagea per lo screening dei trombi atriali sinistri

Il rischio di TE durante le procedure di ablazione della FA varia a seconda di numerosi fattori: il tipo di FA, la presenza, assenza e durata della stessa al momento della procedura, il profilo di rischio di ictus del paziente, con le dimensioni atriali sinistre ed il suo CHADS₂ o CHA₂DS₂VASc *score*. Per tale motivo, per i pazienti candidati all'ablazione che si presentino in FA al momento della procedura, si raccomanda di seguire le stesse linee guida inerenti l'anticoagulazione per la cardioversione della stessa. In particolare, se il paziente è in FA da 48 ore o più, oppure non se ne conosce la durata, sono necessarie tre settimane di anticoagulazione sistemica con INR a livelli terapeutici prima della procedura. Invece, nel caso in cui il paziente sia in FA da meno di 48 ore è consigliata l'esecuzione di una TEE per la ricerca di trombi. Inoltre, come per le linee guida sulla cardioversione, è consigliato proseguire la terapia anticoagulante per almeno due mesi dopo la procedura.

Molti studi hanno valutato la possibile presenza di trombi in AS, valutati con TEE, in pazienti candidati all'ablazione transcaterale della FA in trattamento con anticoagulanti e livelli terapeutici di INR.²⁸⁹⁻²⁹¹ I risultati di questi tre studi sono stati molto consistenti, dimostrando che dall'1,6% al 2,1% dei pazienti presentava un trombo o "residui" nell'auricola sinistra. In ognuno di questi studi, la probabilità di identificare un trombo in AS era direttamente correlata al CHADS₂ *score*. Altre variabili identificate come fattori di rischio erano le dimensioni atriali sinistre e la FA persistente. Fra coloro che presentavano un CHADS₂ *score* di zero, un trombo è stato identificato in meno dello 0,3%, mentre fra i pazienti con uno *score* di due o più, si è identificato un trombo in più del 5% dei casi.

Vi sono molte discrepanze riguardo l'impiego della TEE prima dell'ablazione. Ad oggi, molti operatori impiegano questo metodo di *screening* indipendentemente dal ritmo del paziente al momento del ricovero e dagli *score* CHADS₂ o CHA₂DS₂VASc. Altri lo adottano qualora il paziente si presenti in FA insorta da più di 48 ore oppure di durata ignota, in assenza di una terapia anticoagulante di almeno 4 settimane. Altri ancora adottano la TEE in base al loro giudizio clinico, valutando i pazienti singolarmente.

Sedazione

La procedura di ablazione della FA comporta uno stress psico-fisico importante per il paziente che, peraltro, deve rimanere immobile per diverse ore sul tavolo operatorio. Inoltre, varie fasi della procedura possono comportare stimoli dolorifici intensi o reazioni vaso-vagali, in particolare durante le erogazioni di RF a livello della parete posteriore dell'atrio o a livello di zone ricche di fibre del sistema nervoso autonomo. Pertanto, viene indotto uno stato di sedazione più o meno profonda a seconda delle condizioni cliniche o della volontà espressa del paziente, della disponibilità di assistenza anestesiológica oppure in base alle preferenze del laboratorio. In casi particolari, ad esempio pazienti obesi affetti da sindrome delle apnee notturne o pazienti con cardiopatia severa ad elevato rischio di sviluppare edema polmonare, oppure per scelta del centro, si preferisce eseguire la procedura in anestesia generale con ausilio di intubazione orotracheale. L'anestesia generale può anche essere impiegata elettivamente in pazienti sani per migliorare la tolleranza alla procedura. L'anestesia o l'analgesia deve essere somministrata da personale addestrato e con esperienza, monitorando la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, con metodiche invasive o non invasive, e la saturazione d'ossigeno.²⁹² La sedazione profonda si presenta come terza possibile alternativa per l'ablazione transcateretere della FA. Tramite tale strategia si può ottenere una sedazione profonda indolore, senza la necessità di intubazione endotracheale ed anestesia generale. È importante riconoscere che l'approccio alla sedazione ed all'anestesia varia a seconda dei diversi centri e paesi.

Monitoraggio delle lesioni esofagee

Una complicanza rara, ma potenzialmente devastante, dell'ablazione della FA sono le lesioni dell'esofago con il rischio di fistolizzazione atrio-esofagea o perforazione esofagea e conseguente infezione mediastinica, ictus e/o morte.^{293, 294} Un'altra complicanza, correlata all'insulto termico del plesso vagale periesofageo è la gastroparesi.²⁹⁵

A causa delle gravi conseguenze di una fistola atrio-esofagea, è fondamentale attuare tutte le strategie possibili per scongiurare tale complicanza. Ad oggi, numerosi approcci sono stati impiegati a tale scopo. Tali approcci includono: la titolazione della potenza erogata, la visualizzazione dell'esofago, il monitoraggio termico esofageo e la protezione attiva dell'esofago. Il primo fra questi, la titolazione della potenza erogata, è l'approccio più comune nella pratica clinica. Nell'impiego di cateteri a RF irrigati sulla parete posteriore dell'AS, è pratica comune ridurre la potenza di erogazione a meno di 25 W. Tuttavia, anche con questo livello di potenza si può danneggiare l'esofago, se la durata dell'applicazione è lunga o se la forza di contatto fra elettrodo e catetere è molto elevata, ad esempio quando si impiega un introduttore deflettibile. Un'altra strategia è quella di spostare il catetere ablatore dalla parete posteriore ogni 10-20 secondi; tuttavia, l'effetto di queste strategie

sull'efficacia a lungo termine dell'isolamento delle VP non è ben definito. Alcuni operatori utilizzano una blanda sedazione del paziente e valutano il dolore come indice di possibile danno esofageo; tuttavia, vi sono dati contrastanti sulla specificità di tale approccio. Vi sono anche alcuni *report* sull'impegno di energie alternative, come l'energia criotermica, nelle sedi prossime all'esofago, al fine di minimizzare i danni. Nonostante non vi sia stata alcuna segnalazione di fistola atrio-esofagea o lesione del plesso vagale periesofageo con l'impiego della crioablazione, uno studio ha riportato la presenza di ulcerazioni esofagee in un sottogruppo di pazienti.²⁹⁶ Esistono anche dati riguardo altre fonti di energia, come il potenziale rischio di danno esofageo con l'impegno di HIFU.²²⁴ La seconda strategia consiste nella visualizzazione dell'esofago, tramite la quale si può: effettuare lesioni ablativiche evitino il profilo dell'esofago, ridurre la potenza e/o muovere rapidamente il catetere laddove ci si trovi al di sopra dello stesso oppure impiegare l'energia criotermica allorquando siano necessarie ablazioni prossime all'esofago. L'esofago può essere visualizzato impiegando vari approcci, come la TC multidetettore,²⁹⁷ i sistemi di mappaggio elettroanatomico,²⁹⁸ il pasto baritato²⁹⁹ e l'ecocardiografia intracardiaca.³⁰⁰ La terza strategia prevede l'utilizzo del monitoraggio termico luminale per identificare un eccessivo surriscaldamento dell'esofago.^{301, 302} Laddove l'esofago fosse ampio, lo spostamento laterale del sondino termico o del catetere mappante potrebbe causare il mancato allineamento col catetere ablatore, fornendo all'operatore un falso *feedback* sulla reale temperatura luminale. Sebbene vi sia un consenso generale, fra coloro che impiegano sondini termici, che un innalzamento della temperatura luminale debba determinare l'interruzione della RF, non vi è ancora consenso circa il preciso valore di temperatura da considerare. Un'ultima strategia è quella di proteggere l'esofago con il raffreddamento attivo o il dislocamento dello stesso.^{303, 304}

1.10.11. Recidive di fibrillazione atriale dopo procedura di ablazione

Si definisce “recidiva di FA” un episodio di FA che si presenti almeno tre mesi dopo la procedura di ablazione della stessa. Si parla di recidiva “precoce” di FA entro i tre mesi dalla procedura. Qualora la recidiva di FA si presenti a 12 mesi di distanza o più dalla procedura di ablazione, allora si parla di recidiva “tardiva” di FA. Anche episodi di TA o di flutter atriale, successivi alla procedura ablativa, andrebbero definiti come recidive.

Qualora si presenti, a causa delle recidive, la necessità di ripetere la procedura d’ablazione, allora si parlerà di “redo” (ri-fare) d’ablazione di FA.

Meccanismi alla base delle recidive di fibrillazione atriale

E’ risaputo che sia l’ablazione transcateretere che l’ablazione chirurgica della FA sono gravate da un certo rischio di recidiva dell’aritmia.³⁰⁵⁻³⁰⁸ Sebbene il rischio maggiore sia nel periodo tra i 6 ed i 12 mesi dalla procedura di ablazione, non esiste un tempo preciso dopo il quale il paziente possa essere considerato non più a rischio di recidive.

Nonostante i precisi meccanismi alla base di tali recidive non siano stati completamente definiti, la riconnessione elettrica di una o più VP è la condizione più comunemente riscontrata nei pazienti che ripetono per la seconda volta la procedura d’ablazione, sia dopo ablazione transcateretere che dopo ablazione chirurgica. In base a tale osservazione, la maggior parte degli elettrofisiologi riconosce la riconnessione elettrica delle VP come principale causa delle recidive di FA post-procedurali. Un’ulteriore evidenza a supporto di tale meccanismo è l’estrema rarità con cui si presentano le recidive di FA a seguito di doppio trapianto polmonare, nel quale si ottiene un isolamento elettrico permanente delle VP.³⁰⁹ Vi sono molti altri possibili meccanismi per spiegare le recidive tardive di FA. Innanzitutto, è possibile che alcune recidive di FA nascano da *foci* aritmogeni extrapolmonari, non identificati ed eliminati alla prima procedura di ablazione. Inoltre, è possibile che recidive tardive di FA risultino dalle modificazioni dell’innervazione autonoma del cuore e delle VP.^{305, 306, 310, 311} Infine, è anche possibile che il progressivo rimodellamento elettrico e strutturale degli atri, come conseguenza dell’invecchiamento, dello scompenso cardiaco, dell’infiammazione e di altre comorbidità come il diabete,^{31, 160, 312, 313} possa causare una progressiva instabilità elettrica atriale. Le evidenze a supporto di quest’ultima ipotesi nascono, in parte, da studi fatti su pazienti con comorbidità come la OSAS, l’ipertensione e l’ipercolesterolemia, ed in parte da studi su pazienti con FA persistente. Questo tipo di pazienti sono, infatti, quelli a maggior rischio di recidive tardive.^{31, 79, 314}

Recidive precoci

Le recidive precoci sono comuni dopo ablazione di FA e la loro incidenza è indipendente dalla tecnologia o dal tipo di catetere utilizzato.³¹⁵⁻³¹⁷ Paragonata al periodo immediatamente precedente all'ablazione, la frequenza degli episodi di FA nei primi giorni post-procedura è variabile; tuttavia, bisogna considerare che il 15% dei pazienti può lamentare una maggiore frequenza degli episodi aritmici.³¹⁸ Nonostante le recidive precoci di FA siano considerate un fattore di rischio indipendente di fallimento della procedura,³¹⁵⁻³¹⁷ tali eventi non dovrebbero indurre alla ripetizione immediata della stessa, poiché oltre il 60% dei pazienti che presentano recidive nei primi mesi dopo l'ablazione, non avranno più episodi aritmici nel *follow-up* a lungo termine.^{315-317, 319} In uno studio in cui si monitorava il ritmo con registrazione continua automatica dell'ECG per tre mesi, l'85% dei pazienti che non avevano presentato episodi di FA nelle prime due settimane dopo isolamento delle VP, avevano risposto perfettamente alla procedura d'ablazione a 12 mesi di distanza.³²⁰ Per contro, il preciso momento d'insorgenza delle recidive, nei primi tre mesi post-procedura, non era significativamente associato al successo o fallimento della procedura stessa.³²⁰ In un altro studio, l'assenza di recidive precoci di FA nelle prime sei settimane dopo la procedura è stata valutata come unico fattore predittivo indipendente di assenza di recidive a sei mesi di distanza (84% senza recidive *versus* 38% con recidive).³²¹ Similmente, anche recidive precoci di TA, dopo ablazione di FA, sono state associate ad un'incidenza maggiore di recidive tardive, rispetto ai pazienti liberi da episodi di TA post-procedurali (41% *versus* 12%).³²² Due studi hanno analizzato l'*outcome* dei pazienti che avevano sviluppato una FA persistente o un flutter atriale dopo ablazione transcatetere di FA.^{322, 323} Tali studi hanno rilevato una maggiore incidenza, nei suddetti pazienti, di recidive di FA o di flutter atriale. Una strategia aggressiva con cardioversione elettrica precoce delle recidive aritmiche (< 30 giorni dall'ablazione) dava un migliore risultato a lungo termine, con una minore incidenza di recidive tardive (50% *vs* 96%).³²² E' pratica comune somministrare farmaci antiaritmici alla dimissione del paziente, da assumere per i primi mesi dopo la procedura. La terapia a breve termine con farmaci antiaritmici dopo ablazione di FA è stata in grado di ridurre l'incidenza di recidive precoci, ma non ha sortito effetti nella prevenzione delle recidive aritmiche a sei mesi di distanza.³²¹ La maggior parte delle recidive di FA, dopo isolamento delle VP, sono associate alla riconnessione elettrica delle stesse. Tuttavia, ulteriori meccanismi possono essere alla base degli episodi di FA dopo ablazione, come i *trigger* extrapolmonari. Fra le possibili cause scatenanti si riconoscono: un transitorio effetto pro-aritmico secondario alla risposta infiammatoria causata dalle lesioni termiche e/o dalla pericardite successive all'applicazione di RF,^{324, 325} uno sbilanciamento della funzione del sistema nervoso autonomo che può fungere da stimolo pro-aritmico,^{136, 326} e gli effetti ritardati dell'ablazione con RF, come già osservato per altri substrati aritmici,³²⁶⁻³²⁹ attribuibili alla crescita o alla maturazione delle lesioni d'ablazione nei giorni immediatamente successivi alla procedura.

Recidive tardive

Numerosi studi hanno valutato l'incidenza delle recidive tardive di FA in un *follow-up* da uno a cinque anni dopo procedura d'ablazione.^{305, 306, 330, 331} Dopo una singola procedura, è stata riportata un'incidenza di recidive tardive tra l'11% e il 29%. Dopo *redo* d'ablazione, sono state riportate recidive tardive tra il 7% ed il 24%. La variabilità nell'incidenza riportata può essere correlata sia al tipo di monitoraggio ECG effettuato che alla possibile mancata diagnosi di recidive più precoci, asintomatiche o poco sintomatiche, fra i pazienti selezionati. Il fattore predittivo più consistente per le recidive tardive è stata la FA persistente.^{306, 330, 331} Ulteriori fattori predittivi includevano l'età, le dimensioni atriali sinistre, il diabete, le valvulopatie e la cardiomiopatia dilatativa non ischemica.^{306, 331} Fra i pazienti candidati a *redo* d'ablazione per recidive tardive, la maggior parte presentava una riconnessione elettrica delle VP.^{305, 306, 331} Tuttavia, possono giocare un certo ruolo anche *foci* extrapolmonari e soluzioni di continuo nelle lesioni lineari. Questi ultimi meccanismi possono essere responsabili dell'incidenza di recidive dopo la seconda procedura d'ablazione.³⁰⁶

"Redo" d'ablazione di fibrillazione atriale

Le recidive di FA (o TA) a seguito della prima procedura d'ablazione, possono necessitare di *redo* dal 20% al 40% dei casi.¹⁹⁸ Poiché le recidive precoci di FA e/o l'insorgenza di una TA sono comuni durante i primi due o tre mesi dopo la procedura e possono risolversi spontaneamente, vi è un consenso generale che le *redo* d'ablazione di FA dovrebbero essere differite ad almeno tre mesi di distanza dalla procedura iniziale. Tuttavia, si riconosce che alcuni pazienti sviluppano delle aritmie atriali fortemente sintomatiche che non possono essere controllate né con la terapia antiaritmica né con farmaci per il controllo della frequenza, pertanto tali pazienti necessitano di un'ulteriore procedura di ablazione, anche se entro i primi tre mesi dopo l'ablazione di FA. Molti studi hanno riportato che pazienti nei quali è fallito il primo tentativo d'ablazione, durante la procedura successiva, hanno mostrato una riconnessione elettrica delle VP precedentemente isolate, piuttosto che nuovi *foci* aritmogeni extrapolmonari.^{175, 332} Per tale motivo, la prima cosa da fare nelle *redo* è di controllare l'eventuale riconnessione elettrica di ogni VP. Qualora venisse identificata un'ampia riconnessione, come di comune riscontro, l'obiettivo primario deve essere il re-isolamento della VP. Laddove vi fosse una scarsa evidenza di riconnessione elettrica delle VP, bisognerebbe ricercare attentamente la presenza di *foci* extrapolmonari. L'isoproterenolo ad alte dosi può facilitare l'identificazione di *foci* polmonari o extrapolmonari.^{175, 332}

1.10.12. Modalità di valutazione dei risultati in acuto

Oltre agli *endpoint* elettrofisiologici previsti, alcuni operatori certificano il successo acuto anche mediante il ripristino del ritmo sinusale durante l'ablazione e la mancata inducibilità di FA alla fine della procedura. Non esistono, però, dati univoci in letteratura circa l'utilità ed il significato prognostico di tale parametro.³³³ In alcuni laboratori l'inducibilità è utilizzata per valutare se sia necessario associare all'isolamento puro delle VP l'effettuazione di lesioni lineari o la ricerca di foci extrapolmonari.³³⁴

1.10.13. Modalità di valutazione dei risultati nel *follow-up*

A tutt'oggi la valutazione dell'efficacia clinica a medio-lungo termine delle procedure di ablazione transcatetere per la cura della FA si basa in larga parte sulla presenza o meno durante il *follow-up* di sintomi (palpitazioni) riferiti dal paziente, spesso confermati dalla registrazione ECG. Poiché la grande maggioranza dei pazienti che si sottopone all'ablazione transcatetere ha episodi sintomatici di FA, l'assenza di sintomi durante il *follow-up* è considerata da molti come indicatore di efficacia della procedura. Tuttavia, è noto che i pazienti con FA possono avere anche episodi asintomatici dell'aritmia, che suggeriscono l'utilità e la necessità di un *follow-up* più attento nel monitoraggio delle recidive aritmiche.^{64-67, 335-338} A questo proposito possono essere usati, anche se attualmente non codificati, protocolli che prevedano visite cardiologiche ambulatoriali periodiche ravvicinate (ad es. 1, 3, 6, 12 mesi), l'impiego di sistemi di telecardiologia con trasmissione transtelefonica giornaliera e in presenza di sintomi di un ECG, l'esecuzione periodica ambulatoriale di ECG dinamico secondo Holter tradizionale per 24 ore o, se necessario, continuo per più giorni (Holter di lunga durata). In generale, aumentando la densità dei periodi di registrazione elettrocardiografica si documenta un progressivo aumento del numero di recidive e se ne definiscono con maggior precisione alcune importanti caratteristiche, come la durata e la frequenza media durante aritmia. In particolare, in un recente studio di *follow-up* su pazienti sottoposti a procedura ablativa guidata anatomicamente, l'incidenza di episodi asintomatici di FA è aumentata dal 5% prima dell'intervento al 40% a 1, 3 e 6 mesi dopo. Questi dati sottolineano l'inconsistenza della percezione soggettiva da parte del paziente nella valutazione dell'efficacia della procedura.^{65, 336}

1.10.14. Efficacia dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

L'efficacia a breve ed a lungo termine dell'ablazione della FA non è facile da stabilire per una serie di motivi. Anzitutto, l'efficacia di qualsiasi tipo di procedura ablativa è influenzata dalla diversità delle fonti da cui i dati provengono, in particolare: *trial* clinici multicentrici o monocentrici, prospettici o retrospettivi, randomizzati o meno, o *survey* su larga scala. In ogni caso, i dati presenti in letteratura non sono, spesso, facilmente confrontabili tra loro per la diversa tecnica ablativa usata, per le diverse caratteristiche dei pazienti sottoposti ad ablazione, per le diverse terapie farmacologiche eseguite nel *follow-up*, per la mancanza di uniformità nelle modalità di valutazione dei risultati in acuto (ad es. inducibilità di FA alla fine della procedura, verifica dell'isolamento elettrico delle VP) e nel lungo termine (tipo e frequenza dei controlli clinici e di monitoraggio ECG).

Recidive precoci, nel primo periodo dopo l'ablazione (15 giorni-3 mesi), si verificano in una percentuale elevata di casi (35-46%).^{155, 315, 318} Queste recidive sono spesso espressione di fenomeni infiammatori transitori dell'atrio e/o di un'incompleta evoluzione cicatriziale delle lesioni create con l'ablazione. Per tale motivo non sono per lo più considerate sinonimo di fallimento e non sono normalmente conteggiate come insuccesso (periodo *blanking*).

Per quanto riguarda l'efficacia a medio e lungo termine, numerosi studi randomizzati e controllati hanno dimostrato la superiorità dell'ablazione rispetto alla terapia medica nel prevenire le recidive di FA a 6-12 mesi.^{147-149, 339-341} Anche alcune metanalisi hanno confermato questo dato.³⁴²⁻³⁴⁶ In particolare, secondo una recente revisione della letteratura, una singola procedura di ablazione previene recidive di FA nel 57% dei pazienti, mentre procedure ripetute e l'associazione con la terapia antiaritmica aumentano la percentuale di successo al 77%.³⁴⁴ Un'altra metanalisi degli studi randomizzati di confronto tra l'ablazione e la terapia antiaritmica ha dimostrato una chiara superiorità dell'ablazione sia in termini di periodo libero da FA a 12 mesi (77% vs 29%) che di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (14% vs 93% per anno).³⁴⁵ Dati simili sono stati riportati in una recente *survey* mondiale, nella quale sono state analizzate 20.825 procedure ablativie eseguite in 16.309 pazienti.³⁴⁷ Durante un *follow-up* medio di 18 mesi, il 70% dei pazienti era asintomatico in assenza di terapia antiaritmica, ed un altro 10% rimaneva asintomatico con una terapia antiaritmica, inefficace prima dell'ablazione.

La probabilità di successo dell'ablazione transcateretere dipende, tuttavia, dal tipo di FA. Nella FA parossistica il solo isolamento segmentale o antrale delle VP garantisce libertà da recidive dopo una o due procedure sino al 90% dei casi.^{147, 149} Nella FA persistente la sola eliminazione dei *trigger* mediante isolamento delle VP presenta risultati più modesti, con percentuali di successo, durante un *follow-up* a 18 mesi, del 65% in assenza di terapia antiaritmica e del 75%, in presenza di terapia antiaritmica.³⁴⁷ Per tale motivo, spesso è necessario associare lesioni lineari e l'ablazione dei CAFE in

atrio sinistro e destro.³⁴⁸ Ancora più modesta è l'efficacia nella FA persistente di lunga durata (>12 mesi), ove discreti risultati (38-62% di successo) si ottengono solo con un approccio multiprocedurale, abbastanza impegnativo e complesso.³⁴⁹

Nonostante l'ablazione transcateretere causi una perdita del 20-30% del tessuto atriale,¹⁷³ la maggior parte degli studi clinici hanno evidenziato, a distanza di 3 mesi o più dalla procedura, un recupero della contrattilità e della funzione ed una riduzione dei diametri e dei volumi atriali, probabilmente come espressione di un rimodellamento inverso secondario al ripristino e mantenimento del ritmo sinusale.^{173, 350-353} Tale evoluzione favorevole sembra indipendente dal tipo di FA (parossistica, persistente o persistente di lunga durata).

Gran parte degli studi presenti in letteratura riguardano pazienti di età < 65 anni. La fragilità del paziente anziano lascia prevedere un aumento dei rischi e una minor efficacia dell'ablazione. Tuttavia, in letteratura si trovano alcune segnalazioni confortanti circa la sicurezza e l'efficacia dell'ablazione della FA anche in pazienti settantenni.^{354, 355}

L'effetto dell'ablazione della FA in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra è stato preso in considerazione in diversi studi.^{356, 357} Nell'insieme, questi studi hanno mostrato che l'ablazione determina un miglioramento della qualità di vita e della funzione ventricolare sinistra, anche se sono necessari studi di maggiore numerosità per valutare esattamente quanto questo sia dovuto al ripristino del ritmo sinusale e quanto al controllo della frequenza cardiaca.

Anche nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica i risultati a medio e lungo termine dell'ablazione transcateretere sono meno brillanti che nella popolazione generale,³⁵⁸ anche se recentemente l'efficacia è risultata soddisfacente in pazienti giovani e con AS ancora di piccole dimensioni.³⁵⁹

Ancora poco chiaro è quanto possa durare l'efficacia dell'ablazione transcateretere. Infatti, la maggior parte degli studi pubblicati sino ad ora riportano dati acquisiti durante *follow-up* di durata non superiore ai 12 mesi. Pochi studi hanno valutato la persistenza dei risultati dell'ablazione dopo il primo anno,^{307, 330, 331, 360} rilevando che anche un'ablazione efficace dopo i primi 12 mesi non garantisce un successo permanente. La ripetizione dell'ablazione transcateretere può, tuttavia, prolungare il successo clinico della procedura.

1.10.15. Complicanze dell'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale

L'ablazione transcatetere della FA è una delle più complesse procedure interventistiche di elettrofisiologia. Pertanto, è chiaro come il rischio associato a tale procedura sia più elevato rispetto a quello dell'ablazione della maggior parte delle altre aritmie. Si definisce "maggiore" una complicanza che risulti in un danno permanente o nel decesso del paziente, che necessiti di un intervento terapeutico o che prolunghi o richieda l'ospedalizzazione per più di 48 ore. Poiché recidive precoci di FA/Flutter atriale/TA sono comuni nei tre mesi successivi all'ablazione, tali complicanze, anche qualora prolunghino o necessitino di ospedalizzazione del paziente, non dovrebbero essere considerate come complicanze maggiori dell'ablazione della FA.

La prima indagine clinica internazionale sull'ablazione della FA ha riportato almeno una complicanza maggiore nel 6% dei pazienti, ma con soli quattro casi di decesso precoce registrati su 8.745 pazienti.²⁷⁶ Uno studio di *follow-up*, simile al precedente, ha prodotto ulteriori dati sulla sicurezza e sull'efficacia dell'ablazione della FA³⁴⁷ ed ha identificato le complicanze fatali più comuni.³⁶¹

Tamponamento cardiaco

Il tamponamento cardiaco è la complicanza potenzialmente mortale più comune dell'ablazione di FA. E' anche una complicanza infrequente, ma facilmente riconoscibile, delle procedure routinarie in elettrofisiologia. L'incidenza marcatamente più alta di tamponamento cardiaco durante ablazione di FA^{276, 362, 363} può essere attribuita alle numerose differenze di tale procedura rispetto alle altre, come l'elevata manipolazione dei cateteri e l'ampia superficie ablata, il comune bisogno di effettuare più di una puntura transettale, la necessità di una anticoagulazione sistemica. Le cause più comuni di perforazione associata a tamponamento cardiaco durante ablazione di FA sono: (1) punture transettali mal indirizzate, sia per punture fatte troppo posteriormente attraverso l'atrio destro fin dentro il pericardio, ancor prima di raggiungere l'AS, oppure punture che fuoriescono dall'AS attraverso il tetto, l'auricola sinistra o la parete laterale, (2) trauma meccanico diretto, specialmente sull'auricola sinistra, (3) surriscaldamento eccessivo durante l'impiego di energia a RF, con o senza lo sviluppo di "pop", bolle di vapore da carbonizzazione. Le due *survey* internazionali sull'ablazione della FA hanno riportato, rispettivamente, un'incidenza di tamponamento cardiaco dell'1,2% e dell'1,3%.^{276, 347}

Il tamponamento cardiaco si può presentare clinicamente sia con una caduta drammatica della pressione arteriosa, che con una più graduale ed insidiosa riduzione della stessa. Nel secondo caso, la somministrazione di fluidi può riportare la pressione a valori normali prima di un ulteriore abbassamento. Tuttavia, è fondamentale che gli operatori e tutto lo staff vigilino sul rischio di tamponamento cardiaco, poiché un ritardo nella diagnosi può essere fatale. La maggior parte degli

operatori sono soliti impostare un monitoraggio cruento della pressione sistemica durante la procedura di ablazione. Lo sviluppo di ipotensione in qualsiasi paziente dovrebbe essere interpretato quale indice di tamponamento fintanto che una immediata ecocardiografia transtoracica non dimostri altrimenti. Un segno precoce di tamponamento cardiaco è la riduzione dell'escursione del profilo cardiaco alla fluoroscopia con una simultanea caduta della pressione arteriosa sistemica. E' stato riportato che l'ecocardiografia intracardiaca permette una diagnosi più precoce di versamento pericardico.³⁶² Attualmente, solo il 50% degli operatori in media effettua un'ecocardiografia al termine della procedura d'ablazione e/o prima della dimissione del paziente al fine di valutare la presenza di versamento pericardico. Bisogna riconoscere che piccole effusioni pericardiche asintomatiche sono comunemente osservate al termine delle procedure di ablazione.

La maggior parte di casi di tamponamento cardiaco può essere trattata con successo con un drenaggio percutaneo immediato e l'inversione della anticoagulazione con protamina. Ciò può essere ottenuto tramite puntura sottotifoidea secondo Seldinger del sacco pericardico e posizionamento di un catetere intrapericardico. L'incisione pericardica può essere fatta sotto guida fluoroscopica, basandosi su riferimenti anatomici, o tramite guida ecografica.³⁶⁴ Dopo l'inizio dell'aspirazione, la pressione sanguigna ritorna prontamente ai valori normali. Una volta drenato lo spazio pericardico, il paziente deve essere monitorato per il rischio di ulteriori sanguinamenti lasciando il catetere drenante in sede. Raramente in caso di un'ampia lacerazione, il drenaggio percutaneo può essere inadeguato e risulta necessario un drenaggio chirurgico con sutura.³⁶² E' per questa ragione che le procedure di ablazione di FA dovrebbero essere effettuate solo in ospedali equipaggiati o preparati per trattare questo tipo di emergenze con possibilità di accedere ad un supporto chirurgico d'emergenza quando necessario. Il riconoscimento precoce ed un rapido e appropriato trattamento del tamponamento cardiaco è fondamentale per prevenire il deterioramento irreversibile della perfusione cerebrale e cardiaca. Il tamponamento cardiaco è stato riportato come la più frequente causa di morte peri-procedurale,³⁶¹ con un 25% di decessi associati a questa complicanza.

Stenosi delle vene polmonari

La stenosi della VP è una complicanza ben riconosciuta dell'ablazione della FA, la quale risulta dal danno termico sulle VP, comprensivo della tonaca media, intima ed avventizia e della tonaca muscolare. Fin dal primo caso riportato nel 1998, numerosi studi sono stati svolti per determinare l'incidenza, le cause, le strategie diagnostiche e l'approccio terapeutico della stenosi delle VP.^{204, 209, 216, 365, 366} Sebbene i precisi meccanismi fisiopatologici siano ancora incerti, è stata osservata una reazione vascolare progressiva, con deposizione di collagene, mirata a rimpiazzare il miocardio necrotico, a seguito di applicazioni estese di RF nelle VP del cane.³⁶⁶ Le pubblicazioni sull'incidenza della stenosi delle VP variano ampiamente tra lo 0% ed il 38%.^{204, 209, 216, 260, 365} Questa variabilità risulta dalle diverse tecniche ablativo, dalle varie definizioni di stenosi delle VP, dal quanto tale complicanza è stata ricercata e dal periodo in cui lo studio è stato svolto. Inizialmente si pensava che la crioablazione fosse scevra da tale complicanza. Tuttavia, recenti pubblicazioni hanno affermato che la stenosi delle VP può, raramente, complicare anche la crioablazione,²²¹ deducendo che ogni forma di insulto termico sulle VP può risultare in stenosi. Pertanto, come per l'ablazione a RF, è importante che anche la crioablazione sia effettuata al di fuori degli osti delle VP. Quando nacque l'ablazione delle VP per il trattamento della FA, alla fine del 1990, gli operatori erano ignari che la stenosi delle VP fosse una possibile complicanza di tale procedura. Ad oggi, si è ben compreso che la stenosi delle VP può essere prevenuta evitando l'applicazione di energia a RF all'interno delle stesse. La maggiore attenzione verso il problema ed il perfezionamento delle tecniche di *imaging* hanno permesso di identificare meglio il vero ostio delle VP, risultando in una drammatica riduzione dell'incidenza di stenosi delle stesse. Non è ben definito se una diagnosi precoce ed il trattamento della stenosi delle VP asintomatica fornisca alcun vantaggio a lungo termine per il paziente. Scansioni TC o RMN delle VP prima dell'ablazione transcaterale, ed alcuni mesi dopo, sono il metodo più preciso per diagnosticare una stenosi delle VP.^{204, 209, 259} Studi dimostrano che entrambe queste tecniche di *imaging* sono egualmente accurate nel determinare le dimensioni delle VP e diagnosticarne la stenosi. Una scintigrafia ventilatoria e perfusionale può essere utile per indagare una stenosi severa delle VP laddove non si possano ottenere scansioni TC o RMN.

Secondo le percentuali di riduzione del diametro luminale, la gravità della stenosi delle VP è generalmente definita come lieve (<50%), moderata (50-70%) o grave (>70%). I sintomi compaiono più comunemente con stenosi severe ma, anche la stenosi severa o l'occlusione completa delle VP può essere del tutto asintomatica. I sintomi della stenosi delle VP includono: dolore toracico, dispnea, tosse, emottisi, infezioni polmonari ricorrenti o sintomi d'ipertensione polmonare.^{204, 260} I pazienti candidati all'ablazione della FA dovrebbero essere informati circa questi possibili sintomi per evitare successive visite mediche inappropriate da parte di pneumologi o altri specialisti. Anche a

seguito di occlusione delle VP non trattata, si è osservato nel tempo un miglioramento dei sintomi, il che può far pensare alla possibile formazione o al reclutamento di circoli collaterali. E' stata riportata una progressione tardiva della stenosi delle VP, ma la precisa incidenza è ben poco definita.³⁶⁷ Saad et al. hanno riportato casi di stenosi severe delle VP in 21 di 608 procedure di ablazione di FA (3,4%), nelle quali lo sviluppo di sintomi era correlato alla stenosi severa di più di una VP.²⁰⁹ La *Worldwide Survey of AF Ablation* ha riportato un'incidenza dello 0,32% di stenosi acuta delle VP e dell'1,3% di stenosi persistente. Interventi percutanei o chirurgici per trattare la stenosi sono stati necessari in 53 casi (0,6%).²⁷⁶

La terapia più utilizzata per la stenosi severa sintomatica delle VP è l'angioplastica.^{209, 368} Non è ancora sicuro se lo *stenting* elettivo delle VP possa dare dei benefici ulteriori ma, questo può essere necessario laddove la sola angioplastica con pallone fosse inadeguata, oppure in caso di re-stenosi. Tuttavia, la re-stenosi può avvenire nonostante il posizionamento dello *stent*. Il ruolo della chirurgia non è ben definito ma questa può essere presa in considerazione laddove l'angioplastica e lo *stenting* avessero fallito.

Lesioni esofagee e del nervo vago

Per comprendere meglio questo tipo di complicanze bisogna fare delle considerazioni anatomiche. L'esofago discende nel mediastino posteriormente all'AS ed alla destra dell'aorta discendente; tuttavia, lungo la sua discesa esso tende a portarsi più anteriormente e leggermente a sinistra dell'aorta, prima di attraversare il diaframma raggiungendo l'addome.^{205, 369, 370} Il rapporto fra esofago, parete posteriore dell'AS e VP è variabile. Esso tende a localizzarsi più lontano rispetto alla VPSD ma, in base al suo decorso, può trovarsi vicino a tutte le altre, fino a pochi millimetri di distanza nel punto più prossimo. Peraltro, è risaputo che l'esofago può cambiare posizione da quando vengono acquisite le immagini TC o RMN, fin quando il paziente raggiunge il laboratorio di elettrofisiologia e la sua posizione può variare durante lo svolgimento della procedura di ablazione. Poiché localizzati immancabilmente a diretto contatto con la parete posteriore dell'AS ed una o più VP, l'esofago ed i nervi periesofagei rischiano di essere danneggiati quando l'ablazione viene effettuata in queste sedi. I rami del nervo vago controllano la peristalsi, lo sfintere pilorico e la motilità dell'antro gastrico. Due rami discendono sulla parete anteriore dell'esofago fino a formare il plesso esofageo anteriore, il quale entra in addome attraverso l'orifizio esofageo del diaframma. Il plesso anteriore passa esternamente al pericardio ma ad una distanza di 2,5-6,5 mm della parete posteriore dell'atrio o dalla giunzione fra VP e AS.³⁷¹ Il nervo vago controlla la contrazione antrale, seguita dal rilasciamento del piloro nella fase tardiva del riempimento gastrico.³⁷²

Sono stati riportati numerosi tipi di lesioni esofagee a seguito di ablazioni transcateretere o chirurgiche di FA con corrente unipolare a RF,^{276, 294, 347, 361, 373-375} o ablazione transcateretere con HIFU,^{224, 376} come ulcerazioni, perforazioni o fistole atrio-esofagee. Entrambe sono due fonti di energia che ablano attraverso il riscaldamento del tessuto. Nonostante il preciso meccanismo del danno esofageo non sia ancora ben compreso, i possibili meccanismi alla base includono lesioni termiche dirette, reflusso acido, infezioni provenienti dal lume oppure lesioni ischemiche causate dall'occlusione termica delle arteriole terminali. La fistola atrio-esofagea è associata ad una morbilità estremamente elevata che comprende embolie gassose e sepsi, con un tasso di mortalità che supera l'80%. Nonostante la fistola atrio-esofagea sia rara (interessa meno dello 0,1-0,25% della procedure di ablazione di FA),^{276, 294, 347, 361} le altre lesioni esofagee sono comuni a seguito dell'ablazione della FA. In molti studi clinici, una endoscopia fatta a distanza di 1-3 giorni dopo la procedura di ablazione, impiegando energia a RF, HIFU, energia laser con pallone o crioablazione, ha diagnosticato un'ulcera esofagea asintomatica (direttamente dietro all'AS) nel 4-60% (mediamente 15-20%) dei pazienti.^{224, 303, 377-380} Le ulcere esofagee asintomatiche erano solitamente guarite all'endoscopia ripetuta 2-3 settimane dopo un trattamento con inibitori di pompa protonica ed agenti citoprotettivi come il sucralfato.^{377, 378} Un'analisi multivariata ha rivelato che la distanza fra l'AS e l'esofago era l'unico fattore predittivo indipendente, sebbene un certo *trend* si era osservato anche per l'ablazione lineare dell'istmo e del seno coronarico. Ogni paziente è stato trattato con un inibitore di pompa protonica (pantoprazolo o esomeprazolo) in associazione con un anti-H2 e sucralfato, con una guarigione di tutti i pazienti senza lo sviluppo di fistole atrio-esofagee.³⁸¹ In coloro che sopravvivono ad una fistola atrio-esofagea, spesso residuano delle disabilità legate ad eventi cerebrovascolari. Una diagnosi precoce è importante poiché vi sono stati alcuni pazienti che, nonostante una perforazione esofagea, sono guariti completamente grazie ad un intervento chirurgico urgente o al posizionamento di uno *stent* esofageo.³⁸² Le manifestazioni cliniche di una fistola atrio-esofagea si presentano, generalmente, 2-4 settimane dopo la procedura di ablazione. I sintomi più comuni sono: febbre, brividi e segni neurologici ricorrenti (emboli settici e gassosi), ma tali pazienti possono anche presentarsi con uno shock settico oppure con il decesso. Le migliori possibilità di diagnosi sono date dalle scansioni TC o RMN dell'esofago.^{224, 373} Sebbene il pasto baritato possa identificare la fistola, la sua sensibilità è bassa. Quando si sospetta una fistola atrio-esofagea, bisognerebbe evitare l'endoscopia oppure effettuarla con molta attenzione, poiché l'insufflazione dell'esofago con aria può causare una grande embolia gassosa, con conseguente ictus o morte del paziente. Il riconoscimento precoce di una fistola atrio-esofagea può fallire a causa dalla scarsa attenzione posta verso questa rara complicanza. E' importante istruire il paziente su quali siano i segni e sintomi d'allarme e, nel caso, come contattare il proprio medico alla prima insorgenza dei suddetti.

Il danno sul plesso esofageo vagale anteriore si può verificare quando si applica energia a RF sulla parete posteriore dell'AS. Esso può causare uno spasmo pilorico acuto ed una ipomobilità gastrica. I sintomi comuni includono nausea, vomito, gonfiore e dolore addominale che si presentano da alcune ore fino ad alcune settimane dopo la procedura di ablazione.³⁸³⁻³⁸⁵ Alcuni pazienti sviluppano anche una tachicardia sinusale.³⁸³ L'incidenza di problematiche gastriche può raggiungere l'1% dei casi.³⁸⁵ Nonostante molti pazienti guariscano nell'arco di due settimane, il decorso può essere molto protratto. La valutazione iniziale può includere l'endoscopia o il pasto baritato per osservare i residui di cibo dopo digiuno notturno. La TC mostra una marcata dilatazione gastrica. Il trattamento di questa complicanza dipende dalla severità dei sintomi e se predominano la gastroparesi e lo spasmo pilorico. Pasti piccoli, poveri di grassi e fibre possono alleviare i sintomi. La metaclopramide può essere utilizzata per stimolare la motilità gastrica da uno fino a tre mesi, ma un trattamento prolungato si associa ad un alto rischio di disordini del movimento. Iniezioni di botulino o la correzione chirurgica possono essere necessarie per alleviare lo spasmo pilorico.^{301, 386} Sebbene non esista un metodo per prevenire le lesioni sul nervo vago, il rischio può essere ridotto utilizzando le stesse tecniche impiegate per evitare le lesioni esofagee.

Paralisi del nervo frenico

La paralisi del nervo frenico è un'importante complicanza dell'ablazione della FA.^{203, 218, 387-389} Essa risulta dal danno termico diretto, solitamente al nervo frenico di destra, il quale è localizzato vicino alla VPSD ed alla VCS.^{203, 387, 388} Molto raramente, ablazioni nei pressi dell'auricola sinistra possono determinare lesioni al nervo frenico di sinistra. La paralisi del nervo frenico è stata riportata in ablazioni di FA con l'utilizzo di RF, crioablazione, ultrasuoni ed ablazione laser.^{203, 218, 387-389} Lo scenario più comune nel quale si assiste alla paralisi del nervo frenico è la crioablazione con pallone delle VP di destra. Il secondo scenario più comune è l'isolamento elettrico della VCS con energia a RF ed ablazione punto-punto. Anche ablazioni nei pressi della vena di Marshall possono causare una paralisi del nervo frenico. E' estremamente raro lo sviluppo di una paralisi del nervo frenico a seguito di isolamento circonfenziale delle VP con energia a RF. A causa del rapporto anatomico fra il nervo frenico di destra e la VPSD, il rischio di paralisi è più alto nelle ablazioni vicine all'ostio delle VP, rispetto alle ablazioni all'interno dell'AS. L'incidenza di lesioni del nervo frenico con energia a RF è minore dell'1%.^{203, 387} Una lesione del nervo frenico può essere asintomatica oppure causare dispnea, singhiozzo, atelettasia, versamento pleurico, tosse e dolore toracico.^{203, 218, 387, 389} Quando sospettata, la diagnosi può essere confermata da uno *sniff* test (il paziente compie rapidi movimenti respiratori, come se annusasse) effettuato durante la fluoroscopia, il quale mostrerà una paralisi diaframmatica unilaterale. Le strategie mirate alla prevenzione delle lesioni del nervo frenico includono: l'*high output pacing* prima dell'ablazione per stabilire quando il nervo frenico viene catturato dal sito di

ablazione proposto, il mappaggio del nervo frenico tramite *pacing* lungo la VCS per identificare la sede del nervo stesso, ablazioni prossimali/antrali durante le applicazioni di energia attorno alla VPSD, il monitoraggio manuale dell'escursione diaframmatica indotta da *pacing* del nervo frenico dalla VCS o il monitoraggio fluoroscopico dei movimenti diaframmatici, in ventilazione spontanea, durante ablazione. Il *pacing* del nervo frenico dalla VCS in corso di ablazione, associato alla palpazione dell'addome, è attualmente considerato l'approccio migliore per prevenire la paralisi del nervo frenico. Questa tecnica è, ad oggi, una procedura standard nella crioablazione con pallone delle VP destre e può essere considerata anche per l'isolamento con RF della VCS. L'applicazione di energia dovrebbe essere interrotta immediatamente al primo segno di interessamento del nervo.

La funzione del nervo frenico si normalizza, solitamente, nell'arco di minuti.^{203, 387} In alcuni *report* di paralisi del nervo frenico di maggiore durata, la funzione del nervo si è normalizzata a distanza di un giorno fino a più di 12 mesi dalla procedura. Attualmente non si conosce un trattamento per agevolare la guarigione del nervo frenico.

Ictus, TIA o micro-embolie silenti (silent cerebral lesions, SCL)

L'embolia di aria o di trombi è una delle più significanti complicanze dell'ablazione della FA, ed entrambe sono potenziali cause di compromissione del circolo vascolare cerebrale, coronarico o periferico. L'incidenza di TE associata ad ablazione di FA oscilla tra lo 0% ed il 7%.^{73, 152, 172, 270, 276}

Gli eventi tromboembolici si presentano tipicamente entro 24 ore dalla procedura di ablazione, con un periodo di rischio embolico elevato che si estende fino a due settimane dopo la procedura. Numerose possibili spiegazioni sono state proposte a riguardo di tali complicanze. Queste includono la formazione di trombi al di sopra o all'interno degli introduttori o dei cateteri ablatori posti dentro l'AS, la carbonizzazione sulla punta del catetere o sul sito di ablazione, la rottura di un trombo localizzato nell'atrio già prima della procedura e la possibile cardioversione intra-procedurale. L'incidenza di questi eventi può essere ridotta combinando un dettagliato *imaging* pre-procedurale, uno stretto protocollo di anticoagulazione ed un attento controllo dell'energia di RF per minimizzare il rischio di carbonizzazione. E' fortemente consigliata l'irrigazione continua con soluzione eparinizzata degli strumenti che accedono all'AS.

La diagnosi di un evento tromboembolico sintomatico è clinicamente chiara quando l'occlusione arteriosa causata dall'embolo causa l'ischemia acuta o l'infarto del tessuto tributario. La manifestazione clinica dipende dalla sede dell'occlusione: arterie intracraniche, coronarie, arterie addominali oppure periferiche.

Il trattamento degli eventi tromboembolici varia a seconda dalla localizzazione dell'embolo. L'embolia periferica può essere trattata con trombectomia chirurgica, mentre l'embolia cerebrale viene tradizionalmente affrontata in maniera conservativa, accettandone le conseguenze. Tuttavia, si sta sviluppando un maggiore interesse verso il trattamento precoce ed aggressivo di questi eventi, sia con farmaci antitrombotici che con tecniche interventistiche percutanee.

La lesione cerebrale silente (SCL) è definita come l'occlusione di un vaso sanguigno cerebrale dovuta ad un embolo, che non causa nessun sintomo clinico in acuto e, di conseguenza, è silente. Gli emboli possono provenire da trombi, aria, gas, tessuto o grasso. Durante l'ablazione della FA le possibili fonti di tali micro-emboli includono: trombi, i quali si possono formare sui cateteri intracardiaci e sugli introduttori degli stessi, aria penetrata attraverso l'introduttore durante l'inserimento o la sostituzione dei cateteri, dislocamento di trombi già presenti nel cuore, o come risultato di trombi o gas formati durante il processo di ablazione. La RMN *Diffusion-Weighted* è molto sensibile alle lesioni ischemiche acute e può rilevare un'embolia cerebrale a soli 30 minuti dalla procedura.

Embolia gassosa

La più comune causa di embolia gassosa sono le bolle d'aria penetrate attraverso l'introduttore transtettale. Oltre che lungo la linea di infusione, le bolle possono penetrare per suzione durante la rimozione dei cateteri. L'embolismo di aria è stato riportato in procedure di coronarografia, interventistica percutanea con accesso all'AS e durante le procedure di ablazione.^{272, 390-393} L'embolia gassosa al sistema vascolare cerebrale può essere associata ad alterazioni dello stato di coscienza, convulsioni e segni neurologici focali. La disfunzione del sistema nervoso centrale è attribuibile sia all'ostruzione meccanica delle arteriole che alle risposte trombotico-infiammatorie dell'endotelio danneggiato dalle bolle d'aria.^{391, 393} Sebbene la diagnosi ed il trattamento immediato si basi sul sospetto clinico, un'immediata scansione TC o RMN, ottenuta prima che l'aria intravascolare venga riassorbita, può mostrare multiple ipodensità serpiginose che rappresentano l'aria nei vasi cerebrali, con o senza l'infarto acuto del tessuto interessato.^{186, 390} Cosa ancora più importante è l'esclusione della presenza di una fistola atrio-esofagea, laddove venga documentata un'embolia gassosa a seguito di ablazione.

Una comune presentazione clinica dell'embolia gassosa durante l'ablazione della FA è un'ischemia miocardica acuta inferiore e/o l'arresto cardiaco. Ciò riflette la migrazione preferenziale delle bolle d'aria verso l'arteria coronarica destra. La migrazione preferenziale di tali bolle nel territorio della coronaria destra può essere la conseguenza della posizione superiore dell'ostio della suddetta coronaria a paziente supino. Le terapie di supporto permettono, di solito, una completa risoluzione dei segni e sintomi nell'arco di pochi minuti. Tuttavia, può essere necessario il *pacing* e la

rianimazione cardiopolmonare qualora persistano l'ipotensione ed il blocco AV.³⁹⁴ E' fondamentale che tutte le linee di infusione vengano strettamente controllate per la possibile presenza di bolle. Riguardo la rimozione dei cateteri, questi dovrebbero essere ritirati lentamente, per minimizzare gli effetti di suzione, ed i liquidi contenuti all'interno dell'introduttore dovrebbero essere aspirati simultaneamente.

Quando si sospetta un'embolia gassosa cerebrale, il trattamento dovrebbe essere iniziato immediatamente. Il passo più importante è quello di massimizzare la perfusione cerebrale con infusione di liquidi e supplementazione d'ossigeno, la quale aumenta la velocità di riassorbimento dell'azoto contenuto nelle bolle d'aria. Per le embolie gassose maggiori, potrebbe essere utile far assumere al paziente una posizione verticale, sospendendolo a testa in giù.^{392, 393} Il trattamento con ossigeno iperbarico può ripristinare le condizioni cliniche e minimizzare il danno trombotico-infiammatorio, se iniziato entro poche ore dall'evento embolico.³⁹¹ L'eparina sembra essere in grado di limitare l'estensione del danno in modelli animali di embolia gassosa cerebrale.³⁹⁵

Complicanze vascolari

Quelle vascolari sono le più comuni complicanze dell'ablazione della FA ed includono l'ematoma inguinale, l'emorragia retroperitoneale, lo pseudo-aneurisma dell'arteria femorale o la fistola artero-venosa femorale. La maggior parte degli ematomi possono essere trattati conservativamente o mediante compressione eco-guidata, quando necessario. Complicanze vascolari più significative possono determinare una notevole morbilità con prolungamento dei tempi di degenza e possono necessitare di trasfusioni di sangue o interventi riparativi percutanei o chirurgici.³⁹⁶ Raramente, ematomi di grandi dimensioni possono indurre delle *sequelae* neurologiche femorali con necessità di riabilitazione.

Le pubblicazioni sull'incidenza delle complicanze vascolari variano tra lo 0% ed il 13%. Una *review* della letteratura sull'ablazione della FA ha riportato un'incidenza del 13% di ematomi e dell'1% di fistole artero-venose nella sede della puntura femorale.³⁹⁷ Uno studio internazionale su 8.745 procedure di ablazione di FA ha riportato un'incidenza di pseudo-aneurismi femorali e fistole artero-venose rispettivamente dello 0,53% e dello 0,43%.²⁷⁶

Tali complicanze sono correlate al numero ed alla dimensione degli introduttori venosi impiegati ed all'incannulamento arterioso per il monitoraggio cruento della pressione sistemica, associati all'intensa anticoagulazione del paziente. Nella maggior parte dei laboratori di elettrofisiologia i pazienti vengono sottoposti ad una anticoagulazione sistemica durante e dopo la procedura di ablazione, con una interruzione della stessa per meno di 4-6 ore, per permettere la rimozione degli introduttori.

Recentemente sta emergendo la tendenza ad effettuare l'ablazione di FA senza l'interruzione dell'anticoagulazione con warfarin, con risultati sulla sicurezza abbastanza favorevoli.^{277, 398-400} Questo approccio può evitare gli ampi e rapidi cambiamenti del livello di anticoagulazione che si hanno con l'eparinizzazione.

L'approccio utilizzato per ottenere l'accesso venoso femorale può incidere sul rischio di complicanze vascolari. Quando si adotta un approccio inferiore, piccoli rami mediali dell'arteria femorale, i quali possono decorrere lungo la superficie della vena omonima, possono essere lesionati dall'ago Seldinger prima di accedere alla vena stessa. Quando si adotta un approccio superiore, vi è un rischio potenziale di sanguinamento retroperitoneale.

Occlusione coronarica acuta

Lesioni alle arterie coronariche durante ablazione transcateretere all'interno dell'AS non sono usualmente riportate. Un'occlusione acuta di arteria coronarica, in particolare dell'arteria circonflessa, è stata riportata in un singolo caso, a seguito di applicazione di RF per creare una lesione lineare sull'istmo mitralico.⁴⁰¹ La diagnosi viene fatta tramite ECG a 12 derivazioni, il quale si modifica secondo la distribuzione dell'arteria circonflessa e la sua dominanza. A seconda del livello di sedazione, il paziente può accusare dolore toracico. Quando necessario, si dovrebbe trattare il paziente con un intervento percutaneo standard per le occlusioni coronariche acute.

Esposizione a radiazioni durante ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

L'ablazione transcateretere della FA è una procedura lunga e complessa che necessita di un elevato tempo di fluoroscopia e, spesso, viene anche preceduta o seguita da scansioni TC. Un'importante possibile complicanza dell'ablazione di FA, meno facilmente riconosciuta e raramente considerata, è l'effetto ritardato delle radiazioni ricevute dal paziente, con possibili lesioni cutanee acute e sub-acute,⁴⁰² neoplasie e mutazioni genetiche.⁴⁰³⁻⁴⁰⁵ Un lungo tempo di fluoroscopia è necessario per varie fasi della procedura, come il doppio cateterismo transsettale, l'angiografia delle VP e le estese applicazioni di RF. Uno studio ha riportato che la durata media della fluoroscopia nelle procedure di FA è maggiore di 60 minuti in entrambe le proiezioni, obliqua anteriore sinistra (*left anterior oblique, LAO*) e obliqua anteriore destra (*right anterior oblique, RAO*). Il picco medio di dose sulla cute è stato di 1,0+0,5 gray (Gy) in RAO e 1,5+0,4 Gy in LAO. Ciò si traduce in un rischio addizionale *lifetime* di neoplasie maligne (normalizzato a 60 minuti di fluoroscopia) dello 0,07% per le donne e dello 0,1% per gli uomini. In questo studio, l'esposizione relativamente bassa dei pazienti alle radiazioni, nonostante i lunghi tempi di fluoroscopia, era attribuibile all'impiego di fluoroscopia pulsata a bassa frequenza d'immagine, al non utilizzo dell'ingrandimento ed ai settaggi ottimali per i livelli di esposizione fluoroscopica. Il rischio *lifetime* di neoplasie riportato rientrava nel *range* di

quello precedentemente osservato per l'ablazione delle tachicardie giunzionali da rientro. Tuttavia, questo studio ha dimostrato che l'ablazione transcateretere della FA necessita di tempi di fluoroscopia ed esposizione a radiazioni significativamente maggiori rispetto ad altre procedure di ablazione transcateretere meno complesse. Per tale motivo e, specialmente poiché le procedure di ablazione di FA spesso necessitano di essere ripetute, gli elettrofisiologi dovrebbero minimizzare in qualsiasi modo l'esposizione a radiazioni dei pazienti, riconoscendo anche che l'obesità è la maggiore determinante dell'esposizione stessa.⁴⁰⁶

L'aumento della disponibilità dei sistemi di mappaggio 3D e della dimestichezza degli elettrofisiologi con tali tecnologie^{240, 251, 407} può ridurre significativamente il tempo di fluoroscopia e la necessità di fluoroscopia biplanare. La riduzione del rischio deve essere ottenuta, tuttavia, anche dalla consapevolezza dell'operatore dell'importanza di ridurre il tempo di fluoroscopia e, di conseguenza, l'esposizione a radiazioni. Un'altra opzione per minimizzare l'esposizione a radiazioni dell'operatore, ed anche per migliorare le conseguenze ortopediche dell'impiego dei camici piombati convenzionali, è l'impiego di cabine di radioprotezione o di sistemi protettivi piombati sospesi.⁴⁰⁸

Pericardite

Casi di pericardite a seguito di ablazione transcateretere di FA sono stati raramente riportati, ma questa è quasi certamente una conseguenza sottodiagnosticata di tale procedura. Quando vengono prodotte lesioni transmurali con l'ablazione transcateretere, uno stato di infiammazione epicardica e, di conseguenza una pericardite, è inevitabile. Tuttavia, una forma più estesa di pericardite può complicare le procedure di ablazione di FA sia acutamente che tardivamente. Queste forme cliniche includono la sindrome di Dressler,⁴⁰⁹ la pericardite con tamponamento cardiaco⁴¹⁰ e la pericardite costrittiva.⁴¹¹ Tutte queste forme di pericardite si sono presentate dai 18 giorni fino a tre mesi dopo le rispettive procedure ablativo con RF. Gli standard ospedalieri che mirano ad un breve periodo di degenza contribuiscono fortemente al mancato riconoscimento di tali condizioni cliniche.

Uno studio a riguardo, con un protocollo che richiedeva ai pazienti di rimanere in ospedale una settimana dopo l'ablazione, ha trovato una correlazione tra la pericardite post-procedurale e la distribuzione nel tempo ed il rispettivo comportamento a lungo termine delle recidive di FA. Le recidive immediate (≤ 3 giorni dall'ablazione) erano associate ad un innalzamento dei marcatori d'infiammazione e pericardite nel 33% di questi pazienti.⁴¹² Tuttavia, pochi pazienti di tale gruppo hanno presentato più recidive di FA a sei mesi dall'ablazione rispetto ai pazienti con recidive oltre i tre giorni dopo la procedura. Questi dati suggeriscono meccanismi di tipo infiammatorio alla base delle recidive immediate, piuttosto che la riconnesione tra AS e VP.

Lesioni della valvola mitralica ed intrappolamento del catetere

L'intrappolamento del catetere diagnostico circolare multielettrodo all'interno dell'apparato valvolare mitralico è una complicanza poco comune ma ben conosciuta dell'ablazione della FA.⁴¹³⁻⁴¹⁷ Questo risulta dal posizionamento involontario del catetere circolare vicino alla valvola mitralica o all'interno del VS, spesso durante i tentativi di posizionamento del catetere mappante all'interno della VPIS. Solitamente si sospetta tale complicanza nel momento in cui si prova una certa resistenza nel tentare di riposizionare il catetere in un'altra VP. Quando sospettata, è importante confermarne la diagnosi tramite ecocardiografia. Sebbene in due pazienti sia stato riportato un'efficace svincolamento del catetere tramite la manipolazione dello stesso e l'avanzamento dell'introduttore all'interno del ventricolo,⁴¹³ ci sono stati anche casi nei quali l'apparato valvolare mitralico e/o i muscoli papillari sono stati lacerati nel tentativo di liberare il catetere.^{414, 417} Sono stati riportati casi di rottura della punta distale del catetere circolare durante i tentativi di rimozione dello stesso, con la conseguente necessità di rimuoverla o tramite un estrattore o con chirurgia *open*.^{415, 416} Al fine di evitare tale complicanza, bisognerebbe mantenersi in più lontano possibile dalla valvola mitralica durante l'impiego di cateteri circolari, in particolar modo durante l'avvicinamento alla VPIS.

Mortalità dell'ablazione della fibrillazione atriale

Sebbene l'ablazione della FA sia generalmente considerata una procedura sicura, occasionalmente può presentare delle gravi complicanze, alcune delle quali anche mortali. In uno studio recente sono stati riportati 32 (0,1%) casi di decesso su 32.569 pazienti trattati con 45.115 procedure di ablazione di FA.³⁶¹ La causa più frequente è stata il tamponamento cardiaco, che includeva il 25% dei decessi, fra i quali il 3% è avvenuto a più di 30 giorni dopo la procedura. L'ictus ne era responsabile nel 16% dei casi, dei quali il 6% dopo 30 giorni. La fistola atrio-esofagea includeva sempre il 16%, con il 6% di casi di polmonite massiva. Cause meno comuni di decesso, osservate durante le fasi peri-procedurali, includevano: l'infarto miocardico acuto, la torsione di punta, la setticemia, l'arresto respiratorio improvviso, la perforazione delle VP extra-pericardica, l'occlusione di entrambe le VP destre o sinistre, l'emotorace e l'anafilassi. Delle suddette, ognuna era responsabile del 3% dei decessi precoci. Il 22% dei decessi era avvenuto a più di 30 giorni dalla procedura. Fra le cause identificate di morte tardiva si riconoscevano: asfissia dovuta a compressione tracheale secondaria ad ematoma sottoclaveare, emorragia cerebrale, sindrome da distress respiratorio acuto e perforazione esofagea causata dalla sonda ecocardiografica transesofagea. Ogni causa rappresentava il 3% dei decessi.

1.11. Ablazione chirurgica della fibrillazione atriale

Il trattamento chirurgico della FA attraverso la creazione di “barriere elettriche” biatriali fino alla formazione di una sorta di labirinto (*Maze*), così come proposto da Cox et al. nel 1987, rappresenta l'applicazione in senso terapeutico dei concetti sviluppati fino allora riguardo ai meccanismi elettrofisiologici alla base di questa aritmia.^{161, 418, 419} Anche grazie ai lusinghieri risultati ottenuti, questo approccio terapeutico ha indicato una direzione che ha profondamente ispirato la nascita e l'evoluzione dell'ablazione transcatetere della FA. La tecnica di Cox-Maze è stata quindi ottimizzata dallo stesso gruppo nel numero e tipo di lesioni atriali fino alla Cox-Maze III del 1992 che è considerata il *gold standard* del trattamento chirurgico della FA con una percentuale di conversione a ritmo sinusale del 97-99%^{420, 421} e di prevenzione di recidive aritmiche, in *follow-up* prolungati, maggiore del 90%.^{422, 423} Nonostante la dimostrata efficacia, la Cox-Maze non ha trovato una proporzionale diffusione nella pratica chirurgica a causa della complessità e delle difficoltà tecniche nell'esecuzione, restando di pertinenza di pochi centri esperti. Nel tentativo di semplificare la procedura, anche grazie allo sviluppo di nuove tecnologie, si è cercato di sostituire le classiche incisioni “taglia e cucì” della Cox-Maze con linee di ablazione utilizzando una varietà di sorgenti di energia quali RF, crioablazione, ultrasuoni, laser e microonde.⁴²⁴ Ognuna di queste energie ha dimostrato vantaggi e limitazioni anche in virtù della modalità d'erogazione, unipolare o bipolare, che può condizionare il raggiungimento dell'obiettivo principale, cioè la possibilità di creare una lesione transmurale. Parallelamente l'evoluzione verso un approccio chirurgico meno invasivo ha condizionato in molte esperienze l'esecuzione dell'originario schema di linee della Cox-Maze a favore di un numero ridotto di linee di ablazione o del solo isolamento elettrico delle VP. Questa eterogeneità nel tipo di intervento effettuato (e spesso anche delle popolazioni arruolate) rende non sempre univoca l'interpretazione dei risultati degli studi che hanno valutato l'efficacia della terapia chirurgica della FA.

Attualmente le indicazioni per l'ablazione chirurgica della FA sono: pazienti con FA sintomatica, sottoposti a concomitante intervento cardiocirurgico (sia di sostituzione/riparazione valvolare che di rivascolarizzazione miocardica), pazienti con FA sintomatica refrattaria alla terapia medica e/o all'ablazione transcatetere o in cui l'ablazione transcatetere non può essere eseguita e che non hanno indicazioni concomitanti per intervento cardiocirurgico.¹³³

1.11.1. Ablazione chirurgica della fibrillazione atriale associata ad intervento cardiocirurgico

L'ablazione chirurgica della FA viene solitamente effettuata in concomitanza con procedure cardiocirurgiche ed in particolare con interventi di sostituzione/riparazione valvolare (generalmente mitralica).⁴²⁵ A favore di questo approccio vi è il fatto che la FA è un fattore di rischio indipendente di mortalità dopo intervento cardiocirurgico,⁴²⁶ anche se finora non è stato dimostrato con sicurezza se l'aggiunta della Cox- Maze sia in grado, effettivamente, di migliorare la sopravvivenza nei pazienti operati.⁴²⁷ Al contrario, l'effetto della Cox-Maze sul controllo delle recidive sintomatiche di FA sembra certo, con percentuali di successo fino oltre il 90% ad 1 anno.⁴²⁸ Interessante è anche il fatto che il risultato clinico non appare essere criticamente correlato al tipo ed alla metodologia operatoria impiegata, ad esempio all'uso di fonti di energia per ablazione rispetto alla tecnica originale "taglia e cuci".⁴²⁹ Va comunque detto che lesioni estese negli atri, in genere, comportano una percentuale di mantenimento del ritmo sinusale più alta nel corso del *follow-up* rispetto al solo isolamento delle VP.⁴³⁰ Nonostante la complessità, l'aggiunta della Cox-Maze non incrementa la mortalità e la morbilità operatoria.⁴²³ In particolare, la procedura di Cox-Maze classica, anche quando combinata ad intervento di sostituzione valvolare con protesi meccanica, si associa nel corso del *follow-up* ad una bassa incidenza di eventi ischemici cerebrali (< 1% a 10 anni).

1.11.2. Procedure chirurgiche "stand-alone" per il trattamento della fibrillazione atriale

La procedura di Cox-Maze è stata proposta fin dagli esordi anche in soggetti con FA, ma senza indicazione ad intervento cardiocirurgico per altri motivi (chirurgia *stand-alone* per FA). Anche in questa situazione la procedura avrebbe un'elevata efficacia circa il mantenimento del ritmo sinusale nel corso del *follow-up* (92% di soggetti asintomatici a 14 anni di cui 80% senza farmaci antiaritmici e/o anticoagulanti).⁴³¹ L'avvento delle tecniche di chirurgia mini-invasiva e la disponibilità di specifici dispositivi tecnologici per l'ablazione hanno rinnovato l'interesse per questo approccio terapeutico.⁴³²

2. MATERIALI E METODI

2.1. Scopo dello studio

Il nostro studio mira a valutare la fattibilità dell'impiego della nuova tecnologia multielettroica circolare nMARQ™ per l'ablazione transcateretere della FAP. Gli obiettivi primari da valutare sono stati: l'efficacia acuta dell'isolamento delle VP, il tempo di ablazione totale ed il profilo di sicurezza. Contestualmente è stata calcolata una stima della quantità di liquidi somministrati al paziente attraverso l'irrigazione del catetere in ablazione. I risultati ottenuti sono stati paragonati con quelli di procedure di ablazione transcateretere di FAP effettuate con cateteri ablatori comunemente impiegati presso il nostro centro (NaviStar® ThermoCool®/SmartTouch™; Biosense Webster, Diamond Bar, USA) nello stesso periodo d'analisi. Questo studio non intende analizzare i risultati a lungo termine ottenibili con questa nuova tecnologia; saranno necessari ulteriori studi a medio e lungo termine per valutare questi aspetti.

2.2. Modalità di selezione dei pazienti

Presso il nostro centro di aritmologia la selezione dei pazienti per l'ablazione transcateretere della FA è basata sui criteri proposti dalle linee guida internazionali attualmente in vigore.¹³³

Fra tutti i pazienti candidati all'ablazione transcateretere della FA nel periodo compreso tra Luglio e Dicembre 2013, abbiamo selezionato 30 pazienti che presentavano una diagnosi di FAP ed un'anatomia normale o minimamente alterata delle VP (4 VP o 4 osti separati), valutata tramite scansioni TC o RMN prima della procedura, in assenza di dilatazione significativa dell'AS. Il carattere parossistico della FA è stato scelto poichè il sistema nMARQ™ è stato concepito per l'esecuzione dell'*encircling* delle VP, attuale procedura standard d'ablazione della FAP.^{147, 149, 276} L'anatomia delle VP è stata valutata tramite scansioni TC o RNM prima della procedura. E' stata selezionata la popolazione con anatomia normale poiché questa è presente in più del 60% dei pazienti.^{233, 259-261} Questo consentiva di poter valutare l'utilizzo del nuovo sistema d'ablazione su un gruppo di pazienti che rappresentasse la condizione anatomica più frequentemente riscontrata nella pratica clinica e, di conseguenza, in condizioni tecnicamente ottimali. L'unica eccezione è stata un caso di tronco comune polmonare destro, incluso comunque nello studio, poiché valutato come facilmente adattabile al catetere circolare nMARQ™. Le dimensioni dell'AS sono state valutate con ecocardiografia transtoracica. Il valore di *cut-off* stabilito è stato un'area atriale sinistra < 30 cm².

Tutti i casi sono riferiti a procedure effettuate con l'ausilio esclusivo del sistema di navigazione CARTO®3.

Di questa popolazione, un gruppo di 14 pazienti è stato indirizzato all'ablazione con sistema nMARQ™, i restanti 16 pazienti sono stati trattati con sistemi d'ablazione monolettrodi di comune impiego presso il nostro centro (ThermoCool®/SmartTouch™).

In tutti i pazienti, dopo la spiegazione della procedura e la comunicazione della percentuale di successo attendibile e del rischio di complicanze, è stato ottenuto un consenso scritto al trattamento prospettato.

2.3. Descrizione della procedura e materiali impiegati

Per la preparazione alla procedura, sono stati applicati sul paziente i *patch* del sistema di mappaggio elettroanatomico (CARTO®3 SYS External Reference Patch; Biosense Webster, Diamond Bar, USA), l'elettrodo di dispersione (Valleylab™; Covidien, Boulder, USA), le piastre del defibrillatore e gli elettrodi per la registrazione continua dell'ECG di superficie a 12 derivazioni. Per il monitoraggio dei parametri vitali è stata incannolata un'arteria (a. radiale o femorale) per la pressione sistemica ed applicato un pulsossimetro per la saturazione d'ossigeno.

La sedazione del paziente è stata ottenuta con un ipnotico (midazolam) e l'analgesia con un oppioide (morfina), con dosaggi stabiliti dall'operatore in base al peso del paziente ed alla risposta al farmaco, mantenendo uno stato di sedazione blanda. Ciò ha permesso all'operatore di ottenere un *feedback* continuo circa il dolore lamentato dal paziente durante l'applicazione di RF; tale strategia è mirata a limitare le complicanze procedurali, in particolar modo le lesioni sulla parete posteriore dell'AS. Due procedure sono state condotte in anestesia generale per volontà espressa dal paziente. L'anestesia generale è stata ottenuta con propofol e remifentanil.

Dopo la disinfezione dell'inguine del paziente e la somministrazione di un anestetico locale, si è proceduto all'accesso venoso centrale in vena femorale destra con successivo posizionamento di un introduttore 7F. Attraverso l'introduttore 7F, sotto guida fluoroscopica, è stato inserito un catetere diagnostico in seno coronarico (Dynamic XT 4-6P, 6F; Bard EP, Lowell, USA) per la registrazione dei potenziali intracardiaci ed il *pacings*. Tramite un secondo accesso venoso centrale, sempre in femorale destra, è stato inserito l'introduttore transettale [(Fast-Cath™ SR0™ 8,5F; Swartz™ SLO™ 8,5F; Agilis NxT™ 8,5 F; St. Jude Medical Inc., Minneapolis, USA), (DiReX™ 10F; Bard EP, Lowell, USA)]. Sono state impiegate varie tipologie di introduttori transettali per permettere all'operatore di valutare quale fosse il più adattabile al catetere nMARQ™. L'introduttore è stato perfuso con soluzione eparinizzata (10.000 UI di eparina in 1000 ml di NaCl allo 0,9%) durante tutta la procedura. Dopo il posizionamento in atrio destro dell'introduttore, guidato dalla fluoroscopia, è stato inserito l'ago per puntura transettale (Brockenbrough® tipo 0; Medtronic, Minnesota, USA). È stato scelto un ago transettale con questo tipo di curvatura per permettere all'operatore di modellare autonomamente

la punta dello stesso, in base all'orientamento del setto interatriale del paziente. Dopo aver ottenuto un ACT basale del paziente, è stata somministrata eparina non frazionata e.v. (50 UI/kg) al momento della puntura transettale. Ulteriori boli di eparina sono stati somministrati durante la procedura al fine di mantenere un ACT > 320 s. L'ACT del paziente è stato valutato ad intervalli regolari di 15-20 minuti fino alla fine della procedura stessa.

La puntura transettale è stata ottenuta con procedura standard, con ingaggio dell'introduttore in fossa ovale sotto guida fluoroscopica. Il superamento del setto interatriale da parte dell'ago è stato verificato tramite la misurazione del *feedback* pressorio sulla punta dell'ago stesso. Verificata la corretta posizione dell'ago in AS, mediante il rilievo della pressione atriale di tale camera e l'iniezione di una minima quantità di contrasto, è stata eseguita l'estrazione dell'ago transettale ed è stato avanzato l'introduttore. E' stata quindi inserita una guida metallica lungo l'introduttore, posizionata in VPSS per garantire una maggiore sicurezza nell'inserimento del sistema di introduzione all'interno dell'AS, oltre che per verificare la corretta esecuzione della puntura transettale. Secondo valutazione dell'operatore, in alcuni pazienti è stata effettuata una venografia delle VP con l'iniezione di mezzo di contrasto per mezzo di un catetere angiografico (MPA2; AngioDynamics®, NY, USA). L'acquisizione delle immagini angiografiche ha fornito dei punti di riferimento anatomici per guidare le fasi successive della procedura. Dopo aver estratto la guida metallica, è stato introdotto il catetere ablatore nMARQ™ all'interno dell'AS.

L'anatomia dell'AS del paziente è stata ricostruita con il sistema di navigazione CARTO®3. Le scansioni TC o RNM ottenute prima della procedura sono state utilizzate per guidare la navigazione del catetere all'interno della camera atriale sinistra e delle VP, al fine di poter ottimizzare la ricostruzione della mappa anatomica (FAM). L'integrazione delle immagini FAM con le scansioni TC o RMN è stata fatta solo nel caso in cui l'operatore l'abbia ritenuto necessario, in base alla qualità della mappa anatomica ottenuta con la navigazione dell'AS. L'integrazione delle immagini è stata fatta con modulo CARTOMERGE™ (Biosense Webster, Diamond Bar, USA).

E' stato posizionato il catetere circolare nMARQ™ a livello dell'antro delle quattro VP, cercando di ottenere un contatto ottimale per il maggior numero possibile di elettrodi. A questo punto è stata applicata energia a RF con una potenza impostata di 15-20 W in modalità d'ablazione unipolare (Figura 10) per un tempo massimo di 40 secondi. Qualora l'applicazione fosse stata interrotta prima di 20 secondi, per dolore o per dislocazione del catetere, non è stata considerata. Sono state impiegate potenze minori per ablare lungo la parete posteriore, al fine di ridurre il rischio di lesioni collaterali delle strutture anatomiche contigue alla parete posteriore dell'AS. Per il monitoraggio delle lesioni sul nervo frenico è stato effettuato un *high output pacing* in VPSD, per valutarne la possibile cattura.

Durante l'applicazione di RF è stato valutato l'abbattimento dei segnali elettrici sulla lesione, come segno indiretto della corretta esecuzione della stessa. (Figura 11).



Figura 10: catetere nMARQ™ in VPSS durante applicazione di RF in modalità unipolare.

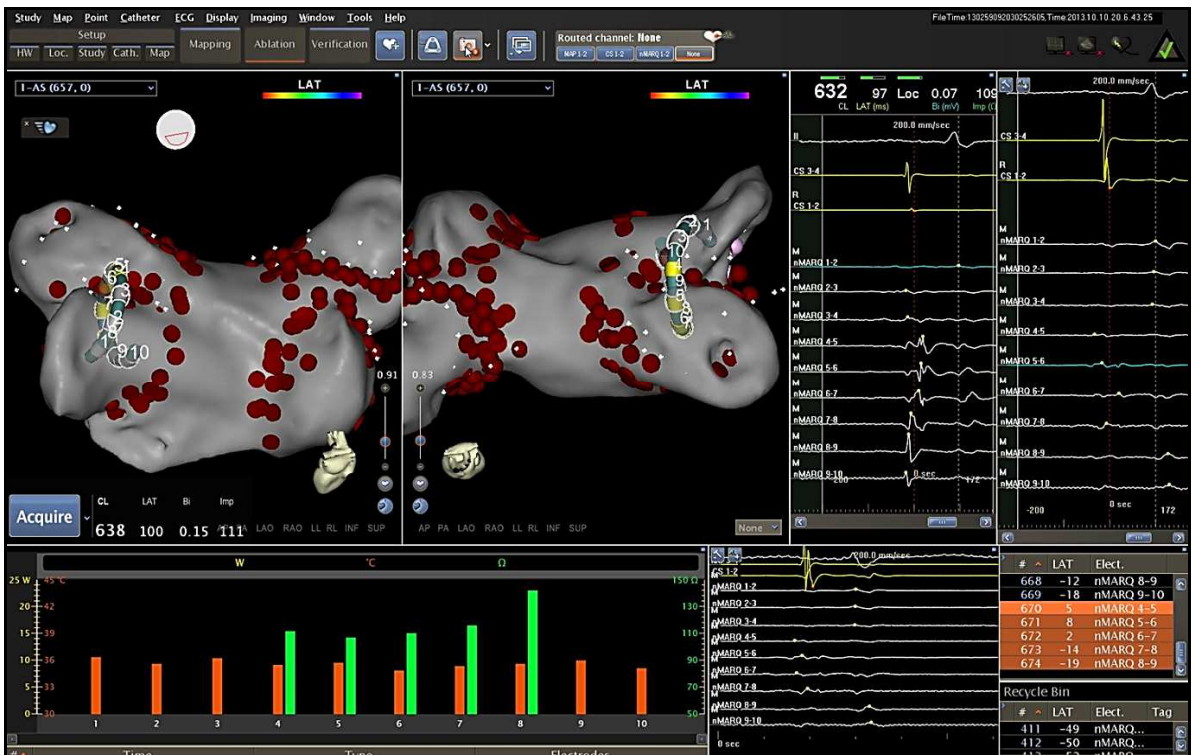


Figura 11: Mappa anatomica dell'AS con tag d'applicazione efficace di RF. Sulla destra abbattimento dei segnali elettrici all'interno della VPIS al termine delle erogazioni.

Per ogni applicazione di RF, in base alla riduzione dell'impedenza sull'area ablata ed alla durata dell'applicazione, sono stati segnati dei riferimenti (*tag*) sulla mappa anatomica dell'AS, per marcare le lesioni efficaci effettuate (Figura 12). Questi *tag* hanno permesso di guidare correttamente le ulteriori applicazioni di RF, al fine di poter effettuare delle lesioni complete lungo l'antra delle VP. Per valutare l'effettivo isolamento delle VP, in corso di procedura, è stato inserito il catetere circolare all'interno della VP sottoposta ad ablazione, per valutarne la deconnessione elettrica. Dopo aver eseguito l'*encircling* più o meno completo delle VP, con apparente scomparsa dei segnali elettrici al loro interno, è stato valutato il risultato della procedura con l'obiettivo di verificarne il completo isolamento elettrico. Le manovre di verifica sono state eseguite almeno 15 minuti dopo l'ultima erogazione di RF nella vena corrispettiva.

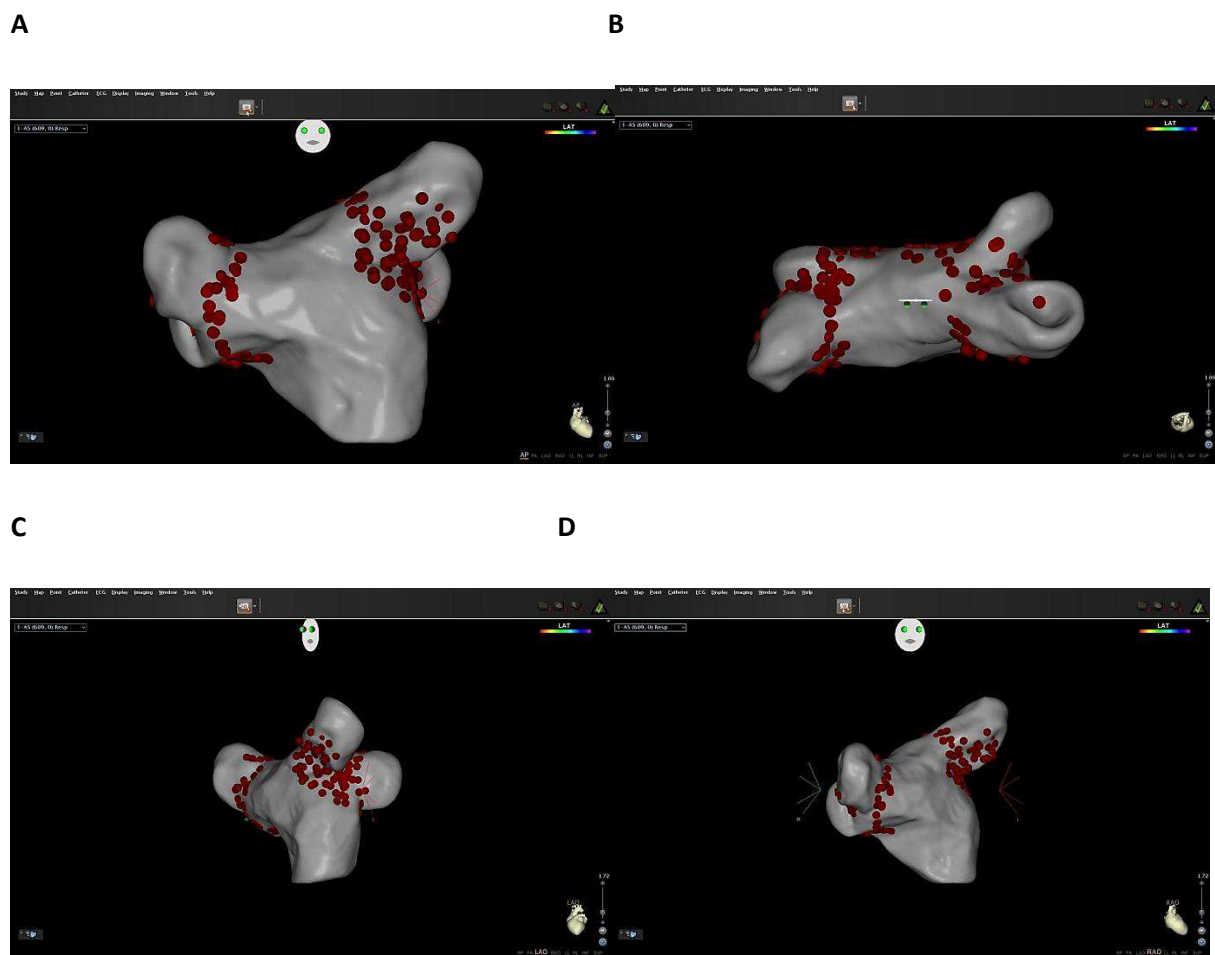


Figura 12: Mappa anatomica dell'AS ricostruita con FAM. Sulla mappa si possono osservare i *tag* (in rosso), i quali indicano la sede d'applicazione efficace di RF e permettono di guidare correttamente l'esecuzione delle lesioni ablative. La mappa è rappresentata in 4 proiezioni differenti: antero-posteriore (A), superiore (B), obliqua anteriore sinistra (C) e obliqua anteriore destra (D).

Se il paziente si presentava ancora in FA, veniva cardiovertito elettricamente a ritmo sinusale. Se già in ritmo sinusale, condizione più frequentemente riscontrata, allora veniva inserito il catetere circolare nMARQ™ all'interno di ogni VP, per verificare la deconnessione elettrica. I criteri stabiliti per valutare come efficace l'isolamento delle VP sono stati: l'assenza di segnali all'interno della vena dopo ablazione (Figura 13a-b), l'eventuale presenza di potenziali venosi spontanei dissociati (Figura 14) ed il blocco in uscita. Quest'ultimo veniva verificato mediante l'impossibilità di cattura atriale, stimolando in siti multipli all'interno della VP tramite i poli del catetere. Lì dove l'anatomia della VP non ha permesso il corretto posizionamento del catetere nMARQ™, allora è stato impiegato un catetere circolare diagnostico (Lasso®, Biosense Webster, Diamond Bar, USA) per verificare il blocco in entrata. Se il catetere nMARQ™ si dimostrava inadatto per verificare il blocco in uscita, non potendo stimolare adeguatamente all'interno della VP, allora veniva utilizzato il catetere diagnostico precedentemente posizionato in seno coronarico.



Figura 13a: elettrogrammi all'interno della VPSD, registrati tramite gli elettrodi del catetere nMARQ™ pre-ablazione.

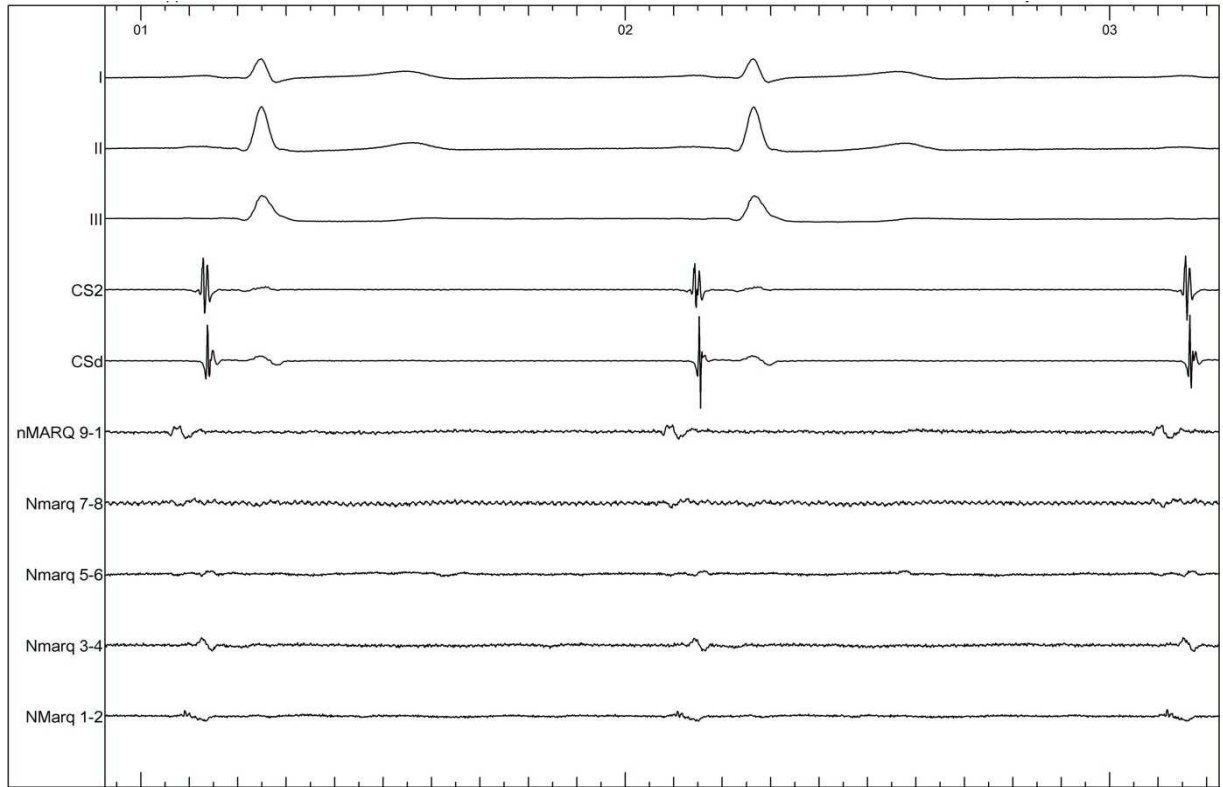


Figura 13b: scomparsa degli elettrogrammi in VPSD dopo applicazione di RF. Si osserva un *far-field* atriale destro sulle derivazioni del catetere nMARQ™.

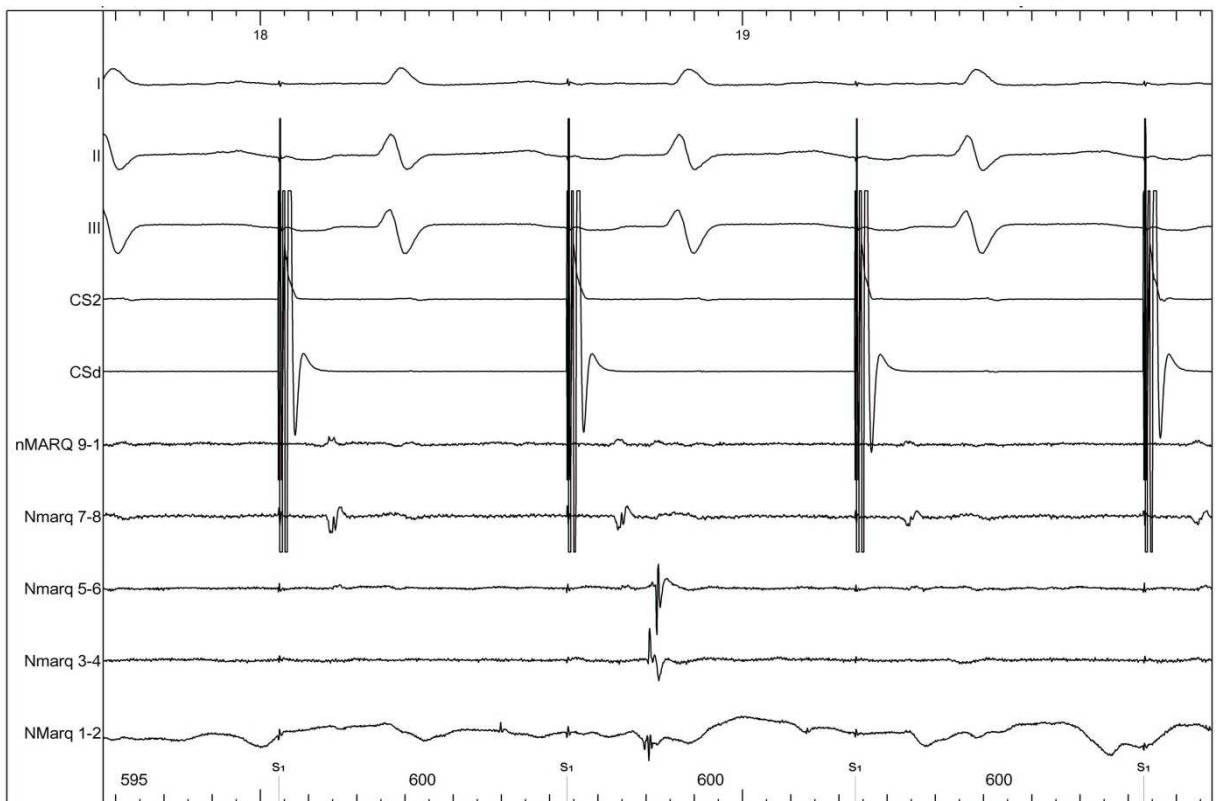


Figura 14: potenziale venoso dissociato registrato dagli elettrodi del catetere nMARQ™, posizionato all'interno di una VP, durante stimolazione dal seno coronarico (CSd).

Al termine della procedura è stata eseguita una ecocardiografia transtoracica di controllo, per valutare l'eventuale presenza di versamento pericardico. Le cannule femorali sono state rimosse al raggiungimento di un ACT inferiore ai 200 s. Ai pazienti è stata prescritta una terapia anticoagulante da assumere per almeno tre mesi dopo la procedura di ablazione. I pazienti sono stati valutati a distanza di tre mesi con visita di controllo.

2.4. Analisi statistiche

Le variabili continue sono rappresentate come media \pm deviazione standard (DS). Le variabili sono state paragonate utilizzando il test *t* di Student. Un *P-value* $< 0,05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

3. RISULTATI

3.1. Caratteristiche cliniche e dimensioni atriali dei pazienti

Non sono state riscontrate differenze significative fra le caratteristiche cliniche dei pazienti appartenenti al gruppo d'ablazione con sistema nMARQ™ rispetto al gruppo di controllo (ThermoCool®/SmartTouch™). Inoltre, le dimensioni atriali sinistre dei pazienti appartenenti ai due diversi gruppi, valutate mediante il diametro trasverso e l'area atriale sinistra con ecocardiografia transtoracica, non hanno presentato divergenze considerevoli (Tabella 2).

Variabili	Gruppo nMARQ™	Gruppo ThermoCool®/SmartTouch™	P-value
Età (anni)	56 ± 11	56 ± 12	0,91
Sesso F [n(%)]	2 (14,3)	1 (6,2)	0,57
FE (%)	60 ± 4	62 ± 3	0,08
Diam. Trasn. AS (mm)	39 ± 4	39 ± 4	0,61
Area AS (cm2)	22 ± 3	19 ± 2	0,04
Ipertensione Art. [n(%)]	7 (50)	5 (31,2)	0,27
Diabete Mellito [n(%)]	1 (7,1)	0 (0)	0,44

Tabella 2: caratteristiche cliniche e dimensioni atriali dei pazienti.

3.2. Gruppo nMARQ™

Abbiamo analizzato il tempo di ablazione totale ed il numero di applicazioni di RF necessarie per ottenere l'isolamento delle VP nel gruppo nMARQ™. Il tempo di ablazione totale ed il numero di applicazioni si riferiscono esclusivamente al catetere nMARQ™, qualora fosse stato impiegato un altro catetere ablatore (NaviStar® ThermoCool®) per l'esecuzione di lesioni lineari per la concomitante presenza di una storia di flutter atriale oppure per l'inducibilità di un flutter atriale dipendente dall'istmo cavo-tricuspidalico.

Come indicato dallo studio REVOLUTION, il catetere è stato irrigato con soluzione salina ad un valore di 60 ml/min in ablazione. Dal tempo totale di ablazione abbiamo derivato una stima della quantità di liquidi somministrati al paziente per l'irrigazione del catetere in ablazione (Tabella 3).

Procedura	Numero di applicazioni (n)	Tempo di ablazione totale 15-20 W (min)	Irrigazione del catetere in ablazione (ml)
1	44	34	2040
2	30	17	1020
3	22	12	720
4	24	15	900
5	40	19	1140
6	37	17	1020
7	37	20	1200
8	42	19	1140
9	35	21	1260
10	17	10	600
11	23	13	780
12	30	13	780
13	16	8	480
14	33	13	780

Tabella 3: gruppo nMARQ™.

3.3. Gruppo NaviStar® SmartTouch™/ThermoCool®

Abbiamo suddiviso il tempo di ablazione totale a seconda del livello di potenza erogato durante l'ablazione a RF. Ciò è stato fatto poiché l'irrigazione dei suddetti cateteri ablatori differisce a seconda della potenza impostata per l'ablazione. Per erogazioni di 30 W di potenza, l'irrigazione del catetere in ablazione deve essere di 30 ml/min, mentre per erogazioni di potenza inferiore, l'irrigazione deve essere di 17 ml/min. Questa suddivisione è risultata necessaria per poter stimare correttamente la quantità di liquidi infusi al paziente per l'irrigazione dei suddetti cateteri in ablazione (Tabella 4).

Procedura	Numero di app. (n)	Tempo di ablazione totale (min)	Tempo di ablazione 30 W (min)	Tempo di ablazione < 30W (min)	Irrigazione del catetere in ablazione (ml)
1	78	57	34	23	1411
2	55	50	50	/	1500
3(ST)	65	49	39	10	1340
4	50	43	43	/	1290
5	53	50	42	8	1396
6	34	37	37	/	1110
7	22	65	62	3	1911
8	48	60	48	12	1644
9	46	38	27	11	997
10(ST)	22	29	29	/	870
11	48	50	41	9	1383
12	40	44	44	/	1320
13	112	79	66	15	2235
14	47	33	27	6	912
15(ST)	46	38	22	16	932
16	49	39	33	6	1092

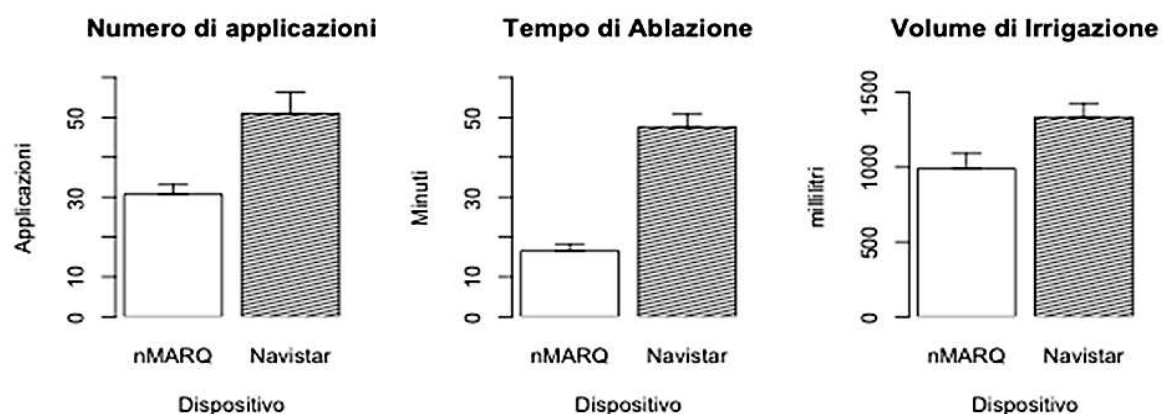
Tabella 4: gruppo NaviStar® SmartTouch™/ThermoCool® (ST = SmartTouch™).

3.4. Risultati a confronto

Il numero di applicazioni di RF necessarie per ottenere l'isolamento delle VP con catetere nMARQ™ è stato di 31 ± 9 , con un tempo totale di ablazione di 16 ± 6 min. Il numero di applicazioni nel gruppo di controllo è stato di 51 ± 21 , con un tempo totale di ablazione di 48 ± 13 min. La stima del volume di liquidi infusi per l'irrigazione del catetere in ablazione è stata rispettivamente di 990 ± 381 ml per il gruppo nMARQ™ e 1334 ± 371 ml per il gruppo di controllo (Tabella 5). Si è osservata una riduzione statisticamente significativa del tempo di ablazione totale ($p < 0.0001$), del numero di applicazione di RF ($p = 0,002$) e del volume di liquidi infuso in ablazione ($p = 0,0188$) con l'impiego del catetere circolare nMARQ™ rispetto alle tecnologie impiegate nel gruppo di controllo.

	Gruppo nMARQ™	Gruppo NaviStar® SmartTouch™/ThermoCool®	P-value
Numero di applicazioni (n)	31 ± 9	51 ± 21	0,002
Tempo di ablazione totale (min)	16 ± 6	48 ± 13	<0,0001
Irrigazione del catetere in ablazione (ml)	990 ± 381	1334 ± 371	0,0188

Tabella 5: confronto fra i due gruppi.



4. DISCUSSIONE

4.1. Efficacia dell'isolamento delle vene polmonari

Dal momento che l'isolamento delle VP è l'obiettivo primario delle procedure di ablazione della FAP, i casi in cui non si riesca ad ottenere l'isolamento di una vena sono abbastanza rari. L'efficacia acuta dell'isolamento delle VP è stata ampiamente valutata per tutte le tecnologie attualmente disponibili per le procedure di ablazione della FAP,⁴³³⁻⁴³⁵ e tali valori approssimano il 100% indipendentemente da tecnica e materiali utilizzati. La mancanza di dati inerenti l'efficacia del catetere circolare nMARQ™ giustifica l'analisi di questo aspetto, essendo atteso un risultato di non inferiorità rispetto ad altre metodiche.

La valutazione dell'efficacia acuta del catetere nMARQ™ ha riportato una percentuale di isolamento del 100% delle VP nei pazienti trattati. Tutti i pazienti avevano 4 VP, ad eccezione di un caso di tronco comune destro. I risultati ottenuti sono paragonabili con quelli di un recente studio clinico sul sistema d'ablazione nMARQ™.⁴³⁶

Dobbiamo sottolineare che la popolazione sottoposta ad ablazione nel presente studio era selezionata in base alla presenza di anatomia "normale" delle VP. Resta da verificare l'efficacia di tale sistema di ablazione in condizioni anatomiche differenti.

Questa tecnologia è stata concepita specificamente per l'isolamento delle VP, che sono le sedi più comuni di *trigger* innescanti la FA.^{109, 110} Nonostante questo, sono state individuate altre numerose possibili sedi di *trigger* extrapolmonari.¹²² Per tale motivo, questa nuova tecnologia multielettrodica offre un'alternativa efficace per l'*encircling* delle VP, ma non per l'ablazione dei *foci* extrapolmonari. Fattori predittivi della presenza di *trigger* extrapolmonari, ad oggi non sono ben conosciuti. Il sesso femminile e la dilatazione atriale sinistra sono state associate ad un maggiore probabilità di origine extrapolmonare dei *trigger* d'innesci della FA.¹⁹¹ Tali condizioni dovrebbero essere considerate nella selezione della tecnica da impiegare per l'ablazione.

Una più accurata selezione dei pazienti candidati all'ablazione transcatetere della FA, identificando ulteriori fattori predittivi della presenza di *foci* extrapolmonari, potrebbe permettere l'impiego della nuova tecnologia multielettrodica circolare per l'esclusivo isolamento delle VP, laddove questi non fossero presenti, riservandosi la possibilità di impiegare le tecnologie convenzionali per tutti gli altri casi.

4.2. Tempi procedurali

L'ablazione transcateretere del substrato della FA resta, ad oggi, una procedura relativamente lunga e complessa. Il principale determinante della durata della procedura è il tempo dedicato alle applicazioni di RF per l'esecuzione delle lesioni ablativie. Tra i presupposti sottesi allo sviluppo di una tecnologia dedicata all'*encircling* delle VP, un punto importante è rappresentato dalla prospettiva di riduzione dei tempi procedurali.

In base ai risultati ottenuti, possiamo affermare che il catetere nMARQ™ riduce significativamente il tempo totale di ablazione ($p < 0,0001$), a confronto delle tecnologie monoelettrodiche. La riduzione del tempo totale impiegato per eseguire l'ablazione può avere, seppur in relazione non lineare, una ripercussione sul tempo procedurale totale. Anche il numero totale di applicazioni di RF è risultato minore ($p = 0,002$), per quanto la differenza tra i due tipi di catetere sia talmente elevata da rendere il confronto non particolarmente indicativo di una superiorità di un sistema rispetto all'altro. La multielettrodità, comunque, presenta un evidente vantaggio teorico rispetto alla tecnica punto-punto ed i risultati confermano tale assunto. Questi risultati sono, inoltre, conformi con quelli ottenuti in un altro recente studio sul catetere nMARQ™.⁴³⁶

Sono state riscontrate alcune difficoltà tecniche durante le fasi di verifica dell'isolamento delle VP. La scarsa maneggevolezza del catetere, legata alla eccessiva rigidità dello *shaft* ed alle dimensioni dello stesso, ha reso poco agevole il posizionamento del *loop* o, quantomeno, della punta del catetere all'interno delle VP durante le manovre di mappaggio, dopo ablazione. In alcuni casi è stato necessario sostituire il catetere nMARQ™ con un catetere circolare diagnostico (Lasso®) o col catetere diagnostico in seno coronarico. Questo ha comportato un allungamento dei tempi di verifica, contrastando con la riduzione di quelli d'ablazione. In ogni caso, il tempo medio delle procedure con sistema nMARQ™ è risultato grossolanamente inferiore di circa 25 minuti rispetto al gruppo di controllo. Questo dato non è stato inserito fra quelli analizzati nello studio in quanto tale valutazione poteva essere influenzata dalla ridotta precisione nell'acquisizione dei tempi procedurali totali, dalla ridotta numerosità del campione analizzato e dalla eventuale erogazione di RF in sedi differenti dall'antro delle VP, ad esempio in caso di flutter atriale tipico concomitante alla FA.

Attualmente, l'obiettivo di integrazione di mappaggio ed ablazione su singola piattaforma non può essere definito come pienamente raggiunto. Nel corso del presente studio la disponibilità di introduttori deflettibili compatibili col catetere nMARQ™ è risultata limitata. L'impiego di introduttori transettali deflettibili potrebbe agevolare la manovrabilità del catetere. Ulteriori modifiche strutturali, ad oggi, sembrano necessarie in quanto una migliore manovrabilità del catetere potrebbe permettere una riduzione dei tempi di verifica, con ripercussioni maggiori sui tempi procedurali totali.

4.3. Profilo di sicurezza

I dati provenienti dalla letteratura riportano un'incidenza limitata di complicanze, in particolare quelle correlate alla perforazione cardiaca o alle lesioni dell'esofago durante applicazione di RF.²⁷⁶

La ridotta numerosità dei due gruppi analizzati non consente di esprimere pareri definitivi. Si può affermare che, data la conformazione circolare della punta del catetere, la quale garantisce un'ampia superficie d'appoggio sull'endocardio, il rischio teorico di perforazione è minore. Inoltre, grazie alla presenza di un sistema di irrigazione degli elettrodi, questo rischio si riduce ulteriormente, come pure il rischio embolico. Al contrario, risulta maggiore il rischio di intrappolamento all'interno della valvola mitralica o del VS, il che condiziona la possibilità di manovrare liberamente in catetere in AS.

Nel presente studio non sono state rilevate complicanze peri-procedurali. Il profilo di sicurezza del catetere circolare nMARQ™ è risultato ottimale.

L'ecocardiografia transtoracica, effettuata al termine di ogni procedura, non ha documentato, in alcun caso, la presenza di versamento pericardico significativo. Non sono state riportate complicanze nel sito d'accesso vascolare. Uno stretto protocollo di anticoagulazione intra-procedurale ha garantito il mantenimento di un ACT > 320 s, riducendo il rischio di trombosi su catetere o sulle sedi ablate; il controllo delle linee di infusione e l'aumento del flusso d'irrigazione durante l'inserimento e la rimozione del catetere dall'introduttore transettale ha permesso di contrastare efficacemente il rischio di embolie gassose. Inoltre, il sistema di irrigazione in punta del catetere permette, di per sé, di ridurre il rischio di carbonizzazione e formazione di trombi o microbolle di vapore durante le applicazioni di RF, potenziali fonti di emboli. Nessun paziente ha presentato segni clinici ascrivibili ad eventi embolici cerebrali. Nonostante l'assenza di segni clinici neurologici, non si possono escludere micro-embolie silenziose cerebrali (SCL), come già documentato in altri studi,^{238, 437} data la mancata esecuzione di scansioni RMN dopo la procedura. Per scongiurare il rischio di lesioni collaterali alle strutture contigue alla parete posteriore dell'AS, considerando la documentata incidenza di lesioni esofagee, comprensiva di un caso letale di fistola atrio-esofagea,^{437, 438} per le ablazioni in questa sede sono state impiegate potenze minori (15 W). Non sono stati individuati segni clinici correlati a possibili lesioni esofagee o del plesso vagale anteriore. Per il monitoraggio delle lesioni sul nervo frenico è stato effettuato un *high output pacing* in VPSD, prima dell'ablazione, per valutare la possibile cattura del nervo stesso. In caso di cattura del nervo, il catetere veniva riposizionato fino alla negativizzazione del reperto. Non sono stati riportati casi di paralisi del nervo frenico.

4.4. Irrigazione del catetere in ablazione

L'impiego di cateteri irrigati per le procedure di ablazione di FA comporta un importante carico di liquidi per il paziente. Oltre all'infusione continua di soluzione salina eparinizzata attraverso l'introduttore transettale, mirata a limitare il rischio formazione di trombi all'interno dello stesso, un'importante quantità di liquidi deriva dall'irrigazione del catetere ablatore. In letteratura sono stati riportati casi di edema polmonare, versamento pleurico e disfunzione ventricolare sinistra a seguito di ablazione di FA,^{439, 440} oltre che sintomi (dispnea, ortopnea) correlati al sovraccarico di liquidi.⁴⁴¹

Il sovraccarico di liquidi determina una alterazione anatomica dell'AS durante la procedura di ablazione. La mappa anatomica dell'AS, acquisita all'inizio della procedura d'ablazione di FA può non corrispondere perfettamente alla reale anatomia dell'AS, modificata dal carico di fluidi in corso di procedura. La minore affidabilità della mappa anatomica può comportare una riduzione del profilo di sicurezza della procedura.

Il catetere circolare nMARQ™ prevede una irrigazione continua di 4 ml/min in navigazione e di 60 ml/min in ablazione. Per quanto riguarda i cateteri impiegati nelle procedure del gruppo di controllo, l'irrigazione era di 2 ml/min in navigazione, mentre quella in ablazione di 17-30 ml/min a seconda della potenza impostata. La significativa riduzione dei tempi di ablazione totale ottenuta col catetere nMARQ™ comporta una parallela riduzione del volume di liquidi infusi al paziente in ablazione, paragonato al volume infuso con cateteri convenzionali (990 ml ± 381 vs 1334 ml ± 371; $p = 0,0188$). Questi dati suggeriscono che il profilo di sicurezza del catetere nMARQ™, riguardo le possibili complicanze da sovraccarico di liquidi, è paragonabile se non superiore a quello dei cateteri ablatori monolettrodici impiegati nelle procedure d'ablazione di FA.

4.5. Limitazioni

Le limitazioni principali di questo studio sono correlate alla brevità del periodo in cui è stato analizzato il nuovo sistema d'ablazione, dal conseguente ristretto numero di casi analizzati ed alla disponibilità di un singolo operatore esperto per l'impiego della nuova tecnologia. Inoltre, la necessità di stabilire ancora una *workflow* definitiva del sistema può comportare un'ulteriore limite allo studio. L'analisi del sistema nMARQ™ si riferisce ai risultati ottenuti in acuto. La mancanza di dati inerenti i risultati a lungo termine, comporta la necessità di ulteriori studi clinici a riguardo.

5. CONCLUSIONI

I presupposti alla base dello sviluppo delle nuove tecnologie per l'ablazione della FA mirano alla possibilità di ottenere più facilmente, rapidamente ed efficacemente, sia a breve che a lungo termine, la deconnessione elettrica delle VP. Nel nostro studio è stata valutata l'esperienza preliminare con il nuovo catetere ablatore nMARQ™.

In base ai risultati ottenuti in acuto, possiamo affermare che il catetere circolare multielettrodo nMARQ™ garantisce un'efficacia ottimale (100%) per l'isolamento delle VP, sovrapponibile a quella ottenuta con le tecniche convenzionali ad oggi disponibili.

Nella nostra esperienza abbiamo, inoltre, osservato una significativa riduzione dei tempi d'ablazione totale, con ripercussioni minori sui tempi procedurali totali. Tale risultato conferma che la configurazione circolare, associata all'irrigazione del catetere, ha un elevato potenziale per poter raggiungere gli obiettivi prefissati. Tali dati sono incoraggianti in quanto ottenuti nella fase di introduzione clinica, quando l'esperienza sull'utilizzo del dispositivo risulta limitata; pertanto, è possibile prevedere un ulteriore miglioramento in tal senso. D'altro canto, le procedure non si sono mostrate semplici, soprattutto a causa della scarsa manovrabilità del catetere che richiede una manipolazione accurata e che, probabilmente, troverà un significativo miglioramento con l'impiego estensivo di introduttori dedicati e deflettibili. La riduzione dei tempi procedurali totali è stata contrastata, in particolare, dal tempo necessario per le manovre di verifica del risultato, dove le dimensioni del *loop* e la scarsa manovrabilità del catetere hanno rappresentato un ostacolo importante.

Il profilo di sicurezza è risultato soddisfacente per quando riguarda le complicanze peri-procedurali, come atteso in base al *design* strutturale del catetere.

Il volume di liquidi infusi al paziente per l'irrigazione del catetere in ablazione è risultato minore rispetto al gruppo di controllo trattato con tecnica convenzionale. Anche questo risultato, da verificare in serie più numerose, conferma uno dei possibili vantaggi del catetere.

Considerando la fase di apprendimento dell'impiego del catetere ed il limitato numero di casi eseguiti fino ad oggi, i risultati conseguiti appaiono sicuramente positivi. In prospettiva è ipotizzabile un'ulteriore riduzione delle tempistiche procedurali, soprattutto laddove successive modifiche nelle dimensioni e nella manovrabilità del catetere migliorino la facilità del suo impiego. Sono necessari ulteriori studi per verificare l'attendibilità dei risultati ottenuti, oltre che l'efficacia a lungo termine di questa nuova tecnologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001; **285**(18): 2370-5.
2. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007; **93**(5): 606-12.
3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *The American journal of cardiology*. 2009; **104**(11): 1534-9.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006; **114**(2): 119-25.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991; **22**(8): 983-8.
6. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Archives of internal medicine*. 1995; **155**(5): 469-73.
7. Bilato C, Corti MC, Baggio G, Rampazzo D, Cutolo A, Illiceto S, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *The American journal of cardiology*. 2009; **104**(8): 1092-7.
8. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *American heart journal*. 1983; **106**(2): 389-96.
9. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997; **96**(7): 2455-61.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. *The Framingham Study*. *Archives of internal medicine*. 1987; **147**(9): 1561-4.
11. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *The American journal of medicine*. 1995; **98**(5): 476-84.
12. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; **110**(9): 1042-6.
13. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal*. 2006; **27**(8): 949-53.
14. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 2005; **26**(22): 2422-34.
15. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; **55**(8): 725-31.
16. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *European heart journal*. 2008; **29**(9): 1181-9.
17. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists*. *Circulation*. 1999; **99**(23): 3028-35.
18. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *American heart journal*. 2005; **149**(3): 489-96.
19. Kato T, Yamashita T, Sagara K, Inuma H, Fu LT. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2004; **68**(6): 568-72.
20. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2005; **112**(12): 1736-42.
21. Mattioli AV, Bonatti S, Zennaro M, Melotti R, Mattioli G. Effect of coffee consumption, lifestyle and acute life stress in the development of acute lone atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular medicine*. 2008; **9**(8): 794-8.
22. van der Hoof CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; **44**(11): 2117-24.
23. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1991; **84**(5 Suppl): III236-44.
24. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Annals of internal medicine*. 2001; **135**(12): 1061-73.

25. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasani RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004; **292**(20): 2471-7.
26. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Archives of internal medicine*. 2006; **166**(21): 2322-8.
27. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; **55**(21): 2319-27.
28. 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**(24): 3006-10.
29. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *The New England journal of medicine*. 2004; **350**(7): 655-63.
30. Mitchell GF, Vasani RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007; **297**(7): 709-15.
31. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, Glazer NL, Lumley T, Longstreth WT, Jr., et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens*. 2008; **21**(10): 1111-6.
32. Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, Olsson L, Wilhelmsen L, Swedberg K. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *European heart journal*. 2009; **30**(9): 1113-20.
33. Hanna IR, Heeke B, Bush H, Brosius L, King-Hageman D, Beshai JF, et al. The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; **47**(8): 1683-8.
34. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; **107**(20): 2589-94.
35. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004; **110**(4): 364-7.
36. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; **49**(5): 565-71.
37. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008; **117**(10): 1255-60.
38. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009; **11**(1): 11-7.
39. Chen J, Wasmund SL, Hamdan MH. Back to the future: the role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2006; **29**(4): 413-21.
40. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1996; **7**(10): 999-1007.
41. Oral H, Chugh A, Scharf C, Hall B, Cheung P, Veerareddy S, et al. Pulmonary vein isolation for vagotonic, adrenergic, and random episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; **15**(4): 402-6.
42. de Vos CB, Nieuwlaat R, Crijns HJ, Camm AJ, LeHeuzey JY, Kirchhof CJ, et al. Autonomic trigger patterns and anti-arrhythmic treatment of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey. *European heart journal*. 2008; **29**(5): 632-9.
43. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006; **114**(7): e257-354.
44. Kozłowski D, Budrejko S, Lip GY, Rysz J, Mikhailidis DP, Raczak G, et al. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart*. 2010; **96**(7): 498-503.
45. Patton KK, Zacks ES, Chang JY, Shea MA, Ruskin JN, Macrae CA, et al. Clinical subtypes of lone atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2005; **28**(7): 630-8.
46. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007; **115**(24): 3050-6.
47. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Jr., Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *The New England journal of medicine*. 1987; **317**(11): 669-74.
48. Davidson E, Rotenberg Z, Weinberger I, Fuchs J, Agmon J. Diagnosis and characteristics of lone atrial fibrillation. *Chest*. 1989; **95**(5): 1048-50.
49. Osranek M, Bursi F, Bailey KR, Grossardt BR, Brown RD, Jr., Kopecky SL, et al. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *European heart journal*. 2005; **26**(23): 2556-61.
50. Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, Goldstein D, Poletti A, Humar F. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *American heart journal*. 1999; **137**(4 Pt 1): 686-91.
51. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1985; **254**(24): 3449-53.

52. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris Prospective Study I. *European heart journal*. 1999; **20**(12): 896-9.
53. Nanthakumar K, Lau YR, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. *Circulation*. 2004; **110**(2): 117-23.
54. Kato K, Oguri M, Hibino T, Yajima K, Matsuo H, Segawa T, et al. Genetic factors for lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med*. 2007; **19**(6): 933-9.
55. Roberts JD, Gollob MH. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; **55**(8): 705-12.
56. Kerr C, Boone J, Connolly S, Greene M, Klein G, Sheldon R, et al. Follow-up of atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 1996; **17 Suppl C**: 48-51.
57. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007; **9**(11): 1006-23.
58. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, et al. Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation*. 2003; **107**(8): 1141-5.
59. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *European heart journal*. 2004; **25**(16): 1385-94.
60. Patten M, Maas R, Bauer P, Luderitz B, Sonntag F, Dlugniewski M, et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias--results of the SOPAT trial. *European heart journal*. 2004; **25**(16): 1395-404.
61. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; **43**(1): 47-52.
62. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MDe Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003; **107**(12): 1614-9.
63. Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G, et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; **46**(10): 1913-20.
64. Neumann T, Erdogan A, Dill T, Greiss H, Berkowitsch A, Sperzel J, et al. Asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2006; **8**(7): 495-8.
65. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici G, De Simone A, Zoppo F, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **45**(6): 873-6.
66. Verma A, Minor S, Kilicaslan F, Patel D, Hao S, Beheiry S, et al. Incidence of atrial arrhythmias detected by permanent pacemakers (PPM) post-pulmonary vein antrum isolation (PVAI) for atrial fibrillation (AF): correlation with symptomatic recurrence. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2007; **18**(6): 601-6.
67. Steven D, Rostock T, Lutomsky B, Klemm H, Servatius H, Drewitz I, et al. What is the real atrial fibrillation burden after catheter ablation of atrial fibrillation? A prospective rhythm analysis in pacemaker patients with continuous atrial monitoring. *Eur Heart J*. 2008; **29**(8): 1037-42.
68. Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009; **20**(3): 241-8.
69. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009; **2**(5): 474-80.
70. Reynolds MR, Ellis E, Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008; **19**(7): 762-8.
71. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; **36**(4): 1303-9.
72. Guedon-Moreau L, Capucci A, Denjoy I, Morgan CC, Perier A, Leplege A, et al. Impact of the control of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation on health-related quality of life. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010; **12**(5): 634-42.
73. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; **42**(2): 185-97.
74. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; **98**(10): 946-52.
75. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002; **347**(23): 1825-33.
76. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004; **109**(16): 1973-80.

77. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 1994; **154**(13): 1449-57.
78. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1999; **131**(7): 492-501.
79. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994; **271**(11): 840-4.
80. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 1990; **150**(11): 2340-4.
81. Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988; **19**(8): 955-7.
82. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991; **84**(2): 527-39.
83. Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1987; **18**(6): 1098-100.
84. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001; **32**(2): 392-8.
85. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *European heart journal*. 2004; **25**(19): 1734-40.
86. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Annals of internal medicine*. 1992; **116**(1): 1-5.
87. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; **137**(2): 263-72.
88. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McNulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; **35**(1): 183-7.
89. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; **50**(22): 2156-61.
90. Nieuwlaet R, Dinh T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, et al. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *European heart journal*. 2008; **29**(7): 915-22.
91. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 2010; **31**(8): 967-75.
92. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997; **28**(2): 316-21.
93. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *European heart journal*. 2007; **28**(16): 1962-7.
94. Knecht S, Oelschlagel C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European heart journal*. 2008; **29**(17): 2125-32.
95. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010; **7**(4): 433-7.
96. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation*. 1995; **92**(8): 2178-82.
97. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; **107**(23): 2920-5.
98. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; **30**(4): 1039-45.
99. Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ. Management of atrial fibrillation in the setting of heart failure. *European heart journal*. 1997; **18 Suppl C**: C45-9.
100. Yu WC, Chen SA, Chiang CE, Tai CT, Lee SH, Chiou CW, et al. Effect of high intensity drive train stimulation on dispersion of atrial refractoriness: role of autonomic nervous system. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; **29**(5): 1000-6.
101. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; **29**(4): 709-15.
102. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011; **91**(1): 265-325.
103. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996; **94**(7): 1600-6.

104. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997; **96**(4): 1180-4.
105. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2002; **54**(2): 204-16.
106. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002; **415**(6868): 219-26.
107. Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*. 2011; **121**(8): 2955-68.
108. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994; **5**(9): 743-51.
109. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997; **95**(3): 572-6.
110. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; **339**(10): 659-66.
111. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*. 1966; **34**(3): 412-22.
112. Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: state of the art. *Am J Cardiol*. 2005; **96**(12A): 59L-64L.
113. Morady F. Mechanisms and catheter ablation therapy of atrial fibrillation. *Tex Heart Inst J*. 2005; **32**(2): 199-201.
114. Berenfeld O, Mandapati R, Dixit S, Skanes AC, Chen J, Mansour M, et al. Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2000; **11**(8): 869-79.
115. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2002; **54**(2): 230-46.
116. Everett THT, Wilson EE, Verheule S, Guerra JM, Foreman S, Olgin JE. Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006; **291**(6): H2911-23.
117. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *American heart journal*. 1964; **67**: 200-20.
118. Allesie M. Experimental evaluation of moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, Moe GK, editors. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. New York: Grune & Stratton; 1985.
119. Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002; **106**(19): 2479-85.
120. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; **43**(12): 2281-9.
121. Weiss C, Gocht A, Willems S, Hoffmann M, Risius T, Meinertz T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002; **25**(9): 1352-6.
122. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003; **107**(25): 3176-83.
123. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004; **291**(23): 2851-5.
124. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings of the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *European heart journal*. 2009; **30**(24): 2969-77c.
125. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2008; **359**(2): 158-65.
126. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005; **293**(4): 447-54.
127. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003; **299**(5604): 251-4.
128. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet*. 2009; **41**(8): 876-8.
129. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *The American journal of cardiology*. 1986; **57**(8): 563-70.
130. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009; **373**(9658): 155-66.
131. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health technology assessment*. 2005; **9**(40): iii-iv, ix-x, 1-74.
132. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular

- arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; **42**(8): 1493-531.
133. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2007; **9**(6): 335-79.
134. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, Gillinov AM, Klein A, Bhargava M, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation*. 2003; **107**(21): 2710-6.
135. Ouyang F, Bansch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; **110**(15): 2090-6.
136. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; **109**(3): 327-34.
137. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, Yamanashi WS, Patterson E, Po S, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2005; **13 Suppl 1**: 37-42.
138. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American journal of medicine*. 2002; **113**(5): 359-64.
139. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol*. 2002; **155**(9): 819-26.
140. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; **41**(10): 1690-6.
141. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002; **347**(23): 1834-40.
142. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000; **356**(9244): 1789-94.
143. Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; **48**(4): 721-30.
144. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004; **109**(12): 1509-13.
145. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*. 2001; **104**(3): 292-6.
146. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; **55**(17): 1796-802.
147. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; **48**(11): 2340-7.
148. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005; **293**(21): 2634-40.
149. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008; **118**(24): 2498-505.
150. Guiot A, Jongnarangsin K, Chugh A, Suwanagool A, Latchamsetty R, Myles JD, et al. Anticoagulant therapy and risk of cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; **23**(1): 36-43.
151. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, Karwecki M, Moran MD, Visessook N, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; **51**(8): 843-9.
152. Oral H, Chugh A, Ozaydin M, Good E, Fortino J, Sankaran S, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2006; **114**(8): 759-65.
153. Cleland JG, Coletta AP, Buga L, Ahmed D, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology meeting 2010: DOSE, ASPIRE, CONNECT, STICH, STOP-AF, CABANA, RACE II, EVEREST II, ACCORD, and NAVIGATOR. *European journal of heart failure*. 2010; **12**(6): 623-9.
154. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007; **28**(7): 836-41.

155. Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, Bonso A, Rossillo A, Bader G, et al. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm*. 2008; **5**(5): 679-85.
156. Matsuo S, Lellouche N, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Nault I, et al. Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; **54**(9): 788-95.
157. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **45**(2): 285-92.
158. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009; **119**(13): 1758-67.
159. Lo LW, Lin YJ, Tsao HM, Chang SL, Udyavar AR, Hu YF, et al. The impact of left atrial size on long-term outcome of catheter ablation of chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(11): 1211-6.
160. Tuan TC, Chang SL, Tsao HM, Tai CT, Lin YJ, Hu YF, et al. The impact of age on the electroanatomical characteristics and outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; **21**(9): 966-72.
161. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1991; **101**(3): 406-26.
162. Sundt TM, 3rd, Camillo CJ, Cox JL. The maze procedure for cure of atrial fibrillation. *Cardiology clinics*. 1997; **15**(4): 739-48.
163. Melo J, Adragao P, Neves J, Ferreira MM, Pinto MM, Rebocho MJ, et al. Surgery for atrial fibrillation using radiofrequency catheter ablation: assessment of results at one year. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; **15**(6): 851-4; discussion 5.
164. Sueda T, Imai K, Ishii O, Orihashi K, Watari M, Okada K. Efficacy of pulmonary vein isolation for the elimination of chronic atrial fibrillation in cardiac valvular surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2001; **71**(4): 1189-93.
165. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996; **7**(12): 1132-44.
166. Calkins H, Hall J, Ellenbogen K, Walcott G, Sherman M, Bowe W, et al. A new system for catheter ablation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999; **83**(5B): 227D-36D.
167. Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J. Long-term follow-up after right atrial radiofrequency catheter treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998; **21**(11 Pt 2): 2533-8.
168. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*. 1999; **100**(11): 1203-8.
169. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000; **101**(12): 1409-17.
170. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*. 2000; **102**(20): 2463-5.
171. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000; **102**(21): 2619-28.
172. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Chugh A, Lai SW, Scharf C, et al. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation*. 2002; **106**(10): 1256-62.
173. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; **104**(21): 2539-44.
174. Takahashi A, Iesaka Y, Takahashi Y, Takahashi R, Kobayashi K, Takagi K, et al. Electrical connections between pulmonary veins: implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002; **105**(25): 2998-3003.
175. Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S, Zado E, Vanderhoff M, Ren JF, et al. Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2004; **15**(9): 1050-5.
176. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, Schreieck J, Ndrepepa G, Dong J, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation*. 2005; **111**(22): 2875-80.
177. Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans D, Rho R, Rajawat Y, Zado E, et al. Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; **13**(10): 971-9.
178. Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; **42**(7): 1271-82.
179. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Santinelli O, Ferro A, et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation*. 2004; **110**(19): 3036-42.
180. Chae S, Oral H, Good E, Dey S, Wimmer A, Crawford T, et al. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2007; **50**(18): 1781-7.
181. Tamborero D, Mont L, Berrueto A, Matiello M, Benito B, Sitges M, et al. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; **2**(1): 35-40.

182. Matsuo S, Wright M, Knecht S, Nault I, Lellouche N, Lim KT, et al. Peri-mitral atrial flutter in patients with atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2010; **7**(1): 2-8.
183. Ouyang F, Ernst S, Vogtmann T, Goya M, Volkmer M, Schaumann A, et al. Characterization of reentrant circuits in left atrial macroreentrant tachycardia: critical isthmus block can prevent atrial tachycardia recurrence. *Circulation*. 2002; **105**(16): 1934-42.
184. Tzeis S, Luik A, Jilek C, Schmitt C, Estner HL, Wu J, et al. The modified anterior line: an alternative linear lesion in perimitral flutter. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010; **21**(6): 665-70.
185. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; **16**(11): 1138-47.
186. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004; **43**(11): 2044-53.
187. O'Neill MD, Wright M, Knecht S, Jais P, Hocini M, Takahashi Y, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J*. 2009; **30**(9): 1105-12.
188. Lo LW, Tai CT, Lin YJ, Chang SL, Udyavar AR, Hu YF, et al. Predicting factors for atrial fibrillation acute termination during catheter ablation procedures: implications for catheter ablation strategy and long-term outcome. *Heart Rhythm*. 2009; **6**(3): 311-8.
189. Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, Gillinov AM, Saliba W, Saad E, et al. 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. *Circulation*. 2003; **108**(20): 2479-83.
190. Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; **16**(2): 229-32.
191. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, et al. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **46**(6): 1054-9.
192. Sauer WH, Alonso C, Zado E, Cooper JM, Lin D, Dixit S, et al. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation: response to ablation that incorporates slow-pathway modification. *Circulation*. 2006; **114**(3): 191-5.
193. Mansour M, Ruskin J, Keane D. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the ostium of the inferior vena cava. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2002; **13**(12): 1292-5.
194. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation*. 2006; **113**(5): 616-25.
195. Natale A, Raviele A, Arentz T, Calkins H, Chen SA, Haissaguerre M, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; **18**(5): 560-80.
196. Chugh A, Oral H, Good E, Han J, Tamirisa K, Lemola K, et al. Catheter ablation of atypical atrial flutter and atrial tachycardia within the coronary sinus after left atrial ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **46**(1): 83-91.
197. Burkhardt JD, Natale A. New technologies in atrial fibrillation ablation. *Circulation*. 2009; **120**(15): 1533-41.
198. Kobza R, Hindricks G, Tanner H, Schirdewahn P, Dorszewski A, Piorkowski C, et al. Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and treatment. *Heart Rhythm*. 2004; **1**(6): 676-83.
199. Ouyang F, Ernst S, Chun J, Bansch D, Li Y, Schaumann A, et al. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique. *Circulation*. 2005; **112**(20): 3038-48.
200. Haines D. The biophysics and pathophysiology of lesion formation during radiofrequency catheter ablation. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: from Cell to Bedside: Expert Consult*. 4th ed. New York: WB Saunders; 2006. p. 1018-27.
201. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Lavergne T, et al. Successful irrigated-tip catheter ablation of atrial flutter resistant to conventional radiofrequency ablation. *Circulation*. 1998; **98**(9): 835-8.
202. Tsai CF, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Hsieh MH, Chiang CE, et al. Is 8-mm more effective than 4-mm tip electrode catheter for ablation of typical atrial flutter? *Circulation*. 1999; **100**(7): 768-71.
203. Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, Davidson N, Adragao P, Sanders P, et al. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; **47**(12): 2498-503.
204. Dong J, Vasamreddy CR, Jayam V, Dalal D, Dickfeld T, Eldadah Z, et al. Incidence and predictors of pulmonary vein stenosis following catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic pulmonary vein ablation approach: results from paired magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; **16**(8): 845-52.
205. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, Mendonca MC, Ho SY. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2005; **112**(10): 1400-5.
206. Finta B, Haines DE. Catheter ablation therapy for atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2004; **22**(1): 127-45, ix.
207. Bruce GK, Bunch TJ, Milton MA, Sarabanda A, Johnson SB, Packer DL. Discrepancies between catheter tip and tissue temperature in cooled-tip ablation: relevance to guiding left atrial ablation. *Circulation*. 2005; **112**(7): 954-60.
208. Bunch TJ, Bruce GK, Johnson SB, Sarabanda A, Milton MA, Packer DL. Analysis of catheter-tip (8-mm) and actual tissue temperatures achieved during radiofrequency ablation at the orifice of the pulmonary vein. *Circulation*. 2004; **110**(19): 2988-95.

209. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, Martin DO, Bhargava M, Erciyes D, et al. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation*. 2003; **108**(25): 3102-7.
210. Schreieck J, Zrenner B, Kumpmann J, Ndrepepa G, Schneider MA, Deisenhofer I, et al. Prospective randomized comparison of closed cooled-tip versus 8-mm-tip catheters for radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2002; **13**(10): 980-5.
211. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, Hocini M, Garrigue S, Le Metayer P, et al. Prospective randomized comparison of irrigated-tip versus conventional-tip catheters for ablation of common flutter. *Circulation*. 2000; **101**(7): 772-6.
212. Yamane T, Jais P, Shah DC, Hocini M, Peng JT, Deisenhofer I, et al. Efficacy and safety of an irrigated-tip catheter for the ablation of accessory pathways resistant to conventional radiofrequency ablation. *Circulation*. 2000; **102**(21): 2565-8.
213. Soejima K, Delacretaz E, Suzuki M, Brunckhorst CB, Maisel WH, Friedman PL, et al. Saline-cooled versus standard radiofrequency catheter ablation for infarct-related ventricular tachycardias. *Circulation*. 2001; **103**(14): 1858-62.
214. Mantiello M, Mont L, Tamborero D, Berruezo A, Benito B, Gonzalez E, et al. Cooled-tip vs. 8 mm-tip catheter for circumferential pulmonary vein ablation: comparison of efficacy, safety, and lesion extension. *Europace*. 2008; **10**(8): 955-60.
215. Friedman PL, Dubuc M, Green MS, Jackman WM, Keane DT, Marinchak RA, et al. Catheter cryoablation of supraventricular tachycardia: results of the multicenter prospective "frosty" trial. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2004; **1**(2): 129-38.
216. Hoyt RH, Wood M, Daoud E, Feld G, Sehra R, Pelkey W, et al. Transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation: results of a feasibility study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; **28 Suppl 1**: S78-82.
217. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003; **107**(15): 2045-50.
218. Sarabanda AV, Bunch TJ, Johnson SB, Mahapatra S, Milton MA, Leite LR, et al. Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; **46**(10): 1902-12.
219. Tse HF, Reek S, Timmermans C, Lee KL, Geller JC, Rodriguez LM, et al. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003; **42**(4): 752-8.
220. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm*. 2011; **8**(9): 1444-51.
221. Packer DL, Kowal RC, Wheellan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; **61**(16): 1713-23.
222. Meiningner GR, Calkins H, Lickfett L, Lopath P, Fjeld T, Pacheco R, et al. Initial experience with a novel focused ultrasound ablation system for ring ablation outside the pulmonary vein. *J Interv Card Electrophysiol*. 2003; **8**(2): 141-8.
223. Metzner A, Chun KR, Neven K, Fuernkranz A, Ouyang F, Antz M, et al. Long-term clinical outcome following pulmonary vein isolation with high-intensity focused ultrasound balloon catheters in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2010; **12**(2): 188-93.
224. Neven K, Schmidt B, Metzner A, Otomo K, Nuyens D, De Potter T, et al. Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; **3**(3): 260-5.
225. Dukkipati SR, Neuzil P, Skoda J, Petru J, d'Avila A, Doshi SK, et al. Visual balloon-guided point-by-point ablation: reliable, reproducible, and persistent pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; **3**(3): 266-73.
226. Metzner A, Schmidt B, Fuernkranz A, Wissner E, Tilz RR, Chun KR, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011; **8**(7): 988-93.
227. Holmes D, Fish JM, Byrd IA, Dando JD, Fowler SJ, Cao H, et al. Contact sensing provides a highly accurate means to titrate radiofrequency ablation lesion depth. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011; **22**(6): 684-90.
228. Piorkowski C, Sih H, Sommer P, Miller SP, Gaspar T, Teplitzky L, et al. First in human validation of impedance-based catheter tip-to-tissue contact assessment in the left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(12): 1366-73.
229. Perna F, Heist EK, Danik SB, Barrett CD, Ruskin JN, Mansour M. Assessment of catheter tip contact force resulting in cardiac perforation in swine atria using force sensing technology. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011; **4**(2): 218-24.
230. Bulava A, Hanis J, Sitek D, Osmera O, Karpianus D, Snorek M, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison between multielectrode catheter and point-by-point ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; **33**(9): 1039-46.
231. De Filippo P, He DS, Brambilla R, Gavazzi A, Cantu F. Clinical experience with a single catheter for mapping and ablation of pulmonary vein ostium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(4): 367-73.
232. De Greef Y, Schwagten B, De Keulenaer G, Stockman D. Pulmonary vein stenosis after pulmonary vein ablation catheter-guided pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2010; **7**(9): 1306-8.
233. Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF, Boersma LV. Pulmonary vein anatomy and long-term outcome after multi-electrode pulmonary vein isolation with phased radiofrequency energy for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2011; **13**(11): 1557-61.
234. Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF, Boersma LV. Pulmonary vein isolation and left atrial complex-fractionated atrial electrograms ablation for persistent atrial fibrillation with phased radio frequency energy and multi-electrode

- catheters: efficacy and safety during 12 months follow-up. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011; **13**(12): 1695-702.
235. Scharf C, Boersma L, Davies W, Kanagaratnam P, Peters NS, Paul V, et al. Ablation of persistent atrial fibrillation using multielectrode catheters and duty-cycled radiofrequency energy. *J Am Coll Cardiol*. 2009; **54**(15): 1450-6.
236. Duytschaever M, Anne W, Papiashvili G, Vandekerckhove Y, Tavernier R. Mapping and isolation of the pulmonary veins using the PVAC catheter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; **33**(2): 168-78.
237. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F, 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*. 2011; **22**(9): 961-8.
238. Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, Lehrmann H, Shin DI, Miyazaki S, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; **58**(7): 681-8.
239. Steinhilber D. Medtronic Cardiac Ablation System P100008. Circulatory System Devices Advisory Panel [PDF of PowerPoint Presentation]. 2011 [cited 2013 11.10.2013]; Available from:
240. Scaglione M, Biasco L, Caponi D, Anselmino M, Negro A, Di Donna P, et al. Visualization of multiple catheters with electroanatomical mapping reduces X-ray exposure during atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2011; **13**(7): 955-62.
241. Estner HL, Deisenhofer I, Luik A, Ndrepepa G, von Bary C, Zrenner B, et al. Electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration by the use of a non-fluoroscopic navigation system (NavX). *Europace*. 2006; **8**(8): 583-7.
242. Sporton SC, Earley MJ, Nathan AW, Schilling RJ. Electroanatomic versus fluoroscopic mapping for catheter ablation procedures: a prospective randomized study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2004; **15**(3): 310-5.
243. Dong J, Calkins H, Solomon SB, Lai S, Dalal D, Lardo AC, et al. Integrated electroanatomic mapping with three-dimensional computed tomographic images for real-time guided ablations. *Circulation*. 2006; **113**(2): 186-94.
244. Dong J, Dickfeld T, Dalal D, Cheema A, Vasamreddy CR, Henrikson CA, et al. Initial experience in the use of integrated electroanatomic mapping with three-dimensional MR/CT images to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; **17**(5): 459-66.
245. Kistler PM, Rajappan K, Jahngir M, Earley MJ, Harris S, Abrams D, et al. The impact of CT image integration into an electroanatomic mapping system on clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; **17**(10): 1093-101.
246. Ector J, De Buck S, Huybrechts W, Nuyens D, Dymarkowski S, Bogaert J, et al. Biplane three-dimensional augmented fluoroscopy as single navigation tool for ablation of atrial fibrillation: accuracy and clinical value. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2008; **5**(7): 957-64.
247. Bertaglia E, Bella PD, Tondo C, Proclemer A, Bottoni N, De Ponti R, et al. Image integration increases efficacy of paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: results from the CartoMerge Italian Registry. *Europace*. 2009; **11**(8): 1004-10.
248. Della Bella P, Fassini G, Cireddu M, Riva S, Carbucicchio C, Giraldi F, et al. Image integration-guided catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(3): 258-65.
249. Martinek M, Nesser HJ, Aichinger J, Boehm G, Purerfellner H. Impact of integration of multislice computed tomography imaging into three-dimensional electroanatomic mapping on clinical outcomes, safety, and efficacy using radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; **30**(10): 1215-23.
250. Kistler PM, Rajappan K, Harris S, Earley MJ, Richmond L, Sporton SC, et al. The impact of image integration on catheter ablation of atrial fibrillation using electroanatomic mapping: a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2008; **29**(24): 3029-36.
251. Caponi D, Corleto A, Scaglione M, Blandino A, Biasco L, Cristoforetti Y, et al. 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. *Europace*. 2010; **12**(8): 1098-104.
252. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Gugliotta F, Mazzone P, Gulletta S, et al. Robotic magnetic navigation for atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2006; **47**(7): 1390-400.
253. Wazni OM, Barrett C, Martin DO, Shaheen M, Tarakji K, Baranowski B, et al. Experience with the Hansen robotic system for atrial fibrillation ablation--lessons learned and techniques modified: Hansen in the real world. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(11): 1193-6.
254. Ferguson JD, Helms A, Mangrum JM, Mahapatra S, Mason P, Bilchick K, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation without fluoroscopy using intracardiac echocardiography and electroanatomic mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; **2**(6): 611-9.
255. Schmidt M, Daccarett M, Marschang H, Ritscher G, Turschner O, Brachmann J, et al. Intracardiac echocardiography improves procedural efficiency during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; **21**(11): 1202-7.
256. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: identification with intracardiac echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; **43**(10): 1861-7.
257. Strohmer B, Scherthaner C, Pichler M. Simultaneous angiographic imaging of ipsilateral pulmonary veins for catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2006; **95**(11): 591-9.

258. Vasamreddy CR, Jayam V, Lickfett L, Nasir K, Bradley DJ, Eldadah Z, et al. Technique and results of pulmonary vein angiography in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2004; **15**(1): 21-6.
259. Kato R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G, et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003; **107**(15): 2004-10.
260. Mansour M, Holmvang G, Sosnovik D, Migrino R, Abbara S, Ruskin J, et al. Assessment of pulmonary vein anatomic variability by magnetic resonance imaging: implications for catheter ablation techniques for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; **15**(4): 387-93.
261. Perez-Lugones A, Schwartzman PR, Schweikert R, Tchou PJ, Saliba W, Marrouche NF, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and controls: morphological characteristics of different veins. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2003; **26**(1 Pt 1): 8-15.
262. Jongbloed MR, Bax JJ, Lamb HJ, Dirksen MS, Zeppenfeld K, van der Wall EE, et al. Multislice computed tomography versus intracardiac echocardiography to evaluate the pulmonary veins before radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a head-to-head comparison. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; **45**(3): 343-50.
263. Mlcochova H, Tintera J, Porod V, Peichl P, Cihak R, Kautzner J. Magnetic resonance angiography of pulmonary veins: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; **28**(10): 1073-80.
264. Jais P, Hocini M, Hsu LF, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation*. 2004; **110**(19): 2996-3002.
265. Mantovan R, Verlato R, Calzolari V, Baccillieri S, De Leo A, Turrini P, et al. Comparison between anatomical and integrated approaches to atrial fibrillation ablation: adjunctive role of electrical pulmonary vein disconnection. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; **16**(12): 1293-7.
266. Rossillo A, Indiani S, Bonso A, Themistoclakis S, Corrado A, Raviele A. Novel ICE-guided registration strategy for integration of electroanatomical mapping with three-dimensional CT/MR images to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(4): 374-8.
267. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, Guasch E, Rios J, Nadal M, et al. Circumferential pulmonary vein ablation: does use of a circular mapping catheter improve results? A prospective randomized study. *Heart Rhythm*. 2010; **7**(5): 612-8.
268. Corrado A, Bonso A, Madalosso M, Rossillo A, Themistoclakis S, Di Biase L, et al. Impact of systematic isolation of superior vena cava in addition to pulmonary vein antrum isolation on the outcome of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation ablation: results from a randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; **21**(1): 1-5.
269. Fassini G, Riva S, Chiodelli R, Trevisi N, Berti M, Carbucicchio C, et al. Left mitral isthmus ablation associated with PV Isolation: long-term results of a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; **16**(11): 1150-6.
270. Scherr D, Sharma K, Dalal D, Spragg D, Chilukuri K, Cheng A, et al. Incidence and predictors of periprocedural cerebrovascular accident in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(12): 1357-63.
271. Vazquez SR, Johnson SA, Rondina MT. Peri-procedural anticoagulation in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2010; **126**(2): e69-77.
272. Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, Saad EB, Martin DO, Bhargava M, et al. Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; **16**(6): 576-81.
273. Shah D. Filamentous thrombi during left-sided sheath-assisted catheter ablations. *Europace*. 2010; **12**(12): 1657-8.
274. Maleki K, Mohammadi R, Hart D, Cotiga D, Farhat N, Steinberg JS. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transeptal sheath: incidence, treatment, and prevention. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005; **16**(6): 561-5.
275. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, Mond HG, Yapanis AG, Grigg LE, et al. Left atrial "stunning" following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998; **32**(2): 468-75.
276. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005; **111**(9): 1100-5.
277. Abhishek F, Heist EK, Barrett C, Danik S, Blendea D, Correnti C, et al. Effectiveness of a strategy to reduce major vascular complications from catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011; **30**(3): 211-5.
278. Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K, Alhumaid F, Needleman M, Edwards D, et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm*. 2011; **8**(12): 1869-74.
279. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; **365**(10): 883-91.
280. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; **364**(9): 806-17.
281. Gopinath D, Lewis WR, Di Biase L, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation on therapeutic coumadin: special considerations. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; **22**(2): 236-9.
282. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; **365**(11): 981-92.
283. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Horton R, Gallinghouse GJ, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation*. 2010; **121**(23): 2550-6.

284. Hakalahti A, Uusimaa P, Ylitalo K, Raatikainen MJ. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace*. 2011; **13**(5): 640-5.
285. Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, Holmstrom M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thrombosis research*. 2012; **129**(2): 146-51.
286. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012; **23**(3): 264-8.
287. Chilukuri K, Henrikson CA, Dalal D, Scherr D, MacPherson EC, Cheng A, et al. Incidence and outcomes of protamine reactions in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2009; **25**(3): 175-81.
288. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Warfarin is not needed in low-risk patients following atrial fibrillation ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(9): 988-93.
289. McCready JW, Nunn L, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, et al. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace*. 2010; **12**(7): 927-32.
290. Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, Hussain SK, Tang WH, Gabriel RS, et al. Role of the CHADS2 score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; **54**(22): 2032-9.
291. Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, Dong J, Spragg D, Henrikson CA, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(4): 379-84.
292. Bubien RS, Fisher JD, Gentzel JA, Murphy EK, Irwin ME, Shea JB, et al. NASPE expert consensus document: use of i.v. (conscious) sedation/analgesia by nonanesthesia personnel in patients undergoing arrhythmia specific diagnostic, therapeutic, and surgical procedures. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1998; **21**(2): 375-85.
293. Cummings JE, Schweikert RA, Saliba WI, Burkhardt JD, Kilikaslan F, Saad E, et al. Brief communication: atrial-esophageal fistulas after radiofrequency ablation. *Ann Intern Med*. 2006; **144**(8): 572-4.
294. Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; **109**(22): 2724-6.
295. Shah D, Dumonceau JM, Burri H, Sunthorn H, Schroft A, Gentil-Baron P, et al. Acute pyloric spasm and gastric hypomotility: an extracardiac adverse effect of percutaneous radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **46**(2): 327-30.
296. Ahmed H, Neuzil P, d'Avila A, Cha YM, Laragy M, Mares K, et al. The esophageal effects of cryoenergy during cryoablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009; **6**(7): 962-9.
297. Lemola K, Sneider M, Desjardins B, Case I, Han J, Good E, et al. Computed tomographic analysis of the anatomy of the left atrium and the esophagus: implications for left atrial catheter ablation. *Circulation*. 2004; **110**(24): 3655-60.
298. Kottkamp H, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Dorszewski A, Schirdewahn P, et al. Topographic variability of the esophageal left atrial relation influencing ablation lines in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; **16**(2): 146-50.
299. Ruby RS, Wells D, Sankaran S, Good E, Jongnarangsin K, Ebinger M, et al. Prevalence of fever in patients undergoing left atrial ablation of atrial fibrillation guided by barium esophagography. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(8): 883-7.
300. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Real-time intracardiac echocardiographic imaging of the posterior left atrial wall contiguous to anterior wall of the esophagus. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; **48**(3): 594; author reply - 5.
301. Kuwahara T, Takahashi A, Kobori A, Miyazaki S, Takahashi Y, Takei A, et al. Safe and effective ablation of atrial fibrillation: importance of esophageal temperature monitoring to avoid periesophageal nerve injury as a complication of pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(1): 1-6.
302. Leite LR, Santos SN, Maia H, Henz BD, Giuseppin F, Oliverira A, et al. Luminal esophageal temperature monitoring with a deflectable esophageal temperature probe and intracardiac echocardiography may reduce esophageal injury during atrial fibrillation ablation procedures: results of a pilot study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; **4**(2): 149-56.
303. Arruda MS, Armaganijan L, Di Biase L, Rashidi R, Natale A. Feasibility and safety of using an esophageal protective system to eliminate esophageal thermal injury: implications on atrial-esophageal fistula following AF ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(11): 1272-8.
304. Chugh A, Rubenstein J, Good E, Ebinger M, Jongnarangsin K, Fortino J, et al. Mechanical displacement of the esophagus in patients undergoing left atrial ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009; **6**(3): 319-22.
305. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010; **122**(23): 2368-77.
306. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011; **57**(2): 160-6.
307. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, Zoppo F, Mantica M, Turco P, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace*. 2010; **12**(2): 181-7.
308. Kron J, Kasirajan V, Wood MA, Kowalski M, Han FT, Ellenbogen KA. Management of recurrent atrial arrhythmias after minimally invasive surgical pulmonary vein isolation and ganglionic plexi ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010; **7**(4): 445-51.

309. Lee G, Wu H, Kalman JM, Esmore D, Williams T, Snell G, et al. Atrial fibrillation following lung transplantation: double but not single lung transplant is associated with long-term freedom from paroxysmal atrial fibrillation. *European heart journal*. 2010; **31**(22): 2774-82.
310. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Turov A, Shirokova N, Katritsis DG. Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; **33**(10): 1231-8.
311. Katritsis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, Pokushalov E, Po SS, Camm AJ. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study. *Heart Rhythm*. 2011; **8**(5): 672-8.
312. Chao TF, Suenari K, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, et al. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2010; **106**(11): 1615-20.
313. Letsas KP, Weber R, Burkle G, Mihos CC, Minners J, Kalusche D, et al. Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace*. 2009; **11**(2): 158-63.
314. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *The American journal of cardiology*. 2011; **107**(1): 85-91.
315. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, Zoppo F, Turco P, Amellone C, et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; **28**(5): 366-71.
316. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004; **10**(3): 221-6.
317. Jiang H, Lu Z, Lei H, Zhao D, Yang B, Huang C. Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2006; **15**(3): 157-63.
318. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2002; **40**(1): 100-4.
319. O'Donnell D, Furniss SS, Dunuwille A, Bourke JP. Delayed cure despite early recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003; **91**(1): 83-5.
320. Joshi S, Choi AD, Kamath GS, Raiszadeh F, Marrero D, Badheka A, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(10): 1089-94.
321. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; **4**(1): 11-4.
322. Baman TS, Gupta SK, Billakanty SR, Ilg KJ, Good E, Crawford T, et al. Time to cardioversion of recurrent atrial arrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation and long-term clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(12): 1321-5.
323. Chilukuri K, Dukes J, Dalal D, Marine JE, Henrikson CA, Scherr D, et al. Outcomes in patients requiring cardioversion following catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; **21**(1): 27-32.
324. Grubman E, Pavri BB, Lyle S, Reynolds C, Denofrio D, Kocovic DZ. Histopathologic effects of radiofrequency catheter ablation in previously infarcted human myocardium. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1999; **10**(3): 336-42.
325. Tanno K, Kobayashi Y, Kurano K, Kikushima S, Yazawa T, Baba T, et al. Histopathology of canine hearts subjected to catheter ablation using radiofrequency energy. *Japanese circulation journal*. 1994; **58**(2): 123-35.
326. Hsieh MH, Chiou CW, Wen ZC, Wu CH, Tai CT, Tsai CF, et al. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation*. 1999; **100**(22): 2237-43.
327. Fenelon G, Brugada P. Delayed effects of radiofrequency energy: mechanisms and clinical implications. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1996; **19**(4 Pt 1): 484-9.
328. Klein LS, Shih HT, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation*. 1992; **85**(5): 1666-74.
329. Langberg JJ, Borganelli SM, Kalbfleisch SJ, Strickberger SA, Calkins H, Morady F. Delayed effects of radiofrequency energy on accessory atrioventricular connections. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1993; **16**(5 Pt 1): 1001-5.
330. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, et al. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; **21**(10): 1071-8.
331. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, Lin D, Dixit S, Callans DJ, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; **3**(3): 237-42.
332. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Zado E, Marchlinski FE. Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implications for ablation strategies. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2003; **14**(7): 685-90.
333. Elayi CS, Di Biase L, Barrett C, Ching CK, al Aly M, Lucciola M, et al. Atrial fibrillation termination as a procedural endpoint during ablation in long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010; **7**(9): 1216-23.
334. Oral H, Chugh A, Lemola K, Cheung P, Hall B, Good E, et al. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study. *Circulation*. 2004; **110**(18): 2797-801.
335. Oral H, Veerareddy S, Good E, Hall B, Cheung P, Tamirisa K, et al. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; **15**(8): 920-4.

336. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005; **112**(3): 307-13.
337. Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lamiy SZ, et al. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; **17**(2): 134-9.
338. Klemm HU, Ventura R, Rostock T, Brandstrup B, Risius T, Meinertz T, et al. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; **17**(2): 146-50.
339. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*. 2006; **27**(2): 216-21.
340. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006; **354**(9): 934-41.
341. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; **303**(4): 333-40.
342. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Jr., Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008; **168**(6): 581-6.
343. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, Healey JS, Connolly SJ, Morillo CA. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; **20**(2): 138-44.
344. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; **2**(4): 349-61.
345. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; **2**(6): 626-33.
346. Nault I, Miyazaki S, Forclaz A, Wright M, Jadidi A, Jais P, et al. Drugs vs. ablation for the treatment of atrial fibrillation: the evidence supporting catheter ablation. *Eur Heart J*. 2010; **31**(9): 1046-54.
347. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; **3**(1): 32-8.
348. Verma A, Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J*. 2010; **31**(11): 1344-56.
349. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2010; **7**(6): 835-46.
350. Lemola K, Sneider M, Desjardins B, Case I, Chugh A, Hall B, et al. Effects of left atrial ablation of atrial fibrillation on size of the left atrium and pulmonary veins. *Heart Rhythm*. 2004; **1**(5): 576-81.
351. Lemola K, Desjardins B, Sneider M, Case I, Chugh A, Good E, et al. Effect of left atrial circumferential ablation for atrial fibrillation on left atrial transport function. *Heart Rhythm*. 2005; **2**(9): 923-8.
352. Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, Reant P, Jonsson A, Jais P, et al. Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. *J Am Coll Cardiol*. 2007; **49**(12): 1306-14.
353. Muller H, Noble S, Keller PF, Sigaud P, Gentil P, Lerch R, et al. Biatlial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace*. 2008; **10**(9): 1073-8.
354. Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; **19**(6): 621-6.
355. Yamada T, Kay GN. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009; **32**(8): 1085-91.
356. Tondo C, Mantica M, Russo G, Avella A, De Luca L, Pappalardo A, et al. Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; **29**(9): 962-70.
357. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008; **359**(17): 1778-85.
358. Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, et al. Substrate and procedural predictors of outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; **19**(10): 1009-14.
359. Di Donna P, Olivetto I, Delcre SD, Caponi D, Scaglione M, Nault I, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace*. 2010; **12**(3): 347-55.
360. Medi C, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Halloran K, Rosso R, et al. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; **22**(2): 137-41.
361. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; **53**(19): 1798-803.
362. Bunch TJ, Asirvatham SJ, Friedman PA, Monahan KH, Munger TM, Rea RF, et al. Outcomes after cardiac perforation during radiofrequency ablation of the atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; **16**(11): 1172-9.

363. Hsu LF, Jais P, Hocini M, Sanders P, Scavee C, Sacher F, et al. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; **28 Suppl 1**: S106-9.
364. Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Barnes ME, Sinak LJ, Gersh BJ, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clinic proceedings*. 2002; **77**(5): 429-36.
365. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 1998; **98**(17): 1769-75.
366. Taylor GW, Kay GN, Zheng X, Bishop S, Ideker RE. Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs. *Circulation*. 2000; **101**(14): 1736-42.
367. Jin Y, Ross DL, Thomas SP. Pulmonary vein stenosis and remodeling after electrical isolation for treatment of atrial fibrillation: short- and medium-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004; **27**(10): 1362-70.
368. Baranowski B, Saliba W. Our approach to management of patients with pulmonary vein stenosis following AF ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; **22**(3): 364-7.
369. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Vagaries of the vagus nerve: relevance to ablationists. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006; **17**(3): 330-1.
370. Tsao HM, Wu MH, Higa S, Lee KT, Tai CT, Hsu NW, et al. Anatomic relationship of the esophagus and left atrium: implication for catheter ablation of atrial fibrillation. *Chest*. 2005; **128**(4): 2581-7.
371. Ueno T, Uemura K, Harris MB, Pappas TN, Takahashi T. Role of vagus nerve in postprandial antropyloric coordination in conscious dogs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; **288**(3): G487-95.
372. Cury RC, Abbara S, Schmidt S, Malchano ZJ, Neuzil P, Weichet J, et al. Relationship of the esophagus and aorta to the left atrium and pulmonary veins: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005; **2**(12): 1317-23.
373. Gilcrease GW, Stein JB. A delayed case of fatal atrioesophageal fistula following radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; **21**(6): 708-11.
374. Ghia KK, Chugh A, Good E, Pelosi F, Jongnarangsin K, Bogun F, et al. A nationwide survey on the prevalence of atrioesophageal fistula after left atrial radiofrequency catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009; **24**(1): 33-6.
375. Gillinov AM, Pettersson G, Rice TW. Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; **122**(6): 1239-40.
376. Borchert B, Lawrenz T, Hansky B, Stellbrink C. Lethal atrioesophageal fistula after pulmonary vein isolation using high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2008; **5**(1): 145-8.
377. Nakagawa H, Seres KA, Jackman WM. Limitations of esophageal temperature-monitoring to prevent esophageal injury during atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008; **1**(3): 150-2.
378. Yokoyama K, Nakagawa H, Seres KA, Jung E, Merino J, Zou Y, et al. Canine model of esophageal injury and atrial-esophageal fistula after applications of forward-firing high-intensity focused ultrasound and side-firing unfocused ultrasound in the left atrium and inside the pulmonary vein. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009; **2**(1): 41-9.
379. D'Avila A, Dukkipati S. Esophageal damage during catheter ablation of atrial fibrillation: is cryo safer than RF? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009; **32**(6): 709-10.
380. Schmidt B, Metzner A, Chun KR, Leftheriotis D, Yoshiga Y, Fuernkranz A, et al. Feasibility of circumferential pulmonary vein isolation using a novel endoscopic ablation system. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; **3**(5): 481-8.
381. Martinek M, Meyer C, Hassanein S, Aichinger J, Bencsik G, Schoefl R, et al. Identification of a high-risk population for esophageal injury during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: procedural and anatomical considerations. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010; **7**(9): 1224-30.
382. Bunch TJ, Nelson J, Foley T, Allison S, Crandall BG, Osborn JS, et al. Temporary esophageal stenting allows healing of esophageal perforations following atrial fibrillation ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; **17**(4): 435-9.
383. Ajaj W, Goehde SC, Papanikolaou N, Holtmann G, Ruehm SG, Debatin JF, et al. Real time high resolution magnetic resonance imaging for the assessment of gastric motility disorders. *Gut*. 2004; **53**(9): 1256-61.
384. Bunch TJ, Ellenbogen KA, Packer DL, Asirvatham SJ. Vagus nerve injury after posterior atrial radiofrequency ablation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2008; **5**(9): 1327-30.
385. Pisani CF, Hachul D, Sosa E, Scanavacca M. Gastric hypomotility following epicardial vagal denervation ablation to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; **19**(2): 211-3.
386. Jones MP, Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastroparesis. *The American journal of gastroenterology*. 2003; **98**(10): 2122-9.
387. Bai R, Patel D, Di Biase L, Fahmy TS, Kozeluhova M, Prasad S, et al. Phrenic nerve injury after catheter ablation: should we worry about this complication? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006; **17**(9): 944-8.
388. Bunch TJ, Bruce GK, Mahapatra S, Johnson SB, Miller DV, Sarabanda AV, et al. Mechanisms of phrenic nerve injury during radiofrequency ablation at the pulmonary vein orifice. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; **16**(12): 1318-25.
389. Natale A, Pisano E, Shewchik J, Bash D, Fanelli R, Potenza D, et al. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation*. 2000; **102**(16): 1879-82.
390. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S, Lin D, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; **16**(5): 474-7.
391. Cauchemez B, Extramiana F, Cauchemez S, Cosson S, Zouzou H, Meddane M, et al. High-flow perfusion of sheaths for prevention of thromboembolic complications during complex catheter ablation in the left atrium. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2004; **15**(3): 276-83.

392. Helps SC, Parsons DW, Reilly PL, Gorman DF. The effect of gas emboli on rabbit cerebral blood flow. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1990; **21**(1): 94-9.
393. Krivonyak GS, Warren SG. Cerebral arterial air embolism treated by a vertical head-down maneuver. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2000; **49**(2): 185-7.
394. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. 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 journal*. 2010; **31**(19): 2369-429.
395. Ryu KH, Hindman BJ, Reasoner DK, Dexter F. Heparin reduces neurological impairment after cerebral arterial air embolism in the rabbit. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996; **27**(2): 303-9; discussion 10.
396. Waigand J, Uhlich F, Gross CM, Thalhammer C, Dietz R. Percutaneous treatment of pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas after invasive vascular procedures. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 1999; **47**(2): 157-64.
397. Ghaye B, Szapiro D, Dacher JN, Rodriguez LM, Timmermans C, Devillers D, et al. Percutaneous ablation for atrial fibrillation: the role of cross-sectional imaging. *Radiographics*. 2003; **23 Spec No**: S19-33; discussion S48-50.
398. Kwak JJ, Pak HN, Jang JK, Kim SK, Park JH, Choi JI, et al. Safety and convenience of continuous warfarin strategy during the periprocedural period in patients who underwent catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; **21**(6): 620-5.
399. Hussein AA, Martin DO, Saliba W, Patel D, Karim S, Batal O, et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation under therapeutic international normalized ratio: a safe and efficacious periprocedural anticoagulation strategy. *Heart Rhythm*. 2009; **6**(10): 1425-9.
400. Schmidt M, Segerson NM, Marschang H, Akoum N, Rittger H, Clifford SM, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009; **32**(8): 995-9.
401. Takahashi Y, Jais P, Hocini M, Sanders P, Rotter M, Rostock T, et al. Acute occlusion of the left circumflex coronary artery during mitral isthmus linear ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; **16**(10): 1104-7.
402. Nahass GT. Fluoroscopy and the skin: implications for radiofrequency catheter ablation. *The American journal of cardiology*. 1995; **76**(3): 174-6.
403. Kovoov P, Ricciardello M, Collins L, Uther JB, Ross DL. Risk to patients from radiation associated with radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1998; **98**(15): 1534-40.
404. Perisinakis K, Damilakis J, Theocharopoulos N, Manios E, Vardas P, Gourtsoyiannis N. Accurate assessment of patient effective radiation dose and associated detriment risk from radiofrequency catheter ablation procedures. *Circulation*. 2001; **104**(1): 58-62.
405. Rosenthal LS, Mahesh M, Beck TJ, Saul JP, Miller JM, Kay N, et al. Predictors of fluoroscopy time and estimated radiation exposure during radiofrequency catheter ablation procedures. *The American journal of cardiology*. 1998; **82**(4): 451-8.
406. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, Huybrechts W, Willems R, Ector H, et al. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007; **50**(3): 234-42.
407. Stabile G, Scaglione M, del Greco M, De Ponti R, Bongiorno MG, Zoppo F, et al. Reduced fluoroscopy exposure during ablation of atrial fibrillation using a novel electroanatomical navigation system: a multicentre experience. *Europace*. 2012; **14**(1): 60-5.
408. Dragusin O, Weerasooriya R, Jais P, Hocini M, Ector J, Takahashi Y, et al. Evaluation of a radiation protection cabin for invasive electrophysiological procedures. *European heart journal*. 2007; **28**(2): 183-9.
409. Luckie M, Jenkins N, Davidson NC, Chauhan A. Dressler's syndrome following pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Acute cardiac care*. 2008; **10**(4): 234-5.
410. Lambert T, Steinwender C, Leisch F, Hofmann R. Cardiac tamponade following pericarditis 18 days after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2010; **99**(9): 595-7.
411. Ahsan SY, Moon JC, Hayward MP, Chow AW, Lambiase PD. Constrictive pericarditis after catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2008; **118**(24): e834-5.
412. Koyama T, Sekiguchi Y, Tada H, Arimoto T, Yamasaki H, Kuroki K, et al. Comparison of characteristics and significance of immediate versus early versus no recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2009; **103**(9): 1249-54.
413. Mansour M, Mela T, Ruskin J, Keane D. Successful release of entrapped circumferential mapping catheters in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2004; **1**(5): 558-61.
414. Wu RC, Brinker JA, Yuh DD, Berger RD, Calkins HG. Circular mapping catheter entrapment in the mitral valve apparatus: a previously unrecognized complication of focal atrial fibrillation ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2002; **13**(8): 819-21.
415. Grove R, Kranig W, Coppoolse R, Ludorff G, Wolff E, Warnecke H, et al. Demand for open heart surgery due to entrapment of a circular mapping catheter in the mitral valve in a patient undergoing atrial fibrillation ablation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2008; **97**(9): 628-9.
416. Tavernier R, Duytschaever M, Taeymans Y. Fracture of a circular mapping catheter after entrapment in the mitral valve apparatus during segmental pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; **26**(8): 1774-5.
417. Zeljko HM, Mont L, Sitges M, Tolosana JM, Nadal M, Castella M, et al. Entrapment of the circular mapping catheter in the mitral valve in two patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2011; **13**(1): 132-3.

418. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1991; **101**(4): 584-92.
419. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1991; **101**(4): 569-83.
420. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2000; **12**(1): 2-14.
421. Cox JL, Ad N, Palazzo T, Fitzpatrick S, Suyderhoud JP, DeGroot KW, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2000; **12**(1): 15-9.
422. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, Chung M, Cosgrove D, 3rd. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2000; **12**(1): 25-9.
423. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM, 3rd, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003; **126**(6): 1822-8.
424. Shen J, Bailey MS, Damiano RJ, Jr. The surgical treatment of atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2009; **6**(8 Suppl): S45-50.
425. Raanani E, Albage A, David TE, Yau TM, Armstrong S. The efficacy of the Cox/maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2001; **19**(4): 438-42.
426. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, Wisbey C, Wilson K, Pidgeon W, et al. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation*. 2001; **104**(12 Suppl 1): I59-63.
427. Chaput M, Bouchard D, Demers P, Perrault LP, Cartier R, Carrier M, et al. Conversion to sinus rhythm does not improve long-term survival after valve surgery: insights from a 20-year follow-up study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2005; **28**(2): 206-10; discussion 10.
428. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; **131**(5): 1029-35.
429. Lall SC, Melby SJ, Voeller RK, Zierer A, Bailey MS, Guthrie TJ, et al. The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: a propensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; **133**(2): 389-96.
430. Gaita F, Riccardi R, Caponi D, Shah D, Garberoglio L, Vivalda L, et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoablation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation*. 2005; **111**(2): 136-42.
431. Pruitt JC, Lazzara RR, Dworkin GH, Badhwar V, Kuma C, Ebra G. Totally endoscopic ablation of lone atrial fibrillation: initial clinical experience. *Ann Thorac Surg*. 2006; **81**(4): 1325-30; discussion 30-1.
432. Mack MJ. Current results of minimally invasive surgical ablation for isolated atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009; **6**(12 Suppl): S46-9.
433. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck KH, Kuniss M, et al. Cryoballoon versus RF Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013.
434. Dukkipati SR, Kuck KH, Neuzil P, Woollett I, Kautzner J, McElderry HT, et al. Pulmonary vein isolation using a visually guided laser balloon catheter: the first 200-patient multicenter clinical experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; **6**(3): 467-72.
435. Beukema RJ, Elvan A, Smit JJ, Delnoy PP, Misier AR, Reddy V. Pulmonary vein isolation to treat paroxysmal atrial fibrillation: conventional versus multi-electrode radiofrequency ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012; **34**(2): 143-52.
436. Shin DI, Kirmanoglou K, Eickholt C, Schmidt J, Clasen L, Butzbach B, et al. Initial results of using a novel irrigated multielectrode mapping and ablation catheter for pulmonary vein isolation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2013.
437. Deneke T, Schade A, Muller P, Schmitt R, Christopoulos G, Krug J, et al. Acute Safety and Efficacy of a Novel Multipolar Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter for Pulmonary Vein Isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013.
438. Deneke T, Schade A, Diegeler A, Nentwich K. Esophago-pericardial Fistula Complicating Atrial Fibrillation Ablation Using a Novel-Irrigated Radiofrequency Multipolar Ablation Catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013.
439. Weber R, Minners J, Restle C, Buerkle G, Neumann FJ, Kalusche D, et al. Pulmonary edema after extensive radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; **19**(7): 748-52.
440. Kanj MH, Wazni O, Fahmy T, Thal S, Patel D, Elay C, et al. Pulmonary vein antral isolation using an open irrigation ablation catheter for the treatment of atrial fibrillation: a randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; **49**(15): 1634-41.
441. Seiler J, Steven D, Roberts-Thomson KC, Inada K, Tedrow UB, Michaud GF, et al. The Effect of Open-Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation on Left Atrial Pressure and B-Type Natriuretic Peptide. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2013.