

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA**  
**DOTTORATO DI RICERCA**  
**in**  
**FISIOLOGIA SPERIMENTALE E CLINICA**

**Direttore: Prof.ssa Daniela Negrini**



**MAPPAGGIO AD ALTA DENSITA'**  
**DELL'ATTIVITA' FOCALE DELLE VENE**  
**POLMONARI: ANALISI DELL'INNESCO DELLA**  
**FIBRILLAZIONE ATRIALE PAROSSISTICA**  
**NELL'UOMO**

**Relatori: Prof. Jorge Salerno Uriarte**  
**Prof. Roberto De Ponti**

**Tesi sperimentale di**  
**Dott. Luca Panchetti**  
**Matr. n° S00479**

---

# Indice

1. Introduzione: la fibrillazione atriale.	3
1.1. Meccanismi fisiopatologici della fibrillazione atriale.	
1.1.1. Meccanismi elettrofisiologici.	
1.1.2. Trigger e substrato.	
1.1.3. Tono autonomico.	
1.1.4. Processi infiammatori.	
1.1.5. Il ruolo delle vene polmonari.	
1.1.5.1. L' anatomia.	
1.1.5.2. Le caratteristiche elettrofisiologiche.	
1.1.5.3. Meccanismi ionici.	
1.2. Il mappaggio elettrofisiologico.	
1.2.1. Il mappaggio elettrofisiologico convenzionale nell'uomo.	
1.2.2. Mappaggio non convenzionale.	
2. Scopo.	24
3. Materiali e metodi.	25
3.1. Popolazione dei pazienti studiati.	
3.2. Procedura elettrofisiologica.	
3.3. Il catetere mappante multielettrodo.	
3.4. Analisi dei segnali.	
3.5. Analisi statistica.	

---

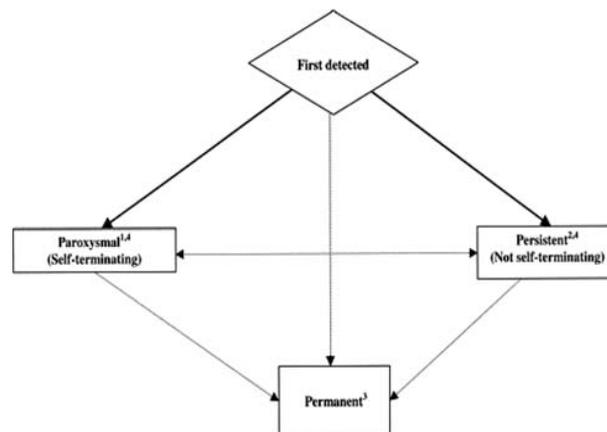
4. Risultati.	30
4.1. Dati acquisiti e analisi.	
4.1.1. Analisi dell'attività ectopica.	
4.1.2. Analisi dell'attività ectopica innescante la fibrillazione atriale.	
4.1.2.1. Analisi degli elettrogrammi dell'attività ectopica innescante la fibrillazione atriale	
4.1.2.2. Analisi dei fenomeni rari: ectopie "concealed", condotte ed innescanti fibrillazione atriale	
4.1.2.3. Analisi dei fenomeni rari: ectopie pre-ablazione e post-ablazione	
5. Discussione.	41
5.1. Valutazione dell'attività ectopica.	
6. Conclusioni.	46
7. Limiti dello studio .	47
8. Bibliografia.	48

## 1. Introduzione: la fibrillazione atriale.

La fibrillazione atriale è la più comune delle aritmie cardiache sostenute che incontriamo nella pratica clinica<sup>1</sup>. La prevalenza della fibrillazione atriale incrementa con l'età raggiungendo il 9% nei pazienti ottuagenari<sup>2</sup>; in studi prospettici, l'incidenza di fibrillazione atriale aumenta dello 0,1% per anno in pazienti al di sotto dei 40 anni e supera l'1,5% per anno per le donne e il 2 % per gli uomini sopra gli 80 anni<sup>3,4,5</sup>; durante i 20 anni passati c'è stato un incremento del 66% degli accessi in ospedale per fibrillazione atriale dovuti ad una combinazione di fattori che includono l'età della popolazione, un incremento della prevalenza di malattie cardiache croniche e una più frequente diagnosi di tale aritmia mediante l'utilizzo di sistemi di monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale<sup>6,7</sup>. I fattori predisponenti l'insorgenza dell'aritmia, dopo l'età, sono entrambi i sessi, il diabete mellito, la presenza di segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra, l'ipertensione arteriosa, l'indice di massa corporea e per la donna il fumo di sigaretta<sup>8</sup>. Frequentemente la fibrillazione atriale è associata a cardiopatia, anche se non è trascurabile la percentuale di pazienti in cui non sono evidenziabili altre patologie mediante gli attuali strumenti diagnostici. La metodica più utilizzata per la stratificazione del rischio dei pazienti con fibrillazione atriale è l'ecocardiografia; l'uso di tale metodica ha permesso di identificare i predittori ecocardiografici indipendentemente associati allo sviluppo di FA: l'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro, il ridotto accorciamento frazionale e l'incremento dello spessore del ventricolo sinistro<sup>9</sup>. La patologia più rappresentata tra i pazienti affetti da FA è l'ipertensione arteriosa, un

terzo dei pazienti è affetto da cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca. Vi sono diverse condizioni non cardiache che predispongono allo sviluppo di fibrillazione atriale, genericamente vanno citate le broncopneumopatie croniche, l'ipertiroidismo, l'insufficienza renale, condizioni inerenti lo stato post-chirurgico e perianestesiologico e le neoplasie. Una storia di broncopneumopatia cronica ostruttiva si ritrova globalmente in una percentuale variabile tra l'11 e il 19% dei soggetti, è più frequente negli uomini (19%) che nelle donne (7%) ed è estremamente variabile in rapporto alla forma clinica di fibrillazione atriale riscontrata<sup>10</sup>. La presenza di fibrillazione atriale è spesso associata a sintomi responsabili di un significativo deterioramento della qualità della vita e ad un incremento a lungo termine del rischio di stroke, di scompenso cardiaco, della mortalità cardiovascolare specialmente per le donne. La percentuale di mortalità dei pazienti con fibrillazione atriale è circa il doppio rispetto ai pazienti in ritmo sinusale ed è associata alla gravità della cardiopatia sottostante: circa due terzi del 3,7% della mortalità nello studio ALFA era associato a cause cardiovascolari. La percentuale di stroke ischemico per i pazienti con fibrillazione atriale non valvolare è circa il 5% per anno, da due a sette volte maggiore della popolazione senza fibrillazione atriale, se prendiamo in considerazione anche gli attacchi ischemici transitori e gli eventi embolici asintomatici documentati con l'imaging cerebrale, la percentuale di eventi sale al 7%<sup>11</sup>. Così, nonostante la scarsa efficacia dei farmaci antiaritmici appare giustificato nei pazienti con fibrillazione atriale un trattamento finalizzato al ripristino e al mantenimento del ritmo sinusale.

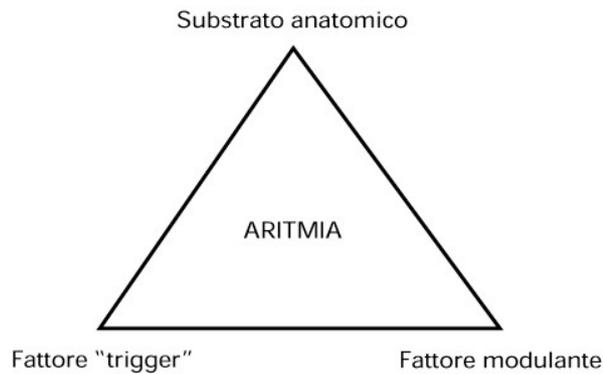
Sono state proposte varie classificazioni per la fibrillazione atriale, basate sulla presentazione elettrocardiografica<sup>12</sup>, sulle registrazioni epicardiche ed endocardiche<sup>13</sup>, sulle caratteristiche dell'attività elettrica documentata mediante tecniche di mappaggio non convenzionali. Sebbene il pattern della fibrillazione atriale cambi nel tempo è utile classificare tale aritmia in un dato momento. Il clinico deve riconoscere un primo episodio di fibrillazione atriale, sia sintomatico che asintomatico, ricordando che non sempre è semplice capire il momento dell'insorgenza di tale episodio aritmico o se ci sono stati precedenti episodi non documentati. Si definisce parossistica la forma dell'aritmia a risoluzione spontanea (entro 7 giorni dall'insorgenza, per lo più entro 24 ore), persistente quella che necessita di un trattamento per essere terminata (cardioversione elettrica o farmacologica) e permanente la forma per cui la terapia suddetta fallisce o non viene tentata. La categoria della fibrillazione atriale persistente include anche la forma a lunga durata (maggiore di un anno) che generalmente diventa clinicamente permanente. La forma parossistica e persistente può avere carattere ricorrente (figura 1). Queste categorie non si escludono a vicenda perché, in uno stesso paziente, si possono verificare episodi a carattere parossistico e occasionalmente a carattere persistente o viceversa, deve essere dunque considerata la presentazione clinica più frequente dell'aritmia. Se il paziente che presenta un episodio di fibrillazione atriale ha un'età inferiore a 60 anni, in assenza di segni clinici o ecocardiografici di malattie cardiovascolari inclusa l'ipertensione arteriosa, si parla di "lone atrial fibrillation (lone AF)"; questi pazienti avranno una prognosi favorevole riguardo al rischio trombo embolico e alla mortalità<sup>1</sup>.



**Figura 1** Pattern di fibrillazione atriale. *Europace* (2006) 8, 651–745

## 1.1 Meccanismi fisiopatologici della fibrillazione atriale.

Le ipotesi iniziali sulla patogenesi della fibrillazione atriale risalgono ai primi del 1900 quando vennero proposte le due teorie principali dell'attività focale e dei circuiti di rientro multipli<sup>14,15</sup>. Nonostante gli studi a livello sperimentale e clinico rimangono molti interrogativi senza risposta<sup>16,17</sup>. La genesi della fibrillazione atriale è multifattoriale e l'aritmia si può manifestare in diverse condizioni patologiche e anche in cuori normali. Sono stati identificati fattori pro-fibrillatori come l'incremento della massa atriale, la riduzione della velocità di conduzione, l'accorciamento e la dispersione della refrattarietà atriale. L'innesco e il mantenimento della fibrillazione atriale, indipendentemente dai meccanismi sottostanti, richiedono un evento trigger che inizia l'aritmia e la presenza di un substrato predisponente che la perpetui; ci sono fattori aggiuntivi “modulatori” che facilitano l'innesco e il mantenimento dell'aritmia come il tono autonomo e l'infiammazione (vedi triangolo di Coumel, fig. 2)



**Figura 2 Triangolo di Coumel.**

Sebbene il 10% dei pazienti con fibrillazione atriale non hanno evidenze di patologie cardiache, generalmente questa aritmia si manifesta in pazienti con cardiopatia strutturale<sup>1,10</sup>. Sono spesso presenti ingrandimento atriale sebbene sia difficile stabilire se rappresenta una causa o una conseguenza dell'aritmia, fibrosi atriale e perdita del tessuto miocardico atriale; la fibrosi ha un chiaro ruolo nella riduzione della velocità di conduzione e nella creazione di aree di blocco di conduzione. La fibrosi può essere sia substrato della fibrillazione atriale, dovuto a cardiopatia coesistente, che il risultato della persistenza di tale aritmia come parte del cosiddetto rimodellamento strutturale; è stato dimostrato che l'attivazione del sistema renina-angiotensina con incremento della concentrazione di angiotensina II determinano la formazione di collagene<sup>18,19</sup>. Riguardo alla patogenesi della "lone AF" ci sono evidenze sulla presenza di mutazioni di differenti geni che controllano l'eccitabilità cardiaca come KCNQ1, KCNE2, KCNJ2, SCN5A, KCNA5: l'effetto finale della mutazione dai canali ionici è la riduzione

del potenziale d'azione e quindi una riduzione dei periodi refrattari con conseguente formazione di un substrato vulnerabile per lo sviluppo della fibrillazione atriale<sup>20</sup>.

### 1.1.1 Meccanismi elettrofisiologici

L'aumentata automaticità e i rientri singoli o multipli possono essere cause della fibrillazione atriale. Tali meccanismi non si escludono l'un l'altro e variano probabilmente in accordo con la patologia sottostante, cioè il meccanismo della fibrillazione atriale in un paziente con mutazione KCNQ1 in assenza di cardiopatia organica sarà diverso rispetto ad un paziente con cardiomiopatia dilatativa.

### 1.1.2 Trigger e substrato.

Un ruolo importante nella fisiopatologia della FA è quello svolto dalle vene polmonari identificato inizialmente da Haissaguerre<sup>21</sup>. L'attività aritmogena delle vene polmonari avrebbe un ruolo sia nell'innescare sia nel mantenimento della fibrillazione atriale<sup>22</sup>. Altre sorgenti che possono svolgere un ruolo di foci ectopici che inducono fibrillazione atriale, sono la vena cava superiore, la vena di Marshall, la muscolatura del seno coronarico e la parete posteriore dell'atrio sinistro. La fibrillazione atriale diventa sostenuta in presenza di un substrato atriale costituito da una sufficiente massa capace del mantenimento di circuiti di rientro; strutture critiche a riguardo sono la giunzione atrio-venosa e la parete posteriore dell'atrio sinistro. Un elemento da non

dimenticare è il ruolo dello stretch e della dilatazione del tessuto atriale: l'attività elettrica e quella meccanica sono strettamente integrate nei miocardiociti, nei quali alla stimolazione da parte del potenziale d'azione corrisponde e segue la contrazione; lo stimolo meccanico è in grado di modulare l'attività elettrica, i cambiamenti indotti dallo stretch tissutale hanno come conseguenza un cambiamento delle proprietà di eccitazione dei miociti. Nello stretch acuto degli atri, questi cambiamenti includono un accorciamento della durata del potenziale d'azione dei cardiomiociti atriali e della refrattarietà, fattori che promuovono l'insorgenza di attività ectopica<sup>23</sup>. Il tessuto cardiaco è in grado di sentire le variazioni meccaniche e trasdurle in un segnale elettrico attraverso due meccanismi: i canali SACs (stretch-activated ion channels) e le variazioni dello ione calcio intracellulare. Le condizioni che si verificano nello stretch cronico degli atri si associano ad altri cambiamenti in aggiunta a quelli prodotti dallo stretch acuto: vengono infatti stimulate le vie intracellulari che promuovono l'ipertrofia dei miociti atriali, la proliferazione dei fibroblasti e la sintesi di proteine della matrice extracellulare: il tessuto tende dunque a divenire fibrotico. Queste modificazioni descrivono un rimodellamento strutturale del tessuto atriale che favorisce l'insorgenza di circuiti di rientro e finiscono per mantenere e stabilizzare la fibrillazione atriale.

### 1.1.3 Tono autonomico.

Il ruolo del tono parasimpatico e simpatico come fattore trigger di inizio della fibrillazione atriale è molto importante: la stimolazione

vagale determina un accorciamento dei periodi refrattari; l'isoproterenolo incrementa l'automaticità e induce attività triggerata. La stimolazione elettrica dei gangli autonomici alla giunzione atrio-venosa pertanto può trasformare l'attività elettrica focale delle vene polmonari in fibrillazione atriale<sup>24</sup>.

#### 1.1.4 Processi infiammatori.

Numerose evidenze associano inoltre la presenza di processi infiammatori e la fibrillazione atriale<sup>25</sup>; in pazienti con fibrillazione atriale è stato documentato incremento dei livelli plasmatici di proteina C reattiva (PCR), interleukina-6, tumor necrosis factor alpha<sup>26</sup>; inoltre i livelli di PCR aumenterebbero in funzione della durata della FA persistente e sono significativamente più elevati rispetto a quelli dei pazienti con fibrillazione atriale parossistica il che suggerisce in realtà un'associazione tra infiammazione e rimodellamento del tessuto atriale durante la fibrillazione atriale<sup>27,28</sup>.

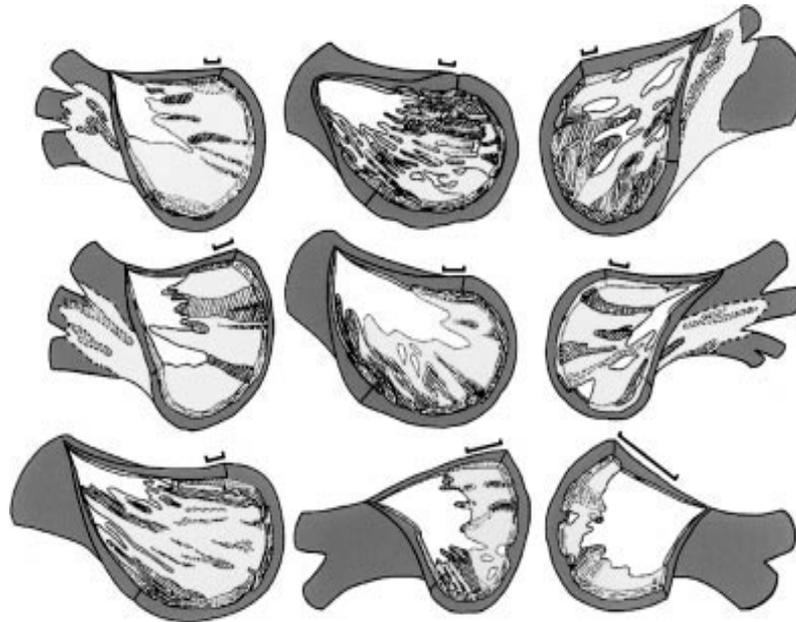
#### 1.1.5 Il ruolo delle vene polmonari.

I meccanismi che promuovono l'induzione o il mantenimento della fibrillazione atriale da parte delle vene polmonari sono ancora poco noti, tuttavia sono conosciute alcune proprietà elettrofisiologiche di queste strutture anatomiche che possono dare suggerimenti in merito.

### 1.1.5.1 L'anatomia.

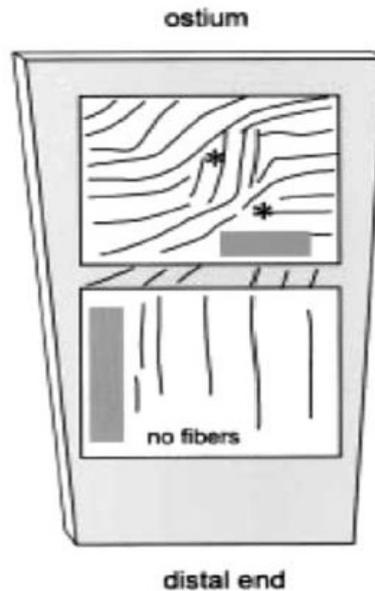
Già nel 1966 nei lavori di Nathan e Burch si descriveva la presenza di manicotti muscolari di varia lunghezza (da 13 a 25 mm) che si estendevano dall'atrio sinistro alle vene polmonari<sup>29,30</sup>; Ho et al.<sup>31</sup> hanno approfondito tali osservazioni documentando inoltre che, nonostante gli osti delle vene polmonari abbiano diametri simili (approssimativamente 10 +/- 5 mm), la lunghezza dei manicotti muscolari ha varia distribuzione: in generale sono più lunghi i manicotti delle vene polmonari superiori rispetto alle inferiori e delle sinistre rispetto alle destre. Gli studi istologici di Ho et al.<sup>32</sup> hanno mostrato che la parete delle vene polmonari è composta da un sottile endotelio, una media di muscolo liscio e una spessa avventizia fibrosa esterna; la transizione tra parete atriale e venosa avviene gradualmente e il muscolo atriale si sovrappone alla muscolatura liscia venosa. Lo spessore dei manicotti muscolari è maggiore a livello della giunzione atrio-venosa e si assottiglia distalmente, ma lo spessore non è comunque uniforme: il pavimento della vena polmonare superiore e il tetto dell'inferiore sono caratterizzate da manicotti muscolari più spessi (Figura 3).

Un'altra importante caratteristica descritta è la presenza tra le fibre muscolari di aree di tessuto fibroso che determina anisotropia di conduzione. L'anatomia delle vene polmonari è dunque complessa: la presenza di fibre muscolari con vari orientamenti e con aree di fibrosi frammiste sembra dare un importante ruolo delle vene polmonari come substrato aritmogenico (Figura 4)<sup>33</sup>.



**Figura 3. Ricostruzione grafica di nove vene polmonari con la parete venosa (bianca) senza endotelio a mostrare l'estensione dei manicotti muscolari (grigio chiaro). Il grigio scuro rappresenta il tessuto fibro-adiposo dell'avventizia, lo strato più esterno ai manicotti muscolari. Le aree bianche tra il grigio chiaro rappresentano i gaps nella parete venosa in cui si ha assenza di tessuto muscolare esterno. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. S Y Ho, J A Cabrera, V H Tran, J Farré, R H Anderson, D Sánchez-Quintana. *Heart* 2001;86:265–270**

Studi di confronto tra vene polmonari di pazienti sani (non affetti da fibrillazione atriale) e di pazienti affetti da fibrillazione atriale sono risultati inconsistenti. Saito et al.<sup>34</sup> avevano confrontato 22 pazienti con storia di fibrillazione atriale parossistica e 17 pazienti senza storia di fibrillazione atriale, macroscopicamente e istologicamente non furono trovate differenze nelle vene polmonari dei due gruppi.

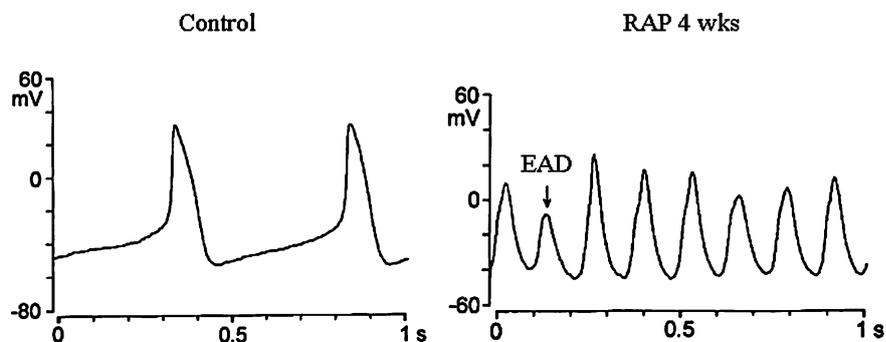


**Figura 4. Ricostruzione schematica dell'arrangiamento delle fibre muscolari prossime alla giunzione atrio-venosa e distalmente nella vena polmonare (Hocini M, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins. *Circulation* 2002; 105:2442–2448)**

#### 1.1.5.2 Le caratteristiche elettrofisiologiche.

In un elegante studio di Jais et al.<sup>35</sup> nel 2002 vennero analizzate le proprietà elettriche delle vene polmonari, lo studio comprendeva 28 pazienti con parossismi di fibrillazione atriale e 20 pazienti controllo. Si documentarono caratteristiche elettrofisiologiche distintive tra i due gruppi di pazienti: i periodi refrattari funzionale ed effettivo delle vene polmonari nei pazienti con fibrillazione atriale risultarono più corti rispetto al gruppo di controllo e nella maggioranza di casi risultarono inoltre più corti rispetto a quelli atriali sinistri. Nei pazienti con fibrillazione atriale inoltre vennero notate caratteristiche di decrementalità della conduzione tra vene polmonari e atrio e di

conduzione lenta all'interno delle vene stesse. Numerosi studi sperimentali hanno inoltre analizzato il ruolo aritmogenico delle vene polmonari per la loro propensione a mostrare attività focale o triggerata soprattutto in condizioni patologiche; Chen et al.<sup>36</sup> dimostrarono attività elettrica spontanea nelle vene polmonari di cani sani e di cani esposti per 6-8 settimane a stimolazione atriale rapida, ma i potenziali d'azione dei cani sottosti a stimolazione atriale cronica erano significativamente più corti (Figura 5)<sup>37</sup>. Zhou et al.<sup>38</sup> dimostrarono inoltre che l'attività focale delle vene polmonari può essere aumentata dalla persistenza di fibrillazione atriale.



**Figura 5. Attività pacemaker spontanea in cani controllo e in cani sottoposti a stimolazione atriale rapida (RAP) rispettivamente *Circulation* 2001; 104:2849–2854**

Il concetto di cellule specializzate node-like che sono responsabili dell'automaticità atriale riportata in studi sperimentali<sup>39</sup>, non è stato poi supportato da studi morfologici su vene polmonari umane; in accordo con gli studi embriologici, il miocardio presente nelle vene polmonari in sviluppo è caratterizzato dall'espressione di un antigene l'HNK-1 che è

generalmente il marker per lo sviluppo del tessuto di conduzione atrio-ventricolare. Sebbene i manicotti muscolari in cuori sviluppati non mostrano segni di specializzazione istologica, questi mantengono caratteristiche elettrofisiologiche che possono essere attivate da qualche meccanismo di stimolo con il passare del tempo<sup>40</sup>.

### 1.1.5.3 Meccanismi ionici

L'attività elettrica delle vene polmonari è sostenuta dagli stretch-activated ion channels (SACs) presenti anche nel tessuto cardiaco che sono deputati a convertire gradienti di stress meccanico come lo stretch, in gradienti elettrici. Le vene polmonari sono sottoposte a forze di stretch causate dal flusso ematico pulsante, tali forze agiscono attivando i suddetti SACs cationici non selettivi che mediano la permeabilità agli ioni Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>, favorendo la depolarizzazione delle cellule e promuovendo l'attività ectopica. Tali canali inoltre sostengono la ripolarizzazione cellulare promuovendo la diminuzione della durata del potenziale d'azione e favorendo il rientro<sup>41</sup>.

## 1.2 Il mappaggio elettrofisiologico.

Nel corso delle ultime decadi l'esperienza di mappaggio della fibrillazione atriale ha contribuito in modo rilevante ad accrescere le conoscenze della fisiopatologia di tale aritmia. Siamo passati da studi su modelli animali a studi clinici sugli umani; i primi studi citati avevano l'evidente limite costituito dalla differenza tra il modello animale preso in considerazione e l'espressione della malattia nell'uomo e ciò che limitava in un grado molto variabile, in dipendenza dal tipo di studio, l'applicabilità dei dati ottenuti in laboratorio sperimentale alla pratica clinica. Non si possono non citare gli studi di Alessie et al.<sup>42</sup> condotti su modelli di cuore isolato e di cane conscio, in cui venivano impiantati sistemi multi-elettrodici che contenevano fino a 960 elettrodi, consentendo una risoluzione spaziale di 2-5 mm. Questo consentì di osservare la propagazione di fronti d'onda in corso di fibrillazione nell'atrio canino normale e concludere che la presenza di fronti d'onda multipli che si propagavano in modo casuale scontrandosi e divergendo in diverse direzioni consentiva il perpetuarsi del fenomeno aritmico. Da qui l'importanza della lunghezza d'onda per l'inizio e il mantenimento della fibrillazione atriale, e l'importanza di una ridotta velocità di conduzione atriale nell'elettrogenesi dell'aritmia. Successivamente gli studi si concentrarono sulla ricerca della "sorgente" della fibrillazione atriale. Si ricordano a tal proposito gli studi di Schuessler et al.<sup>43</sup> che identificò la presenza di onde di rientro multiple presenti solo in aritmie non sostenute e un rientro che tendeva a stabilizzarsi in un unico circuito di limitate dimensioni in caso di aritmia sostenuta. La teoria della

presenza di un rotore principale che funzionasse da guida per la perpetuazione dell'aritmia venne confermata e sviluppata in studi di mappaggio sperimentale successivi come quelli di Jalife mediante mappaggio ottico con il quale dimostrò nel cuore isolato di pecora una periodicità spazio-temporale durante la fibrillazione atriale che identifica la presenza di un'onda madre ad elevata frequenza in atrio sinistro che guida e mantiene l'aritmia, mentre si osserva una attivazione molto più irregolare dell'atrio destro<sup>44</sup>. L'ipotesi formulata sulla base di questi studi è che durante la fibrillazione atriale sia presente un rotore principale ad elevatissima frequenza in atrio sinistro nella regione delle vene polmonari che si propaga al rimanente atrio attraverso onde figlie in modo irregolare, tanto che un'attività elettrica completamente desincronizzata di tipo fibrillatorio viene registrata a distanza dal rotore principale. In tempi più recenti sono stati eseguiti studi su preparati di vene polmonari e atri di cani per meglio identificare le caratteristiche elettrofisiologiche di queste strutture. Arora et al.<sup>45</sup> evidenziarono un ritardo di conduzione e caratteristiche di conduzione decrementale nella porzione prossimale delle vene polmonari, associata a dispersione della refrattarietà, con possibilità di indurre un circuito di rientro confinato all'interno della vena, in un'area di limitate dimensioni; inoltre in presenza di isoproterenolo compare un'attività focale delle vene polmonari molto più attiva nella loro porzione prossimale rispetto a quella distale.

### 1.2.1 Il mappaggio elettrofisiologico convenzionale nell'uomo.

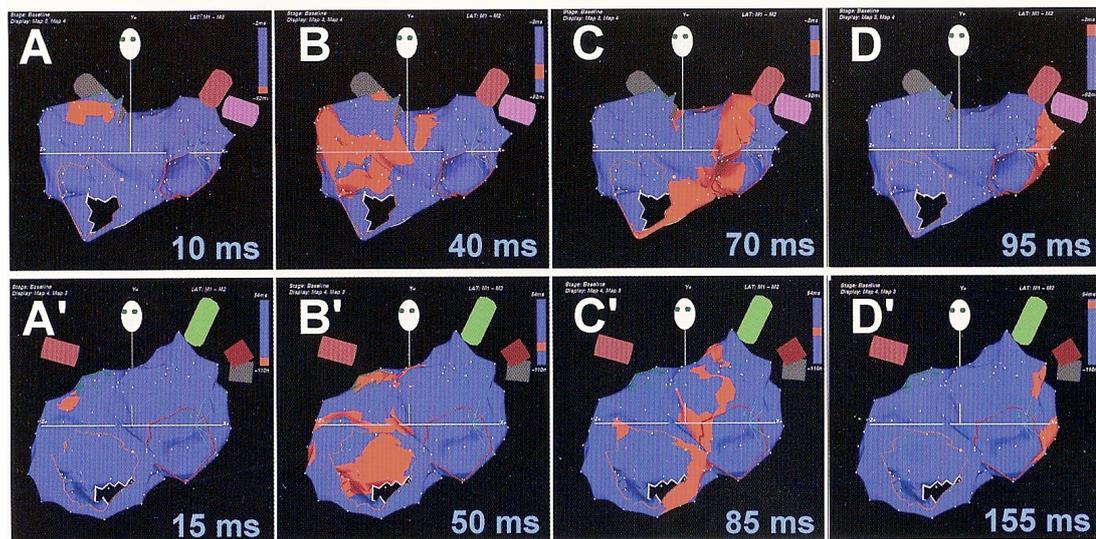
Studi di mappaggio convenzionale sono stati eseguiti nell'uomo in corso di interventi cardiocirurgici o di procedure elettrofisiologiche. Nell'ambito degli studi eseguiti durante procedure chirurgiche ha importanza storica lo studio del gruppo di Wellens e Allessie<sup>46</sup> in cui venivano analizzate le caratteristiche della FA indotta in pazienti con s. di WPW sottoposti ad ablazione chirurgica. A partire dalle prime esperienze del gruppo di Bordeaux<sup>47</sup> che identificava le vene polmonari come la principale fonte di attività ectopica innescante la fibrillazione atriale, una serie di studi di mappaggio finalizzati principalmente alla ablazione hanno identificato molte altre strutture potenzialmente aritmogene quali la vena di Marshall, il seno coronarico, la cresta terminale, le auricole e il setto interatriale. Accanto agli studi finalizzati ad orientare il gesto terapeutico sono stati condotti anche studi per caratterizzare meglio le proprietà elettrofisiologiche delle vene polmonari nei pazienti con fibrillazione atriale. Uno studio di Jaiss<sup>48</sup> ha evidenziato che il periodo refrattario effettivo della muscolatura all'interno delle vene polmonari era più breve nei pazienti con fibrillazione atriale che nei controlli e che la conduzione era maggiormente decrementale nelle vene polmonari dei primi rispetto ai secondi. Il dato sulla conduzione decrementale all'interno delle vene polmonari veniva confermato da uno studio successivo eseguito con il catetere multipolare "basket" inserito nelle vene polmonari dei pazienti con fibrillazione atriale<sup>49</sup>. Questo evidenziava come la refrattarietà della porzione distale delle vene polmonari fosse significativamente più breve

di quella alla giunzione atrio-venosa e come fosse possibile iniziare mediante stimolazione atriale prematura nelle vene polmonari, aritmie atriali sostenute da un rientro che può essere limitato all'area della vena polmonare e della sua giunzione atrio-venosa. Altri studi sono stati eseguiti utilizzando il mappaggio mediante il catetere basket: Gaita et al.<sup>50</sup> dimostrarono differenze nell'attività elettrica di pazienti con fibrillazione atriale parossistica rispetto a quelli con forma permanente: nella forma parossistica si osservava un grado variabile di disorganizzazione dell'attività elettrica con intervalli f-f più lunghi e maggior grado di organizzazione dell'attività elettrica nella parete laterale dell'atrio destro rispetto al setto interatriale; invece nei pazienti con forme croniche era presente una diffusa disorganizzazione dell'attività elettrica durante l'aritmia in tutti i siti esaminati dell'atrio destro e sinistro. Altri studi sono stati eseguiti dal gruppo di Bordeaux con altri tipi di cateteri per mappaggio con elettrodi multipli finalizzati alla ricerca e analisi dei potenziali frammentati e complessi durante fibrillazione atriale<sup>51</sup>.

### 1.2.2 Mappaggio non convenzionale.

Con il termine sistemi di mappaggio tridimensionale non convenzionale, elettroanatomico e non fluoroscopico, si intendono i sistemi computerizzati in grado di ricostruire in modo tridimensionale l'attività elettrica di una determinata camera cardiaca durante un determinato ritmo e di localizzare l'esatta posizione dei cateteri al suo interno mediante campi magnetici, correnti a bassa intensità o

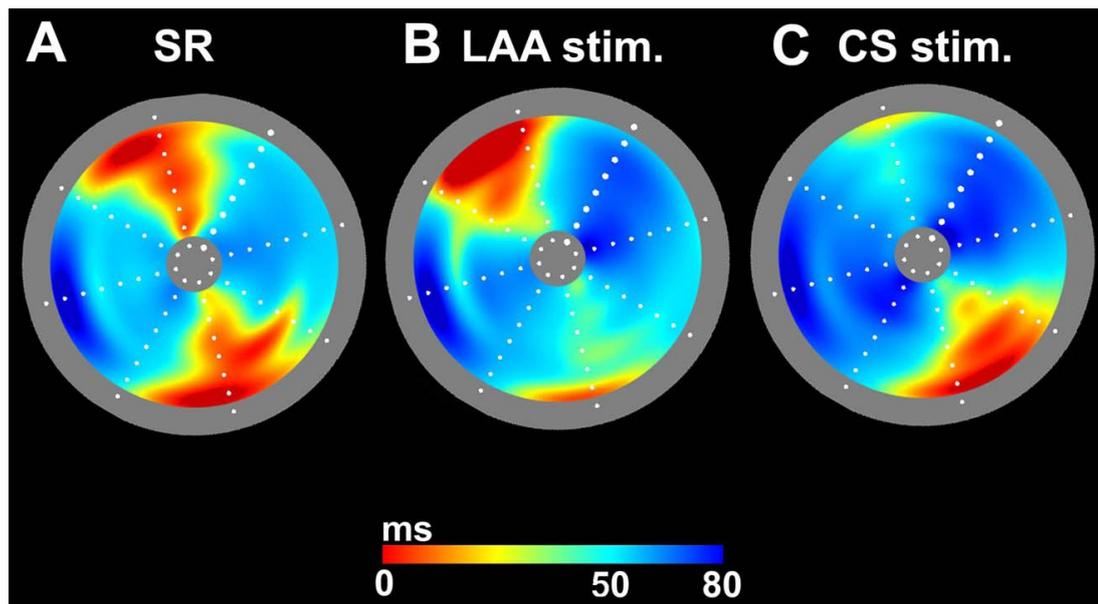
ultrasuoni<sup>52,53</sup>. Il primo importante contributo di questi sistemi di mappaggio avanzato è stato quello di consentire l'analisi dettagliata delle caratteristiche basali dell'attivazione atriale: un lavoro di De Ponti et al<sup>54</sup>. ha documentato il quadro di attivazione atriale nell'atrio umano normale e torace chiuso: la propagazione dell'impulso sinusale prevede un'attivazione quasi simultanea in direzione cranio-caudale in entrambi gli atri. Inoltre il ruolo del fascio di Bachmann nella conduzione interatriale è predominante, sebbene possano esistere altre connessioni interatriali il cui contributo all'attivazione sinistra è però poco rilevante in condizioni di normalità. Un altro studio condotto da De Ponti et al.<sup>55</sup> mette in evidenza come al mappaggio elettroanatomico in ritmo sinusale vi sia un'evidente modificazione della propagazione e del voltaggio bipolare in entrambi gli atri nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica idiopatica rispetto al gruppo di controllo. Infatti nella maggior parte dei pazienti affetti da fibrillazione atriale parossistica è presente in ritmo sinusale un importante ritardo della conduzione in entrambi gli atri e a carico delle vie preferenziali della conduzione interatriale, che si manifesta pertanto come un prolungamento del tempo totale di propagazione dell'impulso sinusale e della durata dell'onda P di superficie; tutto ciò si accompagna ad un'importante alterazione dell'ampiezza dei potenziali endocavitari bipolari che possono mostrare una rilevante e diffusa riduzione dell'ampiezza, ben differente dalla normale distribuzione del voltaggio bipolare (figura 6). Queste alterazioni sembrano essere l'espressione molto iniziale di un'alterazione del substrato atriale verosimilmente dovuta ad un processo di invecchiamento, infiammatorio o degenerativo che porta il paziente ad una sempre maggiore propensione a sviluppare fibrillazione atriale.



**Figura 6** Sequenza di immagini della mappa di propagazione atriale ottenuta con sistema elettroanatomico CARTO durante ritmo sinusale di un paziente di controllo (A-D) e di un paziente con fibrillazione atriale parossistica idiopatica (A'-D'). Le camere atriali destra e sinistra sono riportate in blu; la banda rossa indica il fronte d'onda di propagazione dell'impulso sinusale per una durata di 20 ms. La sequenza A-D riporta una sequenza di attivazione normale, in cui l'impulso origina dall'area sinusale (A), si propaga precocemente lungo il fascio di Bachmann alla parte craniale dell'atrio sinistro (B) per poi da qui procedere simultaneamente in direzione mediale e laterale dell'atrio sinistro (C) e terminare nella regione postero-laterale dell'atrio sinistro (D), per un tempo totale di attivazione di 95 ms; nella sequenza A'-D' si nota invece come la sequenza di propagazione sinusale sia alquanto ritardata, come evidenziato dall'assottigliamento della banda rossa; è dunque evidente il ritardo di propagazione atriale destra (A'-B'), interatriale (C'-D') con un notevole prolungamento del tempo totale di attivazione a 155 ms.

Molto importante è stato il contributo del mappaggio non convenzionale per lo studio dell'atrio sinistro e delle vene polmonari. La complessa attivazione elettrica all'interno delle vene polmonari è stata dettagliatamente studiata nell'uomo durante le procedure elettrofisiologiche finalizzate all'ablazione, mediante mappaggio ad alta densità eseguito con catetere basket e sistema computerizzato in grado di

produrre mappe isocrone di ogni vena. Lo studio condotto da Sanchez et al.<sup>56</sup> ha dimostrato la presenza nelle vene polmonari sia di conduzione longitudinale che trasversale che riflette il bizzarro orientamento longitudinale, trasverso o spirale delle fibre miocardiche nelle vene polmonari. De Ponti et al.<sup>57</sup> ha confermato che tale metodica è in grado di localizzare con precisione le connessioni elettriche tra atrio e vena. La valutazione dell'attivazione all'interno delle vene polmonari può essere raggruppata in due forme fondamentalmente: un pattern di attivazione prevalentemente longitudinale e un pattern di attivazione prevalentemente trasversale. Il primo pattern è caratterizzato dall'impulso che procede dal breakthrough distalmente nella vena seguendo una direzione parallela all'asse longitudinale della vena, nel pattern trasversale invece l'impulso si propaga in una modalità circolare con una direzione perpendicolare all'asse lungo della vena. Aree ad attivazione trasversale sono documentabili anche in pazienti in cui si ha prevalenza dell'attivazione longitudinale a dimostrazione della complessa attivazione della vena polmonare. Questo a conferma della complessa struttura istologica delle strutture in analisi. Il mappaggio ed alta definizione ha inoltre documentato aree multiple di attivazione precoce lungo il perimetro dell'ostio delle vene polmonari che riflette la localizzazione dei breakthroughs di conduzione tra atrio e vena. In questo studio sono stati documentati due o tre breakthroughs discreti di conduzione atrio-venosa delle vene mappate. L'uso della stimolazione atriale sinistra avrebbe poi l'abilità di rendere più evidente il breakthrough più vicino al sito di origine del ritmo e in nessun caso è stato rilevato un breakthrough latente (figura 7).



**Figura 7.** Mappa polare isocrona della vena polmonare superiore sinistra durante ritmo sinusale e durante stimolazione ottenuta con mappaggio computerizzato con catetere a 64 elettrodi “basket” accoppiato a sistema computerizzato QMS. La mappa polare rappresenta al perimetro esterno la giunzione atrio-venosa mentre il disco grigio centrale rappresenta il lume distale della vena, i punti bianchi rappresentano la posizione degli elettrodi. Il colore rosso e il viola rappresentano rispettivamente l’attivazione più precoce e quella tardiva della vena polmonare. In ritmo sinusale (mappa A) i due breakthroughs localizzati a ore 11-12 e 5-6 sono ugualmente predominanti e la propagazione procede longitudinalmente con simili tempi di attivazione. Durante stimolazione da auricola sinistra (mappa B) e da seno coronarico (mappa C) diventa maggiormente evidente il breakthrough più vicino al sito di stimolazione, e il pattern di attivazione della vena non cambia. (De Ponti et al. *Europace* 2004; 6, 97e108).

## 2. Scopo

Lo scopo del presente studio è quello di analizzare le caratteristiche dell'attività focale delle vene polmonari in pazienti con fibrillazione atriale parossistica mediante mappaggio computerizzato ad alta definizione.

### 3. Materiali e metodi.

#### 3.1 Popolazione dei pazienti studiati.

Sono stati analizzati presso il nostro laboratorio di elettrofisiologia 40 pazienti consecutivi (27 maschi e 13 donne, età media  $55 \pm 12$ ) che hanno presentato in media  $14 \pm 9$  episodi di fibrillazione atriale al mese. I pazienti sono stati sottoposti ad isolamento delle vene polmonari. In tutti i pazienti era stato documentato mediante ripetuti monitoraggi elettrocardiografici delle 24 ore secondo Holter l'innescamento di fibrillazione atriale da ectopie atriali in modo riproducibile. La popolazione in esame era in terapia con antiaritmici risultati inefficaci nel controllo delle ricorrenze di fibrillazione atriale, in terapia con anticoagulanti orali ed era stata precedentemente sottoposta ad esame ecocardiografico transesofageo per escludere la presenza di fonti emboligene cardiache sinistre. La terapia anticoagulante orale era stata sospesa 24 ore prima della procedura e sostituita con eparina. Quattro dei pazienti analizzati erano affetti da cardiopatia organica.

#### 3.2 Procedura elettrofisiologica.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a procedura elettrofisiologica. In ogni caso è stato eseguito cateterismo sinistro mediante duplice puntura transettale a livello di fossa ovale: sono stati utilizzati due introduttori lunghi posizionati in atrio sinistro: un introduttore di 8 F di 62 cm (Preface, Biosense Webster) utilizzato per introdurre il catetere angiografico e successivamente il catetere ablatore; l'altro introduttore

di 9 F di 60 cm di lunghezza (Boston Scientific) con differenti curve (55, 90 o 120°) per posizionare il catetere mappante. Dopo le punture transettali veniva somministrata eparina in bolo e.v per mantenere il “activated clotting time” (ACT) tra 250 e 300 secondi. Come mappante delle vene polmonari è stato utilizzato il catetere basket (Constellation, Boston Scientific, USA) costituito da 64 elettrodi distribuiti uniformemente su ciascuno degli otto bracci di cui è composto (figura 8).



**Figura 8. Catetere Basket.**

In ogni paziente veniva studiata l’anatomia e l’aritmogenicità di ciascuna vena polmonare. A tale scopo, se il paziente presentava basalmente la fibrillazione atriale veniva sottoposto a cardioversione elettrica esterna con sistema bifasico previa sedazione profonda con propofol. Se il paziente si presentava in ritmo sinusale dopo una prolungata osservazione, si procedeva ad eseguire manovre provocative finalizzate a

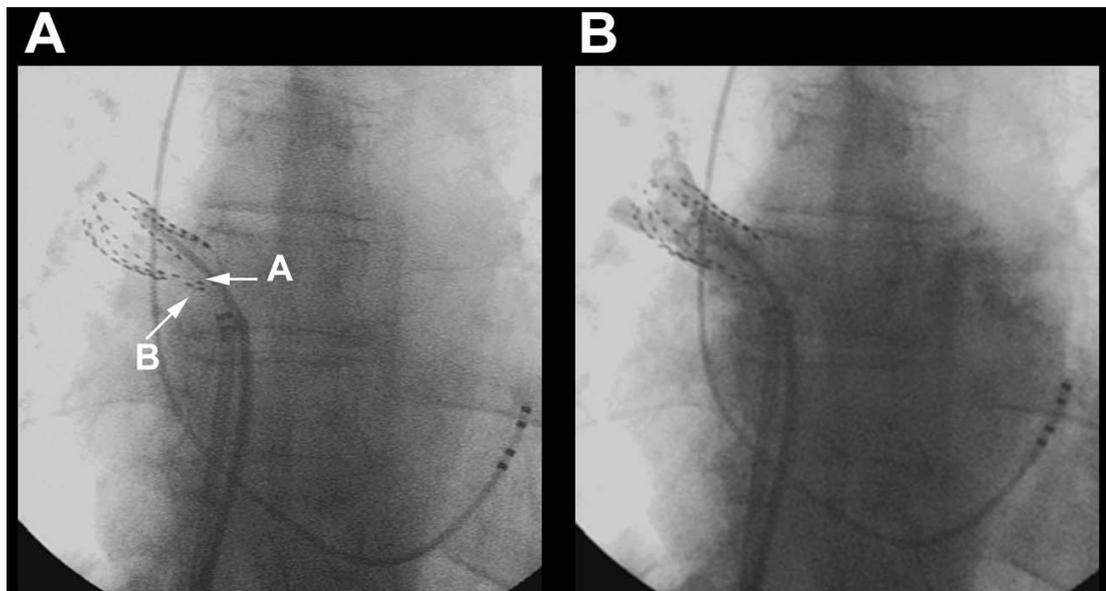
studiare l'attività ectopica spontanea delle vene polmonari. Una volta identificata la vena polmonare aritmogena, questa veniva isolata elettricamente. Se non si riusciva a documentare attività ectopica spontanea, venivano isolate le vene polmonari superiori.

### 3.3 Il catetere mappante multielettrodo.

In ciascun caso il catetere basket veniva spiegato all'interno della vena target, mediante la torsione del catetere si facilitava la distribuzione dei vari bracci di elettrodi all'interno della vena ed ottimizzare il contatto elettrodo/tessuto. Veniva poi eseguita una seconda venografia per valutare la posizione degli elettrodi prossimali del catetere mappante. Utilizzando le varie proiezioni fluoroscopiche veniva identificata la posizione dei bracci A e B (identificati da markers radiopachi) nella vena e classificati seguendo il quadrante di un orologio, dove le ore 12 e le ore 3 identificano le porzioni superiore e anteriore rispettivamente delle vene sinistre, e le porzioni superiore e posteriore rispettivamente delle vene polmonari destre (figura 9).

### 3.4 Analisi dei segnali.

Il segnale bipolare acquisito dal catetere basket veniva registrato simultaneamente attraverso un box di connessione da un sistema di mappaggio computerizzato (QMS2 System, Boston Scientific) per l'analisi dei dati e da un sistema di registrazione di elettrofisiologia convenzionale per il monitoraggio on-line in continuo.



**Figura 9 A,B.** Immagine fluoroscopica del catetere basket in vena polmonare superiore destra in proiezione antero-posteriore. In A il basket e il catetere angiografico sono entrambi posizionati nella vena. Da notare che la geometria del catetere basket si adatta all'anatomia della vena. Le frecce indicano i markers radiopachi per l'identificazione dei bracci A e B. Mediante venografia (in B) si verifica il corretto posizionamento del catetere mappante nella vena polmonare in studio.

Il sistema QMS2 registrava il segnale proveniente da 56 elettrodi da 7 bipoli contigui longitudinali su ciascun braccio del catetere. Il segnale veniva processato con filtri e guadagni settati a 30-290 Hz e 8-64, rispettivamente. Le acquisizioni venivano eseguite in ritmo sinusale in assenza di altri cateteri posizionati nella vena polmonare in studio. L'attività focale veniva registrata e studiata se era osservata in modo riproducibile (almeno tre osservazioni in ciascuna vena). Ciascun elettrogramma bipolare, visualizzato al massimo del guadagno, veniva annotato manualmente in corrispondenza dell'inizio della prima

deflessione rapida. Per evitare il bias dovuto ad artefatti e a errori d'interpretazione, l'analisi veniva ripetuta su tre battiti ectopici per ciascuna vena e poi confrontato con l'elettrogramma del battito sinusale non seguito da ectopia nascosta o manifesta. Dopo che il processo di acquisizione del segnale era terminato, il sistema generava mappe polari isocrone in cui i colori rosso e blu identificano rispettivamente l'attivazione più precoce e più tardiva; gli elettrodi distali venivano visualizzati al centro della mappa mentre gli elettrodi prossimali erano localizzati lungo il perimetro esterno. La posizione del braccio A è identificata sulla mappa da punti bianchi più spessi e gli altri bracci erano distribuiti in senso orario. Per ciascuna mappa la posizione del braccio A veniva adattata in accordo con la sua localizzazione valutata mediante la fluoroscopia.

### 3.5 Analisi statistica.

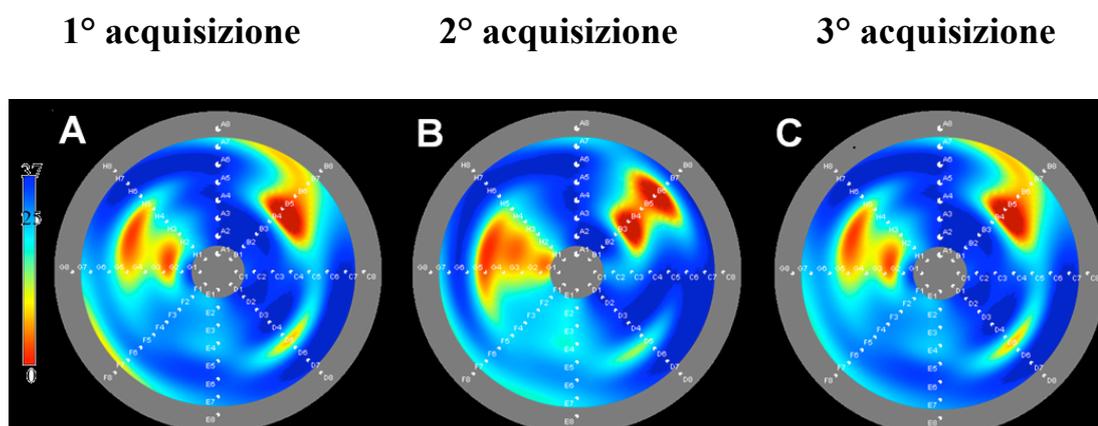
Le variabili continue sono espresse come medie  $\pm$  1 deviazione standard.

## 4. Risultati.

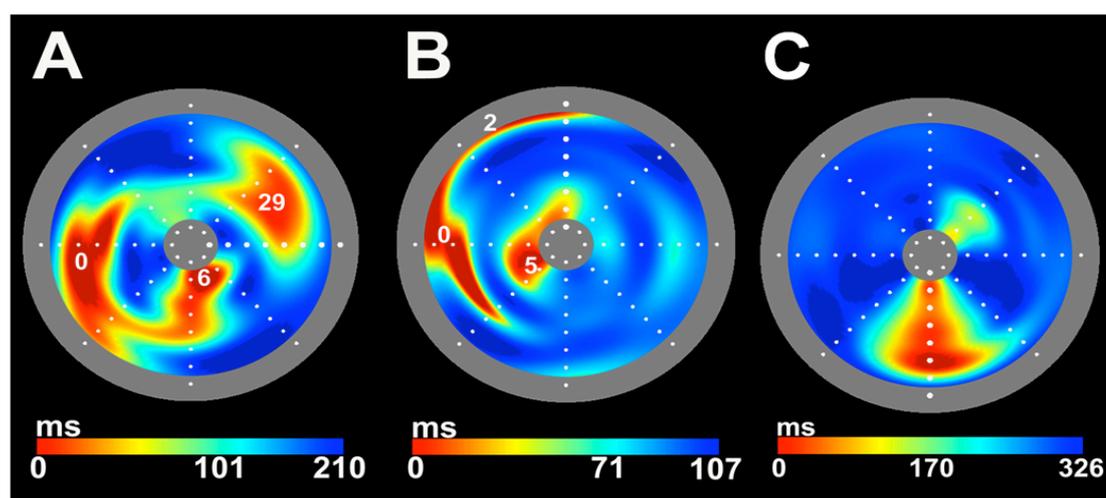
### 4.1 Dati acquisiti e analisi:

#### 4.1.1 Analisi dell'attività ectopica.

L'attività focale era stata registrata ripetutamente in 18 pazienti (45% della popolazione in studio) di cui 13 maschi con un'età media di  $55 \pm 10$  anni, in 23 vene polmonari (9 vene polmonari superiori sinistre, 8 superiori destre, 3 inferiori destre, e 3 osti comuni). Le ectopie risultarono isolate in 11 vene polmonari mentre in 12 vene innescarono episodio di fibrillazione atriale. Le acquisizioni sequenziali nello stesso paziente e nella stessa vena polmonare mostrarono un pattern di attivazione riproducibile in 17/18 pazienti (94% delle acquisizioni) (Fig.10 A-C), solo in un caso erano presenti due diversi pattern di attivazione. L'analisi delle mappe isocrone dell'attività focale mostra che, nella maggior parte dei casi (78%) i siti di più precoce attivazione dell'attività ectopica sono multipli e la distribuzione spaziale e i tempi di attivazione suggeriscono una origine multifocale delle ectopie (Figura 11 A e B). Solo nel 22% dei casi si documentarono attivazioni monofocali con ampie aree di attivazione longitudinale (Figura 11 C). Nel 70% delle registrazioni almeno un sito di più precoce attivazione era localizzato nella porzione prossimale della vena, nei restanti casi l'attivazione avveniva a livello medio-distale della stessa (Figura 11 B).

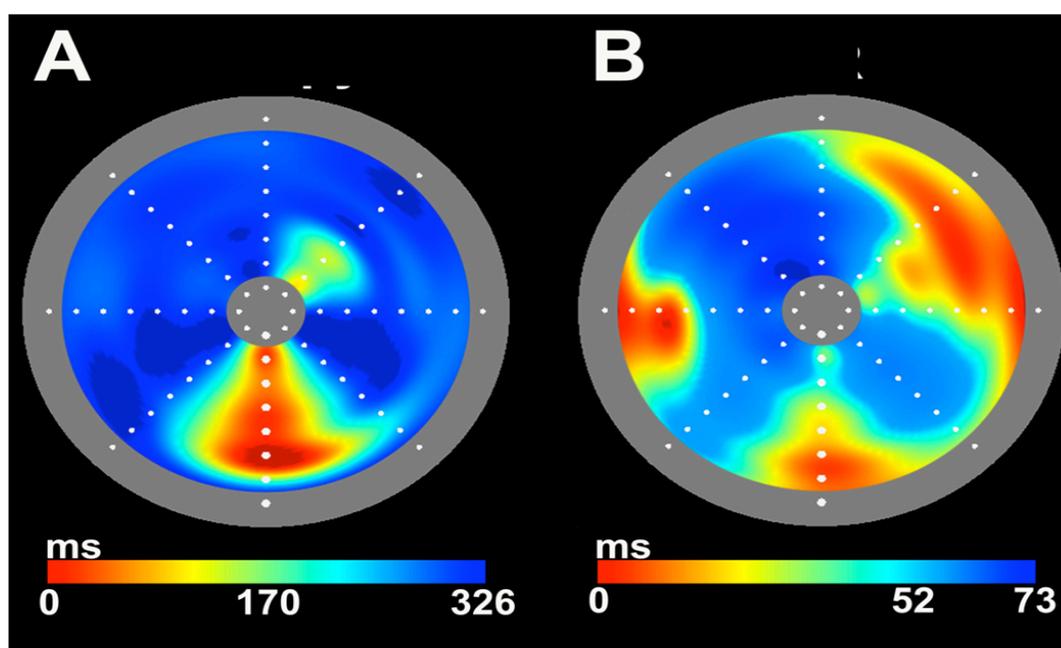


**Figura 10 A-C.** Pattern di attivazione simile in tre acquisizioni consecutive nello stesso paziente e nella stessa vena. La vena polmonare è mostrata come vista dall'atrio; la scala dei colori identifica i tempi di attivazione, dal più precoce (rosso) al più tardivo (blu scuro).

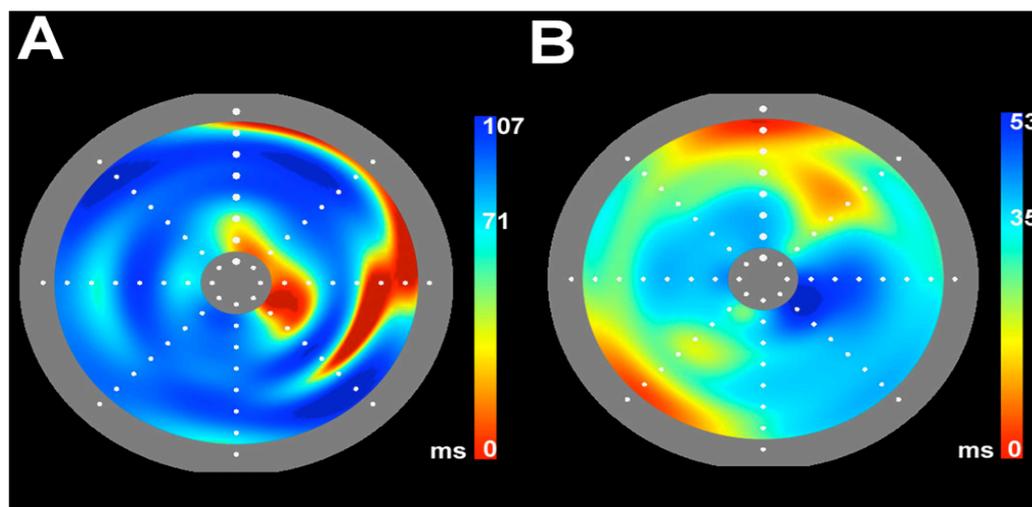


**Figura 11 A,B,C.** Tre differenti pattern di attivazione focale: multifocale (A); multifocale prossimale (B); Monofocale (C).

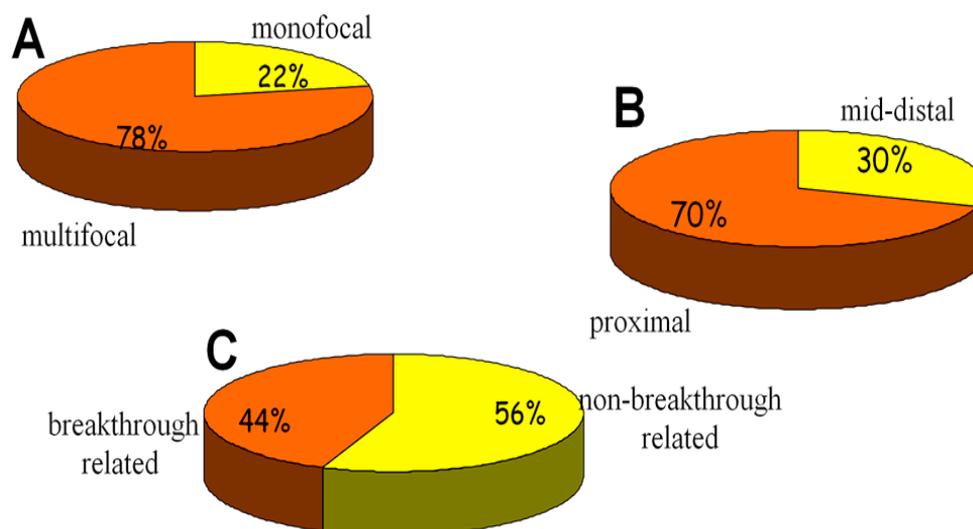
Le aree di più precoce attivazione delle vene polmonari durante attività focale possono essere correlate anatomicamente (Figura 12 A e B) o meno (Figura 13 A e B) ai breakthrough di conduzione atrio-venosa (44% vs 56%). La prevalenza di queste caratteristiche sono riassunte in figura 14.



**Figura 12 A,B.** Pattern di attivazione monofocale anatomicamente correlato con breakthrough di conduzione atrio-venosa. Mappa durante attività focale (A) e durante ritmo sinusale (B).



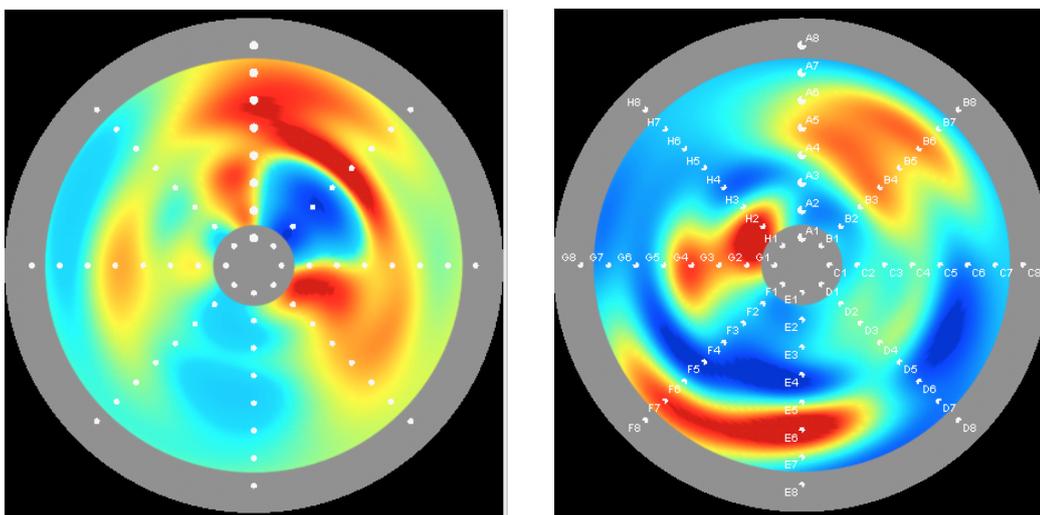
**Figura 13 A,B.** Pattern di attivazione multifocale non anatomicamente correlato con breakthrough di conduzione atrio-venosa. Mappa durante attività focale (A) e durante ritmo sinusale (B).



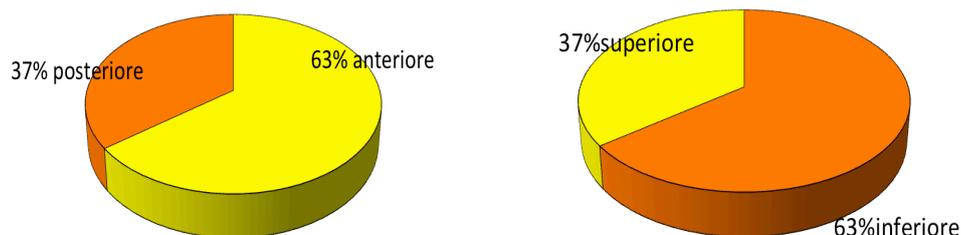
**Figura 14.** Prevalenza delle caratteristiche dell'attività focale: pattern di attivazione focale (A); localizzazione dell'attività focale nella vena (B); correlazione anatomica con i breakthrough di conduzione atrio-venosa (C).

#### 4.1.2 Analisi dell'attività ectopica innescante la fibrillazione atriale.

Le ectopie innescanti la fibrillazione atriale sono risultate essere 17 (10 in LSPV, 2 in LIPV, 4 in RSPV, 1 ostio comune), localizzate a livello anteriore (63%) dell'ostio della vena, (il 37% nella porzione posteriore delle vena): 7/10 dalla LSPV; 2/4 dalla RSPV; ½ della LIPV e 1 OC (figura 15 A, B); a livello del pavimento della vena si localizzavano il 63% delle ectopie registrate, (5/5 della LSPV, 2 della LIPV, 3 della RSPV e dell'OC); a livello del tetto il 37%. La prevalenza di queste caratteristiche sono riassunte in figura 16.



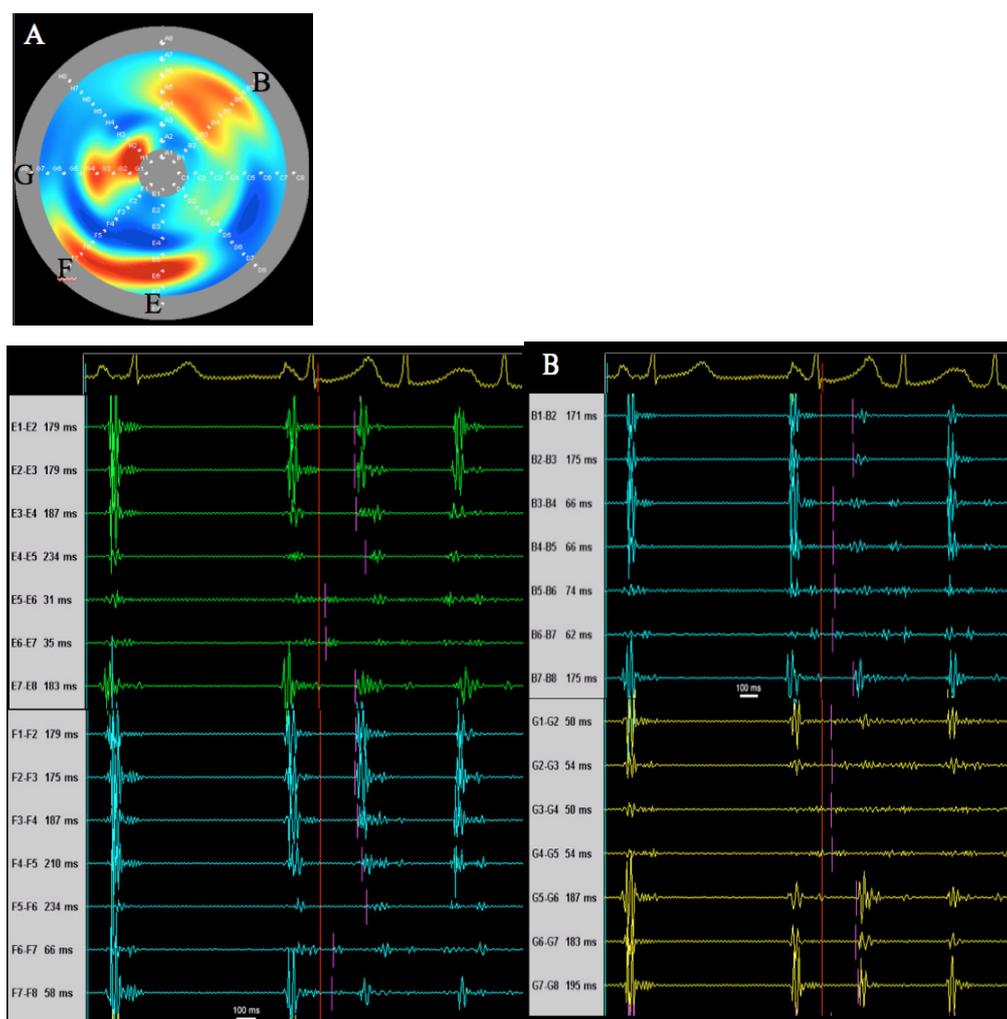
**Figura 15 A . LSPV (TR): Esempio di ectopia localizzata nella porzione antero-superiore della vena polmonare. B. RSPV (ME): localizzazione antero-inferiore della vena. (ore 9 della vena rappresenta la porzione posteriore della LSPV e anteriore della RSPV).**



**Figura 16. Prevalenza della localizzazione delle ectopie nelle vene polmonari.**

#### 4.1.2.1 Analisi degli elettrogrammi dell'attività ectopica innescante la fibrillazione atriale.

La registrazione delle ectopie innescanti la fibrillazione atriale con questa tipologia di elettrocatteteri, ci permette non solo la caratterizzazione morfologica dell'attivazione della vena creando le mappe polari, ma anche di analizzare mediante lo studio degli elettrogrammi registrati, cosa succede nelle varie porzioni della vena polmonare all'innescamento dell'aritmia. Nelle aree di maggior anticipo di attivazione della vena (quelle che nella mappa polare troveremo in rosso) delle dieci delle ectopie innescanti fibrillazione atriale sostenuta che sono state registrate (6 in LSPV, 2 in RSPV e 2 in LIPV), si documentano potenziali frammentati (il potenziale frammentato è definito come: elettrogramma composto da 2 o più deflessioni e/o che presenta una perturbazione della linea isoelettrica con continue deflessioni in generale di basso potenziale oppure complesso che presenta una lunghezza di ciclo molto breve (<120 ms) con o senza potenziali multipli) accompagnate da aree ad attivazione tardiva caratterizzate da potenziali discreti (figura 17).



**Figura 17 .** Caratteristiche dell'attività focale innescante la fibrillazione atriale. **A.** Mappa polare con regioni di attivazione precoce multiple in rosso, **B.** Elettrogrammi corrispondenti ai bracci segnalati su mappa polare. Si evidenziano zone di precocità caratterizzate da potenziali lenti, frammentati e continui (braccio B) seguiti da potenziali discreti.

#### 4.1.2.2 Analisi dei fenomeni rari: ectopie “concealed”, condotte ed innescenti fibrillazione atriale.

In cinque casi (2 ectopie in LSPV, 2 in LIPV, 1 in RSPV) sono state registrate ectopie da vena polmonare non condotte in atrio, definite “concealed”. Le ectopie concealed, in confronto all’attività ectopica condotta in atrio, presentano analogo pattern di attivazione; l’analisi delle mappe polari ci permette di osservare nelle ectopie concealed, scarso tessuto di vena polmonare attivato (ritroviamo aree di colore blu più estese e le aree rosse più circoscritte), assenza della sincronizzazione delle aree di attivazione precoce (nel confronto delle mappe polari, le aree rosse di più precoce attivazione delle ectopie condotte sono sostituite da aree gialle di tardiva attivazione), e l’analisi degli elettrogrammi, l’attivazione più tardiva della vena e l’assenza di attività fibrillatoria (figura 18).

In otto casi (6 ectopie in LSPV, 1 in LIPV e 1 in RSPV) è stato possibile registrare ectopie da vena polmonare condotte in atrio e nella stessa vena attività focale innescente fibrillazione atriale sostenuta (figura 19). Dal confronto delle mappe polari dei fenomeni registrati emergono le seguenti caratteristiche delle singole ectopie rispetto a quelle innescenti la fibrillazione atriale: analogo pattern di attivazione, multifocalità (aree rosse di attivazione precoce multiple e simultanee) maggiore estensione di aree di colore giallo (attivazione più tardiva), aree ad estensione minore a livello prossimale della vena ed assenza di attività fibrillatoria (analisi confortata dagli elettrogrammi).

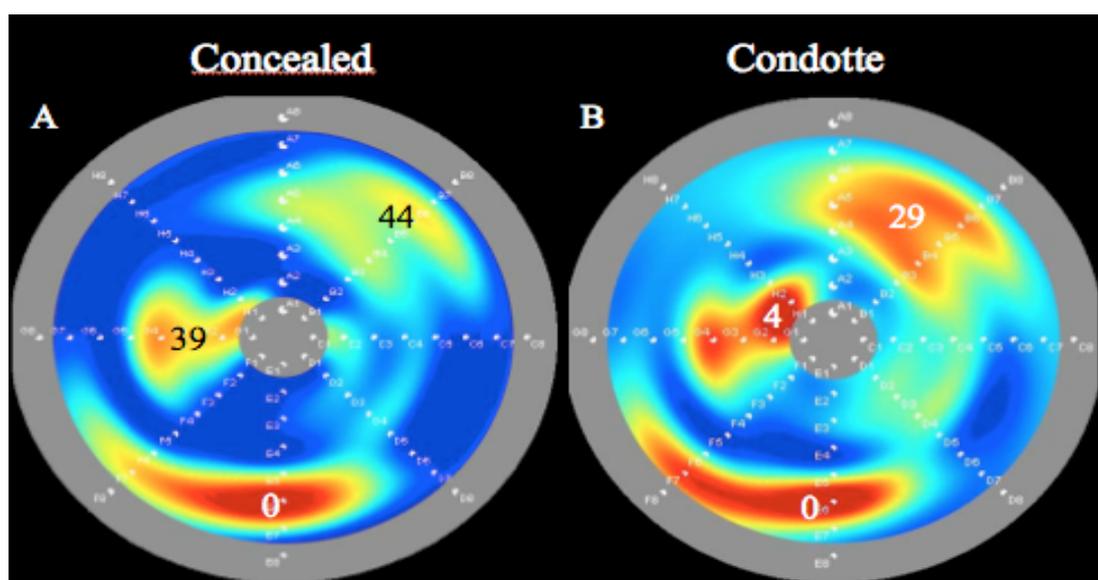


Figura 18. Confronto tra mappe polari di ectopie concealed (A) e condotte in atrio (B) registrate nella stessa vena polmonare (RSPV)

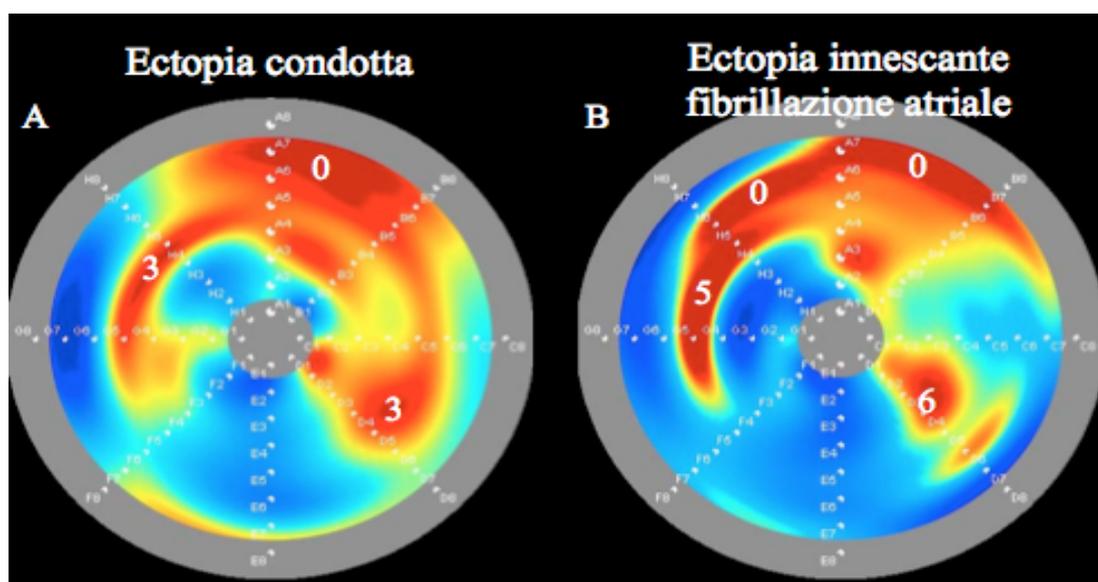
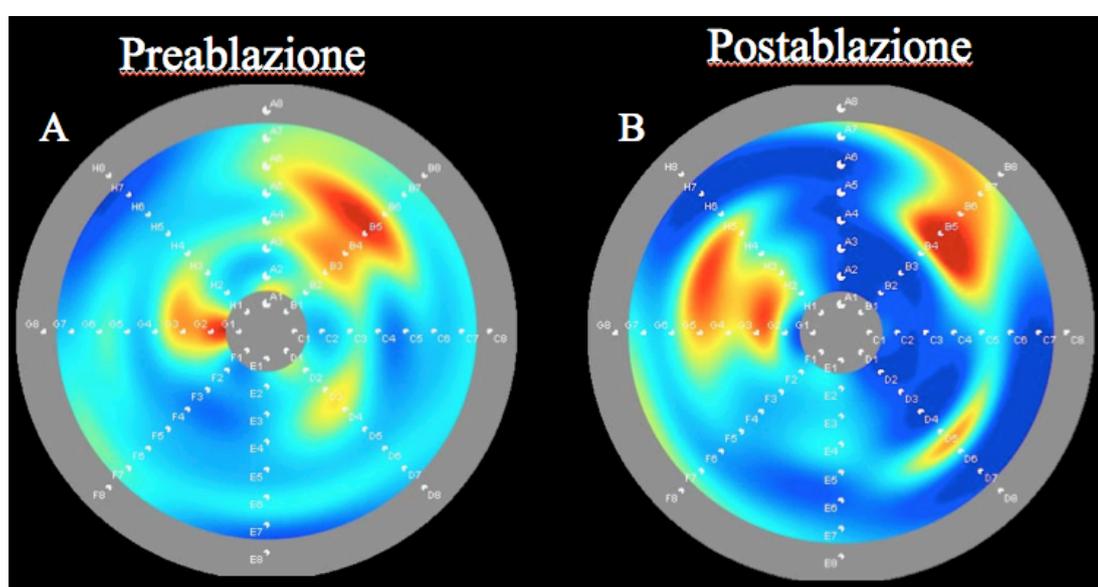


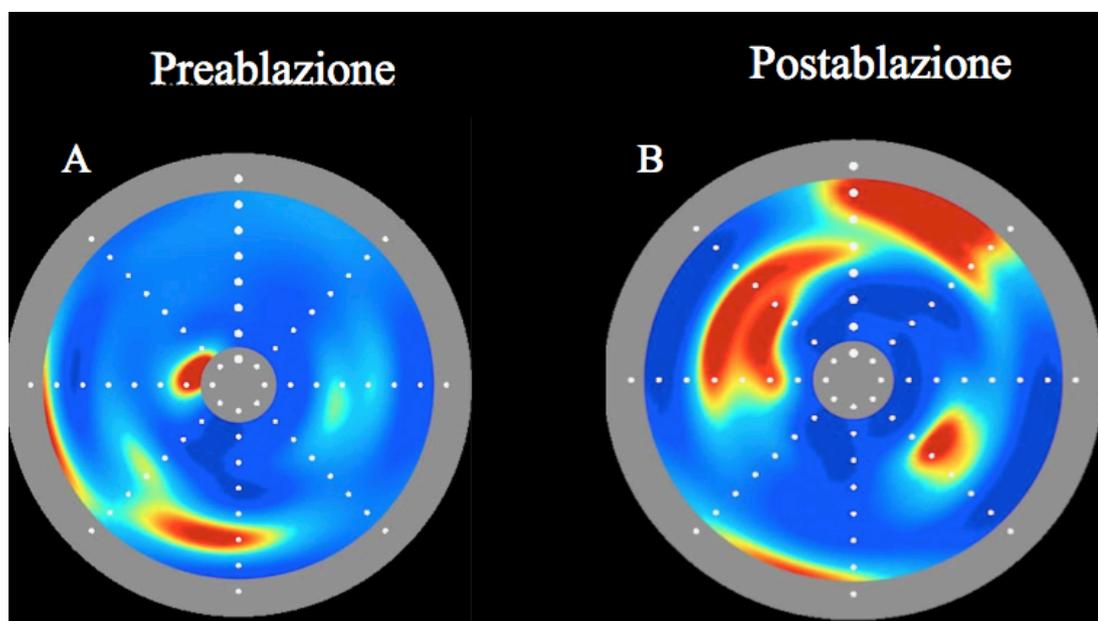
Figura 19. Confronto tra mappe polari di ectopia condotta (A) ed innescante fibrillazione atriale nella stessa vena polmonare (LSPV)

### 4.1.2.3 Analisi dei fenomeni rari: ectopie pre-ablazione e post-ablazione

In due casi (in due pazienti in RSPV) è stato possibile registrare attività focale dopo aver ottenuto l'isolamento elettrico della vena polmonare. L'attività registrata ha carattere isolato. L'analisi qualitativa delle mappe polari mostra che l'attività focale della vena polmonare post ablazione può mantenere un pattern di attivazione analogo all'attività focale registrata pre-procedura ablativa, con attivazione precoce del tessuto venoso a livello prossimale ma con aree di attivazione tardiva più ampie (figura 20) o presentare un pattern di attivazione completamente diverso dal quello registrato in precedenza nella stessa vena, con zone di attivazione precoce anche a livello prossimale (figura 21).



**Figura 20. Confronto tra l'attività focale registrata prima della ablazione e dopo l'ablazione nella stessa vena (RSPV)**



**Figura 21 Ulteriore esempio di attività focale registrata prima della ablazione e dopo l'ablazione nella stessa vena (RSPV)**

## 5. Discussione.

Le vene polmonari sono state identificate come strutture che giocano un ruolo decisivo nella genesi della fibrillazione atriale nell'uomo. Lo studio anatomico e istologico delle vene polmonari non ci ha segnalato differenze tra i pazienti affetti da fibrillazione atriale e soggetti sani di controllo in quanto in entrambi i gruppi è presente il substrato per una conduzione anisotropica non-uniforme dell'impulso elettrico correlato alla fibrosi e al complesso allineamento delle fibre muscolari costituenti le vene polmonari. E' possibile dunque che le maggiori differenze tra questi gruppi di pazienti siano correlate ad aspetti funzionali del miocardio delle vene polmonari. Molti lavori scientifici hanno messo in evidenza delle importanti caratteristiche elettrofisiologiche delle vene polmonari in soggetti affetti da fibrillazione atriale come la conduzione decrementale e i periodi refrattari più corti delle fibre miocardiche delle vene polmonari in confronto a quelle dell'atrio sinistro.

### 5.1.1 Valutazione dell'attività ectopica.

Il mappaggio computerizzato ad alta densità eseguito mediante il catetere basket ci ha permesso di studiare alcune caratteristiche dell'attività ectopica originante dalle vene polmonari, il che può contribuire a chiarire il meccanismo d'innescò della fibrillazione atriale in un determinato gruppo di soggetti affetti da parossismi di tale aritmia. L'attività focale originante dalle vene polmonari in pazienti con fibrillazione atriale parossistica è un fenomeno complesso, difficile da

documentare, nella nostra casistica è stata registrata ripetibilmente solo in un numero limitato di casi (45 % della popolazione generale). Il pattern di attivazione dell'ectopia in una data vena polmonare e in un dato paziente è risultata altamente riproducibile, presentandosi identico in tutte le registrazioni eseguite; questo suggerisce la presenza di un substrato aritmogeno molto stabile. Durante l'attività ectopica si è documentato nella maggior parte delle registrazioni, un pattern di attivazione multifocale, in accordo con precedenti dati pubblicati da Haissaguerre et al.<sup>58</sup> in cui si osservava, durante l'ectopia, un'attivazione locale sincrona in ampie zone della vena polmonare. Non può essere escluso a priori che il pattern multifocale sia il risultato di una simultanea propagazione dell'impulso originato in una porzione remota, profonda della vena polmonare; il mappaggio ad alta definizione ha dimostrato in tre registrazioni consecutive eseguite in ciascuna vena, un pattern identico della più precoce attivazione ectopica che suggerisce, rispetto al percorso dell'impulso elettrico dalla vena all'atrio, un preciso e fisso sito di origine di ciascuna attività ectopica.

In circa due terzi dei casi, almeno un focus ectopico appare localizzato nella porzione prossimale della vena polmonare senza una correlazione anatomica con il breakthrough di conduzione atrio-venosa: questo supporta la strategia di un approccio ablativo antrale estensivo non limitato ai breakthroughs di conduzione tra atrio sinistro e vene polmonari.

### 5.1.2 Valutazione dell'attività ectopica innescante la fibrillazione atriale.

L'attività focale originante dalle vene polmonari innescante la fibrillazione atriale è un fenomeno complesso e raro da registrare. Nella nostra casistica ne sono state registrate soltanto 17. La prevalente localizzazione delle ectopie registrate nella LSPV a livello della porzione anteriore e del pavimento della vena, insieme alla prevalente localizzazione della precoce attivazione del pavimento delle RSPV è molto significativa. Il dato funzionale da noi registrato è assolutamente in linea con i dati anatomici/istologici pubblicati da Ho et al. che documentavano la presenza di tessuto miocardico più spesso e con peculiare organizzazione delle fibre muscolari a livello del pavimento delle vene polmonari superiori e anteriore della LSPV in corrispondenza del confine con l'auricola sinistra. Questa osservazione ha implicazioni pratiche circa la difficoltà, che spesso incontriamo in alcune regioni dell'antro della vena polmonare, ad ottenere rapidamente la deconnessione elettrica della struttura in trattamento; e si può inoltre spiegare il meccanismo mediante il quale occasionalmente, in presenza di un istmo comune tra due vene polmonari omolaterali, si ottiene blocco in uscita nelle due strutture applicando energia di radiofrequenza in una sola vena<sup>6</sup>.

L'osservazione più dettagliata delle aree di attivazione precoce (aree rosse/arancio della mappa polare) e l'analisi degli elettrogrammi hanno documentato la presenza di potenziali frammentati all'interno della vena polmonare nelle ectopie innescanti la fibrillazione atriale. La presenza di tali segnali in determinate aree ci pone l'ipotesi affascinante

della presenza di aree, attivate da ulteriori porzioni della vena più precoci, che manifestano le caratteristiche dei rotori di mantenimento della fibrillazione atriale, in accordo alla presenza inoltre di aree contigue che presentano segnali discreti come da attivazione passiva dell'area stessa configurando zone che guidano attivamente il mantenimento dell'aritmia nella vena e aree che si attivano di conseguenza (in analogia con gli studi di fisiopatologia di Jalife mediante mappaggio ottico sull'atrio del cuore isolato di pecora)<sup>44</sup> Questa è un'ulteriore analisi funzionale di ciò che conosciamo della complessa struttura muscolare della vena polmonare (disarrangiamento muscolare unito a fibrosi).

La registrazione nella stessa vena dell'attività focale che esita in aspetti elettrocardiografici diversi: ectopie concealed (nascosta, quindi non condotta all'atrio); ectopia condotta in atrio ed infine l'ectopia innescante la fibrillazione atriale e il loro confronto, ci ha permesso di caratterizzare funzionalmente tali attività. L'ectopia nascosta, se confrontata all'analogia della stessa vena condotta all'atrio (quindi con pattern di attivazione confrontabile), presenta peculiari aspetti: maggiore ritardo nell'attivazione della vena con ridotta estensione delle aree di attivazione, quindi minor tessuto che si attiva simultaneamente e l'assenza di attività fibrillatoria. L'ectopia nascosta dunque non viene condotta perché la massa di tessuto che si attiva tardivamente non è forse sufficiente all'attivazione dell'atrio. L'ectopia condotta in atrio presenta delle caratteristiche intermedie tra la precedente e l'ectopia innescante la fibrillazione atriale: aree di più precoce attivazione, più significativa multifocalità, ma una minor quantità di tessuto attivato in regione prossimale corrispondente all'ostio della vena polmonare e non per

ultimo ancora, l'assenza di potenziali frammenti. La gradualità della presenza di tali caratteristiche sottolineano delle peculiarità dell'attività focale da vena polmonare essenziali per l'innescò della fibrillazione atriale: non sarà solo necessaria una precoce attivazione della struttura in esame, la simultaneità di attivazione di zone non contigue (multifocalità già discussa) ma anche la quantità di tessuto a livello prossimale della vena nella vera interfaccia tra vena polmonare e atrio sinistro (ostio della vena) e una attività frammentata atta a mantenere l'attivazione della fibrillazione atriale nella vena ma anche nell'atrio stesso.

Il confronto tra ectopie pre-ablazione e post-ablazione (di difficile registrazione) dimostra innanzi tutto, la capacità della vena polmonare di continuare a manifestare attività focale al suo interno, in alcuni casi, con caratteristiche analoghe e confrontabili a quelle procedurali anche con attivazione prossimale della struttura: questo a sottolineare che la procedura ablativa debba essere effettuata a livello antrale della vena polmonare (frequenti documentazioni di ectopie condotte post-ablazione con origine prossimale alla vena)<sup>59-60</sup>, in modo tale da eliminare foci prossimali alla vena; ma in altri casi ad assumere un pattern di attivazione completamente differente tanto da ipotizzare una azione di modifica del substrato della vena secondario all'isolamento elettrico mediante ablazione dell'ostio della vena stessa.

## 6. Conclusioni.

Negli ultimi anni, i dati raccolti durante le procedure di ablazione transcatetere della fibrillazione atriale ci hanno aiutato a definire la tecnica ablativa e a formulare plausibili ipotesi sul meccanismo aritmogenico della fibrillazione atriale negli uomini. Molte sono le opzioni terapeutiche per la fibrillazione atriale, tutte con risultati subottimali; è pertanto assiomatico che esista un rapporto inverso tra le conoscenze della fisiopatologia dell'aritmia e il numero di terapie proposte per curarla. Il mappaggio ad alta densità, eseguito in questo studio con catetere basket, ha costituito un passo avanti nella spiegazione della fisiopatologia dell'attività focale delle vene polmonari ma anche un supporto e una conferma alla tecnica attualmente più diffusa per ottenere l'isolamento elettrico delle vene polmonari. Sembra opportuno dunque approcciare il paziente con fibrillazione atriale non solo per risolvere una problematica clinica, procedendo all'isolamento della vena polmonare come unico obiettivo della procedura, ma analizzando cosa stiamo facendo durante la procedura stessa per una migliore e sempre più esaustiva comprensione del fenomeno aritmico in studio.

## 7. Limiti dello studio.

Ci sono due limiti importanti di questo studio: il primo costituito dal fatto che gli elettrogrammi venivano annotati manualmente per definire il tempo di attivazione locale dato che la versione del QMS 2 al momento non era dotata di algoritmi per la discriminazione tra potenziale atriale e venoso e per la successiva valutazione dei tempi di attivazione. Il secondo è associato al fatto che nella maggior parte dei casi, sebbene lo spiegamento del catetere basket nella vena polmonare fosse accurato, non sempre è stato possibile avere una distribuzione geometricamente omogenea dei bracci lungo al circonferenza nella vena come sono rappresentati nella mappa.

1. Fuster V, Ryde'n Lars E., Cannom D.S., ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text 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. *Europace* 2006; 8, 651–745.
2. Go AS, Hylek Em, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulant and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *J. Am Med Assoc.* 2001;285:2370-5.
3. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–61.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561–4.
5. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14: 666–72.
6. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, et al. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986–1996. *Eur Heart J* 2001;22:693–701.

7. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–84.
8. BenjainnEJ. Levy D. Vaziri SM et al. Indipendet risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *J Am Med Assoc* 1994; 271:840-4.
9. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Study. *Circulation* 1994;89:724-30.
10. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ et al. on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005; 26, 2422-34.
11. Levy S, Mareek M, Coumel P et al. Characterization of different subset of atrial fibrillation in general practice in France. The Alpha Study. *Circulation* 1999;99:3028-5.
12. Levy S, Breithardt G, Campbell RW, et al. for the working group on Arrhythmiaa of the European Society of Cardiology. Atrial Fibrillation: current knowledge and raccomandation for management. *Eur Heart J*. 1998;19:1294-320.
13. Alessie MA, Konings KT, Kirchhof CJ. Mapping of atrial fibrillation. In : Olsson SB, Alleesie MA, Campbell RW. Editors. Atrial fibrillation: Mechanisms and therapeutic Strategies. Armonk, NY. Futura pub, 1994:37-49.g .

14. Winterber H. Studien über herzfimmern. I. Über die Wirkung des N. vagus und accelerans auf das Fimmern des Herzens. *Pflugers Arch Physiol* 1907;117:223-256.
15. Rosenblueth A. Garcia Ramos J. Studies on flutter and fibrillation. *Am Heart L* 1947;33:677-684.
16. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
17. Nattel S. Opie HL. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet* 2006;367:262-72.
18. Khan R, Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 2006; 118:10-24.
19. Sakabe M, Fujiki A, Nichida K, et al. Enalapril preserves sinus node function in a canine atrial fibrillation model induced by rapid atrial pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1209-1214.
20. Robert R. Mechanisms of disease: genetic mechanisms of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:276-82.
21. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah D, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659-66.
22. Oral H. Mechanism of atrial fibrillation: lessons from studies in patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:29-40.
23. Schotten U, Neuberger HR, Allessie M. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol*

Biol 2003;82:151-62.

24. Jackman M., Scherlag BJ., Yamanashi W, Patel U, LazzaraR, and Warren. Autonomically Induced Conversion of Pulmonary Vein Focal Firing Into Atrial Fibrillation J. Am. Coll. Cardiol. 2005;45;1878-1886.

25. Boos CJ, Anderson RA, Lip GYH et al. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? Eur Heart J 2006;27,136-49.

26. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al C-reactin protein elevation in patients with atrial arrhythmias:inflammatory machanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation 2001;104:2886-2891.

27. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C , et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. Circulation 2003;108:3006-3010.

28. Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. Eur Heart J2005; 26:2083-92.

29. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human Hearts. Circulation 1966; 34:412–422.

30. Burch GE, Romney RB. Functional anatomy and “throttle valve” action of the pulmonary veins. Am Heart J 1954; 47:58–66.

31. Ho S Y, Sánchez-Quintana D, Cabrera J A. Anatomy of the left atrium: implication for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10:1525.1533.

32. Ho S Y, Cabrera J A, Tran V H, Anderson H, Sánchez-Quintana D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. Heart 2001;86:265–270.

33. Hocini M, Ho SY, Kawara T, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: Electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 2002; 105:2442–2448.
34. Saito T, Waki K, Becker A. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: Anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:888–894.
35. Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ et al. Distinctive Electrophysiological Properties of Pulmonary Veins in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2002;106;2479-2485.
36. Chen YJ, Chen SA, Chang MS, et al. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: Implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2000; 48:265–273.
37. Chen YJ, Chen SA, Chen YC, et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: Implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:2849–2854.
38. Zhou S, Chang CM, Wu TJ, et al. Nonreentrant focal activations in pulmonary veins in canine model of sustained atrial fibrillation. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2002; 283:H1244-H1252.
39. Masani F. Node-like cells in the myocardial layer of the pulmonary vein of rats:an ultrastructural study. *JAnat*1986;145:133–142.

40. Blom NA, Gittenberger-de-Groot AC, DeRuiter MC et al. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation* 1999;99:800–808.
41. Youm JB, Han J, Kim N et al. Role of stretch-activated channels on the stretch induced changes of rat atrial myocytes. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;90:186-206.
42. Allesie MA, Rensma PL, Lammers WJEP et al. The role of refractoriness, conduction velocity and wavelength in initiation of atrial fibrillation in normal conscious dogs. In *The atrium in health and disease*. Futura 1989, pp 27-41.
43. Schuessler RB, Greyson TM, Bromberg B et al. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Rec* 1992;71:1254-67.
44. Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O et al. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 1998;98:1236-48.
45. Arora R, Verheule S, Scott L et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high resolution optical mapping. *Circulation* 2003;107:1816-21.
46. Konings KTS, Kirchhof CJHJ, Smeets JRLM et al. High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665-80.
47. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J*

Med 1998; 339:659-66.

48. Jaiss P, Hocini M, Macle L et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106:2479-85.

49. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, MD, Yasuda T, et al. Electrophysiologic Properties of Pulmonary Veins Assessed Using a Multielectrode Basket Catheter *JACC* Vol. 43, No. 12, 2004 June 16, 2004:2281-9.

50. Gaita F, Calò L, Ricciardi R et al. Different patterns of atrial activation in idiopathic atrial fibrillation: simultaneous multisites atrial mapping in patients with paroxysmal and chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:534-41.

51. Rostock T, Rotter M, Sansers P et al. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atrial of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006;3:27-34.

52. Packer et al. evolution of mapping and anatomic imaging of cardiac arrhythmias. *Pacing Clin* 2004;27:1026-49.

53. Calkin H. Three dimensional mapping of atrial fibrillation: techniques and necessity. *J Interv Cardiac Electrophysiol* 2005;13:53-9.

54. De Ponti R, Ho SY, Salerno-Uriarte JA et al.. Electroanatomic Analysis of Sinus Impulse Propagation in Normal Human Atria. (*J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 13, pp. 1-10, January 2002).

55. De Ponti R, Marazzi R Lanzotti ME et al. Altered atrial voltage and propagation pattern in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart Journal* 2003;24(abstract supplement):278.
56. Sanchez JE, Plumb VJ, Epstein AE et al. Evidence for longitudinal and transverse fiber conduction in human pulmonary veins: relevance for catheter ablation. *Circulation* 2003; 108: 590-7.
57. De Ponti R , Tritto M, Lanzotti ME et al. Computerized high-density mapping of the pulmonary veins: new insights into their electrical activation in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2004;6, 97e108.
58. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;101: 1409e17.
59. Arenz T, Rosenthal J, Blum T. Feasibility and Safety of Pulmonary Vein Isolation Using a New Mapping and Navigation System in Patients With Refractory Atrial Fibrillation . *Circulation*. 2003;108:2484-2490
60. Kiuchi K, Kircher S, Watanabe N. Quantitative Analysis of Isolation Area and Rhythm Outcome in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation after Circumferential Pulmonary Vein Antrum Isolation Using the Pace-and-Ablate Technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Aug 1; 5(4):667-75