

# **Università degli Studi di Parma**

**Dottorato di ricerca in diagnostica per immagini  
avanzata toracica ( cardiopolmonare)**

**Ciclo XXIII**

**Diagnostica per immagini nella guida  
dell'ablazione della fibrillazione atriale**

**Coordinatore :  
Chiar.mo Prof. Bernasconi Sergio**

**Relatore:  
Chiar.mo Prof. De Filippo Massimo**

**Tutor:  
Dott. Gonzi Gian Luca**

**Dottorando: Bolognesi Maria Giulia**

## **Diagnostica per immagini nella guida dell'ablazione della fibrillazione atriale**

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta di più frequente riscontro nell'uomo con una prevalenza dello 0,5- 1 % nella popolazione generale [1], che aumenta esponenzialmente con l'avanzare dell'età, raggiungendo il 3 – 6 % nei soggetti di età compresa tra 65 e 70 anni [2], il 5 – 15 % nei soggetti di 80 anni di età [3-4] ed addirittura il 25 – 28% in ultranovantenni ospedalizzati (dati personali).

La fibrillazione atriale rappresenta anche la più frequente causa di ricovero ospedaliero per aritmia nel mondo occidentale [5-6].

Dal punto di vista clinico quest' aritmia si associa ad un rischio significativamente aumentato di comorbidità, rappresentate principalmente da eventi tromboembolici dovuti alla condizione pro trombotica indotta dall'aritmia e dalla disfunzione ventricolare sinistra sintomatica legata alla perdita del contributo atriale e/o alla rapida e irregolare frequenza ventricolare. Tali eventi si traducono in una ridotta sopravvivenza dei pazienti affetti da FA [7-8].

Nonostante buoni risultati ottenuti dai farmaci antiaritmici sia nel ripristino del ritmo sinusale che nella prevenzione delle recidive si è ancora lontani dal raggiungimento degli obiettivi sperati di stretto controllo dell'aritmia, considerando anche gli effetti collaterali [10], le controindicazioni per l'utilizzo degli stessi che condizionano sia l'outcome che la massima compliance terapeutica.

I farmaci di classe IC ad es flecainide e propafenone hanno un effetto stabilito nel ripristino del ritmo sinusale, rispettivamente la prima del 67 –

92 % a 6 h ed il secondo del 41 – 91% in particolare nella fibrillazione atriale parossistica in assenza di cardiopatia strutturale [9]. Potendo indurre effetto pro aritmico, non vengono indicati per gli effetti avversi inotropo e dromotropo negativo nella cardiopatia ischemica, in presenza di disturbi avanzati di conduzione intraventricolare, nelle severe cardiopatie strutturali.

L'amiodarone è il farmaco forse maggiormente utilizzato nel ripristino del ritmo sinusale ( efficacia 80 – 90% dopo 24 h) ed il farmaco piu' efficace nella prevenzione delle recidive [9], in quanto non deprime la funzione contrattile e trova impiego negli anziani e nei pazienti con cardiopatia ischemica e ridotta frazione di eiezione.

Lo studio AFFIRM ha mostrato che la strategia di controllo del ritmo non conferisce nessun vantaggio rispetto alla strategia del controllo della frequenza in termini di mortalità ( endpoint primario) e di incidenza di stroke; inoltre da questo trial si è osservato gli effetti collaterali deleteri prodotti da farmaci antiaritmici (incremento della mortalità del 49% ) compensano i benefici del ritmo sinusale (riduzione della mortalità del 53%).

Contemporaneamente a tali studi, alla luce del costo socio economico, dell'impatto clinico della fibrillazione atriale, del progresso dell'interventistica, l'interesse degli aritmologi si è rivolto verso strategie alternative non farmacologiche, in particolare transcaterete finalizzate al mantenimento del ritmo sinusale.

Un analisi post hoc dei principali studi AFFIRM [10], PIAF [12], RACE [11] ha mostrato che il mantenimento del ritmo sinusale puo' migliorare la qualità di vita ed è associato ad un miglioramento della sopravvivenza.

Un follow up a lungo termine di pazienti sottoposti ad ablazione della fibrillazione atriale ha evidenziato che il ritmo sinusale è meglio preservato in tali soggetti piuttosto che in quelli trattati con i farmaci antiaritmici, anche se recidive tardive non sono infrequenti [43, 44,57]. La maggior parte di questi studi ha arruolato pazienti con fibrillazione atriale parossistica e minima od assente cardiopatia strutturale.

Il gruppo di Pappone , tramite i dati provenienti dalla propria esperienza, ha proposto l'ablazione transcatetere come terapia principale di tale aritmia [13].

Ma per quanto negli ultimi anni vi siano stati progressi innumerevoli in particolare dal punto di vista tecnico fino alla creazione di sistemi computerizzati che eseguono in autonomia le procedure, l'ablazione della fibrillazione atriale rimane tuttora una sfida per gli elettrofisiologi per la complessità di quest'aritmia legata al meccanismo fisiopatologico tuttora senza univoca interpretazione ed alla variabilità anatomica individuale [14].

Si distinguono 5 tipi di fibrillazione atriale :

- Fibrillazione atriale di prima diagnosi riferendosi alla prima volta che il paziente presenta l'aritmia indipendentemente dalla durata dell'aritmia o alla presenza e severità dei sintomi correlati
- Fibrillazione atriale parossistica che presenta una fine spontanea generalmente entro le 48 ore, ma può arrivare anche dopo una settimana
- Fibrillazione atriale persistente che è l'aritmia che dura per più di 7 giorni o richiede la terminazione farmacologica o elettrica

- Fibrillazione atriale persistente di lunga durata che dura da piu' di una anno al momento in cui si opta per effettuare una strategia di controllo del ritmo
- Fibrillazione atriale permanente , cioè aritmia ormai accettata dal paziente con terapia esclusiva per il controllo della risposta ventricolare. [9]

L'indicazione principale al trattamento ablativo della fibrillazione atriale è costituita da pazienti giovani con fibrillazione atriale parossistica, refrattaria al trattamento antiaritmico e determinante sintomi invalidanti. E' ormai da tempo noto che l'inizio ed il mantenimento della fibrillazione atriale richiedono sia un fattore trigger che la induce che un substrato che la sostiene.

Le modalità d'innescamento della fibrillazione atriale sono variabili da caso a caso. In alcuni casi l'aritmia sembra insorgere all'improvviso, mentre in altri è preceduta da battiti prematuri atriali singoli od in forma ripetitiva [15].

Piu' raramente è innescata da una tachicardia organizzata : tachicardia da rientro nodale [16], atrio ventricolare [17] e tale fenomeno è stato definito da Pristowsky "tachicardia induced tachicardia"[18].

La spiegazione di tale fenomeno non è univoca.

Secondo alcuni Autori, la tachicardia parossistica causerebbe una dilatazione acuta degli atri cui conseguirebbero modificazioni elettrofisiologiche tali da favorirne la desincronizzazione. Secondo altri i pazienti con tachicardia parossistica avrebbero una peculiare vulnerabilità

atriale, che verrebbe acuita dall'alta frequenza della tachicardia e dai riflessi neurovegetativi da essa evocati.

Altri Autori sostengono che il bombardamento d'impulsi sulle vene polmonari favorisca un'attività automatica che innescherebbe la fibrillazione atriale.

Si deve al Gruppo di Bordeaux [15,19] l'osservazione che la sede più frequente dei trigger innescenti la fibrillazione atriale è rappresentata dalle vene polmonari (VP). All'interno di queste ultime esistono fibre muscolari e cellule di tessuto specializzato di conduzione derivato dal tubo cardiaco primitivo e destinato ad avere attività pacemaker.

Perez Lugones hanno dimostrato per primi la presenza di cellule P, cellule di transizione e cellule di Purkinje nelle VP umane [20].

Esistono inoltre nell'atrio sinistro altre strutture anatomiche che possono dare origine ad attività ectopica come la vena di Marshall, le cellule muscolari del seno coronarico e la parete posteriore dell'atrio sinistro [15, 21].

Il substrato che mantiene l'aritmia è costituito invece dal rallentamento della conduzione in zone adiacenti dell'atrio e dalla dispersione della refrattarietà atriale [23,24]. Importante è inoltre il ruolo del sistema nervoso autonomo nel modificare tali caratteristiche [22]e rilevante è il ruolo della massa atriale nel mantenimento (correlabile secondo la teoria del rientro "multiple wavelets" all'incremento di possibilità di formazione di quest'ultimi).

Le prime esperienze nell'ablazione transcatetere della FA eseguite per via percutanea risalgono alla metà degli anni Novanta , in particolare nel 1994 Swartz et al. hanno cercato di replicare la tecnica chirurgica ( Maze I)

creando lesioni lineari biatriali con risultati purtroppo modesti a fronte di procedure indaginose , prolungate e gravate da importanti complicanze [25].

L'impulso significativo alla terapia di ablazione transcatetere della fibrillazione atriale venne dato da Haisseguerre et al quando dimostrarono il ruolo chiave svolto dalle VP nell'innescare degli episodi di FA.

Le suddette osservazioni furono alla base dell'ablazione transcatetere focale della FA mirata ad eliminare direttamente all'interno delle vene polmonari il focus aritmogeno, che veniva localizzato nell'area in cui si registrava la piu' precoce attivazione elettrica durante ectopie, solitamente 2 – 4 cm all'interno di una o piu' VP.

La procedura è preceduta dall'introduzione in atrio sinistro per via transettale di due elettrocateri : il primo di riferimento, posizionato sequenzialmente all'ostio delle vene polmonari precedentemente identificate, il secondo il catetere ablatore. Questa metodica ancorché fondamentale per aver dimostrato la concreta possibilità di eliminare le recidive di FA in pazienti selezionati ha delle importanti limitazioni :1) è applicabile solo ad una popolazione limitata di soggetti con scarica ectopica od inneschi di FA frequenti; 2) in assenza di riferimenti elettrici all'interno delle VP, l'identificazione della sede di piu' precoce attivazione ( origine del focus) è difficoltosa ( rischio di lesioni inutili);3) vi possono essere ulteriori foci aritmogeni “ silenti” all'interno della stessa o di altre VP; 4) l'erogazione di radiofrequenza in aree piu' o meno ampie all'interno delle VP, comporta un rischio elevato di stenosi delle stesse. Per tale motivo l'approccio “ focale “ è stato abbandonato e sostituito dalle attuali tecniche di isolamento elettrico ostiale/segmentale delle VP ( sede

delle ectopie “trigger” dell’aritmia che substrato aritmogeno) proposte per la prima volta nel 2000 sempre dal gruppo di Haisseguerre [26,27].

L’attivazione della muscolatura atriale che riveste la porzione prossimale delle vene polmonari genera dei potenziali elettrici (PVP) che possono essere registrati da un catetere inserito all’interno delle VP.

La corretta identificazione di tali segnali è fondamentale per la verifica oggettiva dell’isolamento elettrico. A tale proposito sono stati sviluppati diversi cateteri multipolari con l’estremità distale circolare che vengono utilizzati per mappare l’attivazione elettrica lungo il perimetro delle VP a livello della porzione prossimale ed in particolare nella regione ostiale.

L’isolamento elettrico ( IE) bidirezionale delle vene polmonari dall’atrio sinistro guidato è ottenibile con applicazione di energia di RF alla giunzione atrio venosa in una porzione di circonferenza generalmente inferiore al 60% del totale , in quanto le fibre muscolari che dall’atrio sinistro si continuano nella parete delle vene polmonari non sono distribuite sull’intero perimetro dell’ostio venoso [27, 29].

L’IE puo’ essere eseguito mediante lesioni che circondano singolarmente le VP od a gruppi di due [28].

L’erogazione viene eseguita sul versante atriale dell’ostio , in corrispondenza dell’area di piu’ precoce attivazione registrata dal catetere di riferimento e proseguita , mediante applicazioni punto a punto, o trascinando il catetere , fino alla scomparsa dei PVP ( blocco di conduzione in entrata). Dal momento che a differenza della tecnica di ablazione transcateretere focale della FA, la RF non è applicata all’interno delle VP, bensì all’ostio , l’IE segmentale delle VP, qualora si limiti la potenza delle applicazioni di energia di RF, riduce in modo considerevole,

il rischio di stenosi delle VP, soprattutto se le lesioni vengono effettuate sul versante atriale della giunzione atrio venosa.

Inoltre l'IE delle VP, rispetto all'ATC focale, consente di superare il problema della necessità di identificare i singoli foci triggers nelle VP [31], dal momento che qualora non vi sia una chiara identificazione delle VP aritmogene l'obiettivo è l'isolamento elettrico del maggior numero di vene polmonari.

Attualmente si tende ad eseguire le lesioni a maggior distanza dall'ostio venoso ( antro) includendo in questo modo anche gran parte della parete posteriore dell'atrio sinistro [30]. In questo caso per ragioni anatomiche e di stabilità del catetere ablatore esse a livello dei segmenti anteriori dell'ostio delle VP devono essere eseguite all'interno dell'ostio, mentre man mano che ci si allontana per l'incremento dello spessore delle fibre muscolari sono necessarie lesioni circolari pressochè complete per ottenere l'isolamento elettrico dei tessuti a valle.

Le lesioni possono essere eseguite sulla base delle informazioni anatomiche derivanti dalla fluoroscopia [28,29], oppure possono essere guidate da sistemi di mappaggio 3D [32] che ricostruiscono la geometria della camera esplorata integrando le informazioni dell'anatomia "reale" ottenute mediante esame TAC o RMN ( Biosense CARTO Merge; Navx/Ensite SJM). Questi sistemi hanno il vantaggio da un lato di ridurre l'esposizione fluoroscopica, dall'altro di aumentare la precisione e la contiguità delle lesioni, evitando erogazioni di energia lesiva in punti non necessari o a rischio di complicanze. Il limite è rappresentato dai costi aggiuntivi e dall'oggettiva difficoltà nell'ottenere una fedele sovrapposizione tra l'anatomia ricostruita con il catetere esplorante e

quella “reale “ derivata dalle metodiche di imaging e per questo motivo è importante comunque l’integrazione con le immagini fluoroscopiche e con la morfologia dei segnali elettrici.

Un problema della tecnica dell’isolamento elettrico delle vene polmonari , è intrinseco alla complessità di tale aritmia, in particolare relativo ad alcune forme di fibrillazione atriale parossistica e persistente in cui esistono foci multipli da piu’ VP e foci extrapolmonari; tali evenienze emergono in particolare nella forma permanente [29] e talvolta rendono necessarie procedure di ablazione ripetute [29].

Collateralmente alle tecniche di IE delle VP, nel medesimo periodo, è stata sviluppata da Pappone et al una metodica denominata ablazione circonferenziale, piu’ estensiva e volta a tutte le forme di FA, che prevede l’esecuzione di lesioni circolari complete attorno alle VP ad 1 – 2 cm dagli osti venosi su base puramente anatomica [34]. In alcuni pazienti se necessarie vengono create lesioni lungo il tetto dell’atrio sinistro , il setto o lungo l’anello posteriore mitralico [35].

La tecnica prevede dopo singolo cateterismo transettale , la ricostruzione dettagliata ( circa 100 punti) della geometria e dell’attivazione atriale sinistra ( quest’ultima solo nei pazienti in ritmo sinusale) mediante un sistema di mappaggio 3D ( Biosense Carto Merge; SJM Navx). La mappa elettroanatomica cosi’ acquisita puo’ essere utilizzata da sola od intergrata all’anatomia dell’atrio sinistro ottenuta mediante esame TAC multistrato/RMN. Durante l’acquisizione la stabilità della punta del catetere esplorante (e del ciclo cardiaco) deve essere continuamente monitorata per garantire un’affidabile ricostruzione anatomica.

La ricostruzione delle vene polmonari viene eseguita introducendo all'interno di esse il catetere esplorante e ritirandolo progressivamente fino all'ostio . Questo viene identificato in base all'immagine fluoroscopica (fuoriuscita del catetere dall'ombra cardiaca ) ai segnali elettrici ( in particolare la presenza di potenziali frazionati) ed alle variazioni dell'impedenza cardiaca registrate alla punta del catetere ( impedenza > di 4 ohm rispetto all'impedenza media)[36]. Le lesioni create devono essere obbligatoriamente complete e devono includere pertanto tutta la circonferenza dell'area considerata.

Generalmente vengono create linee di ablazione circolari, a partire dall'anulus mitralico laterale fino ad arrivare posteriormente ed anteriormente al lato sinistro delle vene polmonari, passando tra la vena polmonare superiore e l'auricola , prima di completare la lesione sulla parete posteriore dell'atrio [35].

L'utilizzo dei sistemi 3 D consente di eseguire lesioni circolari senza soluzione di continuità e di ritornare sui punti di ablazione al fine di verificare la stabilità del risultato ottenuto; essi sono pertanto indispensabili per l'esecuzione corretta della metodica.

L'erogazione viene considerata efficace se produce una riduzione dell'ampiezza dell'elettrogramma bipolare locale  $\geq 0$  = del 90% del valore iniziale ( o un valore inferiore a 0,05 mV) e deve essere ottenuta stabilmente in tutti i punti della lesione. L'endpoint della procedura è quello di ridurre l'ampiezza degli elettrogrammi bipolari all'interno dell'area ablata fino ad un valore inferiore a 0,01 mV [35].

L'isolamento elettrico della VP attraverso un catetere di riferimento non viene verificato in questa procedura, anche se si ottiene verosimilmente nel 46 – 55% dei casi [37].

L'ablazione circonferenziale puo' ottenere:1) l'eliminazione dei punti di ancoraggio dei rotori oltre che di foci "triggers" extrapolmonari,2) l'ablazione delle connessioni tra i due atri, aventi un possibile ruolo nella genesi della FA, 3) la riduzione della massa atriale ( " debulking") finalizzata a ridurre il miocardio disponibile al mantenimento della FA, 4)la denervazione atriale.

Entrambe le metodiche ablative son ampiamente utilizzate dagli elettrofisiologi di tutto il mondo ed a oggi non è noto quale delle due determini i migliori risultati clinici.

Un primo studio condotto da Oral et al.su 80 pazienti condotti con fibrillazione atriale parossistica ha mostrato che da un follow up di 6 mesi il 67 % dei pazienti sottoposti ad IE e l'87% dei pazienti sottoposti ad ablazione circonferenziale non avevano presentato recidive aritmiche ( p = 0,02).

Successivamente Karch et al hanno mostrato in una popolazione simile di 100 pazienti che ad un follow up di 6 mesi il 42 % dei pazienti sottoposti ad ablazione circonferenziale ed il 66% dei pazienti sottoposti ad IE erano in ritmo sinusale.( p = 0,02).

Inoltre tra le tecniche utilizzate oggi in molti laboratori di elettrofisiologia, quella che prevede l'associazione alle 2 tecniche ablative descritte in precedenza ( IE segmentale ed ablazione circonferenziale )di lesioni lineari in atrio sinistro ( istmo sinistro , tra VP inferiore sinistra ed anulus della

mitrale e linea del tetto dell'atrio) ed in atrio destro ( soprattutto istmo cavo tricuspidale), ha mostrato finora un valore clinico limitato[38].

Esistono inoltre altre tecniche ablative finalizzate a produrre lesioni in aree differenti dalle VP, basandosi sul presupposto che i meccanismi fisiopatologici della FA sono molteplici e non riconducibili sempre ed in ogni caso alle VP.

In particolare tra le tecniche piu' avveniristiche va menzionata l'ablazione dei potenziali frammentati inizialmente proposta da Nademanee et al. in pazienti con FA parossistica o permanente [39].

I potenziali frammentati ( CFAEs) sono definiti come elettrogrammi frazionati costituiti da 2 o piu' deflessioni, attività caratterizzata da continue deflessioni a basso voltaggio e prolungato che perturbano la linea di base , elettrogrammi atrial con un ciclo corto (<120 msec) con o senza potenziali multipli.

L'obiettivo di questa procedura è quello di regolarizzare (deframmentare) l'attivazione nelle aree identificate fino a terminare la FA (forma persistente) od a renderla non piu' inducibile.

Altra metodica ablativa è volta a colpire i plessi gangliari del sistema nervoso autonomo, nel grasso epicardico ( Sherlag et al)[40].

Pappone et al per primi hanno osservato clinicamente che i pazienti in cui era possibile inizialmente evocare e successivamente abolire ( il 34% della loro casistica ) attraverso l'erogazione mirata di RF i riflessi vagali durante ablazione circonferenziale delle VP presentavano una persistenza di ritmo sinusale a 12 mesi significativamente maggiore rispetto ai soggetti in cui tale risultato non veniva ottenuto ( 99% vs 85%)[58].

In quest'ambito la nuova frontiera della ricerca consiste nell'interpretare la relazione tra stimolazione autonoma e neuromorale e la comparsa di periodi refrattari particolarmente brevi e dell'attivazione di foci aritmogeni ad elevata frequenza [41].

Nuove tecnologie per l'ablazione della fibrillazione atriale sono in corso di studio e valutazione. Si stanno sperimentando ad esempio energie alternative come la crioenergia, gli ultrasuoni ad alta concentrazione e l'energia laser. Inoltre recentemente si sta valutando l'utilizzo di "palloni" che introdotti in prossimità dell'ostio delle vene polmonare creano lesioni circolari sul versante atriale.

Difficile è stabilire la reale efficacia dell'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale, per la presenza di numerose variabili cliniche (es carattere parossistico, persistente, permanente della FA o presenza di cardiopatia organica sottostante), procedurali (es tecnica ablativa utilizzata, diversità di esperienza e di volume dei centri), di monitoraggio (caratteristiche temporali, assunzione o assenza di farmaci antiaritmici) che la possono influenzare.

Da un documento di consenso delle società scientifiche aritmologiche e nord americane si rileva una percentuale di successo nell'ablazione della FA parossistica (trial non randomizzati) compresa tra il 38 ed il 78 % con una media superiore al 60% [42].

Dai risultati ottenuti da metanalisi, indagini e dalle casistiche dei centri di maggior esperienza si è dimostrato che l'efficacia del trattamento ablativo della FA è pari all'81%, in assenza di farmaci antiaritmici ad un follow up di 6 – 28 mesi. Una percentuale variabile dal 10 al 20% dei pazienti risponde dopo l'ATC ai farmaci antiaritmici prima inefficaci.

Recidive precoci sono abbastanza comuni entro i primi 2 – 3 mesi dall'ablazione con un'incidenza variabile dal 35 % al 50% [59-60].

Molti pazienti che hanno recidive precoci non sviluppano episodi di fibrillazione atriale a lungo termine, mentre la maggior parte dei pazienti che presentano recidive tardive hanno presentato episodi di fibrillazione atriale entro i primi 3 mesi [59-60].

Il meccanismo ipotizzato, responsabile delle recidive precoci, che si verificano nei primi 2 – 3 mesi ( periodo di “blinking”) include l'infiammazione atriale post ablazione e l'incompleta cicatrizzazione della serie di lesioni [45].

Le recidive oltre ai 3 mesi sembrano invece conseguenza delle ripresa di conduzione elettrica tra le VP e l'atrio sinistro[62]; la ricomparsa di flutter atriale puo' invece essere correlata alle cicatrici delle lesioni. In alcuni casi il meccanismo delle recidive molto tardive pare coinvolgere lo sviluppo di triggers non coinvolgenti le VP[61].

Nella maggior parte dei casi il re -isolamento delle VP è spesso efficace nel trattamento delle recidive di fibrillazione e di flutter atriale [60].

## **Ruolo dell'imaging cardiaco**

La diagnostica per immagini riveste attualmente un ruolo fondamentale nell'ablazione della fibrillazione atriale, tanto da risultare parte integrante di tale procedura.

Si è assistito nell'ultimo decennio ad un graduale passaggio dall'esclusivo utilizzo di sistemi di fluoroscopia bidimensionale all'introduzione sempre maggiore di tecniche di integrazione di immagini tridimensionali con incremento della sicurezza e dell'efficacia delle procedure [46].

Il razionale dell'uso di tecniche di imaging avanzate in elettrofisiologia include [47]:

- 1) l'identificazione del substrato aritmico
- 2) la guida diretta e la caratterizzazione delle lesioni
- 3) il precoce riconoscimento e la prevenzione delle complicanze procedurali.

In particolare le metodiche di ricostruzione tridimensionale del cuore basate su TAC e RMN si sono rivelate molto utili nel definire l'anatomia individuale dell'atrio sinistro e delle VP [49].

Pertanto l'uso estensivo pre procedura di queste metodiche ha consentito di identificare le varianti anatomiche individuali a carico delle VP , da quelle piu' comuni come la presenza di ostio comune delle VP sinistre a quelle piu' rare , come la presenza di un ostio comune delle VP inferiori che modifica l'anatomia degli osti venosi, con implicazioni sulla procedura di ablazione tranecatetere [48].

Queste metodiche si sono rivelate molto utili nel corso del follow up dopo ablazione per valutare l'eventuale presenza di complicanze come la stenosi delle VP [figura 3] o la formazione di fistola atrio esofagea.

Recentissimi studi ( Mc Gann et al)[50]hanno mostrato che esiste una correlazione tra la determinazione e la quantificazione di tessuto atriale cicatrizzato e fibrotico, identificato con RMI con sequenza 3D delayed enhancement, dopo ablazione con RF e l'outcome a breve termine.

Da tali dati è emerso che piu' vasta e l'area fibrotica in atrio sinistro trattata con RF minor probabilità di recidive è presente nei primi 3 mesi dopo la procedura. Le recidive a 3 mesi erano correlate con una maggior percentuale (> 13%) di aree prive di fibrosi alla RMN.

Analoghi risultati sono stati trovati da Segerson et al [51].

In alcuni centri viene utilizzata anche l'ecografia intracardiaca ( ICE) , che puo' fornire informazioni anatomiche rilevanti durante le fasi cruciali della procedura quali l'esecuzione del cateterismo transettale che permette la visualizzazione diretta dell'ago, dell'introduttore vicino alla fossa ovale e la visualizzazione degli osti delle vene polmonari .

Inoltre durante l'intera procedura ablativa l'ecografia intracardiaca puo' individuare l'eventuale formazione di trombi in atrio sinistro adesi agli introduttori od ai cateteri, oppure la comparsa di microbolle durante l'erogazione con RF, conseguente ad un eccessivo sviluppo di temperatura che puo' precedere a fenomeni di cavitazione e lacerazione di parete [52].

Un'altra implementazione nella gestione delle immagini ottenute mediante tomografia multistrato o risonanza magnetica è costituita dal software dei sistemi elettroanatomici CARTO ( CARTO Merge Biosense)[53] o NavX/Ensite ( St Jude Medical)[54-55], LocaLisa o RPM.

Queste apparecchiature consentono di importare nel sistema elettroanatomico stesso la ricostruzione tridimensionale della camera

cardiaca d'interesse, ottenuta precedentemente con la tomografia computerizzata o risonanza magnetica e di sovrapporla con buona approssimazione alla mappa elettroanatomica eseguita nel corso della procedura di ablazione.

In questo modo è possibile manovrare in tempo reale il catetere ablatore all'interno dell'immagine tridimensionale ad alta risoluzione senza necessariamente utilizzare fluoroscopia.

Cio', oltre ad una possibile riduzione dell'esposizione radiologica, consente di identificare con precisione la giunzione atrio venosa delle VP, sito cruciale di ablazione, che non può essere identificato altrimenti se non indirettamente mediante l'utilizzo della sola fluoroscopia.

Ciò semplifica la procedura di ablazione e ne amplia i margini di sicurezza.

Esiste dagli studi in letteratura e dall'esperienza di diversi centri una buona sovrapposizione delle immagini, un requisito fondamentale per un migliore e corretto utilizzo dei sistemi [54-56]. Il limite è costituito dal fatto che l'acquisizione dell'immagine off line possa non sempre permettere l'ottimale sovrapposizione delle camere [figura 2-4].

Tali tecnologie sofisticate hanno pertanto dato un notevole contributo al miglioramento delle procedure di ablazione della FA, ma tuttavia non tutte le aspettative sono state corrisposte ed i miglioramenti in corso porteranno queste tecnologie ad avere sempre più peso nelle procedure complesse come l'ablazione delle VP.

Anche nel laboratorio di Elettrofisiologia della Divisione di Cardiologia di Parma, si esegue l'ablazione della fibrillazione atriale mediante tecnica dell'isolamento elettrico segmentale delle VP, utilizzando la diagnostica per immagini avanzata cardio polmonare con sistemi di ricostruzione anatomica 3 D. Per quanto non cospicua si segnala la nostra esperienza e parte della nostra casistica.

## **Materiali e Metodi**

Nel tale studio viene enunciata l'esperienza del laboratorio di Elettrofisiologia della Divisione di Cardiologia di Parma per quanto riguarda l'ablazione della Fibrillazione atriale nell'arco di un periodo di un anno compreso tra giugno 2009 e giugno 2010.

Durante questo periodo di tempo sono stati sottoposti ad ablazione della fibrillazione atriale mediante isolamento elettrico delle VP + ablazione istmo mitralico e tricuspidalico 10 pazienti consecutivi affetti da fibrillazione atriale

Circa una settimana – 10 giorni prima di effettuare la procedura di ablazione è stata eseguita TAC cuore a 64 strati o RMN cuore.

La procedura ablativa è stata effettuata dal medesimo operatore servendosi di sistema fluoroscopico ( GE) [figura 5] e del sistema non fluoroscopico di ricostruzione 3D e mappaggio Ensite /Navx ( SJM).

Tale apparecchiatura rilevando segnali elettrici è in grado di localizzarli nel cuore. Inoltre è dotata di un software “fusion” che consente la sovrapposizione dell'immagine TAC dell'atrio sinistro ottenuta in precedenza con l'anatomia virtuale raccolta durante il mappaggio.

In questo modo si valuta la concordanza e si cerca di ottenere un visualizzazione dell'atrio sinistro il piu' simile possibile a quella reale.

## **Risultati**

Dei 10 pazienti, 9 presentavano clinicamente una fibrillazione atriale parossistica emodinamicamente e soggettivamente poco tollerata, non responsiva ai farmaci antiaritmici di numerose classi ed uno una fibrillazione atriale persistente con analoghe caratteristiche di sintomi e refrattarietà alla terapia.

L'età media dei pazienti in esame era 45 anni. 9 erano maschi e solo 1 paziente era femmina.

Tra questi 2 pazienti di sesso maschile presentavo all'ecocardiogrammaTT segni di cardiopatia ipertensiva.

Circa 7 – 10 giorni prima della procedura di ablazione i pazienti si sono sottoposti a TAC cuore 64 strati per visualizzazione dell'anatomia dell'atrio sinistro e per utilizzare la medesima con la fusion dell'Ensite/Navx per ottenere una geometria on line piu' reale.

Alla TAC cuore 64 strati si è evidenziata l'anatomia dell'atrio sinistro e delle vene polmonari, evidenziando alcune varianti anatomiche.

8 pazienti presentavano un'anatomia rappresentata da 4 vene polmonari, 2 a destra e 2 a sinistra con osti separati, ma uno di questi si differenziava per branching precoce della vena polmonare inferiore di destra e per la presenza di un appendice di 15 x 11 mm a livello della superficie superiore dell'atrio sinistro ( residuo embrionario), mentre un altro presentava a destra branching precoce della vena polmonare superiore.

2 dei 10 pazienti evidenziavano un ostio comune delle vene polmonari di sinistra [figura 1].

In uno dei soggetti inoltre la vena polmonare superiore sinistra decorreva adiacente all'esofago.

Chiaro è che la visualizzazione dell'anatomia individuale risulta fondamentale per effettuare le lesioni con RF permettendo di evitare erogazioni in zone non coinvolte, riducendo eventuali complicanze e potenziare le erogazioni nel perimetro delle VP , potenziando l'efficacia della procedura.

Sono stati utilizzati cateteri mappanti da studio quadripolari , decapolare per il CS, ventipolare circolare per gli osti delle VP e catetere ablatore raffreddato 4 mm.

In tutte le procedure è stata eseguita doppia puntura transettale mediante reperi anatomici e fluroscopici.

Successivamente utilizzando il sistema non fluoroscopico Ensite/Navx (SJM)è stata riscotruita sempre dal medesimo operatore l'anatomia dell'atrio sinistro basandosi sulla trasduzione dei segnali elettrici e navigando nel sistema 3D

Una volta ricostruita l'anatomia virtuale dell'atrio sinistro con le VP viene effettuata utilizzando dei punti fiduciali la sovrapposizione di questa con l'immagine della TAC dell'atrio sinistro con le VP ottenuta in precedenza, valutandone la concordanza e cercando di renderla simile ,con alcuni algoritmi del sistema, a quella reale.

A questo punto sono state effettuate le lesioni con RF isolando dove possibile , alla luce dell'anatomia, il perimetro delle VP dall'atrio sinistro circostante , ottenendo l'abbattimento dei potenziali oltre l'80% e la

dissociazione dei potenziali elettrici tra le VP e l'atrio sinistro anche in pacing.

Tutte le procedure sono state portate a termine senza complicanze con il successo in acuto della procedura raggiungendo come sopra accennato gli end point elettrofisiologici.

La media dei tempi di copia è stata 42 minuti.

Ad un follow up di anno la metà dei pazienti non ha più presentato aritmie, 2 pazienti hanno manifestato aritmie tollerate e controllate dalla terapia farmacologica e 3 pazienti hanno avuto recidive aritmiche di FA , flutter atipico.

## **Discussione**

L'ablazione transcatetere costituisce un'opzione terapeutica valida soprattutto nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica. Numerosi ostacoli sono ancora interposti per la risoluzione delle forme persistenti e permanenti.

Tra le diverse strategie terapeutiche per la cura di tale aritmia, 2 approcci sono più utilizzati: l'isolamento elettrico ostiale /segmentale di tutte le vene polmonari dal tessuto atriale adiacente e l'ablazione corconferenziale secondo la tecnica di Pappone [35].

Nel nostro laboratorio di Elettrofisiologia, della Divisione di Cardiologia di Parma si effettua prevalentemente la procedura di isolamento elettrico ostiale/segmentale delle vene polmonari, associata ad ablazione della parete posteriore dell'atrio e degli istmi cavo tricuspidalico e mitralico.

La casistica non è tuttora ingente, ma vi è uniformità procedurale (procedure effettuate secondo la medesima tecnica e dal medesimo operatore) tra giugno 2009 e giugno 2010.

I pazienti sottoposti da ablazione durante quel periodo sono stati 10 di cui 9 maschi ed 1 femmina. Questo dato dà già informazioni sulla prevalenza dell'aritmia in relazione al sesso, allineandosi a quella della letteratura internazionale, con prevalenza del sesso maschile.

Si deduce inoltre che i pazienti con fibrillazione atriale parossistica sono essenzialmente giovani, età media di 45 anni. Tale categoria di pazienti è motivata ad eseguire l'ablazione transcatetere per diversi motivi tra cui la riduzione della qualità della vita condizionata dalla sintomatologia e dall'eventuale terapia antiaritmica ed anticoagulante assunta

L'ablazione transcatetere è stata eseguita utilizzando sistema di mappaggio elettro anatomico 3 D Ensite/ Navx ( SJM) [54] , acquistato dal Laboratorio, con integrazione delle immagini TAC multistrato.

In alcuni pazienti ( gli ultimi 4 in ordine cronologico) è stata eseguita anche RMN cuore, ma le immagini per motivi di software non erano ben visualizzabili con l'Ensite e le immagini TAC risultavo migliori e pertanto sono state utilizzate durante le procedure.

Dai dati presenti in letteratura le immagini TAC in generale risultano piu' dettagliate di quelle ottenute con RMN soprattutto se acquisite durante periodo di aritmia.

Sarebbe auspicabile però un impiego maggiore della RMN pre procedura in quanto in tale metodica non vi è l'utilizzo di radiazioni ionizzanti.

La TAC cuore è stata eseguita dai pazienti una settimana prima dell'ablazione transcatetere. Tale esame ( TAC o RMN) deve essere eseguito a tempo piu' ravvicinato possibile dalla data della seduta di ablazione per ridurre il margine di errore dovuto ad eventuali modifiche del volume dell'atrio [67].

Il ritmo presente durante l'acquisizione dell'immagine ed eventuali cambiamenti di ritmo nel periodo tra l'acquisizione dell'immagine durante la procedura non influenzano significativamente errori di registrazione [68].

La diagnostica per immagini è risultata molto utile ai fini della procedura in primo luogo perché ha evidenziato varianti anatomiche, permettendo di evitare erogazioni di RF inutili ed incrementando la precisione nelle lesioni. Anche nella nostra casistica come in letteratura la variante

anatomica piu' frequente è risultata essere la presenza di ostio comune delle VP di sinistra.

Inoltre le immagini TAC ed RMN sono state utilizzate integrandole con il sistema 3 D Ensite / Navx incrementando ulteriormente la sicurezza e l'efficacia della procedura[65]. La componente del mappaggio di questo sistema utilizza gradienti di voltaggio generati da campi elettrici esterni per orientare spazialmente e localizzare la punta del catetere.

Il processo di integrazione di immagini è costituito da diversi gradini, con partenza dalla ricostruzione della geometria, al "field scaling" dell'immagine ricostruita, alla fusione delle strutture ( atrio/VP della TAC acquisita in precedenza e la geometria virtuale) utilizzando i punti fiduciali fino ad arrivare all'ottimizzazione dell'immagine integrata. Numerosi sono i dati di centri che utilizzano nella guida della fibrillazione atriale sia l'Ensite/Navx che la TAC [65].

La prima esperienza di ablazione di FA che ha visto l'utilizzo del Ensite System della SJM , da noi attualmente adoperato, è stato il gruppo di elettrofisiologia dell'ospedale di San Bartolomeo a Londra, in una donna con FA parossistica da piu' di 12 anni refrattaria a 3 antiaritmici avvenuta in data 12 marzo 2007.

Successivamente esperienze positive sono giunte da molti altri centri ad es Kettering et al hanno mostrato la sicurezza del sistema in 41 pazienti, 31 di questi con fibrillazione atriale parossistica e 10 con FA persistente. Anche Brooks et al [63]hanno evidenziato in uno studio di 55 pazienti l'accuratezza dell'utilizzo del sistema Ensite integrato con la TAC mostrando un minimo di errore non significativo tra la geometria originale,la virtuale ( corretta con il field scaling) e la fusione delle 2.

Anche Sra et al hanno mostrato buoni risultati mediante l'integrazione di immagini fluoroscopiche e TAC cuore multistrato utilizzando sistema Navx SJM. Confrontando le misure delle immagini Atrio sinistro/VP ottenute con la fluoroscopia e con la TAC multistrato hanno evidenziato un errore medio di 1,4 mm [66].

Alcuni centri di elettrofisiologia hanno utilizzato le immagini RMN nella guida delle procedure di ablazione [64], mostrando sempre un'ottima e corretta sovrapposizione.

Tutte le 10 procedure eseguite tra il giugno 2009 e 2010 presso il nostro laboratorio di Elettrofisiologia sono state portate a termine con raggiungimento degli end point elettrofisiologici.

Nessuna complicanza si è verificata. Questo dato avvalorava i dati della sicurezza dell'esecuzione dell'ablazione transcatetere mediante tale tecnica e sistema [63].

Ad un follow up di 1 anno la metà dei pazienti non ha più presentato aritmie, 2 pazienti hanno manifestato aritmie tollerate e controllate dalla terapia farmacologica e 3 pazienti hanno avuto recidive aritmiche di FA, flutter atipico.

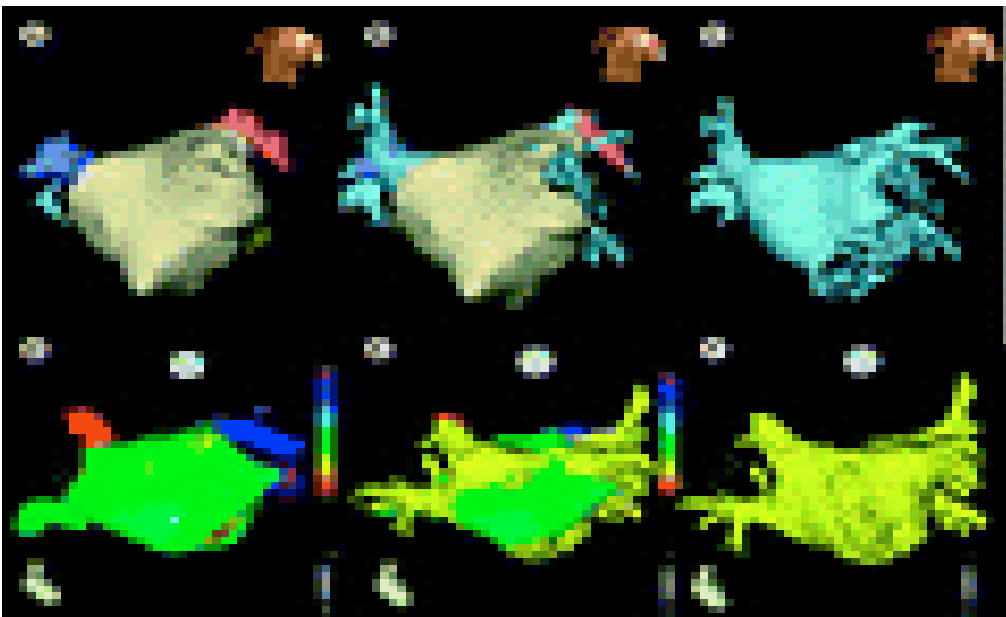
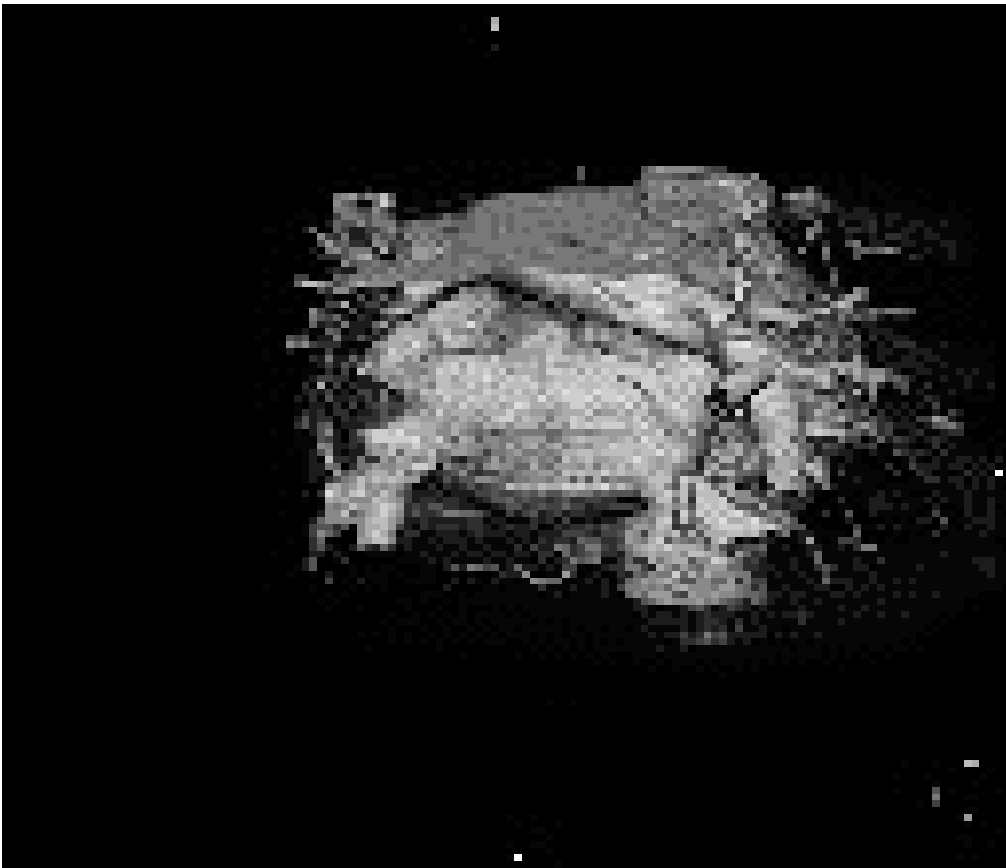
## Conclusioni

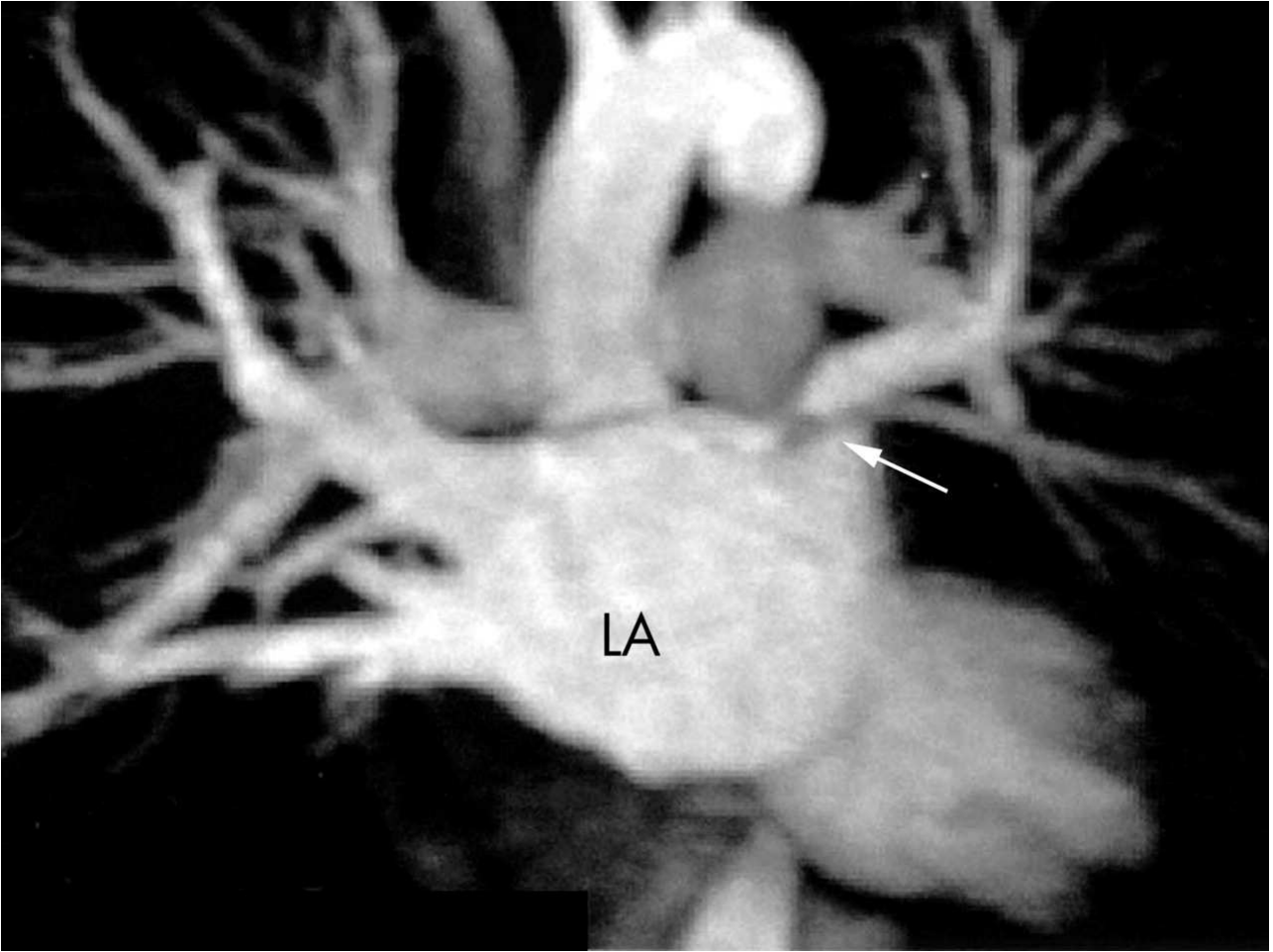
Riteniamo che l'ablazione della fibrillazione atriale mediante tecnica dell'IE delle VP sia un'opportunità terapeutica importante soprattutto per i pazienti giovani con fibrillazione atriale parossistica.

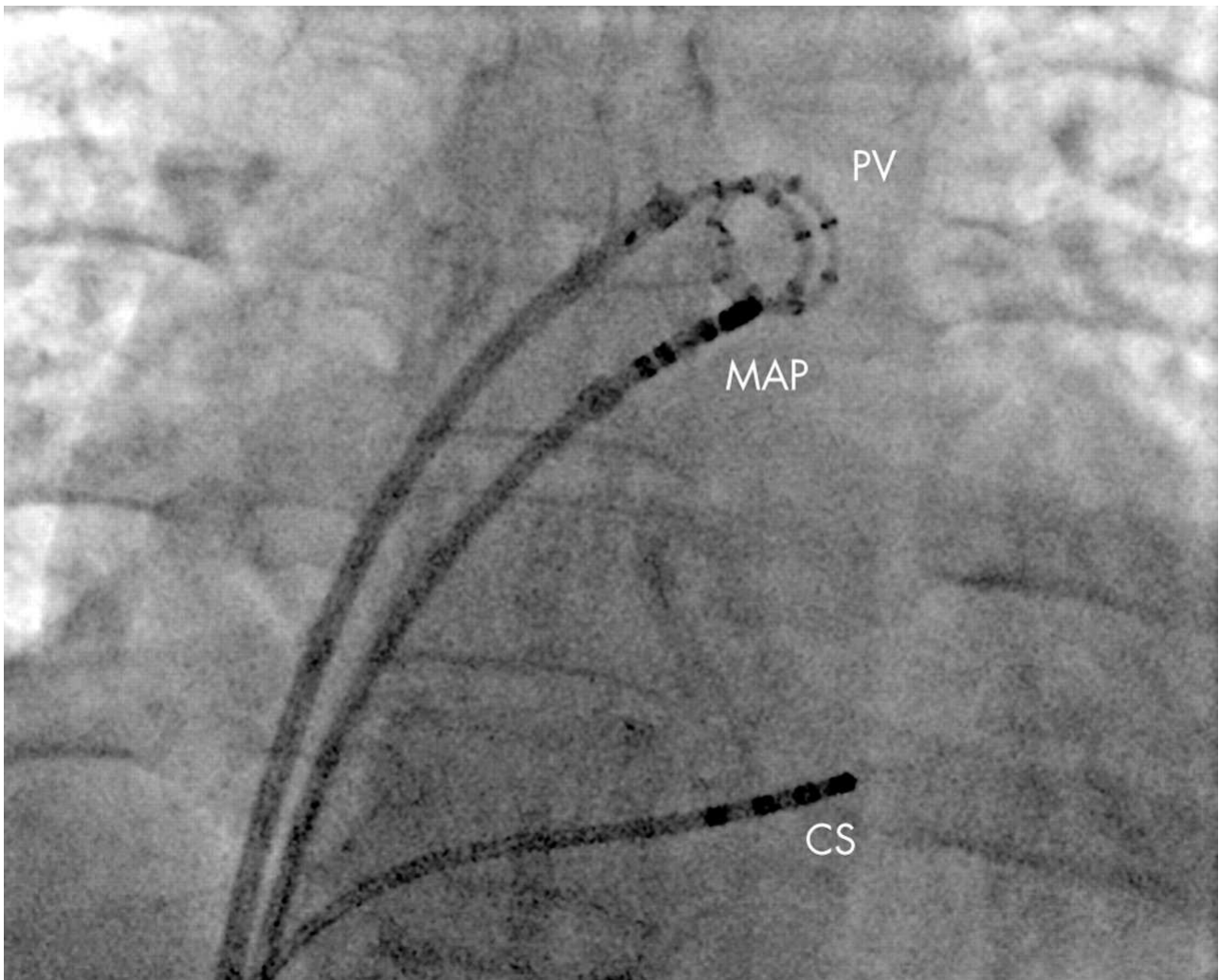
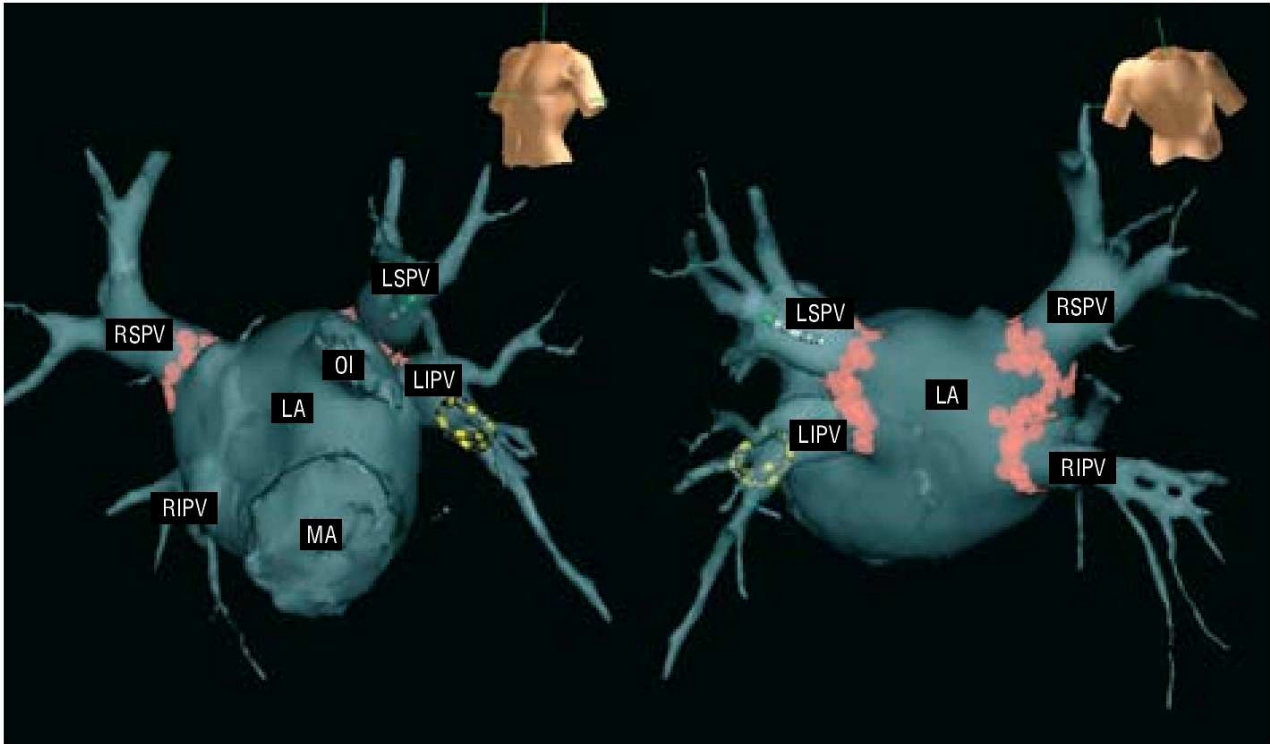
La diagnostica per immagini inoltre nella guida dell'ablazione della fibrillazione atriale è attualmente fondamentale per la sicurezza ed efficacia procedurale.

Ulteriori casi dovrebbero essere eseguiti e raccolti per dare consistenza a questi primi dati preliminari ottenuti dal nostro gruppo.

Attendiamo nuovi sviluppi e magari la possibilità di utilizzo maggiore di RMN nel nostro centro in alternativa o sostituzione della TAC pre procedura e per l'integrazione durante la procedura per ridurre ulteriormente il paziente all'esposizione a radiazioni ionizzanti.







## Bibliografia

- 1) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A et al. Prevalence , age distribution , and gender of patients with atrial fibrillation .Analysis and implications. Arch Intern Med 1995; 155:469-473.
- 2) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ , et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atriale fibrillation: Population based estimates. Am J Cardiol 1998; 82: 2N- 9N.
- 3) Stewart S, Hart CL, Hole DJ, Mc Murray JJ. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516-521.
- 4) Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Shulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol 2009;104: 1534- 1539.
- 5) Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C , et al. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian Registry ( FIRE).Italian Heart J 2004; 5:205-213.
- 6) Ali S, Fenn NM, Zarowitz BJ, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in patients hospitalised in a large hospital. Panminerva Med 1993;35:2009- 213.
- 7) Wolf PA , Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. Stroke 1991; 22:983 – 988.
- 8) Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachicardia – induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. Am J Coll Cardiol 1997; 29: 709- 715.

- 9) Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
- 10) Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109:1509-1513.
- 11) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. For the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent AF. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834- 1840.
- 12) Hohnloser SH, Kuck KH. Randomized trial of rhythm or rate control in atrial fibrillation: the Pharmacological Intervention in atrial fibrillation Trial (PIAF). *Eur Heart J* 2001; 22:801- 802.
- 13) Pappone C, Santinelli V. Towards a unified strategy for atrial fibrillation ablation? *Eur Heart J* 2005; 26: 696-704.
- 14) Kettering K, Greil GF, Fenchel M et al. Catheter ablation of atrial fibrillation using the Navx/Ensite –system and a CT/ MRI guided approach. *Clin Res Cardiol* 2009; 98:285-296
- 15) Haisseguerre M, Jais P, Shah D, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659-666.

- 16) Delise P, Gianfranchi L, Paparella N et al. Clinical usefulness of slow pathway ablation in patients with both paroxysmal AV nodal reentrant tachycardia and atrial fibrillation. *Am J cardiol* 1997;79:1421-1423.
- 17) Haisseguerre M, Fischer B, Labbe T et al. Frequency of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation of avert accessory pathways. *Am J Cardiol* 1992; 69:493-497
- 18) Pristowsky EN. Tachycardia – induced tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: Di Marco JP, Pristowsky EN ( eds) *Atrial arrhythmias: state of the art*. Armonk, NY, Futura Publishing Company, Inc 1995.pp 81-95.
- 19) Jais P, Haisseguerre M, Shah DC et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-576.
- 20) Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:803-809.
- 21) Lin W, Tai C, Hsiegh M, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003; 107:3176-3183.
- 22) Coumel P. Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:338-355.
- 23) Michelucci A, Padeletti L, Molino Lova R, et al. La refrattarietà atriale e la sua dispersione in differenti condizioni fisiopatologiche. *G Ital Cardiol* 1982;12:555-56

- 24) Daud EG, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600-1606
- 25) Swartz JF, Pellerseis G, Silvers J, et al . A catheter based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;90 (Suppl):1-335.
- 26) Haisseguerre M, Jais P, Shah DC, et al Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101:1409-1417
- 27) Haisseguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102:2463-2465.
- 28) Ouyang F, Bانش D, Ernst S, et al . complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double- Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:2090-2096
- 29) Oral H, Knight BP, Tada H , et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105:1077-1081.
- 30) Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation. intracardiac echocardiography- guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1335-1340
- 31) Morady F. Ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:124-139
- 32) Dong J, Calkins H, Solomon SB, et al. Integrated electroanatomic mapping with three dimensional computed

- tomographic images for real time guided ablations. *Circulation* 2006;113:186-194
- 33) Haisseguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation for long lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *Journal of Cardiovasc Electrophysiology* 2005; 16(11):1125-1136
- 34) Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102:2619-2628.
- 35) Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: state of art. *Am J Cardiol* 2005; 96 (suppl).
- 36) Lang CC, Gugliotta F, Santinelli V, et al. Endocardial impedance mapping during circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation differentiates between atrial and venous tissue. *Heart Rhythm* 2006; 3: 171- 178.
- 37) Pappone C, Santinelli V. How to perform encircling ablation of the left atrium. *Heart Rhythm* 2006; 3:1105-1109.
- 38) Keane D, Reddy V, Ruskin J. Emerging concepts on catheter ablation of atrial fibrillation from the tenth annual Boston atrial fibrillation symposium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1025-1028.
- 39) Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2044-2053

- 40) Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 13:37-42.
- 41) Scavanacca M, Pisani CF, Hachul D, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114:876-885.
- 42) Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow up. *Heart Rhythm* 2007; 4:816-861.
- 43) Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For the Cure of Atrial Fibrillation study). *Eur Heart J* 2006; 27: 216-221.
- 44) Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340 – 2347.
- 45) Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrences after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28:366-371.
- 46) O'Neill MD, Jais P, Haisseguerre M, et al. The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation. Evidence for a cumulative effect. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 16:153-167.

- 47) Robinson MR, Hutchinson MD. Use of Imaging Techniques to Guide Catheter Ablation Procedures. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 374-381.
- 48) Marazzi R, De Ponti R, Lumia D , et al . Common trunk of the inferior pulmonary veins: an unexpected anatomical variant detected before ablation by multislice computer tomography. *Europace* 2007; 9:121.
- 49) Mansour M, Refaat M, Heist EK, et al. Three dimensional anatomy of the left atrium by magnetic resonance angiography : implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 719-723.
- 50) McGann C, Kholmovski EG, Oakes RS, et al. New Magnetic resonance imaging based method for defining the extent of left atrial wall injury after ablation of atrial fibrillation. *JACC* 2008;52:1263-1271
- 51) Segerson NM, Daccarett M, Badger TJ , et al. Magnetic resonance imaging- confirmed ablative debulking of the left atrial posterior wall and septum for treatment of persistent atrial fibrillation: rationale and initial experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 21: 126-132.
- 52) Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, et al. Phased array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003; 107: 2710-2716.
- 53) De Ponti R, Marazzi R, Caravati F , et al. Integration of computed tomography imaging and electroanatomic mapping to

support electrophysiologically based procedures for ablation of atrial fibrillation . *J Cardiovasc Med* 2006; 7.

- 54) Dong J, Calkins H, Solomon SB, et al. Integrated electroanatomic mapping with three dimensional computed tomography images for real time guided ablations. *Circulation* 2006; 113: 186-194.
- 55) Kistler PM, Rajappan K, Jahngir M ,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: 1093-1101
- 56) Richmond L, Rajappan K, Voth E, et al. Validation of computed tomography image integration into the Ensite Navx Mapping System to perform catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:821-827.
- 57) Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC et al. Long term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:661-667.
- 58) Pappone C, Manguso F, Vicedomini G et al. Pulmonary vein denervation enhances long term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109:327-334.
- 59) Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 100-104

- 60) Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation . J Interv Card Electrophysiol 2004; 10:221-226
- 61) Hsieh MH, Tai CT, Lee SH , et. The different mechanism between late and very late recurrences of atrial fibrillation in patients undergoing a repeated catheter ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2006 ;17:231-235
- 62) Verma A, Kilicaslan F, pisano E, et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. Circulation 2005; 112:627-635.
- 63) Brooks AG, Wilson L, Kuklik P , et al. Image integration using Navx Fusion: initial experience and validation. Heart Rhythm 2008;5:526-535
- 64) Ector J , De Buck S, Adams J , et al. Cardiac three dimensional magnetic resonance imaging and fluoroscopy merging : a new approach for electroanatomic mapping to assist catheter ablation. Circulation 2005; 112:3769-3776
- 65) Sra J, Krum D, Hare J , et al. Feasibility and validation of registration of three dimensional left atrial models derived from computed tomography with non contact cardiac mapping system.Heart Rhythm 2005;2:55-63
- 66) Sra J, Krum D, Malloy A, et al. Registration of three dimensional left atrial computed tomographic images with projection images obtained using fluoroscopy. Circulation 2005; 112:3763-8

- 67) Kistler PM, Schilling RJ, Rajappan K, et al. Image integration for atrial fibrillation ablation pearls and pitfalls. *Heart Rhythm* 2007;4:1216-21
- 68) Dong J, Dalal D, Scherr D, et al. Impact of heart rhythm status on registration accuracy of the left atrium for catheter ablation of atrial fibrillation . *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:1269-1276