

Il punto sull'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

**Yvonne Cristoforetti (MD), Andrea Mazzanti (MD), Martina Pianelli (MD),
Nataschia Cerrato (MD), Fiorenzo Gaita (MD)**

Divisione di Cardiologia, Ospedale San Giovanni Battista, Università degli Studi di Torino - Torino

Riassunto

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più frequente nella pratica clinica; essa si associa ad un aumentato rischio di tromboembolia (soprattutto ictus), scompenso cardiaco e mortalità e causa un peggioramento della qualità di vita. Oggi nel mondo oltre 10 milioni di persone sono affette da FA (il 4% degli individui al di sopra dei 60 anni e fino al 10% degli ultraottantenni). La terapia farmacologica, che ha ottimi risultati nel controllo della frequenza ventricolare in corso di FA e nella riduzione del rischio cardioembolico, non ha altrettanta efficacia nel ripristino e nel mantenimento del ritmo sinusale, ed è gravata da effetti collaterali non trascurabili.

Il trattamento della FA mediante ablazione transcateretere rappresenta oggi un'opzione terapeutica proponibile a molti pazienti ed ha un ruolo riconosciuto dalle linee guida delle principali società di cardiologia. Numerose strategie ablativistiche – transcateretere e chirurgiche – sono state proposte negli ultimi anni, da sole o in combinazione (isolamento delle vene polmonari, lesioni lineari in atrio sinistro, eliminazione dei potenziali frammentati, lesioni in atrio destro). In generale si ritiene che i pazienti con cuore sano e FA parossistica possano giovare del solo isolamento delle vene polmonari come primo approccio terapeutico, con un'efficacia dell'85%. I pazienti con FA persistente e *long-standing* hanno spesso un atrio sinistro dilatato (per una preesistente cardiopatia strutturale o per il rimodellamento secondario all'aritmia): in questi casi è preferibile procedere sin dall'inizio con approcci più aggressivi, che comprendano isolamento delle vene polmonari, lesioni lineari in atrio sinistro ed abbattimento dei potenziali frammentati per ottenere una percentuale di successo dell'80% circa.

Summary

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia, and it is responsible for an increased risk of stroke, heart failure and all-cause mortality.

Today more than 10 million people worldwide are affected by AF (4% of individuals over 60 and up to 10% of the over 80). Although pharmacological therapy showed good results in controlling ventricular rate during arrhythmia and in reducing the risk of embolism, therapy is not so effective in maintaining sinus rhythm. In addition drug therapy presents substantial incidence of side effects. The promising results of catheter ablation in the treatment of atrial fibrillation compared with the results of pharmacological therapy make to consider catheter ablation early in the management of these patients.

Many ablativistic approaches – by catheter and surgery – have been proposed in the recent years, alone or in combination (pulmonary veins isolation, linear lesions in the left atrium, ablation of fragmented potentials, lesions in the right atrium). There is a general agreement that patients with paroxysmal atrial fibrillation and structurally normal heart can be treated with pulmonary veins isolation alone as the first therapeutic approach reaching an efficacy of about 85% in the long-term. On the other hand patients with persistent AF often have a dilated left atrium (either for the pre-existing cardiac disease or for structural remodeling due to the arrhythmia): in these cases it is preferable to use a more aggressive approach, including pulmonary veins isolation, linear lesions in the left atrium and ablation of fragmented potentials to obtain a success rate of about 80% in the long-term.

Parole chiave: Fibrillazione atriale, Ablazione transcateretere

Key words: Atrial fibrillation, Catheter ablation

Premessa

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia che si incontra più spesso nella pratica clinica, ed è responsabile di circa un terzo dei ricoveri per disturbi

del ritmo¹. Essa si associa ad un aumentato rischio di tromboembolia (ictus ed embolia periferica), scompenso cardiaco e mortalità e causa un peggioramento della qualità di vita, come dimostrato da ampi studi di popolazione^{2,3}. Si stima che oltre 10

milioni di persone nel mondo siano affette da FA (circa il 4% degli individui al di sopra dei 60 anni e oltre il 10% degli ultraottantenni) e questi numeri sono destinati a crescere in parallelo con l'aumento dell'età media della popolazione.

Cardiopalmi, astenia e dispnea sono i sintomi di presentazione più tipici, ma l'aritmia può decorrere del tutto asintomatica in un quinto dei casi.

La fibrillazione atriale è l'aritmia più frequente in soggetti con dilatazione dell'atrio secondaria a cardiopatia strutturale: fino a pochi anni orsono le patologie ad essa più tipicamente associate erano i vizi valvolari (stenosi ed insufficienza mitralica), mentre oggi sono soprattutto l'ipertensione arteriosa e lo scompenso cardiaco. Quando si presenta nel contesto di un substrato patologico, la FA ne peggiora i sintomi e la prognosi.

Talvolta, soprattutto in uomini oltre i 50 anni, l'aritmia non è correlata ad alcuna patologia organica e si parla pertanto di **fibrillazione atriale "isolata"** (o *lone atrial fibrillation*).

Cause di fibrillazione atriale

L'ipertensione arteriosa e l'invecchiamento sono oggi le cause più frequenti di FA, ma i meccanismi alla base dell'aritmia non sono completamente chiariti e insieme a quelli più conosciuti (fibrosi, dilatazione atriale sinistra, modificazione della connettiva intracellulare, ipertono del sistema nervoso autonomo vagale ed adrenergico) ve ne sono altri meno noti (obesità, sindrome delle apnee notturne, abuso di alcool ed altre sostanze stupefacenti, reflusso gastroesofageo).

Classificazione

Dalla originale classificazione che divideva la FA in parossistica e cronica, oggi si è passati a nuove definizioni, delle quali la più accettata è la seguente¹:

- **parossistica:** almeno 2 episodi di FA a risoluzione spontanea, di durata variabile fra pochi secondi e 7 giorni;
- **persistente:** FA di durata superiore ai 7 giorni. In questa categoria si include anche la FA *long-standing*, cioè di durata ininterrotta per oltre un anno. L'eventuale interruzione mediante cardioversione elettrica o farmacologica non modifica la definizione;
- **permanente:** la definizione non è univoca e comprende forme resistenti alla cardioversione o per

le quali il medico non ha ritenuto opportuno tentare il ripristino del ritmo sinusale.

Fisiopatologia

La patogenesi della fibrillazione atriale è oggetto di studio da oltre un secolo e numerosi sono stati i progressi nella comprensione di questa aritmia, in particolare dopo l'avvento delle tecniche di ablazione transcateretere. Molti punti restano ancora da chiarire, ma sempre più va affermandosi l'idea che il termine "fibrillazione atriale" raccolga uno spettro variegato di patologie – dalla *lone* FA, alle forme parossistica e persistente – che non possono essere spiegate in modo esauriente da un'unica teoria. Sono certamente da considerare diversi meccanismi fisiopatologici.

Per primo Louis nel 1913 suggerì l'ipotesi dell'**aumentato automatismo**, riproposta poi da Haissaguerre nel 1998⁴.

Negli anni '50 Moe ha formulato il modello delle **molteplici onde di rientro atriale**, validato dagli studi sperimentali di Alessie⁵. Esso postula che l'aritmia sia dovuta a molteplici fronti di attivazione elettrica che si propagano attraverso l'atrio e perpetuano il loro moto riattivando aree contigue di tessuto appena uscite dal periodo refrattario. Secondo gli studi di Alessie, che hanno supportato tale ipotesi, affinché la fibrillazione atriale possa mantenersi, si devono avere un numero sufficiente di fronti d'onda simultanei, ciascuno dipendente da una massa critica di tessuto atriale.

Alcuni Autori⁶, infine, hanno proposto che la FA, in presenza di un appropriato substrato, possa essere innescata da **microrientri ad alta frequenza** (rotori), localizzati sul setto e sulla parete posteriore dell'atrio sinistro (all'ostio delle vene polmonari).

Quando la fibrillazione atriale si mantiene per un tempo prolungato, gli atri vanno incontro ad un **rimodellamento elettrico ed anatomico** (con dilatazione e apposizione di tessuto fibroso) che predispone al perpetuarsi della fibrillazione atriale stessa (concetto secondo cui "la fibrillazione atriale genera fibrillazione atriale").

Al giorno d'oggi si ritiene che tutti questi meccanismi siano validi, combinandosi variamente nelle diverse forme cliniche di FA e a seconda del substrato anatomico presente.

Nei pazienti con FA parossistica (e con atri di piccole dimensioni) prevale l'attività focale a partenza dalle vene polmonari, mentre nelle forme persistenti

ti e permanenti, che in genere si associano a dilatazione atriale, il meccanismo principale è il rientro. Queste osservazioni hanno rinforzato il concetto che lo sviluppo della fibrillazione atriale richiede la **presenza di un "trigger" e di un substrato anatomico**, capaci rispettivamente di iniziare e sostenere la fibrillazione atriale. Ai diversi meccanismi alla base della FA corrispondono diversi approcci ablativi.

Terapia della fibrillazione atriale

Gli obiettivi della terapia della FA sono:

- 1) il controllo della frequenza ventricolare;
- 2) il ripristino ed il mantenimento del ritmo sinusale;
- 3) la prevenzione dei fenomeni tromboembolici con la terapia anticoagulante orale.

Mentre l'obiettivo del controllo della frequenza ventricolare è stato raggiunto grazie a farmaci quali la digitale, i beta bloccanti e i calcio-antagonisti non diidropiridinici, non altrettanto soddisfacenti sono stati i risultati della terapia farmacologica mirata al ripristino ed al mantenimento del ritmo sinusale. Gli antiaritmici hanno dimostrato di avere un'efficacia variabile tra il 50% (chinidina, flecainide e propafenone) e il 60-70% dei farmaci di classe III (sotalolo e amiodarone rispettivamente). È noto che l'uso di queste molecole si associa ad un'elevata incidenza di effetti collaterali, variabili tra il 10 e il 20%, e ad un aumentato rischio di mortalità soprattutto in pazienti con cardiopatia.

La terapia farmacologica rimane il primo approccio terapeutico, essendo il più conosciuto, in favore del quale esistono maggiori evidenze. Tuttavia, poiché non è in grado di mantenere il ritmo sinusale nel 30-50% dei casi, si è sviluppata la ricerca di alternative, quali l'ablazione chirurgica e transcateretere.

Il primo trattamento non farmacologico della fibrillazione atriale è stato l'ablazione con shock elettrico del nodo atrioventricolare (1979), in pazienti con FA rapida e refrattaria ai farmaci. Attualmente questa procedura, eseguita con radiofrequenza, ha scarsa applicazione sia perché le terapie per il controllo della frequenza sono efficaci, sia perché crea un blocco atrio ventricolare completo e irreversibile che rende il paziente dipendente da un pace maker. Nel corso degli anni sono stati proposti diversi schemi di ablazione chirurgica della FA: partendo dall'ipotesi che essa dipenda dalla presenza di circuiti di rientro, è stata studiata una metodica (conosciuta

come *Maze*, termine inglese che significa *labirinto*), basata sulla creazione con il bisturi di molteplici lesioni che interrompono tali circuiti incanalando l'impulso elettrico nei due atri^{7, 8}. Tuttavia questa metodica, pur efficace in un'elevata percentuale di casi, ha trovato indicazioni limitate in quanto di difficile esecuzione e gravata da lunghi tempi operatori e da rischi non trascurabili (sanguinamento).

Alla fine degli anni '90 è stato dimostrato che lesioni limitate al setto ed alla parete posteriore dell'atrio sinistro, più facili da eseguire, hanno la stessa efficacia dell'intervento chirurgico di Maze^{9, 10, 11}. Il nostro gruppo e quello giapponese di Sueda hanno proposto un approccio ablativo più limitato. Esso prevede l'esecuzione di lesioni solo sul setto e sulla parete posteriore dell'atrio sinistro utilizzando la crioenergia, che crea fibrosi senza intaccare il tessuto connettivale, minimizzando sia il rischio emorragico che quello trombotico. Tali osservazioni hanno aperto la strada all'ablazione transcateretere.

Tra il 1996 e il 1998 sono state pubblicate le prime esperienze di ablazione transcateretere, basate su casistiche limitate e riguardanti soprattutto pazienti con FA parossistica^{12, 13, 14}.

Nel 1998 il gruppo di Bordeaux ha dimostrato che l'isolamento elettrico delle sole vene polmonari, da cui partono i foci aritmogeni per l'innescò della FA, è efficace nel curare il 70% dei pazienti con cuore sano e FA parossistica. Dagli inizi del 2000 l'ablazione transcateretere si è diffusa ed è diventata una metodica utilizzata non solo a livello sperimentale, ma praticata da molti centri e proponibile ad un più vasto pubblico, anche grazie all'evoluzione delle tecnologie disponibili. Dal 2006, infine, l'ablazione transcateretere viene annoverata tra le possibili opzioni terapeutiche dalle linee guida sia europee che statunitensi, qualora venga scelta la strategia del controllo del ritmo (**Fig. 1**).

Allo stato attuale delle conoscenze la strategia ablativa proposta è diversa a seconda del tipo di FA e del paziente da trattare.

Vi è accordo sul fatto che i pazienti con cuore sano e FA parossistica possano giovare come primo approccio terapeutico del solo **isolamento delle vene polmonari**. Esiste una certa difformità di vedute fra i centri che si occupano di ablazione transcateretere, a proposito della metodica da seguire per ottenere meglio e con più sicurezza tale obiettivo. Alcuni¹³ propongono una tecnica classica elettrofisiologica, **senza l'aiuto di sistemi computerizzati**

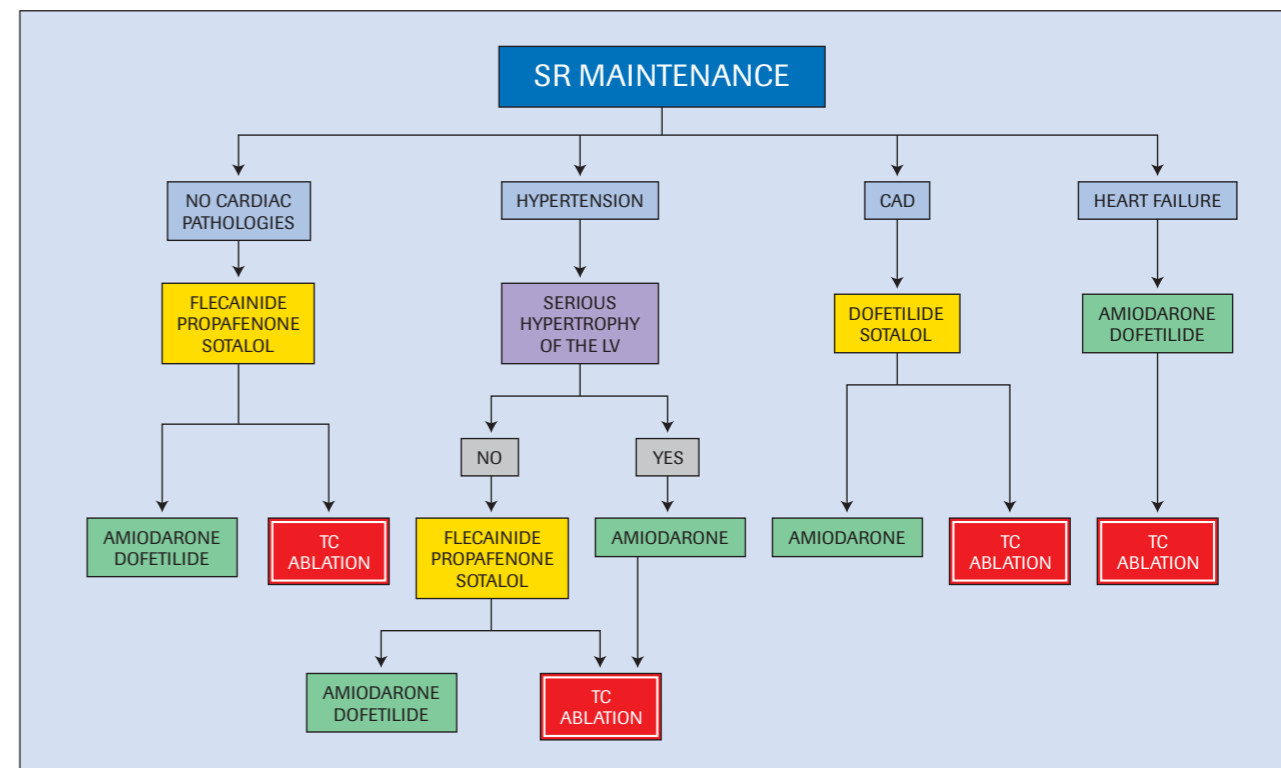


Fig. 1 - Quando per il paziente viene scelto il mantenimento del ritmo sinusale, la strategia terapeutica prevede un diverso orientamento a seconda che sia presente o meno una cardiopatia strutturale (flow-chart adattata dalle linee guida ACC/AHA/ESC 2006).

di navigazione. Essa prevede che le vene polmonari da isolare vengano dapprima visualizzate con contrasto e mappate con piccoli cateteri circolari multipolari che ne individuano l'attività elettrica; in seguito si procede all'ablazione periostale fino ad ottenere la scomparsa dei potenziali elettrici sul catetere mappante (**Fig. 2**). Altri centri eseguono l'isolamento delle vene basandosi su metodiche di ricostruzione anatomica dell'atrio e delle vene polmonari con tecniche 3D^{14, 15} o utilizzando l'ecocardiografia intracardiaca¹⁶.

Altri, tra cui il nostro gruppo, preferiscono conoscere l'anatomia dell'atrio sinistro (in particolare il numero e la posizione delle vene polmonari) eseguendo una RMN del cuore e poi, con l'ausilio di **sistemi di mappaggio 3D** (Carto Merge, Carto3, Navx), isolare le vene stesse a livello antrale e validare la procedura con la completa scomparsa dei potenziali elettrici delle vene mediante cateteri multipolari (**Fig. 3**). Le **tecniche di ricostruzione tridimensionale** sono nate e si sono sviluppate per la necessità di ridurre al minimo l'esposizione radiologica degli operatori e dei pazienti: oggi, a seconda della metodica scelta, l'esposizione intraprocedura-

le oscilla tra i 10 e gli 80 minuti. Il vantaggio della ridotta esposizione radiologica, però, si ha solo utilizzando la RMN per conoscere l'anatomia dell'atrio sinistro e si perde ricorrendo all'impiego della TC^{17, 18}.

Indipendentemente dal tipo di procedura scelta, le percentuali di successo oggi sono simili, con un'efficacia dell'85% circa nei **pazienti con FA parossistica ed atrio sinistro non dilatato** o moderatamente dilatato. Bisogna però considerare che per ottenere tali risultati il 30% dei pazienti necessita di una seconda procedura ablativa perché frequentemente l'isolamento ottenuto in acuto non si mantiene nel tempo, a causa della parziale riparazione del tessuto¹⁹.

Diverso è invece l'approccio da usare in **paziente con FA persistente**. Quasi sempre infatti si tratta di pazienti con atrio sinistro molto dilatato a causa della cardiopatia di base o per il rimodellamento secondario all'aritmia. In tal caso, come già precedentemente dimostrato da Gaita et al.²⁰, l'isolamento delle vene polmonari è efficace in meno del 30% dei casi, mentre l'associazione di isolamento delle vene polmonari, linea del tetto (che connette le vene polmonari

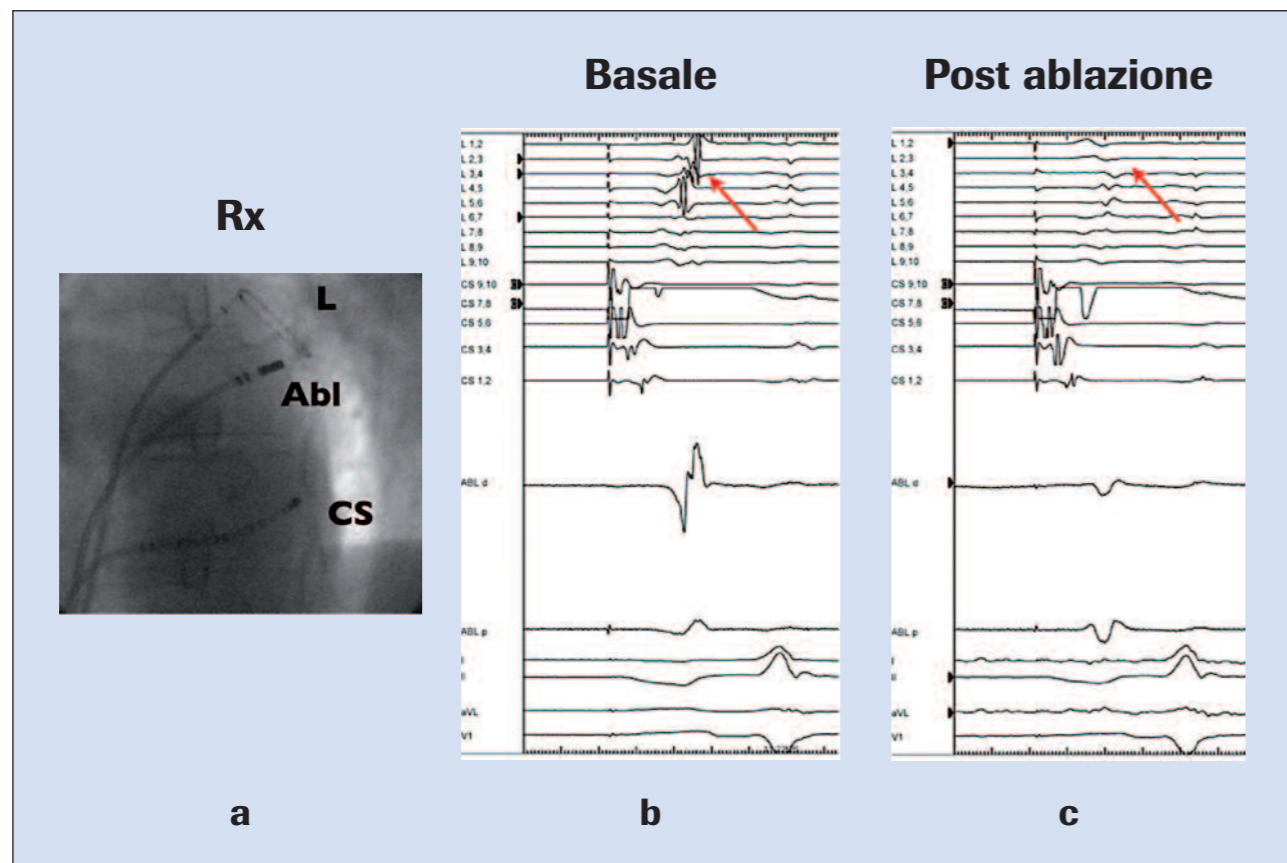


Fig. 2 - Figura 2a) Immagine radiologica (proiezione obliqua sinistra) che mostra un catetere all'interno del seno coronarico (CS), il catetere mappante multipolare circolare (L) e il catetere ablatore (abl), posti all'imbocco della vena polmonare superiore sinistra, durante l'ablazione della stessa. **Figura 2b e 2c**) Potenziali elettrici registrati dal catetere multipolare mappante (L) posto all'imbocco della vena polmonare superiore sinistra, in condizioni basali (**b**) e dopo l'ablazione (**c**) (la freccia indica il potenziale venoso, scomparso al termine dell'ablazione).

superiori) e linea tra la vena polmonare inferiore di sinistra e anulus mitralico (schema "a 7"), si associa ad una percentuale di successo superiore all'80%.

In questi pazienti si è dimostrato utile associare all'isolamento delle vene polmonari e alle lesioni lineari in atrio sinistro anche la ricerca e l'abbattimento dei potenziali frammentati, espressione di zone critiche per il mantenimento dell'aritmia^{12, 21, 22}. La FA *long-standing* richiede in genere tutti e tre gli approcci²³ per ottenere un successo a un anno dell'80% circa, con necessità di una seconda procedura nella metà dei casi.

A differenza di quanto avviene con il solo isolamento delle vene polmonari, in cui le recidive sono per lo più dovute a recupero di conduzione delle stesse con l'atrio sinistro, nel caso della FA *long-standing* la necessità di ripetere la procedura è legata all'insorgenza di tachicardie atriali da macrorientro secondarie alle lesioni del primo intervento. Tali tachicardie atriali richiedono complesse procedure

di mappaggio degli atri per identificare con precisione il rientro o la zona focale di origine. Per quanto riguarda invece i soggetti con cardiopatia strutturale, da una revisione della letteratura risulta che essi costituiscono solo il 20% dei pazienti sottoposti ad ablazione. Anche in questi casi tuttavia le procedure ablativistiche si sono dimostrate efficaci^{24, 25}.

Fattori predittivi di insuccesso dell'ablazione transcateretere

I pazienti per cui si hanno minori probabilità di successo con l'ablazione, come già dimostrato per l'indicazione alla cardioversione, sono quelli in cui l'**atrio sinistro è estremamente dilatato** (> 50 mm di diametro antero-posteriore all'ecocardiogramma) e la fibrillazione atriale **persiste da molto tempo** (> 6 mesi). Questi due parametri sono validi anche per l'ablazione transcateretere, ma con soglie più elevate (atrio sinistro con volume > 150 ml alla RMN o FA di durata > 2 anni)^{23, 26}.

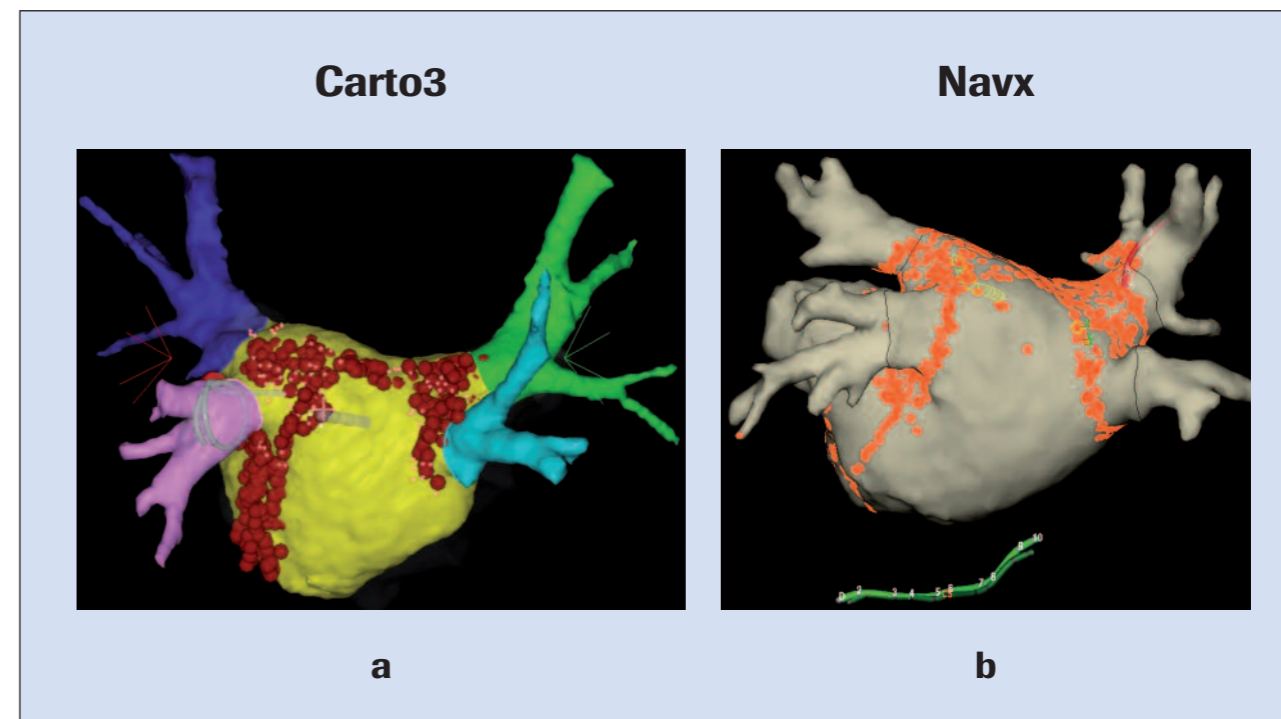


Fig. 3 - Ricostruzione 3D dell'atrio sinistro con metodica Carto3 (**a**) e Navx (**b**). In rosso sono indicati i punti corrispondenti all'applicazione della radiofrequenza.

Per quanto riguarda l'efficacia dell'ablazione transcateretere a lungo termine, il nostro gruppo²⁷ ha dimostrato che il follow-up a breve termine non può essere considerato definitivo, perché sono possibili recidive anche dopo i primi 12 mesi, soprattutto nei pazienti sottoposti al solo isolamento delle vene polmonari.

Complicanze dell'ablazione transcateretere

Ampi studi multicentrici mostrano una percentuale di complicanze maggiori del 6% circa (morte 0,05%, stroke 0,3%, TIA 0,6%, complicanze vascolari 1%, tamponamento cardiaco 1,22%, stenosi delle vene polmonari 1,7%)²⁸. Il tipo di complicanza osservata si è modificato nel corso del tempo: inizialmente si aveva spesso la stenosi delle vene polmonari, secondaria al fatto che le lesioni si effettuavano all'interno delle vene stesse. Successivamente l'ablazione si è portata alla zona ostiale delle vene polmonari, per cui oggi questa complicanza è estremamente rara.

Indicazioni all'ablazione transcateretere

Dal 2006 l'ablazione transcateretere viene annoverata tra le possibili opzioni terapeutiche dalle linee guida

sia europee che statunitensi, qualora venga scelta la strategia del controllo del ritmo.

Sulla base di quanto pubblicato nel 2007 dalla *Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation*²⁹, l'ablazione transcateretere è contemplata come strategia terapeutica di seconda linea in tutte le categorie di pazienti affetti da fibrillazione atriale sintomatica refrattaria ad almeno un antiaritmico di classe I (pazienti con cuore sano) o III (in presenza di una cardiopatia strutturale) o intolleranti a tali farmaci. È inoltre ragionevole proporre l'ablazione nei casi di tachicardiomiopatia secondaria a FA. Solo in casi selezionati è proponibile, anche se risulta ancora discussa come prima scelta terapeutica (pazienti giovani, con storia di FA parossistica molto sintomatica, senza cardiopatia associata, in cui la pratica a lungo termine della terapia antiaritmica e anticoagulante possa determinare problemi di *compliance* e tolleranza).

Il solo obiettivo di sospendere la terapia anticoagulante a lungo termine, soprattutto in pazienti con CHADS₂ > 2, non può invece essere considerato un criterio di scelta dell'ablazione transcateretere, in quanto è stato dimostrato che sono possibili recidive aritmiche anche dopo lunghi periodi in cui è stato

mantenuto il ritmo sinusale^{28, 30}.

Nella scelta del paziente a cui proporre la procedura ablativa, è ragionevole considerare alcuni parametri che possono influenzare l'*outcome* a lungo termine:

- le dimensioni dell'atrio sinistro, poiché la proba-

bilità di successo dell'ablazione è inversamente proporzionale al volume atriale²⁶;

- la durata della FA, che modifica il substrato elettro-anatomico rendendo necessarie procedure ablativo più complesse.

Bibliografia

- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines. *Circulation* 2006; 114: 257-354.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-7.
- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
- Rensma PL, Alessie MA, Lammers WJ, et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 395-410.
- Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, et al. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: S2-12.
- McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, et al. The Cox-Maze procedure: the Cleveland clinic experience. *Semin Thorac Cardiovascular Surg* 2000; 12: 25-27.
- Arcidi JM Jr, Doty DB, Millar RC, et al. The Maze III procedure: LDS Hospital experience. *Semin Thorac Cardiovascular Surg* 2000; 12: 38-43.
- Gaita F, Riccardi R. Lone atrial fibrillation ablation. Transcatheter or minimally invasive surgical approaches? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 475-80.
- Sueda T, Nagata H, Shikata H, et al. Simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1796-800.
- Alfieri O, Benussi S. Mitral valve surgery with concomitant treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Rev* 2000; 8: 317-21.
- Gaita F, Riccardi R, Calò L, et al. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. Electrophysiological findings and ablation results. *Circulation* 1998; 97: 2136-45.
- Haïssaguerre M, Jaïs 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.
- 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.
- Pappone C, Augello G, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation. *Ital Heart J* 2005; 6: 190-9.
- Verma A, Patel D, Famy T, et al. Efficacy of adjuvant anterior left atrial ablation during intracardiac echocardiography-guided pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 151-6.
- Ferguson JD, Helms A, Mangrum JM, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation without fluoroscopy using intracardiac echocardiography and electroanatomic mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 611-9.
- Venneri L, Rossi F, Botto N, et al. Cancer risk from professional exposure in staff working in cardiac catheterization laboratory: insights from the national research council's biological effects of ionizing radiation VII report. *Am Heart J* 2008; 157: 118-124.
- Cappato R, Negroni S, Pecora D, et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 1599-604.
- Gaita F, Riccardi R, Caponi D, et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation* 2005; 111: 136-42.
- Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, et al. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 91: 1588-95.
- Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2044-2053.
- Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1138-47.
- Gaita F, Di Donna P, Olivetto I, et al. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1575-81.
- Gaita F, Di Donna P, Caponi D, et al. Ablazione della fibrillazione atriale nel paziente con cardiopatia strutturale: quando pensarci? *G Ital Cardiol* 2009; 10: 572-579.
- Montefusco A, Biasco L, Blandino A, et al. Left atrial volume at MR is the main determinant of outcome after pulmonary veins isolation plus linear lesions ablation for paroxysmal-persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med*, in press.
- Gaita F, Caponi D, Scaglione M, et al. Long-term clinical results of 2 different ablation strategies in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2008; 1: 269-275.
- Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100-1105.
- 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(6): 816-861.
- Cheema A, Dong J, Dalal D, et al. Long-term safety and efficacy of circumferential ablation with pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1080-1085.