

## **La fibrillazione atriale nel giovane**

Massimo Tritto

Laboratorio di Elettrofisiologia, Istituto Clinico “Mater Domini”, Castellanza (VA)

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Massimo Tritto

Istituto Clinico Mater Domini

via Gerenzano, 2

21053 Castellanza (VA)

tel 0331/476246

fax 0331/476201

e.mail: [m.tritto@libero.it](mailto:m.tritto@libero.it)

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia di più comune riscontro nella popolazione generale con una prevalenza media compresa tra 0.5% e 1%<sup>(1)</sup>. Si manifesta più frequentemente negli uomini. La prevalenza cresce in maniera esponenziale con l'invecchiamento passando dallo 0.5% nei soggetti con età compresa tra 50 e 60 anni a circa il 9% in quelli con età tra 80 e 90 anni<sup>(2)</sup>. L'analisi dei trend secolari dimostra che, per cause non del tutto note, l'incidenza dell'aritmia è in costante aumento nel tempo<sup>(3)</sup>. Poiché molti episodi di FA si verificano in maniera asintomatica, probabilmente queste cifre forniscono una sottostima del problema. La FA rappresenta la prima causa di ricovero ospedaliero per aritmia in Italia<sup>(4)</sup> e nel mondo occidentale<sup>(5)</sup>. Sulla base di queste premesse è facile intuire come la gestione dei pazienti affetti da tale aritmia costituisca un enorme problema sanitario che richiede l'utilizzo di sempre maggiori risorse umane e tecnologiche (con i loro relativi costi) al fine di ridurre l'impatto sociale della FA attraverso opportune strategie di prevenzione e/o di contenimento delle morbilità associate.

Lo scopo di questa rassegna è quello di fare il punto sulla gestione del paziente "giovane" (età inferiore a 65 anni) con episodi ricorrenti di FA.

## **Aspetti clinici della FA.**

Dopo il primo episodio, la FA può presentarsi in maniera parossistica (episodi che si arrestano spontaneamente generalmente entro la prima settimana dall'insorgenza), persistente (episodi che vengono interrotti solo attraverso una cardioversione farmacologica o elettrica), o permanente (nei casi in cui la cardioversione non sia in grado di ripristinare il ritmo sinusale o si decida arbitrariamente di lasciare il paziente in FA)<sup>(6)</sup>. A seconda delle popolazioni studiate, nel 12-30% dei casi non è possibile identificare una patologia concomitante (FA idiopatica), con la prevalenza più alta ovviamente nei soggetti più giovani e nelle forme parossistiche<sup>(7,8)</sup>. Le patologie concomitanti più comunemente riscontrate sono l'ipertensione arteriosa, la coronaropatia, le cardiomiopatie e le malattie valvolari<sup>(8)</sup>. I sintomi, di natura estremamente variabile, derivano dalla perdita della sincronia atrio-ventricolare e dalla risposta ventricolare irregolare e, talora, rapida. In casi probabilmente predisposti con forme iterative o persistenti, queste alterazioni possono condurre allo sviluppo di una disfunzione ventricolare sinistra (la cosiddetta tachicardiomiopatia), talora di grado severo, generalmente reversibile dopo soppressione (farmacologica o non-farmacologica) dell'aritmia<sup>(9)</sup>. Dal punto di vista clinico, il maggiore impatto della FA anche nei soggetti giovani è rappresentato dalle comorbilità associate (rischio tromboembolico in primo luogo) e dall'effetto sulla mortalità<sup>(10-12)</sup>. In generale, il rischio tromboembolico nei soggetti con FA di origine non-reumatica è 4-5 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale a prescindere dalla modalità di presentazione dell'aritmia (forma parossistica vs persistente/permanente). In questo ambito, sono a rischio significativamente più elevato i soggetti con pregresso disturbo di circolo cerebrale, quelli con età maggiore di 65 anni, gli ipertesi, i diabetici, i pazienti con cardiopatia infartuale, quelli con disfunzione ventricolare sinistra e/o insufficienza cardiaca, i soggetti con importante atriomegalia sinistra<sup>(12)</sup>. Il rischio tromboembolico aumenta significativamente anche in presenza di FA di durata maggiore di 48 ore. Per tali ragioni, questa aritmia rappresenta un fattore di rischio indipendente di mortalità nei soggetti affetti con un odd ratio di 1.5 (95% C.I.: 1.2-1.8) nella popolazione maschile e 1.9 (95% CI: 1.5-2.2) in quella femminile<sup>(11)</sup>.

## **Trattamento della FA nel giovane.**

**Profilassi antitrombotica.** Sulla base di quanto detto in precedenza, la profilassi antitrombotica è indicata anche nei soggetti giovani qualora siano presenti fattori di rischio aggiuntivi. In questo contesto, l'anticoagulazione orale con warfarin (con valori di INR maggiori di 2) è superiore all'antiaggregazione piastrinica con acido acetilsalicilico in termini di riduzione del rischio embolico (rispettivamente -62% vs -22% in confronto al placebo)<sup>(13)</sup>. Il maggiore vantaggio si osserva nei soggetti a più alto rischio. L'utilizzo del warfarin deve però essere sempre valutato anche in base al potenziale rischio di sanguinamento e/o di complicanze emorragiche (aumentato in presenza di INR maggiore di 3) che potrebbero quindi vanificarne gli effetti benefici. Pertanto, un valore di INR compreso tra 2 e 3 rappresenta nei soggetti giovani un valido compromesso in termini di rapporto rischio-beneficio<sup>(14,15)</sup>.

**Prevenzione delle recidive aritmiche con farmaci antiaritmici.** Negli ultimi anni si è assistito ad un crescente interesse della comunità scientifica verso la ricerca della migliore strategia di trattamento della fibrillazione atriale. In particolare, il dibattito si è concentrato da un lato sulla necessità di prevenire le recidive aritmiche rispetto al semplice controllo della risposta ventricolare e, dall'altro, sulle tecniche emergenti per la cura non-farmacologica dell'aritmia. Nei pazienti con episodi relativamente infrequenti e ben tollerati di FA, un trattamento discontinuo con farmaci antiaritmici della classe IC, assunti solo in concomitanza delle recidive aritmiche, si è dimostrato estremamente efficace nel ripristino del ritmo sinusale in acuto e nella riduzione delle ospedalizzazioni, a fronte di una bassa incidenza di effetti indesiderati<sup>(16)</sup>. Questa strategia terapeutica sembra particolarmente attraente anche nei pazienti giovani in cui l'assunzione continuativa di farmaci è meno accettata sia sul piano psicologico che per gli eventuali effetti indesiderati. Tuttavia, il principale limite di questo trattamento è rappresentato dalla quota consistente di pazienti (30-50%) che presentano anche recidive aritmiche asintomatiche<sup>(17,18)</sup> che, se non diagnosticate e quindi prontamente interrotte, esporrebbero il paziente ad un aumentato rischio tromboembolico (in assenza ovviamente di profilassi specifica).

Un trattamento cronico deve essere invece considerato nei pazienti con plurime recidive aritmiche a carattere parossistico/persistente. Il razionale per il controllo del ritmo cardiaco risiede nel fatto che il mantenimento del ritmo sinusale può migliorare i sintomi, prevenire la disfunzione ventricolare, ridurre il rischio embolico e, in ultima analisi,

migliorare la sopravvivenza. Tuttavia, ad eccezione della riduzione dei sintomi<sup>(19)</sup>, non vi è evidenza dagli studi ad oggi eseguiti che questi obiettivi siano effettivamente raggiungibili. Storicamente, sono stati utilizzati farmaci antiaritmici di diverse classi con risultati discreti (efficacia superiore rispetto al placebo)<sup>(20-23)</sup>, talora vanificati da pesanti effetti indesiderati della terapia. Un esempio per tutti è rappresentato dall'uso della chinidina che, in una metanalisi degli studi pubblicati, si associa ad un aumento della mortalità nei soggetti trattati<sup>(24)</sup>. Ad un follow-up di media durata (1 anno), l'efficacia dei vari farmaci antiaritmici nel mantenere il ritmo sinusale varia tra il 10% e il 65%<sup>(20-25)</sup>. L'amiodarone è il farmaco maggiormente efficace nonostante una maggiore frequenza di sospensione della terapia per effetti indesiderati<sup>(25)</sup>. L'apparente disparità dei risultati è legata al differente disegno degli studi (spesso con numerosità del campione limitata e non controllati), alla selezione dei pazienti (diversa modalità di presentazione della FA), alla disparità degli end-points, alla naturale erraticità delle recidive aritmiche e, soprattutto, alla difficoltà di dimostrare in maniera inequivoca il mantenimento stabile del ritmo sinusale. Non a caso, la più bassa efficacia dei farmaci antiaritmici viene riportata quando vengono utilizzate registrazioni ECG di lunga durata<sup>(25)</sup>. Nel paziente giovane i farmaci antiaritmici dovrebbero essere prescritti soprattutto in considerazione della loro sicurezza tenendo anche conto della maggiore durata del trattamento rispetto ai soggetti anziani. Quindi, nei soggetti senza cardiopatia organica, malattie dei canali (es. sindrome di Brugada) o disturbi della conduzione intraventricolare, i farmaci della classe 1C vanno utilizzati in prima battuta e sicuramente preferiti all'amiodarone; quest'ultimo andrebbe invece riservato soprattutto nei casi i cui sia dimostrata una disfunzione ventricolare sinistra o nei soggetti refrattari ad altri trattamenti<sup>(19)</sup>. Nei casi in cui l'insorgenza della FA sia legata all'ipertono adrenergico o vagale, un farmaco beta-bloccante o la disopiramide (dotata di azione vagolitica) potrebbero essere considerati.

**Controllo della risposta ventricolare.** Ad oggi non vi sono dati sull'utilità della strategia di controllo della frequenza cardiaca (rispetto al controllo del ritmo) ottenuta mediante farmaci ad azione dromotropa negativa o ablazione della giunzione atrio-ventricolare nei pazienti giovani con FA. Negli anziani (età maggiore di 65 anni), lo studio AFFIRM<sup>(26)</sup> ha dimostrato una efficacia lievemente superiore (ma di entità non significativa) della strategia di controllo della frequenza cardiaca in termini di sopravvivenza totale, possibilmente per il fatto che il beneficio legato al mantenimento del ritmo sinusale in questa popolazione viene perso in conseguenza degli effetti indesiderati prodotti dai farmaci antiaritmici<sup>(27)</sup>. Ovviamente, tali dati non possono essere traslati nei giovani dove, ad esempio, è ragionevole ipotizzare un minore impatto (almeno nel breve termine) degli effetti proaritmici (cuore in prevalenza sano, minor numero di comorbidità, ecc). D'altra parte, la più lunga aspettativa di vita esporrebbe i soggetti più giovani ad un maggiore rischio di morbidità associate alla FA qualora fosse intrapresa una terapia finalizzata al solo controllo della frequenza cardiaca. Per tale motivo, in questa popolazione, a mio avviso, dovrebbe essere perseguito il massimo sforzo per mantenere il ritmo sinusale.

**Terapia non farmacologica della FA.** Nel corso degli ultimi anni si è assistito ad una crescita esponenziale delle procedure interventistiche transcateretere finalizzate al trattamento diretto della FA. Inizialmente lo scopo di tali procedure era quello di replicare l'esperienza chirurgica creando una compartimentalizzazione degli atri (il destro prima e successivamente il sinistro) in modo da estinguere la FA e/o ridurre la possibilità di automantenimento<sup>(28)</sup>. L'efficacia di questo approccio è stata verificata in studi non randomizzati e non controllati con risultati discordanti<sup>(29,30)</sup>. Tuttavia, il maggiore impulso alle tecniche ablativè è stato dato dalla dimostrazione del ruolo centrale delle vene polmonari nella genesi della FA soprattutto nella popolazione più giovane<sup>(31)</sup>. E' oggi dimostrato, infatti, che le propaggini muscolari che circondano le vene polmonari costituiscono la principale sorgente di ectopie e/o di tachicardie rapide responsabili dell'innesco e del mantenimento dell'aritmia. Inoltre, le particolari caratteristiche elettrofisiologiche delle vene polmonari (refrattarietà ultra-breve, conduzione anisotropica e decrementale) nonché della porzione di atrio sinistro situata in prossimità del loro ostio rappresentano un substrato ottimale per l'innesco ed il mantenimento dell'aritmia<sup>(32,33)</sup>.

L'obiettivo delle attuali tecniche ablativè è pertanto quello, genericamente parlando, di creare delle barriere elettriche che circondano singolarmente o a gruppi di due le vene polmonari<sup>(34-36)</sup>. In aggiunta a ciò, di particolare interesse, non solo clinico ma anche fisiopatologico, è il possibile ruolo favorevole della distruzione mirata di terminazioni nervose autonome<sup>(37)</sup> o di aree atriali a conduzione rallentata<sup>(38)</sup>. Tuttavia, ad oggi, le metodiche ablativè proposte non sono completamente standardizzate; in particolare, vi sono numerose controversie a riguardo della sede in cui eseguire le lesioni (in prossimità dell'ostio delle vene o in parete libera atriale), della necessità di ottenere un isolamento elettrico stabile e bidirezionale dell'area circondata dalla lesione, della utilità di lesioni lineari aggiuntive finalizzate alla compartimentalizzazione gli atri e alla prevenzione di aritmie iatrogene, ecc. In particolare, due recenti studi randomizzati che hanno confrontato le principali metodiche utilizzate nella pratica clinica (isolamento elettrico delle vene polmonari ed ablazione circonfenziale in atrio sinistro) hanno dato risultati totalmente discordanti sia in termini di efficacia che di complicità<sup>(18,39)</sup>. Dal punto di vista metodologico, il principale problema sembra rappresentato dalla instabilità a breve e, soprattutto a lungo termine delle lesioni create che costituisce un fattore fortemente limitante l'efficacia delle procedure ablativè finalizzate all'isolamento elettrico delle vene polmonari<sup>(40-42)</sup>. Sulla base di tali premesse, non è quindi sorprendente il fatto che gli studi ad oggi pubblicati, quasi sempre riferiti all'esperienza di un singolo centro, non randomizzati e non controllati, abbiano portato ancora una volta a risultati molto discordanti con percentuali di cura (generalmente intesa come abolizione degli episodi sintomatici) variabili tra <25% e >90% dei soggetti trattati<sup>(31,32,34-44)</sup>. I dati dei registri multicentrici che hanno arruolato popolazioni molto ampie e Centri con differente grado di esperienza, riportano un successo mediamente di poco superiore al 50% dei casi trattati<sup>(45)</sup>. Se si considera poi che una quota delle recidive aritmiche avviene in modalità asintomatica<sup>(17,18,25)</sup>, è ovvio

dedurre che tali percentuali siano alquanto sovrastimate. Realisticamente parlando, in Centri esperti ed ad un follow-up di breve/medio termine, è possibile attendersi una cura dei sintomi nell'80-85% dei pazienti con FA parossistica (qualora si consideri anche la ripetizione della procedura ablativa e/o l'impiego di farmaci antiaritmici precedentemente inefficaci) e nel 65-70% di quelli con FA persistente. Questi risultati, sicuramente inferiori a quelli ottenibili con metodiche transcateretere nel trattamento di altre aritmie sopraventricolari, a mio avviso, non devono essere interpretati in maniera riduttiva. Infatti, due recenti studi randomizzati, hanno chiaramente dimostrato una netta superiorità del trattamento ablativo in aggiunta<sup>(25)</sup> o in alternativa<sup>(46)</sup> a quello farmacologico antiaritmico nella cura della FA parossistica/persistente. Inoltre, essendo raramente la FA un "disturbo elettrico primario" (ad eccezione forse della FA idiopatica), ma piuttosto la conseguenza di un'altra patologia cronica (ad es. l'ipertensione arteriosa) che non viene in alcun modo influenzata dalle modificazioni elettrofisiologiche prodotte con le tecniche ablative, non è probabilmente nemmeno lecito aspettarsi percentuali di cura vicine al 100% dei casi.

Le procedure ablative per il trattamento della FA sono ad oggi ancora relativamente indagose e gravate da possibili eventi avversi. In un recente registro mondiale che ha considerato 8.745 pazienti sottoposti ad ablazione della FA, la percentuale complessiva di complicanze maggiori ammonta al 6% circa<sup>(45)</sup>. In particolare, una perforazione cardiaca è riportata nel 1.22% dei casi, complicanze tromboemboliche nello 0.94% ed una stenosi delle vene polmonari nel 1.87% dei casi. Un'altra complicanza maggiore, ad oggi probabilmente sottostimata sulla base dei dati della letteratura<sup>(47)</sup>, ma da tenere sempre in considerazione a prescindere dalla tecnica ablativa e da temere per l'elevata letalità, è rappresentata dalla possibile creazione di una fistola atrio-esofagea in conseguenza delle lesioni eseguite.

Sulla base di quanto detto, ad oggi, le metodiche ablative per il trattamento diretto della FA nei giovani devono ancora considerarsi allo stato sperimentale e quindi riservate a gruppi selezionati ed omogenei di individui quali quelli sintomatici, refrattari al trattamento farmacologico (o in cui questo sia controindicato), con cuori non eccessivamente "malati" ed in grado di assumere terapia anticoagulante orale. Tutto ciò al fine da un lato di ottimizzare il rapporto rischio/beneficio e dall'altro permettere una corretta interpretazione dei risultati nel follow-up. Il progresso sia in campo fisiopatologico che tecnologico (integrazione dell'anatomia "reale" nei sistemi di mappaggio, manipolazione remota di cateteri ultra-morbidi ed atraumatici) permetterà sicuramente di migliorare sia i risultati che il profilo di rischio delle metodiche ablative estendendo queste a differenti popolazioni. Ovviamente, in tempi di medicina basata sulle evidenze, saranno necessari studi randomizzati su ampie popolazioni al fine di stabilire l'impatto delle metodiche ablative non solo nella cura della FA (utilizzando verifiche obiettive dell'end-point), ma anche sulle morbidità associate (per es. il rischio tromboembolico) e la sopravvivenza dei pazienti (giovani e non) affetti.

## Conclusioni

La FA nel giovane, anche se in misura minore di quella nell'anziano, ha comunque un significativo impatto in termini socio-sanitari (morbilità, morbidità associate, costi delle terapie croniche, ecc) che può giustificare l'implementazione di trattamenti relativamente aggressivi finalizzati al controllo stabile del ritmo cardiaco. La ricerca in questo campo ha generato una mole impressionante di dati e conoscenze sia in campo fisiopatologico che clinico, che hanno portato allo sviluppo soprattutto di tecniche ablative in grado di offrire promettenti risultati in follow-up di breve/medio termine (da confermare comunque attraverso opportuni studi clinici randomizzati). I farmaci antiaritmici, da considerare sempre in prima istanza, qualora non controindicati, offrono i migliori risultati nel trattamento discontinuo dei giovani con episodi infrequenti di FA. Infine, il trattamento anticoagulante orale deve essere intrapreso anche nei giovani quando siano presenti fattori addizionali di rischio tromboembolico.

## 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;155:469-73
2. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N
3. Wolf PA, Benjamin EJ, Baberger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996;131:790-5
4. 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). *Ital Heart J* 2004;5:205-13
5. Ali AS, Fenn NM, Zarowitz BJ, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in patients hospitalized in a large hospital. *Panminerva Med* 1993;35:209-13
6. Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1603-5
7. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation: A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74
8. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The Alfa Study. *Circulation* 1999;99:3028-35

9. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: A review of animal models and clinical studies. *Am J Coll Cardiol* 1997;29:709-15
10. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke* 1991;22:983-8
11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham heart study. *Circulation* 1998;98:946-52
12. Chung SS, Blackshear JL, Shen WK, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: Clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371-8
13. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501
14. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Eng J Med* 1996;335:540-6
15. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996;156:409-16
16. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384-91
17. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:873-6
18. Karch RM, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation. A randomized comparison between 2 current ablation strategy. *Circulation* 2005;111:2875-80
19. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852-1923
20. Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH, et al. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:335-41
21. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Chronic atrial fibrillation: Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;156:2585-92
22. Nichol G, McAlister F, Laupacis A, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2002;87:535-43
23. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-20
24. Coplen SE, Antman EN, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1999;82:1106-16
25. 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;27:216-21
26. Whyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33
27. 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;109:1509-13
28. Haissaguerre M, Gencel L, Fisher B, et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:1045-52
29. Ernst S, Schluter M, Ouyang F, et al. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 1999;100:2085-92
30. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999;100:1203-8
31. Haissaguerre M, Jais 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
32. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2479-85
33. Tritto M, De Ponti R, Spadacini G, et al. The vulnerability of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation is predicted by their electrophysiological properties. *Heart Rhythm* 2004;1:S134
34. 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;101:1409-17
35. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach to cure atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619-28
36. Ouyang F, Bansch D, Ernst S, et al. Complete isolation of the left atrium surrounding the pulmonary veins: New insights from the double Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:2090-6

37. Pappone C, Santinelli V, Manguso P, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327-334
38. 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;43:2044-53
39. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;108:2355-60
40. 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;108:1599-1604
41. Tritto M, De Ponti R, Salerno-Uriarte JA, et al. Adenosine restores atrio-venous conduction after apparently successful ostial isolation of the pulmonary veins. *Eur Heart J* 2004;25:2155-63
42. Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins. *Circulation* 2005;111:127-35
43. Gerstenfeld E, Guerra P, Sparks S, et al. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:900-8
44. Bhargava M, Marrouche NF, Martin DO, et al. Impact of age on the outcome of pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using circular mapping technique and cooled-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:8-13
45. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. A worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-05
46. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634-40
47. Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:2724-6