



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Dottorato di Ricerca

*Scienze fisiopatologiche, neuropsicobiologiche
e assistenziali del ciclo della vita*

ABLAZIONE DEI ROTORI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON PAROSSISTICA

Tutor: Chiar.mo Prof. F. Magrini

Coordinatore: Chiar.mo Prof. R. L. Weinstein

Tesi di

Dott.ssa Carola Gianni

Matricola R09951

Anno Accademico 2014-2015

*A mia madre,
a mio padre
e a mio fratello*

Sommario

Sommario	5
Sintesi	7
Abbreviazioni	9
Introduzione	11
Rotori.....	13
Scopo dello studio	23
Materiali e metodi	25
Disegno dello studio	25
Popolazione dello studio.....	25
Protocollo dello studio	26
<i>Procedura</i>	26
<i>Follow-up</i>	27
Outcome dello studio	27
Analisi statistica	28
Risultati	33
Caratteristiche dei pazienti.....	33
Procedura di ablazione.....	33
Follow-up.....	34
Discussione	43
Efficacia in acuto.....	43
Efficacia al follow-up.....	44
Limiti dello studio.....	45
Conclusione.....	46
Implicazioni clinico-terapeutiche	49
Indice degli oggetti	51
Indice delle illustrazioni	51
Indice delle tabelle.....	51
Riferimenti bibliografici	53

Sintesi

Contesto

L'ablazione dei rotori guidata dal sistema FIRM (*focal impulse and rotor modulation*) è mirata all'eliminazione di siti ritenuti responsabili del mantenimento della fibrillazione atriale.

Obiettivo

Abbiamo valutato l'efficacia in acuto e al follow-up dell'ablazione dei rotori in pazienti con fibrillazione atriale non parossistica.

Metodi

Abbiamo arruolato prospettivamente pazienti con fibrillazione atriale persistente e persistente di lunga durata da sottoporre ad ablazione dei rotori. Gli outcome dello studio sono stati il successo acuto (definito come terminazione della fibrillazione atriale, sua organizzazione o rallentamento $\geq 10\%$), la sicurezza (incidenza di complicanze nel periodo peri-procedurale) e il successo al follow-up (tasso di libertà da tachicardia atriale/fibrillazione atriale dopo singola procedura e senza terapia anti-aritmica dopo un periodo di blanking di 2 mesi).

Risultati

29 pazienti con fibrillazione atriale persistente (N = 20) e persistente di lunga durata (N = 9) sono andati incontro a mappaggio dei rotori. Questi erano presenti in tutti i pazienti, con una media di 4 ± 1.2 per paziente (il 62% dei quali si trovava nell'atrio sinistro).

Tutti i rotori sono stati ablati, con un tasso di successo acuto del 41% (terminazione = 0, rallentamento = 2, organizzazione = 10). Non si sono verificate complicanze peri-procedurali. Dopo una media di 5.7 mesi di follow-up, il tasso di libertà da tachicardia atriale/fibrillazione atriale dopo singola procedura e senza terapia antiaritmica è stato del 17% (28% comprendendo i pazienti senza e con terapia antiaritmica).

Conclusione

Nei pazienti con fibrillazione atriale non parossistica, l'ablazione mirata dei rotori identificati con il sistema FIRM non è efficace in acuto nel terminare/rallentare/organizzare la fibrillazione atriale durante la procedura né al follow-up nel prevenire le recidive di tachicardia atriale/fibrillazione atriale.

Abbreviazioni

3D, tridimensionale

AAD, auricola atriale destra

AAS, auricola atriale sinistra

AD, atrio destro

AS, atrio sinistro

CFAE, *complex fractionated atrial electrograms*

CV, *conduction velocity*

CVE, cardioversione elettrica esterna

DF, dominio della frequenza

DS, deviazione standard

ECG, elettrocardiogramma

EGM, elettrogramma

FEVS, frazione d'eiezione ventricolare sinistra

FIRM, *focal impulse and rotor modulation*

FA, fibrillazione atriale

IC, intervallo di confidenza

IMC, indice di massa corporea

ND, non disponibile

RIQ, range inter-quartile

RR, rischio relativo

RP, *refractory period*

RS, ritmo sinusale

TA, tachicardia atriale

TAA, terapia antiaritmica

VP, vene polmonari

WL, *wavelength*

Introduzione

For every speck of tile, there's a thousand more you won't ever see.

Conor Oberst

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia nella popolazione generale e la sua prevalenza aumenta con l'età.^{1,2} L'FA è associata ad un aumento della morbilità (tromboembolismo sistemico, insufficienza cardiaca) e mortalità cardiovascolare, e il mantenimento del ritmo sinusale (RS) è associato con una maggiore sopravvivenza.³⁻⁵

Nel corso dell'ultimo ventennio, l'ablazione trans-catetere è emersa come valida alternativa per il trattamento di pazienti con FA refrattaria ai farmaci antiaritmici. Numerosi studi hanno dimostrato la superiorità dell'ablazione rispetto alla terapia con farmaci antiaritmici nel mantenimento del ritmo sinusale (RS) nei pazienti con FA parossistica.⁶⁻⁸ Tuttavia, nonostante i progressi nelle tecniche di ablazione, nei pazienti con FA persistente e persistente di lunga durata il tasso di successo di questa procedura rimane non soddisfacente (fino al 60% dopo una singola procedura), e spesso sono richieste una seconda o terza procedura.⁹ Di conseguenza, nelle recenti linee guida sulla gestione dell'FA, l'ablazione ha una raccomandazione di classe IIa (livello di evidenza A) e IIb (livello di evidenza B) nei pazienti con FA persistente e persistente di lunga durata, rispettivamente.^{10,11}

Affinché si verifichi, l'FA richiede sia un *trigger* che la inneschi che un appropriato substrato che la mantenga. In base a questo paradigma, le strategie di ablazione sono mirate a prevenire l'innesco dell'FA mediante l'ablazione o isolamento dei *trigger* oppure a impedirne il mantenimento mediante la modificazione del substrato. L'isolamento delle vene polmonari (VP) e del loro parente embriologico, la parete posteriore dell'atrio sinistro (AS) - il cosiddetto isolamento antrale delle VP - sono un passo essenziale di ogni procedura ablativa.¹²⁻¹⁴ Tuttavia, per ottenere risultati soddisfacenti a lungo termine nei pazienti con FA non parossistica è importante estendere l'ablazione a siti extra-VP (Figura 1).¹⁵ Questo dipende dalla peculiarità della storia naturale dell'FA. Studi di monitoraggio elettrocardiografico (ECG) hanno dimostrato che gran parte degli episodi di FA inizialmente sono asintomatici.¹⁶ Solitamente questi episodi si autolimitano, anche se, con il passare degli anni tendono a durare più a lungo e a trasformarsi in forme più sostenute di FA (Figura 2).^{10,17,18} La natura progressiva dell'FA è spiegata dal progressivo rimodellamento atriale che si verifica sia per il mantenimento dell'FA stessa (*atrial fibrillation begets atrial fibrillation*, l'FA porta ad altra FA),¹⁹ sia per la progressione delle malattie cardiovascolari associate (ipertensione, vasculopatia, insufficienza cardiaca, valvulopatie, diabete mellito, distiroidismo).²⁰ Specificatamente, si assiste ad una riduzione non omogenea della refrattarietà atriale associata ad un rallentamento della conduzione intra-atriale, secondarie alle

alterazioni strutturali (ipertrofia cellulare e fibrosi tissutale) ed elettrofisiologiche (alterazioni della funzione dei canali ionici e dell'omeostasi del Ca^{2+}) che hanno luogo quando l'FA persiste".^{19,21} Entrambi questi fattori facilitano il persistere di questa aritmia e/o la formazione di impulsi ectopici che la possano innescare. Di conseguenza, le strategie di ablazione nella FA non parossistica mirano principalmente a eliminare i *trigger* extra-VP (vena cava superiore, seno coronarico, crista terminalis, legamento di Marshall, auricola atriale sinistra - AAS) o a modulare il substrato aritmico. Quest'ultimo si ottiene mediante lesioni lineari per compartimentalizzare l'atrio, o ablazione di aree ritenute responsabili del mantenimento della FA, come gli elettrogrammi (EGM) atriali complessi e frazionati (*complex fractionated atrial electrograms* – CFAE) o i plessi gangliari (Tabella 1).^{22,23} Più recentemente, un altro approccio proposto è quello di ablare i rotori, aree di rientro funzionale caratterizzate da una rotazione stabile del fronte di attivazione di intorno ad un punto centrale.²⁴⁻²⁶

Rotori

Il rientro è uno dei meccanismi aritmogenici cardine in elettrofisiologia. Il rientro si verifica quando un fronte d'onda si propaga in un circuito che si crea attorno ad un ostacolo, ritornando nel suo punto d'origine per riattivare il circuito nella stessa sequenza (Figura 3A). Questo è possibile perché la lunghezza del circuito è

maggiore della lunghezza d'onda, quindi esiste nel circuito un gap eccitabile che ne permette la propagazione in maniera teoricamente indefinita. Esistono due tipi di rientro, anatomico e funzionale. Nel primo, il circuito si crea intorno ad un ostacolo ineccitabile anatomicamente definito (valvola cardiaca, cicatrice, ostio venoso, etc.). Nel secondo non esistono ostacoli anatomici, ma funzionali legati all'eterogeneità delle caratteristiche elettrofisiologiche del tessuto stesso (Figura 3B).

L'idea che l'FA si mantenga per l'esistenza un rientro funzionale risale a Lewis negli anni '20.²⁷⁻³⁰ Negli anni, diverse teorie fisiopatologiche sono state proposte per spiegare i meccanismi sottostanti l'attività fibrillatoria caratteristica dell'FA. In particolare, da Lewis deriva il filone di pensiero che ritiene l'FA animata da driver localizzati (circuiti da rientro funzionali o focus ectopici) che si attivano rapidamente e data l'impossibilità per il miocardio atriale di condurre 1:1 ne deriva una conduzione frazionata, irregolare a frequenze inferiori (Figura 4B e C).^{27-29,31-34} Nell'altro filone di pensiero, l'FA è dovuta alla presenza di multiple fonti non localizzate (solitamente micro-rientri) che si frazionano e propagano caoticamente negli atri e che, se in numero sufficiente, sono in grado di mantenere l'FA (Figura 4A).^{30,35-38} I rotori sono un'evoluzione del rientro funzionale di Lewis, la cui esistenza è stata provata per la prima volta da Davidenko *et al* e successivamente confermata da Jalife *et al* negli anni '90.^{33,34} I rotori sono una tipologia di rientro funzionale caratterizzate da una rotazione

spiraliforme del fronte di attivazione di intorno ad un punto centrale (Figura 3C e D).³⁹ A differenza del rientro funzionale classico, il fronte di attivazione nel rotore ha una caratteristica morfologia a spirale, con una curvatura convessa che aumenta avvicinandosi al centro, dove il fronte d'onda si incontra con la coda. Questo fa sì che la lunghezza d'onda non sia costante, come quella del rientro funzionale classico, ma variabile, aumentando in funzione della distanza dal punto centrale. Da questo ne deriva un'altra importante caratteristica del rotore: il centro, pur non essendo eccitato, è potenzialmente eccitabile. Infatti, al contrario del rientro funzionale, dove il centro è refrattario per la continua invasione dei fronti d'onda a partire dal circuito, nel rotore il centro non è eccitato perché la velocità di conduzione (direttamente proporzionale alla lunghezza d'onda, secondo l'equazione $WL = CV * RP$ – *wavelength = conduction velocity * refractory period*) è talmente bassa da non permettere al fronte d'onda di invaderlo, ma potenzialmente è eccitabile. Questo permette ai rotori di vagare, al contrario del rientro funzionale che sussiste in un'area definita del tessuto miocardico, e contribuendo così all'apparente disorganizzazione che si osserva nell'FA.

I rotori si possono individuare mediante analisi nel dominio della frequenza, grazie alla costruzione di apposite mappe di fase, basate sulla periodicità temporale e spaziale di un segnale (in questo caso l'EGM).⁴⁰ Durante una procedura di ablazione, i rotori possono essere identificati in tempo quasi reale attraverso FIRM (*focal impulse and*

rotor modulation – modulazione degli impulsi focali e dei rotori; Figura 5). Studi precedenti hanno dimostrato che, in una popolazione mista, l'ablazione dei rotori guidata dal sistema FIRM è efficace sia in acuto (terminazione o rallentamento della FA durante la procedura) che a lungo termine, aumentato il tasso di libertà da recidive di tachicardia atriale (TA)/FA quando eseguite in aggiunta all'isolamento delle VP.^{24,41} In particolare, lo studio CONFIRM ha mostrato che rotori e impulsi focali sono presenti nella maggior parte dei pazienti con FA parossistica e persistente, e che la loro ablazione ha aumentato il tasso di libertà da FA ad 1 anno al 82.4% rispetto al 44.9% del solo isolamento delle VP (con un tasso di libertà da TA/FA pari al 70.6%).²⁴ Similmente, il registro multicentrico FIRM ha mostrato come l'ablazione dei rotori in aggiunta all'isolamento delle VP in pazienti con FA parossistica e non parossistica ha portato ad un tasso di libertà da FA ad 1 anno dell'87.5%, e di FA/TA dell'71.4%, senza differenze tra FA parossistica e persistente.⁴¹

Ad oggi, non ci sono studi che abbiano valutato l'efficacia della sola ablazione dei rotori in pazienti con FA non parossistica, dove il substrato dovrebbe assumere un ruolo più prominente nel mantenimento l'aritmia (Figura 1).

Figura 1. Contributo relativo dei diversi target di ablazione nel continuum della fibrillazione atriale

FA, fibrillazione atriale; VP, vene polmonari

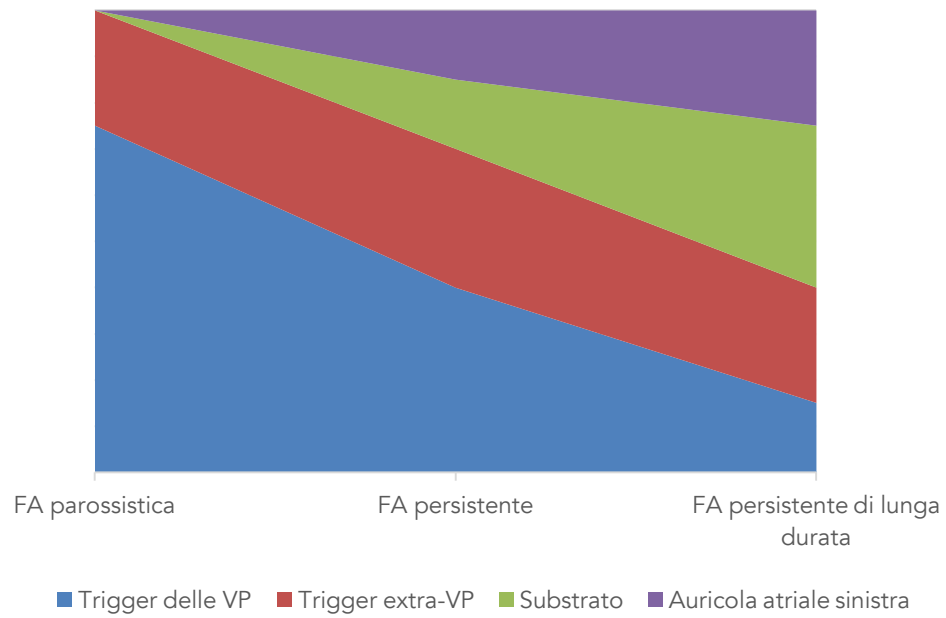


Tabella 1. Strategie per l'ablazione del substrato

<i>Strategia di ablazione</i>	<i>Target</i>	<i>Substrato</i>	<i>Obiettivo</i>
<i>Ablazione lineare</i>	Tetto dell'AS	Macro-rientri	Blocco di conduzione
	Istmo mitralico	CFAE	
	Parete posteriore dell'AS	Plessi gangliari Rotori	
<i>CFAE</i>	CFAE	Aree di lenta conduzione	Terminazione della FA
		Rotori	Eliminazione dei CFAE
		Plessi gangliari	
<i>Sistema autonomico</i>	Plessi gangliari	Plessi gangliari CFAE	Assenza di risposta vagale

AS, atrio sinistro; CFAE, complex fractionated atrial electrograms – elettrogrammi atriali complessi e frazionati; FA, fibrillazione atriale VP, vene polmonari

Figura 2. Storia naturale della fibrillazione atriale

L'FA progredisce da asintomatica e non diagnosticata (silente) a parossistica e non parossistica, sintomatica e non. In alto le misure terapeutiche da intraprendere: in blu (trattamento delle comorbidità e anticoagulazione), le forme di intervento che incidono sugli outcome cardiovascolari (ictus o insufficienza cardiaca), in rosso (farmaci antiaritmici e ablazione) le terapie usate per migliorare i sintomi, e in grigio l'unico intervento che finora ha mostrato di migliorare i sintomi e gli outcome cardiovascolari (controllo della frequenza).

Adattato da¹⁰

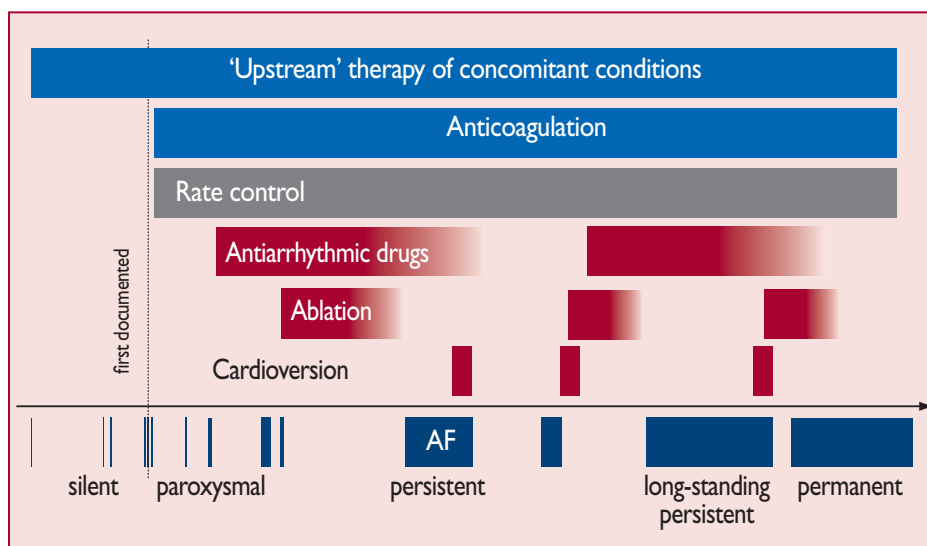


Figura 3. Rientro e rotori

A, rientro classico intorno ad un ostacolo anatomico. Il fronte d'onda (nero) si propaga attorno ad un ostacolo in un circuito la cui lunghezza è superiore alla lunghezza d'onda (*wavelength*), determinando così l'esistenza di un gap eccitabile (*excitable gap*, bianco).

B, rientro funzionale, in cui l'attivazione centripeta dal circuito rende il tessuto centrale refrattario

C, rotore, con fronte d'attivazione a spirale intorno ad un centro puntiforme (asterisco)

D, rappresentazione tridimensionale di un rotore

E, rappresentazione schematica delle dinamiche di un rotore: la velocità di conduzione (*velocity vector*) e la lunghezza d'onda (*wavelength*) diminuiscono mentre la curvatura della spirale aumenta avvicinandosi al centro (*core*, asterisco), punto dove il fronte d'onda (*wave front*, linea continua) e la sua coda (*wave tail*, linea tratteggiata) si incontrano.

Adattato da³⁹

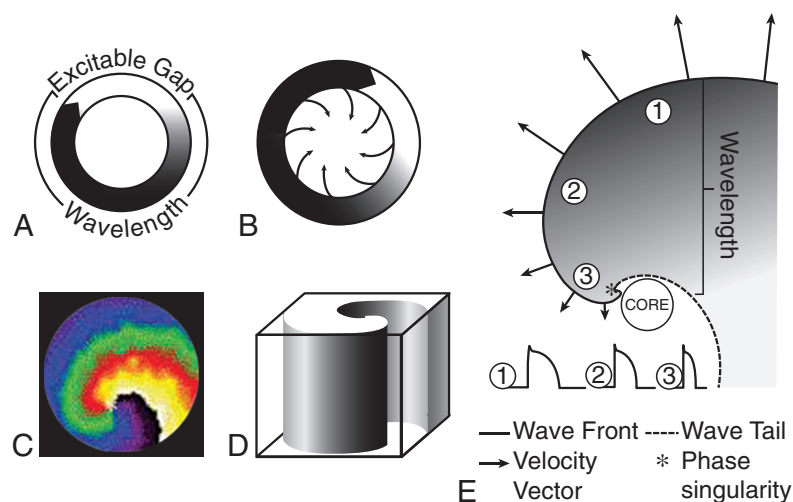


Figura 4. Meccanismi fisiopatologici della fibrillazione atriale

A, teoria dei rientri multipli; B, teoria focale; C, teoria dei rientri localizzati.

LA, *left atrium*, atrio sinistro; RA, *right atrium*, atrio destro

Adattato da⁴²

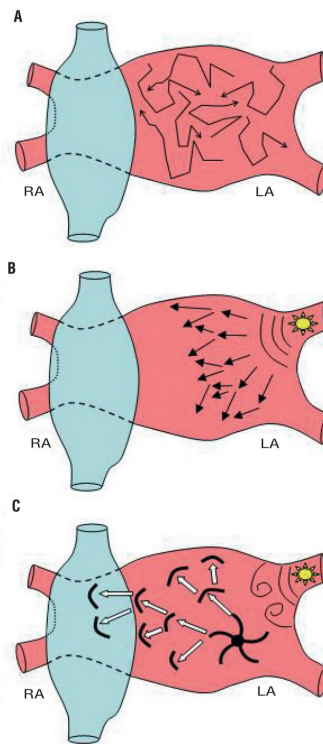
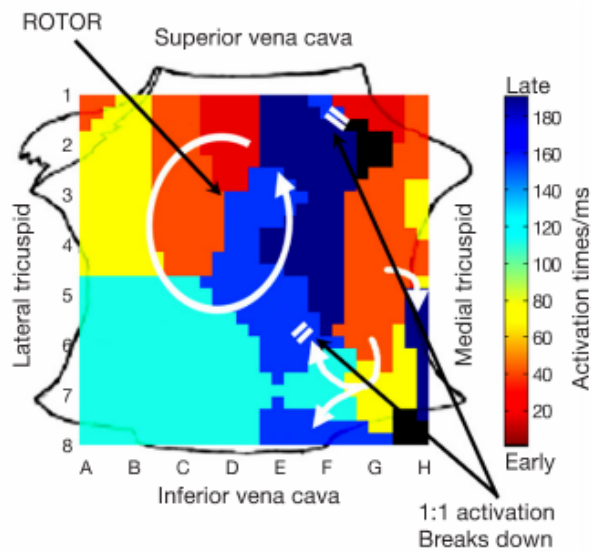


Figura 5. Mappa isocrona di un rotore

Mappa isocrona di un rotore antiorario atriale destro ottenuta con il sistema FIRM (*focal impulse and rotor modulation*). L'atrio destro è aperto lungo il meridiano centrale che passa attraverso la valvola tricuspide. Adattato da⁴³



Scopo dello studio

An aim in life is the only fortune worth finding.

Robert Stevenson

Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'ablazione dei rotori in pazienti con FA non parossistica.

Materiali e metodi

*It is common sense to take a method and try it.
If it fails, admit it frankly and try another. But above all, try something.*

Franklin D. Roosevelt

Disegno dello studio

Questo studio prospettico è stato eseguito in una coorte di pazienti con FA persistente e persistente di lunga durata sottoposti ad ablazione trans-catetere dei rotori.

Popolazione dello studio

Tutti i pazienti con FA non parossistica afferenti in tre centri per eseguire ablazione trans-catetere di FA secondo le comuni indicazioni⁴⁴ sono stati selezionati in base ai seguenti criteri:

- criteri di inclusione
 - FA persistente o persistente di lunga durata sintomatica
 - prima procedura di ablazione trans-catetere di FA
- criteri di esclusione
 - FA parossistica
 - pregressa ablazione di FA
 - controindicazioni all'ablazione
 - inabilità o non volontà di firmare il consenso informato

Coloro che sono stati giudicati eleggibili (N = 30) hanno ricevuto e firmato un modulo di consenso informato prima di essere arruolati nello studio. Lo studio è stato approvato dal comitato etico.

La procedura è stata interrotta prematuramente in 1 paziente per ragioni anatomiche (persistenza della vena cava inferiore sinistra drenante in una vena cava superiore sinistra). Questo caso non è stato incluso nell'analisi.

Protocollo dello studio

Procedura

Lo studio elettrofisiologico è stato eseguito dopo aver sospeso la TAA per almeno 5 emi-vite (fatta eccezione per l'amiodarone).

Un catetere quadripolare è stato posizionato nella vena cava superiore e usato come riferimento per la registrazione degli EGM unipolari. Dopo aver creato una mappa tridimensionale (3D) degli atri usando un sistema di mappaggio elettro-anatomico (*CARTO, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA* o *NavX, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA*), un catetere mappante multipolare a 64 poli (*FIRMap, Abbott, Chicago, IL, USA*) è stato avanzato in sequenza nell'atrio destro (AD) e nell'AS, per via trans-settale (Figura 6).

Gli EGM unipolari sono stati filtrati da 0.05 a 500 Hz e quelli bipolari da 30 Hz a 500 Hz e registrati con una frequenza di campionamento di 1 kHz. Il mappaggio dei rotori è stato eseguito durante FA.

Gli elettrogrammi unipolari sono stati registrati per 1 minuto ed

esportati su un sistema di mappaggio dedicato per l'analisi (*RhythmView, Abbott, Chicago, IL, USA*). I rotori sono stati definiti come un'attivazione rotatoria sostenuta in senso orario od antiorario attorno ad un centro, e così identificati nei filmati di propagazione dell'FA risultanti (Figura 7). Grazie alle coordinate degli elettrodi, sono quindi stati localizzati nelle mappe elettro-anatomiche 3D (Figura 8) ed ablati. Energia a radiofrequenza (RF) è stata erogata con un catetere ablatore irrigato di 3.5 mm con lo scopo di abolire il potenziale locale e quindi eliminare il rotore, come confermato dalla sua assenza dopo aver ripetuto il mappaggio.

Il mappaggio dei rotori è stato ripetuto fino a che:

- tutti i rotori sono stati identificati ed ablati
- l'FA si è organizzata in una TA (focale o da macro-rientro)
(vedi
- l'FA si è convertita in RS

Follow-up

I pazienti sono stati seguiti in ambulatorio ogni 2 mesi dove hanno eseguito una visita cardiologica, un ECG ed un Holter di 7 giorni.

Outcome dello studio

L'outcome primario dello studio è stato valutare la libertà da recidive di TA/FA senza TAA dopo un periodo di blanking di 2 mesi. La recidiva di TA/FA è stata definita come la presenza di una qualsiasi tachiaritmia atriale (TA focale, TA da macro-rientro e/o FA) della

durata di almeno 30 secondi così come documentata dall'ECG o da un sistema di monitoraggio del ritmo (Holter o dispositivo cardiaco impiantabile).

Gli outcome secondari dello studio sono stati:

- la sicurezza, definita come incidenza di complicanze peri-procedurali
- il successo procedurale acuto, definito come terminazione della FA, rallentamento dell'FA $\geq 10\%$ o sua trasformazione in tachicardia atriale²⁴ (Figura 9)

Analisi statistica

Le variabili continue sono espresse come media e deviazione standard (DS) o mediana e range interquartile (RIQ) 25esimo-75esimo e comparate mediante il test T di Student o il test U di Mann-Whitney, in base alla loro distribuzione statistica. Le variabili dicotomiche sono presentate come frequenza o percentuale e sono state comparate mediante test di Fisher. Per ogni test è stata valutata la P. È stato considerato statisticamente significativo un test a due code con $P < 0.05$.

L'analisi statistica è stata eseguita usando Prism 5 (*GraphPad, San Diego, CA, USA*).

Figura 6. Catetere mappante multipolare a 64-poli

In *centro* ed in *basso*, fluoroscopia del catetere mappante posizionato nell'atrio destro (*sinistra in centro; in basso*) e successivamente nell'atrio sinistro (*destra in centro*) per via trans-settale. In *basso*, è possibile vedere anche il catetere quadripolare posizionato in vena cava superiore come referente per la registrazione unipolare

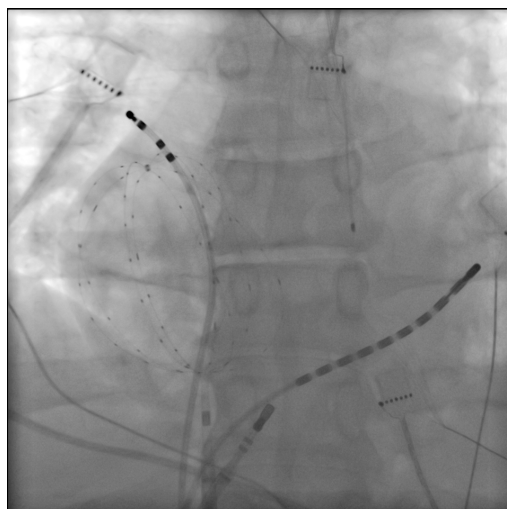
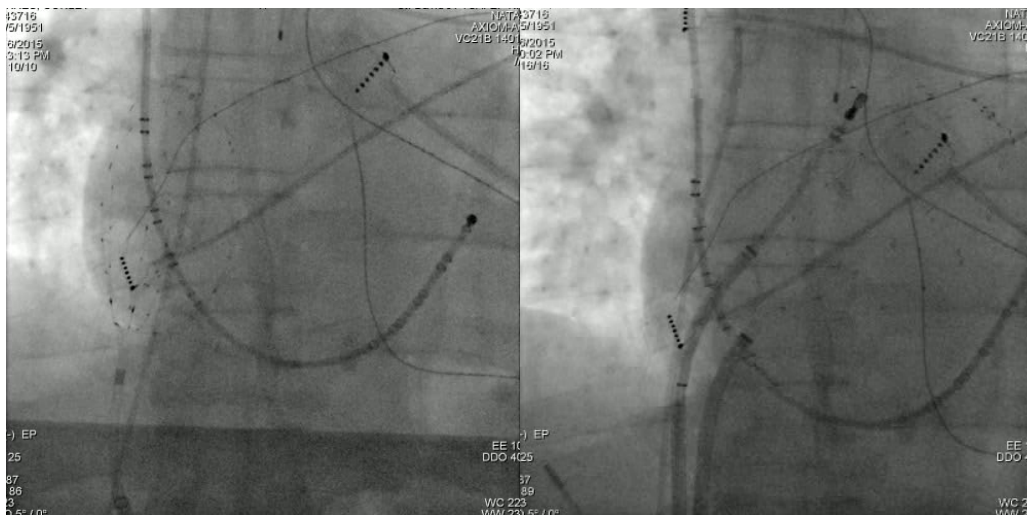


Figura 7. Mappaggio di un rotore

In *alto*, elettrogrammi unipolari registrati durante fibrillazione atriale con il catetere mappante multipolare a 64 poli

In *basso*, esempio di mappa di un rotore con il suo centro (freccia bianca) ottenuta durante lo studio

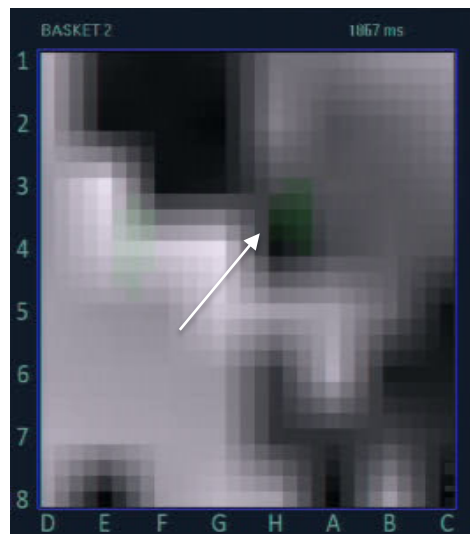
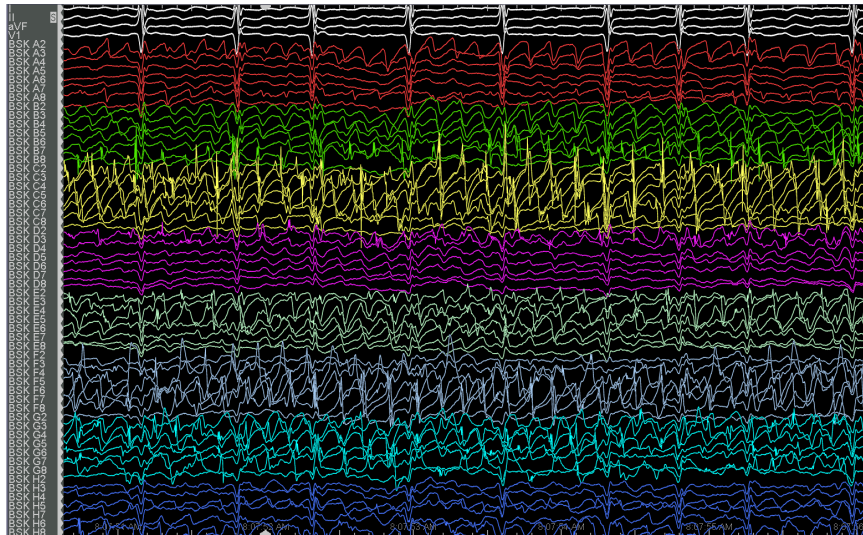


Figura 8. Mappa elettro-anatomica tridimensionale dei rotori con i rispettivi punti di ablazione.

In *alto a sinistra*, proiezione obliqua anteriore destra dell'atrio destro con un rotore settale (blu); a *destra*, proiezione antero-posteriore dell'atrio sinistro con tre rotori: uno sul tetto (verde), uno anteriore (viola) e uno settale (arancione)

In *basso*, proiezioni obliqua anteriore destra e sinistra che mostrano due rotori in atrio destro (posteriore, blu; laterale, giallo) e due in atrio sinistro (laterale, verde; anteriore, rosso)

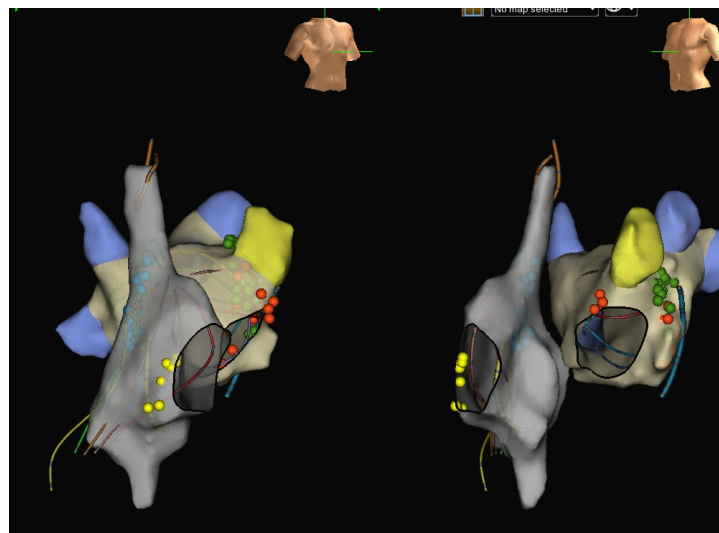
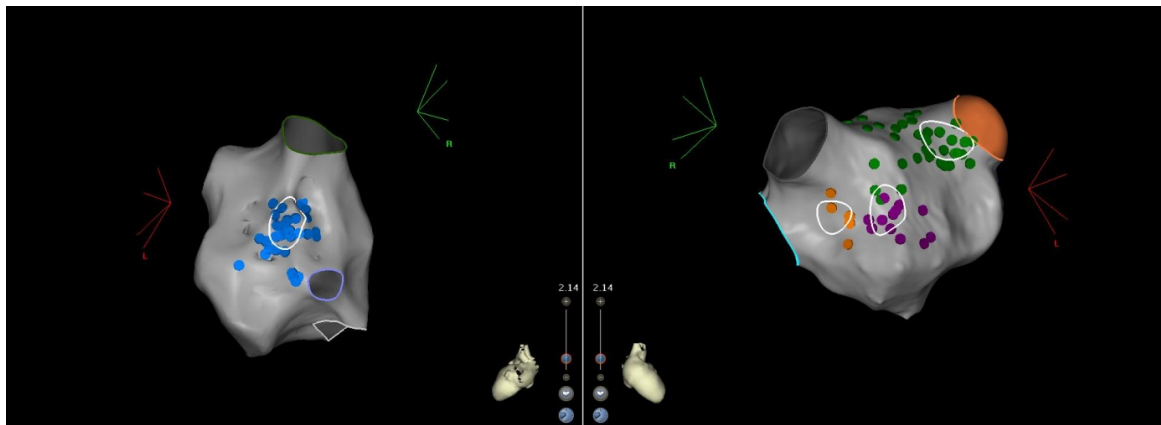
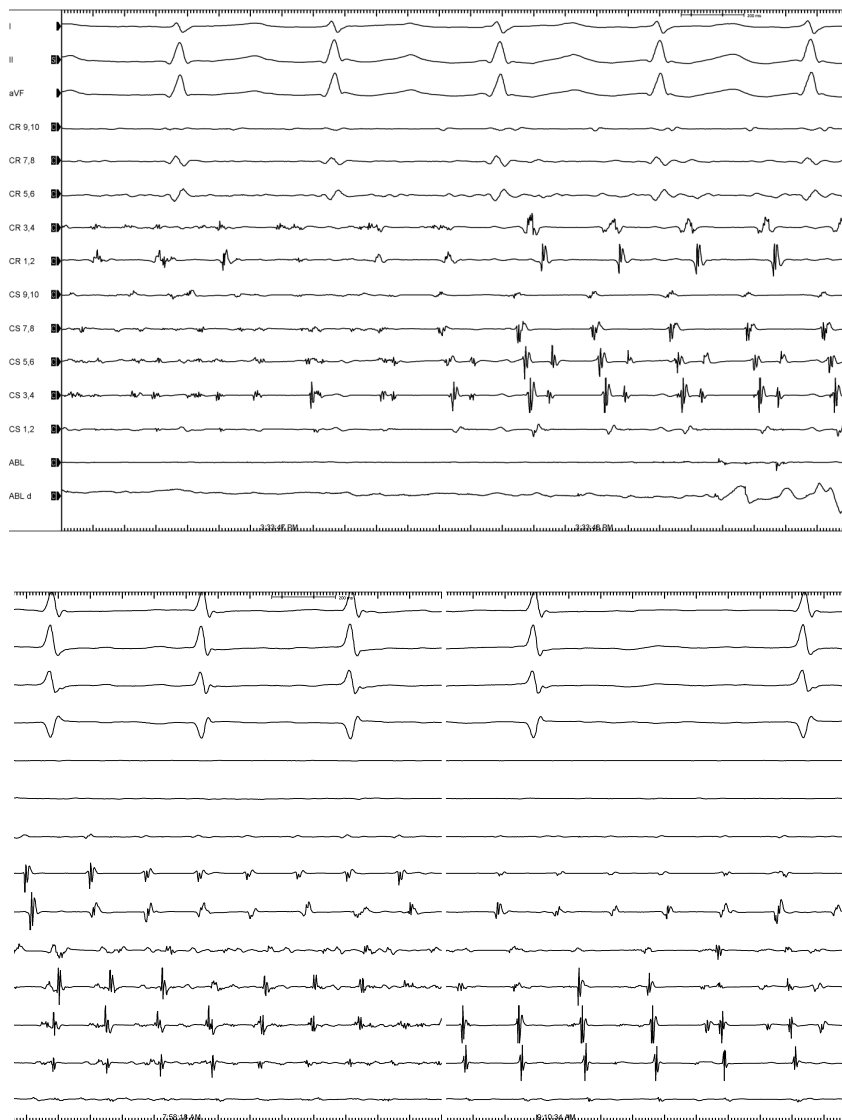


Figura 9. Successo acuto durante ablazione dei rotori

In alto, esempio di organizzazione della fibrillazione atriale in tachicardia atriale

In basso, rallentamento della fibrillazione atriale $\geq 10\%$

ABL, *ablation*, catetere ablatore; CR, *crista*, catetere sulla crista terminalis; CS, *coronary sinus*, catetere nel seno coronarico



Risultati

There is no such thing as failure. There are only results.

Tony Robbins

I risultati sono presentati nella Figura 10.

Caratteristiche dei pazienti

Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella Tabella 2.

La popolazione dello studio comprendeva 29 pazienti con FA non parossistica: 20 (69%) con FA persistente e 9 (31%) con FA persistente di lunga durata. La durata dell'FA (dalla diagnosi alla procedura di ablazione) è stata di 36 (4-72) mesi e il punteggio CHA₂DS₂-VASc medio di 2.3 ± 1.6 .

L'età media è stata 62 ± 10 anni, l'indice di massa corporea (IMC) 31 ± 4 Kg/m², e 8 (28%) pazienti erano di sesso femminile. Il diametro AS medio è stato di 47 (43-50) mm, mentre la frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) 55% (50-63). Tra le comorbidità, 3 (10%) pazienti con malattia coronarica, 4 (14%) con diabete mellito, 6 (21%) con insufficienza cardiaca, 25 (82%) con ipertensione e 7 (24%) con sindrome delle apnee notturne.

Procedura di ablazione

Le caratteristiche della procedura sono riassunte nella

Tabella 3.

Il mappaggio ha rivelato rotori in 29 pazienti (100%). Il numero medio dei rotori è stato 4 ± 1.2 per paziente (un totale di 115). Il 62% dei rotori sono stati identificati nell'AS, mentre il 38% nell'AD. La distribuzione dei rotori è riassunta nella Tabella 4 e nella Figura 11.

Tutti i rotori sono stati ablati, come confermato dalla loro assenza dopo il aver ripetuto il mappaggio. Il successo acuto è stato raggiunto in 12 pazienti (41%): nessun paziente è convertito in RS (0%), il rallentamento della FA $\geq 10\%$ è avvenuto in 2 (7%), e l'organizzazione in TA in 10 (34%). In tutti i pazienti si è resa necessaria la cardioversione elettrica esterna (100%).

La durata media della procedura è stata 222 ± 49 minuti, con 35 ± 16 minuti di tempo di RF.

Non è stata osservata alcuna differenza in età (62 vs 62 anni; $P = 1.0$), diametro dell'AS (47 vs 48 mm; $P = 0.8$), numero di rotori (3.8 vs 4.3; $P = 0.3$) o tempo di RF (32 vs 36 min; $P = 0.6$) tra i pazienti con successo acuto e quelli senza. I pazienti con FA persistente di lunga durata erano più prone a fallir di quelli con FA persistente (rischio relativo – RR 3.1, intervallo di confidenza [IC] al 95% 1.4-7.2).

Non ci sono stati eventi avversi peri-procedurali in nessun paziente.

Follow-up

Il tasso di libertà da TA/FA al follow-up è presentato nella Figura

12.

In 5.7 ± 2.3 mesi di follow-up, la libertà da TA/FA dopo singola procedura e senza TAA è stata 17% (5/29); dopo singola procedura e includendo i pazienti in TAA 28% (8/29). Di nota, la TAA pre-procedurale dei 5 pazienti senza recidiva dopo singola procedura e senza TAA era l'amiodarone, che è stato interrotto al momento della procedura.

Il successo acuto non ha predetto la libertà da recidiva di TA/FA (RR 2.2, IC al 95% 0.4-10.8).

Figura 10. Risultati dello studio

FA, fibrillazione atriale; TAA, terapia anti-aritmica; TA, tachicardia atriale

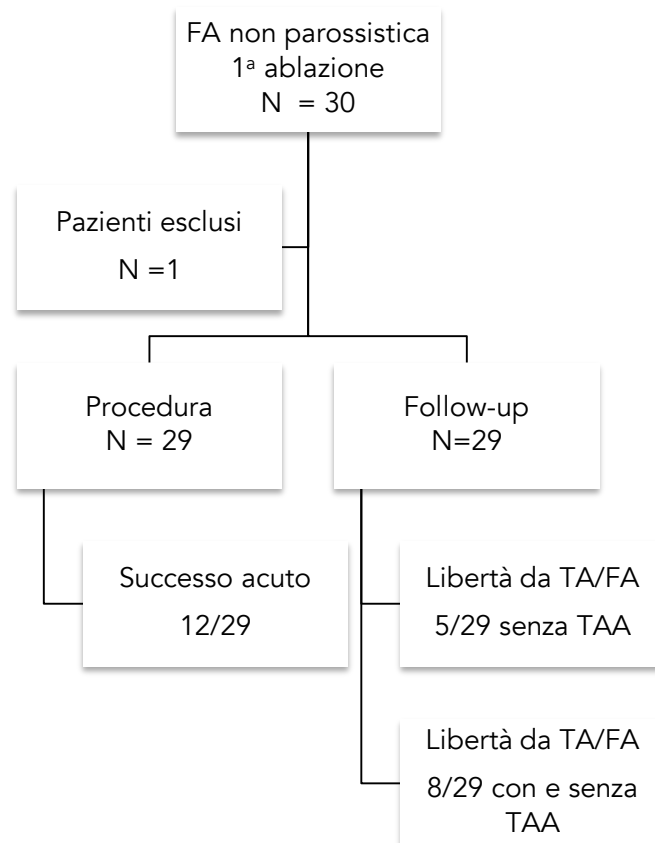


Tabella 2. Caratteristiche della popolazione

	N = 29
<i>Tipo di FA</i>	
<i>Persistente</i>	20 (69%)
<i>Persistente di lunga durata</i>	9 (31%)
<i>Durata della FA (mesi)</i>	36 (4-72)
<i>Età (anni)</i>	62.4 ± 10.3
<i>Sesso femminile</i>	8 (28%)
<i>IMCI (Kg/m²)</i>	31.2 ± 4.4
<i>Parametri ecocardiografici</i>	
<i>Diametro AS (mm)</i>	47 (43-50)
<i>FEVS (%)</i>	55 (50-63)
<i>Comorbidità</i>	
<i>Malattia coronarica</i>	3 (10%)
<i>Diabete mellito</i>	4 (14%)
<i>Insufficienza cardiaca</i>	6 (21%)
<i>Ipertensione</i>	25 (82%)
<i>Sindrome delle apnee notturne</i>	7 (24%)
<i>Punteggio CHA₂DS₂-VASc</i>	2.3 ± 1.6

*tempo dalla prima diagnosi alla procedura di ablazione

I valori sono espressi come media ± DS o mediana (RIQ) o numero (%)

AS, atrio sinistro; CHA₂DS₂-VASc = congestive heart failure – insufficienza cardiaca cronica, hypertension - ipertensione, age ≥ 75 years – età ≥ 75 anni (doppio punteggio), diabetes mellitus – diabete mellito, prior ischemic stroke/TIA or systemic thromboembolism – pregresso ictus ischemico/attacco ischemico transitorio o tromboembolismo sistemico, peripheral vascular disease – vasculopatia periferica, age 65 to 74 years – età compresa tra i 65 e i 74 anni, female sex – sesso femminile; DS, deviazione standard; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IMC, indice di massa corporea RIQ, range interquartile

Tabella 3. Caratteristiche procedurali

	<i>N = 29</i>
<i>Pazienti con rotori</i>	29 (100%)
<i>Numero di rotori</i>	115
<i>Rotori per paziente</i>	4.0 ± 1.2
<i>Rotori in AD</i>	44 (38%)
<i>Rotori in AS</i>	71 (62%)
<i>Durata della procedura (min)</i>	222 ± 49
<i>Tempo di RF (min)</i>	35 ± 16
<i>Successo acuto</i>	12 (41%)
<i>Rallentamento FA ≥ 10%</i>	2 (7%)
<i>Organizzazione FA</i>	10 (34%)
<i>Terminazione FA</i>	0 (0%)
<i>CVE</i>	29 (100%)
<i>Complicanze</i>	0 (0%)

I valori sono espressi come media ± DS o numero (%)

AD, atrio destro; AS, atrio sinistro; CVE, cardioversione elettrica esterna; FA, fibrillazione atriale; RF, radiofrequenza

Tabella 4. Distribuzione dei rotori

<i>N</i> = 115	
<i>AD</i>	44 (38%)
<i>Auricola atriale destra</i>	2 (2%)
<i>Parete anteriore</i>	6 (5%)
<i>Parete posteriore</i>	1 (1%)
<i>Setto</i>	13 (11%)
<i>Parete laterale</i>	22 (19%)
<i>AS</i>	71 (62%)
<i>Auricola atriale sinistra</i>	13 (11%)
<i>Tetto</i>	5 (4%)
<i>Parete anteriore</i>	12 (10%)
<i>Antro delle VP/parete posteriore</i>	34 (30%)
<i>Setto</i>	4 (4%)
<i>Parete laterale</i>	3 (3%)

I valori sono espressi come numero (%)

AD, atrio destro; *AS*, atrio sinistro; *VP*, vene polmonari

Figura 11. Distribuzione dei rotori

In *mezzo*, atrio destro; in *basso*, atrio sinistro

AAD, auricola atriale destra; AAS, auricola atriale sinistra; AD, atrio destro; AS, atrio sinistro

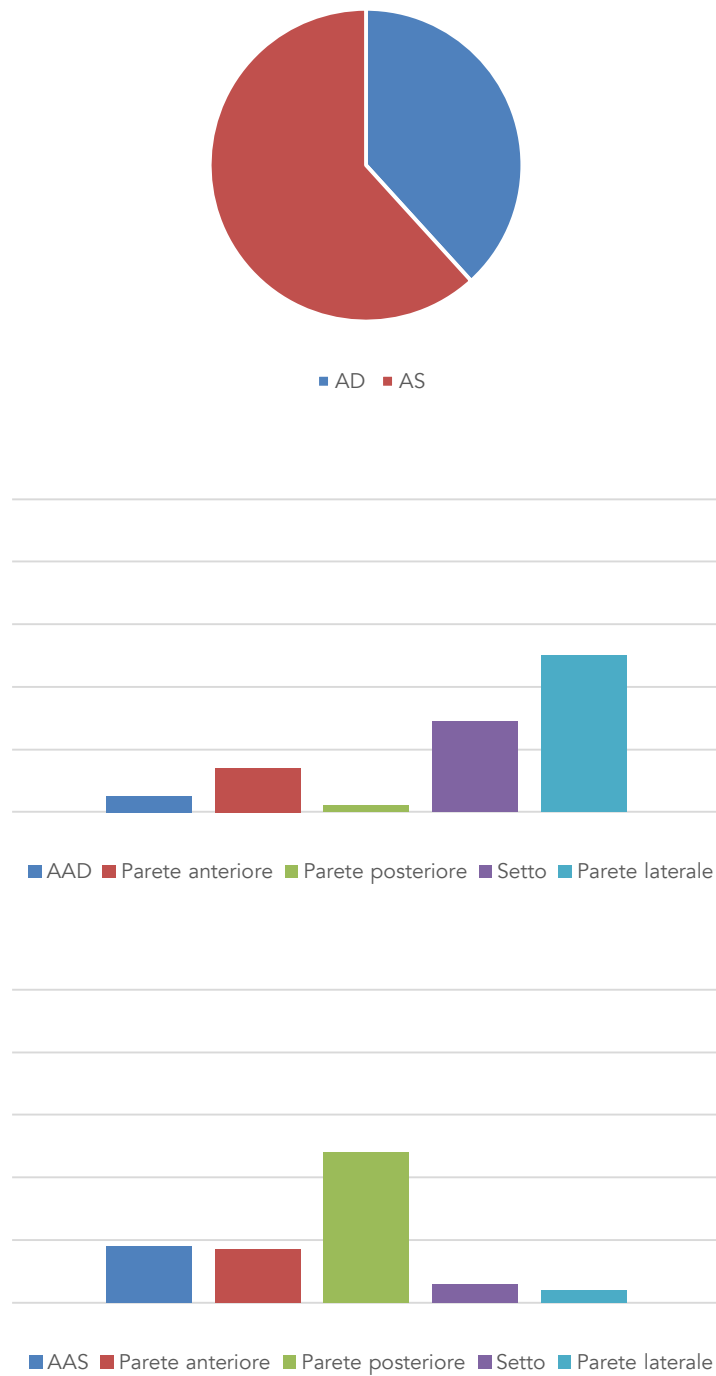
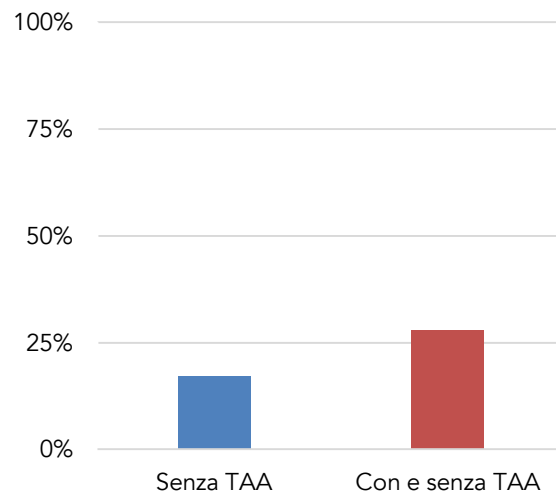


Figura 12. Risultati al follow-up

Tasso di libertà da recidiva di fibrillazione atriale/tachicardia atriale al follow-up



Discussione

*What you see is news, what you know is background,
what you feel is opinion.*

Lester Markel

Questo studio prospettico dimostra che nei pazienti con FA non parossistica, una strategia di ablazione mirata dei rotori non è efficace in acuto nel terminare/rallentare/organizzare l'FA né al follow-up nel mantenere il RS.

Efficacia in acuto

I rotori erano presenti in tutti i pazienti (una media di 4 per paziente), ma la loro ablazione non ha dato luogo a terminazione della FA durante la procedura e il suo rallentamento/organizzazione in TA è avvenuto solo nel 41% dei pazienti.

Se si fa riferimento agli studi precedenti, abbiamo trovato un numero maggiore di rotori per paziente (4 vs. 1.9-2.8).^{24,41,45-48} Di conseguenza, il tempo di RF è stato maggiore nella nostra popolazione (35 minuti vs 14-20 minuti), con un tempo di RF per rotore comparabile. Nonostante questo, non siamo stati in grado di replicare gli stessi tassi di successo acuto riportati negli studi CONFIRM (86%, N = 36) e PRECISE (100%, N = 31) condotti da Narayan *et al*, e nello studio di Shivkumar *et al* (100%, N = 14) (Tabella 5).^{24,45,46} Questo può essere in parte spiegato da una differente popolazione: il nostro studio

ha incluso il 100% dei pazienti con FA non parossistica, mentre negli altri studi era l'81% (CONFIRM), 79% (Shivkumar *et al*), e 0% (PRECISE). Altre ragioni possono essere legate a variazione statistica dovuta alla piccola dimensione del campione in oggetto o all'effetto della curva di apprendimento (anche se operatori esperti sono stati coinvolti nella procedura di ablazione). Tuttavia, i nostri risultati sono comparabili con quelli recentemente riportati da Benharash *et al* (N = 50, 50% FA non parossistica), che hanno studiato pazienti con FA sottoposti ad ablazione dei rotori: il successo acuto è stato raggiunto rispettivamente nel 50%.⁴⁸ Da notare che in questo studio la presenza dei rotori nei siti indicati dal sistema FIRM non è stata confermata usando sistema di analisi spettrale alternativo (Figura 13). È quindi possibile che i rotori identificati da FIRM non indentifichino accuratamente i siti critici per il mantenimento di FA o che l'ablazione dei rotori non sia sufficiente per modulare il substrato nella FA non parossistica.

Efficacia al follow-up

Dopo un follow-up medio di 5.7 mesi, il tasso di libertà da TA/FA senza TAA è stato del 17% (28% comprendendo i pazienti con TAA).

In confronto agli studi precedenti, il nostro tasso di successo è nettamente inferiore. Negli studi dove l'ablazione guidata da FIRM è stata eseguita in aggiunta all'isolamento delle VP e in una popolazione mista di FA parossistica e non parossistica, il tasso di libertà da TA/FA

dopo singola procedura è stato del 70.6% (CONFIRM) e del 71.4% (Miller et al) (Tabella 5).^{24,41} Risultati preliminari dello studio PRECISE suggeriscono che nell'FA parossistica, una strategia ablativa che comprenda esclusivamente l'ablazione dei rotori o impulsi focali guidata da FIRM sia efficace nel prevenire le ricorrenze precoci, con un tasso di libertà da FA dopo singola procedura dell'82.6% dopo una mediana di 6.2 mesi di follow-up.⁴⁵ Le ragioni per questa discrepanza possono dipendere ancora dalla popolazione oggetto dello studio (una più alta prevalenza di FA non parossistica), o – ancora – che l'ablazione limitata ai rotori non sia sufficiente per mantenere il RS nella FA non parossistica. Questo, a sua volta, può dipendere dal fatto che il sistema FIRM non sia sufficientemente accurato nell'identificare i rotori.⁴⁸ O, potrebbe sottolineare il ruolo limitato della pura modificazione del substrato nella FA non parossistica. In accordo, non è stata dimostrata alcuna relazione tra successo procedurale acuto e libertà da TA/FA al follow-up.

Limiti dello studio

Uno dei limiti dello studio è la piccola dimensione dello studio, legata all'interruzione dello stesso visto la scarsa efficacia della procedura. La bassa potenza statistica che ne è derivata ha portato all'impossibilità di dimostrare piccole differenze potenzialmente clinicamente significative.

Inoltre, un'altra limitazione è l'assenza di un gruppo di controllo.

Tuttavia, un così basso tasso di successo (17% dopo singola procedura senza TAA), non richiede un gruppo di controllo per stabilire che l'ablazione dei rotori a sé stante non sia efficace. Infatti, questo tasso di successo è ben inferiore a quello riportato in pazienti con FA non parossistica per l'isolamento delle VP isolato (ad esempio, il 41% dopo una singola procedura e 1 anno di follow-up nello studio STAR 2 AF) o in aggiunta all'ablazione di *trigger* extra-VP (ad esempio, il 72% dopo una singola procedura e 1 anno di follow-up nello studio nello studio di Bhargava *et al*).^{49,50}

Conclusione

L'ablazione trans-catetere dei rotori identificati con il sistema FIRM ha portato a rallentamento o organizzazione dell'FA in una minoranza di pazienti con FA non parossistica. Al follow-up, la strategia di ablare esclusivamente i rotori non è stata efficace nel prevenire le recidive di TA/FA. Altri studi sono necessari per valutare il ruolo additivo dell'ablazione dei rotori nei pazienti con FA non parossistica.

Tabella 5 Confronto tra gli studi sull'ablazione dei rotori

Autore	Anno	N	FA non parossistica	Successo acuto	Follow-up (mesi)	Tasso di libertà da TA/FA*
Narayan et al ²⁴ (CONFIRM)	2012	36	81%	86%	8.7	70.6%
Shivkumar et al ⁴⁶	2012	14	79%	100%	ND	ND
Miller et al ⁴¹	2013	78	70%	NA	12	71.4%
Narayan et al ⁴⁵ (PRECISE)	2013	31	0%	100%	6.3	82.6% ^o
Benharash et al ⁴⁸	2015	50	50%	50%	ND	ND
Questo studio	2015	57	100%	41%	5.7	28%

*TAA non specificata; ^otasso di libertà da FA al follow-up

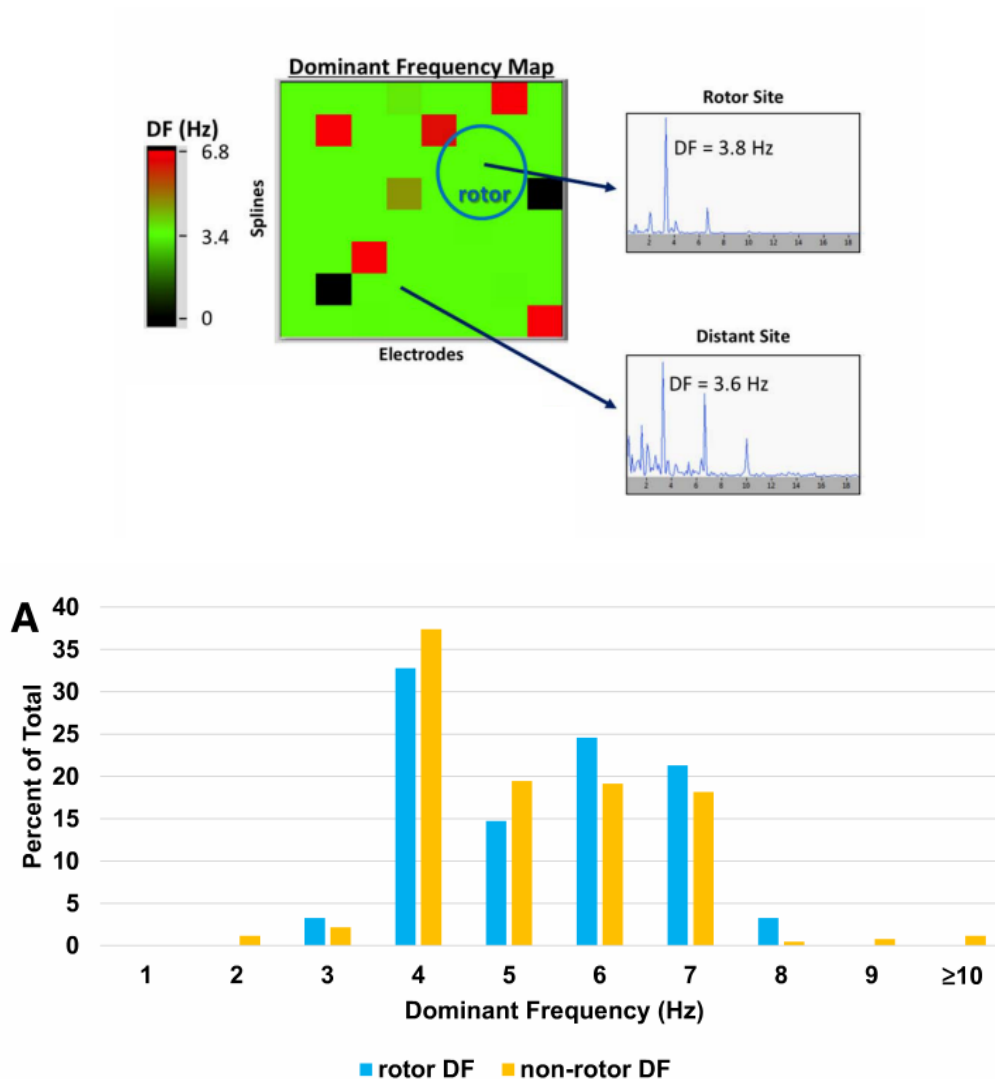
FA, fibrillazione atriale; ND, non disponibile; TAA, terapia anti-aritmica; TA, tachicardia atriale

Figura 13 Analisi alternativa nel dominio della frequenza

In *alto a sinistra*, nella griglia 8x8 sono illustrati i domini della frequenza (DF) degli elettrogrammi unipolari registrati dai ogni elettrodo del catetere mappante multipolare a 64-poli; in *alto a destra*, due esempi di trasformata di Fourier che mostrano dominio della frequenza simile in un sito dove sarebbe presente un rotore identificato dal sistema FIRM e in un sito distante.

In *basso*, istogramma del dominio della frequenza di tutti i siti con (blu) e senza (giallo) rotori che mostrano una distribuzione equivalente

Adattato da⁴⁸



Implicazioni clinico-terapeutiche

L'ablazione dei rotori è stata proposta come una strategia di ablazione del substrato nei pazienti con FA non parossistica. In questo studio, i rotori identificati con il sistema FIRM erano presenti in tutti i pazienti ed è stato possibile ablarli senza complicanze. Tuttavia, la loro ablazione non è efficace nel terminare l'FA durante la procedura né nel prevenirne la recidiva al follow-up. Quindi, l'ablazione dei soli rotori non dovrebbe essere usata come sola strategia ablativa in questa popolazione.

Indice degli oggetti

Indice delle illustrazioni

Figura 1. Contributo relativo dei diversi target di ablazione nel continuum della fibrillazione atriale	17
Figura 2. Storia naturale della fibrillazione atriale	19
Figura 3. Rientro e rotori	20
Figura 4. Meccanismi fisiopatologici della fibrillazione atriale	21
Figura 5. Mappa isocrona di un rotore.....	22
Figura 6. Catetere mappante multipolare a 64-poli.....	29
Figura 7. Mappaggio di un rotore.....	30
Figura 8. Mappa elettro-anatomica tridimensionale dei rotori con i rispettivi punti di ablazione.	31
Figura 9. Successo acuto durante ablazione dei rotori	32
Figura 10. Risultati dello studio	36
Figura 11. Distribuzione dei rotori.....	40
Figura 12. Risultati al follow-up	41
Figura 13 Analisi alternativa nel dominio della frequenza.....	48

Indice delle tabelle

Tabella 1. Strategie per l'ablazione del substrato	18
--	----

Tabella 2. Caratteristiche della popolazione.....	37
Tabella 3. Caratteristiche procedurali	38
Tabella 4. Distribuzione dei rotori	39
Tabella 5 Confronto tra gli studi sull'ablazione dei rotori	47

Riferimenti bibliografici

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155(5):469-473. doi:10.1001/archinte.1995.00430050045005.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study . *Circ .* 1998;98 (10):946-952. doi:10.1161/01.CIR.98.10.946.
4. Epstein AE. Relationships between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 2004;109(12):1509-1513. doi:10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11.
5. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, Cobbe SM, Widdershoven JWGM, Baur LH, Levy S, Crijns HJGM. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2008;29(9):1181-1189. doi:ehn139 [pii]r10.1093/eurheartj/ehn139.
6. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *Jama.* 2005;293(21):2634-2640. doi:10.1001/jama.293.21.2634.

7. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: The A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-2505. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582.
8. Wilber DJ, Neuzil P, Paola A De, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Augello G, Liu CY, Berry SM, Berry DA, Page P. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Med Assoc*. 2013;303(4):333-340. doi:10.1001/jama.2009.2029.
9. Lin G, Lu H-H, Shen Y, Huang J-F, Shi L-S, Guo Y-N. Meta-analysis of the therapeutic effects of various methods for the treatment of chronic atrial fibrillation. *Exp Ther Med*. 2013;6(2):489-496. doi:10.3892/etm.2013.1158.
10. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlof B, Folliguet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJM, Kose S, McMurray J, Perrone Filardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schali J, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Ueতো H, Zamorano JL, Zupan I. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
11. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline 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 Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):e199-e267. doi:10.1161/CIR.0000000000000041.
12. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
 13. Marrouche NF. Phased-Array Intracardiac Echocardiography Monitoring During Pulmonary Vein Isolation in Patients With Atrial Fibrillation: Impact on Outcome and Complications. *Circulation*. 2003;107(>21):2710-2716. doi:10.1161/01.CIR.0000070541.83326.15.
 14. Oral H, Chugh A, Good E, Igic P, Elmouchi D, Tschopp DR, Reich SS, Bogun F, Pelosi F, Morady F. Randomized comparison of encircling and nonencircling left atrial ablation for chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005;2(11):1165-1172. doi:10.1016/j.hrthm.2005.08.003.
 15. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SWK, Greenstein R, Pelosi F, Strickberger SA, Morady F. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105(9):1077-1081. doi:10.1161/hc0902.104712.
 16. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li Y-G, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):47-52. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.027.
 17. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ V. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-364. doi:10.1016/S0002-9343(02)01236-6.

18. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2005;149(3):489-496. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.053.
19. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-1968. doi:10.1161/01.CIR.92.7.1954.
20. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey J-Y, Prins MH, Lévy S, Crijns HJGM. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422-2434. doi:10.1093/eurheartj/ehi505.
21. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):230-246. doi:10.1016/S0008-6363(02)00258-4.
22. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2044-2053. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.054.
23. Po SS, Nakagawa H, Jackman WM. Localization of Left Atrial Ganglionated Plexi in Patients with Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(10):1186-1189. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01515.x.
24. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel W-J, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(7):628-636.

doi:10.1016/j.jacc.2012.05.022.

25. Atienza F, Almendral J, Ormaetxe JM, Moya Á, Martínez-Alday JD, Hernández-Madrid A, Castellanos E, Arribas F, Arias MÁ, Tercedor L, Peinado R, Arcocha MF, Ortiz M, Martínez-Alzamora N, Arenal Á, Fernández-Avilés F, Jalife J. Comparison of Radiofrequency Catheter Ablation of Drivers and Circumferential Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(23):2455-2467. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.053.
26. Haïssaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat M-Q, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver Domains in Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2014;130(7):530-538. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005421.
27. Lewis T, Feil HS, WD S. Observations upon flutter and fibrillation. Part 2 - The nature of auricular flutter. *Heart.* 1918;7:196-246.
28. Lewis T. Oliver-Sharpey Lectures. On the nature of flutter and fibrillation of the auricle. *Br Med J.* 1921;1(3146):551-555. doi:10.1136/bmj.1.3147.590.
29. Lewis T. Oliver-Sharpey Lectures. On the nature of flutter and fibrillation of the auricle. *Br Med J.* 1921;1(3147):590-593. doi:10.1136/bmj.1.3147.590.
30. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus Movement in Rabbit Atrial Muscle as a Mechanism of Tachycardia. *Circ Res.* 1973;33(1):54-62. doi:10.1161/01.RES.33.1.54.
31. Prinzmetal M, Corday E, Brill IC, Sellers AL, Oblath RW, Flieg WA, Kruger HE. Mechanism of the Auricular Arrhythmias. *Circulation.* 1950;1(2):241-245. doi:10.1161/01.CIR.1.2.241.

32. Scherf D, Schaffer A, Blumenfeld S. Mechanism of flutter and fibrillation. *Arch Intern Med.* 1953;91:333-352. doi:10.1001/archinte.1953.00240150052007.
33. Davidenko JM, Kent PF, Chialvo DR, Michaels DC, Jalife J. Sustained vortex-like waves in normal isolated ventricular muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(22):8785-8789. doi:10.1073/pnas.87.22.8785.
34. Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(8 Suppl):S2-S12.
35. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959;58(1):59-70. doi:10.1016/0002-8703(59)90274-1.
36. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1962;140:183-188.
37. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res.* 1976;39(2):168-177. doi:10.1161/01.RES.39.2.168.
38. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res.* 1977;41(1):9-18. doi:10.1161/01.RES.41.1.9.
39. Pandit S V., Jalife J. Rotors and the Dynamics of Cardiac Fibrillation. *Circ Res.* 2013;112(5):849-862. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.300158.

40. Umapathy K, Nair K, Masse S, Krishnan S, Rogers J, Nash MP, Nanthakumar K. Phase Mapping of Cardiac Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* . 2010;3 (1):105-114. doi:10.1161/CIRCEP.110.853804.
41. Miller JM, Kowal RC, Swarup V, Daubert JP, Daoud EG, Day JD, Ellenbogen KA, Hummel JD, Baykaner T, Krummen DE, Narayan SM, Reddy VY, Shivkumar K, Steinberg JS, Wheelan KR. Initial Independent Outcomes from Focal Impulse and Rotor Modulation Ablation for Atrial Fibrillation: Multicenter FIRM Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(9):921-929. doi:10.1111/jce.12474.
42. Fernández FA. The Atrial Fibrillation Substrate: Pulmonary Veins, Posterior Wall, or Both. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2006;59(7):643-646. doi:10.1016/S1885-5857(07)60021-8.
43. Krummen DE, Swarup V, Narayan SM. The role of rotors in atrial fibrillation. *J Thorac Dis*. 2015;7(2):142-151. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.15.
44. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-e76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
45. Narayan SM, Krummen DE, Donsky A, Swarup V, Miller JM. Precise Rotor Elimination without Concomitant pulmonary vein Isolation for the Successful Elimination of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:LBCT4.
46. Shivkumar K, Ellenbogen KA, Hummel JD, Miller JM, Steinberg JS. Acute Termination of Human Atrial Fibrillation by Identification and Catheter Ablation of Localized Rotors and Sources: First Multicenter Experience of Focal Impulse and Rotor Modulation (FIRM) Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(12):1277-1285. doi:10.1111/jce.12000.

47. Swarup V, Baykaner T, Rostamian A, Daubert JP, Hummel J, Krummen DE, Trikha R, Miller JM, Tomassoni GF, Narayan SM. Stability of Rotors and Focal Sources for Human Atrial Fibrillation: Focal Impulse and Rotor Mapping (FIRM) of AF Sources and Fibrillatory Conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(12):1284-1292. doi:10.1111/jce.12559.
48. Benharash P, Buch E, Frank P, Share M, Tung R, Shivkumar K, Mandapati R. Quantitative Analysis of Localized Sources Identified by Focal Impulse and Rotor Modulation Mapping in Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8(3):554-561. doi:10.1161/CIRCEP.115.002721.
49. Verma A, Jiang C-Y, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo C a, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque J-P, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-1822. doi:10.1056/NEJMoa1408288.
50. Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M, Wazni OM, Burkhardt JD, Cummings JE, Khaykin Y, Verma A, Hao S, Beheiry S, Hongo R, Rossillo A, Raviele A, Bonso A, Themistoclakis S, Stewart K, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2009;6(10):1403-1412. doi:10.1016/j.hrthm.2009.06.014.