

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

## Atriyal fibrilasyonlu hastaların kriyobalon ablasyon yöntemi ile tedavisi sonuçları: Tek merkez deneyimi

### *Clinical results of atrial fibrillation patients treated with cryoballoon ablation: A single center experience*

Mesut Aydın, Nihat Polat, Murat Yüksel, Necdet Özyadoğdu, Yahya İslamoğlu

#### ÖZET

**Amaç:** Atriyal fibrilasyon (AF) klinik pratikte en sık karşılaşılan aritmi olmakla beraber inmenin en önemli nedenidir. Atriyal fibrilasyon morbiditeyi ve mortaliteyi artırmaktadır. Kriyoablasyon tedavisi günümüzde bütün dünyada yaygın bir şekilde etkin ve güvenli bir şekilde yapılmaktadır. Bu yazıda kriyoablasyon tedavisi yaptığımız hastaların klinik sonuçları tartışıldı.

**Yöntemler:** Haziran 2012 ve Mart 2014 tarihleri arasında kriyoablasyon tedavisi uygulanmış paroksizmal AF'li hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyalarındaki veriler retrospektif olarak incelendi. Telefonla ulaşılan hastalar semptomlar açısından sorgulandı.

**Bulgular:** Çalışmada 12 hasta değerlendirildi. Hastaların %50'si kadındı. Yaş ortalaması  $48 \pm 15$  yıl idi. Kriyoablasyon akut işlem başarısı %100 idi. İşlem sırasında komplikasyon olarak sadece bir hastada geçici sağ taraf frenik sinir hasarı gelişti ve işleme son verildi. Bir hastamızda 4. ay takibinde 10 dakika süren AF atağı gelişti.

**Sonuç:** Bu çalışma ile literatür ile uyumlu olarak paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda kriyoablasyon tedavisi ile güvenli ve etkin bir şekilde semptomlardaki iyileşme gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, pulmoner ven izolasyonu, kriyobalon ablasyonu

#### ABSTRACT

**Objective:** Atrial fibrillation (AF), the most common arrhythmia in clinical practice, is a major cause of stroke. Atrial fibrillation increases morbidity and mortality. Nowadays cryoablation therapy is being performed efficiently and safely worldwide. In this paper the clinical outcomes of the patients whom were treated with cryoablation were discussed.

**Methods:** Between June 2012 and March 2014, patients with paroxysmal AF who were treated with cryoablation were included in the study. The medical records of the patients were retrospectively reviewed. Patients were called to receive information about the symptom recurrence.

**Results:** Twelve patients were included in the study. Half of the patients were female. The mean age was  $48 \pm 15$  years. Acute procedural success rate of cryoablation was 100%. In one patient transient right phrenic nerve injury occurred which was returned to normal after discontinuation of cryoablation therapy. One patient developed AF episode for 10 minutes in the 4th month of follow-up period.

**Conclusion:** In patients with paroxysmal atrial fibrillation cryoablation effectively decrease symptoms consistent with the literature. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (4): 599-603

**Key words:** Atrial fibrillation, pulmonary vein isolation, cryoballoon ablation

#### GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) klinik pratikte en sık karşılaşılan aritmidir [1]. Genel popülasyonda %1-2 arasında görülmektedir [2]. Avrupa'da 4,5 milyon kişi AF'den etkilenmektedir ve inmenin en önemli nedenidir [3]. Kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır [4,5]. Bu yüzden AF tedavisi günümüzde önem kazanmaktadır. Bu amaçla AF tedavisi

için çeşitli ablasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu ile pulmoner venler ile sol atriyum arasında elektriksel izolasyon oluşturularak tedavi edilir [6]. Paroksizmal AF (PAF)'de medikal tedaviye göre semptomların azaltılmasında ve sinüs ritminin devam ettirilmesinde daha etkindir [6-9]. Kılavuzlarda ilaç tedavisine yanıtız semptomatik PAF ataklarında sınıf I öneri ile önerilmektedir. Hatta aşırı semptomatik kişilerde medikal tedavi de-

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

**Correspondence:** Mesut Aydın,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Diyarbakır, Türkiye Email: hekimesut@yahoo.com

Received: 15.10.2014, Accepted: 27.10.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

nenmeden kateter ablasyonu yapılabileceği belirtilmektedir [10,11]. Radyofrekans (RF) enerji ile kateter ablasyonunun yapılması bazı komplikasyonlara yol açabilmektedir. Özellikle kardiyak rüptür, komşu doku hasarı (özafagial fistül, frenik sinir hasarı gibi) ve pulmoner ven stenozu ciddi hayati tehlike yaratabilen komplikasyonlar gelişebilmektedir [7,12-14]. Yapılan son çalışmalarda balon kateter (Arctic Front©, Medtronic CryoCath LP, Kirkland, Kanada) kullanılarak kriyotermal ablasyon ile AF tedavisi yapılabilmektedir [15,16]. Hayati tehdit edici ve yaşam kalitesini bozan komplikasyon oranları oldukça düşük olduğu gösterilmiştir [17]. Biz burada AF nedeniyle başvuran ve medikal tedavinin yanıtı olmadığı 12 hastanın kriyobalasyon tedavisi sonrası klinik sonuçlarını sunduk.

## YÖNTEMLER

Haziran 2012 ve Mart 2014 tarihleri arasında kriyobalasyon tedavisi uygulanmış 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak hasta dosyaları tarandı ve poliklinik kontrollerindeki kayıtlar incelenerek veriler elde edildi. Telefonla ulaşılan hastalar semptomlar açısından sorgulandı. Hastaların klinik özellikleri, kullandıkları ilaç tedavileri, semptomların sıklığı, tedavi sonrası semptomların durumu, tedavi sürecinde gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Semptomlar şiddeti European Heart Rhythm Association (EHRA) skoru ile belirlendi [18]. Kendiliğinden sonlanan ve 7 günden kısa süren AF'ler PAF olarak değerlendirildi [18]. Helsinki bildirisine uygun olarak yerel etik kurulundan etik onay alındı.

İşlem öncesi bütün hastalara transtorasik eko-kardiyografi (EKO) ile yapısal kalp hastalığı dışlandı, transözafagial EKO sol atriyum ve sol atriyal apendiksde trombüs olmadığı gösterildi, multidektörlü bilgisayarlı tomografi ile pulmoner venlerin anatomisi ve sol atriyum çapları belirlendi.

Elektrofizyolojik çalışma ve ablasyon işlemleri midazolam intravenöz bolus uygulaması ile sedasyon sağlanarak yapıldı. İnvaziv arteriyle kan basıncı, oksijen satürasyonu ve elektrokardiyogram devamlı olarak işlem süresince takip edildi. Sağ ve sol femoral venlere seldinger yöntemi ile kılıflar yerleştirildi. Koroner sinüse 6-French (Fr) steerable decapolar kateter (Dynamic Deca, Bard Electrophysiology, Lowell, MA, ABD). Atriyal septumda floroskopi altında Brockenbrough teknik (BRK-1, St. Jude Medical, Minnetonka, MN, ABD) ile pencere açıldı ve 8-Fr transseptal kılıf (Biosense Webster, CA, ABD) sol atriyuma yerleştirildi. Kılıf ile sol atriyuma girildikten sonra düzenli aralıklarla aktif kan pıhtılaşma

zamanı (ACT) 300 ile 350 arasında olacak şekilde intravenöz unfraksiyone heparin yapıldı. Daha sonra kılavuz tel (0.032 inch, 180 cm Super Stiff, St. Jude Medical, St. Paul, MN, ABD) aracılığı ile kılıf 12-Fr steerable kılıf (FlexCath, Medtronic CryoCath, Minneapolis, ABD) ile değiştirildi.

Bütün pulmoner venlere ait bazal potansiyeller Lasso kateter (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA) aracılığı ile kaydedildi. Koroner sinüdeki kateter ile distal taraftan pace edilerek sol taraf pulmoner ven potansiyelleri gösterildi. Bütün hastalarda pulmoner ven izolasyonu için 28 mm kriyobalon kateter (Arctic Front©, Medtronic CryoCath LP, Kirkland, Kanada) kullanıldı. Kılavuz tel ve 12 Fr steerable kılıf aracılığı ile kriyobalon kateter venlere yerleştirildi. Balon sol atriyum içinde şişirildi ve pulmoner ven ostiyumuna dayandırıldı. Pulmoner venin tamamen balonun temas ettiği pulmoner ven içine kontrast madde floroskopi eşliğinde verilerek test edildi. Soğutma işlemi her seferinde 300 sn süresinde gerçekleştirildi. Her pulmoner ven için en az iki kez işlem tekrarlandı. Ablasyon sırasıyla sol superior, sol inferior, sağ superior ve sağ inferior pulmoner venlere uygulandı. Sağ taraf venler soğutulurken vena kav superior veninde sürekli olarak düşük hızda frenik sinir uyarısı yapıldı ve aynı zamanda diyafram bölgesinde diyafram kasının kasılması palpasyonu ile takip edilerek frenik sinir hasarı izlendi. Dondurma sonunda Lasso kateter ile pulmoner ven potansiyelleri tekrar değerlendirildi. Bütün venlerdeki Lasso kateteri ile alınan potansiyellerin kaybolması başarılı ablasyon olarak kabule edildi.

İşlem sonrasında 24 saat boyunca bütün hastalar hemodinamik olarak ve elektrokardiyografi ile takip edildi. İşlemden hemen sonra ve 24 saat sonra trans torasik EKO ile perikardiyal efüzyon açısından kontrol edildi. Oral antikoagülan tedavi 8-12 hafta boyunca verildi ve aynı zamanda INR değeri 2-3 aralığına gelinceye kadar enaxoparin 1 mg/kg verildi. Ablasyondan sonra 3 ay boyunca antiaritmik ilaç tedavisi verildi. Hastalar işlemden sonraki 3., 6. ve 12 . aylarda poliklinik kontrolü yapıldı. Üçüncü ayda 24 saatlik ritim Holter kaydı ile AF varlığına bakıldı ve aynı zamanda semptomlar sorgulandı. Kontrolde AF tespit edilmeyen ve semptomları olmayan kişilerin antiaritmik ilaç tedavisi sonlandırıldı. Oral antikoagülan tedavisi CHA2DS2-VASc (konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş≥75 yıl, diyabetes mellitus, inme, vasküler hastalık, yaş 65-74 yıl arası olması, cinsiyet) skorlamasına göre endikasyonu olan kişilere devam edildi ve diğerlerine devam edilmedi [18]. Akut işlem başarısı ven potansiyellerinin

kaybolması olarak kabul edildi. İlk 3 aydan sonraki 30 sn uzun süren AF atakları rekürrens olarak kabul edildi [12].

### İstatiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 15,0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi.

### BULGULAR

Hastaların cinsiyet dağılımı eşitti. Yaş ortalaması  $48 \pm 15$  yıldır. Kriyobalasyon akut işlem başarısı %100 idi. Hastaların ortalama takip süresi  $25 \pm 11$  aydır. İşlem sırasında komplikasyon olarak sadece bir hastada geçici sağ taraf frenik sinir hasarı gelişti ve işleme son verildi. Kısa bir süre sonra frenik sinir hasarı düzeldi. Bir hastamızda 4. ay takibinde 10 dakika süren AF atakları gelişti. Hastalarımızın %25'inde hipertansiyon vardı. EKO'da sol atriyal çap ortalaması  $3,3 \pm 0,2$  cm olduğu tespit edildi. Birer hastada sigara kullanımı ve astım hastalığı mevcuttu. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikleri

Parametre	Değer
Yaş (yıl)	48 $\pm$ 15
Cinsiyet (k, %)	50
Sigara içen (%)	8
Hipertansiyon (%)	25
Astım (%)	8
AF süresi (ay)	40 $\pm$ 55
Kriyobalasyon sonrası takip süresi (ay)	25 $\pm$ 11
Nüks (%)	8
Sol atriyum çapı (cm)	3,3 $\pm$ 0,2
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	63 $\pm$ 2
Açlık kan şekeri (mg/dL)	91 $\pm$ 4
Kreatinin (mg/dL)	0,79 $\pm$ 0,11
Alanin aminotransferaz (U/L)	18 $\pm$ 8
Aspartat Transaminaz (U/L)	18 $\pm$ 9
WBC sayısı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	7,9 $\pm$ 1,0
Hemoglobin (g/L)	15,0 $\pm$ 2,2
Trombosit sayısı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	240 $\pm$ 32
TSH (mIU/L)	1,49 $\pm$ 0,16

Kısaltmalar: AF; atriyal fibrilasyon, HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, TSH; tiroid stimüle edici hormon, WBC; beyaz kan hücresi.

### TARTIŞMA

Biz burada kriyobalasyon yöntemi ile ciddi kalıcı komplikasyon gelişmeden tedavisini yaptığımız PAF hastalarının tedavi sonuçlarını sunduk. Hastaların büyük kısmında klinik takip sürecinde semptomların tekrarlamadığı ve iyileşme sağlandığını saptandı.

Günümüzde kriyobalasyon yöntemi ile AF tedavisi dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır [19]. Etkili ve güvenli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Randomize klinik bir çalışmada PAF hastalarının AF atakları kriyobalasyon grubunda %69,9 oranında olmadığı, ilaç grubunda ise %7,3 oranında AF atakları oluşmadığı gösterilmiştir [20]. Metaanalizler ile pulmoner venler RF ablasyon ile izole edildiğinde büyük oranda AF tekrarlamadığı gösterilmiştir [7, 21]. Ablasyon sayısı arttıkça AF ataklarının daha fazla azaldığı gösterilmiştir [22]. Bizim tek sefer olarak uyguladığımız kriyobalasyon tedavisi literatür ile uyumlu bir oranda başarılı olduğunu göstermiştir.

Kateter ablasyonu sonrası bazı durumların varlığı AF'nin tekrarlamasında öngördürücü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu klinik özelliklerin hasta seçiminde göz önünde bulundurulması ile tedavi etkinliği tahmin edilebilmektedir. Bu özellikler paroksizmal olmayan AF, uyku apnesi ve obezite, sol atriyum hacminin artması, hipertansiyon, yaşın artması, kardiyak manyetik rezonans görüntülemesinde atriyal fibrozisin olması olarak çalışmalar ile belirlenmiştir [23-30]. Bir meta analizde persistan AF, kapakla ilişkili AF'nin nüksü öngördürdüğünü ortaya koymuştur [31]. Bizim çalışmamızda da nüks olan hastanın hipertansiyonu vardı. Ayrıca nüks sayısının az olması muhtemelen AF tipinin paroksizmal olması, sol atriyum çapının normal sınırlarda olması, kapakla ilişkili AF'nin olmaması ve diğer nüks için öngördürücü durumlarının olmamasından kaynaklanmaktaydı.

Akut işlem komplikasyonları %3-5 den daha az olduğu literatürde belirtilmektedir [7,13,14,32]. Radyofrekans enerji ile ablasyonun en önemli komplikasyonu özafagial-atrilyal fistül kriyobalasyonda ise henüz rapor edilmemiştir [33]. En sık kriyobalasyonun komplikasyonu frenik sinir hasarı %13 olarak rapor edilmiştir [34]. Andrade ve ark. kriyobalon ablasyon tedavisinde komplikasyon oranlarını; iskemik inme veya geçici iskemik atak %0,3, kardiyak tamponad %0,3, pulmoner ven stenozu %0,17 ve inguinal komplikasyon oranı %1,8 olarak rapor etmişlerdir [21]. Ülkemizde Aytemir ve ark. yaptığı bir çalışmada ise kardiyak tamponad %0,8, femoral arteriyovenöz fistül %0,4 ve frenik sinir hasarı %1,2

olarak belirtilmiştir [19]. Bizimde çalışmamızda sadece bir hastada geçici frenik sinir hasarı gelişti.

Çalışmalarda hayati olumsuz etkileyen pulmoner ven stenozu kriyoablasyonda RF kateter ablasyon ile benzer olduğu gösterilmiştir [7,13,14]. Yine aynı şekilde sistemik tromboembolinin oluşması iki işlemde de benzer oranlarda olduğu gösterilmiştir [7,13,14]. Sol atriyal taşikardiler RF ablasyonu işleminde kriyoablasyona göre daha fazla olduğu gözlenmiştir [15,16].

Sonuç olarak bu çalışma ile literatür ile uyumlu olarak paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda kriyoablasyon tedavisi ile güvenli ve etkin bir şekilde semptomlarda iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. 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;285:2370-2375.
2. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. 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;31:2369-2429.
3. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013;167:1807-1824.
4. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-691.
5. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 929-935.
6. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *NEJM* 1998;339:659-666.
7. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circulation Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:349-361.
8. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-340.
9. 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;293:2634-2640.
10. Tanner H, Makowski K, Roten L, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation as first-line therapy-a single-centre experience. *Europace* 2011;13:646-653.
11. Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *NEJM* 2011;365:2296-2304.
12. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528-606.
13. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia Electrophysiol* 2010;3:32-38.
14. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1014-1019.
15. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, et al. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:273-278.
16. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza M J, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J* 2007;28:2231-2237.
17. Tse HF, Reek S, Timmermans C, et al. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:752-758.
18. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-1420.
19. Aytemir K, Oto A, Canpolat U, et al. Immediate and medium-term outcomes of cryoballoon-based pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: single-centre experience. *J Interv Card Electrophysiol* 2013;38:187-195.
20. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011;8:1444-1451.
21. Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ, et al. Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolation: results from a prospective study in 605 patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1707-1712.
22. Akoum N, Daccarett M, McGann C, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:16-22.
23. Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, et al. Left atrial volume calculated by multidetector computed tomog-



- raphy may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2009;11:1289-1294.
24. Arya A, Hindricks G, Sommer P, et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace* 2010;12:173-180.
  25. Balk E M, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1208-1216.
  26. Berrueto A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836-841.
  27. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:355-361.
  28. Bertaglia E, Zoppo F, Tondo C, et al. Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: a multicenter prospective registry on procedural safety. *Heart Rhythm* 2007;4:1265-1271.
  29. Bitter T, Nolker G, Vogt J, et al. Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: the independent role of sleep-disordered breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:18-25.
  30. Dascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:1984-1989.
  31. Andrade JG, Dubuc M, Rivard L, et al. Efficacy and safety of atrial fibrillation ablation with phased radiofrequency energy and multielectrode catheters. *Heart Rhythm* 2012;9:289-296.
  32. Hoffmann E, Dorwarth U, Kuck KH, et al. Design and baseline patient characteristics of the prospective, observational, multicenter and multinational cohort study comparing radiofrequency with cryoablation for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation- The Freeze Cohort Study. *Int J Clin Med* 2014;5:1161-1172.
  33. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. for the STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1713-1723.