

Баймуканов А.М.,^{1,3} Гендлин Г.Е.,¹ Хамнагадаев И.А.,^{2,3} Термосесов С.А.,^{2,3}
Ильич И.Л.,³ Никитин И.Г.¹

Функциональное состояние левого предсердия при эндоваскулярном лечении фибрилляции предсердий

1- ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва; 2 - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва; 3- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы, «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы»

Vaimukanov A.M., Gendlin G.E., Hamnagadaev I.A., Termosesov S.A., Ilyich I.L., Nikitin I.G.

The functional condition of left atrium during the endovascular treatment of atrial fibrillation

Резюме

Фибрилляция предсердий вызывает структурные и функциональные изменения предсердий. При этом ремоделирование левого предсердия увеличивает риск возникновения ФП. Одна из стратегий лечения - катетерная изоляция легочных вен. Однако э эффективность данных операций в большинстве случаев не превышает 70%, что может быть обусловлено, в том числе, ремоделированием левого предсердия. В связи с этим, актуальна оценка состояния левого предсердия для оптимизации тактики лечения и улучшения показателей эффективности.

Ключевые слова: аритмия, фибрилляция предсердий, катетерная

Summary

The atrial fibrillation causes structural and functional changes of atriums. In this case, the remodeling of left atrium increases the risk of AF. One of the treatment strategy is catheter isolation of the pulmonary veins. However, the effectiveness of these operations does not exceed 70% in most of the cases that may be due to remodeling of left atrium. In this regard, the assessment of the condition of left atrium is actual for the optimization of treatment tactics and improvement of effectiveness rate.

Key words: arrhythmia, atrial fibrillation, catheter isolation of the pulmonary veins, the indexed left atrial volume

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца. Так, в своей работе Wilke et al. сообщают, что ФП диагностируется в Германии у 2,132% пациентов [1]. По расчетным данным, распространенность ФП составляет 3,2 на 1000 человек, а общее число случаев ФП в России достигает приблизительно 2,5 млн [2]. ФП вызывает структурные и функциональные изменения предсердий, которые играют важную роль в сохранении и прогрессировании аритмии [3, 4]. Напротив, увеличение левого предсердия (ЛП) сопровождается воспалительными изменениями, интерстициальным фиброзом и гипертрофией миоцитов, что увеличивает риск возникновения ФП [5,6,7]. В соответствии с Европейскими рекомендациями, пациентам с непереносимостью или неэффективностью антиаритмических препаратов в качестве первой линии лечения может

быть выполнена катетерная изоляция легочных вен (ЛВ) [8, 9]. Ежегодно количество этих процедур в России и странах Западной Европы неуклонно растет [10]. Эффективность данных операций в большинстве случаев не превышает 70% [11]. Неудовлетворительные результаты этих вмешательств могут быть обусловлены, в том числе, ремоделированием ЛП [12]. В связи с этим, предоперационная оценка состояния предсердий должна быть использована для выявления пациентов с высоким риском рецидивирования ФП [13].

Наиболее часто используемым методом оценки степени ремоделирования предсердий является измерение размеров ЛП, который является независимым предиктором возникновения ФП в популяции и рецидивирования ФП после интервенционного лечения [14,15]. Однако использование данных параметров недостаточно для выявления пациентов с высокой вероятностью удержания синусового ритма (СР) после операции [13].

Цель нашего исследования: изучить различные маркеры ремоделирования левого предсердия и оценить их влияние на эффективность катетерной изоляции легочных вен.

Материалы и методы

В исследование включено 109 пациентов в возрасте 32-72 года.

Медиана возраста составила 59 лет, интерквартильный размах – 54 - 65 лет . Длительность заболевания – от 6 до 228 месяцев , 48 (24 - 84) лет. Из них 55 (50,5%) женщин и 54 (49,5%) мужчин, страдающих пароксизмальной (n = 90;82,6%), персистирующей (n = 19; 17,4%) формой ФП, которым было выполнено 109 катетерных изоляций ЛВ. Для криобаллонной изоляции ЛВ (n=31; 28,4%) использовался криокатетер второго поколения Arctic Front диаметром 28 мм, навигационный катетер Thermocool ST использовался для проведения традиционной радиочастотной изоляции ЛВ (n=34; 31,2%) и робот-ассистированной катетерной изоляции ЛВ (n=44; 40,4%), с помощью робот-системы Sensei X. У 23 (21,1%) пациентов с ФП также было выявлено типичное истмусзависимое трепетание предсердий, которым дополнительно была проведена радиочастотная абляция катотрикуспидального перешейка.

Критерии включения в исследование: наличие документированных эпизодов ФП, сопровождающихся клинической симптоматикой, а также неэффективность или переносимость оптимальной антиаритмической терапии (препаратов IC, III группы), подписанное информированное согласие на выполнение хирургического вмешательства. Критерии невключения в исследование: постоянная форма ФП, индексированный объем ЛП более 75 мл/м², фракция выброса ЛЖ менее 50%, тяжелая экстракардиальная патология, тромбоз полостей сердца, врожденные и приобретенные пороки сердца.

Наличие эпизода ФП в период 2 - 12 месяцев после операции оценивалось по данным ЭКГ или суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, которое выполнялось всем пациентам через 2, 6, 12 месяцев после операции.

В первые 2 месяца после операции назначались антиаритмические препараты (IC и/или III групп), с их последующей отменой. Антикоагулянтная терапия продолжалась не менее 2 месяцев. Дальнейшее решение об отмене или продолжении антикоагулянтной терапии принималось на основании оценки риска развития кардиоэмболического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. «Слепой» период наблюдения составлял 2 месяца после операции, во время которого наличие эпизодов ФП не расценивалось как «неэффективность процедуры» [9]. Период наблюдения пациентов составил 12 месяцев.

Эхокардиография

Всем пациентам в день операции, через 6 и 12 месяцев выполнялось ультразвуковое исследование сердца, в том числе, включавшее в себя оценку размеров и объемов ЛП в соответствии с межд ународными рекомендациями 2015 года [16]. Эхокардиография проводилась на

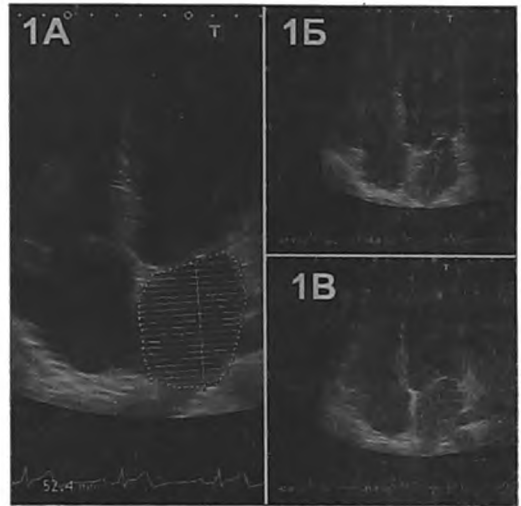


Рисунок 1 Ультразвуковая оценка объемов ЛП . 1А - максимальный объем предсердия ; 1Б - минимальный объем предсердия ; 1В - P-объем предсердия.

ультразвуковом аппарате Toshiba Artida (Toshiba Medical Systems, Япония) . Все записи эхокардиограмм были сделаны при обычном дыхании без предшествующей физической нагрузки при СР . Каждый параметр был рассчитан трижды с выбором ср едного значения. Оценка объемов ЛП, включала в себя: а) максимальный объем предсердия - в момент открытия митрального клапана (МК); б) P -объем предсердия - начало систолы предсердия, совпадающий с началом волны Р на ЭКГ; в) минимальный объем предсердия - момент закрытия МК (рисунок 1).

Для оценки объемов и трех фаз левопредсердной активности рассчитывались следующие показатели:

- Общий объем изгнания ЛП = (ЛПмаксимальный объем – ЛПминимальный объем)
- Пассивный объем изгнания ЛП = (ЛПмаксимальный объем – ЛПР-объем)
- Активный объем изгнания ЛП = (ЛПР-объем – ЛПминимальный объем)
- Фракция изгнания ЛП (функция резервуара) = $\frac{[(ЛПмаксимальный\ объем - ЛПминимальный\ объем)]}{ЛПмаксимальный\ объем} \times 100$
- Пассивная фракция изгнания ЛП (функция проводника) = $\frac{(ЛПмаксимальный\ объем - ЛПР-объем)}{ЛПмаксимальный\ объем} \times 100$
- Активная фракция изгнания ЛП (функция насоса) = $\frac{(ЛПР-объем - ЛПминимальный\ объем)}{ЛПР-объем} \times 100$

Насосная функция ЛП зависит от электрической активации и электромеханической связи предсердий , которая определяется как время между началом электрической и механической активации . Для оценки показателей внутрипредсердной проводимости использовался режим тканевой доплерографии. Были изучены интервалы между P-волной на ЭКГ и волной А' (максимальная

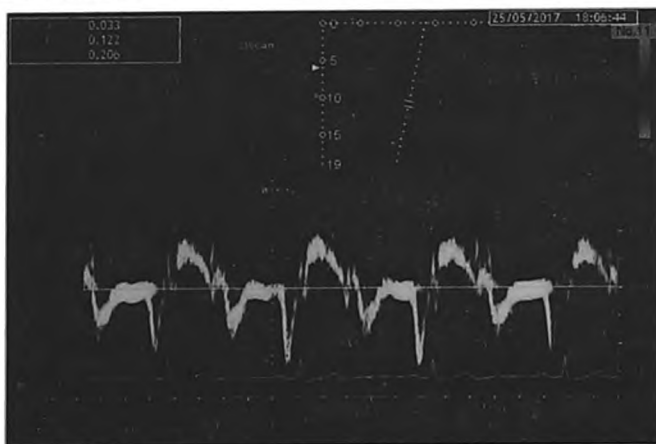


Рисунок 2 Ультразвуковая оценка показателей внутрипредсердной проводимости.

скорость диастолического наполнения желудочков в систолу предсердий) на септальной и латеральной части фиброзного кольца МК в миллисекундах: а) интервал P-A(старт) – от начала зубца P на ЭКГ до начала волны A'; б) интервал P-A(пик) – от начала зубца P на ЭКГ до пика волны A'; в) интервал P-A(общий) – от начала зубца P на ЭКГ до окончания волны A' (рисунок 2). Внутрипредсердная диссинхрония рассчитывалась как разница между значениями P-A(старт) латеральный и P-A(старт) септальный.

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения «STATISTICA 8.0». Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для проверки равенства медианнескольких выборок использовался критерий Краскала - Уоллиса. Для для анализа повторных измерений, связанных с одним и тем же пациентом приме-

нялся критерий Фридмана. Для проверки различий между двумя выборками парных измерений использовался критерий Уилкоксона. Анализ отдаленной кумулятивной свободы от рецидивирования ФП осуществ лялся по методу Каплана -Мейера, различия между кривыми выживаемости определялись с помощью логранг-критерия. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, если вероятность ошибочно ее отвергнуть не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Катетерная изоляция ЛВ была успешно выполнена у всех участников исследования. Одна больная - женщина была исключена из исследования, в связи с развившимся острым нарушением мозгового кровообращения через 2 месяца после операции. Остальные пациенты были обследованы через 6 и 12 месяцев. Больные были разделе-

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов.

Показатель	Группа I n=61	Группа II n=47	(p)
Возраст (лет)	60 (54-66)	58,5 (54-63,5)	0,644
Площадь поверхности тела (м ²)	1,98 (1,82-2,16)	2,04 (1,89 - 2,14)	0,503
ИМТ (кг/м ²)	29,6 (26,8-33,3)	29,8 (27,3-33,2)	0,811
Продолжительность заболевания (месяцы)	48 (24-60)	62 (24-96)	0,217
Длительность предшествующей антиаритмической терапии (месяцы)	27 (12-51)	37,5 (13,5-75,5)	0,231
Креатинин (мкмоль/л)	89(75-109)	88 (82,5-99,5)	0,805
Межжелудочковая перегородка (мм)	10 (9-11,6)	11(9,8-12,1)	0,023*
Индексированная масса миокарда ЛЖ (г/м ²)	100,5 (87,1-116,2)	103,4 (86,8-122,9)	0,772
Фракция выброса ЛЖ (%)	62,2 (56,7-67,1)	61,3 (57,1-67,9)	0,565
Время операции (мин)	160 (120-185)	150 (127-187,5)	0,929
Время рентгеношкопи (мин)	32 (25,5-42,3)	31,6 (26,5-43,4)	0,795

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 2. Ультразвуковые параметры размеров и функции ЛП в начале исследования.

Показатель	Группа I n=61	Группа II n=47	(p)
Переднезадний размер ЛП (мм)	39,9 (37,3-42,6)	39,8 (38-42,5)	0,935
Объем ЛП (мл)	78,1 (64-94,5)	78,7 (62,2-88,3)	0,929
ИОЛП (мл/м ²)	38,6 (33,2-45,7)	38 (32,7-44,9)	0,821
Минимальный объем ЛП (мл)	38,1(29,8-46)	39,8(30,8-50,6)	0,424
Р-объем предсердия (мл)	50(42-68)	57(45,8-69)	0,264
Общий объем изгнания ЛП (мл)	39,3 (28,8-49,9)	38,7 (29,1-46,2)	0,406
Общая фракция изгнания ЛП (%)	50,9(43-60,2)	48,13 (39,1-55,7)	0,176
Пассивный объем изгнания ЛП (мл)	23,3(16-30,1)	19 (12,3-26,9)	0,083
Пассивная фракция изгнания ЛП (%)	31,4 (21,2-37,5)	24,3 (16,5-32)	0,022*
Активный объем изгнания ЛП (мл)	14,8(10-19,8)	17,3(11,2-23,2)	0,225
Активная фракция изгнания ЛП (%)	29,5 (19,5-35,7)	29,3(21,7-36,3)	0,581

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

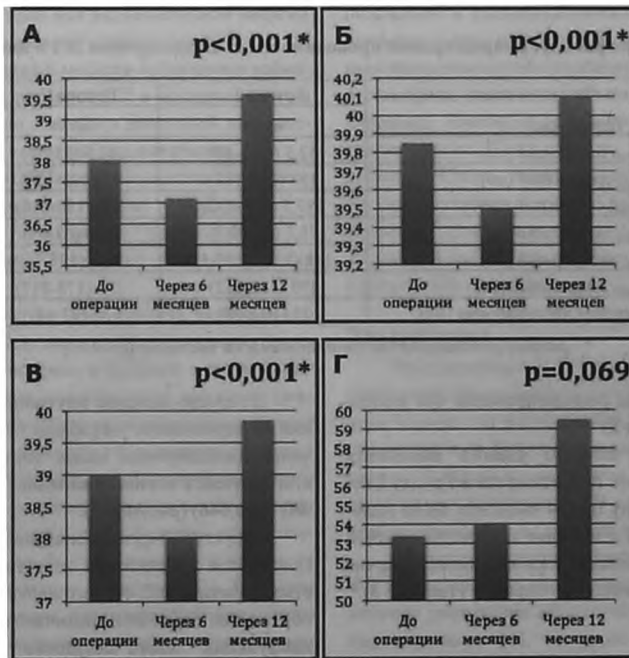


Рисунок 3. Гистрограммы динамики структурных показателей ЛП в течение 12 месяцев: А – индексированный объем ЛП; Б – минимальный объем ЛП; В– переднезадний диаметр ЛП; Г – пресистолический объем ЛП.

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

ны на две группы в зависимости от эффективности операции. Группа I: пациенты, удерживающие СР (61 человека; 56,5%) в течение 12 месяцев. Группа II: больные с рецидивом ФП (47 человека; 43,5%). Характеристика групп представлена в таблице 1.

По данным эхокардиографического исследования выявлено, что фракция пассивного выброса ЛП имеет статистически значимые различия в зависимости от эффективности изоляции ЛВ. При этом значимых различий в размерах и объемах ЛП выявлено не было (Таблица 2).

При анализе динамики изменений ЛП зафиксировано статистически значимое уменьшение индексированного объема ЛП (ИОЛП) в первые 6 месяцев во всех

группах наблюдения (p<0,001) и увеличение ИОЛП в последующие 6 месяцев (p<0,001). Переднезадний диаметр ЛП и минимальный объем ЛП претерпели аналогичные изменения в течение наблюдения (рисунок 3). Выявлено значимое увеличение ИОЛП среди пациентов, не удерживающих СР, при этом в группе I таких изменений не отмечено (рисунок 4).

В группе больных с рецидивированием ФП произошло увеличение фракции пассивного выброса ЛП (p<0,001). При этом статистически значимых изменений общей фракции изгнания ЛП в обеих группах выявлено не было (Группа I: p=0,255 и Группа II: p=0,085). Увеличение общего объема изгнания ЛП оказало статистиче-

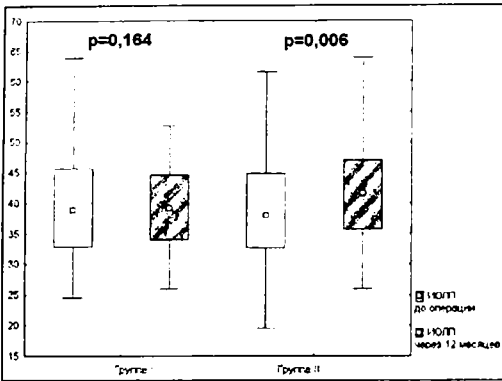


Рисунок 4. Динамика изменений ИОЛП в группах.

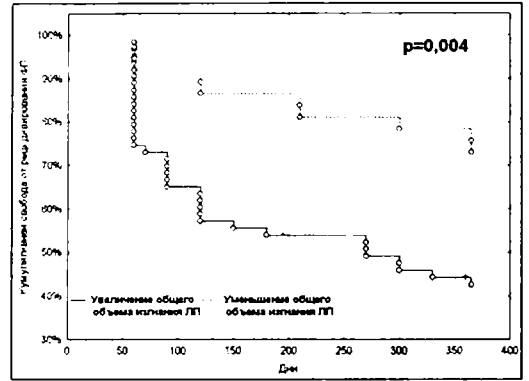


Рисунок 5. Влияние изменений общего объема ирригационной ЛПИ эффективности операции в отдалённом периоде.

Таблица 3. Параметры внутрисердечной проводимости И диссинхронии ЛП в начале исследования.

Показатель	Группа I	Группа II	(p)
	n=44	n=34	
P-A _(септ) септальный (мс)	52,5 (45,5-67)	42,5 (33-57)	0,024*
P-A _(лат) септальный (мс)	123 (111-137)	113 (98-128)	0,242
P-A _(общ) септальный (мс)	189,5 (177-212)	189 (180-210)	0,676
P-A _(септ) латеральный (мс)	75,5 (65-89,5)	76,3 (63-93)	0,724
P-A _(лат) латеральный (мс)	142 (131,5-157,5)	139,5 (128-160)	0,509
P-A _(общ) латеральный (мс)	199 (181-212)	192 (178-217)	0,862
Внутрипредсердная диссинхрония (мс)	26 (10,5-39)	33 (23-44)	0,031*

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

ски значимое влияние на рецидивирование ФП в отдалённом периоде (рисунок 5).

Среди пациентов, которым удалось выполнить оценку внутрисердечной проводимости в Группу I вошло 44 пациента, в Группу II – 34 пациента. Было выявлено, что P-A септальный и значение внутрисердечной диссинхронии имеют статистически значимые различия в зависимости от эффективности операции (Таблица 3).

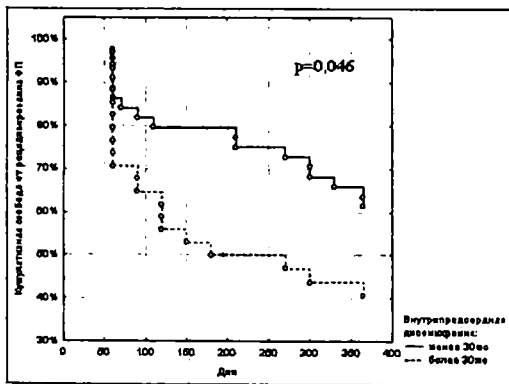


Рисунок 6. Влияние внутрисердечной диссинхронии на эффективность операции в отдалённом периоде.

Отмечено влияние внутрисердечной диссинхронии на вероятность удержания СР после операции. Значение диссинхронии менее 30мс продемонстрировало статистически значимое влияние на отсутствие рецидива ФП (p=0,046) (рисунок 6).

Структурно-функциональное ремоделирование ЛП является предиктором известных сердечных-сосудистых событий: ФП, остро нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности, диастолическая дисфункции левого желудочка [17]. По мнению, de Uijl DW., et al., высокая степень ремоделирования ЛП ограничивает эффективность катетерной изоляции ЛВ при ФП. По их данным, после проведенной операции, пациенты с меньшим ИОЛП удерживали СР чаще [13]. Nedios S., et al., продемонстрировал аналогичные результаты. По его мнению, выполнение интервенционного лечения ФП нецелесообразно у пациентов с поперечным диаметром ЛП > 74,5 мм и объемом ЛП более 126 мл, без учёта площади поверхности тела [18]. По результатам нашего исследования значимых различий в размерах и объемах ЛП в группах выявлено не было.

По данным мета-анализа, включив шего в себя 25 исследований, зафиксировано статистически значимое уменьшение диаметра ЛП, максимального и минимального объема ЛП после катетерной изоляции ЛВ [19]. Данные работы имеют существенные ограничения, так как в них не учитывались различия в технике абляции,

ультразвуковых измерений и продолжительности наблюдения. Choi et al., в своем исследовании разделили 63 пациента на две группы, которым была выполнена оценка размеров и функционального состояния ЛП: у первой группы СР был восстановлен методом электроимпульсной терапии, второй была выполнена катетерная изоляция ЛВ. Были получены следующие результаты: размеры и объемы ЛП уменьшились в обеих группах; в группе интервенционного лечения данные изменения были значительнее; фракция выброса и функция ЛП улучшилась у пациентов после электрической кардиоверсии, в то время как у пациентов после радиочастотной изоляции ЛВ функция левого предсердия значительно снизилась [20]. По нашим данным, статистически значимое уменьшение структурных показателей ЛП отмечено в первые 6 месяцев после операции, что, вероятно обусловлено влиянием воздействия крио или радиочастотной энергии с достижением трансмурального повреждения. Напротив, в последующие 6 месяцев наблюдения зафиксировано возвращение размеров ЛП в исходные или их увеличение, что не было описано в доступной нам литературе. Кроме этого, выявлено статистически значимое увеличение ИОЛП среди пациентов, не удерживающих СР после операции в течение 12 месяцев. Данное явление может быть связано с продолжающимся ремоделированием ЛП на фоне рецидивирования ФП.

По результатам другого мета-анализа, включившего 17 исследований, не было выявлено существенных изменений общей фракции выброса и фракции активного выброса ЛП [21]. Эта работа демонстрирует, что после катетерной изоляции ЛВ существует тенденция к уменьшению объема ЛП, но маловероятно, что это вызывает снижение его функции. Аналогичные результаты получены Masuda M., et al, которые выполняли мультиспиральную компьютерную томографию ЛП до и через 3 месяца после операции. По их данным, не было выявлено статистически значимых изменений фракции изгнания [22]. В нашем исследовании была изучена динамика функционального состояния ЛП по данным эхокардиографии в отсроченном периоде. Дополнительно было выявлено, что увеличение общего объема изгнания ЛП оказало статистически значимое влияние на рецидивирование ФП в отдаленном периоде, что скорее всего связано с продолжающимся увеличением объемов ЛП после 6 месяцев наблюдения.

Одним из результатов ремоделирования предсердий может быть замедление предсердной проводимости [23]. Наряду с расширением ЛП, оно может привести к появлению большего числа волн "ре-энтри". Такое состояние способствует возникновению и сохранению ФП [24]. По мнению den Uijl DW., et al., о общее время предсердной проводимости связано с размерами предсердий и скоростью проведения. Данный параметр объединяет размеры и электрические свойства ткани ЛП, что может обеспечить более полную оценку степени ремоделирования. По результатам его исследования общее время проводимости ЛП имело более высокую дискриминантную силу, чем размер ЛП, и может быть использо-

вано для улучшения отбора пациентов на операцию [13]. В нашем исследовании, общее время проводимости не повлияло на вероятность удержания СР.

Основное отличие нашей работы заключается в том, что в неё были включены пациенты с персистирующей формой ФП, кроме этого нами была предпринята попытка полноценного исследования внутрисердечной проводимости и диссинхронии. Было выявлено, что значение P-Аспетальный и время внутрисердечной диссинхронии имеют статистически значимые различия в зависимости от эффективности операции. При построении модели выживаемости, было выявлено, что внутрисердечная диссинхрония менее 30мс продемонстрировало статистически значимое влияние на отсутствие рецидива ФП. При подтверждении нашей гипотезы в дальнейшем, время внутрисердечной диссинхронии может быть использовано в предоперационной оценке. Чтобы улучшить результаты процедуры у пациентов с более длительным временем внутрисердечной диссинхронии можно рассмотреть увеличение объема оперативного лечения, например, нанесение линейных повреждений по задней стенке, крыше ЛП и в области митрального перешейка. Стоит отметить, что эхокардиографическая оценка внутрисердечной диссинхронии с помощью тканевого доплера является простым, быстрым, широко доступным методом и может применяться в рутинной клинической практике.

Заключение

Ремоделирование ЛП может быть одной из причин невысокой эффективности катетерной изоляции ЛВ. При этом количество исследований, оценивающих динамику структурных и функциональных показателей ЛП ограничено. В нашем исследовании не отмечено уменьшение структурных показателей ЛП в отдаленном периоде при эндоваскулярном лечении ФП.

Напротив, в группе пациентов с рецидивированием ФП зафиксировано увеличение ИОЛП. Также выявлено влияние увеличения общего объема изгнания ЛП на рецидивирование ФП, что может быть обусловлено увеличением объемов ЛП после 6 месяцев наблюдения. По нашему мнению, одним из способов улучшения результатов абляции является дополнительная оценка внутрисердечной проводимости и диссинхронии ЛП. Нами было выявлено, что время внутрисердечной диссинхронии менее 30мс продемонстрировало статистически значимое влияние на отсутствие рецидива ФП в течение 12 месяцев.

Для оптимизации отбора пациентов перед интервенционным лечением ФП и повышением его эффективности целесообразно выполнять оценку размеров, функционального состояния, параметров внутрисердечной проводимости и диссинхронии ЛП.

Выводы

1. После катетерной изоляции ЛВ, отмечено уменьшение размеров и объемов ЛП в первые 6 месяцев и увеличение в последующие 6 месяцев.

2. Среди пациентов, не удерживающих СР после операции зафиксировано продолжающееся ремоделирование ЛП.

3. После интервенционного лечения у больных с увеличением общего объема изгнания ЛП, выявлена статистически значимо большая свобода от рецидивирования ФП, по сравнению с пациентами без динамики этого показателя.

4. У пациентов с внутрисердечной диссинхронией менее 30мс, кумулятивная свобода от рецидива ФП статистически значимо выше в отдаленном периоде.

5. Для улучшения результатов абляции необходимо проводить оценку внутрисердечной проводимости и диссинхронии ЛП.■

Список сокращений

- ФП – фибрилляция предсердий
- ЛП – левое предсердие

- ЛВ – легочные вены
- СР – синусовый ритм
- МК – митральный клапан
- ИОЛП – индексированный объем левого предсердия

Баймуханов А.М., Гендлин Г.Е., Хамнагадаев И.А., Термосесов С.А., Ильич И.Л., Никитин И.Г., ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Литература:

1. Wilke T., Groth A., Mueller S., et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8,3 million patients. *Europace*. 2013; 15 (4): 486–93.
2. Колбин А., Татарский Б., Бисерова И., и другие соавт. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*, 2010.
3. Wiffjels M., Kirchhof C., Dorland R., et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92: 1954 – 68.
4. Ausma J., Litjens N., Lenders M., et al. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:2083–94.
5. Verheule S., Wilson E., Everett T., et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003; 107:2615– 22.
6. Anne W., Willems R., Roskams T., et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005;67:655–66.
7. Boldt A., Wetzel U., Lauschke J., et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004;90:400–5.
8. Camm, A., Lip G., De Caterina R., et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*, 33, 2719–2747.
9. Calkins H., Kuck K., 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. *Heart Rhythm*, 9, 632–696.
10. Kuck K., Hindricks G., Padeletti L., et al. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. *The EHRA White Book* 2015.
11. Cappato R., Calkins H., Chen S., et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. Feb 1 2010;3(1): 32–38.
12. Verma A., Wazni O., Marrouche N., et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:285 – 92.
13. den Uijl DW., Gawrysiak M., Tops LF., et al. Prognostic value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging to predict the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace*. 2011 Nov;13(11):1533-40.
14. Vaziri S., Larson M., Benjamin E., Echocardiographic predictors of non-rheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89: 724 – 30.
15. Berrueto A., Tamborero D., Mont L., et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836–41.
16. Lang R., Badano L., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015.
17. Tsang T., Barnes M., Gersh B., et al. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular

- diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90: 1284-9.
18. Nedios S., Kosiuk J., Koutalas E., et al. Comparison of left atrial dimensions in CT and echocardiography as predictors of long-term success after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015 Sep;43(3):237-44.
 19. Xiong B., Li D., Wang J., et al. The Effect of Catheter Ablation on Left Atrial Size and Function for Patients with Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 6;10(7):e0129274.
 20. Choi J., Park S., Park J., et al. Changes in left atrial structure and function after catheter ablation and electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Circ J*. 2008 Dec;72(12):2051-7.
 21. Jeevanantham Y., Ntim W., Navaneethan S., et al. Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation of left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;105:1317-1326.
 22. Masuda M., Inoue K., Iwakura K., et al. The impact of atrial fibrillation ablation on left atrial function: association with baseline left atrial function. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Mar;35(3):327-34.
 23. Gaspo R., Bosch R., Talajic M., et al. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation* 1997;96:4027 – 35.
 24. Moe G., Rheinboldt W., Abildskov J., et al. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200–20.