

ОБЗОР**О.П.Апарина, О.В.Стукалова, Н.А.Миронова, С.П.Голицын****СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ПОМОЩИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ОТСРОЧЕННЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ****ФГБУ РКНПК Минздрава РФ Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва**

Рассматриваются возможности и ограничения изучения структурного ремоделирования предсердий при помощи магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием, а также применение данного метода для изучения влияния фиброза левого предсердия на клиническое течение мерцательной аритмии и результаты ее лечения.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, структурное ремоделирование предсердий, фиброз левого предсердия, магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием, радиочастотная катетерная абляция

Potentialities and limitations are considered of study of atrial structural remodeling with the aid of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging, as well as application of the technique for study of the influence of the left atrial fibrosis on the clinical course of atrial fibrillation and the outcome of its treatment.

Key word: atrial fibrillation, atrial structural remodeling, left atrial fibrosis, late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging, radiofrequency catheter ablation.

Развитие современных методов диагностики, позволяющих выявлять патологические изменения в предсердном миокарде при мерцательной аритмии (МА), приводит к появлению новых представлений о патогенезе данного заболевания. Выявление связей между экспериментальными данными и клиническим проявлениями - важнейший инструмент создания новых алгоритмов ведения пациентов с МА. Продолжение исследований в этом направлении требует применения новых технологий, позволяющих обследовать различные группы пациентов с МА.

Изменения структуры и функции предсердий - ключевые факторы, определяющие клиническое течение МА и ее осложнений [1]. В экспериментальной работе С.А.Морилло и соавт., которая уже стала классической, было выявлено, что расширение полости предсердий наряду с укорочением эффективного рефрактерного периода миокарда является необходимым условием для индукции устойчивой МА путем частой стимуляции [2]. В дальнейшем, клинические исследования с использованием эхокардиографии (ЭхоКГ) подтвердили, что расширение предсердий и снижение их сократительной функции наблюдается у большинства пациентов с МА, как на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3], так и без них [4]. Данные изменения повышают риск рецидивирования МА после кардиоверсии [5] или абляции [6], то есть определяют эффективность лечения, направленного на контроль ритма сердца.

При морфологическом изучении феномена структурного ремоделирования предсердий было установлено, что развитие их дилатации у больных МА сопровождается и истончением стенок этих камер сердца [7]. При этом в предсердном миокарде регистрировали дистрофические изменения кардиомиоцитов, очаги клеточной инфильтрации и фиброза интерстициальной ткани на фоне дисбаланса в системе синтеза и дегра-

дации коллагена межклеточного пространства [8, 9]. Одной из характерных особенностей гистологической картины предсердного миокарда при МА являлось наличие интерстициального фиброза [10], выраженность которого, по данным П.Г.Платонова [11], связана с длительностью анамнеза аритмии, частотой ее рецидивирования и длительностью приступов аритмии, но не зависит от возраста и фоновых ССЗ.

В ряде экспериментальных работ было продемонстрировано, что фиброзные изменения в миокарде могут обуславливать не только развитие дилатации и снижение сократимости предсердий, но и изменения их электрических свойств. Так, в работе М.С.Спах и соавт. было выявлено, что интерстициальный фиброз приводит к нарушению межклеточных контактов и образованию зон с односторонним блоком проведения электрического импульса, что способствует развитию в этих зонах феномена *entrty* [12]. Показано, что интерстициальный фиброз приводит к снижению амплитуды предсердного эндокардиального потенциала [13].

Эти наблюдения были подтверждены при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) и эндокардиального картирования предсердий у пациентов с МА. В условиях синусового ритма у этих больных было обнаружено замедление скорости проведения электрического импульса, удлинение эффективного рефрактерного периода и значимое снижение амплитуды эндокардиального потенциала правого и левого предсердий (ПП и ЛП) по сравнению со здоровыми добровольцами [14]. По данным других исследований даже после проведения успешной абляции у пациентов с МА данные изменения не только сохраняются, но и прогрессируют [15], что может способствовать рецидивированию аритмии. М.В.Круегер предложил математическую модель, в которой при циркуляции волны возбуждения в зонах

фиброза, определенных по снижению эндокардиального потенциала, в силу структурной гетерогенности этих участков, может формироваться стабильный феномен re-entry (ротор), способствующий развитию и персистированию фибрилляции предсердий [16]. Это, в свою очередь, может служить обоснованием проведения дополнительной абляции в этих участках ткани с целью замещения неоднородного фиброза гомогенным рубцом и, следовательно, элиминации ротора, что может повысить эффективность операции [17].

Таким образом, приведенные факты свидетельствуют о том, что изменение структуры миокарда предсердий при МА обуславливает нарушение его механических и электрических свойств, что является основой прогрессирования аритмии. Все это еще раз подчеркивает необходимость изучения особенностей структурного ремоделирования миокарда предсердий при определении стратегии ведения данной категории пациентов.

Однако, существующие методы оценки структурных изменений предсердий не позволяют изучить их у подавляющего большинства больных, страдающих МА, ограничиваясь возможностями исследования интраоперационных биопсий и аутопсий.

Исследование фиброза миокарда предсердий при помощи магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием.

Современным решением данной проблемы является изучение нарушений структуры миокарда при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием. Метод основан на накоплении контрастного препарата, содержащего гадолиний, во внеклеточном пространстве миокарда в зонах воспаления, некроза и фиброза и на более позднем вымывании контрастного вещества из этих зон по сравнению со здоровым миокардом [18].

МРТ сердца с высоким разрешением (1,25x1,25x2,5 мм, 1,4x1,4x1,4 мм, 1,3x1,3x4 мм) [19] и коррекцией артефактов движения сердца и крови обеспечивает визуализацию тонких стенок миокарда предсердий (1,5-3 мм) и выявление в них зон структурных изменений, как участков накопления контрастного препарата [20, 21, 22]. Неинвазивность и удовлетворительная переносимость процедуры исследования позволяют применять метод МРТ у широкого круга пациентов с МА. Применение новых МР-импульсных последовательностей позволяет изучать структуру миокарда, преодолев ограничения, связанные с рядом анатомических и функциональных особенностей предсердий [23], что открывает новые возможности для диагностики структурного ремоделирования предсердий.

Вместе с тем, ввиду новизны данной технологии, существует ряд ограничений, связанных с интерпретацией результатов анализа МР-изображений миокарда предсердий, которые следует учитывать при изучении существующих на эту тему публикаций. При оценке диагностической точности МРТ с отсроченным контрастированием в определении структурных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ) в экспе-

риментальных и клинических работах было продемонстрировано точное соответствие зон отсроченного контрастирования на МР-томограммах зонам некроза, рубца, фиброза, определенных патоморфологически [24, 25]. Это определило дальнейшее развитие данной диагностической технологии, к настоящему времени алгоритмы получения и обработки МР-изображений ЛЖ стандартизированы и широко применяются в рутинной клинической практике [26].

Количество работ, анализирующих соответствие данных МРТ и гистологических изменений миокарда для предсердий, крайне ограничено. В единственной работе С. McGann было установлено соответствие очагов накопления контрастного препарата в миокарде ЛП участкам фиброза при гистологическом исследовании миокарда из этих зон. Эти данные были получены при обследовании 9 пациентов с МА, перенесших открытые операции на сердце [27]. Определение критериев визуальной детекции зон фиброза с помощью МРТ требует получения данных о гистологическом строении зон, накопивших контрастный препарат, у большего числа пациентов.

Сложности в обработку МР-изображений предсердий вносит такая особенность предсердного миокарда, как больший объем соединительнотканых волокон в здоровом миокарде предсердий по сравнению с миокардом желудочков [28]. Это приводит к малой разнице между интенсивностью сигнала (яркостью) нормального предсердного миокарда и мелкоочаговых, диффузных зон фиброза, что значительно затрудняет достоверное и воспроизводимое определение патологически измененного миокарда предсердий [29, 30]. Учитывая эти особенности, визуальная детекция накопившего контраст миокарда предсердий всегда несет в себе вероятность ошибки.

Одновременно, в ряде работ было показано, что стандартное программное обеспечение рабочих станций МРТ не обладает достаточной точностью для автоматического поиска зон фиброза на МР-изображениях миокарда предсердий [19]. Таким образом, в настоящее время не определен наиболее оптимальный алгоритм обработки МР-изображений предсердий для детекции фиброза в предсердном миокарде. В качестве решения данной проблемы в литературе представлены различные математические алгоритмы для автоматического определения фиброза предсердий на МР-изображениях [19, 30, 31]. Лишь малая часть из них прошла проверку в клинических исследованиях.

В независимых работах R.S.Oakes [32], L.C.Malcolm-Lawes [33], I.M.Khurram [34], использующих различные математические алгоритмы, было обнаружено, что локализация зон фиброза (накопления контрастного препарата) левого предсердия по МРТ топографически связаны с зонами снижения амплитуды эндокардиального потенциала ЛП при его внутрисердечном картировании. Эти данные подтвердили возможность детекции фиброза ЛП при помощи МРТ и легли в основу изучения связанных с ним клинических закономерностей течения МА.

В одной из первых работ R.S.Oakes при помощи МРТ оценивался миокард ЛП 81 больного с пароксиз-

мальной и персистирующей формами МА, которым планировалось интервенционное лечение аритмии. Объем выявленных зон фиброза ЛП составил от 3,8% до 65,5% объема миокарда предсердий. В группе же контроля у пациентов без аритмий в анамнезе (6 человек) объем подобных зон не превышал 2% объема миокарда предсердий [32]. N.Akoum продемонстрировал, что у пациентов с МА выраженность фиброза ЛП и ЛП по данным МРТ является независимым фактором риска синдрома слабости синусового узла и предиктором наличия показаний к имплантации искусственного водителя ритма [35]. Кроме того, у пациентов с МА и более выраженным фиброзом ЛП авторы чаще регистрировали наличие тромбов в ушке ЛП и феномен спонтанного эхоконтрастирования с помощью чреспищеводного ЭхоКГ исследования сердца [36]. Таким образом, тяжесть структурного ремоделирования предсердий по МРТ ассоциирована с развитием нарушений проводимости и сократимости миокарда предсердий.

R.S.Oakes и соавт. обнаружили, что у всех пациентов с более обширными по данным МРТ зонами фиброза (в среднем, 50% объема миокарда предсердий) имела место не пароксизмальная, а персистирующая форма МА [32]. Однако в дальнейшем в других работах [37] на основании обследования большего числа пациентов не удалось подтвердить наличие зависимости формы клинического течения МА от выраженности структурных изменений предсердий. Кроме того, было показано, что выраженность структурных изменений ЛП по данным МРТ имеет зависимость от наличия гипертрофии миокарда и снижения его фракции выброса [38, 39]. Исследование N.F.Marrouche и соавт., в котором были проанализированы данные МРТ ЛП у 272 пациентов с МА, установило, что среди традиционных факторов риска сердечнососудистых событий и собственно ССЗ, наличие артериальной гипертензии явилось единственным фактором, влияющим на выраженность фиброза ЛП у пациентов с МА [40].

Результаты приведенных работ с использованием МРТ с отсроченным контрастированием свидетельствуют о более тяжелом структурном ремоделировании ЛП при сочетании МА с такими ССЗ, как артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность, которые являются одними из основных факторов риска этой формы нарушения ритма сердца. Зависимость формы клинического течения МА от фиброза ЛП требует дальнейшего изучения.

Для оценки тяжести фиброза ЛП С.Mankopf и соавт. разработали шкалу, получившую название Utah. В ее основу положены результаты МРТ с отсроченным контрастированием предсердий у 333 больных, страдающих МА. В данной шкале использован показатель объемной доли фиброза в миокарде ЛП, выраженной в процентах. Шкала Utah включает 4 степени: I - менее 5%, II - 5-20%, III - 20-35%, IV - более 35%. Всем пациентам, включенным в это исследование, была проведена радиочастотная антральная изоляция устьев легочных вен. Анализ эффективности операции проводился в первые 3 месяца на основании данных автоматичес-

кого монитора-регистратора аритмических событий, а в дальнейшем - на основании проведения 8-суточного мониторингирования ЭКГ каждые 3 месяца. Было продемонстрировано, что более высокая степень фиброза ЛП по шкале Utah сопровождалась более высоким риском рецидивирования МА после аблации. Так, при степени Utah I эффективность вмешательства составила 100%, при Utah II - 81,82%, при Utah III - 62,5%, а у всех пациентов с Utah IV радиочастотная аблация (РЧА) была неэффективна и МА рецидивировала. Разницы в эффективности аблации и в выраженности фиброза ЛП у больных идиопатической МА и МА на фоне ССЗ в данном исследовании выявлено не было. На основании этих данных было предложено учитывать степень фиброза ЛП при принятии решения о проведении РЧА у больных МА [37].

Для проверки гипотезы о влиянии выраженности фиброза ЛП (по данным МРТ) на результаты интервенционного лечения МА было организовано многоцентровое исследование DECAAF (Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation) [40]. Всем включенным в исследование 272 пациентам проводили аблацию по поводу МА. Техника интервенционного вмешательства и тактика дальнейшего ведения пациентов в клинических центрах, участвовавших в этом исследовании, были различны. До вмешательства всем больным проводилось МРТ с отсроченным контрастированием по утвержденному стандартному протоколу. Анализ МР-изображений проводился в едином центре анонимно, лечащие врачи пациента не знали о степени выраженности фиброза ЛП. При итоговом анализе эффективности вмешательства авторы установили, что, независимо от техники проведения аблации, тяжесть структурного ремоделирования ЛП по шкале Utah является фактором риска рецидивирования МА в течение 15 месяцев после аблации. Анализ полученных данных потребовал внесения изменений в шкалу Utah: I степень <10%, II степень <20%, III степень <30% и IV степень >30%.

Таким образом, усовершенствованные МР-импульсные последовательности и методы обработки данных позволили охарактеризовать особенности фиброза предсердий при МА. К настоящему времени накопленная информация о возможной связи фиброза ЛП с различными клиническими показателями (функция предсердий, форма течения МА, наличие основного ССЗ) противоречива и требует продолжения работы в этом направлении.

Результаты представленных выше исследований позволили получить первую информацию о влиянии выраженности фиброза ЛП на результаты интервенционного лечения больных МА. Есть основание полагать, что дальнейшее совершенствование технологии оценки фиброза ЛП позволит в дальнейшем использовать этот метод в качестве нового инструмента для выбора наиболее эффективной индивидуальной тактики ведения пациента с МА.

Необходимо отметить, в приведенных работах данные о структурном ремоделировании предсердий получены в одноцентровых исследованиях на основа-

нии анализа МР-изображений предсердий при помощи не стандартизированных алгоритмов. Организация многоцентровых рандомизированных клинических исследований, проводящих сопоставление существующих методов получения и обработки изображений, с целью определения места использования данной технологии в клинической практике находится на начальном этапе [19, 40].

Исследование повреждений миокарда предсердий после радиочастотной абляции при помощи магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием.

В последние годы прослеживается устойчивое возрастание интереса к изучению повреждения миокарда ЛП при помощи МРТ высокого разрешения с отсроченным контрастированием у пациентов перенесших процедуру РЧА по поводу МА. Клинические исследования в этой области стали возможны благодаря экспериментальной работе T.Dickfield и соавт., в которой авторы описали МР-изображения правого желудочка с зонами задержки контрастного препарата в местах радиочастотных катетерных воздействий. Размер и локализация повреждений по МРТ совпадали с данными патоморфологического исследования, что подтверждало возможность точного визуального определения локализации и размера радиочастотных повреждений на МР-изображениях с отсроченным контрастированием [41].

Группой ученых под руководством D.S.Peters были впервые описаны МР-изображения миокарда ЛП с постаблационными повреждениями 23 пациентов с МА, перенесших радиочастотную катетерную изоляцию устьев легочных вен. У всех больных было найдено накопление контрастного препарата в области нанесения радиочастотных воздействий, однако наличие циркулярных зон контрастирования вокруг устьев легочных вен было зарегистрировано лишь у 62% пациентов. Отсутствие циркулярных зон контрастирования было расценено авторами, как неполная изоляция легочных вен, что сопряжено с риском рецидива МА. Эти результаты явились основанием к предложению использования МРТ с отсроченным контрастированием в качестве принципиально нового метода оценки изоляции легочных вен после процедуры абляции [20].

Дальнейшее развитие данной проблемы потребовало стандартизации сроков проведения МРТ после операции. Принципиальной задачей явилось выявление закономерности формирования сигнала от аблационных повреждений ЛП на МР-изображениях в зависимости от времени, прошедшего после выполнения процедуры. В работе T.J.Badger и соавт. [42], включившей данные 25 пациентов с МА, проведен анализ зон отсроченного контрастирования в ЛП через 24 часа, 3 и 6 месяцев после абляции. Установлено, что в первые 24 часа после операции зоны отсроченного контрастирования в миокарде предсердий отражают отек и повреждение миокарда, а окончательное формирование постаблационного рубца в предсердии происходит через 3 месяца.

В клиническом исследовании C.McGann и соавт. [43] были описаны новые закономерности этого процесса. Авторы провели сравнение пространственной локализации зон отсроченного контрастирования, полученных через 1 час после абляции, с расположением окончательно сформировавшихся рубцов через 3 месяца после абляции. Было установлено, что только 30% постаблационных рубцов образовывались на месте зон, накопивших контрастный препарат через час после процедуры, в то время как 60% рубцов формировались в тех отделах предсердий, в которые первоначально не проникал контрастный препарат (зоны no-reflow). Показано также, что чем больше область накопления контрастного препарата, как через сутки, так и через месяц после операции, тем ниже вероятность рецидива МА [44]. В совокупности все эти данные свидетельствуют о том, что повреждения миокарда предсердий после абляции, отраженные на МРТ зонами накопления контрастного препарата, представлены отеком, воспалением и очагами некроза. Часть из этих зон возникает, по-видимому, за счет отека и воспаления и поэтому в дальнейшем регрессирует, а часть трансформируется в рубцовую ткань, которую можно выявлять при помощи МРТ и в более поздние сроки. Объем и локализация этих зон ассоциирована с эффективностью вмешательства.

Проведение дальнейших исследований и обработка данных от возрастающего числа пациентов показали значительную внутри- и межоператорскую погрешности результатов анализа изображений [19, 29, 30]. Данная проблема требовала стандартизации критериев выявления рубцов на МР-изображениях ЛП. Для преодоления этих сложностей R.Karim и соавт. [29] и D.Perry и соавт. [45] независимо друг от друга разработали компьютерные алгоритмы определения постаблационных повреждений. Их применение позволило стандартизировать метод определения постаблационных рубцов внутри каждого исследовательского центра. Кроме того, использование нового программного обеспечения позволяло исследователям определять объем постаблационных рубцов, а также их пространственные характеристики на трехмерных реконструкциях ЛП.

Используя такой алгоритм, N.Akoum [46] проанализировал МР-изображения предсердий с отсроченным контрастированием до и после абляции у 144 пациентов с МА на предмет формирования постаблационного рубца. Критерием полной изоляции легочной вены считалось наличие вокруг нее циркулярной зоны задержки контрастного препарата при МРТ через 3 месяца после абляции. По данным проведенного исследования, которое согласовалось с результатами более ранней работы D.C.Peters и соавт. [47], выполненной на меньшем количестве пациентов (35 человек), лишь у 7% пациентов удалось достичь полной изоляции всех четырех легочных вен при первом вмешательстве, что имело убедительный клинический результат в виде отсутствия рецидивов аритмии. В этом исследовании в 32,6% случаев при первом вмешательстве удавалось изолировать лишь одну легочную вену, что объясняет развитие рецидивов МА у 12% больных. Когда не

удавалось достигнуть полной изоляции ни одной из легочных вен (36,8% случаев), рецидивы МА регистрировали у 24% больных. Авторы работы предложили использовать данный метод для выявления вен, не изолированных при первой абляции для планирования объема повторных вмешательств с целью повышения их эффективности.

Однако, ряд исследователей считает, что такие методы определения локализации и оценки объема постабляционных повреждений не обладают степенью точности, достаточной для планирования прицельных абляционных воздействий при повторных вмешательствах [48, 49]. Эта позиция обосновывается рядом пунктов: отличиями между разрешением МРТ и различных методов эндокардиального картирования, использующихся в разных клинических центрах, сложностями точного пространственного соотношения данных эндокардиального картирования ЛП с данными МРТ, отсутствием стандартизированного метода для детекции постабляционных повреждений на МР-изображениях [50]. Кроме того, по данным J.E.Taclar, около 20% абляционных воздействий может не приводить к формированию значимого для

накопления содержащего гадолиний контрастного препарат повреждения миокарда ЛП [48]. Работы, анализирующие зависимость формирования зон накопления контрастного препарата от разогрева ткани под действием радиочастотных волн и от времени абляционного воздействия, не проводились.

Таким образом, благодаря применению новых технологий получения МР-изображений высокого разрешения с отсроченным контрастированием стала возможна успешная визуализация миокарда ЛП и его фибротических изменений. Использование различных математических методов, посредством которых может осуществляться анализ МР-изображений ЛП, создает возможность выделения постабляционных рубцов миокарда ЛП и проведения их количественной и пространственной оценки на трехмерных моделях ЛП. Можно ожидать, что планирование объема и техники абляции по поводу МА с учетом данных МРТ с отсроченным контрастированием будет со временем способствовать повышению эффективности и безопасности таких вмешательств [51]. Все это требует совершенствования методики и проверки в многоцентровых клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апарина О. П., Чихирева Л. Н., Миронова Н. А. и соавт. Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив* 2014; 1: 71-77
2. Morillo C.A., Klein G.J., Jones D.L. et al. Chronic Rapid Atrial Pacing. Structural, Functional, and Electrophysiological Characteristics of a New Model of Sustained Atrial Fibrillation. *Circulation* 1995; 91: 1588-1595.
3. Yoon J.H., Moon J., Chung Hm. et al. Left atrial function assessed by Doppler echocardiography rather than left atrial volume predicts recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2013 Apr; 36(4): 235-40.
4. Sitges M., Teijeira V.A., Scalise A. et al. Is there an anatomical substrate for idiopathic paroxysmal atrial fibrillation? A case-control echocardiographic study. *Europace*. 2007 May; 9(5): 294-8.
5. Marchese P., Malavasi V., Rossi L. et al. Indexed left atrial volume is superior to left atrial diameter in predicting nonvalvular atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion: a prospective study. *Echocardiography*. 2012 Mar; 29(3): 276-84
6. Hong J., Gu X., An P. et al. Left Atrial Functional Remodeling in Lone Atrial Fibrillation: A Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiographic Study. *Echocardiography*. 2013 Apr 5.
7. Platonov P.G., Ivanov V., Ho S.Y. et al. Left atrial posterior wall thickness in patients with and without atrial fibrillation: data from 298 consecutive autopsies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Jul; 19(7): 689-92.
8. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-1184.
9. Laki D., Parascan L., Candea V. Atrial structural remodeling in patients with atrial chronic fibrillation and in animal models. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52(1): 95-98
10. Митрофанова Л. Б., Платонов П. Г. Морфология межпредсердной перегородки и межпредсердных соединений у больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии* 2002; 30: 43-49.
11. Platonov P.G., Mitrofanova L.B., Orshanskaya V. et al. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15; 58(21): 2225-32.
12. Spach M.S., Boineau J.P. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997 Feb; 20(2 Pt 2): 397-413.
13. Stiles M.K., John B., Wong C.X. et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the "second factor". *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 7; 53(14): 1182-91.
14. Stiles M.K., John B., Wong C.X. et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the "second factor". *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 7; 53(14): 1182-91.
15. Teh A.W., Kistler P.M., Lee G. et al. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm*. 2012 Apr; 9(4): 473-80.
16. Krueger M.W., Rhode K.S., O'Neill M.D. et al. Patient-specific modeling of atrial fibrosis increases the accuracy of sinus rhythm simulations and may explain maintenance of atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2013 Nov 21.
17. Narayan S.M., Krummen D.E., Shivkumar K. et al. 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 Aug 14; 60(7): 628-36
18. Kim R.J., Chen E.L., Lima J.A. et al. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996 Dec 15; 94(12): 3318-26.
 19. Karim R., Housden J., Balasubramaniam M. et al. Evaluation of current algorithms for segmentation of scar tissue from late Gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the left atrium: an open-access grand challenge. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013, 15: 105
 20. Peters D.C., Wylie J.V., Hauser T.H. et al. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2007 Jun; 243(3): 690-5.
 21. Shaw J.L., Knowles B.R., Goldfarb J.W. et al. Left atrial late gadolinium enhancement with water-fat separation: The importance of phase-encoding order. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Sep 16.
 22. Knowles B.R., Peters D.C., Clough R.E. et al. Three-dimensional late gadolinium-enhanced mr imaging of the left atrium: A comparison of spiral versus Cartesian k-space trajectories. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Sep 4.
 23. Akçakaya M., Rayatzadeh H., Basha T.A. et al. Accelerated late gadolinium enhancement cardiac MR imaging with isotropic spatial resolution using compressed sensing: initial experience. *Radiology*. 2012 Sep; 264(3): 691-9.
 24. Kim R.J., Albert T.S., Wible J.H. et al. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation*. 2008 Feb 5; 117(5): 629-37.
 25. Mahrholdt H., Wagner A., Judd R.M. et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* (August 2005) 26 (15): 1461-1474.
 26. Croisille P., Revel D., Saeed M. Contrast agents and cardiac MR imaging of myocardial ischemia: from bench to bedside. *Eur Radiol* (2006) 16: 1951-1963
 27. McGann C., Akoum N., Patel A. et al. Atrial Fibrillation Ablation Outcome Is Predicted by Left Atrial Remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Feb 1; 7(1): 23-30.
 28. S. Kim Suvarna. General Considerations and Anatomy. In: S. Kim Suvarna. *Cardiac Pathology. A guide to current practice*. Springer 2013, 1-17.
 29. Karim R., Arujuna A., Brazier A. et al. Automatic Segmentation of Left Atrial Scar from Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging. In D.N. Metaxas and L. Axel (Eds.): *FIMH 2011, LNCS 6666*, pp. 63-70, 2011. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011
 30. Veni G., Fu Zh., Awate S.P. et al. Bayesian Segmentation of Atrium Wall Using Globally-Optimal Graph Cuts on 3D Meshes. J.C. Gee et al. (Eds.): *IPMI 2013, LNCS 7917*, pp. 656-667, 2013. cSpringer-Verlag Berlin Heidelberg 2013
 31. McDowell K.S., Vadakkumpadan F., Blake R. et al. Methodology for patient-specific modeling of atrial fibrosis as a substrate for atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2012 November ; 45(6): 640-645.
 32. Oakes R.S., Badger T.J., Kholmovski E.G. et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009 Apr 7; 119(13): 1758-67.
 33. Malcolm-Lawes L.C., Juli C., Karim R. et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: A 2-center study. *Heart Rhythm*. 2013 Aug; 10(8): 1184-91.
 34. Khurram I.M., Beinart R., Zipunnikov V. et al. Magnetic Resonance Image Intensity Ratio, A Normalized Measure to Enable Inter-Patient Comparability of Left Atrial Fibrosis. *Heart Rhythm*. 2013 Oct 3
 35. Akoum N., McGann C., Vergara G. et al. Atrial fibrosis quantified using late gadolinium enhancement MRI is associated with sinus node dysfunction requiring pacemaker implant. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Jan; 23(1): 44-50.
 36. Akoum N., Fernandez G., Wilson B. et al. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Jun 10.
 37. Mahnkopf C., Badger T.J., Burgon N.S. et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2010 October; 7(10): 1475-1481
 38. Akkaya M., Higuchi K., Koopmann M. et al. Relationship between left atrial tissue structural remodelling detected using late gadolinium enhancement MRI and left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May 27.
 39. Akkaya M., Higuchi K., Koopmann M. et al. Higher degree of left atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation and left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 May; 24(5): 485-91.
 40. Marrouche N.F., Wilber D., Hindricks G. et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation. The DECAAF study. *JAMA*. 2014; 311(5): 498-506
 41. Dickfeld T., Kato R., Zviman M. et al. Characterization of radiofrequency ablation lesions with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17; 47(2): 370-8.
 42. Badger T.J., Oakes R.S., Daccarett M. et al. Temporal left atrial lesion formation after ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009 Feb; 6(2): 161-8.
 43. McGann C., Kholmovski E., Blauer J. et al. Dark regions of no-reflow on late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging result in scar formation after atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 5; 58(2): 177-85.
 44. Arujuna A., Karim R., Caulfield D. et al. Acute pulmonary vein isolation is achieved by a combination of reversible and irreversible atrial injury after

- catheter ablation: evidence from magnetic resonance imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Aug 1; 5(4): 691-700
45. Perry D., Morris A., Burgon N. et al. Automatic classification of scar tissue in late gadolinium enhancement cardiac MRI for the assessment of left-atrial wall injury after radiofrequency ablation. *Proc. SPIE 8315, Medical Imaging 2012: Computer-Aided Diagnosis*, 83151D (February 23, 2012).
 46. 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 Jan; 22(1): 16-22.
 47. Peters D.C., Wylie J.V., Hauser T.H. et al. Recurrence of atrial fibrillation correlates with the extent of post-procedural late gadolinium enhancement: a pilot study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009 Mar; 2(3): 308-16
 48. Taclas J.E., Nezafat R., Wylie J.V. et al. Relationship between intended sites of RF ablation and post-procedural scar in AF patients, using late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Heart Rhythm.* 2010 Apr; 7(4): 489-96.
 49. Hunter R.J., Jones D.A., Boubertakh R. et al. Diagnostic accuracy of cardiac magnetic resonance imaging in the detection and characterization of left atrial catheter ablation lesions: a multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013 Apr; 24(4): 396-403.
 50. Spragg D.D., Khurram I., Zimmerman S.L. et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: success and limitations. *Heart Rhythm.* 2012 Dec; 9(12): 2003-9.
 51. 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 Jan; 22(1): 16-22.