

<https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-33-37>

РОЛЬ ВЫСОКОПЛОТНОГО КАРТИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.В.Дедух, Е.А.Артюхина

ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневого» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Определить роль распространенности зон низкоамплитудной активности в возникновении рецидива аритмии после интервенционного лечения фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы исследования. Всего включено в исследование 38 пациентов с пароксизмальной (52,6%) и персистирующей (47,4%) ФП, которым выполнено интервенционное лечение ФП с использованием высокоплотного электроанатомического картирования (не менее 10000 EGM точек), все пациенты сравнимы по клинико-демографическим показателям. Анализ электроанатомических карт левого предсердия (ЛП) проводился после завершения процедуры абляции. Оценка низковольтных зон проводилась вручную с измерением их площади. Далее проводилось суммирование площади всех областей низкоамплитудной активности, затем полученную величину выражали как процент от общей площади поверхности ЛП.

Результаты. Средний срок наблюдения - $12,8 \pm 3,2$ месяцев. По результатам анализа данных эндокардиального картирования все пациенты были разделены на 2 группы согласно распространенности областей низковольтной активности в ЛП. В первую группу были включены пациенты с площадью зон низкоамплитудной активности менее 5% от общей площади ЛП, во вторую - с площадью зон низкоамплитудной активности более 5% от общей площади ЛП. У пациентов первой группы был значительно меньший объем ЛП по сравнению с пациентами из второй группы, со средними значениями $119,87 \pm 16,35$ мл и $154,57 \pm 33,23$ мл соответственно ($p=0,007$). В первой группе пациентов у одного зафиксирован рецидив ФП после катетерного лечения, во второй группе у 5 пациентов.

Заключение. Распространенные зоны низкоамплитудной активности в левом предсердии, обнаруженные при высокоплотном электроанатомическом картировании перед процедурой катетерного лечения фибрилляции предсердий, являются предиктором рецидивирования аритмии после интервенционного лечения.

Ключевые слова: высокоплотное картирование; фибрилляции предсердий; катетерная абляция; фиброз левого предсердия

Конфликт интересов: не заявлен

Рукопись получена: 30.03.2021 **Рецензии получены:** 31.03.2021 **Принята к публикации:** 02.04.2021

Ответственный автор: Елизавета Викторовна Дедух, E-mail: lizavett11@mail.ru

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых IX Всероссийского съезда аритмологов, проводимого 20-22 мая 2021 года в Санкт-Петербурге

Для цитирования: Дедух ЕВ, Артюхина ЕА. Роль высокоплотного картирования в лечении фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2021; 2021;28(1): 33-37. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-33-37>.

THE ROLE OF HIGH-DENSITY MAPPING IN ATRIAL FIBRILLATION ABLATION

E.V.Dedukh, E.A.Artyukhina

FSBI "Vishnevsky NMRC of surgery", Russian Federation, Moscow

Aims. To determine the role of the prevalence of low-voltage areas in the occurrence of arrhythmia recurrence after interventional treatment of atrial fibrillation (AF).

Methods. The study included 38 patients with paroxysmal (52.6%) and persistent (47.4%) forms of AF who underwent interventional treatment of AF using high-density electroanatomical mapping (at least 10,000 EGM points). Analysis of electroanatomical maps was performed after the completion of the ablation procedure. The area of the low-voltage zones was measured manually. Then, the areas of all regions of low-voltage activity were summed up; the resulting value was expressed as a percentage of the total surface area of the left atrium (LA).

Results. The observation period was 12.8 ± 3.2 months. Based on the results of endocardial mapping, all patients were divided into 2 groups according to the prevalence of low-voltage areas in the LA. The first group included patients with an area of low-voltage zones less than 5% of the total surface of the left atrium, and the second - with an area of low-voltage areas of more than 5% of the total surface of the left atrium. The patients of the first group had a lower LA volume compared to patients from the second group, with mean values of 119.87 ± 16.35 ml and 154.57 ± 33.23 ml, respectively ($p=0.007$). In the first group, AF recurrence was recorded in one patient after catheter treatment, in the second group - in 5 patients.

Conclusion. Common areas of low-voltage activity in the left atrium, detected by high-density mapping before the procedure for catheter treatment of AF, are a predictor of arrhythmia recurrence after interventional treatment.

Key words: high-density mapping; atrial fibrillation; catheter ablation; left atrial fibrosis

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 30.03.2021 **Revision received:** 31.03.2021 **Accepted:** 02.04.2021

Corresponding author: Elizaveta Dedukh, E-mail: lizavetta11@mail.ru

This work was presented as part of the competition for young scientists of the IX All-Russian Congress of Arrhythmologists, held on May 20-22, 2021 in St. Petersburg

For citation: Dedukh EV, Artyukhina EA. The role of high-density mapping in atrial fibrillation ablation. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(1): 33-37. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-33-37>.

Катетерная абляция фибрилляции предсердий (ФП) по методике изоляции легочных вен (ЛВ) известна как эффективный метод лечения для пациентов с симптоматической ФП [1]. Тем не менее, процент рецидивов после таких операций остается достаточно большим, несмотря на усовершенствование технологий абляции. Были проведены многочисленные исследования, изучающие предикторы рецидива ФП после электрической и медикаментозной кардиоверсии [2], в настоящее время остается актуальным поиск предикторов рецидива ФП после катетерного лечения.

Электрическое и структурное ремоделирование левого предсердия (ЛП) выявляется у пациентов с фибрилляцией предсердий и структурными заболеваниями сердца [3]. Ранее проведенные исследования доказывают, что фиброз ЛП у пациентов с предсердными аритмиями характеризуется участками с низким амплитудным сигналом, выявленном при вольтажном картировании [4]. Эти изменения в структуре стенки предсердия могут быть причиной, как для инициации, так и для поддержания ФП.

Нет данных доказывающих роль распространенности полей низкоамплитудной активности, выявленных при высокоплотном вольтажном картировании, на отдаленную эффективность после изоляции ЛВ. Участки низкоамплитудной активности могут служить основой для формирования зон с замедленным проведением, которое может предрасполагать к поддержанию и рецидивированию ФП [5, 6].

Цель этого исследования: определить влияние распространенности зон низкоамплитудной активности на результаты катетерного лечения фибрилляции предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего включено 38 пациентов в данное исследование, 20 (52,6%) пациентов с пароксизмальной и 18 (47,4%) пациентов с персистирующей формами ФП.

Критерии включения:

- возраст более 18 лет;
- наличие зафиксированной на электрокардиограмме (ЭКГ) ФП;
- показания для катетерной абляции;
- наличие подписанного информированного согласия пациента на включение в клиническое исследование.

Критерии исключения:

- беременность или планируемая беременность в рамках сроков клинического исследования;

- противопоказания к катетерной процедуре (пациенты в остром и подостром периоде инфаркта миокарда, а также с декомпенсированной сердечной недостаточностью, пациенты с декомпенсированными сопутствующими заболеваниями и т. д.);
- ранее проводившееся интервенционное или хирургическое вмешательство на сердце;
- наличие имплантируемых устройств;
- клапанная патология сердца, требующая хирургической коррекции;
- наличие признаков фрагментированного или флотирующего тромба в ЛП.

Все пациенты, включенные в исследование, перед интервенционной процедурой подписали информированное согласие, исследование получило одобрение локального этического комитета.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. На амбулаторном этапе всем пациентам были назначены пероральные антикоагулянты и антиаритмические препараты. Распределение препаратов группы пероральных антикоагулянтов было следующим: ривароксабан - 22 (57,9%) пациента, апиксабан - 8 (21,1%), дабигатран - 6 (15,7%), варфарин - 2 (5,3%) пациента. Медикаментозная антиаритмическая терапия пациентов, включенных в исследование, включала: амиодарон у 16 (42,1%) пациентов, пропафенон - у 6 (15,8%), соталол - у 4 (10,5%), аллапинин в комбинации с соталолом - у 10 (26,3%), бета-адреноблокаторы - у 2 (5,3%) пациентов.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	58,02±11,59
Пароксизмальная ФП, n (%)	20 (52,6)
Персистирующая ФП, n (%)	18 (47,4)
Длительность АА, годы	5,7±3,7
Фракция выброса левого желудочка, %	59,4±7,3
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (78,9)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	7 (18,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	4 (10,5)
Сердечная недостаточность I ФК, n (%)	12 (31,6)
Сердечная недостаточность II ФК, n (%)	4 (10,5)

Примечание: здесь и далее ФП - фибрилляция предсердий, АА - аритмологический анамнез, ФК - функциональный класс.

Перед операцией всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась чреспищеводная эхокардиография. При обнаружении тромботических масс в полости ушка или ЛП пациенты исключались из исследования. Процедура катетерной абляции ЛВ проводилась в условиях рентгенооперационной.

Картирование ЛП

Перед процедурой аблации всем пациентам проводилось высокоплотное картирование ЛП. Картирование выполнялось с использованием многополюсных катетеров «PentaRay» (Biosense Webster Inc.) или «Orion» (Boston Scientific Inc.). Выполнялась анатомическая реконструкция ЛП с построением высокоплотной вольтажной карты ЛП, содержащей не менее 10000 EGM точек картирования. Моделировались все анатомические структуры ЛП, такие как ушко ЛП, устья всех ЛВ, крыша ЛП, фиброзное кольцо митрального клапана, передняя стенка ЛП, антральные части ЛВ, зона перехода ушка ЛВ в левую верхнюю ЛВ - зона «ridge».

Биполярные электрограммы записывались и фильтровались при частоте от 30 до 400 Гц. При усло-

нии, что картирующий катетер имел хороший контакт с эндокардом предсердия. Низковольтажные зоны определялись при амплитуде биполярного сигнала менее 0,2 мВ; «пограничные» области низкого вольтажа были определены там, где регистрировалась амплитуда менее 0,5 мВ.

Анализ электроанатомических карт ЛП проводился после завершения интервенционной процедуры и процедуры картирования. Оценка низкоамплитудных зон проводилась вручную с измерением их площади. Далее проводилось суммирование всех областей низкоамплитудной активности, затем полученную площадь низковольтажных полей выражали как процент от общей площади поверхности ЛП.

После процедуры абляции выполнялось построение высокоплотной вольтажной карты с целью верификации состоятельности линий абляции.

Катетерное лечение ФП

В условиях рентгенооперационной пациентам выполнялись пункции подвздошной и бедренных вен под местной анестезией. Далее после выполне-

Таблица 2.

Результаты сравнительного анализа показателей в зависимости от распространенности зон низкоамплитудной активности в левом предсердии

	I группа (n=16)	II группа (n=22)	p
Возраст, лет	59,9±9,1	56,1±13,9	0,398
Персистирующая ФП, n	13	4	0,07
Длительность АА, лет	3,75±3,55	8,12±1,08	0,003
Объем левого предсердия, мл	119,87±16,35	154,57±33,23	0,007
Фракция выброса, %	61,5±7,3	57,6±6,9	0,214
Общее время картирования, мин	16,3±4,2	20,2±6,6	0,466
Рецидивирование ФП, n (%)	1 (6,25%)	5 (22,73%)	

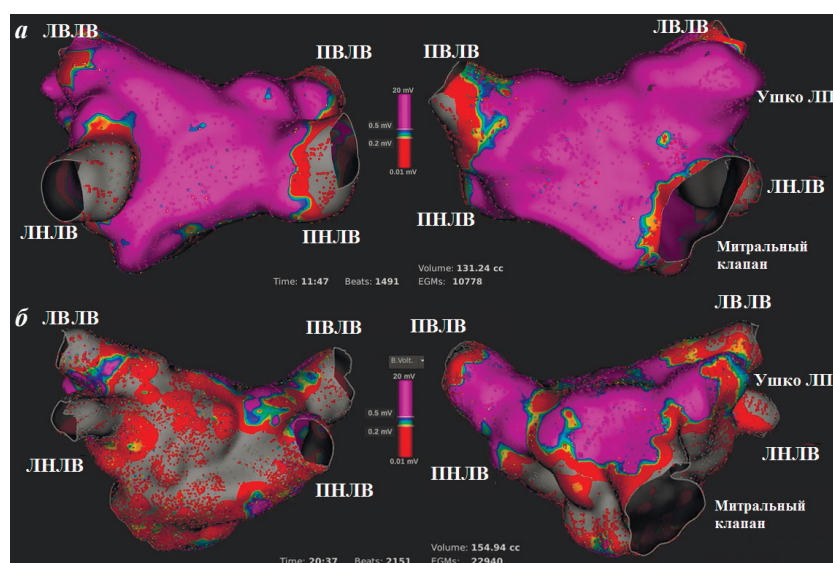


Рис. 1. Вольтажные карты ЛП пациентов первой (а) и второй (б) группы, где фиолетовым цветом окрашены области с амплитудой биполярного сигнала выше 0,5 мВ; красным - менее 0,2 мВ; серым - менее 0,1 мВ; ЛП - левое предсердие, ЛВЛВ - левая верхняя, ПВЛВ - правая верхняя, ЛНЛВ - левая нижняя, ПНЛВ - правая нижняя легочные вены.

ния транссептальной пункции через систему интродьюсеров в полости сердца вводился многополюсный катетер для картирования высокой плотности, а также диагностические и аблационные катетеры. Пациенту была проведена системная антикоагуляция гепарином внутривенно для поддержания активированного времени свертывания от 250 до 350 с.

Радиочастотные воздействия проводились точка за точкой. Радиочастотная энергия во время абляции была ограничена до 34 Вт и 44 °С. При выполнении крио-воздействия крио-баллон позиционировался в каждую ЛВ последовательно до полной окклюзии, далее выполнялось крио-воздействие длительностью 180 с при температуре до 60 °С, но не менее 40 °С. Воздействия проводились до полного электрического отключения антрального отдела ЛВ от ЛП, когда не удавалось регистрировать потенциалы ЛВ вдоль антрального отдела или внутри вены с помощью картирующего катетера. Ревизия вен выполнялась с помощью многополюсного циркулярного катетера, для верификации остаточных потенциалов ЛВ, при необходимости была выполнена дальнейшая абляция для их устранения. Дополнительные внелегочные линии абляции не проводились.

Послеоперационное наблюдение

После процедуры пациенты продолжали антикоагулянтную и антиаритмическую терапию в те-

чение как минимум шести месяцев. Рецидив ФП был определен как ФП, возникшая спустя более трех месяцев после изоляции ЛВ. Пациентам были назначены контрольные осмотры через 3, 6 и 12 месяцев после абляции, выполнялась ЭКГ в 12 отведениях и суточное мониторирование ЭКГ. Пациентам также рекомендовалось сообщать о любых симптомах аритмии.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее время наблюдения за всеми пациентами в этом исследовании составило $12,8 \pm 3,2$ месяцев. В результате выполненных процедур картирования было собрано 15053 ± 7463 EGM точек картирования. 5 исследований проведены с использованием системы CARTO-3, 10317 ± 245 точек собрано катетером «PentaRay», 15770 ± 7769 - катетером «Orion». Среднее время картирования составило - $17,9 \pm 5,7$ минут, при этом время флюороскопии - $36,1 \pm 17,3$ минут, лучевая нагрузка пациента - $31584,3 \pm 23585,1$ mGy x cm². Восьми (21,1%) пациентам была выполнена криобаллонная абляция ЛВ, 30 (78,9%) пациентам выполнена радиочастотная изоляция устьев ЛВ.

По результатам проанализированных данных эндокардиального картирования все пациенты были разделены на 2 группы согласно распространенности областей низковольтажной активности в ЛП. В первую группу были включены пациенты с площадью зон низкоамплитудной активности менее 5% от общей площади ЛП, во вторую - с площадью зон низкоамплитудной активности более 5% от общей площади ЛП. Характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 2.

У четверых пациентов из первой группы наблюдалась персистирующая форма ФП, из второй группы - у 13 пациентов. Средний возраст статистически достоверно не различался в обеих группах. Пациенты первой группы имели значительно меньший объем ЛП по сравнению с пациентами из второй группы, со средними значениями $119,87 \pm 16,35$ мл и $154,57 \pm 33,23$ мл соответственно ($p=0,007$). Средняя фракция выброса левого желудочка также была выше у пациентов первой группы по сравнению с пациентами из второй, со средними значениями $61,5 \pm 7,3\%$ и $57,6 \pm 6,9\%$ соответственно, однако эта разница не была достаточно статистически значимой. Поздние рецидивы ФП после интервенционного лечения зафиксированы у 5 пациентов из второй группы и у 1 пациента из первой группы.

В первой группе пациентов поля низкоамплитудной активности занимали в среднем площадь $3,2 \pm 1,4\%$, во второй группе - $56,8 \pm 11,9\%$ расчетной площади поверхности ЛП. Типичный пример вольтажной карты пациента первой группы представлен на рис. 1а, второй группы - на рис. 1б.

За время наблюдения всего было зафиксировано 6 (15,8%) рецидивов ФП. Из проанализированных показателей только персистирующая ФП наблюдалась у всех пациентов с рецидивами аритмии после интервенционного лечения. У одного пациента из первой группы и 5 пациентов из второй группы наблюдалось рецидивирование ФП в послеоперационном периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Радиочастотная абляция является распространенным методом лечения ФП. Однако в результате первичной процедуры удается добиться устойчивого синусового ритма в 60% случаев, и лишь около 75% после повторного вмешательства. Таким образом, остается крайне важным поиск предикторов рецидивирования ФП после интервенционного лечения. В ранее проведенных исследованиях выявлена связь между увеличением объема ЛП и рецидивами ФП. Тем не менее, точная роль структурных и функциональных измерений ЛП в прогнозировании рецидивов ФП после интервенционного лечения остается неизвестной.

В исследовании A.Verma с соавт. оценивалось влияние наличия зон низкоамплитудной активности в ЛП на результаты антральной изоляции ЛВ при ФП [7]. Для этого были проанализированы результаты амплитудного картирования 700 пациентов. Низкоамплитудные зоны регистрировались при величине биполярного сигнала менее 0,5 мВ. Картирование проводилось 20-ти полюсным циркулярным катетером с межэлектродным расстоянием 6 мм. Исследования выполнялись с использованием системы CARTO. В результате исследования наличие распространенных низковольтажных областей в ЛП явилось независимым предиктором рецидивирования аритмии после процедуры абляции [7]. Все ранее опубликованные исследования, анализирующие вольтажное электроанатомическое картирование были проведены с использованием двадцатиполюсного циркулярного катетера [7, 8]. В нашем исследовании были использованы многополюсные катетеры для высокоплотного картирования.

О некоторых факторах риска рецидива ФП, которые мы идентифицировали, сообщалось и в других публикациях. В исследовании M.Toufan с соавт. было показано, что возраст, ФВ ЛЖ, размер ЛП и персистирующий характер ФП могут предсказать рецидив ФП после кардиоверсии [4, 9]. В другом крупном исследовании C.Parrone, в котором был проанализирован 251 пациент, только размер ЛП оказался предиктором рецидивов ФП в послеоперационном периоде у пациентов с персистирующей ФП [10].

Результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с другими исследованиями, в которых сообщалось о связи между возникновением ФП и структурными изменениями ЛП. Фиброз обнаруживается в предсердиях пациентов с ФП [11] и его распространенность напрямую связана с увеличением частоты возникновения ФП у послеоперационных пациентов [12]. В исследованиях N.G.Frangogiannis [13] и S.Nattel [14] проведен гистологический и электрофизиологический анализ структуры ЛП у пациентов с ФП. По результатам, полученным в данных исследованиях можно сделать вывод о том, что фиброз предсердий изменяет внутрисердечную проводимость и увеличивает эффективные рефрактерные периоды предсердий. Измененная проводимость и барьеры, ассоциированные с фиброзом, могут образовывать критические цепи для повторного «входа-выхода»

возбуждения в предсердии, способствующие поддержанию ФП [13, 14].

Также распространенные участки низкоамплитудной активности могут являться причиной атипичного трепетания предсердий у ранее неоперированных на сердце пациентов [15]. Кардиомициты, находящиеся в окружении фибробластов, могут демонстрировать аномальную триггерную активность [16, 17], а ремоделирование предсердий может увеличивать скорость и организацию волн деполяризации, способствуя образованию внутрисердечных re-entry [18].

Ограничения исследования

Неизвестен точный патологоанатомический субстрат участков низкоамплитудной активности. В обла-

стях низкоамплитудной активности нельзя исключить жировое перерождение или амилоидоз предсердий [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенные зоны низкоамплитудной активности в левом предсердии, обнаруженные при высокоплотном электроанатомическом картировании перед процедурой катетерного лечения фибрилляции предсердий, являются предиктором рецидивирования аритмии после интервенционного лечения.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90045.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревитшвили АШ, Бойцов СА, Давтян КВ, и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017; 701 с [Clinical practice guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. 2017; p 701].
2. Toufan M, Kazemi B, Molazadeh N. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017;9(1): 54-59. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2017.08>.
3. Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J.* 2015;36(35): 2390-2401. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv233>.
4. Ling Z, McManigle J, Zipunnikov V, et al. The association of left atrial low-voltage regions on electroanatomic mapping with low attenuation regions on cardiac computed tomography perfusion imaging in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2015;12(5): 857-864. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.01.015>.
5. Heijman J, Algalarrondo V, Voigt N, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovasc Res.* 2016;109(4): 467-479. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv275>.
6. Zahid S, Cochet H, Boyle PM, et al. Patient-derived models link re-entrant driver localization in atrial fibrillation to fibrosis spatial pattern. *Cardiovasc Res.* 2016;110(3): 443-454. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw073>.
7. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, 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(2): 285-292. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.035>.
8. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS One.* 2018;13(1): e0189936. Published 2018 Jan 2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189936>.
9. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22): 2335-2345. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.555>.
10. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104(21): 2539-2544. <https://doi.org/10.1161/hc4601.098517>.
11. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, 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;9(12): 2003-2009. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.08.039>.
12. Molina CE, Abu-Taha IH, Wang Q, et al. Profibrotic, Electrical, and calcium-handling remodeling of the atria in heart failure patients with and without atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2018;9: 1383. Published 2018 Oct 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01383>.
13. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med.* 2019;65: 70-99. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>.
14. Nattel S. How does fibrosis promote atrial fibrillation persistence: in silico findings, clinical observations, and experimental data. *Cardiovasc Res.* 2016;110(3): 295-297. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw092>.
15. Chen R, Wen C, Fu R, et al. The effect of complex intramural microstructure caused by structural remodeling on the stability of atrial fibrillation: Insights from a three-dimensional multi-layer modeling study. *PLoS One.* 2018;13(11): e0208029. Published 2018 Nov 28. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208029>.
16. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5): 417-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>.
17. Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9): 1501-1517. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>.
18. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(2): 71-84. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2013.12.001>.
19. van den Berg MP, Mulder BA, Klaassen SHC, et al. Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and the role of senile amyloidosis. *Eur Heart J.* 2019;40(16): 1287-1293. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz057>.