

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-12><https://elibrary.ru/WNORAJ>

ФОКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ В ГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

И.С.Александрова, А.В.Чапурных

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15.

Фокальная активность является одним из доминирующих триггеров фибрилляции предсердий. Она выявляется как при пароксизмальном, так и персистирующем течении аритмии. Определяясь исходно в легочных венах, с течением времени при увеличении количества и продолжительности аритмических эпизодов, фокальная активность все больше обнаруживается вне легочных вен: в передней и задней стенках левого предсердия, в межпредсердной перегородке, в коронарном синусе, в связке Маршала и в правом предсердии. Диагностика фокальной активности представляет собой трудную клиническую задачу несмотря на внедрение математических алгоритмов анализа электрограмм в связи с ее временной и пространственной нестабильностью, а также направлением вектора активации картирующего электрода. Все эти вопросы рассматриваются в настоящем обзоре.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; фокальная активность; картирование; катетерная абляция; легочные вены; триггеры вне легочных вен; дисперсия

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 01.08.2022 **Исправленная версия получена:** 23.10.2022 **Принята к публикации:** 28.12.2022

Ответственный за переписку: Чапурных Александр Васильевич, E-mail: chapurnykh@mail.ru

А.В.Чапурных - ORCID ID 0000-0001-5517-855X

Для цитирования: Александрова ИС, Чапурных АВ. Фокальная активность в генезе фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. *Вестник аритмологии*. 2023;30(2): e12-e26. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-12>.

FOCAL ACTIVITY IN ATRIAL FIBRILLATION: STATE OF THE ART

I.S.Aleksandrova, A.V.Chapurnykh

FSBI “Central Clinical Hospital with a Polyclinic” of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, 15 Marshal Timoshenko str.

Focal activity is one of the dominant triggers of atrial fibrillation. Its activity is revealed in paroxysmal as well as in persistent patterns of arrhythmia. Starting as a trigger of atrial fibrillation in pulmonary veins, over time with increasing of burden of atrial fibrillation, focal activity is more and more revealed out of pulmonary veins: anterior and posterior left atrial walls, interatrial septum, coronary sinus, ligament of Marshal and right atrium. Diagnostics of focal activity is a challenging clinical task despite implementation of mathematical algorithms of electrogram analysis because of its spatial instability and activation direction of the mapping electrode. All these items are discussed in the article.

Key words: atrial fibrillation; focal activity; mapping; catheter ablation; pulmonary vein; non-pulmonary vein triggers; dispersion

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 01.08.2022 **Revision received:** 23.10.2022 **Accepted:** 28.12.2022

Corresponding author: Aleksandr Chapurnykh, E-mail: chapurnykh@mail.ru

A.V.Chapurnykh - ORCID ID 0000-0001-5517-855X

For citation: Aleksandrova IS, Chapurnykh AV. Focal activity in atrial fibrillation: state of the art. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(2): e12-e26. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-12>.

РОЛЬ ФОКУСНОЙ АКТИВНОСТИ В ГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречаемой в клинической практике аритмией по всему миру и многофакторным заболеванием со сложным патогенезом. По данным исследования «Глобальное бремя болезней» у каждого третьего представителя белой расы имеется риск возникновения ФП на протяжении жизни, что отражает тенденцию к общему увеличению риска возникновения ФП в течение последних 10 лет [1, 2].

Роль катетерной абляции в стратегии контроля ритма на сегодняшний день невозможно переоценить. В сравнении с пароксизмальной ФП, при которой частота свободы от аритмии при 12-месячном наблюдении после проведенной операции составляет до 90% по некоторым данным [3], исходы операции при персистирующей ФП не отличаются такими высокими показателями, что закономерно приводит к необходимости выполнения повторных процедур. Продолжающиеся исследования, направленные на изучение механизмов, лежащих в основе ФП, выявили многообразие проаритмогенного субстрата, наличие которого не всегда соотносится с клиническим течением аритмии.

Г.Мое был первым, кто продемонстрировал многофакторный механизм возникновения ФП. В его экспериментах [4] на изолированных сердцах собак ФП была индуцирована сверхчастой стимуляцией из ушка правого предсердия во время вагусной стимуляции или введения аконитина. Было показано, что изоляция места воздействия аконитина приводила к прекращению аритмии. Исходя из этого наблюдения Г.Мое предположил механизм развития ФП, при котором именно фокальный очаг (ФО) вызывает активацию предсердий с высокой частотой приводя к неоднородности возбуждения предсердий (фибрилляторному проведению). В то же время изоляция места стимуляции, индуцирующей ФП, в ходе вагальной стимуляции не приводила к кардиоверсии, что в дальнейшем навело исследователей на мысль о существовании истинной фибрилляторной активности, при которой персистирование ФП само по себе не зависело от присутствия ФО. На этом основана теория «множественных волн», которая была распространена во второй половине 20-го века.

Несмотря на стремительное развитие различных методов картирования (эндо-, эпикардального, поверхностного), вопрос о том, какой точный вклад вносит каждый из этих механизмов в развитие и персистирование аритмии, до сих пор остается открытым. В данном обзоре рассматриваются различные методы диагностики фокальной активности (ФА) при ФП, их развитие исходя из эволюционирующего понимания механизмов аритмии, эффективность абляции ФА, верифицированной различными методами.

Фокальная активность легочных вен

Одной из важнейших в понимании механизмов ФП стала работа M. Haissaguerre (1998), которая впервые продемонстрировала важную роль фокальных триггеров, находящихся в области устьев легочных

вен (ЛВ). Тогда было показано, что 94% эктопической активности при пароксизмальной ФП локализовано в устьях ЛВ. Электрофизиологически активность ЛВ регистрировалась как «спайк» на картирующем катетере, опережающий Р-волну эктопического комплекса на электрокардиограмме и регистрирующийся наиболее рано в глубине ЛВ. Для индукции ФП было достаточно как одного импульса, так и пачки последовательных импульсов. Для ФА ЛВ был характерен нерегулярный цикл тахикардии (от 110 до 270 мс) [5].

Первоначально, именно эктопической активности ЛВ отдавалось доминирующее значение, что подтверждалось высокой частотой прекращения аритмии при фокальной абляции. Однако вскоре стало очевидно, что рецидивы аритмии связаны с ФА возникающей и в других участках, отличных от первичного места локализации фокуса, ЛВ, вследствие чего фокальную абляцию вытеснила изоляция ЛВ [6]. Как часто описывается в литературе, изоляция ЛВ является «краеугольным камнем» лечения ФП и рекомендована всем пациентам, что отражено, в современных рекомендациях Европейского общества кардиологов (класс I, уровень доказательности A) [7].

Основные механизмы аритмогенности ЛВ включают в себя триггерную активность и повышение автоматизма, образование re-entry. Их формированию способствует ряд онтогенетических, морфологических и молекулярных особенностей. Во-первых, волокна миокарда левого предсердия (ЛП) распространяются за его пределы и «окутывают» легочные вены в их проксимальном отделе, образуя «муфты». Во-вторых, в ходе эмбрионального развития локализация клеток-предшественников проводящей системы сердца определяется процессом сворачивания первичной сердечной трубки эмбриона. Вероятно, именно этим процессом обусловлено то, что по данным электронной микроскопии в ЛВ обнаруживаются Р-клетки, подобные кардиомиоцитам синоатриального узла (NLPC, nodal-like P-cells), а также клетки, подобные клеткам волокон Пуркинью у пациентов с ФП в анамнезе [8]. Также были найдены клетки Кахаля (interstitial Cajal cells), которые имеют способность к спонтанной деполяризации и ведут себя какводители ритма [9]. Впоследствии клетки Кахаля были обнаружены и в миокарде предсердий [10], что наводит на мысль об их участии в аритмогенезе не только со стороны ЛВ.

В основе различий в электрофизиологии между кардиомиоцитами предсердий и «муфт» ЛВ лежит соотношение ионных токов. Согласно данным, полученным методом фиксации потенциалов, для кардиомиоцитов ЛВ, проявляющих спонтанную электрическую активность, характерна меньшая плотность калиевых каналов внутреннего выпрямления (IK1), каналов транзитного выходящего калиевого тока (Ito) и кальциевых каналов L-типа (ICaL), в то время как ток через каналы задержанного выпрямления (IKs и IKr) был больше [11, 12]. В них также регистрировался ток, напоминающий натриевый ток, активируемый гиперполяризацией, или «funny»-ток [11], который является током фазы медленной диастолической деполяризации пейсмекерной клетки в миокарде предсердий.

Спонтанная эктопическая активность ЛВ также модулируется внутриклеточной концентрацией ионов кальция [13]. Более того, кардиомиоциты, входящие в состав муфт ЛВ, обладают характерными особенностями: более короткой длительностью потенциала действия и меньшей скоростью нарастания фазы 0, которые способствуют формированию микро re-entry [12]. Этому также способствуют такие структурные особенности муфт ЛВ, как продольная диссоциация и резкое изменение ориентации волокон кардиомиоцитов [14, 15]. С помощью эпикардального высокоплотного картирования в муфтах ЛВ удалось продемонстрировать наличие декрементного проведения, функциональных блоков и ротационной активации [16]. Вероятно, преобладание того или иного механизма (аномального автоматизма или re-entry), определяет клиническое течение ФП [17].

С момента описания фокусной активности ЛВ и предложения в качестве эффективного метода лечения ФП полной изоляции ЛВ, катетерная абляция претерпевала путь от экспериментальной процедуры, выполняемой в редких случаях, до распространенного и высокотехнологичного интервенционного метода предотвращения рецидивов аритмии. Однако диагностика самой ФА так и осталась наиболее дискуссионной областью изучения генеза и лечения ФП.

В отличие от пароксизмальной ФП, результаты абляции при персистирующей ФП оказались не столь обнадеживающими [18]. Наиболее вероятным объяснением, считается сосуществование локальных очагов (фокальных или микро re-entry, которые традиционно разделяли в литературе) в миокарде предсердий, макро re-entry тахикардий и ранее упомянутых «множественных волн», способствующих персистированию ФП [19-21]. В течение прошедших двух десятилетий, было предложено множество стратегий субстратной модификации при ФП: от линейных воздействий до абляции роторов, комплексных фракционированных эндограмм (CFAE), ганглионарных сплетений и абляции зон низковольтажной активности, показавшими различные результаты.

Фокальная активность вне легочных вен

ФА вне ЛВ обозначают эктопическую активность, локализирующуюся в анатомических областях предсердий, отличных от ЛВ. ФА вне ЛВ наиболее часто обнаруживается в области задней стенки (ЗС) ЛП, коронарного синуса (КС), связки Маршалла (СМ), верхней полой вены (ВПВ), пограничного гребня (crista terminalis), межпредсердной перегородки, ушка ЛП (УЛП). Данные анатомические структуры содержат кардиомиоциты, сохранившие способность к спонтанной деполяризации или являющиеся субстратом для возникновения микро re-entry, благодаря повышенной функции проводимости [22, 23].

С точки зрения электрофизиологии ЗСЛП является результатом внедрения элементов ЛВ в ЛП в ходе эмбриогенеза и, соответственно, может содержать области ФА [24]. Помимо описанных выше электрофизиологических свойств, для ЗСЛП характерна гетерогенность ориентации волокон кардиомиоцитов: наряду с преобладающей ориентацией (сзади-кпереди), ход

волокон в области антрума ЛВ имеет циркулярный ход и волнообразный в области стыка с ЛВ [25]. Также для ЗСЛП гистологически характерна высокая степень фиброзных изменений, что предрасполагает к формированию триггеров вследствие молекулярных взаимодействий фибробластов с кардиомиоцитами [26], а также множественных участков однонаправленного блока проведения.

За последние годы, проведен ряд исследований, демонстрирующих, что изоляция ЗСЛП, улучшает исходы радиочастотной абляции у пациентов, как с персистирующей, так и с пароксизмальной ФП [27-32]. К сожалению, далеко не всегда удастся создать непрерывные линии трансмурального повреждения задней стенки - box lesion - что влияет на количество рецидивов после изоляции задней стенки в долгосрочном периоде [33-35].

Ушко ЛП является производным первичного ЛП эмбриона, которое формируется из первичных ЛВ и их ветвей. Известно, что в процессе эмбриогенеза во время включения гладкомышечных клеток ЛВ в миокард ЛП, вклад сосудистого компонента в формирование ушка ЛП увеличивается, а компонент венозного синуса ограничивается небольшой областью, окружающей вход в УЛП [36]. Эмбриологическое происхождение ушка ЛП доказывает, что УЛП может быть таким же потенциальным триггером ФП, как и ЛВ.

Ушко ЛП может являться источником локализованного re-entry, имеющего центрифугальное распространение фронта возбуждения, особенно у пациентов с длительно персистирующей ФП [37]. В исследовании L.Di Biase с соавт. (2010) 27% триггерной активности исходило из ушка ЛП, и в 8,7% - данная анатомическая структура являлась единственным триггером ФП. В течение последующего наблюдения длительностью 1 год рецидивы ФП отсутствовали у 68% пациентов в группе фокальной абляции УЛП, у 74% - в группе изоляции УЛП, в то время как в группе, в которой абляция очагов УЛП не проводилась, СР сохранялся лишь у 25% ($p < 0,001$) [38]. В открытом рандомизированном исследовании BELIEF эмпирическая электрическая изоляция УЛП увеличивала свободу от аритмии в течение длительного наблюдения у пациентов с длительно персистирующей ФП: рецидивы отсутствовали у 48 (56%) пациентов в группе расширенной абляции и изоляции УЛП и у 25 (28%) в группе без изоляции УЛП [39]. Электрическая изоляция ушка ЛП способствует снижению частоты рецидивов у пациентов с непароксизмальной ФП, без увеличения риска тромбоэмболических событий [40].

Частой локализацией очагов ФА является КС [41-43]. Впервые было показано, что у 66% пациентов ФП больше не индуцировалась после электрического разобщения КС и ЛП [41]. Коронарный синус окутан мышечными волокнами различной толщины и ориентации, соединяющими эпикардially данную структуру с правым (на уровне устья КС) и левым предсердием (на уровне средней порции КС). Помимо спонтанной электрической активности эпикардially волокна кардиомиоцитов, окружающие КС, обладают медленным недекрементным проведением, которое потен-

циально может способствовать формированию блока проведения и re-entry [44]. Изоляция КС является предпочтительной стратегией, так как способствует элиминации не только существующих, но и потенциальных триггеров ФП и ассоциирована с лучшими результатами абляции [45]. Наиболее эффективно изоляция КС достигается при абляции эндокардиальной (из ниже-латеральной части ЛПП) и эпикардиальной порции сосуда до исчезновения потенциалов, так как ассоциирована с более благоприятными исходами операции [46].

Связка Маршалла представляет собой рудиментарную складку, образовавшуюся в результате облитерации левой передней кардиальной вены, через которую в ходе внутриутробного развития обеспечивается отток венозной крови в правое предсердие через большую кардиальную вену и коронарный синус. У взрослых СМ содержит порцию вены Маршалла, миокардиальную муфту (the Marshall bundle), волокна миокарда, связывающие ее с мышечными элементами КС, ЛВ и самим миокардом предсердий, а также элементы автономной нервной системы (симпатические и парасимпатические ганглии) [47]. Таким образом, она является связующим элементом (своеобразным шунтом) с ЛВ, которые, как указывалось выше, служат источниками ФА. Связка Маршалла описывается в качестве самостоятельного источника триггерной активности для аритмий с различными механизмами среди пациентов с ФП [48]. Также существуют данные, что причиной 30,2% левопредсердных тахикардий, возникающих после радиочастотной абляции ФП, является СМ [49].

Миокард правого предсердия распространяется на ВПВ подобно ЛВ, «образуя» муфты, в области которых кардиомиоциты также обладают аномальным автоматизмом [50]. Главенствующую роль «муфт» в аритмогенезе ВПВ подтверждают данные, что ФА ВПВ проявляется у пациентов с более длинными «муфтами» (распространяющимися на длину до 30 мм от устья вены) и более амплитудными электрограммами, регистрируемыми в этой области ($>1,0$ мВ) [51]. В большом исследовании, включившем в себя 1425 пациентов и исследовавшем аритмогенность ВПВ, у 5,2% пациентов вена была определена в качестве источника ФП и у 78,4% из них являлась непосредственным триггером аритмии. Необычным выводом из результатов явился тот факт, что ВПВ может быть как инициатором аритмии (при ФП в самой вене регистрировалась более продолжительная длина цикла тахикардии), так и структурой, поддерживающей ее (в 32,4% случаев конверсия в трепетание предсердий, предсердную тахикардию после изоляции ВПВ) [52]. Изоляция ВПВ является обоснованной стратегией при верификации триггерной активности в этой области [53]–[58]. Однако аритмогенность ВПВ редко подтверждается у пациентов с длительно персистирующей ФП [59].

Доля очагов вне ЛВ варьирует от исследования к исследованию. Так, в исследовании P.Santageli с соавт. (2016), включившем 2168 пациентов, ФО вне ЛВ, провоцируемые программой стимуляцией или изопротеренолом, выявлялись лишь в 11%. Интересным является тот факт, что различий в зависимости от течения арит-

мии выявлено не было [60]. Таким образом, результаты исследования поддерживают изоляцию ЛВ в качестве основной стратегии лечения не только для пароксизмальной, но и для персистирующей ФП.

В исследовании, где выявление триггеров провоцировалось введением высоких доз изопротеренола (от 2 до 20 мг/мин), было показано, что персистирующая ФП гораздо чаще ассоциировалась с наличием 2 и более очагов ФА, чем пароксизмальная. Верификация у пациента множественных очагов фокусной активности была независимым фактором, способствующим персистированию аритмии. При этом, в группе пациентов с персистирующей ФП длительностью до 12 месяцев выявлялось большее количество ФО, чем в группе пациентов с длительностью аритмии больше года [61]. Таким образом, множественные очаги ФА наиболее вероятно вносят вклад именно в развитие персистирующей ФП, и обладают не таким большим влиянием на ее поддержание.

В то же время у Y.Hung с соавт. (2017) большее количество очагов вне ЛВ выявлено у пациентов именно с длительно персистирующей ФП. Большой объем ЛПП и выявление триггеров вне ЛВ были независимыми предикторами рецидивов после радиочастотной абляции очага при длительно персистирующей ФП [62]. По мере прогрессирования заболевания увеличивается сложность организации локальных драйверов ФП, проявляющаяся увеличением общего числа ФО и очагов микро re-entry, их стабильности в течение нескольких кардиоциклов. Вероятность восстановления синусного ритма при их абляции при этом прогрессивно снижается при длительно-персистирующей ФП [63].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФОКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Верификация локальных драйверов при ФО является нетривиальной задачей в клинической практике в связи с отсутствием признаков предсердных электрограмм, являющихся патогномоничными для ФА, пространственной и временной нестабильностью драйверов, недостаточным разрешением методик и инструментов картирования. Еще больше задача усложняется при картировании фокусной активности при персистирующей ФП, требующей анализа типа активации и распространения возбуждения, тщательного выбора референтного электрода, длительного нахождения катетера на одной точке при интермиттирующей активности ФО, иногда дополняя исследование энтрейнмент картированием для верификации критического истмуса локализованного re-entry [64].

Анализ типа активации и распространения возбуждения

В исследовании Y.Takahashi с соавт. (2006), где был использован 20-полюсный диагностический катетер с пятью лучами для мультиэлектродного картирования, критерием диагностики ФА являлся центрифугальный тип активации, при котором ранняя активация регистрировалась на проксимальных электродах, затем возбуждение распространялось на дистальные электроды одновременно по всем пяти лучам. Таким образом, ФА был определен очаг с центрифугальной

активацией участка миокарда в течение трех и более последовательных кардиоциклов [65]. Авторами было продемонстрировано, что у большинства пациентов с ФА восстановление синусового ритма было получено при аблации в местах, отличных от локализации ФО. Тем не менее у 2 из 12 пациентов для невозможности реиндукции аритмии требовалась аблация именно в месте верифицированной ФА. Результаты исследования наводят на мысль о том, что подобные ФО могут быть как вторичными по отношению к основным драйверам аритмии, так и провоцировать аритмию в ряде случаев.

Стоит отметить, что не все работы поддерживают центробежное распространение импульса в качестве основного маркера ФА. Так по данным одного неинвазивного мультиэлектродного картирования [66], проведенного у 103 пациентов, при котором было выявлено 4720 локальных очагов, из них: 80,5% очагов микро re-entry и 19,5% очагов с центробежным распространением импульса. Большинство этих очагов верифицировались в ЛП. Очаги микро re-entry обладали большей стабильностью (активация носила повторяющийся характер), чем очаги с истинно фокальным типом активации. Количество очагов увеличивалось с увеличением длительности персистирующей ФП [66]. Таким образом по результатам исследования персистирующая ФП в ранние сроки поддерживается преимущественно ФО, имеющими в основе механизм микро re-entry.

Интересной находкой данного исследования стала анатомическая близость микро re-entry и очагов с центрифугальным типом активации, которая наталкивает на мысль об общности тканевых патологических процессов, провоцирующих появление локальных драйверов ФП или об их функциональной связи: ФА порождает микро re-entry вследствие ультраструктурных изменений ткани предсердий, что, по-видимому, является не редкостью, учитывая то, что большинство пациентов с ФП страдают структурным заболеванием сердца и имеют атриопатию.

Анализ монополярных эндограмм

Очевидно, что центробежная активация является не единственным проявлением ФА. С целью проверки гипотезы является ли персистирующая и длительно-персистирующая ФП следствием активности одного или более очагов, в работе S.Lee с соавт. (2015) в ходе открытой операции на сердце проводилось одновременное высокоплотное эпикардальное картирование двух предсердий [64]. Сбор предсердных электрограмм и построение активационных карт осуществлялись с помощью 510-512 эпикардальных электродов в течение 1-5 минут. Очагом ФА в исследовании считалось место наиболее ранней активации, которому соответствует QS волна на монополярной электрограмме и от которого распространяется фронт возбуждения [67].

У 11 из 12 пациентов были верифицированы множественные очаги ФА с различной длиной цикла (175 ± 18 мс), которые имели как устойчивый, так и переходящий характер, при этом последний вариант выявлялся чаще. Также у всех пациентов диагностировались места прорыва возбуждения, характеризующиеся нали-

чием г или R-волны на монополярной электрограмме, при этом они не были устойчивы во времени. Повторяющаяся активация в виде QS волны у 5 из 12 пациентов порождала последовательность активации, подобную re-entry (когда последовательность возбуждения приобретала закручивающийся характер в результате столкновения с функциональным блоком или линией), при этом макро re-entry, т.е. возбуждения, охватывающего всю камеру сердца, не было зарегистрировано ни у одного пациента [64]. Таким образом, высокоплотное картирование позволило определить предполагаемые электрофизиологические характеристики ФА: наличие QS-волны и центробежный тип активации.

Хаотический характер активации при персистирующей ФП всегда являлся препятствием для картирования очагов ФА с помощью стандартных технологий (таких как активационное картирование). Анализ большого массива данных, связанный с их верификацией, может быть трудоемкой и длительной задачей во время операции, а полученные результаты - субъективными. Именно поэтому использование компьютерных алгоритмов в сочетании с анализом эндограмм в различных исследованиях в последнее время можно считать положительной тенденцией этого направления.

Алгоритм электрофизиологического картирования ФА был предложен S.Gizurason с соавт. (2016). Первым шагом проводилось выявление повторяющихся вариантов активации с помощью компьютерного анализа периодических компонентов (periodic component analysis, PiCA). Далее определяли наиболее часто повторяющуюся длину цикла и эту длину цикла принимали за длину цикла очага ФА. Локализация периодически повторяющихся активаций с доминирующей длиной цикла визуализировалась на анатомической карте ЛП. Затем определяли морфологию би- и монополярных эндограмм, соответствующих выбранным областям. Таким образом в данном исследовании очаг ФА определили как периодически повторяющуюся активацию с доминирующей длиной цикла, которой соответствует преимущественно QS-волна на монополярной эндограмме (соотношение г-волны и S-волны $< 0,1$ в более чем 90% наблюдений) [68].

С помощью разработанного алгоритма исследователям удалось зарегистрировать ФА у 63% вошедших в исследование пациентов. Тридцать шесть процентов очагов были локализованы в ЛВ, остальные 64% - вне ЛВ. Пациентам проводили изоляцию ЛВ, в случае если тахикардия сохранялась - проводили кардиоверсию, аблация же очагов ФА не проводилась. В течение периода наблюдения 14 ± 9 месяцев после изоляции ЛВ у 37% зарегистрированы рецидивы ФП. Среди пациентов с ФА ЛВ, только один пациент имел рецидив. Рецидивы ФП регистрировались значительно чаще у пациентов с ФА вне ЛВ [68], что является логичным следствием данного исследования, поскольку воздействия на очаги не проводилось, и может подтверждать валидность данного метода диагностики.

Фракционированная активность как маркер фокальной активности

Пристальное внимание электрофизиологов в вопросе диагностики ФА неоднократно привлека-

ли комплексные фракционированные электрограммы (complex fractionated atrial electrograms - CFAE) и продолженная электрическая активность (continuous electrical activity - CEA). В качестве причины формирования CFAE как электрофизиологического феномена предполагалась анизотропия тканей, столкновение фронтов возбуждения и замедление проведения в критических точках с формированием re-entry [69, 70]. Было высказано предположение, что комплексные фракционированные электрограммы могут быть проявлением как избыточной активности парасимпатической нервной системы [71], так и электрофизиологическим маркером очагов ФА. Ранее была выявлена взаимосвязь между локализацией доминантной частоты и фракционированными электрограммами в экспериментах на сердцах овец, где ФП индуцировалась ацетилхолином [72]. ФО в этой модели поддерживалась ротором, на внешней границе которого регистрировались наиболее фракционированные сигналы. Была выдвинута гипотеза, что CFAE являются следствием столкновения фронтов возбуждения из-за вариативности направления и скорости распространения возбуждения от цикла к циклу. Эффективность абляции CFAE в отдельных небольших исследованиях, не подтвердившаяся в рандомизированных исследованиях [73], объяснялась созданием анатомических препятствий в областях фракционированных сигналов, препятствующих распространению возбуждения от роторных очагов.

С учетом не выясненного до конца пространственного взаимоотношения CFAE и ФО, S.Kochhäuser с соавт. был проведен большой анализ, с учетом уже новых данных о ценности монополярных эндограмм [74]. В качестве исследуемой группы были взяты пациенты, вошедшие в исследование SELECT AF, сравнивавшим абляцию CFAE и CEA в дополнение к изоляции ЛВ [75].

В данной работе критерием диагностики ФА являлись периодически повторяющиеся эндограммы, соответствующие QS волне на монополярной эндограмме, как было описано ранее. По результатам анализа было установлено, что ФО чаще (в 49% случаев) располагались в пограничной зоне CFAE (на расстоянии в пределах 5 мм от сигнала с наибольшей фракционированностью). Для пограничной зоны CEA аналогичные расчеты показали расположение ФО лишь в 7,8% ($p=0,012$). Тридцать восемь процентов ФО регистрировались вне области CFAE и CEA, и количество очагов, располагающихся вне областей CFAE было существенно меньше, чем вне областей CEA (38% и 91%, соответственно; $p=0,031$). Количество ФО, которые не подвергались радиочастотной абляции, было больше в группе пациентов с рецидивом ФО после операции, чем у пациентов свободных от аритмии [74].

Авторы исследования продемонстрировали таким образом, что число ФО, не подвергнутых воздействию, ассоциируется с большим числом рецидивов, однако при многофакторном анализе только использование абляции CEA, как подхода, было независимым предиктором рецидива ФО, что согласуется с результатами исследования SELECT AF.

Недостатком данного исследования можно отметить само определение ФО: соотношение r-волны и S-волны $<0,1$, поскольку наличие R волны может свидетельствовать либо об его эпикардальном расположении, либо о прорыве возбуждения с эпикарда, независимо от наличия ФА. Также в данной работе не изучалась такая характеристика ФО, как неустойчивость во времени, а анализ записей эндограмм, длительностью 2,5 секунды не дает полной картины их наличия [76].

Вопрос об использовании CFAE в качестве маркера ФА до сих пор остается открытым. Например, может не учитываться такой диагностический критерий, как укорочение локальной длины цикла ФП, которая предшествует максимальной длительности фракционированного сигнала [70]. Результаты ряда исследований указывают на возрастающую ценность CFAE при диагностике ФА при мультиэлектродном картировании [70, 77-79] так как оно позволяет зарегистрировать эндограммы, возникающие не одновременно, последовательно (временная дисперсия) и формирующие «кластеры» (пространственная дисперсия).

Дисперсия в диагностике фокальной активности

J.Seitz с соавт. (2017) описал эндокардиальные электрограммы, обладающие пространственной и временной дисперсией, которые могут служить маркерами ФА. «Области дисперсии» определялись, как кластеры электрограмм, фракционированных или нефракционированных, которые демонстрировали временную и пространственную дисперсию как минимум на трех прилежащих биполях, а также распространение активации в течение всей длины цикла тахикардии. Абляция в области дисперсий приводила к восстановлению синусного ритма или конверсии в трепетание предсердий с последующим картированием и его элиминацией в 95% случаев. После 18 месяцев наблюдения рецидив ФП составил 15% в группе абляции областей дисперсии без изоляции ЛВ и 41% в группе контроля, в которой проводилась изоляция ЛВ в случае пароксизмальной ФП и стандартная пошаговая абляция в случае персистирующей ФП. Записи электрограмм и экспериментальные результаты оптического картирования показали, что одновременное присутствие пространственной и временной дисперсии имеется в местах, где фронт возбуждения сильно «закручен» [80]. Таким образом, диагностическая ценность CFAE, как маркера присутствия драйвера фибрилляции, увеличивается при наличии дисперсии.

Модуляция фокальных очагов и роторов (FIRM - focal impulse and rotor modulation)

В 2012 году S.Narayan с соавт. продемонстрировали способность драйверов с высокой частотой активации поддерживать ФП и проявляться фокальной или роторной («спиралевидной») активацией. Они также разработали систему картирования и визуализации роторов и ФО. С помощью 64-х электродного basket-катетера, поточно, проводился пространственно-временной анализ электрограмм и построение изохронных карт во время аритмии. Стоит отметить, что данная методика картирования гораздо чаще выявляла ротор-

ную активность в качестве локального очага, нежели фокальную [81].

Ротаторы вращаются с высокой частотой, распространяя спиралеподобный фронт волны с перпендикулярным направлением распространения возбуждения [82]. Точки, в которых фазы деполяризации и реполяризации потенциалов действия встречаются, называются точками фазовой сингулярности - именно они являются ядром ротаторов [83]. Таким образом, ротаторы вращаются вокруг участка невозбужденной, но потенциально возбудимой ткани, что концептуально отличает ротатор от микро-риенри.

Ротаторы, в отличие от re-entry, не только не фиксированы вокруг анатомических структур или очагов патологически измененного миокарда, но и могут мигрировать с изменением оси вращения в определенных областях по сложным траекториям [84]. В дополнение к миграции вокруг относительно фиксированного ядра ротаторы могут перемещаться на большие расстояния. Эта миграция может быть связана со взаимным эффектом свойств ткани и наличием ФО вблизи ротатора.

Несмотря на то, что ротаторы и ФО являются двумя разными типами «драйверов» при ФП, эти две модели взаимно сосуществуют: так ротаторы могут возникнуть из-за внеочередного разряда в результате блока проведения, а возникновение фокусной активности в любом участке миокарда может быть результатом интрамурального расположения ротатора.

Провокация триггерной активности

Для ряда пациентов провокация триггерной активности является основным интраоперационным методом диагностики. Как правило, он используется для верификации триггерной активности вне ЛВ. Метод требует наличия синусного ритма на момент проведения протокола провокации в операционной, поэтому пациентам выполняется кардиоверсия с повторным спонтанным рецидивом ФП и идентификацией триггера. В случае если ФП не рецидивирует используется инфузия изопроterenола и стимуляционные пробы [85].

Для анализа последовательности используют несколько катетеров, расположенных в правом и ЛП в областях, где наиболее часто регистрируется триггерная активность. Последовательность возбуждения при возникновении триггерной активности, запускающей ФП, при сравнении с последовательностью возбуждения при синусном ритме, выявляет наиболее раннюю активацию, что позволяет быстро идентифицировать локализацию эктопии [86]. Метод до сих пор активно используется в связи с тем, что не требует сложного программного и технического обеспечения. Однако серьезными недостатками являются необходимость проведения нескольких кардиоверсий при наличии множественных триггеров, возможность механической провокации эктопии, использование изопроterenола и его избирательной провокации нативных очагов аритмии.

Применение аденозина в виде болюса повышает индуцируемость ФО при пароксизмальном течении аритмии, демаскирует скрытое проведение в ЛВ после их антральной изоляции. Его применение при

персистирующей ФП основано на способности препарата стабилизировать локализованные re-entry внутри фиброзной ткани и улучшать визуализацию скрытых драйверов. Во время введения аденозина происходит укорочение рефрактерного периода ткани предсердий, что повышает активность фокусных очагов, укорачивает и стабилизирует цикл re-entry, делая их временно более стабильными, уменьшая пространственную гетерогенность распространения волны активации. В ряде случаев аденозин выявляет re-entry механизм драйвера ФП, ранее диагностированного как ФА. Преходящая атриовентрикулярная блокада, индуцируемая аденозином, уменьшает влияние желудочкового сигнала дальнего поля на электрограмму. Все это улучшает и картирование ФА, и эффективность радиочастотной абляции ФП [87].

Анализ эндограмм низковольтажных зон

В ряде работ сообщалось, что области сниженного вольтажа, выявляемые при вольтажном картировании, вовлечены в патогенез ФП, рефрактерной к лечению. В данном контексте предполагается, что ремоделирование предсердий способствует формированию ФО и очагов микро re-entry, поддерживающих аритмию [88, 89].

Принимая во внимание тот факт, что ФО могут локализоваться в низковольтажных областях, было проведено исследование, изучившее специфические свойства эндограмм в зонах сниженного вольтажа, абляция которых привела к восстановлению синусного ритма или конверсии ФП в трепетание предсердий [90].

Изначально в качестве мишени для абляции выбирались зоны низковольтажной ($<0,5$ мВ) активности, для которых характерна хотя бы одна из следующих характеристик эндограмм: 1) наличие электрической активности, составляющей $>70\%$ длины цикла тахикардии; 2) электрограммы с дискретной высокочастотной активностью (с длиной цикла как минимум на $\geq 15\%$ меньше, чем соответствующий ему цикл ФП, измеренный в ушке ЛП или КС); 3) повторяющаяся последовательная активация прилежащих 8 электродов циркулярного катетера (что соответствует ротационной активности) составляющая более 70% длины цикла тахикардии [89].

По результатам исследования места прекращения ФП обладали более продолженной электрической активностью, более короткой локальной длиной цикла и более высокой стабильностью типа активации, при этом амплитуда эндограмм значимо не различалась по сравнению с местами абляции, где ритм не восстанавливался. Также в 72% мест абляции, где регистрировалось восстановление синусного ритма, были зарегистрированы «поздние предсердные потенциалы» («atrial late potentials») - низковольтажные ($0,52 \pm 0,3$ мВ) фракционированные электрограммы (79 ± 24 мс) с отсроченным компонентом при синусном ритме [88-90]. Данные характеристики могут стать дополнительными диагностическими критериями ФО ФП при использовании низковольтажного картирования.

Авторы данных исследований подчеркивают, что анализ областей сниженного вольтажа, являющихся местами локализации ФО, требует высококачествен-

ного технического обеспечения, исключающего появление артефактов при записи эндограмм, использование стандартных фильтров высокой и низкой частоты (0,05-250 Hz).

К сожалению, вольтажное картирование все еще не является совершенным методом при картировании при ФО, так как на амплитуду биполярных эндограмм влияют такие факторы, как ориентация катетера по отношению к распространению фронта возбуждения, угол между катетером и контактной поверхностью, локальная скорость проведения, расстояние между двумя диполями, регистрирующими сигнал [91].

В завершение данного раздела хотелось бы отметить, что в клинической практике диагностика ФА затруднена в связи с ограниченным разрешением систем картирования (недостаточным количеством электродов, недостаточной вычислительной мощностью программ картирования) и, как следствие, - неточностью интерпретации локальных электрограмм и последовательности возбуждения. Плюс к тому же - временные ограничения, не позволяющие проводить интраоперационное картирование в течение длительного времени.

ВНЕДРЕНИЕ ДИАГНОСТИКИ ФОКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В СИСТЕМЫ НЕФЛЮОРОСКОПИЧЕСКОГО АНАТОМИЧЕСКОГО КАРТИРОВАНИЯ И РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ

Предложенные на сегодняшний день и используемые в исследованиях методы диагностики ФА напрямую влияют на исходы операций. Y.Takahashi с соавт. (2018) было показано, что абляция очагов ФА, диагностированных на основе центрифугально-го типа активации, может улучшить исходы операции у пациентов с персистирующей ФП. Шестидесяти пациентам, вошедшим в исследование, проводилась изоляция ЛВ, абляция очагов ФА. В случае если после изоляции ЛВ и абляции очагов ФА аритмия сохранялась, проводилась дефрагментация предсердий. В качестве группы контроля использовались пациенты, которым была ранее проведена изоляция ЛВ и дефрагментация ЛП. В течение периода наблюдения, составившем 1 год, у 57% пациентов в исследуемой группе и у 38% пациентов в контрольной группе аритмия не рецидивировала при отсутствии приема антиаритмических препаратов [92].

Стратегия абляции CFAE в дополнение к изоляции ЛВ в исследовании STAR AF 2 не оправдала ожиданий: при сравнении трех методик - изоляции ЛВ, изоляции ЛВ + CFAE, изоляции ЛВ + абляции митрального истмуса / крыши ЛП - не было обнаружено различий в исходах радиочастотной абляции и частоте рецидивов после различных вариантов операции [73]. Отсутствие преимуществ в группе абляции CFAE объяснялась тем, что CFAE как электрофизиологический феномен не связаны непосредственно с поддержанием аритмии, хотя косвенно и могут быть проявлением драйвера. С другой стороны, в качестве дополнительных диагностических критериев не учитывались локальное укорочение длины цикла ФП, ассоциированное с максимальной фрак-

ционированностью сигнала, и дисперсия проведения. При сравнении эффективности абляции CFAE и CEA в исследовании SELECT AF абляция CEA ассоциировалась со значительно меньшей выживаемостью, свободной от аритмии, и большей частотой выполнения повторных процедур [75].

Первое исследование абляции ФО и роторов с использованием панорамного картирования FIRM (Focal Impulse and Rotor Modulation) показало высокий процент выживаемости без аритмии пациентов по сравнению с использованием стандартного подхода: 82,4% и 44,9%, соответственно [93]. Однако результаты дальнейших исследований оказались противоречивы [94]. В мета-анализе, включившем в себя 6 исследований (в том числе REAFFIRM [95], OASIS [96], FIRMAP AF [97], CONFIRM [93] и два ретроспективных исследования [98, 99], абляция роторов и ФО (с или без изоляции ЛВ) не показала снижения частоты рецидивов аритмии по сравнению со стандартной изоляцией ЛВ. Также наблюдалась тенденция к более высокой частоте рецидивов в группе, использовавшей FIRM как отдельную стратегию абляции [100].

Стоит отметить общие технические недостатки проведения вышеупомянутых мультицентровых рандомизированных исследований, исследовавших эффективность абляции CFAE и роторов, а именно, недостаточное покрытие эндокардиальной поверхности предсердий активационным картированием (<50%) при использовании basket-катетеров [101], циркулярных катетеров или при картировании «точка за точкой» (point-by-point) абляционным катетером, зависимость методики от опыта электрофизиолога, выполняющего вмешательство, равно как и отсутствие эффекта от радиочастотной абляции в случае применения катетера без обратной связи [73, 102].

В любом случае необходимо больше рандомизированных и экспериментальных исследований, которые изучили бы и определили окончательную роль роторов и ФО с использованием FIRM в абляции ФП.

Первое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, оценивающее целесообразность и эффективность абляции очагов ФА, основанное на анализе монополярных сигналов [103], было проведено с использованием компьютерного алгоритма картирования ФО - FaST (Focal Source and Trigger). В исследование вошли пациенты с пароксизмальной и персистирующей ФП, которые были разделены на две группы: в первой группе проводилась изоляция ЛВ, во второй в дополнение к изоляции - абляция очагов ФА (изоляция ЛВ + абляция FaST). Картирование очагов ФА с использованием компьютерного алгоритма FaST проводилось интраоперационно в обеих группах. Алгоритм картирования заключался в последовательном анализе биполярных эндограмм с помощью спектрального анализа для определения их периодичности, определении преобладающей длины цикла, и соотношении их с монополярными эндограммами морфологии QS [104], как было описано ранее [68, 74].

У всех, кроме одного, пациентов, вошедших в исследование, были выявлены очаги ФА, при этом более половины из них демонстрировали временную

стабильность более 15 секунд. По результатам исследования, группа, в которой проводилась абляция очагов ФА, продемонстрировала тенденцию к лучшей выживаемости свободной от аритмии без антиаритмических препаратов, однако статистической значимости достигнуто не было. Результаты подтверждают роль фокусной теории развития ФП тем более, что у всех пациентов с реконнекцией ЛВ, выявляемой при повторных процедурах в связи с рецидивами, в данном исследовании при первичном вмешательстве выявлялась ФА ЛВ. Также авторы исследования отмечают, что восстановление синусного ритма после изоляции ЛВ происходило в 25% и коррелировало с меньшим числом очагов вне ЛВ [103].

Позднее авторы исследования провели оффлайн анализ периодически повторяющихся эндограмм 80 пациентов, вошедших в исследование FaST, чтобы охарактеризовать типы активации при ФП и оценить взаимоотношение и преобладание каждого из них [105]. Было выделено три варианта активации. Помимо фокального был выделен ротационный тип активации, при котором совокупность биполярных электрограмм со схожей периодичностью покрывала более 80% длины цикла в течение 5-секундной регистрации и псевдоротационный вариант, покрывающий менее 80% длины цикла [106]. Для ротационного и псевдоротационного типов активации характерны большая площадь предсердия, имеющая периодический характер активации, и более короткая длина цикла периодичности [107]. Согласно результатам исследования доминирующим типом активации был фокальный, выявленный у всех пациентов. Ротационный и псевдоротационный варианты имели транзиторный характер (регистрировались в течение 3-5 циклов) [105]. Однако сложно сказать, является ли данный результат реальной встречаемостью фокального или ротационного типов активации, или же ротационный вариант менее стабилен во времени и пространстве.

На сегодняшний день, для детекции очагов фокальной и ротационной активности в системах картирования используется модуль CARTOFINDER (Biosense Webster, Irvine, California). Алгоритм поиска очагов ФА представлен в работах S.Honakarbash с соавт. (2018) [101, 107]. Валидация происходила в два этапа: на первом проводилось построение глобальной динамической активационной карты до и после изоляции ЛВ с использованием анализа волн возбуждения (wavelet analysis) и определением фокального типа активации [108], на втором - оффлайн-анализ карт и поиск «зон интереса», которые должны были обладать следующими характеристиками: 1) наличие QS-волны на соответствующей монополярной эндограмме, 2) опережение в месте регистрации QS-волны относительно соседних электродов, 3) регистрация вышеуказанных признаков не менее чем в двух последовательных кардиоциклах. При оффлайн-анализе карт 86% ФО соответствовали «зонам интереса» на картах, собранных с помощью basket-катетеров, и 73% - с помощью катетеров PentaRay. После абляции ФО в течение периода наблюдения $16,3 \pm 3,7$ месяцев 70,6% пациентов были свободны от рецидивов аритмии [107].-

Результаты исследования дают надежду на возможность использования алгоритма детекции ФО или «зон интереса» используя стандартные катетеры (PentaRay). Очевидно, что такой подход снизит стоимость и сложность процедуры, но не будет гарантировать верификацию всех возможных очагов. Целесообразность их абляции и влияние на рецидивы аритмии еще предстоит выяснить.

Автоматический алгоритм, используемый в модуле, был валидирован с приемлемой чувствительностью и специфичностью в небольших исследованиях [107, 109]. Использование ФА в качестве мишени для абляции было ассоциировано с интраоперационным восстановлением синусного ритма или удлинением длины цикла тахикардии [107, 110]. В мультицентровом проспективном исследовании Find EU, включившим в себя 70 пациентов с персистирующей ФП, которым выполнялась изоляция ЛВ и абляция фокальной и ротационной активности под контролем системы CARTOFINDER с использованием basket-катетера без использования автоматизированного алгоритма, по предварительным результатам свобода от аритмии составила 66,7% в течение двенадцати месяцев [111].

Однако в исследовании M.Nemam с соавт. (2021) ставится под сомнение целесообразность использования алгоритмов детекции фокальной и ротационной активности. В работе на сердцах собак описывается верификация ФА с помощью двух наиболее часто используемых в клинической практике систем CARTOFINDER и Topera (Abbott, Abbott Park, Illinois) при сверхчастой стимуляции из одной и/или двух локализаций (коронарный синус, правая верхняя ЛВ), имитирующей триггерную активность фокальной активации. В исследовании использовались basket-катетеры и многополюсный катетер OctaRay, анализировались карты, построенные во время стимуляции без индукции ФП (с регистрируемым фибрилляторным проведением на диагностических катетерах) и с индукцией ФП. Во время картирования с помощью basket-катетеров регистрировались варианты активационных последовательностей, при которых интерпретация наличия фокальной и ротационной активности не представлялась возможной (при использовании обеих систем картирования). Последовательное картирование с помощью катетера OctaRay выявило ротационную активность лишь в 4,2% карт с фибрилляторным проведением и индуцированной ФП, локализованную в большинстве случаев в правом предсердии. ФА была верифицирована на 60% карт с фибрилляторным проведением без индукции ФП и на 72% карт во время индуцированной ФП. Во время стимуляции из правой верхней ЛВ ФА была детектирована автоматическим образом в этой анатомической области лишь в 36% случаев [112].

Таким образом ни одна из систем не отразила реально существующего ФО. Существенным ограничением данного исследования является то, что оно проводилось на сердцах здоровых собак, на которых смоделировать активационные карты, характерные для электрофизиологического и структурного ремоделирования, не представляется возможным. Вероятно также, что артефакты стимуляции повлияли на возможность

алгоритма правильно распознать место фокальной и ротационной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные виды диагностики ФА значительно продвинулись в техническом оснащении и вычислительной мощности. Однако, их специфичность и чувствительность к активным драйверам ФП, абляция которых однозначно бы приводила к восстановлению синусного ритма, еще далека от совершенства. Оче-

видно, что ФА вследствие многообразия проявлений требует комплексного использования нескольких методик и критериев. Проводимое в настоящий момент рандомизированное мультицентровое исследование STAR AF3 (STrategies for catheter Ablation of peRsistent Atrial Fibrillation), сравнивающее три стратегии абляции (изоляция ЛВ, изоляцию ЛВ и абляцию драйверов ФП, изоляцию ЛВ и изоляцию задней стенки) призвано ответить на многие вопросы, стоящие перед электрофизиологами.

ЛИТЕРАТУРА

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020; 42, 373-498.
- Mou L, Norby FL, Chen LY, et al. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2018;11(7): e006350. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006350>. Lifetime.
- Taghji P, Haddad M El, Philips T, et al. Evaluation of a Strategy Aiming to Enclose the Pulmonary Veins With Contiguous and Optimized Radiofrequency Lesions in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(1): 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.06.023>.
- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American Heart Journal*. 1959;58(1): 59-70. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(59\)90274-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(59)90274-1).
- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah D, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10): 659-666. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>.
- Jaïs P, Weerasooriya R, Shah DC, et al. Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): Past, present and future. *Cardiovascular Research*. 2002;54(2): 337-346. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00263-8](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00263-8).
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the Europe. *European Heart Journal*. 2020;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, et al. Evidence of Specialized Conduction Cells in Human Pulmonary Veins of Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003;14(8): 803-809. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2003.03075.x>.
- Morel E, Meyronet D, Thivolet-bejuy F, et al. Identification and distribution of interstitial Cajal cells in human pulmonary veins. *Heart Rhythm*. 2008;5(7): 1063-1067. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.03.057>.
- Hinescu ME, Gherghiceanu M, Mandache E, et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and immunohistochemical characterization. *J Cell Mol Med*. 2006;10(1): 243-257. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2006.tb00306.x>.
- Chen YJ, Chen SA, Chen YC, et al. Electrophysiology of single cardiomyocytes isolated from rabbit pulmonary veins: implication in initiation of focal atrial fibrillation. *Basic Research in Cardiology*. 2002;97(1): 26-34. <https://doi.org/10.1007/s395-002-8384-6>.
- Ehrlich JR, Cha T joon, Zhang L, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *The Journal of Physiology*. 2003;551(Pt 3): 801-813. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.046417>.
- Honjo H, Boyett MR, Niwa R, et al. Pacing-Induced Spontaneous Activity in Myocardial Sleeves of Pulmonary Veins After Treatment With Ryanodine. *Circulation*. 2003;107(14): 1937-1943. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000062645.38670.BD>.
- Hocini M, Ho SY, Kawara T, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105(20): 2442-2448. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000016062.80020.11>.
- Verheule S, Wilson EE, Arora R, et al. Tissue structure and connexin expression of canine pulmonary veins. *Cardiovascular Research*. 2002;55: 727-738. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00490-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00490-X).
- Lee G, Spence S, Teh A, et al. High-density epicardial mapping of the pulmonary vein - left atrial junction in humans: Insights into mechanisms of pulmonary vein arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 2012;9(2): 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.09.010>.
- Nattel S. Paroxysmal Atrial Fibrillation and Pulmonary Veins: Relationships Between Clinical Forms and Automatic Versus Re-entrant Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(10): 1147-1149. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.07.797>.
- Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105(9): 1077-1081. <https://doi.org/10.1161/hc0902.104712>.
- Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-Density Mapping of Electrically Induced Atrial Fibrillation in Humans. *Circulation*. 1994;89(4): 1665-1680. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.4.1665>.
- Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation*. 2006;113(5): 616-625. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546648>.
- Lee S, Sahadevan J, Khrestian CM, et al. High Density Mapping of Atrial Fibrillation During Vagal Nerve Stimulation in the Canine Heart: Restudying the Moe Hypothesis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(3): 328-335.

<https://doi.org/10.1111/jce.12032>.

22. Blom NA, Groot ACG de, DeRuiter MC, et al. Development of the Cardiac Conduction Tissue in Human Embryos Using HNK-1 Antigen. *Circulation*. 1999;99: 800-806. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.6.800>.
23. DeSimone C v, Noheria A, Lachman N, et al. Myocardium of the Superior Vena Cava, Coronary Sinus, Vein of Marshall, and the Pulmonary Vein Ostia: Gross Anatomic Studies in 620 Hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(12): 1304-1309. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02403.x>.
24. Webb S, Kanani M, Anderson RH, et al. Development of the human pulmonary vein and its incorporation in the morphologically left atrium. *Cardiology in the Young*. 2001;11(5): 632-642. <https://doi.org/10.1017/s1047951101000993>.
25. Pashakhanloo F, Herzka DA, Ashikaga H, et al. Myofiber Architecture of the Human Atria as Revealed by Submillimeter Diffusion Tensor Imaging. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(4): e004133. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004133>.
26. Rohr S. Basic Science for the Clinical Electrophysiologist Arrhythmogenic Implications of Fibroblast-Myocyte Interactions. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(2): 442-452. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957647>.
27. Todd DM, Skanes AC, Guiraudon G, et al. Role of the Posterior Left Atrium and Pulmonary Veins in Human Lone Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003;108(25): 3108-3115. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000104567.72914.BF>.
28. Sanders P, Hocini M, Jaïs P, et al. Complete isolation of the pulmonary veins and posterior left atrium in chronic atrial fibrillation . Long-term. *European Heart Journal*. 2007;28(15): 1862-1871. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl548>.
29. He X, Zhou Y, Chen Y, et al. Left atrial posterior wall isolation reduces the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2016;46(3): 267-274. <https://doi.org/10.1007/s10840-016-0124-7>.
30. McLellan AJA, Prabhu S, Voskoboinik A, et al. Isolation of the posterior left atrium for patients with persistent atrial fibrillation: routine adenosine challenge for dormant posterior left atrial conduction improves long-term outcome. *Europace*. 2017;19(12): 1958-1966. <https://doi.org/10.1093/europace/euw231>.
31. Bai R, Biase L di, Themistoclakis S, et al. Proven isolation of the pulmonary vein antrum with or without left atrial posterior wall isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(1): 132-140. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.08.019>.
32. Kim J seok, Yong S, Oh J, et al. Does isolation of the left atrial posterior wall improve clinical outcomes after radiofrequency catheter ablation for persistent atrial fibrillation ? A prospective randomized clinical trial. *International Journal of Cardiology*. 2015;181: 277-283. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.035>.
33. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, et al. Left Atrial Posterior Wall Isolation Does Not Improve the Outcome of Circumferential Pulmonary Vein Ablation for. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(1): 35-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.797944>.
34. Kumar P, Bamimore AM, Schwartz JD, et al. Challenges and Outcomes of Posterior Wall Isolation for Ablation of. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9): e003885. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003885>.
35. Lim TW, Koay CH, See VA, et al. Single-Ring Posterior or Left Atrial (Box) Isolation Results in a Different Mode of Recurrence Compared With Wide Longer Atrial Fibrillation - Free Survival Time but Similar Survival Time. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(5): 968-977. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.970293>.
36. Douglas YL, Jongbloed MRM, Groot ACG de, et al. Histology of Vascular Myocardial Wall of Left Atrial Body After Pulmonary Venous Incorporation. *American Journal of Cardiology*. 2006;97(5): 662-670. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.11.019>.
37. Hocini M, Shah AJ, Nault I, et al. Localized reentry within the left atrial appendage: arrhythmogenic role in patients undergoing ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011;8(12): 1853-1861. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.07.013>.
38. DiBiase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage: An Underrecognized Trigger Site of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2010;122(2): 109-118. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928903>.
39. DiBiase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(18): 1929-1940. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.770>.
40. Romero J, Gabr M, Patel K, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage electrical isolation during catheter ablation of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *Europace*. 2021;23(2): 226-237. <https://doi.org/10.1093/europace/euraa266>.
41. Oral H, Ozaydin M, Chugh A, et al. Role of the Coronary Sinus in Maintenance of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(12): 1329-1336. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2003.03222.x>.
42. Haïssaguerre M, Hocini M, Takahashi Y, et al. Impact of Catheter Ablation of the Coronary Sinus on Paroxysmal or Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(4): 378-386. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00764.x>.
43. Knecht S, O'Neill MD, Matsuo S, et al. Focal Arrhythmia Confined Within the Coronary Sinus and Maintaining Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(11): 1140-1146. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00927.x>.
44. Morita H, Zipes DP, Morita ST, et al. The role of coronary sinus musculature in the induction of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9(4): 581-589. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.11.041>.
45. DellaRocca DG, DiBiase L, Mohanty S, et al. Impact of focal ablation versus isolation of the coronary sinus in patients undergoing repeat radiofrequency catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2019;40(Issue Supplement_1): 4761. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz745.1137>.
46. Morita H, Zipes DP, Morita ST, et al. Isolation of

- Canine Coronary Sinus Musculature From the Atria by Radiofrequency Catheter Ablation Prevents Induction of Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(6): 1181-1188. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001578>.
47. Rodríguez-Mañero M, Schurmann P, Valderrábano M. Ligament and Vein of Marshall. A therapeutic opportunity in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;13(2): 593-601. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.10.018>. Ligament.
48. Chugh A, Gurm HS, Krishnasamy K, et al. Spectrum of Atrial Arrhythmias Utilizing the Ligament of Marshall in Patients with Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;15(1): 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.07.033>.
49. Vlachos K, Denis A, Takigawa M, et al. The role of Marshall bundle epicardial connections in atrial tachycardias after atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2019;16(9): 1341-1347. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.019>.
50. Chen Y jen, Chen Y chang, Yeh H i, et al. Electrophysiology and Arrhythmogenic Activity of Single Cardiomyocytes From Canine Superior Vena Cava. *Circulation*. 2002;105(22): 2679-2685. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000016822.96362.26>.
51. Higuchi K, Yamauchi Y, Hirao K, et al. Superior vena cava as initiator of atrial fibrillation: Factors related to its arrhythmogenicity. *Heart Rhythm*. 2010;7(9): 1186-1191. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.05.017>.
52. Miyazaki S, Takigawa M, Kusa S, et al. Role of Arrhythmogenic Superior Vena Cava on Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(4): 380-386. <https://doi.org/10.1111/jce.12342>.
53. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating From the Superior Vena Cava Electrophysiological Characteristics and Results of. *Circulation*. 2000;102(1): 67-74. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.1.67>.
54. Lin W shiang, Tai C tai, Hsieh M hsiung, et al. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Initiated by Non - Pulmonary Vein Ectopy. *Circulation*. 2003;107(25): 3176-3183. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000074206.52056.2D>.
55. Arruda M, Mlcochova H, Prasad SK, et al. Electrical Isolation of the Superior Vena Cava: An Adjunctive Strategy to Pulmonary Vein Antrum Isolation Improving the Outcome of AF Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(12): 1261-1266. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00953.x>.
56. Corrado A, Bonso A, Madalosso M, et al. Impact of Systematic Isolation of Superior Vena Cava in Addition to Pulmonary Vein Antrum Isolation on the Outcome of Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation Ablation: Results from a Randomized Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(1): 1-5. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01577.x>.
57. Chang H yu, Lo L wei, Lin Y jiang, et al. Long-Term Outcome of Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation Originating from the Superior Vena Cava. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(9): 1-7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02337.x>.
58. Ejima K, Kato K, Iwanami Y, et al. Impact of an Empiric Isolation of the Superior Vena Cava in Addition to Circumferential Pulmonary Vein Isolation on the Outcome of Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(11): 1711-1716. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.09.005>.
59. Xu K, Wang Y, Wu S, et al. The role of superior vena cava in catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2017;19(10): 1670-1675. <https://doi.org/10.1093/europace/euw167>.
60. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, et al. Prevalence and Distribution of Focal Triggers in Persistent and Longstanding Persistent Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(2): 374-382. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.10.023>.
61. Kurotobi T, Iwakura K, Inoue K. Multiple Arrhythmogenic Foci Associated With the Development of Perpetuation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1): 39-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.885095>.
62. Hung Y, Lo L wei, Lin Y jiang, et al. Characteristics and long-term catheter ablation outcome in long-standing persistent atrial fibrillation patients with non-pulmonary vein triggers. *International Journal of Cardiology*. 2017;241: 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.050>.
63. Lim HS, Dubois R, Denis A, et al. Complexity and Distribution of Drivers in Relation to Duration of Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(10): 1257-1269. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.014>.
64. Чапурных АВ, Нижниченко ВБ, Лакомкин СВ, Селюцкий СИ. Фокусная активность в генезе персистирующей фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2018;93: 30-36. [Chapurnykh AV, Nizhnichenko VB, Lakomkin SV, Selyucky SI. Focal activity in persistent atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2018;93: 30-36. (In Russ.)].
65. Takahashi Y, Hocini M, Neill MDO, et al. Sites of Focal Atrial Activity Characterized by Endocardial Mapping During Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10): 2005-2012. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.12.068>.
66. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014; 130 (7): 530-538. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005421>.
67. Lee S, Sahadevan J, Khrestian CM, et al. Simultaneous Batrial High-Density (510-512 Electrodes) Epicardial Mapping of Persistent and Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation in Patients: New Insights Into the Mechanism of Its Maintenance. *Circulation*. 2015; 27(22):2108-17. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017007>.
68. Gizurason S, Dalvi R, Das M, et al. Hierarchical Schema for Identifying Focal Electrical Sources During Human Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical electrophysiology*. 2016;2(6): 656-666. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.02.009>.
69. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ AMA. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1997;95(4): 1231-1241. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.5.1231>.
70. Rostock T, Rotter M, Sanders P, et al. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3(1): 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.j>

hrthm.2005.09.019.

71. Lin J, Scherlag BJ, Zhou J, et al. Autonomic Mechanism to Explain Complex Fractionated Atrial Electrograms (CFAE). *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2007;18(11): 1197-1205. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00976.x>.
72. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev A V, et al. Mechanisms of Wave Fractionation at Boundaries of High-Frequency Excitation in the Posterior Left Atrium of the Isolated Sheep Heart During Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2006;113(5): 626-633. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575340>.
73. Verma A, Chen-yang J, Betts TR, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372: 1812-1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408288>.
74. Kochhäuser S, Verma A, Dalvi R, et al. Spatial Relationships of Complex Fractionated Atrial Electrograms and Continuous Electrical Activity to Focal Electrical Sources: Implications for Substrate Ablation in Human Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical electrophysiology*. 2017;3(11): 1220-1228. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.05.013>.
75. Verma A, Sanders P, Champagne J, et al. Selective Complex Fractionated Atrial Electrograms Targeting for Atrial Fibrillation Study (SELECT AF). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(1): 55-62. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000890>.
76. Michaud GF, Shen S. Focal Sources: Another Potentially Important Target for Persistent Atrial Fibrillation? *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(11): 1229-1230. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.07.001>.
77. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. Regional Disparities of Endocardial Atrial Activation in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19(11 Pt 2): 1998-2003. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1996.tb03269.x>.
78. Narayan SM, Wright M, Derval N, et al. Classifying fractionated electrograms in human atrial fibrillation using monophasic action potentials and activation mapping: Evidence for localized drivers, rate acceleration, and nonlocal signal etiologies. *Heart Rhythm*. 2011;8(2): 244-253. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.10.020>. Classifying.
79. Ganesan P, Cherry EM, Pertsov AM, et al. Characterization of Electrograms from Multipolar Diagnostic Catheters during Atrial Fibrillation. *BioMed Research International*. 2015;8: 1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/272954>.
80. Seitz J, Bars C, Théodore G, et al. AF Ablation Guided by Spatiotemporal Electrogram Dispersion Without Pulmonary Vein Isolation: A Wholly Patient-Tailored Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3): 303-321. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.065>.
81. Narayan SM, Krummen DE, Rappel WJ. Clinical Mapping Approach To Diagnose Electrical Rotors and Focal Impulse Sources for Human Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(5): 447-454. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02332.x>.
82. Pandit S V, Jalife J. Rotors and the Dynamics of Cardiac Fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2013;112(5): 849-862. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.300158>.
83. Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature*. 1998;393(6671): 75-78. <https://doi.org/10.1038/32164>.
84. Narayan SM, Shivkumar K, Krummen DE, et al. Panoramic Electrophysiological Mapping but not Electrogram Morphology Identifies Stable Sources for Human Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(1): 58-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.977264>.
85. Santangeli P, Marchlinski FE. Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(7): 1087-1096. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.02.030>.
86. Gianni C, Mohanty S, Trivedi C, et al. Novel concepts and approaches in ablation of atrial fibrillation: the role of non-pulmonary vein triggers. *Europace*. 2018;20: 1566-1576. <https://doi.org/10.1093/europace/euy034>.
87. Hansen BJ, Zhao J, Helfrich KM, et al. Unmasking Arrhythmogenic Hubs of Reentry Driving Persistent Atrial Fibrillation for Patient-Specific Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9: 1-18. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017789>.
88. Kawai S, Mukai Y, Inoue S, et al. Non-Pulmonary Vein Triggers of Atrial Fibrillation Are Likely to Arise from Low-Voltage Areas in the Left Atrium. *Scientific Reports*. 2019;9(1): 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48669-1>.
89. Jadidi AS, Lehmann H, Keyl C, et al. Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(3): e002962. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.002962>.
90. Jadidi A, Nothstein M, Chen J, et al. Specific Electrogram Characteristics Identify the Extra-Pulmonary Vein Arrhythmogenic Sources of Persistent Atrial Fibrillation - Characterization of the Arrhythmogenic Electrogram Patterns During Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm. *Sci Rep*. 2020;10: 9147. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65564-2>.
91. Hwang M, Kim J, Lim B, et al. Multiple factors influence the morphology of the bipolar electrogram: An in silico modeling study. *PLoS Comput Biol*. 2019;15(4): e1006765. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006765>.
92. Takahashi Y, Yamashita S, Suzuki M, et al. Efficacy of Catheter Ablation of Focal Sources in Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018;29(4): 559-565. <https://doi.org/10.1111/jce.13415>.
93. Narayan SM, Krummen DE, 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;60(7): 628-636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.022>.
94. Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C, et al. Long-Term Outcome of Pulmonary Vein Isolation With and Without Focal Impulse and Rotor Modulation Mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(3): e005789. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005789>.
95. Brachmann JH, JW D, Sarver A, Rapkin J, et al. Prospective Randomized Comparison of Rotor Ablation VS Conventional Ablation for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation - The REAFFIRM Trial. *Heart Rhythm*. 2019;16(6): 963-965.
96. Mohanty S, Gianni C, Trivedi C, et al. Impact of ro-

- tor ablation in non-paroxysmal AF patients: Findings from the per-protocol population of the OASIS trial at long-term follow-up. *American Heart Journal*. 2018;205: 145-148. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.05.021>.
97. Tilz RR, Lenz C, Sommer P, et al. Focal Impulse and Rotor Modulation Ablation vs . Pulmonary Vein isolation for the treatment of paroxysmal Atrial Fibrillation: results from the FIRMAP AF study. *Europace*. 2021;23(5): 722-730. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab378>.
 98. Kirzner JM, Raelson CA, Liu CF, et al. Effects of focal impulse and rotor modulation - guided ablation on atrial arrhythmia termination and inducibility: Impact on outcomes after treatment of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(12): 2773-2781. <https://doi.org/10.1111/jce.14240>.
 99. Peigh G, Wasserlauf J, Kaplan RM, et al. Repeat pulmonary vein isolation with or without FIRM-guided ablation for recurrent atrial fibrillation with pulmonary vein reconnection. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5): 1031-1037. <https://doi.org/10.1111/jce.14426>. Repeat.
 100. Romero J, Gabr M, Alviz I, et al. Focal impulse and rotor modulation guided ablation versus pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: A meta-analysis of head-to-head comparative studies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(7): 1822-1832. <https://doi.org/10.1111/jce.15036>.
 101. Oesterlein T, Frisch D, Loewe A, et al. Basket-Type Catheters: Diagnostic Pitfalls Caused by Deformation and Limited Coverage. *Biomed Res Int*. Published online 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5340574>.
 102. Verma A, Sanders P, Macle L, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial - Part II (STAR AF II): Design and Rationale. *American Heart Journal*. 2012;164(1): 1-6.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.002>.
 103. Chauhan VS, Verma A, Nayyar S, et al. Focal source and trigger mapping in atrial fibrillation: Randomized controlled trial evaluating a novel adjunctive ablation strategy. *Heart Rhythm*. 2019;17(5): 683-691. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.12.011>.
 104. Dalvi R, Suszko A, Chauhan VS. Graph Search Based Detection of Periodic Activations in Complex Periodic Signals: Application in Atrial Fibrillation Electrograms. IEEE Can Conf Electr Comput Eng. Published online 2015: 376-381. <https://doi.org/10.1109/CCECE.2015.7129306>.
 105. Nayyar S, Ha ACT, Timmerman N, et al. Focal and pseudo/rotational activations in human atrial fibrillation defined with. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(2): 212-223. <https://doi.org/10.1111/jce.14812>.
 106. Dalvi R, Suszko A, Chauhan VS. An Algorithm for Rotor Tracking in Atrial Fibrillation Using Graph Search-Based Periodic Peak Detection. Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference 2016. Published online 2017: 3473-3477. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7591476>.
 107. Honarbakhsh S, Schilling RJ, Providencia R, et al. Automated detection of repetitive focal activations in persistent atrial fibrillation: Validation of a novel detection algorithm and application through panoramic and sequential mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(1): 58-66. <https://doi.org/10.1111/jce.13752>.
 108. Asgari S, Mehrnia A, Moussavi M. Automatic detection of atrial fibrillation using stationary wavelet transform and support vector machine. *Computers in Biology and Medicine*. 2015;60: 132-142. <https://doi.org/10.1016/j.compbio.2015.03.005>.
 109. Verma A, Sarkozy A, Skanes A, et al. Characterization and Significance of Localized Sources Identified by a Novel Automated Algorithm during Mapping of Human Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(11): 1480-1488. <https://doi.org/10.1111/jce.13742>.
 110. Honarbakhsh S, Schilling RJ, Dhillon G, et al. A Novel Mapping System for Panoramic Mapping of the Left Atrium: Application to Detect and Characterize Localized Sources Maintaining Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018;4(1): 124-134. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.09.177>.
 111. DePottier TJR, Sarkozy A, Duytschaever M, et al. Long-term clinical outcome of repetitive activation pattern identification and ablation in persistent atrial fibrillation patients. *European Heart Journal*. 2018;39: ehy566.P5758. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy566.P5758>.
 112. Hemam ME, Dave AS, Rodríguez-Mañero M, et al. Epiphenomenal Re-Entry and Spurious Focal Activation Detection by Atrial Fibrillation Mapping Algorithms. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2021;7(7): 923-932. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.12.005>.