

**«ЧАСТОТНОЕ» КАРТИРОВАНИЕ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ:
ТРАНСФОРМАЦИЯ ЗНАНИЙ ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

*Исследовательский институт сердечно-сосудистой патологии и департамент фармакологии
университета SUNY, Сиракузы, США*

Излагаются современные представления о механизмах инициации и поддержания фибрилляции предсердий, значении электроанатомического картирования и спектрального анализа в выборе методики радиочастотной катетерной абляции у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, электроанатомическое картирование, система CARTO, спектральный анализ, доминантная частота, радиочастотная катетерная абляция

The current conceptions are presented on the mechanisms of initiation and maintenance of atrial fibrillation, role of electro-anatomic mapping and spectral analysis for search for a technique of radiofrequency ablation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation, electro-anatomic mapping, CARTO system, spectral analysis, dominant frequency, radiofrequency catheter ablation

Фибрилляция предсердий (ФП) - наиболее частая форма нарушений ритма сердца, встречаемая в общей популяции. ФП выявляется у 2% взрослого населения и у 5,9% людей старше 65 лет [1]. Это наиболее частая причина ишемического инсульта [2]. Кроме того, частый ритм, являющийся результатом ФП приводит к другим неприятным последствиям, включая застойную сердечную недостаточность и обусловленную тахисистолией аритмогенную кардиомиопатию [3]. Медикаменты обладают ограниченной эффективностью при лечении ФП и могут вызывать ряд серьезных побочных эффектов, включая жизнеугрожающий проаритмогенный эффект. С другой стороны, недавно было продемонстрировано, что пациентов с пароксизмальной ФП можно лечить методом катетерной абляции [4]. Это основано на исследованиях, в которых было показано, что пусковым звеном у пациентов с данной формой ФП являются локальные триггеры, обычно расположенные в одной из легочных вен (ЛВ) [5]. Однако, при персистирующей форме ФП господствующая теория, объясняющей ее механизм, предполагает наличие множественных волн возбуждения, создающих хаотический сердечный ритм [6], и в данном случае терапия более проблематична [7-9].

Наши последние экспериментальные исследования «холинэргической ФП» на изолированных сердцах овец [10] демонстрируют доминирование высокочастотных источников в ЛВ и поддержание ими фибрилляторной активности в обоих предсердиях. Мотивированные данными результатами и растущим объемом работ по тому, как измерение длины цикла (ДЦ) ФП у пациентов может способствовать ее эффективному излечению [11-13], мы стали направлять наши исследования на изучение формирования спектральной активности во время ФП у пациентов. Мы так же исследуем механизмы, лежащие в основе формирования данной активности. По предположению в последних предварительных исследованиях [13, 14], спектральный анализ высокого разрешения предоставляет уникальную возможность сопоставлять пространственное распространение возбуждения с анато-

мией сердца и процедурой абляции и позволяет проникнуть в суть различных форм ФП. В данном сообщении мы кратко излагаем наше понимание механизмов и манифестации этой сложной аритмии и обсуждаем возможные подходы, которые могут повысить эффективность абляции у различных групп пациентов с ФП.

Механизмы ФП

Точные механизмы, лежащие в основе ФП остаются мало понятными, несмотря на исследования последних 20-ти лет. Со времени гипотезы о множественных волнах возбуждения Мое и др. [6], общепринятым стало мнение, что ФП это результат хаотичного распространения множества волн возбуждения по предсердию. Экспериментальное подтверждение этой гипотезе дали Allesie и др. [15] в 1980 году, которые определили, что необходимо 4-6 волн возбуждения для возникновения ФП у собак. Эта теория была подтверждена клиническими наблюдениями, когда хроническая ФП излечивалась у некоторых пациентов путем создания множественных хирургических разрезов (Maze-procedure) с целью разделения предсердия на отделы, вероятно неспособные поддерживать множественные хаотические волны возбуждения - тасо re-entry [16] Несомненно, эта теория была принята большинством клинических электрофизиологов.

Как бы то ни было, в 1920 Sir Thomas Lewis [17] выдвинул альтернативную гипотезу механизма возникновения ФП. Он предположил, что механизм ФП обусловлен активацией высокочастотного круга re-entry, что приводит к дроблению волны и представляется волнами фибрилляции на поверхностной ЭКГ. Позже, Schuessler и др. [18] показали на изолированном правом предсердии (ПП) собаки, что с повышением уровня ацетилхолина (АХ) активационная модель характеризуется множественными кругами re-entry, трансформирующимися в относительно стабильный высокочастотный круг, который в итоге дает фибрилляторную активность. Исследования нашей лаборатории [19, 20], в которой применялось картирование высокого разрешения распространения волны возбуждения и анализировались продолжительные эпизоды

ФП по временным и частотным характеристикам представили доказательства, что распространение возбуждения во время ФП не является хаотичным [10], а имеет высокую степень пространственно-временной периодичности. Это указало на гипотезу, что непрерывность ФП может зависеть от постоянной периодической активности небольшого числа дискретных генераторов (роторов), наиболее часто располагающихся в ЛП, и связана с взаимодействием распространяющихся волн возбуждения с анатомической гетерогенностью в предсердии.

Мы также предположили, что в сердце овцы, быстро распространяющаяся волна, которая исходит из таких роторов проходит через оба предсердия и взаимодействует с анатомическим и/или функциональным препятствием, ведущим к фрагментации волны возбуждения [10]. Как обсуждалось в недавней обзорной статье A. Nattel в журнале Nature [21] в литературе поддерживается данная гипотеза (включая наблюдения во время радиочастотной абляции (РЧА) у людей), предполагающая, что у некоторых пациентов импульсы, генерируемые одиночными источниками локальной активности в одной из ЛВ или иной части предсердия распространяются на остальные части предсердий как волны фибрилляции [5, 22, 23].

Пароксизмальная и персистирующая ФП

Одна из наиболее принятых гипотез, позволяющих дифференцировать данные виды ФП связана с тем, что пароксизмальная форма возникает вследствие локального источника возбуждения, а персистирующая - является результатом кругового движения возбуждения по типу re-entry в предсердиях и ЛВ. Вероятнее всего данное утверждение является довольно правдоподобной интерпретацией факта. Как бы то ни было, альтернативной гипотезой является то, у большинства пациентов, если не у всех, страдающих ФП есть фокусные или работающие по механизму re-entry пусковые (инициирующие) факторы, вызывающие аритмию, и роторные механизмы, которые поддерживают ее активность.

Возможно, единственным отличием между пароксизмальной и персистирующей формой ФП является частота повторного входа возбуждения, стабильность и локализация этих участков: когда ведущие re-entry или аритмогенная зона являются стабильными, а частота вращения наивысшей, клинический сценарий персистирующей ФП будет манифестировать. Пока эта теория окончательно не подтверждена, но в литературе существуют доказательства, подтверждающие последнее [24-26]. Так в одном из исследований было подтверждено, что хороший антиаритмический эффект холодовой абляции достигается в зоне с наименьшим циклом re-entry на задней стенке левого предсердия (ЛП) у собак с хронической ФП [24]. Воздействие проводилось на «открытом» сердце.

Пока исследователи относили свой успех к тому факту, что зоны абляции были достаточно обширными, чтобы предотвратить множественные re-entry, это действительно могло являться эмпирическим устранением скрытых высокочастотных источников. Roithinger и др. [25] использовали РЧА на модели сердца собаки для того, чтобы показать, что линейные воздействия в ЛП значительно уменьшают частотные характеристики ФП, в то время как линейные воздействия в ПП нет. Horvath и др. [26] доложили о случаях одновременного наличия лево-

предсердного ТП и правопредсердной ФП, причем основной цикл в ЛП составлял 173 мс (5,8 Гц) и был, тем не менее, короче основного цикла в ПП равном 236 мс (4,2 Гц). Другие исследования показали, что рефрактерность в ЛП короче, чем в правом [20, 27-29].

Недавние исследования Li и др. показывали, что различия в рефрактерности ЛП и ПП тесно связаны с различием длительности потенциала действия (ДПД), записанной с клеток полученных из обоих предсердий. Повидимому, высокая плотность тока (I_{Kr}) может объяснить специфичность ЛП в ДПД при стимуляции сравнительно низкими частотами [30]. Некоторое число исследований на пациентах так же поддерживают идею, что ЛП может быть поддерживающим фактором для ФП в некоторых случаях. Garrada и др. [31] картировали предсердную активность у 10 пациентов с персистирующей ФП, которые должны были подвергнуться хирургическому вмешательству на митральном клапане.

Они показали, что в ЛП выявляется регулярная и повторная активация с ДЦ от 131 до 228 мс. Для сравнения, последовательность активации в ПП была гораздо сложнее и организованней. Позже те же исследователи [32] показали, что удаление ушка ЛП и/или криоабляция устья левых ЛВ приводили к устранению ФП у 10 из 12 больных с патологией митрального клапана. Эти данные поддерживают гипотезу, что по крайней мере в некоторых случаях персистирующей ФП обязательно наличие одного или, наиболее часто, нескольких высокочастотных источников активности в некоторых областях ЛП.

Экспериментальная модель ФП

Основная рабочая гипотеза, что ФП возникает в результате активности небольшого числа высокочастотных источников расположенных в одном из предсердий, с фибрилляторной проводимостью на другое предсердие, в основном базируется на результатах полученных в наших экспериментах на изолированных сердцах овец, где мы изучали механизм ФП, индуцированной высокочастотной стимуляцией при введении АХ. Наша первоначальная работа сосредотачивалась на локализации высокочастотных источников, которые, надо полагать, ответственны за поддержание ФП в данной модели [19, 20, 33, 34].

На рис. 1 показана диаграмма нашей экспериментальной модели для одновременного оптического и электрофизиологического картирования обоих предсердий. Оптические поля представлены овалами на ушках ПП и ЛП. Биатриальная электрограмма (БАЭ) применялась для мониторинга глобальной частотной активности во время ФП. Electroды размещались в различных отделах предсердий, включая основание ушка ЛП, область ЛВ, эпикард и эндокард ЛП, пучок Бахмана (ПБ) и свободную стенку ПП. Проведенные эксперименты продемонстрировали, что существует высокая степень пространственной и временной организации во время поддержания ФП.

Было продемонстрировано (рис. 2), что активационная частота в ЛП была намного выше, чем в ПП. Более того, во многих случаях нашего исследования оптическим картированием было установлено, что роторы, способные себя поддерживать, в ЛП дают начало периодическим электрическим волнам [20], и было высказано предположение, что такие роторы лежали в основе электрофизиологических механизмов ФП на модели сердца овцы.

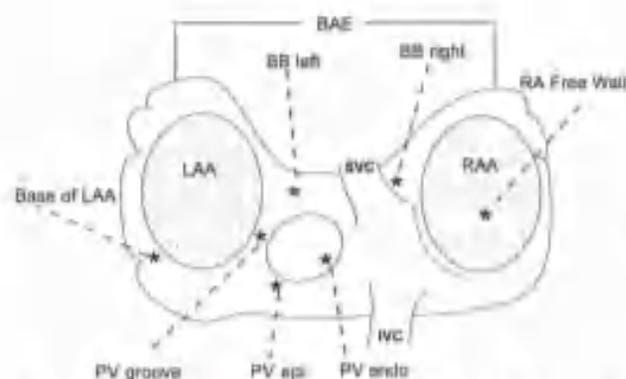


Рис. 1. Диаграмма сердца овцы или козла, показывающая локализацию мест оптического картирования и мест, где производилась запись с помощью бинарных электродов.

Мы предположили, что волны исходящие из относительно стабильных роторов в ЛП на пути к ПП проходят через множество зон замедленной проводимости, что проявляется в виде фибрилляторной активности, которая приводит к частотному градиенту между ЛП и ПП. Одной из наших задач было определение проведения импульса из ЛП в ПП, частотного градиента через ПБ и нижнезадний пучок (НЗП) - вдоль коронарного синуса. Мы индуцировали ФП путем частой стимуляции на фоне $0,1-0,6$ мМ АХ. Было проанализировано 48 эпизодов ФП. Одновременное оптическое картирование ЛП и ПП проводилось в сочетании с биполярной записью ЭГ с электродов расположенных в проекции ПБ, НЗП, свободной стенки ПП, ушка ЛП и области ЛВ. Мы провели спектральный анализ - анализ Фурье всех сигналов [35]. Снижение доминантных частот от левых к правым отделам имело место во всех случаях вдоль ПБ и НЗП, что приводило к ЛП/ПП частотному градиенту.

Это показано на рис. 3 (см. на цветной вклейке), где приводятся данные эксперимента [36]. На графиках а и г представлена однополюсная оптическая запись с ЛП и ПП, зарегистрированная в течение трехсекундного эпизода ФП. На графиках б и в представлены электрограммы, зарегистрированные, соответственно, с левой и правой частей ПБ. В правой части рисунка представлено постепенное снижение доминирующей частоты от ЛП через ПБ к ПП. На рис. 3, д отражена цветная карта доминирующих частот, иллюстрирующая распределение очагов доминирующей частоты и демонстрирующая градиент от ЛП к ПП. Значимый градиент, рассчитанный как разность доминирующих частот ЛП и ПП, составил $5,7 \pm 1,4$ Гц.

В ходе данных экспериментов проведение импульсов слева направо вдоль ПБ было зарегистрировано в $81 \pm 5\%$ случаев, а вдоль НЗП - в $80 \pm 10\%$ случаев. В целом, результаты наших исследований подтвердили гипотезу о том, что ФП, наблюдаемая в сердце овцы, явилась результатом периодической активности источников высокочастотных импульсов, расположенных в ЛП, с фибрилляторной проводимостью к ПП. Эта работа была опубликована в *Circulation* [19, 20, 36].

Значение структуры предсердия

На макроскопическом уровне результаты опытов на животных свидетельствуют о том, что трехмерная структура предсердия является важным фактором, определяющим степень сложности механизмов проведе-

ния, выявляемых путем картирования высокого разрешения в ходе ФП [19, 33, 34, 37, 38]. Тем не менее, вопрос о том, каким образом гетерогенная электрофизиология взаимодействует с гетерогенной анатомией, что приводит к возникновению ФП, ее сохранению и поддержанию, как минимум мало исследован.

Замечен прогресс в понимании геометрических факторов, таких как кривая фронта волны [39], неоднородное анизотропное сопряжение [40], взаимодействие устойчивых фокусов в областях расширения тканей [41], а также в области применения теории нелинейной динамики к пространственной и временной организации, лежащим в основе сложных сердечных аритмий [42], в особенности во время фибрилляции желудочков. Успешные исследования помогут нам до конца понять механизмы возникновения ФП в ходе взаимодействия фронта распространяющейся волны с анатомическими или функциональными препятствиями [37]. Компьютерное моделирование может быть использовано в исследованиях, направленных на изучение особенностей взаимодействия электрических «фибрилляторных» волн со сложными трехмерными структурами предсердий [43, 44].

Самые последние исследования, проведенные в нашей лаборатории, позволили проанализировать, каким образом проводимые волны, индуцируемые высокочастотной стимуляцией в пучке Бахмана, взаимодействуют с ПП и служат причиной возникновения фибрилляторной проводимости [38]. Мы задались целью определить первопричину возникновения сложных механизмов проведения, характерных для ФП. Другими словами, мы хотели получить ответ на следующий вопрос: каков механизм фибрилляторной проводимости в модели, где периодичность активации высокочастотным ротором в ЛП достаточно высока? В соответствии с нашей гипотезой, высокочастотный градиент ЛП/ПП и фибрилляторная проводимость, выявленные в ходе более ранних исследований, стали результатом фрагментации волн, распространяющихся от ЛП через межпредсердные пути, в сети пектичатых мышц (ПМ) ПП. Таким образом, мы планировали продемонстрировать, что при наличии повышения частоты периодического повторяющегося возбуждения ПП увеличивается сложность и снижается равномерность распространения волны возбуждения на фоне фибрилляторной проводимости.

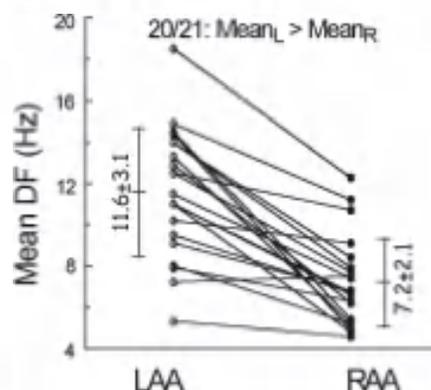


Рис. 2. Различия в основных доминантных частотах (DF), измеренных с помощью спектрального анализа оптических сигналов в ушке ЛП и ушке ПП в сердце овцы.

В этих целях мы использовали одновременное эндокардиальное и эпикардиальное оптическое картирование высокого разрешения (di-4-ANEPPS) на изолированном, перфузированном через коронарную артерию ПП овцы [38]. Путем ритмического стимулирования ПБ мы создали хорошо контролируемое и правдоподобное состояние ПП зависящего от ЛП. Стимуляция с увеличивающейся частотой (2,0-6,7 Гц) привела к увеличению задержки активаций, дистальных по отношению к главным ветвям *crista terminalis* (СТ) и ПМ [38]. На частотной карте рис. 4,а (см. на цветной вклейке) показано, как стимуляция ПБ с частотой 5,0 Гц приводит к активации всего предсердия с частотой 5,0 Гц, т.е. в соотношении 1:1. Однако при частоте стимуляции 7,7 Гц появились перемежающиеся распространенные блокировки и образовались четкие зоны частотности (сравните карты доминантных частот слева и справа), а также наблюдалось значительное несоответствие между эпи- и эндокардом. На частотной карте рис. 4,б показано, что стимуляция с частотами между 2 и 6,7 Гц приводила к ритмичной, напоминающей трепетание, активации как эпи- так и эндокарда.

В то же время, при превышении «переломной» частоты в приблизительно 6,7 Гц активность ПП становится гораздо менее последовательной в направлении распространения возбуждения, что приводит к возникновению фибрилляторной проводимости [38]. Такие частотные изменения не зависят от ДПД. Пространственные границы между низкими и высокими частотами четко совпадают с ответвлениями ПМ. В ходе данных экспериментов, мы пришли к заключению, что существует «переломная» частота в ПП сердца овцы, ниже которой активность напоминает трепетание, а выше которой - фибрилляцию. Данные подтвердили предположение, что при ФП высокая частота активации, возникающая в ЛП, распространяется к ПП в виде фибрилляторной проводимости и что точки ветвления у СТ и ПМ играют главную роль в повышении сложности аритмии. К тому же, потеря в плотности проведения указывает на сложность в отслеживании источника активации во время ФП.

Роль дисперсии ДПД и рефрактерности

Пространственная дисперсия ДПД и рефрактерности, измеряемые при относительно низких стимуляционных значениях, обычно применяются для объяснения сложности распространения волны возбуждения во время ФП [45]. Wang и др. [46] обнаружили, что для ДЦ 250 мс допустимой при поддерживаемой ФП при исследованиях на собаках, разброс в рефрактерности эпикарда ПП был 19 ± 3 мс, с наибольшей рефрактерностью приблизительно равной 120 мс в свободной стенке. Satoh и Zipes [47] показали, что рефрактерность была наиболее короткой у части СТ, рядом с верхней полую вену. До сих пор ни в одном из вышеуказанных противоречивых исследований не измерялась рефрактерность в области ПМ и поэтому их данные сложно сравнивать с нашими результатами. Мы строили карты высокого разрешения ДПД при ДЦ 300 мс (3,3 Гц; здесь не показано), чтобы косвенно оценить степень пространственной дисперсии рефрактерности [48]. Так же как и результаты Feng и др. [49], наши данные показывают, что СТ имеет наиболее длинный рефрактерный период и ДПД во время стимуляции низкой частотой (3,3 Гц).

Sprach и др. [50] так же показали, что при стимуляции с частотой 1,7 Гц, ДПД в СТ длиннее, чем в ПМ. В исследованиях Yamashita и др. [51] было показано, что ДПД одиночных клеток СТ кроличьего сердца длиннее, чем в ПМ при частоте стимуляции 1 Гц. В наших экспериментах, однако, СТ показало большую доминантную частоту при стимуляции ПБ с частотой сопоставимой с частотой в ЛП во время ФП (>7 Гц). Таким образом, распределение ДПД ниже нормальных значений кажется отличным от распределения доминантных частот во время ФП, что дало нам основание предположить, что дисперсия рефрактерности при нормальных частотах является плохим предиктором пространственного распределения периодического блока проведения, что характеризует ФП.

Однако, как и стимуляция вагуса, так и введение АХ приводили к возникновению ФП [52, 53, 54]. В экспериментах на моделях животных стимуляция вагуса приводила к возникновению поддерживаемой ФП до тех пор, пока стимулировался вагус [53], а катетерная абляция парасимпатических нервов сердца у собак прекращала парасимпатически опосредованную ФП [55]. Это было отнесено к гетерогенному распределению вагусной иннервации в предсердии, что повышает пространственную дисперсию рефрактерных периодов [56]. Любая гипотеза выдвинутая для объяснения ионных механизмов поддержания ФП должна оспаривать тот факт, что локальные частоты в некоторых частях ЛП иногда достигают значений 16-18 Гц [36]. Это означает, что ДПД в таких местах должна укорачиваться до 60 мс или даже меньше для повторной активации при таких частотах в соотношении 1:1.

Работа Li и др. [30] демонстрирует значительные различия в ДПД миоцитов ЛП по отношению к миоцитам ПП в сердце собаки. К тому же, они показали, что миоциты ЛП имеют более широкий диапазон распределения I_{CaT} и большую выраженность ERG протеина по сравнению с ПП. При частоте стимуляции 6 Гц ДПД в ЛП и ПП была приблизительно 100 и 110 мс, соответственно. Возможно, что такие различия как-то содействуют возникновению ЛП/ПП частотному градиенту во время острой ФП в нормальном сердце благодаря наличию разности в продолжительности эффективных рефрактерных периодов между ЛП и ПП. Пока что, только различий собственно ДПД недостаточно, чтобы объяснить механизм поддержания ФП или чрезвычайно высокую частоту, которая может наблюдаться в различных отделах ЛП. Частота 16-18 Гц означает, что где-то в ЛП предсердная ДПД в ходе ФП меньше 60 мс, что не может быть объяснено на основании относительно широкого значения I_{CaT}, чья временная константа приблизительно равняется 135 мс при +10 мВ [30]. Таким образом, острое состояние, длительная стимуляция вагуса, перфузия АХ или другие профибрилляторные факторы, способные сокращать ДПД в предсердии до критических значений, необходимых для возникновения и поддержания аритмии.

Традиционно, способность холинэргического вклада поддерживать ФП в нормальном сердце относили к неоднородности распределения вагусной иннервации и мускариновых АХ рецепторов в предсердии, что увеличивает пространственную разность рефрактерных периодов и приводит к усложнению механизма активации и

структуры волны возбуждения [57]. Последние опубликованные данные из нашей лаборатории, полученные при исследовании перфузируемого по Langendorff сердца овцы показали, что увеличение концентрации АХ от 0,2 до 0,5 мМ увеличивает частоту доминирующих источников и роторов, а так же ЛП/ПП частотный градиент, что позволяет предположить различие в ответной реакции на АХ ЛП и ПП [58]. В последних своих исследованиях Rappone и др. [59] предполагают, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП изоляция ЛВ вместе с устранением всех вызываемых вагусных рефлексов вокруг устья всех легочных вен значительно уменьшает частоту рецидивов ФП в течение 12 месяцев.

ФП у животных, постоянно подключенных к фибриллятору

В 1995 году Wijffels [60] и др. в лаборатории Allesie изучали течение хронической ФП у козлов, постоянно подключенных к наружному автоматическому фибриллятору (см. также ссылку 24). Устройство было запрограммировано на подачу электрических стимулов (50 Гц) при детекции синусового ритма. Фибриллятор круглосуточно поддерживал ФП в течение длительного времени. В первый день проведения эксперимента, вызванные фибриллятором пароксизмы ФП были кратковременными. Однако, при поддержании высокочастотных разрядов на протяжении нескольких дней или недель частота и стабильность ФП повышалась, что свидетельствовало о саморазвивающейся природе ФП («ФП порождает ФП»). Одно из важных наблюдений: при постоянной ФП эффективный рефрактерный период предсердий сократился, а кривая его частотных характеристик выровнялась, а в некоторых случаях инвертировалась, что указывает на электрическое ремоделирование предсердий, вызванное ФП у подопытных животных.

Более поздние результаты исследований в лаборатории Allesie показали, что изменения автономного ритма или ишемия не оказывали значительного влияния на электрическое ремоделирование, и продемонстрировали, что высокочастотная активация сама по себе является причиной изменений эффективного рефрактерного периода предсердий, вызванных ФП [61]. С другой стороны, исследование показало, что процесс ремоделирования обратим, и эффективный рефрактерный период нормализуется в течение недели после восстановления синусового ритма [60]. Процесс ремоделирования можно воспроизвести на других подопытных животных с хронической ФП [24, 62, 63]. Кроме того, недавние исследования, проводившиеся на людях, показали, что изменения в предсердной электрофизиологии, связанные с персистирующей ФП, являются обратимыми после кардиоверсии [64], что служит убедительным доказательством существования вызванного ФП ремоделирования у людей. Тем не менее, исследователям до сих пор не удалось четко привязать процесс электрического ремоделирования к молекулярным и ионным механизмам, лежащим в основе поддержания ФП.

Частота активации при ФП

В 1925 году Lewis [17] утверждал, что фибрилляция сходна с трепетанием в том, что при ФП также существует один круг возбуждения, но путь, проходимый волновым фронтом, является неровным. Он также предполо-

жил, что в отличие от трепетания, при ФП круг замыкается на более короткое время. С тех пор разделение трепетания и фибрилляции у пациентов обычно основывается на регулярности предсердных сигналов на ЭКГ, которая обычно снижается по мере повышения частоты. Несмотря на то, что по данным различных исследований, у людей верхняя граница частоты трепетания сильно варьирует, нижняя граница, связанная с фибрилляцией, четко определена [26, 65, 66]. К примеру, Wells и другие [65] утверждают, что трепетание предсердия I и II типов имеет регулярную частоту не более 338 уд/мин (5,6 Гц) и 433 уд/мин (7,2 Гц) соответственно.

С другой стороны, Roithinger и др. [66] обнаружили, что частота трепетания в среднем увеличивается до уровня 4,1 Гц после того, как разные формы ФП с наибольшим циклом 184 мс (5,4 Гц) переходят в трепетание. Horvath и другие [26] определяли ТП при верхней границе 350 уд/мин (5,8 Гц). Для нашего исследования очень важны данные, опубликованные этими исследователями в результате наблюдений за протекавшими одновременно трепетанием ЛП и фибрилляцией ПП, при которых средняя длительность цикла ЛП (173 мс (5,8 Гц)) была короче длительности цикла ПП (236 мс (4,2 Гц)). Наши эксперименты с изолированными овечьими сердцами [36] и препаратами ПП [38] подтверждают идею механистической точки зрения, изначально выдвинутую Lewis [17], а также впервые демонстрируют наличие «переломной частоты», ниже которой активность является периодичной, а при ее превышении она напоминает фибрилляцию. Для ПП овцы такая переломная частота - 6,7 Гц, но необходимо отметить, что следует сопоставить результаты наших экспериментов на ПП овец с реакцией других частей организма (например, ЛП), или с реакцией других видов, включая человека, или даже с реакцией больных сердец [67]. В отношении ЛП овец [19, 35, 36], собак [24] и человека [11, 22, 26] установлено, что при ФП частота активации выше в ЛП, чем в ПП. Таким образом, можно утверждать, что общая «переломная частота» ЛП должна быть выше переломной частоты ПП.

Радиочастотная абляция ФП

РЧА предсердной ткани путем подачи энергии через интракардиальные катетеры становится основным методом лечения ФП [22, 68-77], а клиническая практика доказывает, что область ЛВ и задняя стенка ЛП играют важную роль в поддержании аритмии у пациентов с пароксизмальной формой ФП [4, 22, 78]. Суть РЧА состоит в создании электрических барьеров в разных областях предсердия путем изменения свойств ткани в непосредственной близости от кончика абляционного катетера. Степень изменения ткани зависит от мощности и длительности воздействия, равно как и от характеристик самой ткани. При обычной РЧА для изменения ткани в радиусе 5 мм вокруг кончика катетера используют мощность в 20-40 Вт на протяжении нескольких минут. Понимание того, что зачастую ФП зависит от источников, локализованных исключительно в ЛВ, привело к появлению технологий, разработанных специально для изоляции этих вен от остальной части ЛП [5]. Наряду с абляцией кавотрикуспидального истмуса, так называемая электрическая изоляция ЛВ становятся для многих пациентов рутинной процедурой [79]. На рис. 5 схематично изоб-

ражены сочетания ограниченной линейной абляции с изоляцией ЛВ, проведенных в одной из наших лабораторий [79]. Абляционная линия соединяет две верхние ЛВ и соединяется с линией по крыше ЛП, продолжающейся до митрального кольца, чтобы прервать переднее межпредсердное соединение (слева). У других пациентов абляционная линия в митральном истмусе соединяет левую коронарную ЛВ с боковой частью митрального кольца (в центре). Иногда добавляют переднюю линию (справа).

Тем не менее, среди электрофизиологов продолжаются дискуссии на тему: какая методика абляции наиболее эффективна при лечении ФП. Haïssague et al и его коллеги добились успеха в 73% из 70 случаев пароксизмальной ФП, используя ограниченную сегментарную абляцию легочных вен [80]. Rappone с коллегами предпочитают более обширную циркулярную изоляцию ЛВ, успех которой подтвержден в 85% из 26 [22] случаев, и в 80% из 251 [81] случаев пароксизмальной ФП и персистирующей ФП. Oral с коллегами [82] отметили успешную сегментарную изоляцию в 63% из 70 случаев пароксизмальной и персистирующей ФП. С другой стороны, обширная абляция, которая предположительно модифицирует предсердный субстрат [83] аритмии, может излечить многие формы ФП, но в таком случае повышается риск осложнения [84] и время флюорографии повышается до недопустимых значений. Однако, более селективная абляция, направленная на отдельные триггерные зоны более безопасна, но может быть менее эффективна в лечении ФП со склонностью к рецидивам [73, 85]. На рис. 6 показаны поверхностные и внутрисердечные электрограммы пациента в ходе электрической изоляции ЛВ [79]. Изображенные на левой панели биатриальные электрограммы, записанные с катетера по окружности ЛВ демонстрируют противоположную полярность смежных биатриалов, которая в сочетании с ранней активацией

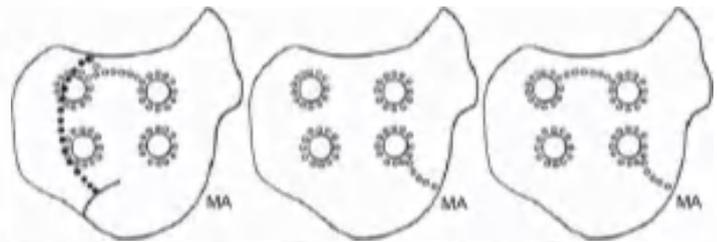


Рис. 5. Ограниченная биатриальная абляция. Слева - изоляция ЛВ, линия по крыше ЛП и передняя линия. В центре - изоляция ЛВ и линия в области митрального истмуса. Справа - изоляция ЛВ, линия в области митрального истмуса и линия по крыше ЛП.

указывает на место прорыва [86]. После воздействия в критической зоне ЛВ активность замедляется и становится более организованной (средняя панель). Дальнейшая абляция зоны ранней активации приводит к электрической изоляции ЛВ и купированию ФП.

Длина цикла при ФП у людей

Наиболее последние работы Haïssague et al и соавт. описывали изменения ДЦ в коронарном синусе во время ФП и на различных стадиях абляции [12]. Более ранние исследования ДЦ ФП на животных [45, 60, 87] и людях [26-29, 88, 89] подчеркивали ее роль при измерении локальной предсердной рефрактерности. Однако, Morillo и коллеги [24] уже используют криохирургическое воздействие на заднюю стенку ЛП, где ДЦ наиболее короткая, для купирования ФП у собак и указывают на то, что существует связь между частотой локальной активности и ролью которую она выполняет для поддержания ФП. В более поздних исследованиях на людях ДЦ ФП также изучалась [11, 22, 90]. Исследуя эффективность изоляции ЛВ, Rappone и др. обнаружили, что действительно, наиболее короткая ДЦ во всем предсердии располагается в области ЛВ [11, 22]. Wu и др. картировали предсердия в ходе операции на сердце у людей и наблюдали быструю повторяющуюся активность на задней стенке ЛП или около

ЛВ. Они пришли к заключению, что при перманентной ФП, сочетающейся с органическим поражением сердца, ДЦ ФП на задней стенке ЛП была короче, чем на свободной стенке ЛП. В общем, работы по изучению ДЦ ФП поддерживают данные, что параллельно с основной ролью области ЛВ в поддержании ФП [5, 24], на задней стенке ЛП также можно обнаружить высокочастотную активность [11, 22, 24, 89]. Многие другие исследования также подтверждают идею, что ЛП может быть водителем для ФП в некоторых случаях.

Harada и соавт. [31] картировали предсердную активацию 10 пациентов с персистирующей формой ФП, которые должны были подвергнуться операции на митральном клапане. Они показали, что ЛП подвергалась регулярной и повторной активации со значениями ДЦ, колеблющимися между 131 и 228 мс. Для срав-

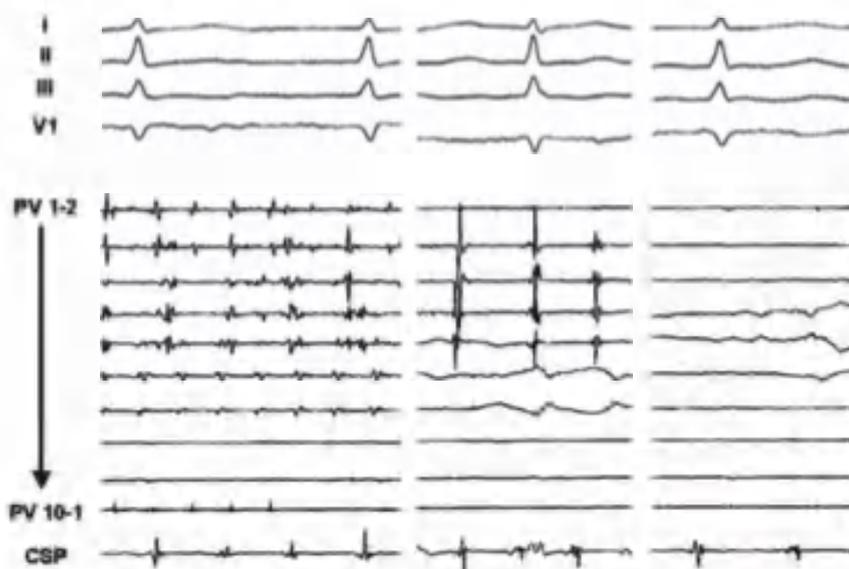


Рис. 6. Изоляция ЛВ и купирование ФП. Первоначальной целью для данного пациента были верхние ЛВ, в которых наблюдалась более организованная активность. Абляция в области наиболее ранней активности в ЛВ привела к её электрической изоляции. CSP - проксимальная часть коронарного синуса. Объяснения в тексте.

нения, последовательность активации в ЛПП была очень сложной и дисригмичной. Позже, те же авторы [32] показали, что резекция ушка ЛПП и/или криоабляция устьев левых ЛВ приводит к излечению от ФП 10 из 12 дополнительно подобранных пациентов с пароксизмическим МК.

Дополнительные исследования Haissaguerre [12] и Wu [90] дали механистическую поддержку нашей основной гипотезы, что область ЛВ является носителем источников, поддерживающих ФП у некоторых пациентов. Последние работы Haissaguerre и соавт. [12] показали, что последовательная изоляция ЛВ приводит к постепенному увеличению ДЦ ФП, при чем только у 6 пациентов из 56 исследуемых увеличение ДЦ ФП не превышало 5 мс (см рис. 7). Это увеличение с некоторыми различиями наблюдалось у всех пациентов и во всех ЛВ; другими словами, в то время как при аблации некоторых ЛВ ДЦ ФП не изменялась, при аблации иных ЛВ наблюдалось скачкообразное увеличение ДЦ ФП.

На рис. 7 показана ДЦ ФП до изоляции ЛВ, после последовательной изоляции 2 и 4 ЛВ и после дополнительных линейных воздействий. Наблюдалось значительное увеличение ДЦ ФП у пациентов, у которых ФП купировалось во время аблации ЛВ (186 ± 19 до 214 ± 24 мс, $p < 0,0001$) и незначительное повышение у пациентов с персистирующей формой ФП после аблации ЛВ (186 ± 20 до 194 ± 19 мс, $p = 0,002$). Как показано на рис. 7 суммарное изменение в ДЦ ФП было более полным у пациентов у которых ФП купировалась в ходе процедуры, чем у пациентов с персистирующей ФП (30 ± 17 против 24 ± 11 мс, $p < 0,005$). Эти данные окончательно показывают, что ДЦ ФП измеренная в коронарном синусе, зависела от активности в удаленных от него участках, где проводилась аблация. После того, как в этом исследовании было обнаружено, что область ЛВ является наиболее быстрой из всех областей в предсердии, эта находка сильно поддержала гипотезу, что аблация участков с наиболее короткой ДЦ ФП может быть хорошей стратегией для купирования ФП.

Можно предположить, что у пациентов с персистирующей формой ФП области с наиболее короткой ДЦ ФП располагаются не в ЛВ или задней стенке ЛПП, а в другом месте. Мы предполагаем, что и в этих случаях аблация зон с наиболее быстрой активностью так же может приводить к купированию ФП. Таким образом, как обсуждается ниже, в последнее время исследования преследуют цель определить сможет ли использование спектрального картирования [35, 90-92] сделать анализ частоты возбуждения при ФП более применимым для определения в режиме реального времени высокочастотных участков, поддерживающих ФП.

Картирование доминирующих частот у пациентов с ФП

Переход от поверхностной ЭКГ к более сложной внутрисердечной картирующей системе без сомнения способствует лечению ФП [93]. Различные методы нефлюороскопического андркар дального картирования и выведение участков в сердечной ткани, являющиеся критическими для аритмии, становятся основой для успешной катетерной аблации с целью прекращения ФП [94]. Три наиболее передовых картирующих метода, используемых в последнее время в клинической практике ши-

роко известны как мультитектродный метод с использованием катетера типа «basket» [95, 96], система CARTO [97, 98] и система бесконтактного картирования EnSite [99, 100]. Несмотря на то, что все три метода предоставляют врачу информацию о пространственном распределении активности (т.е. электроанатомическое картирование) возможность успешного получения такой информации сильно варьирует и существуют преимущества и недостатки в каждом методе [93, 94].

В последнее время мы сотрудничаем с группой Haissaguerre. Вместе мы использовали систему CARTO и новый алгоритм спектрального анализа для изучения пространственного распространения доминирующих частот возбуждения в андркарде у группы пациентов с ФП [13, 14]. Основываясь на последних данных о развитии ФП и совершенствовании методики аблации, мы предположили, что распределение доминирующих частот в области ЛВ и ЛПП может зависеть от длительности ФП. Тридцать два пациента подвергались аблации симптоматической, пароксизмальной ($55,7 \pm 9,3$ лет; $n=19$) или персистирующей ($58,0 \pm 6,8$; $n=13$) форм ФП. Пациенты были выбраны на основе наличия спонтанной или вызванной устойчивой ФП (>10 мин).

Системе CARTO отдавалось предпочтение для получения локальной электрограммы и поверхностные ЭКГ записывались в течение 5 секунд во время ФП, пока создавались 3D изображения. Точки равномерно набивались по всему предсердию и коронарному синусу. Доминантные частоты и регулярность электрограмм были определены на основе высочайшего пика спектра силы и ширины энергетической зоны, соответственно. Точка за точкой доминантных частот электрограмм были отмечены определенными цветами на симметрической карте, чтобы затем их адекватно локализовать их пространственное распределение. Электрограммы, которые показывали низкую регулярность были исключены из анализа.

Данные от двух разных пациентов показаны на рис. 8 (см. на цветной вклейке). На рис. 8, а видна карта пациента с пароксизмальной ФП полученная благодаря спектральному анализу приблизительно 120 участков (белые точки) обоих предсердий. Наивысшая доминантная частота (отмечена фиолетовым цветом) была расположена в маленькой зоне около устья правой нижней ЛВ. После-

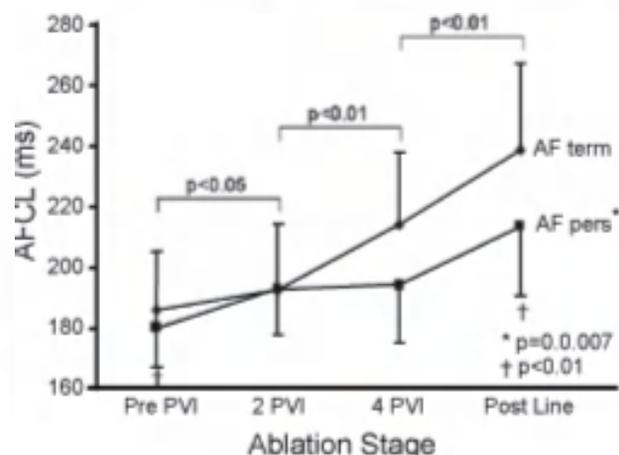


Рис. 7. График изменения ДЦ ФП на разных стадиях аблации.

довательная РЧА была применена с использованием следующей очередности: левая верхняя ЛВ, левая нижняя ЛВ, правая верхняя ЛВ и правая нижняя ЛВ (область купирования ФП). После каждой абляции, ДЦ ФП увеличивалась на 10, 25, 9 и 75 мс, соответственно, до купирования ФП. На рис. 8,б изображена карта доминантных пациентов с персистирующей формой ФП. Максимальные числа доминантной и предсердной частоты были немного выше, чем у пациента на рис. 8,а. К тому же, много областей с доминантными частотами были расположены вне области ЛВ (указано белыми стрелками). Последовательность абляции у этого пациента была следующей: правая нижняя ЛВ, правая верхняя ЛВ, левая верхняя ЛВ, и левая нижняя ЛВ; ДЦ ФП увеличивалась на 5, 2, 0, и 5 мс, соответственно.

На графике, изображенном на рис. 9 показаны обобщенные данные наших результатов использования картирования доминантных частот. Оказывается, что для обеих групп пациентов области доминантных частот организованы со схожей иерархией; максимально высокие доминантные частоты в ЛП и в области ЛВ были выше, чем максимально высокие доминантные частоты в ПП и в КС. При пароксизмальной форме ФП, область соединения устья ЛВ и ЛП является основным местом для доминантных частот (42%); эта закономерность уменьшается по направлению к остальной части предсердия и КС. Для сравнения, у пациентов с персистирующей формой ФП доминантные частоты в основном располагаются в ПП и КС, и их число уменьшается по направлению к области соединения ЛВ и ЛП, причем, только 26% участков доминантных частот расположены в данной области.

Мы пришли к заключению, что в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП имеется иерархия в пространственном распространении доминантных частот, при которой наиболее быстрыми областями являются область ЛВ и ЛП. Для сравнения, при персистирующей форме ФП наблюдалось более равномерное распределение доминантных частот, причем максимально высокие доминантные частоты нельзя было обнаружить в области ЛВ, что указывало на потерю в превосходстве данной области. Это может играть роль в определении мест, на которые нужно воздействовать, чтобы излечить пациента от ФП.

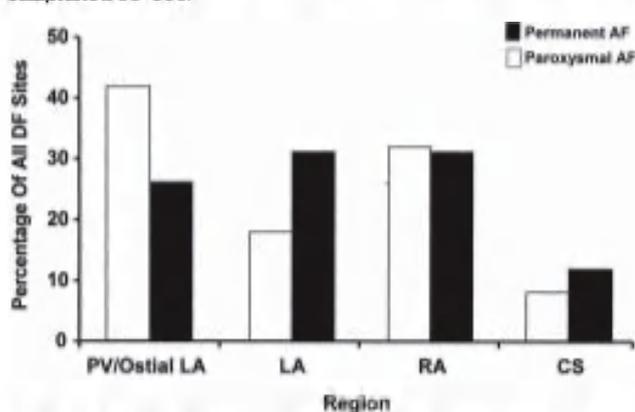


Рис. 9. Пространственное распределение ДЧ в области ЛВ (PV/Ostial LA), остальных областях левого (LA) и правого (RA) предсердий, коронарного синуса (CS) при пароксизмальной и персистирующей ФП.

Насколько стабильна ФП и насколько надежно картирование ДЧ

Последовательный метод анализа данных является весомым ограничителем в оценке распределения доминантных частот. Интраоперационная запись потенциалов высокой плотности при ФП наводит на мысль о регулярности, но они сочетаются с периодами явного хаоса. Таким образом, не является убедительным то, что ограниченное количество точек были стабильными периодами по 5 секунд, необходимо чтобы создать силовой спектр данного эпизода. Это наблюдение требует подтверждения в ходе всего периода картирования. Таким образом, мы записывали по 30 секунд информации с каждой ЛВ случайно подобранных 13 пациентов и анализировали данные последовательно периодами по 5 секунд. После нормализации изменчивости в периодах первичных интервалов по 5 секунд, разброс доминантных частот в каждой зоне был незначительным. К тому же, у 5 случайно взятых пациентов мы записывали по 10 секунд информации со всех точек по всей карте и анализировали данные, разделив их на два 5-ти секундных интервала, и так же сверяли со всем временем, в течение которого проводилась запись (всего 596 точек).

Мы не обнаружили значительной разницы в доминантных частотах во всех исследуемых точках как в первом ($6,19 \pm 0,79$ Гц), так и во втором ($6,23 \pm 0,82$ Гц; $p=0,4$) интервалах, а так же во всем времени записи ($6,11 \pm 0,81$ Гц; $p=0,5$). Сопоставление последовательных сегментов показало, что вариабельность $0,99 \pm 0,41$ Гц (интервал $0,21 \pm 1,79$ Гц) и сравнение данных, полученных путем записи 5 вторых сегментов с теми, которые получены со всего времени записи установило, что основной разброс составлял $0,56 \pm 0,4$ Гц (интервал $0,0-1,38$ Гц); отображая $14,8 \pm 3,6\%$ и $7,8 \pm 0,6\%$ среднего и максимального значения доминантных частот у этих пациентов соответственно. Затем, у 5 дополнительно взятых пациентов мы получили повторяющиеся последовательные записи с каждой ЛВ, коронарного синуса и ушка ПП в течение 15 минут. Анализ этих последовательных записей показал, что нет значительной вариабельности в доминантных частотах каждой из этих областей.

Наконец, как продемонстрировано на рис. 10 (см на цветной вклейке), у 10 случайно взятых пациентов (5 с пароксизмальной формой ФП, верхняя панель; 5 с персистирующей формой ФП, нижняя панель) мы записали и проанализировали 10 последовательных точек, взятых в начале и конце процедуры картирования с коронарного синуса. Эти данные в обеих группах пациентов показывали стабильность доминантных частот в коронарном синусе на протяжении всего протокола исследования. Вместе все данные демонстрировали короткий и средний период стабильности доминантных частот у людей с лишь единственным незначительным колебанием доминантных частот в ходе всего периода картирования. Кроме того, данные наших исследований убедительно указывают на то, что, по крайней мере, у пациентов с пароксизмальной формой ФП, в 13 из 15 случаев (87%) аритмия купировалась при воздействии в областях с доминантными частот, временная и пространственная стабильность доминантных частот присутствовала на протяжении всего времени исследования.

Таким образом, несмотря на последовательность в получении данных, восприимчивость системы CARTO имеет значительные ограничения, её применение представляет сравнительно низкий риск для пациента. Кроме того, она позволяет создавать довольно точные карты несмотря на многообразие геометрии и электрической активности, а её навигационная система позволяет ре-

конструировать ЛП, ПП и коронарный синус в единой системе координат, тем самым позволяя повторно установить катетер в определенные области в любом предсердии [11]. Предположительно, как описано выше, комбинированное использование системы CARTO и системы спектрального анализа высокого разрешения обещает успех в развитии данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1995;155:469-473.
2. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-988.
3. Schumacher B, Luderitz B. Rate issues in atrial fibrillation: consequences of tachycardia and therapy for rate control. *Am J Cardiol.* 1998;82:29N-36N.
4. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P et al. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology.* 2000;86:9K-19K.
5. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine.* 1998;339:659-666.
6. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharges. *American Heart Journal.* 1959;58:59-70.
7. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:2-10.
8. Benussi S, Pappone C, Nascimbene S et al. A simple way to treat chronic atrial fibrillation during mitral valve surgery: the epicardial radiofrequency approach. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2000;17:524-529.
9. Knight BP, Weiss R, Bahu M et al. Cost comparison of radiofrequency modification and ablation of the atrioventricular junction in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96:1532-1536.
10. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54:204-216.
11. Pappone C, Rosanio S. Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation. In: *Cardiac Electrophysiology - From Cell to Bedside.* Zipes DP, Jalife J, eds. 2004. Saunders, Philadelphia.
12. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation.* 2004;109:3007-3013.
13. Berenfeld O., Sanders P., Vaidyanathan R. et al. High-resolution dominant frequency mapping reveals different spatial distribution of activation rate in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 1(1S), S142. 2004.
14. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2005;112:789-797.
15. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias.* Zipes DP, Jalife J, eds. 1985. Grune & Stratton, Orlando.
16. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:406-426.
17. Lewis T. The mechanism and graphic registration of the heart beat. 1925. Shaw & Sons, London.
18. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI et al. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res.* 1992;71:1254-1267.
19. Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O et al. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 1998;98:1236-1248.
20. Mandapati R, Skanes A, Chen J et al. Stable microentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 2000;101:194-199.
21. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 2002;415:219-226.
22. Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation.* 2000;102:2619-2628.
23. Rosanio S, Pappone C, Vicedomini G et al. Chronic atrial fibrillation. Is it a curable condition? *European Heart Journal.* 2001;22:361.
24. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing: Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 1995;91:1588-1595.
25. Roithinger FX, Steiner PR, Goseki Y et al. Electrophysiological effects of selective right versus left atrial linear lesions in a canine model of chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1564-1574.
26. Horvath G, Goldberger JJ, Kadish AH. Simultaneous occurrence of atrial fibrillation and atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:849-858.
27. Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG et al. Site-dependent intra-atrial conduction delay. Relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation.* 1996;94:384-389.
28. Sih HJ, Berbari EJ, Zipes DP. Epicardial maps of atrial fibrillation after linear ablation lesions. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997;8:1046-1054.
29. Power JM, Beacom GA, Alferness CA et al. Susceptibility to atrial fibrillation: a study in an ovine model of pacing-induced early heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9:423-435.
30. Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel S. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res.* 2001;88:1168-1175.
31. Harada A, Sasaki K, Fukushima T et al. Atrial activation during chronic atrial fibrillation in patients with isolated mi-

- tral valve disease. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:104-112.
32. Harada A, Konishi T, Fukata M et al. Intraoperative map guided operation for atrial fibrillation due to mitral valve disease. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:450.
 33. Mandapati R, Asano Y, Baxter WT et al. Quantification of effects of global ischemia on dynamics of ventricular fibrillation in isolated rabbit heart. *Circulation*. 1998;98:1688-1696.
 34. Skanes AC, Gray RA, Zuur CL, Jalife J. Spatio-temporal patterns of atrial fibrillation: role of the subendocardial structure. *Semin Interv Cardiol*. 1997;2:185-193.
 35. Berenfeld O, Mandapati R, Dixit S et al. Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11:869-879.
 36. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O et al. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2001;103:2631-2636.
 37. Jalife J, Morley GE, Tallini NY, Vaidya D. A fungal metabolite that eliminates motion artifacts. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:1358-1362.
 38. Berenfeld O, Zaitsev AV, Mironov SF et al. Frequency-dependent breakdown of wave propagation into fibrillatory conduction across the pectinate muscle network in the isolated sheep right atrium. *Circ Res*. 2002;90:1173-1180.
 39. Cabo C, Pertsov AM, Baxter WT et al. Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. *Circ Res*. 1994;75:1014-1028.
 40. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:182-209.
 41. Rohr S, Kucera JP, Fast VG, Kleber AG. Paradoxical improvement of impulse conduction in cardiac tissue by partial cellular uncoupling. *Science*. 1997;275:841-844.
 42. Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Incomplete reentry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart. *Circulation*. 1996;94:2649-2661.
 43. Fast VG, Kleber AG. Cardiac tissue geometry as a determinant of unidirectional conduction block: Assessment of microscopic excitation spread by optical mapping in patterned cell cultured and in a computer model. *Cardiovasc Res*. 1995;29:697-707.
 44. Fast VG, Kleber AG. Block of impulse propagation at an abrupt tissue expansion: Evaluation of the critical strand diameter in 2- and 3-dimensional computer models. *Cardiovasc Res*. 1995;30:449-459.
 45. Kim KB, Rodefeld MD, Schuessler RB et al. Relationship between local atrial fibrillation interval and refractory period in the isolated canine atrium. *Circulation*. 1996;94:2961-2967.
 46. Wang Z, Feng J, Nattel S. Idiopathic atrial fibrillation in dogs: Electrophysiologic determinants and mechanisms of antiarrhythmic action of flecainide. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:277-286.
 47. Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:833-842.
 48. Efimov IR, Huang DT, Rendt JM, Salama G. Optical mapping of repolarization and refractoriness from intact hearts. *Circulation*. 1994;90:1469-1480.
 49. Feng J, Yue L, Wang Z, Nattel S. Ionic mechanisms of regional action potential heterogeneity in the canine right atrium. *Circ Res*. 1998;83:541-551.
 50. Spach MS, Dolber PC, Anderson PAW. Multiple regional differences in cellular properties that regulate repolarization and contraction in the right atrium of adult and newborn dogs. *Circ Res*. 1989;65:1594-1611.
 51. Yamashita T, Nakajima T, Hazama H et al. Regional differences in transient outward current density and inhomogeneities of repolarization in rabbit right atrium. *Circulation*. 1995;92:3061-3069.
 52. Rozenshtaukh LV, Zaitsev AV, Pertsov AM et al. The mechanism of the development of atrial tachyarrhythmia after stimulation of the vagus nerve. *Kardiologia*. 1988;28:79-84.
 53. Sharifov OF, Zaitsev AV, Rozenshtaukh LV et al. Spatial distribution and frequency dependence of arrhythmogenic vagal effects in canine atria. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11:1029-1042.
 54. Zaitsev AV, Berenfeld O, Mironov SF et al. Distribution of excitation frequencies on the epicardial and endocardial surfaces of fibrillating ventricular wall of the sheep heart. *Circ Res*. 2000;86:408-417.
 55. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102:2774-2780.
 56. Olgin JE, Sih HJ, Hanish S et al. Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98:2608-2614.
 57. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG et al. Effects of E047/1, a new antiarrhythmic drug, on experimental atrial fibrillation in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38:706-714.
 58. Sarmast F, Kolli A, Zaitsev A, Parisian K et al. Cholinergic atrial fibrillation: I-K, I-ACh gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics. *Cardiovascular Research*. 2003;59:863-873.
 59. Pappone C, Santinelli V, Manguso F et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:327-334.
 60. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-1968.
 61. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R et al. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation*. 1997;96:3710-3720.
 62. Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. *Electrophysiological remodeling*. *Circulation*. 1996;94:2953-2960.
 63. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation*. 1996;94:2968-2974.
 64. Hobbs WJ, Fynn S, Todd DM et al. Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2000;101:1145-1151.
 65. Wells JL Jr, MacLean WAH, James TN, Waldo AL. Characterization of atrial flutter: Studies in man after open heart surgery using fixed atrial electrodes. *Circulation*. 1979;60:665-673.
 66. Roithinger FX, Karch MR, Steiner PR et al. Relationship between atrial fibrillation and typical atrial flutter in humans - Activation sequence changes during spontaneous conversion. *Circulation*. 1997;96:3484-3491.

67. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: Atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999;100:87-95.
68. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P et al. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000;86:K9-K19.
69. Newby KH, Zimmerman L, Wharton JM et al. Radiofrequency ablation of atrial flutter and atrial tachycardias in patients with permanent indwelling catheters. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1996;19:1612-1617.
70. Natale A, Pisano E, Shewchik J et al. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102:1879-1882.
71. Skanes AC, Klein GJ, Krahn AD, Yee R. Initial experience with a novel circular cryoablation catheter for pulmonary vein isolation. *Circulation*. 2002;106:633.
72. Morady F. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: State of the art. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:124-139.
73. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation - Segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*. 2003; 108: 2355-2360.
74. Hwang C, Peter T, Chen PS. Radiofrequency ablation of accessory pathways guided by the location of the ligament of Marshall. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:616-620.
75. Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:1004-1009.
76. Ernst S, Ouyang FF, Linder C et al. Initial experience with remote catheter ablation using a novel magnetic navigation system - Magnetic remote catheter ablation. *Circulation*. 2004;109:1472-1475.
77. Nakagawa H, Jackman WM. Catheter ablation of macroreentrant atrial tachycardia in patients following atriectomy. *European Heart Journal*. 2002;23:1566-1568.
78. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666.
79. Haissaguerre M, Sanders P, Jais P et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Triggers and Substrate. In: *Cardiac Electrophysiology - From Cell to Bedside*. Zipes DP, Jalife J, eds. 2004. Saunders, Philadelphia.
80. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*. 2000;102:2463-2465.
81. 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;104:2539-2544.
82. Oral H, Knight BP, Tada H et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:1077-1081.
83. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 103: 769-777.
84. Packer DL, Asirvatham S, Monahan KH et al. Progression of pulmonary vein stenosis in patients following focal atrial fibrillation ablation. *Circulation*. 2001;104:461.
85. Dilling-Boer D, Van der Merwe N, Adams J et al. Ablation of focally induced atrial fibrillation: Selective or extensive? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:200-205.
86. Yamane T, Shah DC, Jais P et al. Electrogram polarity reversal as an additional indicator of breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:1337-1344.
87. Gepstein L, Hayam G, Shpun S, BenHaim SA. 3d spatial dispersion of cycle-length histograms during atrial fibrillation in the chronic goat model. *Circulation*. 1997;96:1298.
88. Misier AR, Opthof T, van Hemel NM et al. Increased dispersion of "refractoriness" in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19:1531-1535.
89. Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2479-2485.
90. Wu TJ, Doshi RN, Huang HLA et al. Simultaneous biatrial computerized mapping during permanent atrial fibrillation in patients with organic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:571-577.
91. Sih HJ, Zipes DP, Berbari EJ, Olgin JE. A high-temporal resolution algorithm for quantifying organization during atrial fibrillation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999;46:440-450.
92. Roithinger FX, Groenewegen AS, Ellis WS et al. Analysis of spectral variance from the total body surface ECG: A new quantitative noninvasive tool for measuring organization in atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:2568.
93. Markides V, Segal OR, Tondato F, Peters NS. Mapping. In: *Cardiac Electrophysiology - From Cell to Bedside*. Zipes DP, Jalife J, eds. 2004. Saunders, Philadelphia.
94. Darbar D, Olgin JE, Miller JM, Friedman PA. Localization of the origin of arrhythmias for ablation: From electrocardiography to advanced endocardial mapping systems. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:1309-1325.
95. Barbaro V, Bartolini P, Calcagnini G et al. Mapping the organization of atrial fibrillation with basket catheters part I: Validation of a real-time algorithm. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2001;24:1082-1088.
96. Michelucci A, Bartolini P, Calcagnini G et al. Mapping the organization of atrial fibrillation with basket catheters part II: Regional patterns in chronic patients. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2001;24:1089-1096.
97. Shpun S, Gepstein L, Hayam G, BenHaim SA. Guidance of radiofrequency endocardial ablation with real-time three-dimensional magnetic navigation system. *Circulation*. 1997;96:2016-2021.
98. Gepstein L, Hayam G, BenHaim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart - In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation*. 1997;95:1611-1622.
99. Schilling RJ, Kadish AH, Peters NS et al. Endocardial mapping of atrial fibrillation in the human right atrium using a non-contact catheter. *European Heart Journal*. 2000;21:550-564.
100. Asirvatham S, Packer DL. Validation of non-contact mapping to localize the site of simulated pulmonary vein ectopic foci. *Circulation*. 2000;102:441.