REVIEW ARTICLES

International Journal of Arrhythmia 2018;19(3):186-234
doi: http://dx.doi.org/10.18501/arrhythmia.2018.011

2018 심방세동 카테터 절제술 대한민국 진료지침: Part I

박형섭[1], 정동섭[2], 유희태[3], 박희남[3], 심재민[4], 김주연[5], 김 준[6], 이정명[7], 김기훈[8], 노승영[9], 조영진[10], 김영훈[6], 윤남식[11]

[1]계명대학교 의과대학
[2]성균관대학교 의과대학
[3]연세대학교 의과대학
[4]고려대학교 의과대학
[5]가톨릭대학교 의과대학
[6]울산대학교 의과대학
[7]경희대학교 의과대학
[8]인제대학교 의과대학
[9]동국대학교 의과대학
[10]서울대학교 의과대학
[11]전남대학교 의과대학

ABSTRACT

Catheter and surgical ablation of atrial fibrillation (AF) have evolved from investigational procedures to their current role as effective treatment options for patients with AF. Surgical ablation of AF is available in most major hospitals throughout the world. Catheter ablation of AF is even more widely available, and is now the most commonly performed catheter ablation procedure. Management of patients with AF has traditionally consisted of three main components: (1) anticoagulation for stroke prevention; (2) rate control; and (3) rhythm control. With the emergence of large amounts of data, which have both defined and called attention to the interaction between modifiable risk factors and the development of AF and outcomes of AF management, we believe it is time to include risk factor modification as the fourth pillar of AF management. Catheter and surgical ablation of AF are highly complex procedures, therefore a decision to perform catheter or surgical AF ablation should only be made after a patient carefully considers the risks, benefits, and alternatives to the procedure.

Received: December 5, 2018
Accepted: December 19, 2018
Corrsepondence: Namsik Yoon, MD, PhD
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Republic of Korea
Email: NSAIDs77@hitel.net

Copyright © 2018 The Official Journal of Korean Heart Rhythm Society Editorial Board

Key Words: ▪atrial fibrillation ▪catheter ablation ▪surgical ablation ▪risk factor ▪indication

I. 심방세동의 정의, 기전, 카테터 절제술의 근거

1. 정의

심방세동(atrial fibrillation, AF)은 심전도에서 명확한 P파 없이 심방의 빠르고 불규칙한 활성화가 특징인 흔한 심실상성 부정맥이다. 심방세동은 체표 심전도 또는 심장 내 electrogram, 혹은 이 두 가지 방법 모두로 진단할 수 있다. 심방세동의 특징적인 심전도 소견을 보이고 12유도 심전도에 기록될 만큼 충분히 길게 지속되거나 30초 이상 이러한 특징을 보일 경우 반드시 심방세동 에피소드로 간주돼야 한다. 30초의 기간은 과거의 합의로부터 나온 기준이며 심방세동 카테터 절제술 후 재발의 최소 기간으로 정의되기도 한다.[1,2] 30초라는 심방세동 시간 자체는 심방세동의 결과(outcome)와 특별히 관계가 있지는 않다. 심방세동 진단에는 심전도 혹은 심조율 기록지(rhythm strip)에서 다음과 같은 특징을 보인다. 1) 절대적으로 불규칙한 R-R간격(완전 방실차단이 없는 경우) 2) 심전도에서 P파가 보이지 않음 3) 심방 주기는 200ms 미만[1,2]

Table 1. 심방세동의 정의

심방세동 에피소드 (AF episode)	심전도 모니터나 심장 내 전기도에서 관찰된 최소 30초의 심방세동, 혹은 30초 미만의 에피소드라 할지라도 심전도 모니터 전체에서 지속된 경우. 이어지는 심방세동 에피소드 사이에 동성 박동이 있어야 후속 심방세동 에피소드로 정의한다.
만성 심방세동 (Chronic AF)	다양한 정의가 있고 카테터 절제술을 받는 환자 군을 표현할 때 사용해서는 안 된다.
조기 지속성 심방세동 (Early persistent AF)	1주이상 3개월 미만 지속되는 심방세동
Lone AF	Lone AF이란 용어는 병력을 기술하는 용어로서 사용에 혼란을 줄 수 있고 특히, 카테터 절제술을 받는 환자에게 사용해서는 안된 용어이다.
장기 지속성 심방세동 (Long standing persistent AF)	1년 이상 지속되는 심방세동
발작성 심방세동 (Paroxysmal AF)	저절로 종료되거나 중재에 의해 시작 7일 이내 종료되는 심방세동
영구형 심방세동 (Permanent AF)	환자와 의사가 받아들인 심방세동으로서 동율동으로 돌리는 시도를 더 이상 하지 않는 경우이다. 이 용어는 치료에 대한 환자와 의사의 태도를 보여주기도 하는 용어이며, 카테터 절제술을 하거나 리듬 조절을 목표로 치료하는 경우에 사용되어서는 안 된다.
지속성 (Persistent AF)	1주 이상 지속되는 심방세동
무증상 심방세동 (Silent AF)	증상이 없는 심방세동으로 우연히 심전도나 심조율기록지에서 발견되는 경우이다.

심방세동 분류체계가 몇 가지 있지만, 여기에서는 2014 AHA/ACC/HRS 가이드라인에 표현된 것만 채택하기로 한다.[3] 발작성(Paroxysmal) 심방세동은 저절로 종료되거나 중재 이후 7일 이내에 종료되는 심방세동을 의미 한다. (Table1) 지속성(persistent) 심방세동은 7일 이상 지속되는 심방세동을 말하며, 장기 지속성(long standing) 심방세동은 심방세동이 1년 이상 지속되는 경우를 의미한다. 조기 지속성(Early persistent) 심방세동은 새롭게 정의한 용어로서 1주~3개월 동안 지속되는 심방세동을 의미한다. 심방세동의 카테터 절제술의 측면과 이를 통한 임상연구의 측면에서 조기 지속성 심방세동은 심방세동이 3 개월 이상 지속되는 환자 군에 비해 조금 더 좋은 결과가 예상되는 환자 군이다. 영구성(permanent) 심방세동은 환자와 의사에게 모두 인정된, 더 이상 동율동을 유지하기 위한 시도를 하지 않기로 한 심방세동을 의미한다. 이것은 심방세동의 병태생리학적 특성보다는 환자와 의사의 치료적인 태도가 포함된 개념으로서 중요하다고 할 수 있다. 이러한 결정은 증상, 치료의 효용성, 환자 및 의사의 선호도가 변함에 따라 달리질 수도 있다. 만약 새로 다시 평가한 심방세동이 율동조절 전략으로 추천이 된다면 이 심방세동은 발작성, 지속성, 및 장기 지속성 심방세동으로 재정의 된다. 카테터 절제술이나 수술적 절제술을 포함한 율동조절 전략의 측면에서 보면, 영구성 심방세동은 의미가 없고 사용돼서는 안 되는 용어이다. 무증상 심방세동은 증상이 없는 심방세동이며 우연히 심전도나 심조율 기록지에서 발견되어 진단된다. 따라서 발작성, 지속성, 영구성 혹은 장기 지속성 심방세동은 모두 무증상 심방세동일 수 있다. 어떤 환자들은 하나 이상의 카테고리로 들어갈 수 있다. 그러므로 카테터 절제술 시행 전 6개월 동안 가장 흔하게 나타나는 형태로 심방세동을 분류하도록 권고한다. Lone AF은 임상적, 심초음파상 심장 질환의 증거가 없는 젊은 환자에게 적용된 형태이다. 정의 자체가 다양하기 때문에, lone AF이란 용어도 혼란스러울 수 있고 그래서 환자를 표현하거나 치료의 결정을 하는데 있어 지침으로 고려하지 않는다.[3] 만성 심방세동이란 용어 역시 다양한 정의를 가지므로 심방세동 환자를 설명하는데 사용하지 않는다.

심방세동의 정의가 매우 광범위하고 카테터 절제술을 받는 환자 군에게는 다음과 같이 추가적인 정보가 필요하다고 판단된다. 율동진단을 위한 이식형 순환기록기, 심박동기, 이식형 제세동기의 사용이 증가함에 따라 24시간 심방세동 부담량과 같이 환자가 심방세동에 지속적으로 노출된 시간을 명시하도록 권고한다. 또한 카테터 절제술을 받는 환자가 이전에 약물치료, 직류 심율동전환술, 또는 카테터/수술적 절제술을 받았는지도 명시해야 한다. Table 1에는 향후 연구와 문헌에서 사용될 심방세동 종류에 대한 정의를

나타낸다. 이는 환자 군과 예후의 예측을 위한 표준화에 도움을 줄 것이다.

심방세동의 발생에 대한 환자의 인구학적 특징과 위험인자

심방세동은 연령과 관계가 있는 부정맥이다. 유럽계 사람들에서 평생 동안 심방세동이 발생할 위험은 40세 이후 남성에서 26%, 여성에서 23%이다.[4] 발병에는 다양한 위험요인이 있고 이들 중 일부는 고혈압, 비만, 지구력 운동, 수면무호흡증, 갑상선 질환, 음주와 같이 조절이 가능한 것도 있고 어떤 것들은 비가역적이다.[2,3,5-7] 비가역적인 요인으로는 나이, 성별, 가족력, 인종, 큰 키 그리고 다른 종류의 심장질환이나 판막 질환 등이다.[2,3] 많은 위험인자 중 나이가 가장 강력한 위험인자이다.[4,5] 한국에서 시행된 한 연구는 환자의 거주지와 사회 경제적인 수준이 심방세동의 분포와 연관이 있다고 보고하였다.[8] 최근 보고에 의하면 보유 위험인자 개수에 따라 상대 위험도가 차이가 난다고 하였다.[9] 50세 이전에 심방세동이 발생하는 것은 드물지만 80세 이후 약 10%의 사람들이 심방세동으로 진단받는다. 심방세동과 나이 사이의 이런 연관성에 대해 정확한 병태생리학적 근거는 잘 알려져 있지 않으나, 나이와 관련된 섬유화가 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.[5] 또한 심방세동의 위험 요소는 발작성 심방세동이 지속성 심방세동으로 진행하는 것을 예측하는데도 의의가 있다.[10] 심방세동의 발병과 관련된 많은 위험인자가 심방세동의 진행이나, 카테터 절제술 후 재발, 뇌졸중 같은 합병증 발생에도 기여한다는 것도 주목할 만 하다.

심방세동의 자연경과

심방세동이 심방세동을 낳는다는 개념은 심방세동의 자연경과의 이해에 있어 중요한 초석이 되고 있다.[11] 심방세동의 부담이 증가하는 것은 심방 리모델링의 진행과 연관이 있고 이는 심방 섬유화를 유발하여 더욱, 장기 지속성 심방세동의 발생에 기여를 하게 된다.[12] 심방세동의 발생, 유지, 진행에 기여하는 구조적, 기능적 심방의 변화에 대한 많은 실험적 결과가 있다. 이와는 대조적으로 심방세동의 자연경과와 관련한 자료는 상대적으로 적은 편이다.[13,14] 이것은 개인뿐만 아니라 대규모 인구 집단에서 심방세동의 부담(정도)을 정확히 평가하는 것이 어렵기 때문이다. 임상적 심방세동의 유형들의 유병률과 그 진행의 측정은 인구 특성의 변화, 관련 합병증 및 최근의 모니터 기술 발달과 함께 발전해왔다. 예를 들어 60세 미만의 다른 심장질환이 없는, 첫 진단 받은 심방세동의 경우 진행속도가 매우 느린 특징이 있다. 한 연구에서 30년 동안 추적 관찰한 97명 중 21%는 재발이 없는 단일 심방세동 이벤트가 있었고, 22%에서는 지속성 심방세동이 발생했다.[15] 다른 장기간 종적 관찰연구에서는 훨씬 더 높은 심방세동 진행률을 보였다. 최근의 한 연구는 심방세동이 있는 1,219명의 발작성 심방세동 환자 중 지속성 심방세동으로 진행을 조사했는데[10] 1년간 추적 관찰 중 15%에서 지속성 심방세동이 발생했고 예측인자는 나이, 고혈압, 뇌 일과성 허혈, 뇌졸중, 및 만성폐쇄성 폐질환이었다. 심방세동 카테터 절제술을 기다리던 환자에서 심방세동의 진행을 조사한 최근 연구도 유사한 결과를 발표하였다.[16] 564명의 발작성 심방세동 환자 중 11%는 10개월의 관찰기간 동안 지속성 심방세동으로 진행되었으며 이 연구에서는 심부전과 좌심방 직경 45mm이상이 심방세동 진행의 예측인자였다. 이러한 결과는 심방세동의 임상 진행이 부정맥 자체보다는 동반된 합병증 발생에 의해 유발될 것이라는 가능성을 높여준다. 또한 최근 심박동기에 기록된 심방세동 부담을 통한 연구에서 지속성 심방세동이 특별한 개입이 없었음에도 저절로 발작성형태로 되돌아가는 경우도 있어 보다 복잡한 자연 경과를 보여주었다.[17] 이것은 심방세동의 자연경과에 대한 우리의 이해가 아직도 불확실함을 보여주는 것으로 앞으로 보다 면밀하게 심방세동 진행과 퇴화에 대한 연구가 필요함을 보여준다.

유전적 기여

심방세동의 일부 환자에서 유전적 요소가 관여됨이 알려져 있다.[18-20] 심방세동을 가진 1촌 이내의 가족이 있는 경우 대략 심방세동 발생률이 40% 증가한다.[20] 지난 10년 동안 심방세동의 유전적 특성을 밝히는 데 큰 진전이 있었고 심방세동을 가진 가족에 대한 연구로 일련의 이온 채널과 분자의 돌연변이가 확인 되었지만 이런 돌연변이는 일반적으로 드물고 특정 가족에 특이적이며 심방세동의 유전성을 잘 설명하지 못했다.[21] 따라서 많은 심방세동 위험 유전자를 확인하기 위해 인구학적 또는 유전자 연구가 사용되었다.[22-26] 유전자 위치가 유전자 전사 인자와 이온

채널을 coding한다는 사실을 알아냈지만 많은 경우 아직까지는 명확한 관계를 찾지 못했다.

심방세동의 발병을 예측하고, 뇌줄중과 심부전과 같은 심방세동의 위험을 체계화하고, 부정맥 치료제 또는 카테터 절제술을 포함한 치료법에 대한 반응을 확인하기 위해 유전자를 사용하는 것은 흥미로운 연구이다. 흥미롭게도, 심방세동의 12개로 구성된 유전 위험 점수가 심방세동의 위험도를 5배, 뇌줄중의 위험도를 그 이상으로 예측할 수 있다.[27,28] 하지만 다른 흔한 질병과 비슷하게 유전적 위험은 나이나 성별과 같은 기본적인 임상적 위험인자를 고려한 후에는 최소한의 부가적인 예측 가치가 있을 뿐이다.[29,30]

향후 연구는 심방세동의 큰 위험에 있는 환자 군을 식별하고, 카테터 절제술을 포함한 심방세동의 치료에 대해 뇌줄중의 위험 및 결과를 예측하기 위한 포괄적인 유전자 패널을 사용할 것이다.[31] 유전자 검사가 궁극적으로 심방세동의 위험의 중요한 임상지표가 될지 여부는 좀 더 많은 연구가 필요한 상태이다. 임상의가 더 쉽게 사용할 수 있는 대체 가능한 혹은 보완적인 전략은 조만간 임상적 위험점수를 측정하는데 사용할 수 있을 것이라 예상된다.

카테터 절제술 효과에 미치는 유전적 결정인자

심방세동의 많은 유전인자가 밝혀졌기 때문에 카테터 절제술 결과 예측에 이런 인자들의 유용성에 의문이 생길 수 있다.[31] 그러나 현재에는 그런 유전자들이 결과예측에 도움을 주는지의 여부는 확실치 않다. 비록 이런 관계들에 대한 몇몇 연구가 있지만, 이들 연구는 대상 환자수가 적었고 제한된 수의 SNP(single nucleotide polymorphism)을 테스트 하였거나 혹은 종료시점이 명확하지 않다는 제한점이 있다. 전기적 동율동 전환 후에 심방세동이 재발하는 데 기여하는 인자를 조사하는 소규모 연구에서 SDF-1a와 TGF-b가 연관이 있음을 보여주는 등 많은 연구가 진행되고 있다.[32]

최근 유럽에서, 3개의 주요 loci (PITX2, ZFHX3, and KCNN3) 심방세동 유전자와 카테터 절제술 결과를 991명의 환자에서 분석한 연구에서 이들이 주요 유전자로 밝혀진 바 있다.[33] 이 연구의 주요 발견은 염색체 4q25 또는 PITX2 locus 에 있는 SNP, rs2200733이 후기 심방세동 재발에 1.4배 위험률을 높였다는 결과였다.

반대로, 최근 한국인 1068명을 대상으로 한 연구에서는 다른 결과를 보였다.[34] 이 연구에서는 비슷한 세트의 SNP인 PITX2, ZFHX3, KCNN3로 실험을 하였지만 카테터 절제술 후 장기간 추적관찰에서 심방세동 재발에 유의한 차이가 없었다. 이 두 가지 연구에서 언급된 다른 결과들은 유전적 영향이 인종적 차이 때문에 기인할 수도 있지만, 향후 이 문제를 풀기 위해 더 연구가 필요하다는 것을 시사한다. 대규모 전향적인 다기관 연구로 포괄적인 SNP에 대한 연구가 진행된다면 심방세동 카테터 절제술을 고려할 때 임상적으로 유용하게 고려될 것이다.

심방세동의 유의성

심방세동은 많은 이유에서 중요한 부정맥이다. 첫 번째로는 유병률이 높다는 사실이다. 최근 조사에 따르면 전세계적으로 3천 3백만명 이상이 심방세동을 갖고 있다고 한다.[35] 미국에서만 3~5백만명이 심방세동을 가지고 있다. 그리고 이 숫자는 2050년에 이르러 8백만명을 넘을 것으로 예측된다.[36] 둘째, 심방세동은 뇌줄중의 위험을 5배 증가시킨다.[37] 심방세동과 관련된 뇌졸중은 그렇지 않은 뇌졸중보다 중증도가 더 심하다.[38] 세 번째로 심방세동은 사망률을 증가시키고 급사의 위험성을 증가시킨다.[39,40] 이러한 이전의 연구와 일치하게, 최근의 Framingham 연구에서도 반복되는 혹은 지속성심방세동의 사망률이 한번의 심방세동 에피소드가 있을 때보다 높은 사망률을 보였다.[41] 네 번째로 심방세동은 심부전을 증가시킨다.[42] 다섯 번째로 최근의 연구에서 심방세동은 치매의 발생과 연관이 있다. 마지막으로 심방세동은 다양한 범위의 증상-피로감, 운동능력부족, 삶의 질 저하를 유발한다.[43] 주목할 만한 점은 이러한 증상이 없는 심방세동 환자 군들은 증상이 있는 환자와 비교하여 예후가 비슷하거나 혹은 더 나쁘다는 점이다.[44] 심방세동은 보건 재원 사용을 고려할 때 특히 중요하다. 심방세동은 미국에서 연간 45만건의 입원 그리고 9만 9천명의 사망에 기여한다.[45,46] 심방세동의 재원 부담은 점차 증가하여 환자당 8,700달러, 미국 전체로는 연간 260억 달러까지 증가했다. 비록 이러한 통계들이 심방세동 조절에 있어 카테터 절제술이 사망률이나

이환율에 영향을 줄지 여부에 대한 것을 다루고 있지는 않지만, 최근 나오는 데이터들은 발작성심방세동과 비교하여 지속되는 심방세동이 색전혈전증과 사망률 증가에 유의한 연관이 있다고 보여주고 있다.[47] 심방세동과 연관된 이환율과 사망률은 동율동을 유지시키려는 노력에 근거가 되며, 심방세동이 공공 보건에 미친 수많은 영향을 고려할 때 뇌줄중이나 심부전, 인지장애, 사망률을 낮추기 위한 검증된 중재는 직접적으로 필요하다. 대규모의 전향적인 다기관 무작위 연구가 심박수 조절만 하거나 항부정맥제로 동율동을 유지시키는 것에 비교하여 카테터 절제술을 통한 동율동 유지가 사망률과 이환율을 낮추는지 여부에 대한 답을 줄 것이다. 이런 연구는 또한 어떤 환자 군이 가장 큰 이익을 얻을 수 있을지도 정의해 줄 것이다. 이러한 연구 결과가 나오기 전 까지는 심방세동의 카테터 절제술의 유일한 입증된 효과가 증상의 개선 및 삶의 질 향상이라는 것을 알아야 한다.

심방세동의 유무 및 유형과 증상 사이의 관계

지난 15년 동안 여러 연구에서 뇌줄중의 위험과 사망률에 대해 심박수 조절과 율동조절의 영향을 조사했다.[48-51] 이런 연구들에서는 두 전략간 유의한 차이가 없음을 보여주었다. 이 연구결과들을 해석하는 데 있어, 어떤 환자들이 등록되었는지, 율동조절에 사용된 방법 그리고 추적 관찰된 기간을 유념하는 것이 중요하다. 이 연구들은 주로 고령, 증상이 거의 없는 심방세동 환자를 심박수조절 혹은 율동조절로 등록하였다. 중간추적관찰 기간은 4년 미만이었다. 카테터 절제술의 주요 적응증은 증상 완화와 삶의 질 개선이었다. 그러므로 카테터 절제술 시행에 앞서, 심방세동으로 인한 환자의 증상(두근거림, 피로 등)을 확실히 하고 그 중증도를 판단하는 것이 중요하다. 발작성 심방세동 일부 환자에 있어 부정맥을 모니터 하는 도구(예: transtelephonic monitoring, Holter) 가 증상과 율동의 관계를 밝히는데 있어 유용하다. 처음에는 증상이 없는 지속성 심방세동 환자들도, 직류전기전환 이후 동율동으로 리듬이 바뀌면 이전보다 훨씬 편안함을 느끼기도 한다. 이런 관찰 때문에 경험 많은 임상가들은 증상 없는 지속성 심방세동 환자에도 직류전환시도와 함께 증상을 재 판단하는 것을 추천한다. 만약 환자들이 증상이 있는 심방세동으로 판단된다면 율동조절 전략이 매우 매력적인 치료적 접근 방법일 것이다. 반대로 동율동을 유지함에도 증상 변화가 없다면 심박수 조절이 선호될 것이다.

몇 가지 심방세동 카테터 절제술 연구에서 환자의 특징과 심방세동 증상과의 관계에 대해 연구하였다.[52-54] 환자의 심방세동의 인식은 매우 다양하다는 것은 잘 알려져 있다. 카테터 절제술 이전과 이후에 심방세동의 증상을 조사한 한 연구에서, 114명의 환자를 대상으로 카테터 절제술 전후로 7일간 Holter를 시행했을 때, 카테터 절제술 전에는 38% 환자에서 오직 증상 있는 심방세동 에피소드, 57%에서는 증상과 무증상 모두 있는 에피소드를, 그리고 5%에서 오직 무증상의 에피소드를 보였다. 카테터 절제술 이후에는 무증상 에피소드만 보인 환자의 비율이 37%로 증가했다.[52] 무증상 심방세동은 남자에서 훨씬 많았다.[44,55,56] 두 개의 전향적 레지스트리 연구와 한 개의 최근 역행성 연구에서, 고령이 무증상 심방세동과 관련이 있었다.[44,56,57] 무증상 심방세동과 심장 그리고 심장 외 동반질환 이환율은 일치하지 않는 결과를 보였다.[44,55,56] 비록 심방세동의 모든 유형이 무증상일 수 있지만, 무증상의 심방세동은 지속성 심방세동에서 더 흔하다.[44] 카테터 절제술을 위해 의뢰된 증상이 심한 환자 중 대략 절반에서 역시, 무증상의 에피소드도 발견된다.[42,45,53,58] 부정맥 에피소드는 카테터 절제술 이전보다 이후에 더 무증상으로 나타나고 그러므로 카테터 절제술 이후 부정맥 치료를 평가할 때 증상만으로 판단해서는 안 된다.[59]

심방, 관상정맥동 및 폐정맥의 해부학적 및 전기생리학적 특징

최근 몇 십 년 동안 심방세동과 다른 심방 부정맥에 대한 카테터 절제술이 발달하면서, 심장의 해부학을 이해하는 것이 필요하게 되었다. (Figure 1) Figure1은 심방세동 카테터 절제술을 할 때 있어 필요한 심장의 해부구조를 보여준다 (Figure 1A~D).[60] 앞쪽에서 볼 때 우심방은 우측 앞쪽에 위치하고, 좌심방은 왼쪽 그리고 주로 뒤쪽에 위치한다. 우측 폐정맥은 우심방의 intercaval area에 인접해 있다.[61,62] 결과적으로 심방중격면은 몸의 시상(sagittal)면과 각을 이루며 위치해 있다. 좌심방의 앞쪽과 우심방의 내측벽은 대동맥 기시부 바로 뒤에 transverse pericardial sinus로 분리되어 위치해 있다. 좌심방의 후벽은 기관지의 분지와

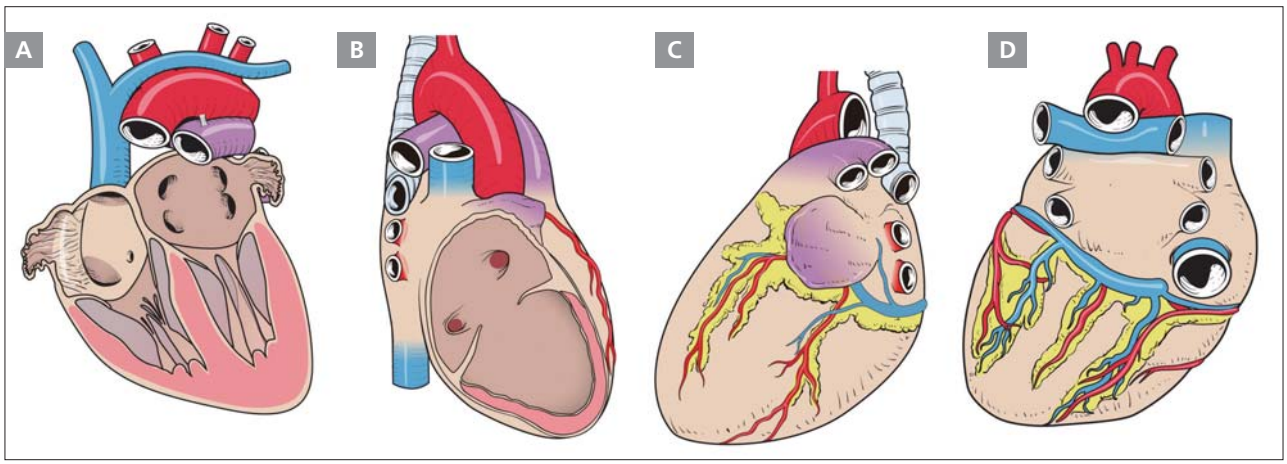

Figure 1. Anatomical drawings of the heart relevant to AF ablation. This series of drawings shows the heart and associated relevant structures from four different perspectives relevant to AF ablation. This drawing includes the phrenic nerves and the esophagus. A, The heart viewed from the anterior perspective. B, The heart viewed from the right lateral perspective. C, The heart viewed from the left lateral perspective. D, The heart viewed from the posterior perspective

식도 앞에 위치하고 이 구조들과 섬유성 심막으로 분리된다.

폐정맥 해부구조는 환자마다 더 변이가 심하다. 4개의 구분된 폐정맥 입구는 60%의 환자에서 나타나고 변이된 구조도 40%에서 보인다.[63] 대략 80%의 경우에서, 좌 폐정맥의 앞쪽 입구가 공통입구인 것으로 보이고 이는 좌심방이와 능선에 의해 구분된다.[64,65] 가장 흔한 타입의 변이구조는 공통의 좌 폐정맥이고, 두 번째로 흔한 것은 우중간 폐정맥이다. 비정상적인 폐정맥 또한 심방 지붕에서 관찰될 수 있다. 좌 폐정맥의 입구가 우측보다 더 위 쪽에 위치하고 우상폐정맥과 좌상 폐정맥이 더 앞쪽과 위 쪽으로 향해 있고 우하 폐정맥과 좌하 폐정맥은 더 뒤쪽 아래로 향한다. 우상 폐정맥은 상대정맥과 우심방 바로 뒤쪽에 놓이고, 좌 폐정맥은 좌심방이와 하행 대동맥 사이에 위치한다. Nathan과 Eliakim은 폐정맥까지 확장된 심장조직의 슬리브(sleeve)에 처음으로 주목했다. (Figure 1D).[66] 심근 섬유들이 좌심방으로부터 폐정맥까지 1~3cm 확장되어 있었다. 이런 슬리브의 두께는 근위부 끝에서 가장 두꺼워서 약 1~1.5mm였고 원위부로 갈수록 얇아졌다.[14,60,67] 주요 심방 근육 다발(예, Bachmann bundle, Crista terminalis)의 방향은 대개 폐정맥과 대동맥판막, 좌심방이를 주변으로 원형의 다발을 이루고 있다.[68] 이전의 연구들은 폐정맥으로부터 조기의 활성화가 어떻게 심방세동을 유발하는지 기술해왔다. 이러한 발견은 자기공명영상에 의해 재현되어 매우 다양한 개별적 섬유 방향 패턴을 강조한다.[69] 조만간 섬유화를 확인하는 것에 더해 생체 내에서 구현을 하는 것이 실시간 지도화 기술과 결합하여 각 환자의 특성에 따라 잠재적인 회귀 회로를 차단하는 데 도움을 줄 것이다.[70,71]

관상 정맥계는 우심방으로의 정맥 흐름의 85%를 차지하며 가장 근위부는 관상정맥동이다. 큰심장정맥은 왼쪽 A-V groove를 통해 올라가고 이는 좌회선지 관상동맥과 가까이 그리고 좌심방이덮개 아래를 지나간다. 큰심장정맥과 관상정맥동 사이의 연결점은 마샬 정맥(일반적으로 성인에서 없어지고 마샬인대라고 부름)의 입구로 표시되며, 이는 좌심방이와 좌상 폐정맥 사이의 심외막을 따라 내려가며 교감신경과 신경절을 포함할 수 있다.[72] 특히 관상정맥동 주위에는 좌심방과 서로 연결되는 근육 다발이 존재하므로 추가적인 심방 사이 전기 전도체 기능을 한다.[73,74]

폐정맥의 국소 흥분은 심방세동을 유발하거나 부정맥이 유지되기 위한 "rapid driver"로 작동할 수 있다. 심장의 태아기 발달 동안, 전도 시스템의 전구체의 위치는 심장 튜브의 looping process에 의해 발달한다.[75,76] 심장관에서 유래한 특수한 전도 조직의 전구체에 공통적인 세포 표지자가 폐정맥 슬리브 내에서도 발견 되었다.[77] P세포, transitional 세포, 퍼킨제 세포의 존재가 사람의 폐정맥에서 증명이 되었다.[78,79] 폐정맥 슬리브의 심근세포는 불규칙적인 이온 채널과 부정맥 발생의 원인이 되는 활동전위 특성을 가지고 있다.[78,79] 그것들은 작은 부분에 있어 I_{K1}을 가지는데 이는

자발적인 자동성을 보이고,[79] 심방조직과의 결합이 감소된다.[80] 이 특성은 율동 조절에 관여하는 구조물의 공통 특성이다. 다른 연구들은 아마도 멜라닌 세포 기원 세포에 의한 Ca^{2+} 의존성 부정맥 기전에 대한 감수성을 보여준다.[81] 전부는 아니지만 일부 연구에서 토끼 및 개의 폐정맥에서 분리된 심근 세포가 비정상적인 자동능을 보이며 Ca^{2+} 부하를 증가시키는 조작 중에 활동을 유발한다는 보고가 있다.[81-83] 이러한 특성은 심방에서 폐정맥이 전기적으로 격리된 후 일반적으로 관찰되는 폐정맥내의 전기활동을 설명한다.[84]

다른 연구들은 폐정맥과 좌심방 후방 영역이 회귀성 부정맥이 잘 발생할 수 있는 위치라는 증거를 제시하기도 했다.[84,85] 그 중 한가지 중요한 요소는 활동전위시간이 심방에 비해 폐정맥이 더 짧은 것을 보였고 이는 폐정맥내의 더 많은 delayed-rectifier K^+ current 와 더 적은 inward Ca current 때문이다.[79,83,86,87] 또한 폐정맥은 전도 장애를 보이기도 하는데 이는 I_{K1}이 작아서 생긴 안정기 전위의 감소로 Na^+ 채널의 불활성화뿐만 아니라 섬유방향의 급작스런 변화로 인해 회귀성부정맥을 촉진한다.[79] 그러나 다른 연구에서는 폐정맥 활성화에 대한 심방 내 압력증가의 영향-심방내 압력이 10 cmH2O이상 오르면 폐정맥-좌심방의 연결부위가 주요한 rotor의 근원이 된다고 한다.[88] 이러한 관찰은 심방세동과 심방 압력증가간의 임상적 연관성을 설명하는데 도움이 된다. 몇 가지 임상연구 결과는 심방과 비교하여 폐정맥 내부의 불응기가 짧고, 감소 전도(decremental conduction)를 보이고, 쉽게 조기 자극으로 회귀성 부정맥이 유도된다고 보고하고 있다. 게다가, 성공적인 폐정맥 격리 이후에 폐정맥 내부에서 entrainment 현상과 함께 빠른 회귀 현상이 기술되었다.[89,90] 다중 바스켓 카테터(multielectrode basket catheter)를 이용한 폐정맥의 전기적 특성 평가는 폐정맥내부와 폐정맥 좌심방 접합부의 유효 불응기의 다양성과 일치하지(anisotropic) 않는 전도 특성을 보여주었고 이는 전기적 회귀를 위한 기질로서도 제공될 수 있다.[91] 발작성 심방세동 환자에서 아데노신 투여에 대한 폐정맥의 반응은 focal-ectopic 유형보다는 회기 기전에 더 일치한다.[92,93] 덧붙여, 주요 빈도 분석에서는 심방세동 환자가 진행하는 기전은 심방세동이 더 지속되고 심방 변형이 진행할수록 폐정맥이 원인을 차지하는 부분은 덜하게 된다고 지적하고 있다.[90]

자율신경계와 심방세동 및 카테터 절제술과의 관계

심장 자율 신경계는 외인성과 내재성 자율신경계로 나눌 수 있다.[94] 외인성 심장 자율신경계는 교감신경 및 부교감 신경으로 구성되며[95,96] 뇌, 척수의 뉴런과 심장을 향한 신경을 포함한다. 내재성 자율신경계는 주로 심장 외부의 심외막 지방 및 흉부의 큰 혈관을 따라 이동하는 신경절(Ganglionated plexi, GP)에 위치한 수천 개의 자율 신경 뉴런과 신경을 포함한다.[94,97,98] 좌심방내 폐정맥 4개 주변을 포함한 총 7개의 주요 GP가 있다.[97,99] 마샬인대 역시 GP를 가지고 있고 이는 내재성과 외인성 자율신경계 사이의 조절 역할을 한다.[100] GP는 주로 부교감 신경을 포함하지만 교감신경을 가지기도 한다. 사람의 경우 많은 자율 신경이 폐정맥과 좌심방 접합부에 있다. 신경 밀도는 폐정맥-좌심방 접합부 5mm이내에서 훨씬 더 높고 심장 외막 표면 보다 심내막에 더 높다.[101,102] 이러한 데이터는 자율신경계 수정이 가장 적합한 위치가 폐정맥-좌심방 접합부 바로 근처임을 보여준다. 교감, 부교감신경의 밀접한 관계 때문에, 자율신경계의 특정한 부분만 고주파에너지로 선택적인 절제가 어렵고,[103] 이런 방식의 절제로 인해 아드레날린성과 콜린성 신경 모두 파괴될 수도 있다.

발작성 심방세동의 동물 모델에서 부교감신경 자극 물질을 폐정맥-좌심방 접합부에 인접한 지방에 주입하면 자발적으로 혹은 매우 쉽게 심방세동이 유도되어 지속되고, 이는 과 활성화된 자율신경이 폐정맥 내에서 발생하여 국소 심방세동을 발생하는 환자에서 중요한 역할을 함을 암시한다.[104,105] 폐정맥 기저에서 GP를 조율자극 하는 것 역시 폐정맥으로부터 심방세동 시작의 기질로 제공될 수 있다.[106,107] 연구에 따르면 내재성 자율신경계는 빠른 심방조율에 의해 유발된 급성 심방 전기적 변형에 잠재적인 영향을 미친다는 것이 밝혀졌다.[107] 다른 연구에서는 교감 신경계와 부교감 신경 전달 물질의 시너지 효과가 실험모형에서 빠른 폐정맥 활성화를 촉진하는 것으로 보여줬다.[108] 또 다른 연구에서는 우측 앞쪽에 있는 GP의 자극은 우상폐정맥의 조기 탈분극이 심방세동을 유발하는 조기 탈분극으로 바꾸는 것을 보여줬고 이는 GP 활성과 심방세동 유도에 연관성이 있음을 나타낸다.[109] 저자들은 GP의 과항진 상태가 국소적으로 고농도의 신경전달 물질을 방출시킬 수 있고 이것이

심방세동을 유발할 수 있고 그 와중에 축삭의 활성화는 역행성으로 GP를 멀리서 흥분시킬 수 있는 신경전달 물질을 방출해 심방세동을 유발시킬 수도 있는, 고도로 통합된 심방 신경 조직의 모델을 제안했다. 여러 연구에서 내재성 심장 신경계와 복합분획 심방 전기도 (complex fractionated atrial electrograms, CFAEs) 그리고 심방세동 유발인자 사이의 연관성을 확인했다.[107,110] 발작성 심방세동에서 GP 카테터 절제술은 효과적이지만 지속성 심방세동에서는 그 효과가 제한적임을 보여주는 연구결과도 있어[111] 심방세동 환자에서 GP를 카테터 절제술 하는 효과에 대해서는 아직도 논쟁의 여지가 남아있다. 주요 문제 중 하나는 환자에서 GP를 국소화 시키는 것이 민감하지도 특이하지도 않다는 것이다.[112-115] 몇몇 작은 연구들이 해부학적으로 자율 신경절을 국소화시키는 접근 방법으로 예후를 개선시켰다고 보고하였지만, 이 발견들은 다른 연구자들에 의해 재현되지 않았다.[116,117] 최근 전향성 무작위 연구에서는 수술적으로 자율 신경절을 절제하는 것이 예후 개선에 도움이 되지 않았다고 보고했다.[118]

주요 심방 GP를 국소화 하는데 가장 흔하게 사용되는 방법은 고주파 자극을 GP로 추정되는 곳에 적용하여 방실 차단을 유발하는 방법이다. 이 방법은 낮은 특이도와 민감도를 보이는데, 심막내 GP는 심외막 지방에 의해 묻혀있기 때문이다.[100,119] 어떤 연구자들은 고주파자극이 주로 자율신경계의 구심성 연결을 밝혀주고 미주신경반응을 유발하는 위치가 GP 군집 위치 그리고 원심성 자율신경이 있는 위치와 일치하지 않는다고 제안했다.[120] 또 다른 문제는 추적관찰 동안의 자율신경계 재개(reinnervation) 이다. 자율신경의 재개가 카테터 절제술 후 재발성 심방세동을 유발하는지는 확실치 않다.[102,108] 한 연구는 카테터 절제 후 환자에서 자율신경의 재개가 직접적으로 관련이 없다고 보고했다.[121]

요약하면, 자율신경계가 심방세동의 시작과 유지에 기여한다는 상당한 증거가 있다. 자율신경계의 절제가 심방세동 절제술의 결과에 영향을 미치는 지는 불확실하다. 앞으로 자율신경계 조절에 대한 새로운 접근법은 심방세동 카테터 절제술의 효과를 증가시킬 수 있을 것이다.[114,122,123]

심장 섬유화: 병인, 심방세동과의 연관성

심방 섬유화는 심방세동 환자에서 흔한 소견이다. 심방의 섬유화가 심방세동 그 자체에 의한 결과인지 심방세동과 관련한 위험인자인지 혹은 다른 심방근육병증이 문제인지는 논쟁의 여지가 있다.[124-128] 최근에 발생한 지속성 심방세동 환자를 대상으로 한 소그룹 연구에서 광범위한 심방의 이상기질이 있는 경우 카테터 절제 후 좋지 않은 결과를 보였다.[129] 심방세동 환자마다 다양한 섬유화의 변이가 존재하는데 일부 발작성 심방세동 환자는 광범위한 섬유화를 보이고 어떤 지속성 심방세동 환자는 경증의 섬유화를 보이기도 한다.[124,129] 어떤 형태학적 연구에서는 사람에서 섬유화가 심방세동 자체에 기인한 것 보다는 기저 질환과 연관 있음을 보여주었다.[130-132]

심방의 섬유화에 있어 연령과 심방세동 위험인자의 특정 역할은 사후 부검 연구에서 의문이 제기되었는데, CHA_2DS_2-VASc 점수가 평균 4.3으로 높지만 심방세동이 없는 환자 군에서 적은 양의 섬유지방 조직이 있었다.[133] 게다가 위험인자와 발작성 심방세동 환자에서 전기해부학적 지도화를 통해 측정된 섬유기질과의 관계도 낮은 것으로 기술 되었다.[134] 비슷하게 심혈관계 위험인자는 MRI연구에서 기술한 바와 같이 다양한 종류의 좌심방 섬유증에서 동등하게 나타나는 것으로 밝혀졌으며 구조적 심방 재형성은 심혈관 위험인자 유무에 관계없이 환자에서 동일하게 보였다.[128] 반면에 많은 심방세동 위험요소가 심방 섬유화의 양을 상당히 증가시킨다는 광범위한 증거가 있고, 심방세동 자체도 섬유화 효과를 가질 수 있을 것이란 증거도 있다.[135-137] 한 연구에서는 콜라겐 합성의 혈중 표지자 증가가 수술 후 동율동이 유지된 군과 비교하여 수술 후 심방세동 발생과 연관이 있다고 보고했다. 심방의 섬유 기질은 심방 섬유화 심근병증 (Fibrotic atrial cardiomy opathy, FACM)의 결과일 수도 있다.[124-126] FACM은 다양한 표현-경증부터 중등, 중증의 심방섬유화, 잠재적인 점진적 심방성유화와 함께 특정 질환에서 기술되어왔다. 결과적으로 심방세동 그리고 다른 회귀성 심방 부정맥(심방빈맥), 동결절 질환 등도 이미 존재하는 FACM으로 이해될 수도 있다.[125,126,138,139]

심방의 전기적 구조적 리모델링

심방세동의 병태생리는 복잡하며 심방세동을 시작하는 유발인자, 심방세동을 유지시키는 기질, 발작성에서 지속성으로 진행시키는 인자 등 여러 인자들의 상호작용을 포함한다.[139,140] 2016년에 발표된 EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE Expert Consensus 의 심방의 심근병증 부분에서 심방의 심근병증과 심방세동의 관계에 대해 자세한 리뷰를 하였다. 일반적으로 어느 정도의 구조적 리모델링이 전기적 리모델링 이전에 있어야 한다고 믿어지고 있다.[141] 이러한 유발 기전에는 국소적으로 강화된 자동능(enhanced automaticity)이나 유발 활동(triggered activity)이 포함된다. 심방세동의 시작은 심방세동을 유지하는 역할을 하는 것으로 보이는 부교감 및 교감 신경계의 활성화에 의해 장려된다.[142] 하지만 심방세동의 시작과 영속에 가장 영향을 주는 중심 기전은 잘 알려지지 않았다. 이는 부분적으로 모든 심방세동 환자 특히 장기 지속성 심방세동 환자의 치료가 왜 만족스럽지 않은지를 설명한다. 비록 심방세동이 주로 발작성 에피소드로 시작하더라도, 상당히 많은 수의 환자에서 지속성으로 진행이 가능하다.[143] 몇몇 임상 요인이 발작성에서 지속성 심방세동으로 진행하는데 관련이 있다고 밝혀졌다.[17,144,145] 이런 전이는 양 심방에서 부정맥을 좀더 안정화 시키는 소스로서, 기전 자체를 완전히 알고 있지는 못하지만, 점진적인 구조적 전기생리적 리모델링을 반영한다.[146-149]

심방세동 관련 세포 외 기질 리모델링

지속성 심방세동 그 자체로 심방의 전기적 리모델링과 섬유화를 유발한다.[150,151] 실험실과 임상 데이터에서 다양한 요인(oxidative stress, Ca overload, 심방확장, microRNAs, 염증, myofibroblast 활성)을 포함한 복잡한 병태생리 기전으로 설명한다.[135,152-155] 최근 심방세동과 관련한 전사인자 변화(transcriptional change)에 관한 연구에서, 부정맥에 대한 감수성은 염증, 산화, 세포 스트레스 반응과 관련한 몇몇 전사 인자의 감소와 연관되어 있다고 한다. 하지만 어느 정도 그리고 어느 시점에 그러한 변화가 심방세동을 영속시키는 리모델링 과정에 영향을 주는지는 잘 모른다. 게다가 빠른 심박수는 콜라겐 유전자를 증가시키는 섬유아세포(fibroblast)를 활성화 시키고 심방세동 단독으로 심근섬유화를 촉진시킬 수 있다.[124-126]

심장 섬유화는 심장 손상에 대한 적절치 못한 심장의 리모델링의 한 부분이고 심방세동의 시작 및 유지에 관여한다.[148,156,157] 섬유화 및 그 결과의 기전은 분자, 세포소기관, 세포, 조직 등 다양한 범위로 구성된다.[158] 분자 수준에서는 유전자, transcriptome, profibrotic 분자 생성의 신호전달 체계의 역동적 변화가 있다. 세포수준의 변화로는 근육세포, 섬유아세포 또는 근섬유아세포, 염증세포(Macrophages, 중성구)같은 다양한 심장 세포간의 상호작용과 반흔, 혈관생성, 전기전도, 수축과 관련된 조직의 변화가 있다.[146,159,160] 섬유증은 확실히 전기 절연의 장애물로 작용할 수 있다. Profibrotic자극은 섬유아세포를 활성화된 근섬유아세포로 분화시키고 이는 실험실 조건에서 근 섬유와 전기적으로 결합한다.[143-145] 이것이 생체 내 심방세동을 가진 환자의 심방에서 얼마나 일어나는지는 불확실하다. 섬유화는 지그재그 형식으로 느리고 연속적이지 않은 전도, 지역적 결합의 감소, 갑작스런 섬유 다발 크기의 변화, 연속성 방해 그리고 미세 해부학적 재진입의 형식으로 전기 전도에 영향을 준다.161-165 소규모 연구에서 심방세동의 카테터 절제술 후에 좌심방의 구조적 기능적 회복을 보여줌으로써 심방세동과 심방의 리모델링을 보여준 예도 있다.[166]

다른 심방재형성과 관련된 잠재적 중요한 요인은 지방 침윤인데 이는 심근 병태생리 조건이 증가하는 것으로 알려져 있고 부정맥 유발과 관련이 있다.[167-169] 비만은 심방세동의 알려진 위험인자이며 심방세동의 증가하는 발병률은 비만율 증가와 관련될 수 있다.[169,170] 비만은 체중감량에 반응하여 개선되는 심방세동의 다른 위험인자와 공존하는데 이는 심방세동 위험인자 관리에서 체중감량의 중요성을 강조한다.[171] 심낭의 지방침윤은 비만과 함께 발생하며 심방세동과 관련이 있다.[169,172] 지방에서 방출된 생체 인자는 섬유증 및 심근 리모델링을 촉진시킬 수 있다.

심방 유분증 (아밀로이드증)

과거 수 십년 간 수많은 연구들이 심방 아밀로이드증과 심방세동과의 관계에 주목했다.[173-175] 아밀로이드증의 특징적인 구조 및 착색 특성을 나타내는 단백 물질이 세포

외에 존재하는 것을 특징으로 한다. 다양한 타입의 아밀로이드증이 fibril 단백질의 침착과 임상양상에 따라 구분이 되었다. 아밀로이드증은 가벼운 사슬 (light chain)에서 유래된 면역글로불린 아밀로이드증에서 전신 질환의 일부로서 심장에 영향을 줄 수 있다. 아밀로이드는 또한 심장 혈관, 심실간질, 그리고 심방 내에서 관찰되며 노화의 증상표현으로서 심장에 축적될 수 있다. 노인성 아밀로이드증 심장은 또한 심방 아밀로이드증이라 불리는 변이형에서도 영향을 받을 수도 있다. 심방 아밀로이드증의 발생률은 80대에는 90%가 넘는다. 연구에 따르면 이는 심방 전도에 영향을 주고 심방세동의 위험을 증가시킨다. 주목할 점은 심방 아밀로이드증과 심방의 섬유화가 역의 상관관계가 있었다는 점이다.

세포내 Ca^{2+} 조절장애의 역할

자발적인 Ca^{2+}의 방출 촉진 작용은 심방세동 시작의 중요한 기전일 수 있다.[176] 심방세동 기간 동안, 극도로 높은 빈도의 심방흥분이 RyR2 불응기를 이끌 것으로 기대되고,[177] Ca^{2+} 관련 단백질은 downregulation 되며,[150] 지속성 심방세동의 존재 하에서 유발된 활동을 억제하도록 한다. 그러므로 Ryanodine receptor 2 (RyR2) 유출은 지속성 심방세동에 기여하지 않는 것처럼 보인다.[178] 그러나, 그런 고려는 발작성 심방세동에는 적용되지 않는데, 이것은 Ca^{2+} 의존성 이소성 활동이 중요한 역할을 할 수 있다. Sarcoplasmic reticulum (SR)에서 유출되는 RyR2 수용체로부터 유리된 Ca^{2+}이 Na^{+}-Ca^{2+} 교환기(NCX)에 의해 교환되어 심방 이소성활동을 유발하는 부정맥 유발성 탈분극 전류를 생성한다는 증거가 있다.[179,180] 진행하는 심방세동을 특징으로 하는 쥐 모델에서 SR Ca^{2+} 유출은 ryanodine 수용체의 Ca^{2+}/calmodulin 의존성 단백질 CaMKII 의존성 과인산화 반응에 관련하여 증가된다.[181] Ca^{2+} 누출의 유전적 억제는 구조적 리모델링을 감소시키고 지속적인 심방세동의 발달을 막았다.[181] 그러나 리모델링 된 토끼와 사람의 심방근육 세포에서 Ca^{2+} 신호는 다양한 기전에 의해 반응이 표현되지 않았다.[178] 저자들은 Ca^{2+} 억제가 만성 심방세동 동안 발생하는 Ca^{2+} 과부하에 대한 보호 기전일 수 있고, 비정상적인 Ca^{2+} 방출이 지속적인 심방세동의 병태생리에 기여한다는 개념에 이의를 제기한다고 했다. 그러나 심방세동 기간 동안 과도하게 자주 심방이 흥분한 것은 RyR2 불응기를 유발하고, Ca^{2+} 조절 단백질의 downregulation 과 함께, 유발 활동을 억제하는 활동을 보인다. 그러므로 RyR2 유출이 지속성 심방세동에 기여하는지 여부는 지금은 논쟁 중이다.[150,177,178] 최근 수년간 연구자들 사이에서 인기 있는 개념은 심방세동의 시작과 유지에 PKA(protein kinase A) 그리고/또는 Ca^{2+}/CaMKII가 조절되지 않는 이완기 SR로부터 Ca^{2+} 유출과 함께 과활성화 된 것과 관련이 있다는 것이다.[179] 이 생각은 SR 안의 유출된 RyR2 수용체로부터 Ca^{2+}이 유리되면 Ca^{2+}을 배출시키기 위해 NCX를 과활성화 시킬 것이고 결과적으로 부정맥 유발성 탈분극 전위를 만들어서 수축기능 부전과 높은 재발률을 보이는 부정맥을 유발한다는 것이다.[179,180] 최근에는 진행하는 심방세동을 유도한 돌연변이 쥐 연구에서, SR Ca^{2+} 유출은 Ca^{2+}/CaMKII의존성 과인산화와 연관되어 증가된다고 보고 되었다. Ca^{2+}/CaMKII-mediated RyR2-S2814 유전자를 억제하는 것이 구조적 리모델링을 억제시키고, 지속성 심방세동의 발생을 예방할 것이다.[181] 그러나 최근 동물 대상 연구와 사람을 대상으로 한 연구에서는 Ca^{2+} 기능장애가 심방세동 유지 및 영속성에 영향을 미친다는 생각에 반박하고 있다. 토끼의 심방 근육세포를 분리하여, 5일 이상 지속되는 빈맥에 반응한 리모델링은 세포 내에서 Ca^{2+}의 유출에 실패하여 Ca^{2+} 신호전달을 막는 것으로 나타났다.[178] 저자들은 Ca^{2+} 억제가 만성 심방세동 동안 발생하는 Ca^{2+} 과부하에 대한 보호 기전일 수 있다고 제안했다. 인간 심방 근육세포에 관한 다른 연구에서는, 비록 CaMKII가 동율동인 환자의 심방 근육에서 카테콜아민 유발성 부정맥을 촉진시키는 것처럼 보였지만, 동일한 촉진제(agonist)는 만성 심방 세동 환자의 심방세포에서 부정맥을 유발하지 못했고 심방의 리모델링, 즉 CaMKII 매개 과정의 감소를 보이는 것과 연관됨을 보여줬다.[182] 위 결과들은 세포내 칼슘기능 장애와 연관된 리모델링 여부를 알아본 양에서의 western blot 실험 data와 일치한다.[150] 비록 Na^{+}- Ca^{2+} exchange가 지속성 심방세동 동물의 좌심방이에서 증가했지만, 총 RyR2 와 RyR2 단백의 인산화는 모두 감소했고, 총 RyR2와 인산화된 RyR2 단백의 비율은 영향을 받지 않았다. 그러므로 발작성에서 지속성 심방세동으로 전이하는데 있어 양의 모델에서는 심방의 빈맥 조율이 칼슘 유출이나 지연성 후기탈분극에 의존하지 않음을 보여주었다.

이온 채널과 전기 리모델링

심방의 불응기 감소로 표현되는 전기 리모델링은 심방세동 수 일 내에 발생한다.[10,146,148,183] 그러한 전기적 변화를 기저로 가지는 다수의 이온 채널 변형이 동물 모델 및 인간에서 기술되어 왔다.[13,183-185] 간헐적인 우심방 고속 조율한 양모델을 이용한 최근 연구[150]에서 첫 번째 심방세동 에피소드 이후 흥분 빈도dominant excitation frequency (DF)는 좌우심방 모두에서 2주 기간 동안 점진적으로 증가하였고 이는 지속성 심방세동이 발생하여 안정화되는 시간대와 일치함을 입증했다. dominant excitation frequency (DF)의 변화는 I_{CaL} 하향조절과 I_{Na}의 상향 조절과 관련이 있고, 심방 리모델링의 광범위한 이전 연구에 기술된 것처럼 mRNA 또는 단백질 변화와 일치할 때 일어난다. 간질의 섬유화는 6~12개월에 발생하고 이는 지속성 심방세동과 일치한다. 이 연구는 심방세동이 시간이 지남에 따라 점차적으로 지속성으로 가는 경향이 증가하는 점진적 심방의 리모델링 형태를 강조했다. 이러한 발견과 일치하게, 다른 최근의 연구에서도 심방세동의 지속성은 수많은 이온채널의 표현형에 있어 transcriptional change가 수반되는 것과 관련이 있다고 한다.[163] 그런 변화는 KCNJ2, KCNJ4(Kir2.1, Kir2.3을 코딩)의 상향 조절, CACNA1C, CACNAB2의 하향 조절 등이 포함된다.[186,187] 따라서 발작성 심방세동 기간 동안 진행하는 dominant excitation frequency (DF)의 증가는 발작성 보다 지속성 심방세동에서 일반적으로 더 높다는 사실과 일치하며 이는 지속적인 심방세동 관련 전기적 리모델링과 연관된 것이다. 지속되는 심방세동은 활동전위 기간과 유효불응기 기간을 단축시키고, 파장의 길이를 감소시키고, 재진입 기전의 촉진과 안정화를 촉진한다. APD 단축의 주요 결정 요인은 I_{CaL}의 감소와 I_{K1}의 증가이다.[150]

심방세동의 기전: 다중 wavelet 가설, 재진입, 나선형파, 회전운동, 폐정맥 및 다른 부위로부터 국소 유발

수년 동안, 3가지 개념이 심방세동의 기전을 설명하였다. 그것은 다중 wavelets의 회귀(Figure 2A), 빠르게 분출하는 국소 자동능(Figure 2B), 그리고 섬유로 전도하는 한 개의 회귀로(Figure 2C)이다.[188-190]

심방세동의 시작, 영속, 그리고 진행을 정의하는 기전은 상당한 발전을 해왔다. (Figure 2, 4)[16,17] 한가지 주요 변화는 어떤 환자에서는 국소적인 빠른 활성화가 심방세동을 유발하고 유지하므로 이것은 국소 카테터 절제술에 의해 "완치"될 수 있다는 것이다.[191] 이 결정적인 관찰은 폐정맥의

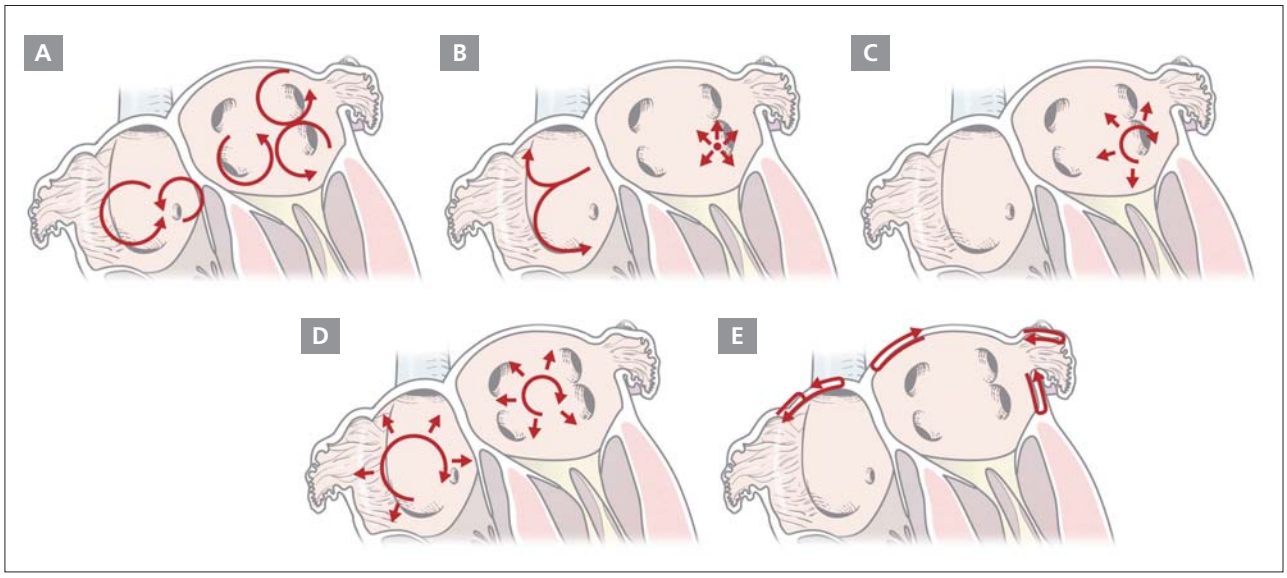

Figure 2. Schematic drawing showing various hypotheses and proposals concerning the mechanisms of atrial fibrillation. A, Multiple wavelets hypothesis. B, Rapidly discharging automatic foci. C, Single reentrant circuit with fibrillatory conduction. D, Functional reentry resulting from rotors or spiral waves. E, AF maintenance resulting from dissociation between epicardial and endocardial layers, with mutual interaction producing multiplying activity that maintains the arrhythmia

심근세포 슬리브에 주목했고, 특히 발작성 심방세동에서 폐정맥은 국소 자동능과 미세 회귀 활성도를 모두 보여주는 곳이었다.[151]

다중 wavelet 개념은 처음에 Garrey (Figure 2A)에 의해 제안되었고 후에 Moe에 의해 재정의되었는데 이후 최소 50년 동안 심방세동의 주요 기전이 되었다. Englemann이 더 먼저 심방세동은 국소 심방 조직의 빠른 활성화로 유지된다고 제안하였지만[192,193] 당시 그 개념은 결과적으로 인정되지 않았다.[194] 결국에는 Thomas Lewis가 한 개의 회전하는 일차 회귀로가 기저 심방세동의 가장 주요 기전이라는 것을 제안하였다.[195] 한 개의 이소성 시발점 또는 빠르게 회전하는 하나의 circuit 때문에 생긴 심방세동에는 심방세동의 특징적인 불규칙한 활성을 설명하기 위해서 연축하며 전도하는 것이 필요하다.[196] 이 고전적인 세가지 기전 모두 20세기 초반 제안되었고 심방세동의 기전을 현대적으로 생각하는데 있어 계속적으로 강조된다.[189]

위에서 언급하였듯이 심방세동에서 폐정맥의 중요성을 인지하였던 초창기 연구자들의 관찰은 중요했다. 그들의 첫 발견은 폐정맥의 매우 빠른 활성화가 심방세동을 유지시키는데 있어 중요한 역할을 한다고 지적한다. 이어진 실험 연구에서도 폐정맥이 정말 매우 빠른 자동능이 발생하는 위치임을 가리켰고 이것은 심방세동에 의한 빠른 활성화에 의해 더욱 강화되었다.[197] 이어진 자세한 폐정맥 심근세포의 이온-전류 기능[79]과 구조[85]에 관한 연구에서 폐정맥은 심방세동에 참여하고 기여하는 국소 미세 회귀에 좋은 기질을 갖고 있음을 밝혔다. 최근 연구에서는 칼슘관련 이상과 지연후분극이 발작성 혹은 장기 지속성 심방세동에서 자발성 이소성 활동과 연관 있음을 암시한다.[179,198] 그러나 더 최근의 연구는 장기 지속성 심방세동에서 SR로부터 Ca2+의 자발적 유출의 증가, 지연후분극이나 유발 활동(triggered activity)이 심방세동의 유지 또는 부정맥의 안정적인 형태로 진행을 기대해서는 안 된다고 하고 있다.[150,199,200] 폐정맥의 중요성을 인식한 후 폐정맥 외의 다양한 위치가 심방세동을 유지하기 위한 잠재적 기질을 가지고 있는 것으로 보여졌으나[201], 폐정맥의 결정적인 중요성은 건재해왔다.

Allessie등은 토끼의 심방조직을 분리하여 빈맥을 유도하고 지도화하고자 하였고 그 모델에서 원형 운동 회귀를 기록했다.[202] 제한된 수의 전극을 사용하여 저자들은 wavelet 전파의 원심성 방향을 암시하는 활성 순서를 발견하였다. 저자들은 이 원심성 wavelet 이 원형의 전파로 중심에 있는 조직을 활성화시키고 결과적으로 비정상적인 이중 반응을 나타낸다고 제안하였다. 원심성의 wavelet은 중심을 넘어서 전파될 수 없기 때문에 임펄스가 전도로로 직접적으로 전파되는 것을 막고 회귀 기전을 유지한다. 이러한 회귀의 기전은 Allessie등에 의해 “leading circle reentry”라고 명명되었다.[202] 초기에 Mine이 제안한 아이디를 바탕으로 나중에 Wiener와 Rowenblueth가 정량화한 아이디어로서, Allessie등은 기능적 회귀는 자연적으로 그 자신이 회귀를 유지할 수 있는 가장 짧은 전도로에서 형성이 되며 불응기 기간 동안 심장 임펄스가 이동하는 거리에 의해 정해진다.[203-205] 이 거리는 가장 짧은 회귀 심장 흥분파(Wave length)의 길이를 결정하고 전도 속도(CV)와 불응기(RP) (예: WL=CV x RP)의 곱과 같다. 만약 심방세동이 여러 개의 동시 회귀 파동(wave)에 의해 유지가 된다면 자발적 종료의 가능성은 회귀 파동이 심방 내에 한 개의 재진입로 파장만 있을 정도로 충분히 길 때 가장 높을 것이다. 만약 파장이 짧아서 여러 개의 파장(wave)이 동시에 유지가 가능하다면, 자발종료의 기회는 급격히 줄어들 것이고 심방세동은 지속될 것이다. 이 개념을 뒷받침하는 증거는 자율신경계를 변화시키고 항부정맥제를 투여한 개의 모델에서 얻었다.[204] 그러나 일부 임상 연구에는 선도 순환 기전(leading circle mechanism)이, 특히 심방세동에서 Na^+ 채널 차단제의 효과와 일치하지 않았다. 이 기전에 따르면 Na^+ 채널 차단제는 전도 속도를 줄임으로써 파장을 줄여 심방세동을 종결시키기 보다 촉진시켜야 한다. 게다가 수년 동안 심장조직에 관한 다중 수치 연구와 고밀도 지도화 연구에서 선도 순환 기전 또는 회귀의 흥분을 유지시키는 wavelet의 존재의 증명에 실패했다.

컴퓨터 시뮬레이션과 여러 포유류실험에서 rotor 또는 나선형 파장에 의해 기능적 회귀가 더 잘 설명되었다. (Figure 2D) 이 아이디어는 1960년대에 러시아 과학자들에 의해 처음 개념화 되었고 후에 Arthur Winfree에 의해 대중화되어 재진입을 설명하였다.[206-208] 로터(rotor)는 조직화된 회귀흥분의 중심이다.[208] 이는 엄청난 고주파로 회전하고

바깥쪽에서 곡률이 감소하는 나선형 파장을 방사하여 Archimedean 나선형을 형성하고 결과적으로 주변부에서 파장 분할(fragmentation)이 발생한다.[209] 파장의 곡률이 중심으로 갈수록 급격해짐에 따라 전도속도가 감소하기 때문에, 곡률이 임계 값에 도달하면 속도가 0이 되고 PS(Phase singularity)는 원형 궤적을 따르게 된다.[208,218] 각 지점에서 전파 방향은 파면에 수직이고 속도는 주변(periphery)을 향해 증가한다. 이 PS는 파장의 앞쪽과 뒤쪽이 만나는 유일한 포인트이고 속도가 0이며 임펄스가 회전의 중심이상으로 뻗어나가는 것을 막아준다. 대신 이 PS는 rotor가 되어 흥분 가능한 조직이지만 흥분되지 않은 작은 중심부를 회전한다.[210] 이 rotor의 개념은 심방의 해부학적 회귀에도 적용 가능하다; pectinate 근육이나 폐정맥의 입구가 회귀 rotor를 안정화 시킬 수 있다.[149,211] 선도 순환 기전과 다르게 spiral wave 재진입 기전은 파장에 의해 결정되지 않고 그 보다는 활성화된 파장 앞쪽과 그 전에 활성화를 유지 시키기 위해 반드시 흥분되어야 하는 조직의 source-sink 관계에 의해 결정된다. Rotor의 개념은 심방세동에 적용되어 왔고 후속 연구들이 심방세동에서 Na^+ 채널 억제제의 효과가 감소된 것을 설명하는 것이 가능함을 확인했다.[117]

최근의 전기생리 기록과 분석의 발전은 환자에서 심방세동 유지 기전을 평가하는데 중요한 발전을 이끌어왔다. 흥미롭게도 이것들은 새로운 논쟁거리도 이끌어냈다. 진보된 컴퓨터 기술로 적용된 것은 심전도 이미징(ECGI)라고 불리는 고도로 정교한 신체 표면 지도화을 기반으로 한 심장 내 전기활동의 기록이며 이는 심방세동 환자의 기본 메커니즘에 대해 비침습적 분석을 가능하게 했다.[212,213] 국소 그리고 회귀 rotor source 들이 모두 시각화되었고 심방세동이 오랫동안 지속될수록 점점 더 많아지는 경향이 있었다. 심방세동 절제술을 받는 환자에 대한 자세한 분석에서 rotor가 심방의 어느 한 지점에 국소화하여 위치하고, rotor 중심부가 섬유화 조직과 정상 심방조직 사이의 접하는 곳에서 더 자주 발생하며 짧게 지속되는 경향이 있었다.[214] 연구자들은 전기생리 실험실에서 FIRM(Focal Impulse and Rotor Modulation)이라 불리는 국소 임펄스와 rotor 조절 기술과 함께 심방 내 바스켓 카테터(basket catheter) 와 복잡한 수학적 분석을 심방세동 기전을 정의, 목표로 하기 위해 적용해왔다.[70] FIRM 시술은 심방세동 환자의 회전활동을 확인했다. 많은 연구에서 기존의 카테터 절제 전략에 비해 FIRM 기반의 절제가 우월함을 입증했다.[215] 하지만 FIRM 기술에 의해 발견된 rotor의 의미뿐만 아니라 회전 활동을 목표로 하여 절제술의 성공자체도 최근의 임상 연구에서 논란이 되고 있다. 이에 대해전향적 무작위 임상 시험이 현재 진행 중이다. 등시성 지도화(isochronal mapping)을 사용하는 종래의 지도화 기술이 연속적인 회전 활성화를 식별할 수 없었던 것은 주목할만하다.[216,217] 또한 사람의 심방 지도화 연구가 개별 rotor를 관찰하지 못했다는 것은 오히려 심방세동이 부정맥을 유지하여 증폭시키는 상호작용에 더하여 심외막과 심내막의 해리에 의해 유지됨을 시사한다(Figure 2E).[217-220] 연구자들은 지속성 심방세동 환자의 심장 시술 중 좌우 심방으로부터 심전기도를 500개 이상 기록하였지만 명확한 회귀성 증거를 확인할 수 없었다.[220] 그들은 그 결과를 심방세동이 국소의 활동과 변환이 주요한 것으로 해석하였다. 잠재적으로 일치하는 발견은 질환을 병발시켜 만든 인간심장에 대해 고해상도의 심내막 및 심외막의 광학 지도화를 시행한 연구자들에 의해 발표되었다.[218] 이들은 심방세동이 해부학적 복잡성과 섬유성 부위에 고정되어있는 안정적인 투과성 회귀 기질에 의해 유발되었다고 언급했다. 그들의 연구의 제한점은 심방세동을 관찰하기 위해 활성전위를 줄여주는 약물(pinacidil)이 필요하여 이는 자발적 심방세동에 일괄적으로 적용하는데 한계가 있다는 점이다.

요약하면 현재 이용 가능한 데이터는 수많은 질문을 남겨두었지만, 이소성 활동과 회귀성이 모두 심방세동에서 중요한 역할을 한다고 가리키고 있다. 심방세동의 특정 기전과 결정인자는 치료를 위한 의미와 함께 아직 밝혀지지 않았다.

심방 빈맥과 심방 조동의 기전

심방 부정맥은 넓게는 국소적 흥분, 작은 순환로, 큰 회귀 기전으로 구분할 수 있다. (Figure 4A-4F) 국소 심방빈맥은 심방이나 정맥 구조물 어디에서나 발생할 수 있지만 고전적인 해부학적 분포가 있다. (Figure 3, 4C) 좌심방 카테터나 수술적 카테터 절제술이 없을 때는 약 2/3의 국소 빈맥이

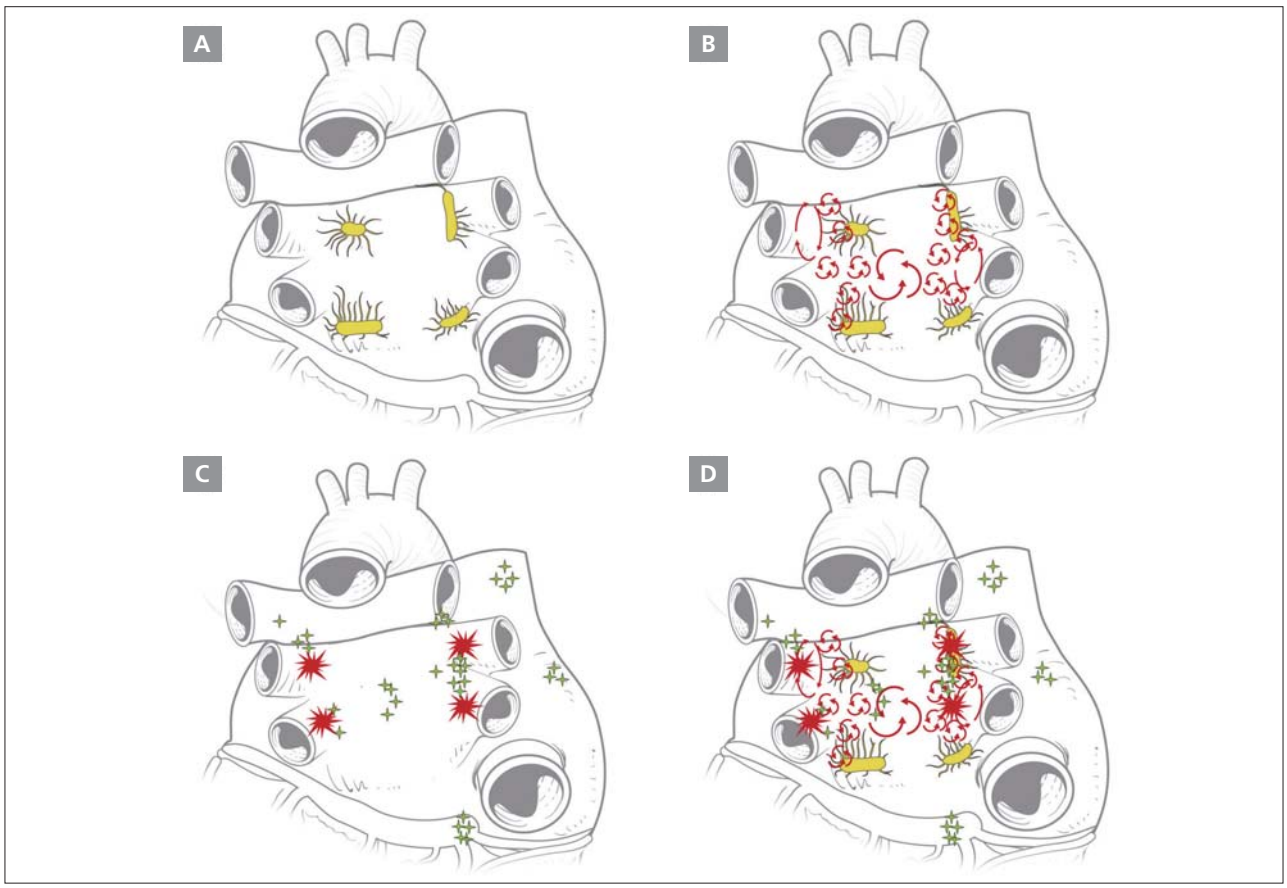

Figure 3. Structure and mechanisms of atrial fibrillation. A, Schematic drawing of the left and right atria as viewed from the posterior perspective. The extension of muscular fibers onto the PVs can be appreciated. Shown in yellow are the five major left atrial autonomic ganglionic plexi (GP) and axons (superior left GP, inferior left GP, anterior right GP, inferior right GP, and ligament of Marshall). Shown in blue is the coronary sinus, which is enveloped by muscular fibers that have connections to the atria. Also shown in blue is the vein and ligament of Marshall, which travels from the coronary sinus to the region between the left superior PV and the left atrial appendage. B, The large and small reentrant wavelets that play a role in initiating and sustaining AF. C, The common locations of PV (red) and also the common sites of origin of non-PV triggers (shown in green). D, Composite of the anatomic and arrhythmic mechanisms of AF

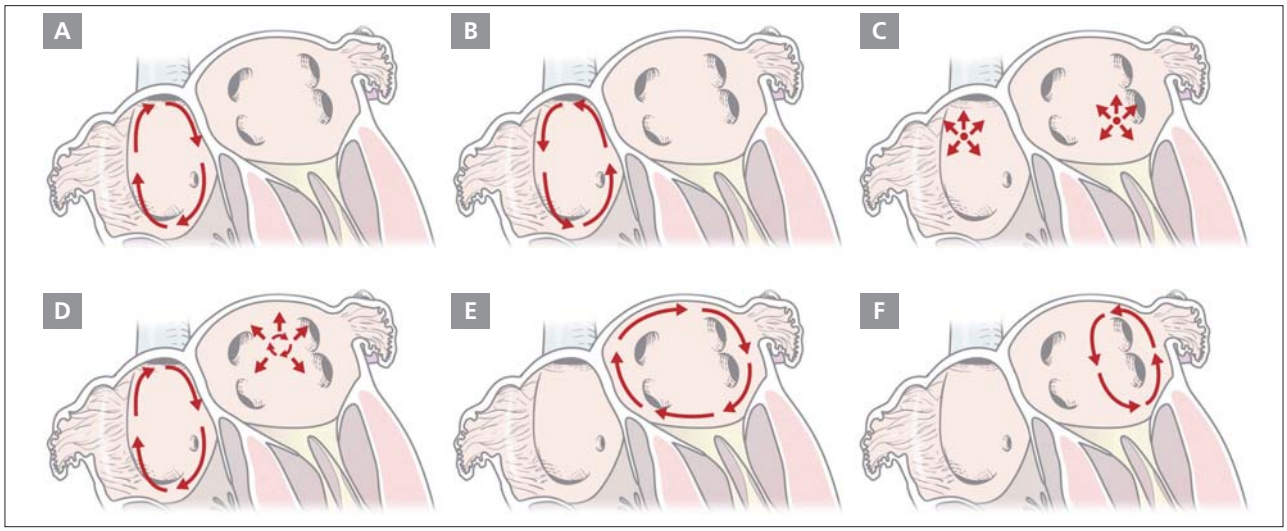

Figure 4. Schematic drawing showing mechanisms of atrial flutter and atrial tachycardia. A, Isthmus-dependent reverse common (clockwise) atrial flutter. B, Isthmus-dependent common (counter clockwise) atrial flutter. C, Focal atrial tachycardia with circumferential spread of activation of the atria (can arise from multiple sites within the left and right atrium). D, Microreentrant atrial tachycardia with circumferential spread of activation of the atria. E, Perimitral atrial flutter. F, Roof-dependent atrial flutter

우심방 기원이었고 나머지 1/3이 좌심방에서 기원한다고 하였다. 우심방에서 가장 흔한 심방빈맥 기원의 해부학적 위치는 crista terminalis, 삼첨판막륜, 관상정맥동 입구 그리고 방실결절 주변이다. 좌심방에서는 폐정맥 입구 그리고 승모판막 주변이 가장 흔하다. 국소 빈맥은 양 심방이에서도 발생할 수 있지만 이는 매우 드문 편이다.

큰 회귀성은 전형/비전형 심방조동으로 고려되어왔던 것들을 포함한 광범위한 용어이다. 큰 회귀성을 나타나는 가장 중요한 특징은 2cm 이상 떨어진 곳에서 entrainment 조율 하였을 때 조율 후 간격(Postpacing interval)에서 빈맥의 주기(Tachycardia cycle length)를 뺀 값이 20ms 이하이다(이는 회로 내에 있다는 의미이다). 가장 흔한 심방 큰 회귀는 고전적인 Carvotricuspid isthmus 의존성 조동이다. (Figure 4A, 4B) 이것들은 반 시계방향(흔한) 그리고 시계방향(흔하지 않은)변이가 있고 순환로는 원래 활성화된 파장의 앞쪽이 삼첨판막륜을 도는 것으로 묘사되었다. 하지만 요즘에는 많은 lower loop reentry, 그리고 활성화된 파장이 하대정맥의 앞쪽과 뒤쪽을 건너는 형식 등 새로운 변이형이 존재하는 것을 인정하고 있다. 드물게는 isthmus 내의 재진입도 발생할 수 있다. 고전적인 심방조동의 대부분은 심방세동을 함께 가지고 있었다. 심방조동의 시작과 종료에 대한 연구에서 시작과 종료 모두에서 변함없이 transitional 심방세동을 필요로 한다는 것을 보여주었고 이는 심방조동이 많은 부분에 있어 하부계통의 부정맥임을 시사한다. 심방세동의 자연경과를 바꾸기 위한 시도로 심방조동을 절제한 것은 그러므로 성공적이지 못하였다. 그럼에도 불구하고 cavotricuspid isthmus 절제술은 간단 시술이고 좋은 효과가 있으면서도 위험도가 낮아 일부 선택된 환자에서는 좋은 부정맥 완화요법으로 제공될 수 있다. 그러나 장기 추적관찰 연구에서는 심방세동의 발생빈도가 높았다.[221]

큰 회귀성의 비전형적인 형태로, 특히 흔한 것은, 이전에 심방 수술이나 절제술을 받은 환자에 있어 좌, 우심방 모두에서 큰 회귀가 발생하는 것이다. 이것들은 물론 저절로 발생할 수 있다. 우심방에서는 이런 부정맥이 외과적, 자발적 반흔이 중심에 전기전도 장애를 일으키는 것이 자유벽(free wall)에서 발생하고 또는 상대정맥 내에서 upper loop reentry기전으로 발생하기도 하다. 순환로는 때때로 crista terminalis의 조각 주변에 있는 것으로 묘사되기도 했고 이는 중심 방해물로서 기능을 하고 때로는 전기 전도 속도를 낮추기도 한다. 또는 상대정맥이 중심 장애물이 되는 upper loop reentry에서도 발생할 수 있다. 순환로는 또한 중앙 장벽 역할을 하여 느린 전도 영역을 생성하는 crista terminalis 조각 주변에 있는 것으로 설명되어 왔다. 우측 중격에 있는 회귀로는 때로는 수술 반흔이나 이물질에 의한 것이라도 흔하지 않다. 좌심방에서는 큰 회귀성이 절제술 전에 가장 흔하다. 순환로의 유형은 절제술 이전의 자연 경과와 기저 구조적 심질환에 따라 다양하다. 지속하는 심방세동 환자와 같은 심방 리모델링은 전도 속도가 느린 지역을 가질 확률이 더 많을 것이다. 선형절제는 특히, 선형절제의 틈새가 생기기 때문에 큰 회귀회로를 유도하기도 한다. 틈새 부위에서 손상 받은 조직이 있기 때문에 전도가 느려질 수 있는데 일반적인 회귀 회로는 승모판막륜 주변 또는 승모판 협부 의존 혹은 roof 의존성 회로이며(Figure 4E, 4F) 이는 왼쪽 또는 오른쪽의 폐정맥 주변에서 주로 일어난다. 이러한 회로의 절제는 승모판막륜성 조동에 대해 승모판 또는 전방 선형절제를 하거나 roof 의존성 조동에 대해 roof 선형절제로 시행할 수 있다. 큰 회귀성 심방조동은 국소 절제로 절제할 수 있다. (Figure 4D) 조동이 이전에 존재하는 절제선의 틈새에서 발생한다면 그 틈새에 절제술을 해주는 것만으로도 충분하다. 하지만, 지속성 심방세동 치료를 위한 선형절제의 사용이 감소함에 따라 이러한 회로로의 유병율이 감소할 것으로 예상된다. 큰 회귀로의 절제를 위해 선형 절제가 필요할 때마다 양방향 전도 차단을 확인하는 것은 중요하다. 큰 회귀로는 좌심방에 있는 큰 반흔 주변에서도 발생할 수 있다. 이것은 특히, 구조적 심질환이 있거나 심방이 큰 경우 자발적으로 생기거나 이전의 절제술 때문에 발생할 수 있다. 이런 상황에서는 두 개의 loop 회귀도 동시에 발생하는 것도 관찰될 수 있다. 좌중격 조동도 이전에 설명되어 왔지만, 흔하지 않은 부정맥이다. 환자가 심방세동 절제술 후 큰 회귀성 부정맥을 보인다면 그것을 유발하는 유발지점을 찾고 절제하는 것이 중요하다.

작은 회귀성 순환로는 최근에 기술되었다. 전통적으로 대개 이전의 카테터 절제 혹은 수술적 절제술 이후에 생긴 반흔 때문에 중심 장애물과 느린 전도 지역 때문에 발생하는

것으로 되어있다. (Figure 4D) 직경이 2cm 미만인 작은 회로는 정의상 큰 회귀로와 차이가 있지만 임상적으로는 연관성이 있다. 대부분의 작은 회귀로에서 하나의 느린 전도속도를 보이는 국소 협부가 발견될 수 있고 그것은 국소 절제로 회로를 제거할 수 있다.

심방세동을 절제하여 제거하였을 때 잠재적 이익과 근거

본 치료지침에서 이전에 언급하였듯이 심방세동은 뇌졸중, 치매, 심부전, 삶의 질 저하, 의료비 증가 그리고 사망률 증가와 같은 많은 좋지 않은 결과와 관련이 있다. 이러한 효과에 대한 심방세동의 카테터 절제술의 이해는 심방세동 환자의 장기관리에서 전반적인 평가를 위해 중요하다. 심방세동 카테터 절제술의 장기 결과에 대한 많은 연구가 있었다. 최근까지는 하지만, 어떤 데이터도 전향적 무작위로 절제술과 약물치료를 비교하지 않았고, 어떠한 것도 1~2년 이상 장기간 추적 관찰하지 않았다. 몇몇 장기간의 전향적 레지스트리 데이터가 있기는 하다. 엄격한 propensity 매칭에도 불구하고, 약물치료를 받는 사람들에 비해 절제술을 받은 군에서 아직 저명한 차이는 보이지 않았다. 그래서 절제술이 이익이 있을 것이라는 것을 암시하는 우리가 가진 대부분의 자료는 확실하다고 볼 수 없다. 최근 카테터 절제와 항부정맥제를 사용하는 경우를 비교한 CABANA 임상시험의 결과(Presented by Dr. Douglas L. Packer at the Heart Rhythm Society Scientific Session, May 10, 2018, Boston, MA.)에서 아이러니 하게도, 초기 치료 의도(ITT)에 따른 카테터 절제와 약물치료에서 예후의 차이는 없었고, 실제 치료 방법에 따른(PP) 비교에서는 카테터 절제술이 우월한 결과를 보여주었다. 심방세동의 카테터 절제는 심방세동 및 관련증상을 조절하는데 효과적이라는 것이 널리 알려져 있다. 여러 연구에서 심방세동 절제가 증상이 있는 심방세동 환자에서 삶의 질을 향상시키는 것으로 나타났다.[222,223] 많은 심방세동 환자가 심박출량이 감소된 심부전을 가지고 있다. 많은 연구들이 카테터 절제술의 심박출량에 미치는 영향에 대해서도 연구했다.[59,71,224-227] 최근 발표된 CASTLE-AF[228] 연구결과는 심부전 환자에서 심방세동 카테터 절제술이 사망률(hazard ratio, 0.53; 95% CI, 0.32 to 0.86)과 심부전으로 인한 입원(hazard ratio, 0.56; 95% CI, 0.37 to 0.83)을 의미있게 감소시킴을 보여주었다. 심부전 환자에서 심방세동 절제술을 시행한 9개 연구의 메타 분석연구에서 평균 심박출량 호전 정도는 11% (95% confidence interval [CI] 6.9-15.3, $P < 0.001$) 였다.[229] 심방세동 절제술이 뇌졸중 발생 위험도에 대한 영향에 관한 연구는 더욱 흥미로운데, 부분적으로는 뇌졸중이 이환율과 사망률이 높기 때문이고, 또 성공적으로 보이는 심방세동 절제술 환자에게 지속적으로 항응고제를 사용해야 하는지 알려줘야 하기 때문이다. 전부는 아니지만 많은 연구에서 성공적으로 심방세동 절제술을 시행한 환자에서 낮은 뇌졸중 발생률을 보였다.[230-234] 비록 이들 연구에서 발표한 결과들이 추정된 뇌졸중 발생률 보다 낮았지만, 이러한 결과는 많은 연구에서 뇌졸중 발생율이 낮을 것으로 예상되는 CHA_2DS_2-VASc 2점 미만인 환자를 대상으로 했기 때문에 예비 데이터로 간주될 수 있다. 이것은 높은 뇌졸중 위험도를 가지는 환자가 항응고제를 중단하고 추적관찰 된 것이 거의 없음을 반영한다. 특히 발작성 심방세동 환자는 지속적인 심방세동 환자 보다 뇌졸중의 발생률이 낮다.[47] 이 관찰 역시 예비이긴 하지만, 심방세동 절제술이 뇌졸중의 위험을 줄일 수 있다는 사실을 지지해준다. 일부 제한된 연구가 치매의 위험성에 대해 절제의 효과를 평가했다. 이전 연구에 따르면 알츠하이머 치매는 심방세동 절제 환자 0.2%에서 발생했으며, 이에 비해 절제술을 받지 않은 심방세동 환자의 0.9%와 심방세동이 없는 환자에서는 0.5%가 발생했다($P < 0.001$). 다른 형태의 치매도 절제술을 받은 환자에서 유의하게 감소했다. 비록 이 발견들이 흥미롭지만 이것들은 전향적 무작위 연구가 아니므로 참고 사항으로서 고려되어야 한다.[231] 많은 보완적인 연구가 이 결과들을 지지 하지만, 모든 연구가 사망률을 줄인 것은 아니었다. 이 결과들은 연구 디자인 때문에 반드시 참고자료로서 고려되어야 한다.[222,231,233] 요약하면 심방세동 절제술이 삶의 질을 향상시키고 심부전이 있는 환자에서 심실 기능을 향상시키는 합리적인 증거가 있지만 심방세동을 조절하는 것이 뇌졸중의 위험이나 치매, 사망률에 어떤 영향을 줄지는 더 연구가 필요하다.

심방세동 카테터 절제술이나 수술적 절제술 이후 재발의 기전

비록 그 효과가 잘 알려져 있지만 카테터 절제술이나 수술적 절제술 이후 재발의 위험은 상당하다.[235,236] 한국에서의

조사 자료도 기존의 전세계적인 연구결과와 크게 다르지 않은 것으로 보인다.[237] 후기에 발생하는 재발은 증상이 없는 것을 인지하는 것이 중요하고 재발은 그 시기에 따라 크게 세 유형으로 구분한다.[52] (1) 조기 재발(3개월이내), (2) 후기 재발(3개월~1년), (3) 아주 늦은 재발(1년이후). 각 특징과 적절한 치료는 유형에 따라 다르다.

조기재발은 3개월 이내 재발한 것으로 환자의 약 50% 이상에서 나타난다.[238-240] 비록 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않지만 아마도 (1) 일시적인 고주파에 의한 조직의 염증 반응의 자극[241] (2) 일시적 자율신경계의 불균형[242] (3) 절제술 이후 고주파로 발생한 병변의 maturation에 의한 지연성 반응으로 추정한다.[243] 시술 이후 3개월 이내를 blank-period 라고 하는데, 이 기간 동안 재시술은 반드시 피해야 한다. 왜냐하면 재발이 발생한 절반의 환자에서 장기간 추적 관찰하였을 때 심방세동 없이 잘 유지되기 때문이다.[137,239,244] 최근 연구에서는 특히 시술 한달 이후에 여러 차례 조기 재발을 경험한 환자에서 1년 추적관찰에서 심방세동 카테터 절제술의 성공율이 떨어지는 경향을 보였다.[245]

후기 재발은 blank period이후 9개월까지이며 환자 군의 25~40%에서 발생한다.[246,247] 하지만 발생률은 환자 군에 따라 다르게 나타나며 (발작성과 지속성 심방세동 환자의 비율), 재발이 확인된 방법에 따라서도 다르다. 연구들에서 후기 재발의 기전은 주로 폐정맥과 좌심방의 전기 전도가 다시 회복하며 발생하는 것으로 보여주었고, 심방세동의 유형과 관계가 없다고 하였다.[246,248] 그래서 심방세동 절제술 시술 시 영구적인 폐정맥 고립을 유지하기 위한 기술에 지속적인 노력이 집중되고 있다.[249,250] 아주 늦은 재발(1년 이후)의 발병률은 이전에 예상한 것보다 훨씬 높게 나타나고 있다. 5년 이상 추적 관찰한 다양한 연구에서 높은 재발률을 보여주었다.[251-253] 주요 기전은 폐정맥의 재 연결, 비-폐정맥 유발성, 기질의 변화 등이 포함된다.[252,254,255] 주요 예측인자는 시술 전 심방세동이 비발작성인 경우, 구조적 심질환이 있는 경우, 고령, 비만 등이 있다.[59,256] 심장초음파적인 접근으로 발작성 심방세동을 대상으로 한 소규모 연구에서 좌심방 구혈률이 심방세동의 재발과 연관이 있다는 보고도 있다.[257]

한 연구에서 심방세동 절제술 이후 재발한 시간, 치료의 반응, 시술 결과와의 관계를 연구하였는데 이 연구에서 시술 이후 재발 발생 시간이 결과의 주요 결정인자였다.[258] 후기 재발이 발생한 환자에서 더 산발적인 에피소드를 가지는 것으로 보였고 항부정맥제와 재 시술에 반응이 더 좋았다. 이 관찰 결과는 재발 시간에 따른 병태생리 기전이 다르고 임상적 관리가 다르게 이루어져야 함을 의미한다.

References

1) Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen S-A, Crijns HJG, Damiano RJ, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and Approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2007;4:816-861.

2) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Guidelines ESCCfP. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360-1420.

3) January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.*

2014;64:e1-e76.

4) Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-1046.

5) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The framingham heart study. *JAMA*. 1994;271:840-844.

6) Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, Patil KD, Marine JE, Martin SS, Blaha MJ, Blumenthal RS, Calkins H. Obesity, Exercise, Obstructive Sleep Apnea, and Modifiable Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2899-2906.

7) Force ESCT and Document r. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *EP Europace*. 2017;19:190-225.

8) Lee SR, Choi EK, Han K, Cha MJ, Oh S. Prevalence of Non-valvular Atrial Fibrillation Based on Geographical Distribution and Socioeconomic Status in the Entire Korean Population. *Korean Circ J*. 2018;48:622-634.

9) Allan V, Honarbakhsh S, Casas J-P, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2017;117:837-850.

10) de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen R-JS, van den Heijkant AC, Allessie MA, Crijns HJGM. Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Correlates and Prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:725-731.

11) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-1968.

12) Walters TE, Nisbet A, Morris GM, Tan G, Mearns M, Teo E, Lewis N, Ng A, Gould P, Lee G, Joseph S, Morton JB, Zentner D, Sanders P, Kistler PM, Kalman JM. Progression of atrial remodeling in patients with high-burden atrial fibrillation: Implications for early ablative intervention. *Heart Rhythm*. 2016;13:331-339.

13) Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114:1483-1499.

14) Wakili R, Voigt N, Kääb S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*. 2011;121:2955-2968.

15) Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Ilstrup DM, Frye RL. The Natural History of Lone Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 1987;317:669-674.

16) Kochhäuser S, Dechering DG, Trought K, Hache P, Haig-Carter T, Khaykin Y, Wulffhart Z, Pantano A, Tsang B, Eckardt L, Verma A. Predictors for Progression of Atrial Fibrillation in Patients Awaiting Atrial Fibrillation Ablation. *Can J Cardiol*. 2016;32:1348-1354.

17) Sugihara C, Veasey R, Freemantle N, Podd S, Furniss S, Sulke N. The development of AF over time in patients with permanent pacemakers: objective assessment with pacemaker diagnostics demonstrates distinct patterns of AF. *EP Europace*. 2015;17:864-870.

18) Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H, Stefansson K. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*. 2006;27:708-712.

19) Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291:2851-2855.

20) Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, Villalon ML, Vasan RS, Pencina MJ, Levy D, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010;304:2263-2269.

21) Christophersen IE and Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. *J Hum Genet*. 2015;61:61.

22) Benjamin EJ, Rice KM, Arking DE, Pfeufer A, van Noord C, Smith AV, Schnabel RB, Bis JC, Boerwinkle E, Sinner MF, Dehghan A, Lubitz SA, D'Agostino Sr RB, Lumley T, Ehret GB, Heeringa J, Aspelund T, Newton-Cheh C, Larson MG, Marciante KD, Soliman EZ, Rivadeneira F, Wang TJ, Eiríksdottir G, Levy D, Psaty BM, Li M, Chamberlain AM, Hofman A, Vasan RS, Harris TB, Rotter JI, Kao WHL, Agarwal SK, Stricker BHC, Wang K, Launer LJ, Smith NL, Chakravarti A, Uitterlinden AG, Wolf PA,

Sotoodehnia N, Köttgen A, van Duijn CM, Meitinger T, Mueller M, Perz S, Steinbeck G, Wichmann HE, Lunetta KL, Heckbert SR, Gudnason V, Alonso A, Kääb S, Ellinor PT, Witteman JCM. Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nature Genetics*. 2009;41:879.

23) Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, Arking DE, Müller-Nurasyid M, Krijthe BP, Lubitz SA, Bis JC, Chung MK, Dörr M, Ozaki K, Roberts JD, Smith JG, Pfeufer A, Sinner MF, Lohman K, Ding J, Smith NL, Smith JD, Rienstra M, Rice KM, Van Wagoner DR, Magnani JW, Wakili R, Clauss S, Rotter JI, Steinbeck G, Launer LJ, Davies RW, Borkovich M, Harris TB, Lin H, Völker U, Völzke H, Milan DJ, Hofman A, Boerwinkle E, Chen LY, Soliman EZ, Voight BF, Li G, Chakravarti A, Kubo M, Tedrow UB, Rose LM, Ridker PM, Conen D, Tsunoda T, Furukawa T, Sotoodehnia N, Xu S, Kamatani N, Levy D, Nakamura Y, Parvez B, Mahida S, Furie KL, Rosand J, Muhammad R, Psaty BM, Meitinger T, Perz S, Wichmann HE, Witteman JCM, Kao WHL, Kathiresan S, Roden DM, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, McKnight B, Sjögren M, Newman AB, Liu Y, Gollob MH, Melander O, Tanaka T, Stricker BHC, Felix SB, Alonso A, Darbar D, Barnard J, Chasman DI, Heckbert SR, Benjamin EJ, Gudnason V, Kääb S. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nature Genetics*. 2012;44:670.

24) Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadottir A, Gretarsdottir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjansson K, Palsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Palsdottir E, Helgason A, Sigurjonsdottir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MCY, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JCN, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RCW, Ellinor PT, Thorgeirsson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007;448:353.

25) Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, Gulcher J, Mathiesen EB, Njølstad I, Nyrnes A, Wilsgaard T, Hald EM, Hveem K, Stoltenberg C, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Ng MCY, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JCN, Gieger C, Wichmann HE, Gschwendtner A, Dichgans M, Kuhlenbäumer G, Berger K, Ringelstein EB, Bevan S, Markus HS, Kostulas K, Hillert J, Sveinbjörnsdóttir S, Valdimarsson EM, Løchen M-L, Ma RCW, Darbar D, Kong A, Arnar DO, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nature Genetics*. 2009;41:876.

26) Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, Bis JC, Lin H, Chung MK, Nielsen JB, Lubitz SA, Krijthe BP, Magnani JW, Ye J, Gollob MH, Tsunoda T, Muller-Nurasyid M, Lichtner P, Peters A, Dolmatova E, Kubo M, Smith JD, Psaty BM, Smith NL, Jukema JW, Chasman DI, Albert CM, Ebana Y, Furukawa T, Macfarlane PW, Harris TB, Darbar D, Dorr M, Holst AG, Svendsen JH, Hofman A, Uitterlinden AG, Gudnason V, Isobe M, Malik R, Dichgans M, Rosand J, Van Wagoner DR, Consortium M, Consortium AF, Benjamin EJ, Milan DJ, Melander O, Heckbert SR, Ford I, Liu Y, Barnard J, Olesen MS, Stricker BH, Tanaka T, Kaab S, Ellinor PT. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:1225-1235.

27) Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dörr M, Ozaki K, Smith AV, Müller-Nurasyid M, Walter S, Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Everett BM, Ford I, Franco OH, Harris TB, Hofman A, Kääb S, Mahida S, Kathiresan S, Kubo M, Launer LJ, Macfarlane PW, Magnani JW, McKnight B, McManus DD, Peters A, Psaty BM, Rose LM, Rotter JI, Silbernagel G, Smith JD, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor KD, Tomaschitz A, Tsunoda T, Uitterlinden AG, Van Wagoner DR, Völker U, Völzke H, Murabito JM, Sinner MF, Gudnason V, Felix SB, März W, Chung M, Albert CM, Stricker BH, Tanaka T, Heckbert SR, Jukema JW, Alonso A, Benjamin EJ, Ellinor PT. Novel Genetic Markers Associate With Atrial Fibrillation Risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1200-1210.

28) Tada H, Shiffman D, Smith JG, Sjogren M, Lubitz SA, Ellinor PT, Louie JZ, Catanese JJ, Engstrom G, Devlin JJ, Kathiresan S, Melander O. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke*. 2014;45:2856-2862.

29) Everett BM, Cook NR, Conen D, Chasman DI, Ridker PM, Albert CM. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. *Eur Heart J*. 2013;34:2243-2251.

30) Lubitz SA, Yin X, Lin HJ, Kolek M, Smith JG, Trompet S, Rienstra M, Rost NS, Teixeira PL, Almgren P, Anderson CD, Chen LY, Engstrom G, Ford I, Furie KL, Guo X, Larson MG, Lunetta KL, Macfarlane PW, Psaty BM, Soliman EZ, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor KD, Weng LC, Yao J, Geelhoed B, Verweij N, Siland JE, Kathiresan S, Roselli C, Roden DM, van

der Harst P, Darbar D, Jukema JW, Melander O, Rosand J, Rotter JI, Heckbert SR, Ellinor PT, Alonso A, Benjamin EJ, Consortium AF. Genetic Risk Prediction of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;135:1311-1320.

31) Hucker WJ, Saini H, Lubitz SA, Ellinor PT. Atrial Fibrillation Genetics: Is There a Practical Clinical Value Now or in the Future? *Can J Cardiol*. 2016;32:1300-1305.

32) Kim SK, Pak HN, Park JH, Ko KJ, Lee JS, Choi JI, Choi DH, Kim YH. Clinical and serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Europace*. 2009;11:1632-1638.

33) Shoemaker MB, Bollmann A, Lubitz SA, Ueberham L, Saini H, Montgomery J, Edwards T, Yoneda Z, Sinner MF, Arya A, Sommer P, Delaney J, Goyal SK, Saavedra P, Kanagasundram A, Whalen SP, Roden DM, Hindricks G, Ellis CR, Ellinor PT, Darbar D, Husser D. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:296-302.

34) Choi EK, Park JH, Lee JY, Nam CM, Hwang MK, Uhm JS, Joung B, Ko YG, Lee MH, Lubitz SA, Ellinor PT, Pak HN. Korean Atrial Fibrillation (AF) Network: Genetic Variants for AF Do Not Predict Ablation Success. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002046.

35) Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Jr., Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-847.

36) Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of Current and Future Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation in the U.S. Adult Population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-1147.

37) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates 11Reprints are not available. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.

38) Miller PS, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke*. 2005;36:360-366.

39) Chen LY, Benditt DG, Alonso A. Atrial Fibrillation and Its Association With Sudden Cardiac Death. *Circulation Journal*. 2014;78:2588-2593.

40) Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, Tsang TSM. Mortality Trends in Patients Diagnosed With First Atrial Fibrillation: A 21-Year Community-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:986-992.

41) Lubitz SA, Moser C, Sullivan L, Rienstra M, Fontes JD, Villalon ML, Pai M, McManus DD, Schnabel RB, Magnani JW, Yin X, Levy D, Pencina MJ, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Atrial fibrillation patterns and risks of subsequent stroke, heart failure, or death in the community. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000126.

42) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920-5.

43) Jacobs V, Cutler MJ, Day JD and Bunch TJ. Atrial fibrillation and dementia. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25:44-51.

44) Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH. Asymptomatic Atrial Fibrillation: Clinical Correlates, Management, and Outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015;128:509-518.e2.

45) Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB, American Heart Association Statistics C and Stroke Statistics S. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:399-410.

46) Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313-320.

47) Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37:1591-1602.

48) Carlsson Jö, Miketic S, Windeler Jü, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus

rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1690-1696.

49) Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JMO, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey J-Y, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau J-L, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-2677.

50) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834-1840.

51) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management I. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-1833.

52) Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation.* 2005;112:307-313.

53) Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lamiy SZ, Meininger G, Henrikson CA, Marine JE, Berger R, Calkins H. Symptomatic and Asymptomatic Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:134-139.

54) Verma A, Champagne J, Sapp J, Essebag V, Novak P, Skanes A, Morillo CA, Khaykin Y, Birnie D. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (discern af): A prospective, multicenter study. *JAMA Internal Medicine.* 2013;173:149-156.

55) Rienstra M, Vermond RA, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Van Gelder IC. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: Results of the RACE study. *Heart Rhythm.* 2014;11:939-945.

56) Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, Roger VL, Chamberlain AM. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm.* 2016;13:1418-1424.

57) Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: The Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J.* 2006;152:1097-1103.

58) Pedrote A, Arana-Rueda E, Garcia-Riesco L, Sanchez-Brotons J, Duran-Guerrero M, Gomez-Pulido F, Arce-Leon A, Frutos-Lopez M. Paroxysmal atrial fibrillation burden before and after pulmonary veins isolation: an observational study through a subcutaneous leadless cardiac monitor. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:1075-1082.

59) Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Bradley DJ, Bluhm CM, Haroldson JM, Packer DL. Long-Term Quality of Life After Ablation of Atrial Fibrillation: The Impact of Recurrence, Symptom Relief, and Placebo Effect. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2308-2316.

60) Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1525-1533.

61) Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:220-228.

62) Ho SY, McCarthy KP. Anatomy of the left atrium for interventional electrophysiologists. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:620-627.

63) Kato R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G, Angkeow P, LaCorte J, Bluemke D, Berger R, Halperin HR, Calkins H. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2003;107:2004-2010.

64) Jongbloed MRM, Lamb HJ, Bax JJ, Schuijf JD, de Roos A, van der Wall EE, Schalij MJ. Noninvasive visualization of the cardiac venous system using multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:749-753.

65) Mlcochová H, Tintera J, Porod V, Peichl P, Cihák R, Kautzner J. Magnetic Resonance Angiography of Pulmonary Veins: Implications for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:1073-1080.

66) Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and

the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*. 1966;34:412-422.

67) Weiss C, Gocht A, Willems S, Hoffmann M, Risius T, Meinertz T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:1352-1356.

68) Wang K, Ho SY, Gibson DG, Anderson RH. Architecture of atrial musculature in humans. *Br Heart J*. 1995;73:559-565.

69) Pashakhanloo F, Herzka DA, Ashikaga H, Mori S, Gai N, Bluemke DA, Trayanova NA, McVeigh ER. Myofiber Architecture of the Human Atria as Revealed by Submillimeter Diffusion Tensor Imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e004133.

70) Haissaguerre M, Shah AJ, Cochet H, Hocini M, Dubois R, Efimov I, Vigmond E, Bernus O, Trayanova N. Intermittent drivers anchoring to structural heterogeneities as a major pathophysiological mechanism of human persistent atrial fibrillation. *J Physiol*. 2016;594:2387-2398.

71) Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, Moore BT, Li N, Jayne LA, Kalyanasundaram A, Lim P, Bratasz A, Powell KA, Simonetti OP, Higgins RSD, Kilic A, Mohler PJ, Janssen PML, Weiss R, Hummel JD, Fedorov VV. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J*. 2015;36:2390-2401.

72) Kim DT, Lai AC, Hwang C, Fan L-T, Karagueuzian HS, Chen P-S, Fishbein MC. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1324-1327.

73) Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Sánchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29:356-362.

74) Han S, Joung B, Scanavacca M, Sosa E, Chen P-S, Hwang C. Electrophysiological characteristics of the Marshall bundle in humans. *Heart Rhythm*. 2010;7:786-793.

75) Gittenberger-de Groot AC, Blom NM, Aoyama N, Sucov H, Wenink AC, Poelmann RE. The role of neural crest and epicardium-derived cells in conduction system formation. *Novartis Found Symp*. 2003;250:125-34; discussion 134-141, 276-279.

76) Jongbloed MR, Schalij MJ, Poelmann RE, Blom NA, Fekkes ML, Wang Z, Fishman GI, Gittenberger-De Groot AC. Embryonic Conduction Tissue. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:349-355.

77) Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, Saad EB, Navia JL, McCarthy PM, Tchou P, Gillinov AM, Natale A. Evidence of Specialized Conduction Cells in Human Pulmonary Veins of Patients with Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:803-809.

78) Chen YC, Pan NH, Cheng CC, Higa S, Chen YJ, Chen SA. Heterogeneous Expression of Potassium Currents and Pacemaker Currents Potentially Regulates Arrhythmogenesis of Pulmonary Vein Cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:1039-1045.

79) Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, Nattel S. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol*. 2003;551:801-813.

80) Verheule S, Wilson EE, Arora R, Engle SK, Scott LR, Olgin JE. Tissue structure and connexin expression of canine pulmonary veins. *Cardiovasc Res*. 2002;55:727-738.

81) Honjo H, Boyett MR, Niwa R, Inada S, Yamamoto M, Mitsui K, Horiuchi T, Shibata N, Kamiya K, Kodama I. Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation*. 2003;107:1937-1943.

82) Levin MD, Lu MM, Petrenko NB, Hawkins BJ, Gupta TH, Lang D, Buckley PT, Jochems J, Liu F, Spurney CF, Yuan LJ, Jacobson JT, Brown CB, Huang L, Beermann F, Margulies KB, Madesh M, Eberwine JH, Epstein JA, Patel VV. Melanocyte-like cells in the heart and pulmonary veins contribute to atrial arrhythmia triggers. *J Clin Invest*. 2009;119:3420-3436.

83) Wongcharoen W, Chen Y-C, Chen Y-J, Chang C-M, Yeh H-I, Lin C-I, Chen S-A. Effects of a Na+/Ca2+ exchanger inhibitor on pulmonary vein electrical activity and ouabain-induced arrhythmogenicity. *Cardiovasc Res*. 2006;70:497-508.

84) Weerasooriya R, Jaïs P, Scavée C, Macle L, Shah DC, Arentz T, Salerno JA, Raybaud F, Choi KJ, Hocini M, Clémenty J, Haïssaguerre M. Dissociated Pulmonary Vein Arrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:1173-1179.

85) Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jais P, Janse MJ, Haissaguerre M, De Bakker JM. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105:2442-2448.

86) Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, Vaz D, Olgin JE. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins

assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*. 2003;107:1816-1821.

87) Özgen N, Dun W, Sosunov EA, Anyukhovsky EP, Hirose M, Duffy HS, Boyden PA, Rosen MR. Early electrical remodeling in rabbit pulmonary vein results from trafficking of intracellular SK2 channels to membrane sites. *Cardiovasc Res*. 2007;75:758-769.

88) Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, Berenfeld O, Nattel S. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:668-671.

89) Chen SA, Tai CT. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Originating from the Non-Pulmonary Vein Foci. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:229-232.

90) Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2479-2485.

91) Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2281-2289.

92) Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, Arenal A, Villacastin JP, Torrecilla EG, Sanchez A, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Berenfeld O. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation*. 2006;114:2434-2442.

93) Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jais P, Vaidyanathan R, Hsu LF, Garrigue S, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Scavee C, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Haissaguerre M. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2005;112:789-797.

94) Hou Y, Zhou Q, Po SS. Neuromodulation for cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2016;13:584-592.

95) Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation*. 1997;95:2573-2584.

96) Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)*. 2005;209:425-438.

97) Armour JA, Murphy DA, Yuan B-X, MacDonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *The Anatomical Record*. 1997;247:289-298.

98) Pauza DH, Skripka V, Pauziene N. Morphology of the Intrinsic Cardiac Nervous System in the Dog: A Whole-Mount Study Employing Histochemical Staining with Acetylcholinesterase. *Cells Tissues Organs*. 2002;172:297-320.

99) Po SS, Nakagawa H and Jackman WM. Localization of Left Atrial Ganglionated Plexi in Patients with Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:1186-1189.

100) Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, Zhang Y, Lu Z, Truong K, Patterson E, Lazzara R, Jackman WM, Po SS. Ganglionated Plexi Modulate Extrinsic Cardiac Autonomic Nerve Input: Effects on Sinus Rate, Atrioventricular Conduction, Refractoriness, and Inducibility of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:61-68.

101) Chevalier P, Tabib A, Meyronnet D, Chalabreysse L, Restier L, Ludman V, Aliès A, Adeleine P, Thivolet F, Burri H, Loire R, François L, Fanton L. Quantitative study of nerves of the human left atrium. *Heart Rhythm*. 2005;2:518-522.

102) Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, Chen LS, Chen P-S, Fishbein MC. Autonomic Innervation and Segmental Muscular Disconnections at the Human Pulmonary Vein-Atrial Junction: Implications for Catheter Ablation of Atrial-Pulmonary Vein Junction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:132-143.

103) Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114:1500-1515.

104) Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, Edwards J, Zhou J, Wu R, Geng N, Lazzara R, Jackman WM. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm*. 2006;3:201-208.

105) Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM. Autonomically Induced Conversion of Pulmonary Vein Focal Firing Into Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1878-1886.

106) Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation*. 2000;101:1185-1191.

107) Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Niu G, Fung KM, Zhao L, Ghias M, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H, Po SS. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing.

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008;1:184-192.

108) Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm.* 2005;2:624-631.

109) Zhou J, Scherlag BJ, EdwardS J, Jackman WM, Lazzara R, Po SS. Gradients of Atrial Refractoriness and Inducibility of Atrial Fibrillation due to Stimulation of Ganglionated Plexi. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:83-90.

110) Choi EK, Shen MJ, Han S, Kim D, Hwang S, Sayfo S, Piccirillo G, Frick K, Fishbein MC, Hwang C, Lin SF, Chen PS. Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs. *Circulation.* 2010;121:2615-2623.

111) Choi EK, Zhao Y, Everett THt, Chen PS. Ganglionated plexi as neuromodulation targets for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28:1485-1491.

112) Katritsis D, Giazitzoglou E, Sougiannis D, Goumas N, Paxinos G, Camm AJ. Anatomic Approach for Ganglionic Plexi Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2008;102:330-334.

113) Lemery R, Birnie D, Tang ASL, Green M, Gollob M. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006;3:387-396.

114) Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, Artyomenko S, Shirokova N, Turov A, Katritsis DG. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6:1257-1264.

115) Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, Lara S, Hardy C, Darrieux F, Trombetta I, Negrao CE, Sosa E. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2006;114:876-885.

116) Katritsis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, Pokushalov E, Po SS, Camm AJ. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: A randomized study. *Heart Rhythm.* 2011;8:672-678.

117) Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GCM, Po SS, Camm AJ, Ioannidis JPA. Autonomic Denervation Added to Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2318-2325.

118) Driessen AHG, Berger WR, Krul SPJ, van den Berg NWE, Neefs J, Piersma FR, Chan Pin Yin DRPP, de Jong JSSG, van Boven WP, de Groot JR. Ganglion Plexus Ablation in Advanced Atrial Fibrillation: The AFACT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1155-1165.

119) Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6:S26-S34.

120) Chen J, Wasmund SL, Hamdan MH. Back to the Future: The Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:413-421.

121) Bauer A, Deisenhofer I, Schneider R, Zrenner B, Barthel P, Karch M, Wagenpfeil S, Schmitt C, Schmidt G. Effects of circumferential or segmental pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation on cardiac autonomic function. *Heart Rhythm.* 2006;3:1428-1435.

122) Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. A Randomized Comparison of Pulmonary Vein Isolation With Versus Without Concomitant Renal Artery Denervation in Patients With Refractory Symptomatic Atrial Fibrillation and Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1163-1170.

123) Tsai W-C, Chan Y-H, Chinda K, Chen Z, Patel J, Shen C, Zhao Y, Jiang Z, Yuan Y, Ye M, Chen LS, Riley AA, Persohn SA, Territo PR, Everett TH, Lin S-F, Vinters HV, Fishbein MC, Chen P-S. Effects of renal sympathetic denervation on the stellate ganglion and brain stem in dogs. *Heart Rhythm.* 2017;14:255-262.

124) Chrispin J, Ipek EG, Habibi M, Yang E, Spragg D, Marine JE, Ashikaga H, Rickard J, Berger RD, Zimmerman SL, Calkins H, Nazarian S. Clinical predictors of cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2017;19:371-377.

125) Cochet H, Mouries A, Nivet H, Sacher F, Derval N, Denis A, Merle M, Relan J, Hocini M, Haïssaguerre M, Laurent F, Montaudon M, Jaïs P. Age, Atrial Fibrillation, and Structural Heart Disease Are the Main Determinants of Left Atrial Fibrosis Detected by Delayed-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in a General Cardiology Population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:484-492.

126) Kottkamp H. Fibrotic Atrial Cardiomyopathy: A Specific Disease/Syndrome Supplying Substrates for Atrial Fibrillation, Atrial Tachycardia, Sinus Node Disease, AV Node Disease, and

Thromboembolic Complications. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:797-799.

127) Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34: 2731-2738.

128) Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, McGann CJ, Akoum N, Kholmovski E, Macleod RS, Marrouche NF. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2010;7:1475-1481.

129) Konrad T, Theis C, Mollnau H, Sonnenschein S, Ocete BQ, Bock K, Münzel T, Rostock T. Primary Persistent Atrial Fibrillation: A Distinct Arrhythmia Subentity of an Ablation Population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:1289-1294.

130) Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidbüchel H. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2005;67:655-666.

131) de Oliveira ÍM, Oliveira BD, Scanavacca MI, Gutierrez PS. Fibrosis, myocardial crossings, disconnections, abrupt turns, and epicardial reflections: do they play an actual role in human permanent atrial fibrillation? A controlled necropsy study. *Cardiovascular Pathology.* 2013;22:65-69.

132) Smorodinova N, Lantová L, Bláha M, Melenovský V, Hanzelka J, Pirk J, Kautzner J, Kučera T. Bioptic Study of Left and Right Atrial Interstitium in Cardiac Patients with and without Atrial Fibrillation: Interatrial but Not Rhythm-Based Differences. *PLOS ONE.* 2015;10:e0129124.

133) Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2225-2232.

134) Kottkamp H, Berg JAN, Bender R, Rieger A, Schreiber D. Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA): A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;27:22-30.

135) Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114:1453-1468.

136) Andrade J, Khairy P, Dubuc M, Deyell MW, Roy D, Talajic M, Thibault B, Guerra PG, Rivard L, Macle L. The time course of exit and entrance block during cryoballoon pulmonary vein isolation. *EP Europace.* 2014;16:500-504.

137) Andrade JG, Khairy P, Macle L, Packer DL, Lehmann JW, Holcomb RG, Ruskin JN, Dubuc M. Incidence and significance of early recurrences of atrial fibrillation after cryoballoon ablation: insights from the multicenter Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (STOP AF) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:69-75.

138) Akoum N, McGann C, Vergara G, Badger T, Ranjan R, Mahnkopf C, Kholmovski E, Macleod ROB, Marrouche N. Atrial Fibrosis Quantified Using Late Gadolinium Enhancement MRI is Associated With Sinus Node Dysfunction Requiring Pacemaker Implant. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;23:44-50.

139) Kottkamp H, Schreiber D. The Substrate in "Early Persistent" Atrial Fibrillation: Arrhythmia Induced, Risk Factor Induced, or From a Specific Fibrotic Atrial Cardiomyopathy?. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2016;2:140-142.

140) Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9:S2-12.

141) Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim Y-H, Lip GYH, Ma C-S, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S, Document R, Review c. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *EP Europace.* 2016;18:1455-1490.

142) Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJJM, Rivard L. Mechanisms of Atrial Fibrillation: Lessons From Animal Models. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;48:9-28.

143) Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, Polovina MM, Marinkovic JM, Ostojic MC, Lip GYH. A 12-Year Follow-up Study of Patients With Newly Diagnosed Lone Atrial Fibrillation: Implications of Arrhythmia Progression on Prognosis: The Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Chest.* 2012;141:339-347.

144) Holmqvist F, Kim S, Steinberg BA, Reiffel JA, Mahaffey KW, Gersh BJ, Fonarow GC, Naccarelli GV, Chang P, Freeman JV, Kowey PR, Thomas L, Peterson ED, Piccini JP. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of

rhythm. *Heart*. 2015;101:894-899.

145) Veasey RA, Sugihara C, Sandhu K, Dhillon G, Freemantle N, Furniss SS, Sulke AN. The natural history of atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers: is atrial fibrillation a progressive disease? *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44:23-30.

146) Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:230-246.

147) Filgueiras-Rama D, Price NF, Martins RP, Yamazaki M, Avula UM, Kaur K, Kalifa J, Ennis SR, Hwang E, Devabhaktuni V, Jalife J, Berenfeld O. Long-term frequency gradients during persistent atrial fibrillation in sheep are associated with stable sources in the left atrium. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:1160-1167.

148) Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62-73.

149) Pandit SV, Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circ Res*. 2013;112:849-862.

150) Martins RP, Kaur K, Hwang E, Ramirez RJ, Willis BC, Filgueiras-Rama D, Ennis SR, Takemoto Y, Ponce-Balbuena D, Zarzoso M, O'Connell RP, Musa H, Guerrero-Serna G, Avula UM, Swartz MF, Bhushal S, Deo M, Pandit SV, Berenfeld O, Jalife J. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:1472-1482.

151) Nattel S. Paroxysmal Atrial Fibrillation and Pulmonary Veins: Relationships Between Clinical Forms and Automatic Versus Re-entrant Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2013;29:1147-1149.

152) Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, Casadei B. Targeting Inflammation and Oxidative Stress in Atrial Fibrillation: Role of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibition with Statins. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:1268-1285.

153) Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23:71-84.

154) Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J*. 2012;33:1870-1877.

155) Wei SK, Ruknudin AM, Shou M, McCurley JM, Hanlon SU, Elgin E, Schulze DH, Haigney MC. Muscarinic modulation of the sodium-calcium exchanger in heart failure. *Circulation*. 2007;115:1225-1233.

156) He X, Gao X, Peng L, Wang S, Zhu Y, Ma H, Lin J, Duan DD. Atrial fibrillation induces myocardial fibrosis through angiotensin II type 1 receptor-specific Arkadia-mediated downregulation of Smad7. *Circ Res*. 2011;108:164-175.

157) Schiller M, Javelaud D, Mauviel A. TGF-β-induced SMAD signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing. *J Dermatol Sci*. 2004;35:83-92.

158) Ben Amar M, Bianca C. Towards a unified approach in the modeling of fibrosis: A review with research perspectives. *Physics of Life Reviews*. 2016;17:61-85.

159) Jalife J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29:20-27.

160) Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25:475-484.

161) de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, Lahpor JR. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation*. 1993;88:915-926.

162) Bian W, Tung L. Structure-related initiation of reentry by rapid pacing in monolayers of cardiac cells. *Circ Res*. 2006;98:e29-38.

163) Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:397-413.

164) de Bakker JMT, Stein M, van Rijen HVM. Three-dimensional anatomic structure as substrate for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005;2:777-779.

165) Valderrábano M, Kim Y-H, Yashima M, Wu T-J, Karagueuzian HS, Chen P-S. Obstacle-induced transition from ventricular fibrillation to tachycardia in isolated swine right ventricles: Insights into the transition dynamics and implications for the critical mass. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2000-2008.

166) Choi JI, Park SM, Park JS, Hong SJ, Pak HN, Lim DS, Kim YH, Shim WJ. Changes in left atrial structure and function after catheter ablation and electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Circ J*. 2008;72:2051-2057.

167) Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? *Cardiovascular Pathology*. 2005;14:37-41.

168) Roberts-Thomson KC, Sanders P, Kalman JM. Sinus Node

Disease: An Idiopathic Right Atrial Myopathy. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17:211-214.

169) Haemers P, Hamdi H, Guedj K, Suffee N, Farahmand P, Popovic N, Claus P, LePrince P, Nicoletti A, Jalife J, Wolke C, Lendeckel U, Jaïs P, Willems R, Hatem SN. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J.* 2017;38:53-61.

170) Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. The Implications of Obesity for Cardiac Arrhythmia Mechanisms and Management. *Can J Cardiol.* 2015;31:203-210.

171) Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:1565-1572.

172) Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1-11.

173) Goette A, Röcken C. Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender-dependent "arrhythmogenic substrate"? *Eur Heart J.* 2004;25:1185-1186.

174) Podduturi V, Armstrong DR, Hitchcock MA, Roberts WC, Guileyardo JM. Isolated Atrial Amyloidosis and the Importance of Molecular Classification. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2013;26:387-389.

175) Rocken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, Roessner A, Goette A. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2002;106:2091-2097.

176) Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Genis A, Roura S, Rodriguez Font E, Aris A, Cinca J. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation.* 2004;110:1358-1363.

177) Wang L, Myles RC, De Jesus NM, Ohlendorf AK, Bers DM, Ripplinger CM. Optical mapping of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} in the intact heart: ryanodine receptor refractoriness during alternans and fibrillation. *Circ Res.* 2014;114:1410-1421.

178) Greiser M, Schotten U. Dynamic remodeling of intracellular Ca2+ signaling during atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;58:134-142.

179) Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, Sun Q, Wieland T, Ravens U, Nattel S, Wehrens XH, Dobrev D. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and increased Na^{+}-Ca^{2+} exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;125:2059-2070.

180) Chiang DY, Kongchan N, Beavers DL, Alsina KM, Voigt N, Neilson JR, Jakob H, Martin JF, Dobrev D, Wehrens XH, Li N. Loss of microRNA-106b-25 cluster promotes atrial fibrillation by enhancing ryanodine receptor type-2 expression and calcium release. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:1214-1222.

181) Li N, Chiang DY, Wang S, Wang Q, Sun L, Voigt N, Respress JL, Ather S, Skapura DG, Jordan VK, Horrigan FT, Schmitz W, Muller FU, Valderrabano M, Nattel S, Dobrev D, Wehrens XHT. Ryanodine receptor-mediated calcium leak drives progressive development of an atrial fibrillation substrate in a transgenic mouse model. *Circulation.* 2014;129:1276-1285.

182) Dong LW, Wu LL, Ji Y, Liu MS. Impairment of the ryanodine-sensitive calcium release channels in the cardiac sarcoplasmic reticulum and its underlying mechanism during the hypodynamic phase of sepsis. *Shock.* 2001;16:33-39.

183) Caballero R, de la Fuente MG, Gómez R, Barana A, Amorós I, Dolz-Gaitón P, Osuna L, Almendral J, Atienza F, Fernández-Avilés F, Pita A, Rodríguez-Roda J, Pinto Á, Tamargo J, Delpón E. In Humans, Chronic Atrial Fibrillation Decreases the Transient Outward Current and Ultrarapid Component of the Delayed Rectifier Current Differentially on Each Atria and Increases the Slow Component of the Delayed Rectifier Current in Both. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2346-2354.

184) Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy P, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca^{2+} currents and human atrial fibrillation. *Circ Res.* 1999;85:428-436.

185) Voigt N, Trausch A, Knaut M, Matschke K, Varro A, Van Wagoner DR, Nattel S, Ravens U, Dobrev D. Left-to-right atrial inward rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:472-480.

186) Deshmukh A, Barnard J, Sun H, Newton D, Castel L, Pettersson G, Johnston D, Roselli E, Gillinov AM, McCurry K, Moravec C, Smith JD, Van Wagoner DR, Chung MK. Left atrial transcriptional changes associated with atrial fibrillation susceptibility and persistence. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:32-41.

187) Nattel S. Changes in the atrial transcriptome and atrial fibrillation: susceptibility, persistence, causes, and consequences. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:5-7.

188) Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54:204-216.

189) Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 2002;415:219.

190) Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiological Reviews.* 2011;91:265-325.

191) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659-666.

192) Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1964;67:200-220.

193) Garrey WE. The Nature of Fibrillary Contraction of the Heart.-Its Relation to Tissue Mass and Form. *American Journal of Physiology-Legacy Content.* 1914;33:397-414.

194) Jalife J. Déjà vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. *Cardiovasc Res.* 2011;89:766-775.

195) Lewis T. Oliver-Sharpey Lectures on the Nature of Flutter and Fibrillation of the Auricle. *British Medical Journal.* 1921;1:551-555.

196) Boer RA, Voors AA, Muntendam P, Gilst WH, Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:811-817.

197) Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chan P, Chang MS, Lin CI. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:2849-2854.

198) Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XHT, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2014;129:145-156.

199) Christ T, Rozmaritsa N, Engel A, Berk E, Knaut M, Metzner K, Canteras M, Ravens U, Kaumann A. Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2014;111:11193-11198.

200) Greiser M, Kerfant B-G, Williams GSB, Voigt N, Harks E, Dibb KM, Giese A, Meszaros J, Verheule S, Ravens U, Allessie MA, Gammie JS, van der Velden J, Lederer WJ, Dobrev D, Schotten U. Tachycardia-induced silencing of subcellular Ca^{2+} signaling in atrial myocytes. *J Clin Invest.* 2014;124:4759-4772.

201) Lee S-H, Tai C-T, Hsieh M-H, Tsao H-M, Lin Y-J, Chang S-L, Huang J-L, Lee K-T, Chen Y-J, Cheng J-J, Chen S-A. Predictors of Non-Pulmonary Vein Ectopic Beats Initiating Paroxysmal Atrial Fibrillation: Implication for Catheter Ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1054-1059.

202) Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of trachycardia. *Circ Res.* 1973;33:54-62.

203) Mines GR. On circulating excitations in heart muscle and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Trans R Soc Can.* 1914;8:43-52.

204) Wiener N, Rosenblueth A. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1946;16:205-265.

205) Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res.* 1977;41:9-18.

206) Winfree AT. Varieties of spiral wave behavior: An experimentalist's approach to the theory of excitable media. Chaos: *An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science.* 1991;1:303-334.

207) Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res.* 1988;62:395-410.

208) Winfree AT. Vortex Action Potentials in Normal Ventricular Musclea. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;591:190-207.

209) Davidenko JM, Kent PF, Chialvo DR, Michaels DC, Jalife J. Sustained vortex-like waves in normal isolated ventricular muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:8785-8789.

210) Fast VG, Kléber AG. Role of wavefront curvature in propagation of cardiac impulse. *Cardiovasc Res.* 1997;33:258-271.

211) Zhao J, Hansen BJ, Csepe TA, Lim P, Wang Y, Williams M, Mohler PJ, Janssen PM, Weiss R, Hummel JD, Fedorov VV.

Integration of High-Resolution Optical Mapping and 3-Dimensional Micro-Computed Tomographic Imaging to Resolve the Structural Basis of Atrial Conduction in the Human Heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:1514-1517.

212) Kneller J, Kalifa J, Zou R, Zaitsev AV, Warren M, Berenfeld O, Vigmond EJ, Leon LJ, Nattel S, Jalife J. Mechanisms of atrial fibrillation termination by pure sodium channel blockade in an ionically-realistic mathematical model. *Circ Res.* 2005;96:e35-47.

213) Cuculich PS, Wang Y, Lindsay BD, Faddis MN, Schuessler RB, Damiano RJ, Jr., Li L, Rudy Y. Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns. *Circulation.* 2010;122:1364-1372.

214) Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat MQ, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2014;130:530-538.

215) Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, Schricker A, Lalani GG, Krummen DE, Shivkumar K, Miller JM. Ablation of Rotor and Focal Sources Reduces Late Recurrence of Atrial Fibrillation Compared With Trigger Ablation Alone: Extended Follow-Up of the CONFIRM Trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1761-1768.

216) Lin YJ, Lo MT, Lin C, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Hsieh WH, Chang HY, Lin WY, Chung FP, Liao JN, Chen YY, Hanafy D, Huang NE, Chen SA. Prevalence, characteristics, mapping, and catheter ablation of potential rotors in nonparoxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:851-358.

217) Lin Y-J, Lo M-T, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, Chao T-F, Chung F-P, Liao J-N, Lin C-Y, Kuo H-Y, Chang Y-C, Lin C, Tuan T-C, Vincent Young H-W, Suenari K, Dan Do VB, Raharjo SB, Huang NE, Chen S-A. Benefits of Atrial Substrate Modification Guided by Electrogram Similarity and Phase Mapping Techniques to Eliminate Rotors and Focal Sources Versus Conventional Defragmentation in Persistent Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2016;2:667-678.

218) Lee S, Sahadevan J, Khrestian CM, Cakulev I, Markowitz A, Waldo AL. Simultaneous Biatrial 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;132:2108-2117.

219) van der Does LJME, Kik C, Bogers AJJC, Allessie MA, de Groot NMS. Dynamics of Endo- and Epicardial Focal Fibrillation Waves at the Right Atrium in a Patient With Advanced Atrial Remodelling. *Can J Cardiol.* 2016;32:1260.e19-1260.e21.

220) de Groot N, van der Does L, Yaksh A, Lanters E, Teuwen C, Knops P, van de Woestijne P, Bekkers J, Kik C, Bogers A, Allessie M. Direct Proof of Endo-Epicardial Asynchrony of the Atrial Wall During Atrial Fibrillation in Humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9.

221) Perez FJ, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:393-401.

222) Hsu LF, Jais P, Keane D, Wharton JM, Deisenhofer I, Hocini M, Shah DC, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation.* 2004;109:828-832.

223) Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: Outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:185-197.

224) Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, Gillinov AM, Wazni O, Martin DO, Rossillo A, Verma A, Cummings J, Erciyes D, Saad E, Bhargava M, Bash D, Schweikert R, Burkhardt D, Williams-Andrews M, Perez-Lugones A, Abdul-Karim A, Saliba W, Natale A. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1004-1009.

225) Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, Lin D, Dixit S, Zado E, Callans D, Marchlinski FE. Reversal of Left Ventricular Dysfunction Following Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:9-14.

226) Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Russo AD, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haïssaguerre M, Natale A. Pulmonary-Vein Isolation

for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1778-1785.

227) MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJV, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart*. 2011;97:740-747.

228) Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D, Investigators C-A. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-427.

229) Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, Goromonzi F, Sawhney V, Duncan E, Page SP, Ullah W, Unsworth B, Mayet J, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:31-38.

230) Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, Jais P, Zado E, Rossillo A, Di Biase L, Schweikert RA, Saliba WI, Horton R, Mohanty P, Patel D, Burkhardt DJ, Wazni OM, Bonso A, Callans DJ, Haissaguerre M, Raviele A, Natale A. The Risk of Thromboembolism and Need for Oral Anticoagulation After Successful Atrial Fibrillation Ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:735-743.

231) Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, Day JD. Patients Treated with Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Have Long-Term Rates of Death, Stroke, and Dementia Similar to Patients Without Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:839-845.

232) Dagres N, Varounis C, Gaspar T, Piorkowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Flevari P, Simeonidou E, Rallidis LS, Tsougos E, Hindricks G, Sommer P, Anastasiou-Nana M. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail*. 2011;17:964-970.

233) Lin Y-J, Chao T-F, Tsao H-M, Chang S-L, Lo L-W, Chiang C-E, Hu Y-F, Hsu P-F, Chuang S-Y, Li C-H, Chung F-P, Chen Y-Y, Wu T-J, Hsieh M-H, Chen S-A. Successful catheter ablation reduces the risk of cardiovascular events in atrial fibrillation patients with CHA_2DS_2-VASc risk score of 1 and higher. *EP Europace*. 2013;15:676-684.

234) Ghanbari H, Başer K, Jongnarangsin K, Chugh A, Nallamothu BK, Gillespie BW, Başer HD, Swangasool A, Crawford T, Latchamsetty R, Good E, Pelosi F, Bogun F, Morady F, Oral H. Mortality and cerebrovascular events after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11:1503-1511.

235) Gaita F, Ebrille E, Scaglione M, Caponi D, Garberoglio L, Vivalda L, Barbone A, Gallotti R. Very Long-Term Results of Surgical and Transcatheter Ablation of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;96:1273-1278.

236) Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e004549.

237) Seo G-H, Jang S-W, Oh Y-S, Lee MY, Rho T-H. Efficacy and Safety Outcomes of Catheter Ablation of Non-valvular Atrial Fibrillation in Korean Practice: Analysis of Nationwide Claims Data. *Int J Arrhythm*. 2018;19:14-21.

238) Oral H, Knight BP, Özaydın M, Tada H, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SWK, Greenstein R, Pelosi F, Strickberger SA, Morady F. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:100-104.

239) Joshi S, Choi AD, Kamath GS, Raiszadeh F, Marrero D, Badheka A, Mittal S, Steinberg JS. Prevalence, Predictors, and Prognosis of Atrial Fibrillation Early After Pulmonary Vein Isolation: Findings from 3 Months of Continuous Automatic ECG Loop Recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:1089-1094.

240) Andrade JG, Macle L, Khairy P, Khaykin Y, Mantovan R, De Martino G, Chen J, Morillo CA, Novak P, Guerra PG, Nair G, Torrecilla EG, Verma A. Incidence and Significance of Early Recurrences Associated with Different Ablation Strategies for AF: A STAR-AF Substudy. J *Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1295-1301.

241) Grubman E, Pavri BB, Lyle S, Reynolds C, Denofrio D, Kocovic DZ. Histopathologic Effects of Radiofrequency Catheter Ablation in Previously Infarcted Human Myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:336-342.

242) Hsieh MH, Chiou CW, Wen ZC, Wu CH, Tai CT, Tsai CF,

Ding YA, Chang MS, Chen SA. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation*. 1999;100:2237-2243.

243) Fenelon G, Brugada P. Delayed Effects of Radiofrequency Energy: Mechanisms and Clinical Implications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19:484-489.

244) Opolski PLAMKAEKAAPAPBAJKAPSARPAG. *Does a blanking period after pulmonary vein isolation impact long-term results? Results after 55 months of follow-up;* 2014.

245) Liang JJ, Elafros MA, Chik WW, Santangeli P, Zado ES, Frankel DS, Supple GE, Schaller RD, Lin D, Hutchinson MD, Riley MP, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Early recurrence of atrial arrhythmias following pulmonary vein antral isolation: Timing and frequency of early recurrences predicts long-term ablation success. *Heart Rhythm*. 2015;12:2461-2468.

246) Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118:2498-505.

247) Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:349-361.

248) Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, Marrouche NF, Fanelli R, Brachmann J, Geunther J, Potenza D, Martin DO, Cummings J, Burkhardt JD, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation*. 2005;112:627-635.

249) Eitel C, Hindricks G, Sommer P, Gaspar T, Kircher S, Wetzel U, Dagres N, Esato M, Bollmann A, Husser D, Hilbert S, Zaker-Shahrak R, Arya A, Piorkowski C. Circumferential pulmonary vein isolation and linear left atrial ablation as a single-catheter technique to achieve bidirectional conduction block: The pace-and-ablate approach. *Heart Rhythm*. 2010;7:157-164.

250) Macle L, Khairy P, Weerasooriya R, Novak P, Verma A, Willems S, Arentz T, Deisenhofer I, Veenhuyzen G, Scavée C, Jaïs P, Puererfellner H, Levesque S, Andrade JG, Rivard L, Guerra PG, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial. *The Lancet*. 2015;386:672-679.

251) Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Kokturk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122:2368-2377.

252) Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M, Jais P. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Are Results Maintained at 5 Years of Follow-Up? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:160-166.

253) Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Cha YM, Shen WK, Brady PA, Bluhm CM, Haroldson JM, Hammill SC, Packer DL. Long-Term Outcome of Atrial Fibrillation Ablation: Impact and Predictors of Very Late Recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:1071-1078.

254) Hsieh MH, Tai CT, Lee SH, Lin YK, Tsao HM, Chang SL, Lin YJ, Wongchaoen W, Lee KT, Chen SA. The Different Mechanisms Between Late and Very Late Recurrences of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing a Repeated Catheter Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:231-235.

255) Sotomi Y, Inoue K, Ito N, Kimura R, Toyoshima Y, Masuda M, Doi A, Iwakura K, Okamura A, Koyama Y, Date M, Fujii K. Cause of Very Late Recurrence of Atrial Fibrillation or Flutter After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:552-556.

256) Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Russo AM, Verdino RJ, Lin D, Zado ES, Marchlinski FE. Incidence and Predictors of Very Late Recurrence of Atrial Fibrillation After Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:69-74.

257) Park HC, Lee Y, Lee D, Park YM, Shim J, Ban JE, Choi JI, Park SW, Kim YH. Left atrial functional reservoir: predictive value for outcome of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:1423-1434.

258) Gaztañaga L, Frankel DS, Kohari M, Kondapalli L, Zado ES, Marchlinski FE. Time to recurrence of atrial fibrillation influences outcome following catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2013;10:2-9.

II. 심방세동의 수정 가능한 위험인자와 카테터 절제술에 대한 영향

심방세동 환자의 치료는 전통적으로 (1) 뇌졸중 예방을 위한 항응고 요법 (2) 심박수 조절 (3) 심율동 (리듬) 조절의 세 가지로 나누어 이루어졌다. 하지만 많은 연구 결과들이 발표되면서 위험인자의 교정이 심방세동 치료의 네번째 구성요소로 포함되어야 될 시점이 되었다.[1,2,3]

비만

비만의 중등도 증가는 심방세동 발병 위험의 증가와 연관이 있다.[4] 이 연관성은 다른 알려진 위험 인자에 대한 다변수 보정 후에도 유지되었으며, 체질량 지수 (BMI) 단위 증가 당 심방세동의 위험이 3~7% 증가한다.[4,5,6,7] 비만은 심방세동 burden과 연관된 중요한 원인 중의 하나로 전체 심방세동 발생의 1/5에 기여한다.[8]

비만은 중요한 심방의 재구조화를 초래하여, 심방세동의 발생에 기여한다. 점진적인 체중 증가는 심방 크기의 증가, 간질 섬유화, 심낭 지방, 이질성과 완속 전도 및 인접한 심낭 지방의 심방 심근 침윤과 관련이 있다.[9,10,11] 이런 변화로 심방세동은 더 빈번하게 나타나고 유지된다.

비만이 카테터 절제술 후 심방세동 재발의 위험성에 영향을 줄 수 있다는 많은 연구 결과가 있다.[12-28] 최근의 5,864명을 포함한 16개 연구를 대상으로 한 메타 분석에 따르면 비만과 재발 사이의 연관성을 보고하였으며, BMI의 단위 증가 당 카테터 절제술 후 심방세동 재발의 위험이 3.1% (RR 1.03; 95% CI 1.00-1.07) 더 높음을 확인하였다.[29]

체중관리에 의한 심방세동 발생의 위험 감소, 체중 관리가 심방세동 burden에 미치는 영향, 체중 관리가 카테터 절제술 후 결과에 미치는 영향에 대해서는 정보가 부족하다. 위의 논의에 비추어 볼 때, 5067-patient Action for Heath in Diabetes (Look AHEAD) 연구에서 집중적인 생활 방식 중재는 제 2 형 당뇨병 환자에서 심방세동의 발생 위험을 감소시키지 못했다는 것은 주목할 만하다.[30]

증상이 있는 심방세동 환자를 의사의 지도하에 체중과 심혈관 질환 위험인자를 관리하는 군과 표준 치료를 시행하는 군으로 무작위 배정하여 임상연구를 진행하였다. 체중과 위험 인자의 관리는 심방세동의 증상과 횟수 및 지속시간 감소 등과 연관이 있었다. 실제로, Long-term Effect of Goal Directed Weight Management on an Atrial Fibrillation Cohort (LEGACY) 연구에서 체중 감량을 시행한 심방세동이 있는 비만환자에서 부정맥이 없는 생존율의 용량 의존적 개선이 관찰되었으며, 특히 10% 이상의 체중 감량을 시행하고 체중 변동이 없는 환자에서 최선의 결과가 관찰되었다. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation (ARREST-AF) 코호트 연구에서 심방세동 절제술을 받는 환자의 체중과 위험 인자 관리의 영향을 평가했다. 이 관찰 연구에서, 보조적인 체중과 위험인자 관리로 심방세동의 증상이 개선되고, 절제술 후 동율동 리듬 유지가 더 잘 되는 것을 확인하였다.[31]

체중과 심혈관 대사 위험인자 관리가 카테터 절제술 후에 미치는 효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 심방세동 환자에서 종합적인 위험 인자의 관리의 하나로 체중관리를 권고한다.

1. 체중감량은 심방세동 카테터 절제술을 시행 받을 환자 및 종합적인 위험인자 관리로서 도움이 된다. (IIa)
2. 심방세동 카테터 절제술을 받을 환자에게 시술의 위험도, 이득, 결과를 상의할 때 BMI를 고려하는 것이 합리적이다. (IIa)

수면 무호흡증

■ 무호흡의 유형, 평가 및 치료

수면 장애 호흡에는 폐쇄수면무호흡(obstructive sleep apnea, OSA), 중앙 수면 무호흡증 (CSA), 주기적인 호흡 (Cheyne-Stokes 호흡), 수면 관련 저환기가 있다. OSA은 30에서 60세 남성과 여성에서 약 24%와 9%에서 관찰된다. 몇몇 연구에 따르면 심방세동 환자에서 OSA 유병률이 유의하게(32%에서 39%까지) 높고, OSA가 심방세동의 시작 및 진행에 기여한다고 볼 수 있다.

OSA는 반복적인 상부 기도 폐쇄로 인해 발생하며 산소 불포화와 수면 방해를 초래한다. 병인은 다양하다; 유발 인자에는 작은 상부 기도 내경, 불안정한 호흡 조절, 낮은 각성 역치 및 상부 기도 확장 근육의 기능장애가 있다. 위험 인자에는 비만, 남성 성별, 연령, 폐경, 수분 유지, 구개 편도 비후(adenotonsillar hypertrophy), 흡연이 있다. 지속적인 양압 기도 압력 (CPAP)은 OSA의 치료법으로, 순응도는 60%-70%이다. 지속적인 양압을 통해 인두가 폐쇄되는 것을 막아 기도 폐쇄를 완화시키는데 도움이 된다.

Bi-level 양압 또는 적응형 인공 호흡기(adaptive servoventilation)은 CPAP을 견딜 수 없는 환자에게 사용할 수 있다. 다른 치료법으로 하악 전진 장치, 상부기도 수술 및 생활 습관 개선(체중 감량, 알코올 및 진정제의 회피)이 있다.

■ 수면 무호흡증에서의 심방세동의 기전

다양한 기전이 OSA 관련 심방세동의 발생 기전과 관련이 있다.[32] OSA로 인한 주기적인 저산소증에 35일 이상 쥐를 노출시키면 교감 신경과 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성화로 인한 혈압(BP)의 지속적인 증가가 초래된다.[33] 내피세포 감수성이 OSA에서 변화되지는 않지만, 안지오텐신에 대한 혈관 수축 반응이 촉진된다.[34]

자율신경계가 중요한 역할을 하는 다양한 증거들이 있다. 개에서 무호흡(2분)은 신경절 신경총 신경 활동을 증가시키고 심방세동 유도성을 증가시킨다.[35] 2분간의 무호흡 동안 강한 흉강내 음압을 돼지에 적용하면 심방의 유효 불응기를 감소시키고 심방세동의 유도성이 향상되며, 아트로핀과 미주신경절단술(vagotomy)로 그 효과가 상쇄된다.[36] 신장의 신경차단은 무호흡 후의 혈압 상승, 심방세동의 유도성, 신경 활성화를 억제한다.[37,38]

변경된 자율 신경 활동은 비만 쥐 모델의 수면 무호흡증 연구에서 심방세동의 발생에 수면 무호흡의 영향에 대한 설명의 전체는 아니다.[39] 폐쇄성 무호흡이 비만 쥐에서 마른 쥐에서보다 심방세동의 유발을 촉진하며, 자율신경계 차단으로 부분적인 예방 효과가 있다. 한편, 수면무호흡은 비만 쥐에서 비만 관련 좌심실 이완기장애로 촉진되는 좌심방 확장을 초래한다. 좌심방 확장의 예방은 무호흡 관련 심방세동을 예방한다. 이 모델에서는 폐쇄성 무호흡 또는 비만으로도 중대한 심방세동을 발생시키기에 충분하지 않았으며, 두가지의 상호작용으로 심방세동의 유발을 허용할 만큼 좌심방을 확장시키는 것이 필요하다.

이후의 연구에서는 OSA 환자에서 일어나는 반복적 폐쇄성 무호흡이 심장의 구조, 기능 및 전기 생리학에 미치는 영향에 대하여 연구하였다.[40] 반복적 OSA에 4주간 노출된 쥐 모델에서 connexin downregulation과 심방 섬유증와 함께 심방 전도가 느려짐이 관찰되었다. 좌심실 확장, 비대와 이완기 기능 장애도 발생했다. 여기에 덧붙여 반복성 무호흡에 의한 재구조화에 의한 심방세동의 기질과 함께 심방세동의 유발성은 급성 폐쇄성 무호흡증으로 항진되었다.

반복적인 OSA에 의한 심방 재구조화의 역할은 임상 전기 생리학에서 전기 해부학 연구에 의해 뒷받침되며, OSA는 지연된 심방 전도 시간, 느린 전도, 감소된 전기도 크기, 및 광범위한 복잡한 심방 전기도와 연관이 있다.[41]

마지막으로, 다른 연구에서 양을 통한 실험을 통해 과탄산혈증 자체가 심방전도 지연과 심방세동 유발성을 초래하고, 이는 CO_2 수치가 정상으로 회복된 이후에도 지속됨을 보여주었다.[42] 이 효과는 산소 수치와는 무관하였다. 결과들을 종합해보면 급성 OSA 에피소드는 좌심방의 확장 및 자율 및 전기 생리학 변화의 조합을 통해 삼방세동의 취약성을 향상시킨다고 할 수 있다. 그러나 이러한 이상 소견 단독으로 정상 심장에서 심방세동 위험을 유의하게 상승시키기에 충분하지 않다. 반복적인 야간 OSA는 신경 호르몬 시스템을 활성화시켜서 지속적 고혈압, 심장의 구조적 및 전기생리학적 재구조화를 초래한다. 이로 인해 심방세동이 발생할 수 있고 특히 급성 OSA 때 심방세동이 잘 발생할 수 있다.

■ 수면 무호흡증 치료 및 심방세동 카테터 절제술 결과

몇몇 연구에서 심방세동과 OSA의 연관성을 관찰하였다. 역학 자료에 따르면 심방세동의 유병율 진행은 OSA 심각도와 관련이 있다.[43,44] 관찰 자료에 의하면 OSA와 보다

심하게 재구조화된 심방 기질과 연관이 있다.[41] CPAP으로 OSA를 치료하는 것은 리듬 조절 전략에 관계없이 심방세동 관리에 긍정적으로 영향을 미친다.[45,46]

심방세동의 카테터 절제술 후 CPAP 중재가 부정맥이 없는 생존에 미치는 효과에 대하여 많은 연구가 시행되었다.[14,19,20,21,46,47,48,49] OSA는 나쁜 결과와 연관이 있지만, CPAP는 OSA의 해로운 영향을 약화시킨다. 종합적인 분석에서 OSA가 심방세동의 재발의 위험을 증가시키지만 (RR 1.31; 95 % CI 1.16–1.48; $P < 0.001$), CPAP 치료는 절제 성공률을 비 OSA 집단과 유사하게 향상시킨다 (RR 1.25; 95% CI 0.77–2.03; $P < 0.37$).[50] CPAP를 사용하지 않으면 절제술 후 심방세동의 재발 위험도는 57% 증가한다 (RR 1.57, 95% CI 1.36–1.81; $P < 0.001$).[50] 한 연구에서 OSA 환자에서 폐정맥 이외의 심방세동 유발 병소의 높은 유병률을 보고하였다.[20]

OSA에서의 CPAP 사용을 평가하는 문헌의 관찰적 특성으로 인해 일반화를 하기에 제한이 있고 정확성에도 한계가 있다. 대부분의 연구에서 모든 환자에게 수면 무호흡증을 체계적으로 선별하기 위한 정식 수면 연구가 시행되지 않았다. 임상 기록 또는 진단 설문지 (예: 베를린 설문지)가 일부 연구에서 OSA 진단을 위하여 사용되었고, 비 OSA 군에서 수면 연구로 OSA 가 배제되지 않았다.[14,19,20,21,46] 마찬가지로, 치료 효능은 자가보고 CPAP 사용에 의해 평가되었다.[19,20,21,46] 이런 연구 제한점으로 인해서 카테터 절제술 후 CPAP의 심방세동 재발에 미치는 효과에 대한 효과는 정확하지 않을 수 있다.

1. 심방세동 카테터 절제술을 시행 받을 환자에서 수면무호흡의 증상과 징후를 선별검사(screening)하고, 수면무호흡이 의심될 때 수면 검사를 권장하는 것이 합당하다. (IIa)
2. 수면무호흡증의 치료는 심방세동 카테터 절제술을 시행 받을 환자에서 도움이 된다. (IIa)

고혈압

고혈압은 심방세동의 잘 확립된 독립적인 위험 인자이고,[51,82,52,53] 조절되지 않은 수축기 고혈압 환자에서 그 위험이 증가하고,[54] 특히 EF 40% 미만 환자에서 위험이 증가한다.[55] 정상 상한에 근접한 혈압(수축기 130–139 mm Hg, 이완기 85–89 mmHg) 조차도 건강한 중년 남성 그리고 여성의 심방세동 위험도를 예측할 수 있다.[56,57] 고혈압 동물 모델에서는 수축기 및 이완기 혈압 상승이 좌심방 압력 증가, 간질 섬유증 및 염증 침윤 향상에 의한 심방 기질 발생을 촉진한다는 것을 증명하였다.[58]

심방세동에 대한 카테터 절제술 후, 고혈압은 재발에 대한 독립적인 예측 인자이다.[12,59,60,61] 반대로, 항고혈압제로 조절된 고혈압 환자는 고혈압이 없는 환자와 비슷한 심방세동 재발율을 보인다.[82] 신동맥 신경차단술(renal artery denervation)에 대한 소규모 연구의 통합 분석에서 지속적인 혈압 저하와 심방세동 재발의 감소가 증명되었다.[62,63] 그러나, 신장 신경차단술의 항부정맥 효과는 확립되지 않았으며, 고혈압–연관 심방 기질의 재구조화 또는 신경호르몬 활성화의 감소에 의해 매개되는지 불확실하다. 안지오텐신 전환 효소 억제제 치료 또는 안지오텐신 수용체 차단제가 수축기 심부전 환자 또는 좌심실비대 환자에서 심방세동의 일차 예방에 효과적 일 수 있으나,[64] 심방세동의 절제술 후 이차 예방 효과에 대해서는 불확실하다. 많은 후향적 연구에서 레닌–안지오텐신–알도스테론 시스템의 조절은 절제술 결과를 향상시키지 않았다.[19,20,21,65,66]

요약하면, 연구 결과에 따르면 고혈압은 심방세동 절제술 후 심방세동의 재발을 예측할 수 있다; 그러나, 항고혈압 치료, 자율 신경계의 조절, 또는 레닌–안지오텐신–도스테론 시스템의 억제를 통한 적극적인 혈압 강하가 심방세동 절제술을 받는 고혈압 환자에서 심방세동 재발을 감소시키기 위하여 필요한지에 대해서는 확립되지 않았다. 그럼에도 불구하고, 고혈압 및 뇌졸중 위험의 입증된 연관성으로 인해서 모든 심방세동 환자에서 고혈압의 적극적인 치료가 요구된다.

당뇨병

당뇨병은 전반적인 간질 섬유화와 전도 속도의 감소를 특징으로 하는 심방 재구조화를 촉진하며,[67] 심방세동 발생의 독립적인 위험인자이다.[51,68,69] 최소 10개의 연구가

당뇨병이나 포도당 내성 저하(impaired glucose metabolism)가 절제술 후 심방세동의 발생을 예측하는지를 평가하였고, 결과는 다양하다. 메타 분석에서 심방세동 재발의 위험도는 당뇨병 환자에서 높지 않았다.[70]

전반적으로, 연구들은 당뇨병 환자의 심방세동 절제술 결과의 차이를 일관되게 증명하지 못했고, 절제술 후 적극적인 혈당 관리가 심방세동의 이차 예방에 효과적인지는 불명확하다.

알코올

다양한 정도의 알코올 섭취는 심방세동 발생의 위험도를 상승시키고, 환자에서 혈전 색전증 및 심방세동 절제술 후 재발의 위험을 상승시킨다.[71,72] 알코올 독성에 의한 심근의 섬유화 변화는 좌심방의 반흔 형성을 촉진하고, 폐정맥외 유발인자 (non-PV trigger)의 발생을 증가시킨다.[31,73] 최근 관찰 연구에서 중등도 이상의 알코올 섭취를 하는 환자에서 낮은 심방세동 절제 성공률이 보고되었다.[72] 폭음은 절제술 후 심방세동 재발의 위험 증가와 연관이 있다. 마지막으로, ARREST-AF 연구에서 알코올 섭취량을 주당 30g으로 낮추는 것을 포함한 위험 인자 관리로 증상의 중증도, burden 및 재발의 유의한 감소가 증명되었다.[31] 따라서 알코올 섭취를 제한하는 것이 심방세동 절제 성공률을 향상시키기 휘한 잠재적인 목표이나, 더 강한 결론을 내리기 전에 확실한 증거가 필요하다.

운동

최근 연구에 따르면 신체 활동과 심방세동과의 U 자형 위험 관계가 보인다. 64,561명의 관측 연구에서 가장 낮은 수준의 체력(fitness)군에서 심방세동의 위험이 5배 증가했다.[74] 신체 활동 증가가 심방세동의 위험 또는 부담을 줄일 수 있다. 한 무작위 연구에서는 단지 중간 정도 강도의 신체 활동이 심방세동의 burden을 41% 감소시켰다.[75] 육체적으로 활동하지 않는 심방세동 환자들 중에서 비만 환자가 중등도 수준의 운동으로 가장 이득을 얻을 수 있다.[74] 대조적으로, 655명의 지구력 운동 선수들의 메타 분석에서 심방세동 발생 위험이 5배 증가한 것으로 확인되었다.[76] 연구 중, 심방세동 위험도 증가는 일반적으로 장기간에 걸쳐 최고 수준의 신체 활동을 한 군에서만 관찰되었다.[77,78] 운동과 관련된 역설적인 결과에 대한 한 가지 설명은 장기간의 지구력 훈련 및 앉아있는 생활 방식이 만성 전신의 염증을 증가시킨다는 것이다.

젊은 운동 선수의 연구에서 위험도 증가가 관찰되지 않으므로, 높은 수준의 신체 활동으로 인한 심방세동의 위험 증가는 연령에 따라서 변화될 가능성이 있다.[79,80] 실제로, 심방세동은 중년 운동 선수에서 관찰되는 주된 부정맥이다.[81] 운동선수에서 심방세동은 발작성, 미주신경 유발성이며, 매우 증상이 심한 경우가 많다. 위험도는 운동에 더 자주 참여하고, 빠른 운동을 하는 선수에서 증가한다.[82]

신체활동의 양쪽 끝 스펙트럼에서 심방세동 위험이 증가하는 기전에는 심장의 자율신경계, 구조적, 염증성 및 섬유화 변화를 포함한다. 예를 들면, 지구력 선수에서 관찰되는 미주신경 활성화는 짧은 심방 불응기를 초래하고 심방세동을 시작할 수 있다.[83] 대부분의 연구에서 지구력 운동 선수에서 심장의 구조적 변화를 확인하였으며, 이를 athlete's heart로 부른다. 이러한 변화에는 모든 심방, 심실의 확장, 좌심실 질량 증가, 우심실의 경도 비후가 포함된다.[84] 초기에, 이 적응성 변화는 양성으로 고려되었으나, 최근의 연구결과에서는 지구력 운동 선수에서 관상동맥 높은 칼슘 점수, 심근섬유화, 심방세동, 동기능 부전이 예측된 수치보다 높다고 보고되고 있다.[85] 앉아있는 생활 습관 뿐만 아니라 장기간 지구력 훈련이 만성 전신 염증을 증가시키고,[86,87] 이로 인해 심방세동 발생이 촉진된다.[88] 중등도의 신체 활동이 염증 수치를 감소시킬 수 있음이 보고되었다.[89,90,91]

극단적 수준의 운동은 특히 우심실과 같은 위치에서 심장 섬유화의 알려진 원인이다. 그러나, 자기공명영상(MRI)에서 발견된 섬유화는 여전히 논쟁의 여지가 있다.[78] 높은 수준의 섬유화가 있는 운동 선수에서 관상동맥칼슘이 높게 관찰된다.[92] 차례로, 섬유화는 심방세동의 위험 인자로 정립되어 있다.[93] 한 연구에서 격렬한 운동으로

인한 섬유화 변화는 8주간의 신체 활동 중단으로 회복되었다.[94] 한 연구에서 운동선수에서 콜라겐 및 다른 섬유화 생체 표지자의 증가가 확인되었다.[95] *Murine* 모델에서 losartan이 장기간의 중등도 운동에 의한 모든 섬유화 생체 표지자 및 조직학적 소견을 감소시켰다.[96]

비활동성 환자에서 신체 활동 증가로 심방세동이 감소할 수도 있지만, 엘리트 지구력 선수에서는 신체 활동 수준 감소로 심방세동의 발생이 감소할 수 있다.[79] 프로 운동 선수에서는 심방세동에 대한 약물 치료가 운동 능력을 감소시킬 수도 있고, 어떤 운동에서는 금지 약물로 되어 있으므로 치료의 딜레마가 될 수 있다.[97]

또한, 많은 운동 선수들에게서 안정 시 심한 서맥이 관찰되어, 항부정맥제 치료의 사용이 제한된다. 대부분의 하이 레벨의 지구력 선수는 스포츠 참여 수준을 포기하거나 줄이기를 꺼리므로, 심방세동 절제술이 유일한 치료 방법이다. 운동선수에서 심방세동 절제술의 효능에 관해서는 제한된 데이터만 있지만, 총 276 명의 환자를 대상으로 한 2 개의 소규모 연구에서 지구력 운동선수에서 항부정맥제 치료와 비교하여 절제술의 동등한 효과를 제시하였다.[98,99] 하지만, 세번째 작은 연구에서 카테터 절제술은 효과가 있지만, 여러 번의 시술(평균 2.3회)이 장기적 효과를 위해서 필요하다고 보고되었으므로, 이 데이터를 해석 할 때 주의를 기울여야 한다.[100]

적당한 수준의 신체 활동이 비활동성 환자에서 심방세동 절제술의 결과를 향상시키지 않는 것으로 보고되었으나, 308명의 환자를 관찰한 한 연구에서 증가된 체력이 용량 의존적으로 심방세동 부담을 감소시키는 것과 관련되었다.

중등도의 신체 활동에 의한 유익한 변화는 비활동성 심방세동 환자에서 심방세동 절제술의 결과를 향상시킬 수 있다. 육체적 활동을 증가시키는 중재가 체중감량을 목표로 하는 것 보다 더 성공적일 수 있으므로,[101] 육체적 활동 증가가 심방세동 예방하고 치료하는 방법이 될 수 있다.

그러나 현재까지 신체 활동의 절제술 결과에 대한 영향에 대한 증거는 부족하다.

References

1) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Guidelines ESCCfP. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360-1420.

2) Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, Patil KD, Marine JE, Martin SS, Blaha MJ, Blumenthal RS, Calkins H. Obesity, Exercise, Obstructive Sleep Apnea, and Modifiable Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2899-2906.

3) January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76.

4) Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-1046.

5) Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med*. 2006;166:2322-2328.

6) Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:565-571.

7) Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, Buring JE, Albert CM. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2319-2327.

8) Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Maclehose R, Konety S, Alonso A. Absolute and

attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123:1501-1508.

9) Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1-11.

10) Munger TM, Dong YX, Masaki M, Oh JK, Mankad SV, Borlaug BA, Asirvatham SJ, Shen WK, Lee HC, Bielinski SJ, Hodge DO, Herges RM, Buescher TL, Wu JH, Ma C, Zhang Y, Chen PS, Packer DL, Cha YM. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:851-860.

11) Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, Mahajan R, Kuklik P, Zhang Y, Brooks AG, Nelson AJ, Worthley SG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Wittert GA, Sanders P. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:90-100.

12) Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Cha YM, Shen WK, Brady PA, Bluhm CM, Haroldson JM, Hammill SC, Packer DL. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:1071-1078.

13) Richter B, Gwechenberger M, Filzmoser P, Marx M, Lercher P, Gossinger HD. Is inducibility of atrial fibrillation after radio frequency ablation really a relevant prognostic factor? *Eur Heart J*. 2006;27:2553-2559.

14) Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:668-672.

15) Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:661-667.

16) Letsas KP, Weber R, Burkle G, Mihas CC, Minners J, Kalusche D, Arentz T. Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace*. 2009;11:158-163.

17) Tang RB, Dong JZ, Liu XP, Long DY, Yu RH, Kalifa J, Ma CS. Metabolic syndrome and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J*. 2009;73:438-443.

18) Jin Hwang H, Myung Lee J, Joung B, Lee BH, Kim JB, Lee MH, Jang Y, Kim SS. Atrial electroanatomical remodeling as a determinant of different outcomes between two current ablation strategies: circumferential pulmonary vein isolation vs pulmonary vein isolation. *Clin Cardiol*. 2010;33:E69-74.

19) Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Sanchez JE, Shaheen MH, Burkhardt JD, Bassouni M, Cummings J, Wang Y, Lewis WR, Diaz A, Horton RP, Beheiry S, Hongo R, Gallinghouse GJ, Zagrodzky JD, Bailey SM, Al-Ahmad A, Wang P, Schweikert RA, Natale A. Outcomes and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in females. *Heart Rhythm*. 2010;7:167-172.

20) Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, Cummings JE, Wang P, Al-Ahmad A, Venkatraman P, Nashawati E, Lakkireddy D, Schweikert R, Horton R, Sanchez J, Gallinghouse J, Hao S, Beheiry S, Cardinal DS, Zagrodzky J, Canby R, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:445-451.

21) Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Wang Y, Shaheen MH, Sanchez JE, Horton RP, Gallinghouse GJ, Zagrodzky JD, Bailey SM, Burkhardt JD, Lewis WR, Diaz A, Beheiry S, Hongo R, Al-Ahmad A, Wang P, Schweikert R, Natale A. The impact of statins and renin-angiotensin-aldosterone system blockers on pulmonary vein antrum isolation outcomes in post-menopausal females. *Europace*. 2010;12:322-330.

22) Chao TF, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Suenari K, Li CH, Chen SA. Associations between renal function, atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2011;75:2326-2332.

23) Winkle RA, Mead RH, Engel G, Patrawala RA. Relation of early termination of persistent atrial fibrillation by cardioversion or drugs to ablation outcomes. *Am J Cardiol*. 2011;108:374-379.

24) Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, Leong DP, Lau DH, Middeldorp ME, Roberts-Thomson KC, Wittert GA, Abhayaratna WP, Worthley SG, Sanders P. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1745-1751.

25) Kang JH, Lee DI, Kim S, Kim MN, Park YM, Ban JE, Choi JI, Lim HE, Park SW, Kim YH. Prediction of long-term outcomes of catheter ablation of persistent atrial fibrillation by parameters of preablation DC cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:1165-1170.

26) Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P, Burkhardt D, Gallinghouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Zagrodzky J, Natale A. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1295-1301.

27) Ejima K, Shoda M, Arai K, Suzuki A, Yagishita D, Yagishita Y, Yashiro B, Sato T, Manaka T, Ashihara K, Hagiwara N. Impact of diastolic dysfunction on the outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;164:88-93.

28) Letsas KP, Siklody CH, Korantzopoulos P, Weber R, Burkle G, Mihas CC, Kalusche D, Arentz T. The impact of body mass index on the efficacy and safety of catheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;164:94-98.

29) Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, Twomey D, Ganesan AN, Rangnekar G, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1:139-152.

30) Alonso A, Bahnson JL, Gaussoin SA, Bertoni AG, Johnson KC, Lewis CE, Vetter M, Mantzoros CS, Jeffery RW, Soliman EZ, Look ARG. Effect of an intensive lifestyle intervention on atrial fibrillation risk in individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD randomized trial. *Am Heart J.* 2015;170:770-777 e5.

31) Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2222-2231.

32) Bitter T, Fox H, Gaddam S, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-Disordered Breathing and Cardiac Arrhythmias. *Can J Cardiol.* 2015;31:928-934.

33) Fletcher EC. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol.* 2000;119:189-197.

34) Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Carlson J. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 2000;89:493-498.

35) Ghias M, Scherlag BJ, Lu Z, Niu G, Moers A, Jackman WM, Lazzara R, Po SS. The role of ganglionated plexi in apnea-related atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2075-2083.

36) Linz D, Schotten U, Neuberger HR, Bohm M, Wirth K. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm.* 2011;8:1436-1443.

37) Linz D, Mahfoud F, Schotten U, Ukena C, Neuberger HR, Wirth K, Bohm M. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension.* 2012;60:172-178.

38) Linz D, Hohl M, Nickel A, Mahfoud F, Wagner M, Ewen S, Schotten U, Maack C, Wirth K, Bohm M. Effect of renal denervation on neurohumoral activation triggering atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2013;62:767-774.

39) Iwasaki YK, Shi Y, Benito B, Gillis MA, Mizuno K, Tardif JC, Nattel S. Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea. *Heart Rhyth*m. 2012;9:1409-1416 e1.

40) Iwasaki YK, Kato T, Xiong F, Shi YF, Naud P, Maguy A, Mizuno K, Tardif JC, Comtois P, Nattel S. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2013-2023.

41) Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, Antic N, Thornton A, Saint DA, McEvoy D, Antic R, Kalman JM, Sanders P. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2012;9:321-327.

42) Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Edwards GA, Spence S, Sanders P, Kalman JM. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm.* 2010;7:1263-1270.

43) Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, Hylek EM, Mahaffey KW, Freeman JV, Chang P, Holmes DN, Peterson ED, Piccini JP, Gersh BJ, Investigators O-A. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.*

2015;169:647-654 e2.

44) Kwon Y, Gharib SA, Biggs ML, Jacobs DR, Jr., Alonso A, Duprez D, Lima J, Lin GM, Soliman EZ, Mehra R, Redline S, Heckbert SR. Association of sleep characteristics with atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax*. 2015;70:873-879.

45) Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-2594.

46) Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:300-305.

47) Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berruezo A, Montserrat J, Embid C, Rios J, Villacastin J, Brugada J, Mont L. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace*. 2010;12:1084-1089.

48) Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, Ito Y, Kuroki K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10:331-337.

49) Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah RV, Abbasi SA, Bakker JP, Michaud GF, van der Geest R, Blankstein R, Steigner M, John RM, Jerosch-Herold M, Malhotra A, Kwong RY. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000421.

50) Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, Guo WH, Jiang CX, Ma CS. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16:1309-1314.

51) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-844.

52) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018-1022.

53) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476-484.

54) Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, Glazer NL, Lumley T, Longstreth WT, Jr., Smith NL, Psaty BM, Siscovick DS, Heckbert SR. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens*. 2008;21:1111-1116.

55) Tremblay-Gravel M, White M, Roy D, Leduc H, Wyse DG, Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Macle L, Dubuc M, Andrade J, Rivard L, Guerra PG, Thibault B, Talajic M, Khairy P. Blood Pressure and Atrial Fibrillation: A Combined AF-CHF and AFFIRM Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:509-514.

56) Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, Erikssen J, Bodegard J. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012;59:198-204.

57) Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009;119:2146-2152.

58) Kistler PM, Sanders P, Dodic M, Spence SJ, Samuel CS, Zhao C, Charles JA, Edwards GA, Kalman JM. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27:3045-3056.

59) Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Mendez F, Matiello M, Molina I, Brugada J. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007;28:836-841.

60) Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, Bode K, Husser D, Kottkamp H, Piorkowski C. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*. 2010;12:173-180.

61) Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, Burkhardt JD, Paoletti Perini A, Sanchez J, Horton R, Mohanty P, Mohanty S, Bai R, Santangeli P, Lakkireddy D, Reddy M, Elayi CS, Hongo R, Beheiry S, Hao

S, Schweikert RA, Viles-Gonzalez J, Fassini G, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Impact of Uncontrolled Hypertension on Atrial Fibrillation Ablation Outcome. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1:164-173.

62) Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1163-1170.

63) Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, Artyomenko S, Bayramova S, Losik D, Baranova V, Karaskov A, Steinberg JS. Renal denervation for improving outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and hypertension: early experience. *Heart Rhythm.* 2014;11:1131-1138.

64) Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1832-1839.

65) Al Chekakie MO, Akar JG, Wang F, Al Muradi H, Wu J, Santucci P, Varma N, Wilber DJ. The effects of statins and renin-angiotensin system blockers on atrial fibrillation recurrence following antral pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:942-946.

66) Tayebjee MH, Creta A, Moder S, Hunter RJ, Earley MJ, Dhinoja MB, Schilling RJ. Impact of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin receptor blockers on long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2010;12:1537-1542.

67) Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Sagara K, Takamura M, Takata S, Kaneko S, Aizawa T, Fu LT. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:890-894.

68) Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;108:56-62.

69) Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, Filion KB, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Pankow JS, Selvin E. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart.* 2012;98:133-138.

70) Lin KJ, Cho SI, Tiwari N, Bergman M, Kizer JR, Palma EC, Taub CC. Impact of metabolic syndrome on the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;39:211-223.

71) Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, Jr., Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J.* 1978;95:555-562.

72) Qiao Y, Shi R, Hou B, Wu L, Zheng L, Ding L, Chen G, Zhang S, Yao Y. Impact of Alcohol Consumption on Substrate Remodeling and Ablation Outcome of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4.

73) Wilber DJ. Fibroblasts, focal triggers, and persistent atrial fibrillation: is there a connection? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:249-251.

74) Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Brawner CA, Al-Mallah MH. Cardiorespiratory Fitness and Risk of Incident Atrial Fibrillation: Results From the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation.* 2015;131:1827-1834.

75) Malmo V, Nes BM, Amundsen BH, Tjonna AE, Stoylen A, Rossvoll O, Wisloff U, Loennechen JP. Aerobic Interval Training Reduces the Burden of Atrial Fibrillation in the Short Term: A Randomized Trial. *Circulation.* 2016;133:466-473.

76) Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2009;11:1156-1159.

77) Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009;103:1572-1577.

78) Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace.* 2009;11:11-17.

79) Hoogsteen J, Schep G, Van Hemel NM, Van Der Wall EE. Paroxysmal atrial fibrillation in male endurance athletes. A 9-year follow up. *Europace.* 2004;6:222-228.

80) Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, Roselli A, Caselli S, Culasso F. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:690-696.

81) Swanson DR. Atrial fibrillation in athletes: implicit literature-

based connections suggest that overtraining and subsequent inflammation may be a contributory mechanism. *Med Hypotheses*. 2006;66:1085-1092.

82) Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J*. 2013;34:3624-3631.

83) Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:2753-2759.

84) Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med*. 1999;130:23-31.

85) Eijsvogels TM, Fernandez AB, Thompson PD. Are There Deleterious Cardiac Effects of Acute and Chronic Endurance Exercise? *Physiol Rev*. 2016;96:99-125.

86) Allison MA, Jensky NE, Marshall SJ, Bertoni AG, Cushman M. Sedentary behavior and adiposity-associated inflammation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Prev Med*. 2012;42:8-13.

87) Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1563-1569.

88) Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2083-2092.

89) Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:2886-2891.

90) Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit*. 2003;9:RA225-229.

91) Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2005;95:764-767.

92) Mohlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, Brocker-Preuss M, Nassenstein K, Halle M, Budde T, Mann K, Barkhausen J, Heusch G, Jockel KH, Erbel R, Marathon Study I, Heinz Nixdorf Recall Study I. Running: the risk of coronary events : Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J*. 2008;29:1903-1910.

93) Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311:498-506.

94) Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, Brugada J, Nattel S, Mont L. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*. 2011;123:13-22.

95) Lindsay MM, Dunn FG. Biochemical evidence of myocardial fibrosis in veteran endurance athletes. *Br J Sports Med*. 2007;41:447-452.

96) Gay-Jordi G, Guash E, Benito B, Brugada J, Nattel S, Mont L, Serrano-Mollar A. Losartan prevents heart fibrosis induced by long-term intensive exercise in an animal model. *PLoS One*. 2013;8:e55427.

97) Sorokin AV, Araujo CG, Zweibel S, Thompson PD. Atrial fibrillation in endurance-trained athletes. *Br J Sports Med*. 2011;45:185-188.

98) Calvo N, Mont L, Tamborero D, Berruezo A, Viola G, Guasch E, Nadal M, Andreu D, Vidal B, Sitges M, Brugada J. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace*. 2010;12:30-36.

99) Koopman P, Nuyens D, Garweg C, La Gerche A, De Buck S, Van Casteren L, Alzand B, Willems R, Heidbuchel H. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13:1386-1393.

100) Furlanello F, Lupo P, Pittalis M, Foresti S, Vitali-Serdoz L, Francia P, De Ambroggi G, Ferrero P, Nardi S, Inama G, De Ambroggi L, Cappato R. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in athletes referred for disabling symptoms preventing usual training schedule and sport competition. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:457-462.

101) Fjeldsoe B, Neuhaus M, Winkler E, Eakin E. Systematic review of maintenance of behavior change following physical activity and dietary interventions. *Health Psychol*. 2011;30:99-109.

Table 1. 심방세동 카테터 절제술의 적응증

권고		등급	증거수준	참고문헌
1. 심방세동 카테터 절제술의 적응증				
증상이 있는 심방세동으로 Class I 혹은 III항부정맥제에 반응하지 않거나 사용할 수 없는 경우	발작성 심방세동 : 카테터 절제술을 권고함	I	A	1-9
	지속성 심방세동 : 카테터 절제술을 고려해야 함.	IIa	B-NR	1, 2, 4, 10-17
	오래된 지속성 심방세동 : 카테터 절제술을 고려할 수 있음	IIb	C-LD	1, 2, 4, 10-17
증상이 있는 심방세동으로 항부정맥제 사용 전에 카테터 절제술을 시행하는 경우	발작성 심방세동 : 카테터 절제술을 고려해야 함	IIa	B-R	18-24
	지속성 심방세동 : 카테터 절제술을 고려해야 함	IIa	C-EO	
	오래된 지속성 심방세동 : 카테터 절제술을 고려할 수 있음	IIb	C-EO	
2. 임상연구에서 잘 설명되어 있지 않은 환자군에 대한 심방세동 카테터 절제술의 적응증				
울혈성 심부전	선택된 (selected patients) 심부전 환자들에서 심부전이 없는 환자들과 비슷한 카테터 절제술의 적응증을 적용하는 것을 고려해야 함	IIa	B-R	25-38
고령 (75세 이상)	선택된 고령 환자들에서 젊은 환자들과 비슷한 카테터 절제술의 적응증을 적용하는 것을 고려해야 함	IIa	B-NR	39-44
비후성 심근병증	선택된 비후성 심근병증 환자들에서 이가 없는 환자들과 비슷한 카테터 절제술의 적응증을 적용하는 것을 고려해야 함	IIa	B-NR	45-48
젊은 환자 (45세 미만)	45세 미만의 젊은 환자들에서 나이 많은 환자들과 비슷한 카테터 절제술의 적응증을 적용하는 것을 고려해야 함	IIa	B-NR	49,50
빈맥-서맥 증후군	빈맥-서맥 증후군 환자들에서 영구형 심박동기 삽입 대신에 카테터 절제술을 시행하는 것을 고려해야 함	IIa		22-24
운동선수들에서의 심방세동	운동량이 높은 운동 선수 (high-level atheletes)은 약물치료가 운동에 미치는 부정적 효과로 인하여 카테터 절제술을 일차 치료로 시행하는 것을 고려해야 함	IIa	C-LD	39, 51, 52
무증상 심방세동	발작성 심방세동 : 선택된 환자에서 카테터 절제술을 고려할 수 있음	IIb	C-EO	53,54
	지속성 심방세동 : 선택된 환자에서 카테터 절제술을 고려할 수 있음	IIb	C-EO	55

Table 2. 심방세동 수술적 절제술 (Surgical ablation of AF)의 적응증

권고		등급	증거수준	참고문헌
1. 개흉 수술 (승모판막 수술) 시에 동시에 시행하는 심방세동 수술적 절제술 (Indications for concomitant open (such as mitral valve) surgical ablation of atrial fibrillation)				
증상이 있는 심방세동으로 Class I 혹은 III항부정맥제에 반응하지 않거나 사용할 수 없는 경우	발작성 심방세동 : 수술적 절제술을 권고함	I	B-NR	56-67
	지속성 심방세동 : 수술적 절제술을 권고함	I	B-NR	56-66
	오래된 지속성 심방세동 : 수술적 절제술을 권고함	I	B-NR	56-66
증상이 있는 심방세동으로 Class I 혹은 III항부정맥제를 사용 하기 전	발작성 심방세동 : 수술적 절제술을 권고함	I	B-NR	56-66
	지속성 심방세동 : 수술적 절제술을 권고함	I	B-NR	56-66
	오래된 지속성 심방세동 : 수술적 절제술을 권고함	I	B-NR	56-66
2. 개흉 수술 (관상동맥 우회술이나 대동맥 판막 치환술 같은) 시에 동시에 시행하는 심방세동 수술적 절제술 (Indications for concomitant closed (such as CABG and AVR) surgical ablation of atrial fibrillation)				
증상이 있는 심방세동으로 Class I 혹은 III항부정맥제에 반응하지 않거나 사용할 수 없는 경우	발작성 심방세동 : 수술적 절제술을 권고함	I	B-NR	68-72
	지속성 심방세동 : 수술적 절제술을 권고함	I	B-NR	68-72
	오래된 지속성 심방세동 : 수술적 절제술을 권고함	I	B-NR	68-72
증상이 있는 심방세동으로 Class I 혹은 III항부정맥제를 사용 하기 전	발작성 심방세동 : 수술적 절제술을 고려할 수 있음	IIa	B-NR	68-72
	지속성 심방세동 : 수술적 절제술을 고려힐 수 있음	IIa	B-NR	68-72
	오래된 지속성 심방세동 : 수술적 절제술을 고려할 수 있음	IIa	B-NR	68-72

3. 심방세동의 단독(stand-alone) 혹은 하이브리드 수술적 절제술의 적응증				
증상이 있는 심방세동으로 Class I 혹은 III항부정맥제에 반응하지 않거나 사용할 수 없는 경우	발작성 심방세동 : 한번 이상의 카테터 절제술에 실패하고 항부정맥제에 반응하지 않거나 사용할 수 없고 환자가 수술적 치료를 원하는 경우 카테터 절제술과 수술의 안전성과 효능에 대한 비교 검토 후 심방세동에 대한 단독 수술적 절제술을 고려할 수 있음	IIb	B-NR	68-70, 73-85
	지속성 심방세동 : 한번 이상의 카테터 절제술에 실패하고 환자가 수술적 치료를 원하는 경우 카테터 절제술과 수술의 안전성과 효능에 대한 비교 검토 후 심방세동에 대한 단독 수술적 절제술을 고려해야함	IIa	B-NR	68-70, 73-85
	오래된 지속성 심방세동 : 한번 이상의 카테터 절제술에 실패하고 환자가 수술적 치료를 원하는 경우 카테터 절제술과 수술의 안전성과 효능에 대한 비교 검토 후 심방세동에 대한 단독 수술적 절제술을 고려해야함	IIa	B-NR	68-70, 73-85
	위에서 명시한 심방세동의 단독 수술적 절제술의 적응증을 하이브리드 수술적 절제술에 적용하는 것을 고려할 수 있음	IIb	C-EO	85-89

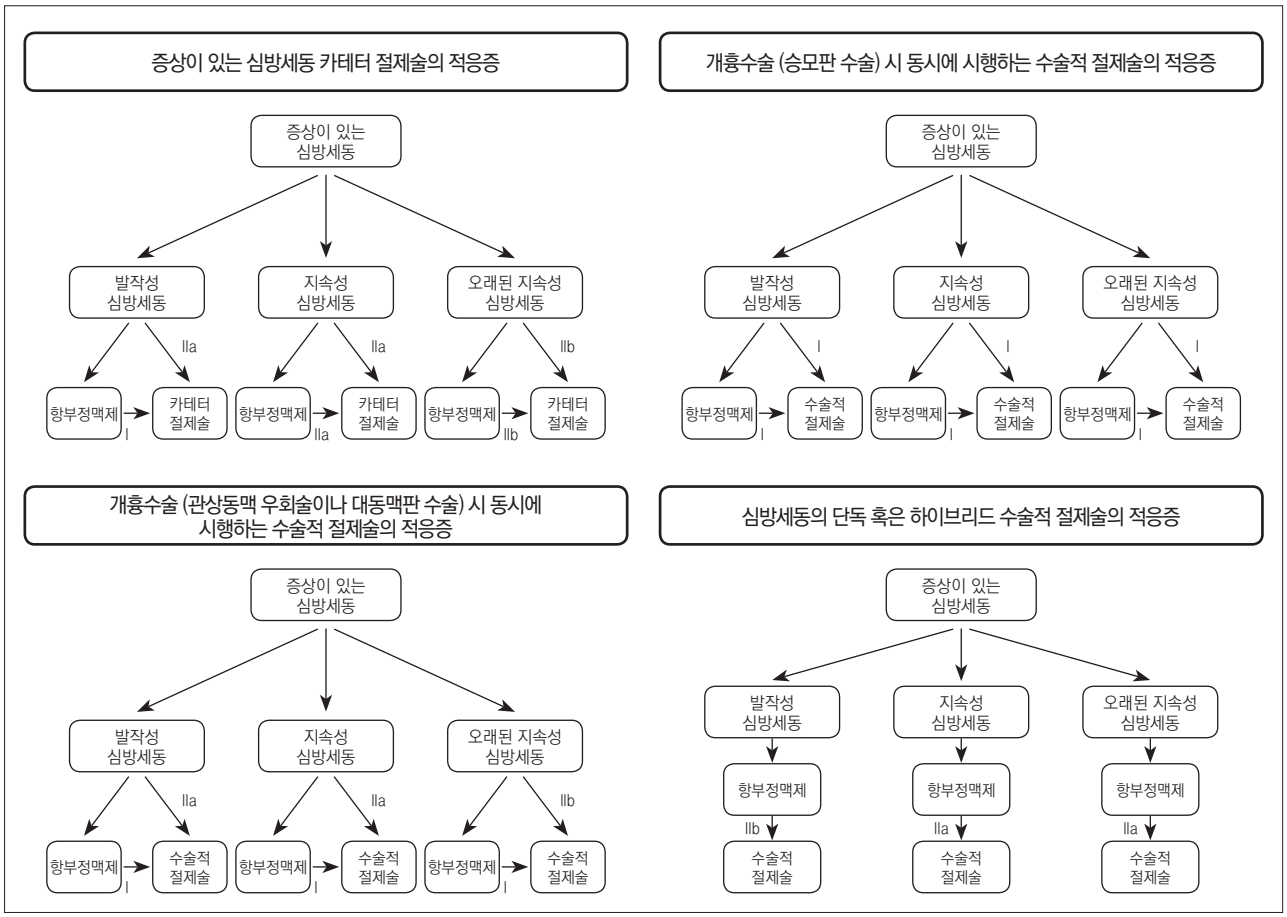

Figure 1. 심방세동의 카테터 절제술 혹은 수술적 절제술의 적응증

III. 심방세동 카테터 절제술의 적응증

표 1과 그림 1에서 심방세동에 대한 전극도자 혹은 수술적 절제술에 대한 적응증을 보여주고 있다. 적응증은 Class, I, IIa, IIb 그리고 III 적응증으로 나뉘며 적응증을 뒷받침하는 증거들과 증거 수준을 뒷받침하는 참고문헌들을 제시하였다. 권고사항을 만드는 과정에서는 카테터 절제술과 수술적 절제술의 안전성과 효능을 정의한 문헌들을 고려하였으며 각 저자들의 개인적인 임상 경험에 대해서도 고려를 하였다. 임상 시험에 대해서는 그 숫자나 질에 대해서도 고려하였다.

여기에서 제시하고 있는 권고 등급을 고려하기 전에 몇가지 염두에 두어야 할 사항들이 있다.

첫째, 여기에서 명시된 권고사항의 등급은 충분한 훈련을 받고 경험이 많은 병원에서 일정수준 이상의 경험을 쌓은 부정맥 전문의사나 외과의사에 의해 카테터 절제술이나 수술적 절제술이 시행되는 경우에 해당한다. 심방세동의 카테터 절제술이나 수술적 절제술은 매우 복잡한 시술로 각 환자에 대한 이익과 위험에 대한 충분한 검토가 이루어진 후에 시행되어야 한다.

둘째, 여기서 명시하고 있는 적응증은 환자에서는 심방세동의 형태에 따라 그리고 시술에 관해서는 Class I 혹은 III 항부정맥제 사용 전후에 따라 분류를 하고 있다. 또한 일부 무증상 환자에 대한 카테터 절제술의 적응증도 처음으로 포함하였다. 심방세동에 대한 카테터 절제술의 효과와 위험도를 평가할 수 있는 다양한 인자들이 있으며 이를 통해 절제술 후 성공률이 낮거나 합병증 발생률이 높은 환자를 선별할 수 있다. 그 인자들에는 동반 심장질환, 비만, 수면무호흡, 좌심방 크기, 환자의 나이나 쇠약 정도 그리고 연속적으로 심방세동이 지속되고 있는 기간 등이 있겠다. 이러한 인자나 변수들은 환자에 대한 심방세동 카테터 절제술의 위험과 이익을 평가할 때 고려되어야 한다. 카테터 절제술에 대한 위험도가 동반되거나 어려움이 예상될 때에는 비록 환자가 Class I 혹은 IIa 적응증에 해당하더라도 추가적인 항부정맥제 사용을 먼저 고려하는 것이 적절하다.

셋째, 환자의 선택과 가치에 대해 고려하는 것이 중요하다. 어떠한 환자들은 시술이나 수술적 치료를 꺼려하기 때문에 약제를 통한 치료를 선호한다. 이러한 환자들에서는 카테터 절제술에 비해 아미오다론을 포함한 항부정맥제의 사용이 선호된다. 반면에, 비약물적 치료를 선호하는 환자들도 있다.

넷째, 몇몇의 환자들은 심방세동의 과정 중에 아주 초기에 있으며 몇 년 동안 심방세동이 아주 드물게 나타나거나 혹은 항부정맥제에 반응을 잘하는 경우가 있다.

마지막으로 심방세동에 대한 전극도자 혹은 수술적 절제술은 시술에 대한 위험과 이익, 그리고 다른 가능한 치료 방법에 대해 환자가 충분히 알고 고려한 후에 결정되어야 한다.

References

1) Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A Randomized Trial of Circumferential Pulmonary Vein Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2340–2347.

2) Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J.* 2006;27:216–221.

3) Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial FibrillationCLINICAL PERSPECTIVE: The A4 Study. *Circulation.* 2008;118:2498–2505.

4) Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency AblationCLINICAL PERSPECTIVE: Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:349–361.

5) Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, Paola AD, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA, Investigators for the TAT. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2010;303:333–340.

6) Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN. Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial FibrillationFirst Results of the North American Arctic Front (STOP AF) Pivotal Trial. *J Am Coll*

Cardiol. 2013;61:1713–1723.

7) Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, Kantipudi C, Mansour MC, Melby DP, Packer DL, Nakagawa H, Zhang B, Stagg RB, Boo LM, Marchlinski FE. Paroxysmal AF Catheter Ablation With a Contact Force Sensing Catheter. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:647–656.

8) Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, Shah D, Michaud G, Wharton M, Harari D, Mahapatra S, Lambert H, Mansour M. Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force–Sensing Irrigated Catheter for Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study. *Circulation.* 2015;132:907–915.

9) Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C, FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation *N Engl J Med.* 2016;374:2235-2245.

10) Verma A, Jiang C, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque J-P, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;372:1812–1822.

11) Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. Five-Year Outcome of Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Using Termination of Atrial Fibrillation as a Procedural Endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:18–24.

12) Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F, Giudici M, Dan D, Tschopp D, Calkins H, Boersma L. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014;11:202–209.

13) Bassiouny M, Saliba W, Hussein A, Rickard J, Diab M, Aman W, Dresing T, Thomas Callahan, Bhargava M, Martin DO, Shao M, Baranowski B, Tarakji K, Tchou PJ, Hakim A, Kanj M, Lindsay B, Wazni O. Randomized Study of Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Ablate in Sinus Rhythm Versus Ablate Complex-Fractionated Atrial Electrograms in Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:e003596.

14) Circumferential Pulmonary-Vein Ablation for Chronic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2006;8.

15) Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, Arribas F, Fernández-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matía R, Pérez-Villacastín J, Guerra JM, Ávila P, López-Gil M, Castro V, Arana JI, Brugada J. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* 2013;eht457.

16) Kim J-S, Shin SY, Na JO, Choi CU, Kim SH, Kim JW, Kim EJ, Rha S-W, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Hwang C, Lim HE. Does isolation of the left atrial posterior wall improve clinical outcomes after radiofrequency catheter ablation for persistent atrial fibrillation? *Int J Cardiol.* 2015;181:277–283.

17) Yu HT, Shim J, Park J, Kim I-S, Kim T-H, Uhm J-S, Joung B, Lee M-H, Kim Y-H, Pak H-N. Pulmonary Vein Isolation Alone Versus Additional Linear Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation Converted to Paroxysmal Type With Antiarrhythmic Drug Therapy: A Multicenter, Prospective, Randomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10:e004915.

18) Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation: A Randomized Trial. *JAMA.* 2005;293:2634–2640.

19) Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2012;367:1587–1595.

20) Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): A Randomized Trial. *JAMA.* 2014;311:692–700.

21) Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJP. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *EP Eur.* 2015;17:370–378.

22) Hocini M. Reverse Remodeling of Sinus Node Function After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Prolonged Sinus Pauses. *Circulation*. 2003;108:1172–1175.

23) Chen YW, Bai R, Lin T, Salim M, Sang CH, Long DY, Yu RH, Tang RB, Guo XY, Yan XL, Nie JG, Du X, Dong JZ, Ma CS. Pacing or Ablation: Which Is Better for Paroxysmal Atrial Fibrillation-Related Tachycardia-Bradycardia Syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:403–411.

24) Inada K, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up. *Europace*. 2014;16:208-213.

25) Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, Gillinov AM, Wazni O, Martin DO, Rossillo A, Verma A, Cummings J, Erciyes D, Saad E, Bhargava M, Bash D, Schweikert R, Burkhardt D, Williams-Andrews M, Perez-Lugones A, Abdul-Karim A, Saliba W, Natale A. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1004–1009.

26) Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, Lin D, Dixit S, Zado E, Callans D, Marchlinski FE. Reversal of Left Ventricular Dysfunction Following Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;18:9–14.

27) Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Russo AD, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haïssaguerre M, Natale A. Pulmonary-Vein Isolation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1778–1785.

28) MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJV, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart*. 2011;97:740–747.

29) Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, Goromonzi F, Sawhney V, Duncan E, Page SP, Ullah W, Unsworth B, Mayet J, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ. A Randomized Controlled Trial of Catheter Ablation Versus Medical Treatment of Atrial Fibrillation in Heart Failure (The CAMTAF Trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:31–38.

30) Lutomsky BA, Rostock T, Koops A, Steven D, Müllerleile K, Servatius H, Drewitz I, Ueberschär D, Plagemann T, Ventura R, Meinertz T, Willems S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation improves cardiac function: a prospective study on the impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular function assessed by magnetic resonance imaging. *EP Eur*. 2008;10:593–599.

31) Choi AD, Hematpour K, Kukin M, Mittal S, Steinberg JS. Ablation vs Medical Therapy in the Setting of Symptomatic Atrial Fibrillation and Left Ventricular Dysfunction. *Congest Heart Fail*. 2010;16:10–14.

32) Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A Randomized Trial to Assess Catheter Ablation Versus Rate Control in the Management of Persistent Atrial Fibrillation in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1894–1903.

33) Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Sugano A, Atsumi A, Yamamoto M, Kawamura R, Machino T, Kuroki K, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Aonuma K. Efficacy, Safety, and Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1857–1865.

34) Halabi SA, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T, MacDonald MR, Petrie MC, Cantillon D, Tarakji KG, Kanj M, Bhargava M, Varma N, Baranowski B, Wilkoff BL, Wazni O, Callahan T, Saliba W, Chung MK. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:200.

35) Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M, Weiss JP, Mallender C, Osborn JS, Anderson JL, Day JD. Five-Year Outcomes of Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:363–370.

36) Ling LH, Taylor AJ, Ellims AH, Iles LM, McLellan AJ, Lee G, Kumar S, Lee G, Teh A, Medi C, Kaye DM, Kalman JM, Kistler PM. Sinus rhythm restores ventricular function in patients with cardiomyopathy and no late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging who undergo catheter ablation for

atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:1334–1339.

37) Li-Fern H, Pierre J, Prashanthan S, Stéphane G, Mélèze H, Fréderic S, Yoshihide T, Martin R, Jean-Luc P, Christophe S, Pierre B, Jacques C, Michel H. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;11.

38) Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417–427.

39) Kusumoto F, Prussak K, Wiesinger M, Pullen T, Lynady C. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in older patients: outcomes and complications. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;25:31–35.

40) Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Lappe DL, Muhlestein JB, Nelson J, Day JD. Long-Term Clinical Efficacy and Risk of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;33:146–152.

41) Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, Burkhardt JD, Horton R, Bai R, Mohanty S, Pump A, Gibson D, Couts L, Hongo R, Beheiry S, Natale A. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Octogenarians: Safety and Outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:687–693.

42) Nademanee K, Amnueypol M, Lee F, Drew CM, Suwannasri W, Schwab MC, Veerakul G. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12:44–51.

43) Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M, Weiss JP, Mallender C, Osborn JS, Anderson JL, Day JD. The Impact of Age on 5-Year Outcomes After Atrial Fibrillation Catheter Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:141–146.

44) Metzner I, Wissner E, Tilz RR, Rillig A, Mathew S, Schmidt B, Chun J, Wohlmuth P, Deiss S, Lemes C, Maurer T, Fink T, Heeger C, Ouyang F, Kuck K-H, Metzner A. Ablation of atrial fibrillation in patients ≥75 years: long-term clinical outcome and safety. *EP Eur*. 2016;18:543–549.

45) Bunch TJ, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Brady PA, Cha YM, Rea RF, Shen WK, Powell BD, Ommen SR, Monahan KH, Haroldson JM, Packer DL. Substrate and Procedural Predictors of Outcomes After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1009–1014.

46) Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of Atrial Fibrillation on the Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2517–2524.

47) Providencia R, Elliott P, Patel K, McCready J, Babu G, Srinivasan N, Bronis K, Papageorgiou N, Chow A, Rowland E, Lowe M, Segal OR, Lambiase PD. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102:1533–1543.

48) Roh S-Y, Kim D-H, Ahn J, Lee KN, Lee DI, Shim J, Choi J-I, Park S-W, Kim Y-H. Long-Term Outcome of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients With Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:788–795.

49) Leong-Sit P, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Dixit S, Bala R, Riley MP, Hutchinson MD, Cooper J, Gerstenfeld EP, Marchlinski FE. Efficacy and Risk of Atrial Fibrillation Ablation Before 45 Years of AgeClinical Perspective. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:452–457.

50) Chun KRJ, Schmidt B, Kuck K-H, Andresen D, Willems S, Spitzer SG, Hoffmann E, Schumacher B, Eckardt L, Seidl K, Jünger C, Horack M, Brachmann J, Senges J. Catheter ablation of atrial fibrillation in the young: insights from the German Ablation Registry. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:459–468.

51) Calvo N, Mont L, Tamborero D, Berruezo A, Viola G, Guasch E, Nadal M, Andreu D, Vidal B, Sitges M, Brugada J. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *EP Eur*. 2010;12:30–36.

52) Koopman P, Nuyens D, Garweg C, La Gerche A, De Buck S, Van Casteren L, Alzand B, Willems R, Heidbuchel H. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *EP Eur*. 2011;13:1386–1393.

53) Forleo GB, De Martino G, Mantica M, Carreras G, Parisi Q, Zingarini G, Panigada S, Romano E, Dello Russo A, Di Biase L, Natale A, Tondo C. Clinical impact of catheter ablation in patients with asymptomatic atrial fibrillation: The IRON-AF (Italian Registry on NavX Atrial Fibrillation Ablation Procedures) study. *Int J Cardiol*. 2013;168:3968–3970.

54) Wu L, Lu Y, Zheng L, Qiao YU, Chen G, Ding L, Hou B, Sun W, Liew R, Zhang S, Yao Y. Comparison of Radiofrequency Catheter Ablation Between Asymptomatic and Symptomatic Persistent Atrial Fibrillation: A Propensity Score Matched Analysis. *J*

Cardiovasc Electrophysiol. 2016;27:531–535.

55) Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, Di Biase L, Holcomb S, Trivedi C, Bai R, Burkhardt D, Hongo R, Hao S, Beheiry S, Santoro F, Forleo G, Gallinghouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Hranitzky PM, Zagrodzky J, Natale A. Catheter Ablation of Asymptomatic Longstanding Persistent Atrial Fibrillation: Impact on Quality of Life, Exercise Performance, Arrhythmia Perception, and Arrhythmia-Free Survival. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:1057–1064.

56) Badhwar V, Rankin JS, He X, Jacobs JP, Gammie JS, Furnary AP, Fazzalari FL, Han J, O'Brien SM, Shahian DM. The Society of Thoracic Surgeons Mitral Repair/Replacement Composite Score: A Report of The Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:2265–2271.

57) Filho CACA, Lisboa LAF, Dallan LAO, Spina GS, Grinberg M, Scanavacca M, Sosa EA, Ramires JAF, Oliveira SA. Effectiveness of the Maze Procedure Using Cooled-Tip Radiofrequency Ablation in Patients With Permanent Atrial Fibrillation and Rheumatic Mitral Valve Disease. *Circulation.* 2005;112:I-20-I–25.

58) Doukas G, Samani NJ, Alexiou C, Oc M, Chin DT, Stafford PG, Ng LL, Spyt TJ. Left Atrial Radiofrequency Ablation During Mitral Valve Surgery for Continuous Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2005;294:2323–2329.

59) Blomström-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E, Nilsson L, Jensen SM, Thelin S, Holmgren A, Edvardsson N, Källner G, Blomström P. A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J.* 2007;28:2902–2908.

60) Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P, Carteaux J-P, Corbineau H, Caus T, DeBreyne B, Mabot P, Dechillou C, Deharo J-C, Barry S, Touboul P, Villemot J-P, Obadia J-F. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:769–775.

61) Budera P, Straka Z, Osmančík P, Vaněk T, Jelínek Š, Hlavička J, Fojt R, Červinka P, Hulman M, Šmíd M, Malý M, Widimský P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J.* 2012;33:2644–2652.

62) Phan K, Xie A, Meir ML, Black D, Yan TD. Surgical ablation for treatment of atrial fibrillation in cardiac surgery: a cumulative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2014;100:722–730.

63) Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ, Moskowitz AJ, Voisine P, Ailawadi G, Bouchard D, Smith PK, Mack MJ, Acker MA, Mullen JC, Rose EA, Chang HL, Puskas JD, Couderc J-P, Gardner TJ, Varghese R, Horvath KA, Bolling SF, Michler RE, Geller NL, Ascheim DD, Miller MA, Bagiella E, Moquete EG, Williams P, Taddei-Peters WC, O'Gara PT, Blackstone EH, Argenziano M. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation during Mitral-Valve Surgery. *N Engl J Med.* 2015;372:1399–1409.

64) Rankin JS, He X, O'Brien SM, Jacobs JP, Welke KF, Filardo G, Shahian DM. The Society of Thoracic Surgeons Risk Model for Operative Mortality After Multiple Valve Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:1484–1490.

65) Louagie Y, Buche M, Eucher P, Schoevaerdts J-C, Gerard M, Jamart J, Blommaert D. Improved Patient Survival With Concomitant Cox Maze III Procedure Compared With Heart Surgery Alone. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:440–446.

66) Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:1029–1035.

67) Kim HJ, Kim JB, Jung S-H, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Surgical ablation of atrial fibrillation in patients with a giant left atrium undergoing mitral valve surgery. *Heart.* 2016;102:1206–1214.

68) Edgerton JR, Jackman WM, Mack MJ. A New Epicardial Lesion Set for Minimal Access Left Atrial Maze: The Dallas Lesion Set. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1655–1657.

69) Edgerton JR, Jackman WM, Mahoney C, Mack MJ. Totally thorascopic surgical ablation of persistent AF and long-standing persistent atrial fibrillation using the "Dallas" lesion set. *Heart Rhythm.* 2009;6:S64–S70.

70) Lockwood D, Nakagawa H, Peyton MD, Edgerton JR, Scherlag BJ, Sivaram CA, Po SS, Beckman KJ, Abedin M, Jackman WM. Linear left atrial lesions in minimally invasive surgical ablation of persistent atrial fibrillation: Techniques for assessing conduction block across surgical lesions. *Heart Rhythm.* 2009;6:S50–S63.

71) Cherniavsky A, Kareva Y, Pak I, Rakhmonov S, Pokushalov E,

Romanov A, Karaskov A. Assessment of results of surgical treatment for persistent atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting using implantable loop recorders. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:727–731.

72) Yoo JS, Kim JB, Ro SK, Jung Y, Jung S-H, Choo SJ, Lee JW, Chung CH. Impact of Concomitant Surgical Atrial Fibrillation Ablation in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement. *Circ J.* 2014;78:1364–1371.

73) Driessen AHG, Berger WR, Krul SPJ, van den Berg NWE, Neefs J, Piersma FR, Chan Pin Yin DRPP, de Jong JSSG, van Boven WP, de Groot JR. Ganglion Plexus Ablation in Advanced Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1155–1165.

74) Boersma LVA, Castella M, Boven W van, Berruezo A, Yilmaz A, Nadal M, Sandoval E, Calvo N, Brugada J, Kelder J, Wijffels M, Mont L. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Versus Surgical Ablation Treatment (FAST)Clinical Perspective: A 2-Center Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2012;125:23–30.

75) Henn MC, Lancaster TS, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Moon MR, Melby SJ, Maniar HS, Damiano RJ. Late outcomes after the Cox maze IV procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:1168-1178.e2.

76) Krul SPJ, Driessen AHG, Zwinderman AH, van Boven WJ, Wilde AAM, de Bakker JMT, de Groot JR. Navigating the mini-maze: Systematic review of the first results and progress of minimally-invasive surgery in the treatment of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;166:132–140.

77) Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, Miller D, Merrill W, Flege JB, Gillinov AM. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:797–802.

78) Edgerton JR, Edgerton ZJ, Weaver T, Reed K, Prince S, Herbert MA, Mack MJ. Minimally Invasive Pulmonary Vein Isolation and Partial Autonomic Denervation for Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:35–39.

79) Edgerton JR, McClelland JH, Duke D, Gerdisch MW, Steinberg BM, Bronleewe SH, Prince SL, Herbert MA, Hoffman S, Mack MJ. Minimally invasive surgical ablation of atrial fibrillation: Six-month results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:109–114.

80) Beyer E, Lee R, Lam B-K. Point: Minimally invasive bipolar radiofrequency ablation of lone atrial fibrillation: Early multicenter results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:521–526.

81) Kearney K, Stephenson R, Phan K, Chan WY, Huang MY, Yan TD. A systematic review of surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014;3:15–29.

82) Ad N, Suri RM, Gammie JS, Sheng S, O'Brien SM, Henry L. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:1051–1060.

83) Driessen AHG, Berger WR, Chan Pin Yin DRPP, Piersma FR, Neefs J, van den Berg NWE, Krul SPJ, van Boven WP, de Groot JR. Electrophysiologically Guided Thoracoscopic Surgery for Advanced Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1753–1754.

84) Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:258–265.

85) Wazni OM, Saliba W, Fahmy T, Lakkireddy D, Thal S, Kanj M, Martin DO, Burkhardt JD, Schweikert R, Natale A. Atrial Arrhythmias After Surgical Maze. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1405–1409.

86) Magnano AR, Argenziano M, Dizon JM, Vigilance D, Williams M, Yegen H, Rueter K, Oz M, Garan H. Mechanisms of Atrial Tachyarrhythmias Following Surgical Atrial Fibrillation Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:366–373.

87) McElderry HT, McGiffin DC, Plumb VJ, Nanthakumar K, Epstein AE, Yamada T, Kay GN. Proarrhythmic Aspects of Atrial Fibrillation Surgery: Mechanisms of Postoperative Macroreentrant Tachycardias. *Circulation.* 2008;117:155–162.

88) McCarthy PM, Kruse J, Shalli S, Ilkhanoff L, Goldberger JJ, Kadish AH, Arora R, Lee R. Where does atrial fibrillation surgery fail? Implications for increasing effectiveness of ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:860–867.

89) Zeng Y, Cui Y, Li Y, Liu X, Xu C, Han J, Meng X. Recurrent Atrial Arrhythmia After Minimally Invasive Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:510–515.