

Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goriachyi V. V., Goriachyi A. V. Evaluation of atrial fibrosis using magnetic resonance imaging enhanced gadolinium, predictors of recurrence of pulmonary vein isolation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(1):478-487. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.344521>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4298>
<https://pbn.nauka.gov.pl/sedno-webapp/works/804879>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 754 (09.12.2016).
754 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author(s) 2017;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 02.01.2017. Revised 16.01.2017. Accepted: 24.01.2017.

UDK: 616.127-074:577.12+616.12-008.64-036.1+616.12-008.313:615.849

EVALUATION OF ATRIAL FIBROSIS USING MAGNETIC RESONANCE IMAGING ENHANCED GADOLINIUM, PREDICTORS OF RECURRENCE OF PULMONARY VEIN ISOLATION

¹A. I. Gozhenko, ²E. M. Levchenko, ²V. V. Goriachyi, ²A. V. Goriachyi

¹Ukrainian Scientific and Research Institute of Transport Medicine
of the Ministry of Health of Ukraine
²Odessa Regional Clinical Hospital

Abstract

Atrial fibrillation is one of the most complex cardiac arrhythmias. The pathophysiological mechanisms of this process will probably include the following components: a complex interaction between the focal trigger activity in the area of the pulmonary veins, which is a trigger for arrhythmias and arrhythmogenic substrate contributes to its maintenance. Components of arrhythmogenic process, in its turn, connected to a structural remodelling of the myocardium, in particular with the formation of fibrosis. In recent years, in order to assess the degree of structural remodelling and volume of fibrous tissue changes in patients both before surgery and after, non-invasive imaging techniques are getting more and more widely used, such as cardiac magnetic resonance imaging. Processing and interpretation of data using cardiac magnetic resonance imaging is still an area for discussion. The aim of this article is to summarize data on atrial fibrosis and its evaluation using standard catheter techniques, new non-invasive imaging techniques as well as new approaches in the use of cardiac magnetic resonance imaging developed by our group in patients with atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation, fibrosis, catheter ablation, cardiac magnetic resonance imaging

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ПРЕДСЕРДНОГО ФИБРОЗА С ПОМОЩЬЮ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ УСИЛЕННОЙ ГАДОЛИНИУМОМ, ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН.

¹А. И. Гоженко, ²Е. М. Левченко, ²В. В. Горячий, ²А. В. Горячий

¹Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта

²Одесская Областная клиническая больница

Реферат

Фибрилляция предсердий является одним из наиболее сложных нарушений сердечного ритма. Патологические механизмы данного процесса вероятно включают следующие компоненты: комплексное взаимодействие между фокусной триггерной активностью из области легочных вен, которая является пусковым механизмом аритмии и аритмогенный субстрат способствующий ее поддержанию. Компоненты аритмогенного процесса в свою очередь связаны со структурным ремоделированием миокарда, в частности с формированием фиброза. В последнее время, для оценки степени структурного ремоделирования миокарда и объема фиброзно-измененной ткани, у пациентов как до оперативного вмешательства так и после, все более широко используются не инвазивные методы визуализации, такие как сердечная магнитно-резонансная томография. Обработка и интерпретация полученных данных с помощью сердечной магнитно-резонансной томографии до сих пор является областью для дискуссий. Целью данной работы является суммирование данных о предсердном фиброзе, его оценка с помощью стандартных катетерных техник, новых неинвазивных методов визуализации а также о новых подходах в использовании сердечной магнитно-резонансной томографии разработанных нашей группой у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: Фибрилляция предсердий, фиброз, катетерная абляция, сердечная магнитно-резонансная томография

ОЦІНКА СТУПЕНЯ ПЕРЕДСЕРДНОГО ФІБРОЗУ ЗА ДОПОМОГОЮ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ ПОСИЛЕНОЇ ГАДОЛІНІУМОМ, ПРЕДИКТОРИ РЕЦИДИВУ ІЗОЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЕВИХ ВЕН

¹А. І. Гоженко, ²О. М. Левченко, ²В. В. Горячий, ²О. В. Горячий

¹Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту

²Одеська Обласна клінічна лікарня

Реферат

Фібриляція передсердь є одним з найбільш складних порушень серцевого ритму. Патолофізіологічні механізми даного процесу ймовірно включають такі компоненти: комплексна взаємодія між фокусною тригерною активністю з області легеневиx вен, яка є пусковим механізмом аритмії і аритмогенним субстрат який сприяє її підтримці. Компоненти аритмогенного процесу в свою чергу пов'язані зі структурним ремоделюванням міокарда, зокрема з формуванням фіброзу. Останнім часом, для оцінки ступеня структурного ремоделювання міокарду та обсягу фіброзно-зміненої тканини, у пацієнтів як до оперативного втручання так і після, все більш широко використовуються не інвазивні методи візуалізації, такі як серцева магнітно-резонансна томографія. Обробка і інтерпретація отриманих даних за допомогою серцевої магнітно-резонансної томографії досі є областю для дискусій. Метою даної роботи є підсумовування даних про передсердний фіброз, його оцінка за допомогою стандартних катетерних технік, нових неінвазивних методів візуалізації а також про нові підходи у використанні серцевої магнітно-резонансної томографії розроблених нашою групою у пацієнтів з фібриляцією передсердь.

Ключові слова: фібриляція передсердь, фіброз, катетерна абляція, серцева магнітно-резонансна томографія.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией из всех нарушений сердечного ритма. На сегодняшний день распространенность данного заболевания составляет от 3 до 6 миллионов человек. По прогнозам на 2050 год данная цифра может удвоиться. ФП увеличивает риск развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности благодаря повышенному риску развития инсульта и застойной сердечной недостаточности. Управление ФП представляет значительное и

непрерывно увеличивающееся бремя для системы здравоохранения в целом, с оценочной стоимостью \$6.65 миллиардов в 2005 году и, вероятно с двукратным увеличением к 2020.

Исторически лечение ФП включает антикоагулянтную терапию для предотвращения и снижения риска образования инсульта, и две основные стратегии: контроль частоты и контроль ритма. Обе стратегии показали схожие результаты [3], таким образом контроль ритма рекомендуется пациентам с выраженной симптоматикой. До недавнего времени, контроль ритма в большинстве случаев достигался с использованием повторяющихся кардиоверсий и антиаритмической терапии – многие из которых имеют нежелательные побочные эффекты и потенциальную токсичность [4]. Хирургическое лечение с использованием процедуры Лабиринт (и ее модификаций) имеет физиологически обоснованно (вмешиваясь в круг макрориентри предсердия) но достаточно инвазивно.

Появление техник основанных на катетерных методах лечения сделали революцию в электрофизиологическом направлении лечения ФП и внедрили менее инвазивный подход схожий по физиологическому принципу с хирургическим методом лечения Лабиринт. Изоляция легочных вен (ИЛВ), наиболее распространенная базовая катетерная техника, направленная на электрическое изолирование легочных вен (ЛВ), как основной источник триггерных зон ФП [5] с использованием трехмерного катетерного навигационного картирования и аблацию [6]. Несмотря на различные волнения и последующий огромный индустриальный рост в данном направлении, ИЛВ столкнулась с комбинацией долгосрочного успеха с проблемами краткосрочной безопасности и отдаленной эффективности. Как результат, лечебные руководства остаются спорными [6, 7]. Несколько исследований продемонстрировали клинические особенности которые предсказывают долгосрочный успех ИЛВ, включая отличия пароксизмальной от персистирующей или постоянной формы ФП [8]. Несмотря на все наши усилия, клинические показатели не в состоянии адекватно определить тех пациентов, для которых процедура будет успешной, которая определяется как устойчивый синусовый ритм в долгосрочной перспективе. Поэтому актуальна, альтернативная, дополнительная схема.

Неинвазивная визуализация играет значительную роль в предоперационном планировании и мониторинге после процедуры ИЛВ. Как правило, предоперационная визуализация с использованием магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) используется для определения локализации и анатомии легочных вен (ЛВ), в то время как послеоперационное используется сводится к поиску и мониторингованию осложнений, таких как стеноз ЛВ. Также часто используется ультразвуковое исследование сердца (чрезпищеводное и внутрисердечное): до оперативного вмешательства в целях исключения тромбов в ушке левого предсердия

(ЛП), во время оперативного вмешательства для визуализации и навигации во время транссептальной пункции, аблации а также послеоперационной оценки осложнений таких как перфорация/ эффузия в полость перикарда.

В течении последнего десятилетия, МРТ с отсроченным усилением гадолинием (МРТ-ОУГ) зарекомендовал себя как прочно-устоявшийся метод для точного и чувствительного определения левожелудочкового фиброз при ишемической болезни сердца и кардиомиопатиях в естественных условиях [9, 10]. Более высокое пространственное разрешение МРТ-ОУГ в последствии было расширено для идентификации рубцовых и фиброзных образований в стенке ЛП и ЛВ после катетерной радиочастотной аблации (КРА) легочных вен [11]. Проведенные исследования предположили, что количественная оценка рубца после процедуры ИЛВ может играть роль в определении рисков рецидива ФП [12]. Несмотря на явное напряжение вокруг данного высказывания, некоторые проблемы все же возникли в частности в применении МРТ-ОУГ к ткани ЛП и ЛВ и их описания. Первое, это проблема пространственного разрешения визуализации. Стенки ЛП и ЛВ относительно тонкие для ОУГ и фиброза. Повышенное напряжение поля и усиленное пространственное разрешение помогли в решении данной проблемы, но много нерешенных вопросов все еще сохраняется. Второе, регулировка движения сердца имеет существенное значения для получения высококачественных снимков небольших, мобильных структур. Визуализация во время предсердной диастолы, когда движение предсердий минимальны, могут снижать сердечные артефакты связанные с движением. Также электрокардиографическое стробирование может быть достаточным для пациентов на синусовом ритме, визуализация у пациентов с ФП является более сложной задачей.

Артефакты дыхательных движений и другие могут быть решены с помощью задержки дыхания или дыхательного компенсации (стробирование). В итоге, количественный анализ ЛП и ЛВ с помощью ОУГ остается сложной задачей.

Визуализация с использование МРТ-ОУГ является наиболее распространенным клиническим подходом, однако существуют проблемы с разрешающей способностью оборудования. Применение шкалы с различными оттенками и определение границ помогли повысить визуализацию для оценки левожелудочковой структурно измененной ткани [13]. Для определения границ часто используется полуавтоматический метод, которые дает возможность оператору определить регион повышенного интереса и, в дальнейшем используя дополнительные инструменты, сравнить интенсивность сигнала в различных областях с заявленным образцом. В результате это минимизирует ошибки оператора и способствует лучшей визуализации. Однако, определение пограничных

значений с использованием цветовой шкалы более восприимчиво к ошибкам связанными с артефактами и шумом и таким образом также могут искажать количественную оценку структурных изменений в миокарде [14]. Визуализация тонкостенных структур, таких как стенка ЛП более склонных к формированию артефактов и шума, определяют следующую задачу необходимую для решения. Несмотря на эти проблемы, визуализация постаблационных зон ЛП и ЛВ все же возможна хотя и требует определенных навыков, однако оптимальная методика еще не найдена [15].

В последнее время, интерес сместился в сторону использования МРТ-ОУГ для определения фиброза ЛП до ИЛВ, который с одной стороны представляет субстрат лежащий в основе ФП, а, с другой, является маркером последующего ответа на аблационную терапию [16]. Не инвазивное определение неятрогенного или собственного предсердного фиброза также является крайне интересным направлением. В то время как аблационные места обладают яркой рубцовой тканью (лечебный ожог) изображенный с помощью МРТ-ОУГ, собственный фиброз намного более тонкий. Гистопатологические исследования предположили, что предсердный фиброз существует и представляет дегенеративный процесс изображенный как интерстициальные изменения четко оцененный с помощью микроскопии и окрашивания [17].

Недавняя работа группы Мак Ганна с колл. [18] расширили описанную ранее методологию количественной оценки МРТ-ОУГ с помощью цветовой шкалы серого спектра у 386 пациентов перед первичной процедурой ИЛВ. Все данные относительно ЛП для каждого пациента структурировались с использованием определенных классов: класс I (<10% ЛП с ОУГ), класс II (10%-20%), класс III (21%-30%), и класс IV (>30%). После слепого периода что составил 90 дней, пациенты тщательно обследовались в течении 8 дней с использованием Холтеровского мониторинга на 3, 6, и 12 месяцев. Было установлено, что пациенты IV класса - имели 71% рецидива ФП в первый год после оперативного вмешательства. Пациенты с I, II и III класса имели сходный прогноз в первый год. Данный результат в большей степени является интуитивным однако увеличивает интерес к использованию МРТ-ОУГ как инструмента для дооперационной оценки риска. Собственный фиброз может играть роль в происхождении ФП и увеличение количества, будь то функция старения, коморбидность или генетика, может служить барьером для восстановления синусового ритма. В поддержку данной концепции выступает корреляция количества МРТ-ОУГ с объемом ЛП и присутствие устойчивой ФП. Несмотря на этот начальный оптимизм, существуют определенные проблемы. Процент рецидива по шкале Каплан – Мейера для пациентов с I, II и III классом ФП вместе, предполагает наличие нелинейных отношений в корреляции между рецидивом

ФП и количеством ОУГ. Также пациенты IV класса имели низкий уровень сохранения синусового ритма в течении года, он составил 11% от общего числа. Сканирование ЛП с использованием МРТ-ОУГ до проведения процедуры ИЛВ показало недостаточную эффективность процедуры только у небольшой группы пациентов. Тем не менее, важным компонентом их исследования является гистопатологическая корреляция ЛП ОУГ и коллагена полученного при гистологическом исследовании образцов биопсии у 10 пациентов.

Детали пороговых значений интенсивности шкалы оттенков серого используемые для определения количества ОУГ было предварительно описано Оакс и колл. и также остается дискуссионным [16]. На бумаге это выглядит просто но, необходимо быть готовым к серьезной последующей проверки временем которая следует за каждым исследованием. Недостаточно информации от том как много времени требуется для каждого такого анализа. Мак Ганн и колл. [18] предоставили отчет о воспроизводимости анализа, который оказался удовлетворительным, однако он не отражал воспроизводимость полученных результатов (потенциально более важный фактор когда пытаешься воспроизвести находки в других центрах и у других представителей МРТ). Концептуально подход кажется известным, каждый срез обрабатывается как отдельный набор пикселей с различным набором пороговых значений для каждого среза основанного на анализе срез за срезом распределения пикселей, таким образом единых пороговых значений выбранных индивидуально для каждого пациента нет. Многоцентровое, многообразное исследование ЛП с ОУГ предположило альтернативные направления развития данного направления [15].

В итоге, мы призываем к осторожности в адаптации данного метода для рутинной клинической практики. Для широкого применения данного метода необходимо решить три фундаментальных вопроса 1) действительно ли шкала оттенков серого отражает фиброз? Несмотря на всю корреляцию электроанатомического вольтажного картирования и 10 биопсий проведенных в исследовании Мак Ганна и колл. [18], более точная гистопатологическая корреляция должна быть получена; 2) существует ли более простой и более воспроизводимый способ для получения подобного прогностического результата? Подтвердить эффективность и простоту получения измерений ЛП с помощью МРТ-ОУГ по отношению к эхокардиографии или компьютерной томографии (КТ), могут ли они иметь равное прогностическое значение [19, 20]; и 3) существует ли пограничный (пороговый) эффект и если да, то какой?

Способность МРТ всесторонне оценить анатомию, функции и характер ткани приводят к ее широкому распространению во многих клинических случаях. Мак Ганн и

колл. [18] были поздравлены за прокладывание пути для дальнейших исследований в этой волнующей области которая потенциально влияет на растущую распространенность ФП. Способность МРТ измерять предсердную анатомию и функции, степень фиброза и другие методы характеризующие ткань такие как Т1 картирование, кажущегося слишком влиятельным чтобы его игнорировать и может также привести к новым примерам в которых пациенты с высоким риском развития ФП идентифицируются до оперативного вмешательства. Несмотря на обещания, необходимо пройти достаточно большой путь.

Выводы

Наличие структурно измененного миокарда ЛП вероятно способствует инициации и поддержанию ФП, влияет на тканевой ответ во время абляции и функцию ЛП после абляции, увеличивает риск инсульта со временем. ОМРТ УГ и Т1 картированием будут вероятно улучшать наше понимание субстрата ФП. Абляционные стратегии основанные на предоперационной визуализации рубцово-измененного миокарда имеют огромный потенциал изменить наше представление о методах лечения ФП. Однако до сих пор остаются вопросы связанные с тонким профилем предсердной стенке, которая находится на пороге пропускной способности МРТ. Поэтому повышение качества визуализации и методов обработки изображений крайне необходимо.

Список литературы

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):447-54
2. David M. Hilligan, MD, Facc, Charles A. Joyner, MD, Facc, Graham M. Bundy, MD. Multidisciplinary Collaboration for the Treatment of Atrial Fibrillation: Convergent Procedure Outcomes from a Single Center. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 4 (2013), 1396–1403
3. Abhishek Maan, Ziling Qin, Yanbing Wang, Zheng Zhang, Samuel Dudley, Kaustubh Dabhadkar, Moussa Mansour, Jeremy Ruskin and E. Kevin Heist. Characteristics of Treatment Failure With Rate and Rhythm Control Strategies in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)

4. Muhammad Rizwan Sardar, MD, Wajeeha Saeed, MD, Peter R. Kowey, MD. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation. *Cardio Clin* 32 (2014) 533-549
5. 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.
6. Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial brillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2296–2304.
7. Van Brabandt H, Neyt M, Devos C. Caution over use of catheter ablation for atrial brillation. *BMJ*. 2013;347:f5277.
8. Gerstenfeld EP, Sauer W, Callans DJ, Dixit S, Lin D, Russo AM, Beldner S, McKernan M, Marchlinski FE. Predictors of success after selective pulmonary vein isolation of arrhythmogenic pulmonary veins for treatment of atrial brillation. *Heart Rhythm*. 2006;3:165–170.
9. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445–1453.
10. Ismail TF, Prasad SK, Pennell DJ. Prognostic importance of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiomyopathy. *Heart*. 2012;98:438–442.
11. Peters DC, Wylie J, Hauser TH, Kissinger KV, Botnar RM, Essebag V, Josephson ME, Manning WJ. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with 3D navigator-gated delayed enhancement magnetic resonance imaging: initial experience. *Radiology*. 2007;243:690–695.
12. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Nezafat R, Han Y, Woo JJ, Taclas J, Kissinger KV, Goddu B, Josephson ME, Manning WJ. Recurrence of atrial brillation correlates with the extent of post-procedural late gadolinium enhancement: a pilot study. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2009;2:308–316.
13. Harrigan CJ, Peters DC, Gibson CM, Maron BJ, Manning WJ, Maron MS, Appelbaum E. Hypertrophic cardiomyopathy: quantification of late gadolinium enhancement

with contrast-enhanced cardiovascular MR imaging. *Radiology*. 2011;258:128–133.

14. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55:1–16.

15. Karim R, Housden RJ, Balasubramaniam M, Chen Z, Perry D, Uddin A, Al-Beyatti Y, Palkhi E, Acheampong P, Obom S, Hennemuth A, Lu Y, Bai W, Shi W, Gao Y, Peitgen HO, Radau P, Razavi R, Tannenbaum A, Rueckert D, Cates J, Schaeffter T, Peters D, MacLeod R, Rhode K. Evaluation of current algorithms for segmentation of scar tissue from late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the left atrium: an open-access grand challenge. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:105.

16. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of low voltage left atrial tissue using delayed enhancement MRI in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119:1758–1767.

17. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Plotnikov A, Gainullin RZ, Jhang JS, Marboe CC, Rosen MR. Cellular electrophysiologic properties of old canine atria provide a substrate for arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*. 2002;54:462–469.

18. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, Wilson B, Cates J, Harrison A, Ranjan R, Burgon NS, Greene T, Kim D, DiBella EVR, Parker D, Macleod RS, Marrouche NF. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:23–30.

19. Amin V, Finkel J, Halpern E, Frisch DR. Impact of left atrial volume on outcomes of pulmonary vein isolation in patients with non-paroxysmal (persistent) and paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;112:966–970.

20. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, Lin D, Dixit S, Callans DJ, Cooper JM, Bala R, Garcia F, Hutchinson MD, Riley MP, Verdino R, Gerstenfeld EP. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:237–242.