

Η ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ. ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΒΑΣΙΚΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΤΑΛΥΣΗΣ.

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ

Καρδιολόγος, Διευθυντής Τμ. Καρδιακής Ηλεκτροφυσιολογίας & Βηματοδότησης, Βιοκλινική Αθηνών, Όμιλος Βιοϊατρική

✉ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: Παναγιώτης Ιωαννίδης
Μαρίνου Γερουλάνου 15, Αθήνα, 115 24
Κ. +30 6977641765, Ε. info@eponline.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάγκη για ηλεκτροφυσιολογική αποκρυπτογράφηση της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) αποτελεί μία διαχρονική πρόκληση. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει τεράστια πρόοδος στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της ΚΜ με την σταδιακή ανάλυση της πολυπλοκότητας του φαινομενικά χαώδους μαρμαρυγικού ρυθμού. Πολλές φορές δε, σε αυτή την μακρά επιστημονική διαδρομή, προηγούνταν η εμπειρική θεραπευτική παρέμβαση και ακολουθούσε η αναγνώριση ή η πιθανολόγηση του υποκείμενου μηχανισμού. Ένα από τα βασικότερα κλινικά διδάγματα, που αποδείχτηκε στην πράξη από πολυάριθμες κλινικές μελέτες, είναι πως η ευρεία απομόνωση των πνευμονικών φλεβών (ΠΦ) στις επεμβάσεις κατάλυσης ΚΜ αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την διατήρηση του φλεβοκόμβου ρυθμού. Ωστόσο, η παρατήρηση ότι η ΚΜ, ειδικά η εμμένουσα, εξακολουθεί να υφίσταται και σε ασθενείς με ηλεκτρικά απομονωμένες ΠΦ θέτει ευθέως το ερώτημα για το ποιο θα πρέπει να είναι το επόμενο βήμα στη διαδικασία της κατάλυσης. Στο παρόν άρθρο επιχειρούμε μία ανασκόπηση των βασικών ηλεκτροφυσιολογικών μηχανισμών της ΚΜ και των θεραπευτικών επιλογών στην διαδικασία της κατάλυσης.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Οι πρώτες υποθέσεις για τον μηχανισμό της ΚΜ ξεκίνησαν

από τις αρχές του περασμένου αιώνα όταν ο Sir Thomas Lewis, έχοντας ως μοναδικό στοιχείο παρατήρησης το ηλεκτροκαρδιογράφημα σε συνδυασμό με το σφαγιτιδογράφημα, υπέθετε ότι η ΚΜ ήταν πιο περίπλοκη από την περιμετρική κίνηση (circus movement) του κοιλιακού περυσισμού.¹ Το 1959 ο Moe περιγράφει τη θεωρία των πολλαπλών κυματιδίων (multiple wavelet hypothesis), κατά την οποία επεξέτεινε τη θεωρία της επανεισόδου ώστε να περιλάβει τα πολλαπλά κυκλώματα που συμβαίνουν ταυτόχρονα και αυτοδιατηρούνται.² Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η διατήρηση της ΚΜ επιτυγχάνεται χάρη στην παρουσία ενός κρίσιμου αριθμού κυματιδίων επανεισόδου σε ένα κοιλιακό υπόστρωμα το οποίο πρέπει να έχει ικανή μάζα κοιλιακού μυοκαρδίου και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ως προς την ταχύτητα αγωγής και την ανερέθιστη περίοδο. Η θεωρία των πολλαπλών κυματιδίων υποστηρίχθηκε περαιτέρω με την εφαρμογή ενός εικονικού υπολογιστικού μοντέλου ΚΜ, στο οποίο η διαρκής κίνηση των πολλαπλών κοιλιακών ερεθισμάτων (15 έως 30 σύμφωνα με το μοντέλο) έδειξε ιδιότητες αυτοδιατήρησης με παρόμοιο τρόπο όπως και στην κλινική ΚΜ.³ Ο Moe και συν. έδειξαν σε αυτό το μοντέλο ότι η πιθανότητα του ταυτόχρονου αυτοτερματισμού των πολλαπλών κυματιδίων είναι μικρή και ότι αυτό ακριβώς το γεγονός, συντελεί στην αυτοδιατήρηση της ΚΜ. Εάν ο αριθμός των ταυτόχρονων κυματιδίων γίνει μικρότερος από ένα κρίσιμο όριο, τότε υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα ταυτόχρονης εξαφάνισης αυτών και κατά συνέπεια, τερματισμού της ΚΜ. Αρκετά χρόνια αργότερα οι Allesie και συν. ανέδειξαν πειραματικά

“ Στην μακρά επιστημονική διαδρομή της αποκρυπτογράφησης της ΚΜ διαπιστώσαμε πως η εμπειρική πρακτική της απομόνωσης των πνευμονικών φλεβών ήταν υπεύθυνη για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, χωρίς όμως να γνωρίζουμε επακριβώς τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό και χωρίς βέβαια να εξασφαλίζουμε την απόλυτη επιτυχία, ειδικά για τις περιπτώσεις της εμμένουσας ΚΜ. Η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών φαίνεται πως τελικά θα μας οδηγήσουν σε μία περισσότερο εξατομικευμένη και λιγότερο εμπειρική προσέγγιση. ”



δεδομένα που στηρίζουν τη θεωρία των πολλαπλών κυματιδίων.⁴ Σε απομονωμένες καρδιές σκύλων, με χρήση παρασκευάσματος Langendorff, αφού προκλήθηκε ΚΜ με ταχεία κολπική βηματοδότηση και χορήγηση ακετυλοχολίνης, φάνηκε με την ταυτόχρονη καταγραφή από 192 σημεία στο κολπικό μυοκάρδιο, ότι η ΚΜ μπορεί να συντηρηθεί από 3-6 ταυτοχρόνως λειτουργούντα κυματίδια. Περισσότερα υποστηρικτικά στοιχεία στην θεωρία αυτή παρείχαν πειραματικές αποδείξεις σε ανάλογα μοντέλα, όπου φαινόταν ότι με την χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων, ο τερματισμός της ΚΜ συνοδεύονταν από μείωση του αριθμού των κυματιδίων επανεισόδου.^{5,6} Οι Cox και συν. χαρτογράφησαν τέτοιου είδους δραστηριότητα κατά τη διάρκεια επεμβάσεων σε ανθρώπινη καρδιά, κάτι το οποίο αποτέλεσε τη θεωρητική βάση για τη διενέργεια των επεμβάσεων διαμερισματοποίησης του κολπικού μυοκαρδίου με τις επεμβάσεις Cox-Maze, οι οποίες είχαν εξαιρετικά αποτελέσματα στην πρόληψη της ΚΜ.⁷

Στη συνέχεια, έγινε ευρέως αποδεκτό ότι μπορεί περισσότεροι μηχανισμοί να παίζουν ρόλο στην έναρξη και τη διατήρηση της ΚΜ. Οι πυροδοτικές εστίες, ειδικά από τις ΠΦ, μπορούν να ξεκινήσουν την ΚΜ και αν βρεθεί κατάλληλο κολπικό υπόστρωμα, διαμέσου των κυματιδίων επανεισόδου, να είναι δυνατή η διατήρηση της αρρυθμίας.⁸ Επιπρόσθετα, καθώς η ΚΜ διατηρείται, μπορεί να επέλθουν ηλεκτρικές και δομικές αλλαγές στο κολπικό μυοκάρδιο (επαναδιαμόρφωση), τροποποιώντας τους υπεύθυνους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.⁹

Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΑΝΕΙΣΟΔΟΣ ΚΑΙ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΟΥ ΟΔΗΓΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Η απλούστερη μορφή της λειτουργικής επανεισόδου μπορεί να περιγραφεί από το μοντέλο του οδηγού κύκλου, κάτι το οποίο έγινε για πρώτη φορά από τον Γάλλο ηλεκτροφυσιολογο Allesie το 1977.¹⁰ Κατά το μοντέλο αυτό, υπάρχει συνεχής κίνηση του ερεθίσματος στην περιφέρεια ενός νοητού κύκλου με ταυτόχρονη διάδοση του ερεθίσματος τόσο περιφερικά, όσο και προς το κέντρο του κύκλου. Τα ερεθίσματα που κατευθύνονται προς το κέντρο του κύκλου συγκρούονται ταυτοχρόνως μεταξύ τους και το καθιστούν ανερέθιστο. Κατά αυτό τον τρόπο, το ερέθισμα κινείται διαρκώς γύρω από μία κεντρική, λειτουργικά ανερέθιστη, περιοχή. Αυτή η κεντρική περιοχή στην λειτουργική επανεισόδο οδηγού κύκλου, θα λέγαμε ότι αποτελεί το ανάλογο ενός φυσικού - ανατομικού εμποδίου (π.χ. μια ουλή) που όπως γνωρίζουμε μπορεί να συντελέσει στην δημιουργία ενός τυπικού, ανατομικού κυκλώματος επανεισόδου. Σε ένα τυπικό κύκλωμα επανεισόδου, ο χρόνος μιας πλήρους περιστροφής είναι συνήθως μεγαλύτερος από την ανερέθιστη περίοδο των καρδιακών κυττάρων στη συγκεκριμένη περιοχή. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει ένα διεγέρσιμο χάσμα (excitable gap), δηλαδή, ένα χρονικό παράθυρο στο οποίο μπορεί να εισέλθει ερέθισμα μέσα στο κύκλωμα βρίσκοντας διεγέρσιμους ιστούς. Εάν υποθέσουμε ότι ο χρόνος μιας πλήρους περιστροφής είναι ίσος με την ανερέθιστη περίοδο, τότε το κύκλωμα λειτουργεί στα όριά του και δεν υπάρχει διεγέρσιμο χάσμα. Σε

ένα λειτουργικό κύκλωμα επανεισόδου, όπως αυτό του οδηγού κύκλου, εξ ορισμού, δεν υπάρχει διεγέρσιμο χάσμα. Εάν ο χρόνος περιστροφής γίνει μικρότερος από την ανερέθιστη περίοδο, τότε το οδηγό μέτωπο του κύματος θα προσπέσει στο τελικό του τμήμα, το οποίο θα βρίσκεται σε ανερέθιστη περίοδο και κατά αυτό τον τρόπο θα αυτοτερματιστεί (Εικόνα 1). Έτσι, ένα λειτουργικό κύκλωμα επανεισόδου χωρίς διεγέρσιμο χάσμα, καταλαμβάνει τον μικρότερο δυνατό χώρο και περιστρέφεται με την υψηλότερη δυνατή συχνότητα, κατά τρόπο ώστε να καταστέλλει άλλα δυναμικά κυκλώματα επανεισόδου έχοντας ταυτόχρονα μια τάση αυτοδιατήρησης, καθώς το κέντρο του παραμένει ανερέθιστο.

Η υπόθεση των πολλαπλών κυματιδίων και η θεωρία του κυκλώματος οδηγού κύκλου αλληλοσυμπληρώνονται, καθώς υπάρχει μία άμεση συσχέτιση του μήκους κύκλου κάθε κυκλώματος, της επιφάνειας που καταλαμβάνει και του μεγέθους των κόλπων. Μεγάλοι κόλποι και κυκλώματα επανεισόδου σε περιοχές με μικρή ανερέθιστη περίοδο, αυξάνουν την πιθανότητα διατήρησης της ΚΜ. Αντίθετα, μικροί κόλποι ή κόλποι που έχουν υποστεί διαμερισματοποίηση με κατάλυση ή με χειρουργική επέμβαση Maze δεν μπορούν να συντηρήσουν εύκολα ΚΜ. Οι θεωρητικές αυτές υποθέσεις επιβεβαιώνονται και από κλινικές παρατηρήσεις στις οποίες φαίνεται αύξηση της ΚΜ σε ασθενείς με διάταση αριστερού κόλπου,¹¹ διαταραχές στην διακολλπική και ενδοκολλπική αγωγή^{12,13} και παθολογικές ανερέθιστες περιόδους.¹⁴ Ωστόσο, όπως φαίνεται από πειραματικά δεδομένα και όπως θα δούμε στη συνέχεια, η θεωρία

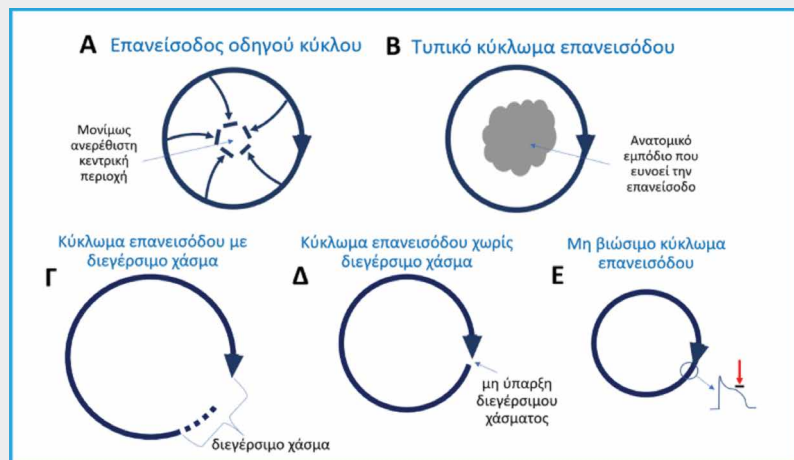
του οδηγού κύκλου είναι μία απλουστευμένη προσέγγιση σε σχέση με την πολυπλοκότητα των μηχανισμών διατήρησης της ΚΜ.

ΟΙ ΟΔΗΓΗΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ (DRIVERS) ΤΗΣ ΚΜ

Παρότι η ΚΜ εμφανίζεται σαν ένας χαοτικός και αποδιοργανωμένος ρυθμός, μελέτες χαρτογράφησης έχουν δείξει ότι υπάρχουν περιοχές οργάνωσης με υψηλή συχνότητα που μπορεί να θεωρηθούν ως οι οδηγητικές περιοχές (drivers) της ΚΜ. Σε αυτές τις περιοχές υπάρχει αξιοσημείωτη οργάνωση, παρότι η δραστηριότητά τους μπορεί να διαδίδεται στο υπόλοιπο κοιλιακό μυοκάρδιο με χαοτικό τρόπο που χαρακτηρίζεται ως μαρμαρυγική αγωγή.¹⁵ Οι Mansour και συν.¹⁶ στο πειραματικό μοντέλο Langendorff, από καρδιές προβάτων, έδειξαν ότι η επικρατούσα συχνότητα επί ΚΜ που εισάγονταν με ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση και χρήση ακετυλοχολίνης, είναι πολύ μεγαλύτερη στον αριστερό κόλπο παρά στον δεξιό. Υπάρχει δε, μία μεγάλη κλίση συχνοτήτων από τον αριστερό προς τον δεξιό κόλπο. Περιοχές επικρατούσας συχνότητας εντοπίζονται στον αριστερό κόλπο και μάλιστα στο οπίσθιο τοίχωμα πλησίον των ΠΦ (Εικόνα 2). Αυτή η επικρατούσα συχνότητα στον αριστερό κόλπο, αυξανόταν με την χορήγηση ακετυλοχολίνης σε μεγαλύτερη δόση, προφανώς λόγω βράχυνσης του δυναμικού ενεργείας, ενώ έμενε ανεπηρέαστη μετά την κατάλυση των διακολλπικών οδών (δεμάτιο του Bachmann και οπισθοκατώτερη σύνδεση). Τα στοιχεία

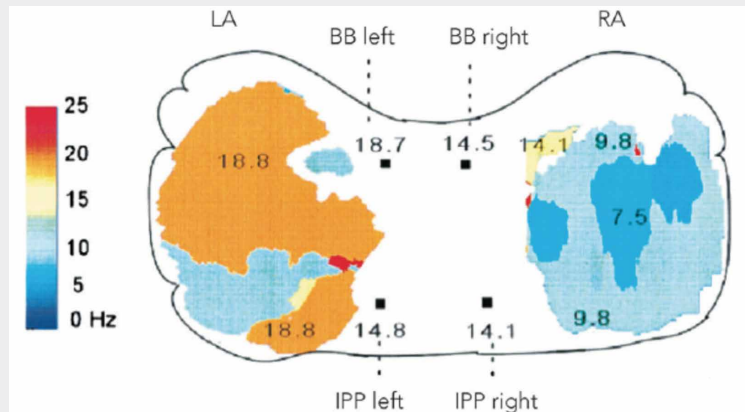
Εικόνα 1.

- A:** Κύκλωμα επανεισόδου οδηγού κύκλου. Το ερέθισμα διαδίδεται προς το εσωτερικό του κυκλώματος συνεχόμενα, καθιστώντας το μόνιμως ανερέθιστο.
- B:** Τυπικό κύκλωμα επανεισόδου γύρω από ανατομικό εμπόδιο.
- Γ:** Κύκλωμα επανεισόδου με διεγέρσιμο χάσμα.
- Δ:** Κύκλωμα επανεισόδου χωρίς διεγέρσιμο χάσμα.
- Ε:** Μη βιώσιμο κύκλωμα επανεισόδου, καθώς το μετωπιαίο τμήμα του συγκρούεται με το μη διεγέρσιμο ουραίο τμήμα του.



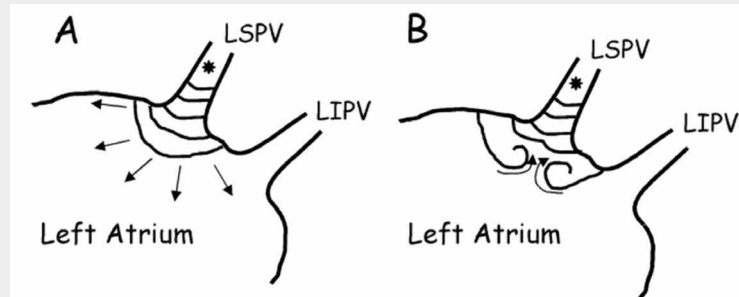
Εικόνα 2.

Κλήση συχνότητας από τον αριστερό προς τον δεξιό κόλπο, με τον χρωματικό κώδικα φαίνονται οι υψηλότερες συχνότητες που καταγράφονται σε περιοχές του αριστερού κόλπου (τροποπ. από παραπομπή 16)

**Εικόνα 3.**

A: Η πυροδότηση από την αριστερή άνω ΠΦ διαδίδεται με ομαλό τρόπο προς το υπόλοιπο κοιλιακό μυοκάρδιο.

B: Ειδικές συνθήκες όπως η ανισοτροπία της αγωγής στο κεντρικό σημείο του μετώπου μπορεί να δημιουργήσουν δύο κύματα με περιστροφική διάδοση, ικανά για τη συντήρηση της ΚΜ (τροποπ. από παραπομπή 17)



αυτά συνηγορούν στο ότι οι οδηγικές περιοχές της ΚΜ εντοπίζονται κατά βάση στον αριστερό κόλπο. Φυσικά, το αν και κατά πόσο όλες οι περιοχές υψηλής συχνότητας αντιπροσωπεύουν οδηγικές περιοχές της ΚΜ είναι κάτι που μέχρι σήμερα δεν έχει ξεκαθαριστεί.

ΟΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΦΛΕΒΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΙ ΠΥΡΟΔΟΤΕΣ

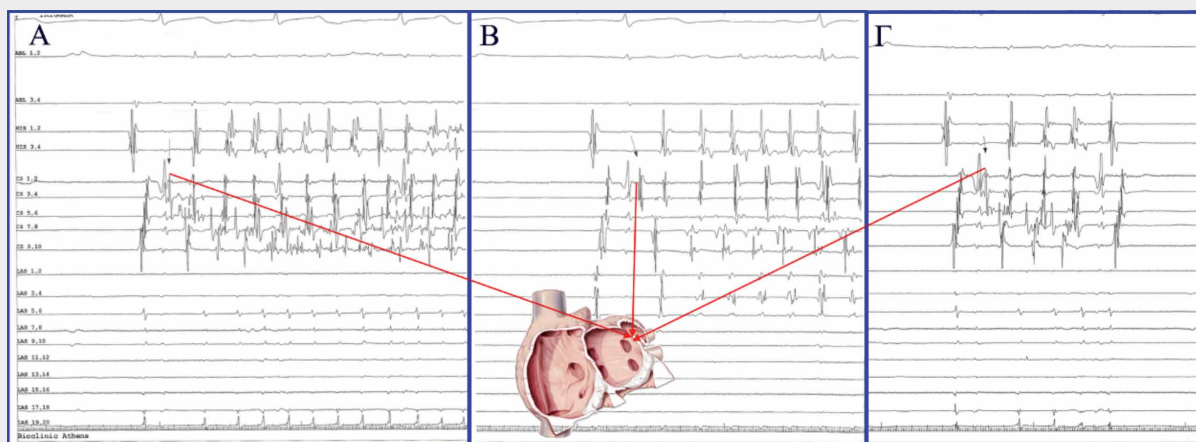
Τα δεδομένα ότι η επικρατούσα συχνότητα εδράζεται στον αριστερό κόλπο, μπόρεσαν να συνδεθούν με τις κλινικές παρατηρήσεις του Michel Haossaguerre για έναρξη της ΚΜ από τις ΠΦ.⁹ Ήταν μία κλινική παρατήρηση που κατέστησε έντονο το ενδιαφέρον για την παθοφυσιολογική συμμετοχή των ΠΦ στην ΚΜ. Στην Εικόνα 3 φαίνεται ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο μία προδοτική εστία μπορεί να ξεκινήσει περιστροφικά κυματίδια, που όπως ξέρουμε μπορούν να διατηρήσουν ΚΜ.¹⁷

Οι λόγοι για τους οποίους οι ΠΦ επιδεικνύουν έντονη

αρρυθμογόνο δραστηριότητα είναι πολλοί. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα των ΠΦ έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση του βραδέως και ταχέως όψιμου ανορθωτικού ρεύματος καλίου (IKs και IKr) και μικρότερη συγκέντρωση του παροδικού εξώτροπου ρεύματος (Ito) αλλά και του ρεύματος ασβεστίου τύπου L σε σχέση με το υπόλοιπο κοιλιακό μυοκάρδιο. Οι παράγοντες αυτοί είναι υπεύθυνοι για την μεγαλύτερη υπερπόλωση στο δυναμικό ηρεμίας, την μικρότερη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας, στοιχεία που πιθανόν ευνοούν την αρρυθμογένεση μέσω μηχανισμών επανεισόδου, αλλά και πυροδοτούμενης δραστηριότητας.¹⁸

Επιπλέον, οι ανατομικές ιδιαιτερότητες στις περιοχές σύνδεσης των ΠΦ με το κοιλιακό μυοκάρδιο φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην αρρυθμογένεση. Η διάταξη των μυϊκών ινών σε πολλές στιβάδες με περιμετρική και επιμήκη διάταξη, η απότομη αλλαγή στην κατεύθυνση των μυϊκών ινών και το μεγαλύτερο πάχος του τοιχώματος σε συγκεκριμένες θέσεις, όπως πχ. στις διαφλεβικές περιοχές και στην πτυχή μεταξύ αριστερών ΠΦ και ωτίου, είναι κάποιοι από τους ανατομικούς λόγους που πιθανόν προ-

Εικόνα 4. Παράδειγμα κατάλυσης εξωπνευμονικής πυροδοτικής εστίας. Σε ασθενή με μακράς διάρκειας εμμένουσα ΚΜ, μετά την απομόνωση των ΠΦ και την ηλεκτρική ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό, παρατηρείται επαναλαμβανόμενη έναρξη ΚΜ (Α, Β) με πυροδότηση από την ίδια αυτοματική εστία που χαρτογραφήθηκε και καταλύθηκε στην περιοχή μεταξύ αριστερής άνω ΠΦ και ωτίου (σύνδεσμος του Marshall). Στην καταγραφή Γ η πυροδότηση αποτυγχάνει να εισάγει ΚΜ. Η κατάλυση της εστίας αυτής που εισήγαγε συνεχώς ΚΜ είχε ως αποτέλεσμα την επί μακρόν διατήρηση του φλεβοκόμβου ρυθμού για >18μήνες (ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο Βιοκλινικής Αθηνών)



άγουν την αρρυθμιογένεση.¹⁹ Επιπλέον, η εγγύτητα στην οποία βρίσκονται τα επικαρδιακά γαγγλιακά πλέγματα, είναι ενδεχόμενα υπεύθυνα για την αυτόνομη τροποποίηση δυνητικών πυροδοτικών περιοχών στις ΠΦ.²⁰ Όπως φάνηκε από τη μελέτη των Lee και συν.²¹ στην οποία έγινε υψηλής πυκνότητας επικαρδιακή χαρτογράφηση κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων καρδιάς, οι περιοχές σύνδεσης των ΠΦ με τον αριστερό κόλπο είναι υπεύθυνες για καθυστέρηση της αγωγής ή αποκλεισμό που δημιουργεί κυκλοτερή περιστροφή του ερεθίσματος και επανείσοδο προάγοντας με αυτό τον τρόπο την ΚΜ. Πολλές φορές στην κλινική πράξη έχουμε δει την ΚΜ να ξεκινά με μία αυτόματη πυροδότηση από κάποια ΠΦ.

Από την άλλη μεριά, η έννοια του εξωπνευμονικού πυροδότη κερδίζει ολοένα και μεγαλύτερο έδαφος στην κατανόηση του μηχανισμού της ΚΜ. Η αποκάλυψη των εξωπνευμονικών πυροδοτών αναφέρεται ότι μπορεί να γίνεται συστηματικά κατά τη διάρκεια των επεμβάσεων κατάλυσης και ότι η κατάλυσή τους βοηθάει στην μετέπειτα διατήρηση του φλεβοκόμβου ρυθμού.²² Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφέρουμε ότι κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας κατάλυσης η αποκάλυψη ενός εξωπνευμονικού πυροδότη που πραγματικά έχει αιτιολογικό ρόλο στην έναρξη της ΚΜ έχει δυσκολίες και περιορισμούς. Μία αρρυθμιογόνος εστία εκτός των ΠΦ για να αντιπροσωπεύει

πραγματικά έναν εξωπνευμονικό πυροδότη πρέπει να είναι επαναλήψιμα εμφανής και αποδεδειγμένα να εισαγάγει ΚΜ (Εικόνα 4). Είναι άγνωστο εάν η χαρτογράφηση και κατάλυση μιας έκτοπης δραστηριότητας που εμφανίζεται παρεμπιπτόντως επί φλεβοκομβικού ρυθμού αντιπροσωπεύει πράγματι μία εστία που μπορεί να προκαλέσει και κλινικά ΚΜ. Υπό αυτή την έννοια, η ανεύρεση περιοχών με χαρακτηριστικά που να αποδεικνύουν την αιτιότητα στην εισαγωγή ΚΜ είναι σπάνια και δυσχερής. Επιπλέον, η έλλειψη επαναληψιμότητας στην εισαγωγή ΚΜ καθιστά τη διαδικασία της χαρτογράφησης και της ακριβούς στοχεύσεως της υπεύθυνης εστίας εξαιρετικά δύσκολη.

Οι ανατομικές ιδιαιτερότητες στις περιοχές σύνδεσης των ΠΦ με το κοιλιακό μυοκάρδιο φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην αρρυθμιογένεση. Η διάταξη των μυϊκών ινών σε πολλές στιβάδες με περιμετρική και επιμήκη διάταξη, η απότομη αλλαγή στην κατεύθυνση των μυϊκών ινών και το μεγαλύτερο πάχος του τοιχώματος σε συγκεκριμένες θέσεις, όπως πχ. στις διαφλεβικές περιοχές και στην πτυχή μεταξύ αριστερών ΠΦ και ωτίου, είναι κάποιοι από τους ανατομικούς λόγους που πιθανόν προάγουν την αρρυθμιογένεση.

Η αποκάλυψη ενός εξωπνευμονικού πυροδότη που πραγματικά έχει αιτιολογικό ρόλο στην έναρξη της ΚΜ έχει δυσκολίες και περιορισμούς. Μία αρρυθμιογόνος

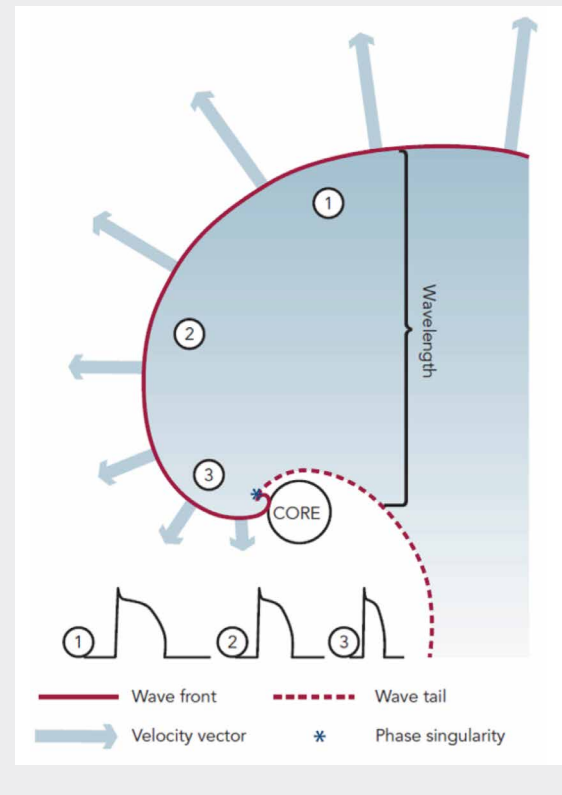
εστία εκτός των ΠΦ για να αντιπροσωπεύει πραγματικά έναν εξωπνευμονικό πυροδοτή πρέπει να είναι επαναλήψιμα εμφανής και αποδεδειγμένα να εισαγάγει ΚΜ.

ΡΟΤΟΡΕΣ, ΣΠΕΙΡΟΕΙΔΗ ΚΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΑΡΜΑΡΥΓΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Πρόσφατα πειραματικά και κλινικά δεδομένα περιγράφουν ιδιαίτερους τύπους λειτουργικής επανεισόδου που ονομάστηκαν ρότορες ή σπειροειδή κύματα (rotors, spiral waves). Ο ρότορας χαρακτηρίζεται από την περιστροφή ενός κυρτού μετώπου εκπόλωσης γύρω από ένα κεντρικό σημείο (Εικόνα 5). Η ταχύτητα διάδοσης του μετώπου εκπόλωσης είναι μεγαλύτερη στην περιφέρεια του ρότορα και μικρότερη προς το κέντρο του. Ομοίως, το μήκος κύματος της εκπόλωσης είναι μεγαλύτερο προς την περιφέρεια του ρότορα καθώς η μετωπιαία παρυφή απέχει περισσότερο από την ουραία παρυφή, ενώ όσο κατευθυνόμαστε προς το κέντρο αυξάνει η κυρτότητα της μετωπιαίας παρυφής και μικραίνει η απόστασή της από την ουραία. Κατ' αυτό τον τρόπο, το κεντρικό σημείο του ρότορα παρουσιάζει μία μοναδική φασική επανάληψη και ονομάζεται φασική μοναδικότητα (phase singularity).²³ Η περιοχή της φασικής μοναδικότητας, “το μάτι του κυκλώνα” όπως θα μπορούσαμε να την πούμε εκλαϊκευμένα, είναι πρακτικά ανερέθιστη και η ταχύτητα διάδοσης του ερεθίσματος είναι εξαιρετικά μικρή, όχι όμως μηδενική. Το γεγονός αυτό επιτρέπει την μετακίνηση της κεντρικής αυτής περιοχής και άρα ολοκλήρου του ρότορα. Αυτή η ιδιότητα του ρότορα, τον καθιστά διαφορετικό από το εντελώς θεωρητικό μοντέλο του οδηγού κύκλου.²⁴ Ο όρος σπειροειδή κύματα (spiral waves) έχει χρησιμοποιηθεί συχνά για να περιγράψει το ίδιο φαινόμενο με τους ρότορες. Ωστόσο, στην ηλεκτροφυσιολογία οι ρότορες χαρακτηρίζονται ως οι οδηγικές περιοχές (drivers), ενώ τα σπειροειδή κύματα αναφέρονται στην περιφερική διάδοση των ερεθισμάτων που προέρχονται από τον ρότορα. Με τον όρο κυλινδροειδή κύματα (scroll waves) ουσιαστικά περιγράφουμε το ίδιο φαινόμενο σε τρισδιάστατο μοντέλο.^{25,26}

Ο ρότορας μπορεί να δημιουργηθεί όταν το φυσιολογικό ερέθισμα συναντήσει ένα ανατομικό εμπόδιο (ίνωση του κοιλιακού μυοκαρδίου) ή ένα λειτουργικό εμπόδιο (ανισοτροπία της αγωγής). Επίσης, μετά τη δημιουργία του ο

Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση ρότορα. Το μέτωπο του κύματος εκπόλωσης (κυρτή συμπαγής γραμμή) διαδίδεται με μεγαλύτερη ταχύτητα στην περιφέρεια (σημείο 1) σε σχέση με το κέντρο (σημείο 3). Η διακεκομμένη γραμμή αναπαριστά την επαναπολούμενη παρυφή. (βλ. κείμενο για λεπτομέρειες). (τροποπ. από παραπομπή 23)



αρχικός ρότορας ή μητρικός ρότορας (mother rotor) μπορεί να διασπαστεί σε διαφορετικά κύματα εκπόλωσης, τα οποία μπορούν υπό κατάλληλες συνθήκες να αποκτήσουν και αυτά χαρακτηριστικά ρότορα αποτελώντας τους λεγόμενους “θυγατρικούς ρότορες” (daughter rotors). Άλλες φορές πάλι, τα κύματα που προκύπτουν από ένα ρότορα, μπορεί να διαδίδονται με πλήρη αποδιοργάνωση. Αυτό συνιστά την μαρμαρυγική αγωγή (fibrillatory conduction).¹⁷ Η εμφάνιση μαρμαρυγικής αγωγής κατά την παρουσία ενός ρότορα μελετήθηκε στην κλινική πράξη με συμβατικούς καθετήρες από τους Atienza και συν.²⁷ και διαπιστώθηκε ότι εμφανίζεται όταν η συχνότητα εκπόλωσης γίνεται μεγαλύτερη. Υπετέθη ότι η αύξηση της συχνότητας προκαλείται από την μετακίνηση του ρότορα προς το σημείο καταγραφής, καθώς δημιουργείται φαινόμενο τύπου doppler (Εικόνα 6). Είναι σαφές πώς κάθε σημείο του κοιλιακού

μυοκαρδίου σε δεδομένη συχνότητα αγωγής των ερεθισμάτων μπορεί να επιδείξει συμπεριφορά Wenckebach, δηλαδή εμφανούς καθυστέρησης της αγωγής, φαινόμενο που ουσιαστικά ευθύνεται για την εμφάνιση μαρμαρυγικής αγωγής. Μία ταχέως επολούμενη πυροδοτική εστία μπορεί να διαδίδεται με μαρμαρυγική αγωγή στο υπόλοιπο κολπικό μυοκαρδίο, δημιουργώντας πιθανόν τις συνθήκες για την εμφάνιση ΚΜ (Εικόνα 7). Ενδεχομένως, η μαρμαρυγική αγωγή να είναι παρούσα και κατά την διάρκεια μακροκλωμάτων επανεισόδου, ειδικά όταν εκδηλώνονται με μεγάλη συχνότητα περιστροφής. Όταν κατά την δια-

δοκική καρτογράφηση ασταθών κολπικών ταχυκαρδιών, χρησιμοποιήσαμε την τεχνική της επιλεκτικής επανακαρτογράφησης διέγερσης (selective activation re-mapping) προέκυψαν στοιχεία που ενισχύουν την παραπάνω υπόθεση²⁸ (Εικόνα 8).

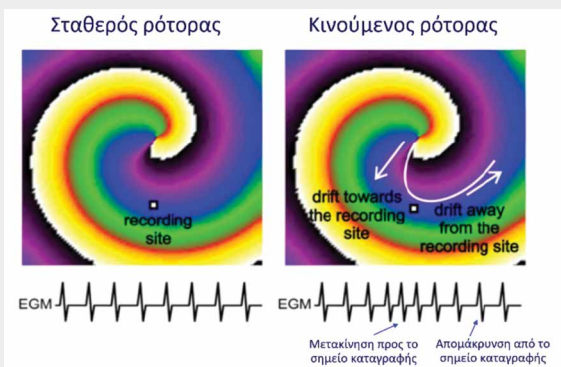
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΠΤΙΚΗ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ (OPTICAL MAPPING)

Στη μελέτη του μηχανισμού της ΚΜ πέρα από τα θεωρητικά μοντέλα, τη συμβατική καρτογράφηση και τις κλινικές παρατηρήσεις, μεγάλο ρόλο έπαιξε η οπτική καρτογράφηση (optical mapping). Η μέθοδος αυτή απετέλεσε ένα εργαλείο το οποίο εμπλούτισε επαρκώς τις γνώσεις μας, καθώς μπορούσαμε να έχουμε υψηλής ευκρίνειας απεικονίσεις της πραγματικής διάδοσης του ηλεκτρικού ερεθίσματος κατά τη διάρκεια της ΚΜ. Η αρχή της οπτικής καρτογράφησης στηρίζεται στην χορήγηση μιας χρωστικής, η οποία προσδένεται σε μεμβρανικές πρωτεΐνες και έχει την ικανότητα να φθορίζει με διαφορετική συχνότητα όταν αλλάζει το δυναμικό της μεμβράνης, κατά τη διάρκεια της εκπόλωσης και επαναπόλωσης. Με ειδικές κάμερες που μπορεί να τοποθετηθούν για καταγραφή του ενδοκαρδίου ή του επικαρδίου, καταγράφεται αυτή η διαφορά στον

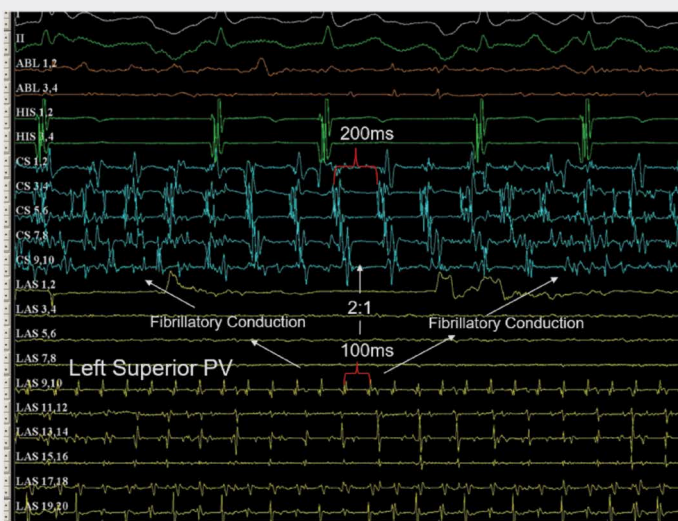
φθορισμό και άρα στην εκπόλωση και επαναπόλωση των καρδιακών ιστών. Οι εικόνες που λαμβάνονται, αφού υποστούν ειδική επεξεργασία, μας δίνουν μία απεικόνιση της διάδοσης του ηλεκτρικού ερεθίσματος σε πραγματικό χρόνο.²⁹ Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν τέτοιου είδους περιστροφικά κύματα να διατηρούνται κατά τη διάρκεια της ΚΜ σε απρόσμενα μακρό χρονικό διάστημα. Ο χρόνος περιστροφής των ερεθισμάτων, που εξ ορισμού αντιπροσωπεύει το μήκος κύκλου, ήταν εξαιρετικά μικρός και η συχνότητα εκπόλωσης εξαιρετικά μεγάλη, ώστε να καθίσταται λογική η υπόθεση ότι η αιτία της επικρατούσας υψηλής συχνότητας στις περιοχές του αριστερού κόλπου είναι η παρουσία ροτόρων και σπειροειδών κυμάτων.³⁰

Μία άλλη μελέτη οπτικής καρτογράφησης που διενεργήθηκε σε ανθρώπινες καρδιές προσδίδει ιδιαίτερη έμφαση στην σημασία των

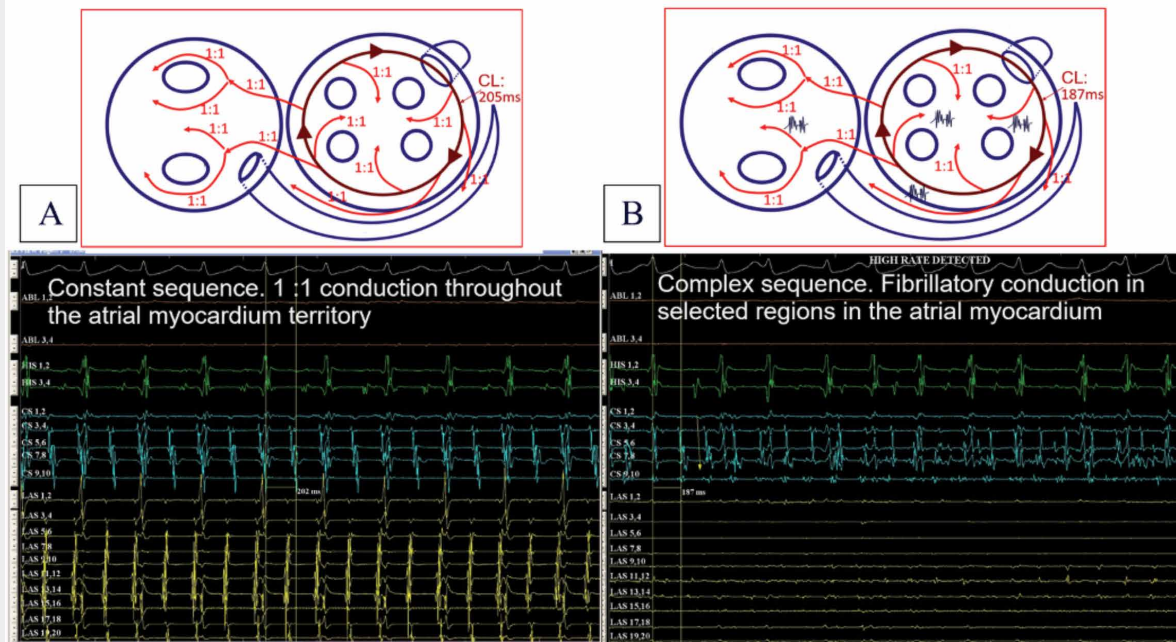
Εικόνα 6. Φαινόμενο τύπου doppler με αύξηση και μείωση της συχνότητας εκπόλωσης κατά την μετακίνηση του ρότορα. (τροποπ. από παραπομπή 63)



Εικόνα 7. Αυτοματική εστία ταχείας πυροδότησης (μήκος κύκλου 100ms) που εξέρχεται από την αριστερή άνω ΠΦ είτε με 2:1, είτε με μαρμαρυγική αγωγή. (ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο Βιοκλινικής Αθηνών)



Εικόνα 8. Ο υποθετικός μηχανισμός εμφάνισης μαρμαρυγικής αγωγής στα μακροκυκλώματα, όπως μελετήθηκε με την τεχνική της επιλεκτικής επαναχαρτογράφησης διέγερσης A: Ωρολογιακό περιμετροειδικό μακροκύκλωμα μήκους κύκλου 205 ms με διατήρηση της 1:1 αγωγής σε ολόκληρο το κοιλιακό μυοκάρδιο (εικόνα σταθερής κοιλιακής ταχυκαρδίας). B: Επιτάχυνση του μήκους κύκλου (187ms) με μαρμαρυγική αγωγή (εικόνα ασταθούς κοιλιακής ταχυκαρδίας). (τροποπ. από παραπομπή 28)



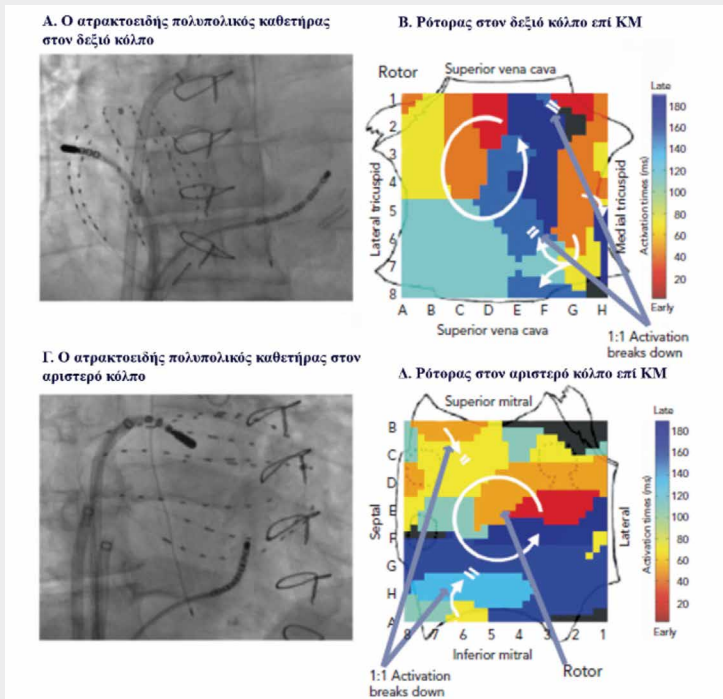
κυκλωμάτων επανεισόδου για τη διατήρηση της ΚΜ. Η μελέτη διενεργήθηκε σε 8 ανθρώπινες καρδιές, με δομική καρδιακή νόσο, που αφαιρέθηκαν λόγω μεταμόσχευσης. Εξαιρέθηκε και μελετήθηκε η περιοχή του πλάγιου τοιχώματος του δεξιού κόλπου με οπτική χαρτογράφηση, ενδοκαρδιακή και επικαρδιακή. Παράλληλα, στα συγκεκριμένα τμήματα κοιλιακού μυοκαρδίου έγινε μαγνητική τομογραφία υψηλής ανάλυσης, η οποία μπορούσε να αναδείξει περιοχές με ίνωση και σύμπλοκο προσανατολισμό των μυοκαρδιακών ινών. Στην χαρτογράφηση αναδείχθηκαν πολλαπλά κυκλώματα μικροεπανεισόδου, τα οποία εδράζονταν σε όλο το πάχος του κοιλιακού τοιχώματος έχοντας πολλές φορές ενδοκαρδιακή και επικαρδιακή συνιστώσα. Οι περιοχές που βρίσκονταν αυτά τα κυκλώματα είχαν μεγαλύτερο ποσοστό ίνωσης, αλλά και γωνίωσης στον προσανατολισμό των μυοκαρδιακών ινών. Μάλιστα, η κατάλυση σε αυτές τις περιοχές μπορούσε να σταματήσει την ΚΜ και να την καταστήσει μη προκλητή, σε αντίθεση με άλλες περιοχές ελέγχου στις οποίες η κατάλυση δεν είχε αποτέλεσμα.³¹

Η ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ ΘΕΩΡΗΤΙΚΩΝ ΓΝΩΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η αναγνώριση της παρουσίας ροτόρων και της σημασίας τους για την ΚΜ, οδήγησε στην ανάπτυξη μεθόδων χαρτογράφησης αυτής της ηλεκτρικής δραστηριότητας.

Σύμφωνα με ένα σύστημα ταυτόχρονης χαρτογράφησης που αναπτύχθηκε πριν από μερικά χρόνια (focal impulse and rotor Modulation [FIRM]), ένας ατρακτοειδής πολυπολικός καθετήρας 64 πόλων εκπίπτει, ώστε να έρθει σε επαφή με το τοίχωμα του αριστερού ή του δεξιού κόλπου, κάνοντας ταυτόχρονη χαρτογράφηση επί ΚΜ. Η ανάλυση αυτών των σημάτων μπορεί να παρουσιαστεί σε βίντεο, απεικονίζοντας την διέγερση και την ηρεμία σε εναλλαγές του λευκού και μαύρου χρώματος. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να απεικονιστεί η περιστροφική δραστηριότητα, η οποία εν συνεχεία, εντοπίζεται ακτινοσκοπικά στους αντίστοιχους πόλους του καθετήρα για να επιχειρηθεί στοχευμένα η κατάλυση. Η κατάλυση σε αυτές τις περιοχές, που είναι γνωστή ως FIRM ablation, έδωσε στην

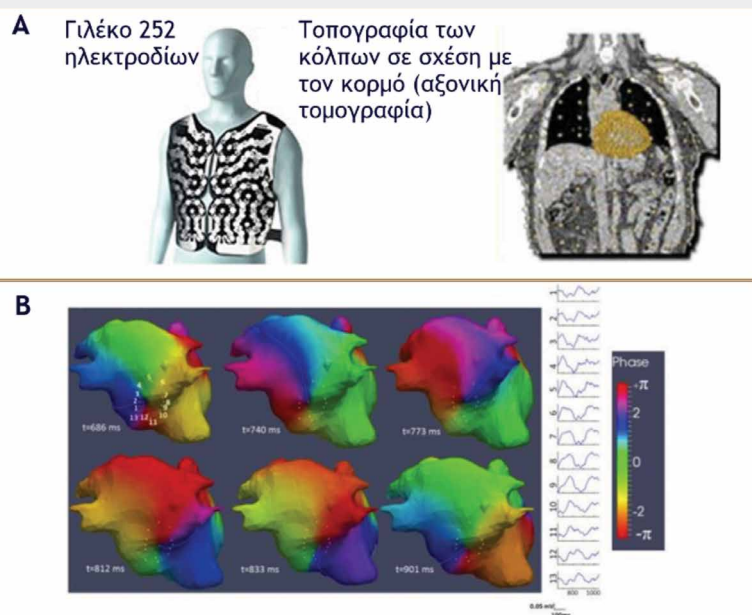
Εικόνα 9. Χαρτογράφηση FIRM. **Α και Γ:** Ο ατρακτοειδής πολυπολικός καθετήρας στον δεξιό και τον αριστερό κόλπο, αντίστοιχα. **Β:** Αντιωρολογιακός ρότορας στο οπισθοπλάγιο τοίχωμα του δεξιού κόλπου. **Δ:** Αντιωρολογιακός ρότορας στο μέσο οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κόλπου. Παρατηρούμε στο Β και Δ (γαλάζια βέλη) την διάσπαση της 1:1 αγωγής περιφερικά του ρότορα. (τροποπ. από παραπομπή 62)



εισαγωγική μελέτη CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation)³² εξαιρετικά θετικά αποτελέσματα (Εικόνα 9).

Η χαρτογράφηση των ροτόρων επιχειρήθηκε και με την ανάπτυξη μιας άλλης τεχνολογίας, εντελώς διαφορετικής φιλοσοφίας, μη επεμβατικής χαρτογράφησης επιφανείας σώματος (body surface mapping). Βάσει αυτής της τεχνολογίας, λαμβάνεται καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας από 252 ηλεκτρόδια στον κορμό του ασθενούς και μετά από ειδική επεξεργασία αυτών των καταγραφών, με χρήση ειδικών μαθηματικών αλγορίθμων, επιπροβάλλεται η εικονική ηλεκτρική δραστηριότητα στην επιφάνεια των κόλπων, των οποίων το τρισδιάστατο περίγραμμα έχει προηγουμένως ληφθεί με αξονική τομογραφία. Έτσι, έχουμε μία ταυτόχρονη απεικόνιση της ηλεκτρικής δραστηριότητας των κόλπων κατά τη διάρκεια ΚΜ. Οι καταγραφές που λαμβάνονται με αυτή τη διαδικασία είναι επίσης δηλωτικές της ύπαρξης περιστροφικών κυμάτων σε πολλές περιοχές τόσο του αριστερού όσο και του δεξιού κόλπου³³ (Εικόνα 10).

Εικόνα 10. Μη επεμβατική χαρτογράφηση επιφανείας σώματος. **A:** Το γιλέκο των 252 ηλεκτροδίων και η τρισδιάστατη ανασύνθεση με την αξονική τομογραφία της επιφάνειας των κόλπων σε σχέση με την επιφάνεια του κορμού. Η γνώση της διαφοράς δυναμικού σε κάθε σημείο του κορμού, όπως λαμβάνετε από τα 252 ηλεκτρόδια του γιλέκου, επιπροβάλλεται με εικονικά ηλεκτρογράμματα στην επιφάνεια των κόλπων. **B:** Απεικόνιση μέσω ισοχρόνων χαρτών της περιστροφικής δραστηριότητας κάτω από το άντρο της δεξιάς κάτω ΠΦ. (τροποπ. από παραπομπή 55)



ΟΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΟΙ ΣΗΜΕΡΙΝΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

Με το πέρασμα των χρόνων δοκιμάστηκαν πολλές τεχνικές κατάλυσης μόνες ή σε συνδυασμό. Σε αυτές περιλαμβάνονταν η απομόνωση των ΠΦ με διάφορα μέσα και τεχνικές, η δημιουργία γραμμικών βλαβών,³⁴ με ή χωρίς τον έλεγχο του αμφίδρομου αποκλεισμού, η στόχευση σύμπλοκων κατακερματισμένων κολπικών ηλεκτρογραμμάτων (complex fractionated atrial electrograms – CFAEs)³⁵ και η αναζήτηση και κατάλυση των γαγγλιακών πλεγμάτων με σκοπό την άρση της επίδρασης του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη γένεση της αρρυθμίας.³⁶ Μετά από την πολυετή αυτή πορεία, σήμερα υπάρχει καθολική συμφωνία ότι η ευρεία απομόνωση των ΠΦ πρέπει απαραίτητως να γίνεται σαν πρώτο βήμα στην κατάλυση. Οι λόγοι της αποτελεσματικότητας είναι πολλοί και περιλαμβάνουν την απομόνωση των πυροδοτοτικών εστιών, την εξαίρεση ικανής έκτασης κολπικού υποστρώματος και μάλιστα με κριτική σημασία και ακόμα την κατάλυση των παρακείμενων γαγγλιακών πλεγμάτων. Σήμερα λοιπόν, με τα τεχνικά μέσα που έχουμε καταφέρνουμε με μεγάλη αξιοπιστία, τουλάχιστον οξέως, να απομονώνουμε τις ΠΦ, χωρίς ωστόσο να μπορούμε να εγγυηθούμε μόνιμο αποτέλεσμα. Η υποτροπή της αγωγής μεταξύ της απομονωθείσας περιοχής και του λοιπού κολπικού μυοκαρδίου αίρει το αρχικό αποτέλεσμα και μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της αρρυθμίας και σε ανάγκη για επανεπέμβαση.

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει πρόοδος σε ότι αφορά τα τεχνικά μέσα απομόνωσης των ΠΦ. Η χρησιμοποίηση καθετήρων, οι οποίοι στο άκρο τους έχουν αισθητήρα πίεσης (contact force catheters) δίνει νέες δυνατότητες, καθώς πλέον γνωρίζουμε με πόσα γραμμάρια πιέζουμε το καρδιακό τοίχωμα, ώστε να κάνουμε αποτελεσματική, δηλαδή διατοικωματική βλάβη. Η άλλη εξαιρετικά καλή εξέλιξη είναι η εισαγωγή στη θεραπευτική του βελτιωμένου μπαλονιού για χορήγηση κρυοενέργειας (2nd generation cryo-balloon).³⁷ Φαίνεται πως με τη χρήση αυτών των τεχνικών οι βλάβες γίνονται πλέον περισσότερο αποτελεσματικές και κατά συνέπεια διαρκείς.^{38,39} Επίσης, η αποτελεσματικότητα της κρυοκατάλυσης, τουλάχιστον για την παροξυσμική ΚΜ, φαίνεται πως είναι ισάξια με αυτήν της κατάλυσης με RF ενέργεια.⁴⁰ Ωστόσο και από τις σειρές κρυοκατάλυσης έχει αρχίσει πλέον να γίνεται ανηληπτό,

ότι όταν η οξεία απομόνωση είναι περισσότερο ευχερής, αυτό μπορεί να σημαίνει και λιγότερες υποτροπές.⁴¹ Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνει για μία ακόμη φορά την ευθεία συσχέτιση της απώτερης αποτελεσματικότητας της κατάλυσης με την επαρκή απομόνωση των ΠΦ.

Ένα από τα σημαντικά ερωτήματα στην εφαρμογή της κατάλληλης τεχνικής, είναι το ποια τεχνική είναι αποτελεσματικότερη για την κατάλυση της εμμένουσας ΚΜ. Δεδομένου ότι η εμμένουσα ΚΜ έχει μεγαλύτερη παθολογική εξάρτηση από το υπόστρωμα, υπετέθη ότι εάν εξαρχής γίνει μεγαλύτερη παρέμβαση στο υπόστρωμα, εκτός της απομόνωσης των ΠΦ, θα έχουμε καλύτερα αποτελέσματα. Η μελέτη STAR-AF II⁴² εξέτασε αυτό το ερώτημα και με τυχαίοποιημένο τρόπο συνέκρινε τις τεχνικές α) της απλής απομόνωσης των ΠΦ, β) της απομόνωσης των ΠΦ και της κατάλυσης CFAEs ή γ) της απομόνωσης των ΠΦ και της δημιουργίας γραμμικών βλαβών. Φάνηκε ότι οι ομάδες της επιπλέον κατάλυσης του υποστρώματος δεν υπερέιχαν από την απλή απομόνωση των ΠΦ. Η μελέτη αυτή περιέπλεξε τις απόψεις μας για την δέουσα στρατηγική κατάλυσης στην εμμένουσα ΚΜ. Συνέτινε ωστόσο, να επικρατήσει στην ιατρική κοινότητα, σε μεγαλύτερο ποσοστό, η άποψη ότι σαν πρώτη επέμβαση στις περιπτώσεις εμμένουσας ΚΜ πρέπει να επιχειρείται μόνο η απομόνωση των ΠΦ.

Όμως, ακόμη και αν οι ΠΦ απομονωθούν, η ΚΜ μπορεί να προκαλείται και να διατηρείται, είτε γιατί υπάρχουν πυροδοτές εκτός ΠΦ, είτε γιατί το λοιπό κολπικό υπόστρωμα είναι τόσο επηρεασμένο, που μπορεί από μόνο του να συντηρήσει την αρρυθμία. Σ' αυτό το σημείο, κάνοντας την «αυτοκριτική» μας, θα λέγαμε ότι ενώ έχουμε κάνει μεγάλη πρόοδο στην απομόνωση των ΠΦ, στην εξεύρεση και κατάλυση των πνευμονικών και εξωπνευμονικών πυροδοτών, δεν έχουμε προχωρήσει πολύ στην κατανόηση και την αποτελεσματική παρέμβαση στο υπόστρωμα. Η κατάλυση των CFAEs στοχεύει στην καταστροφή περιοχών όπου τα ερεθίσματα επανεισέρχονται και αυτόδιατηρούνται. Η κατάλυση τέτοιων περιοχών, πάντα επικουρικά στην απομόνωση των ΠΦ, έχει δείξει ότι μπορεί να προκαλέσει οργάνωση ή και τερματισμό της αρρυθμίας,^{43,44,45} παρά ταύτα όμως, γίνεται εντελώς εμπειρικά, χωρίς εκ των προτέρων να γνωρίζουμε αν έχουν κριτική σημασία ή όχι.⁴⁶ Στην μελέτη των Ammar-Busch και συν. συσχετίστηκαν τα CFAEs με τις οδηγητικές περιοχές όπως αυτές επι-

σημάνθηκαν στην χαρτογράφηση επιφανείας σώματος. Διαπιστώθηκε ότι τα CFAEs εκτείνονται κατά μέσο όρο στο 50% των κόλπων. Παρότι δε, το 75% των περιοχών με οδηγητικές δραστηριότητες παρουσιάζουν CFAEs, μόνο το 25% των περιοχών με CFAEs εμπεριέχει οδηγητικές δραστηριότητες. Δηλαδή, τα περισσότερα CFAEs είναι μη κριτικές περιοχές για τη διατήρηση της ΚΜ. Ωστόσο, μέσα από αυτή τη διαδικασία της κατάλυσης CFAEs έχουμε κλινικά αποδείξει ότι στο κοιλιακό μυοκάρδιο όλες οι περιοχές δεν έχουν την ίδια σημασία στην διατήρηση της ΚΜ. Κάποιες είναι πιο σημαντικές και η στοχευμένη παρέμβαση επ' αυτών μπορεί να τερματίσει ή να οργανώσει την αρρυθμία (Εικόνα 11). Γεννήθηκε λοιπόν η υπόθεση, πως αν καταφέρουμε να αποκαλύψουμε με λεπτομέρεια τον τρόπο εκπόλωσης επί ΚΜ, σίγουρα θα επισημαίναμε τέτοιες κριτικές περιοχές επιδεκτικές σε κατάλυση.

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΚΑΤΑΛΥΣΗ ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Διάφορες προσπάθειες έχουν γίνει για την αποκάλυψη περιστροφικής δραστηριότητας (rotational activity) στους κόλπους κατά τη διάρκεια ΚΜ. Το θεωρητικό υπόβαθρο αυτών των προσπαθειών στηρίζεται στο ότι η αποκάλυψη των ροτόρων και η κατάλυση αυτών, όπως έχουν δείξει

πειραματικές μελέτες,³¹ μπορεί να λειτουργήσει και στην κλινική πράξη με ταυτόχρονη χαρτογράφηση της κοιλιακής δραστηριότητας επί ΚΜ.

Με την εφαρμογή της διαδικασίας FIRM ablation η επιλεκτική κατάλυση σε περιοχές με επαναλαμβανόμενη καταγραφή περιστροφικής ή εστιακής δραστηριότητας προκάλεσε τερματισμό ή οργάνωση της ΚΜ στο 86% των ασθενών με εμμένουσα ή παροξυσμική ΚΜ, προσφέροντας ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Μάλιστα, τα ηλεκτρογράμματα των περιοχών αυτών δεν εμφάνιζαν υποχρεωτικά μορφολογία CFAEs.⁴⁷ Τα αρχικά αποτελέσματα αυτής της τεχνικής ήταν εντυπωσιακά, καθώς στους 9 μήνες μέσης παρακολούθησης, σε ένα πληθυσμό με καθ' υπερβολή εμμένουσα (74%) ΚΜ, το 82,4% των ασθενών παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό σε σύγκριση με 44,9% όσων υποβλήθηκαν σε συμβατική κατάλυση.⁴⁸ Επιπρόσθετα, οι υποαναλύσεις έδειξαν την σημασία της εξατομικευμένης θεραπείας, καθώς η αρρυθμία θεραπεύθηκε είτε οι ρότορες καταλύθηκαν καθ' υπόδειξη του συστήματος, είτε τυχαία στα πλαίσια εφαρμογής της συμβατικής τεχνικής κατάλυσης.⁴⁹ Παρόλο, όμως, που τα πρώιμα αποτελέσματα αυτής της τεχνικής έδειξαν εντυπωσιακά αποτελέσματα^{48,50,51,52} πιο πρόσφατες μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τα αρχικά ενθαρρυντικά ευρήματα.⁵³ Μάλιστα στην προσφάτως ανακοινωθείσα τυχαίοποιημένη μελέτη REAFFIRM που περιέλαβε 350 ασθενείς με εμμένουσα

Εικόνα 11. Οργάνωση και τερματισμός εμμένουσας ΚΜ με κατάλυση σε CFAEs. **A:** Καταγραφή κατακερματισμένων δυναμικών στη βάση του ωτίου του αριστερού κόλπου και έναρξη της κατάλυσης. **B:** Οργάνωση της αρρυθμίας λίγο πριν από τον τερματισμό. **Γ:** Τερματισμός της αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης ενέργειας στην ίδια περιοχή (ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο Βιοκλινικής Αθηνών).



ΚΜ φάνηκε ότι η κατάλυση στους ρότορες και η εν συνεχεία απομόνωση των ΠΦ δεν υπερέχει της απλής απομόνωσης των ΠΦ.⁵⁴

Η χρήση μη επεμβατικής καρτογράφησης επιφανείας σώματος έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ωστόσο είναι ακόμα σε περιορισμένη χρήση. Η περιστροφική δραστηριότητα απεικονίζεται με την εμφάνιση εικονικών χαρτών στο επικάρδιο των δύο κόλπων. Με την κατάλυση στοχεύονται περιοχές με περιστροφική ή αυτοματική δραστηριότητα οι οποίες παρουσιάζουν επαναληψιμότητα. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι είναι μη επεμβατική. Αντίθετα, στα μειονεκτήματα συγκαταλέγονται η δυσκολία επαναληψιμότητας και δυναμικής καρτογράφησης κατά τη διάρκεια της κατάλυσης, όπως επίσης και η αξιοπιστία των παρεχομένων χαρτών, καθώς η επιπροβολή γίνεται μόνο στο επικάρδιο των κόλπων και αποκρύπτονται σημαντικές περιοχές όπως π.χ. το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Στην κλινική μελέτη του συστήματος, σε 103 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλυση ΚΜ, η

στόχευση των οδηγών περιοχών τερμάτισε την ΚΜ στο 75% των ασθενών με εμμένουσα ΚΜ και στο 15% των ασθενών με μακράς διάρκειας εμμένουσα ΚΜ. Η παραμονή των ροτόρων και των οδηγών περιοχών κατά τη διάρκεια της κατάλυσης δεν ελέγχονταν, κατά συνέπεια το σύστημα υπόκειται σε ουσιαστικές βελτιώσεις. Στους 12 μήνες παρακολούθησης 83% των ασθενών με παροξυσμική ΚΜ και 75% των ασθενών με εμμένουσα ή μακράς διάρκειας εμμένουσα ΚΜ παρέμενε σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι συγγραφείς ισχυρίζονται ότι η νέα τεχνική έχει ίδια αποτελεσματικότητα με την συμβατική τεχνική, που χρησιμοποιούσαν παλαιότερα, όμως αυτό πετυχαίνεται με μικρότερη διάρκεια κατάλυσης.⁵⁵

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

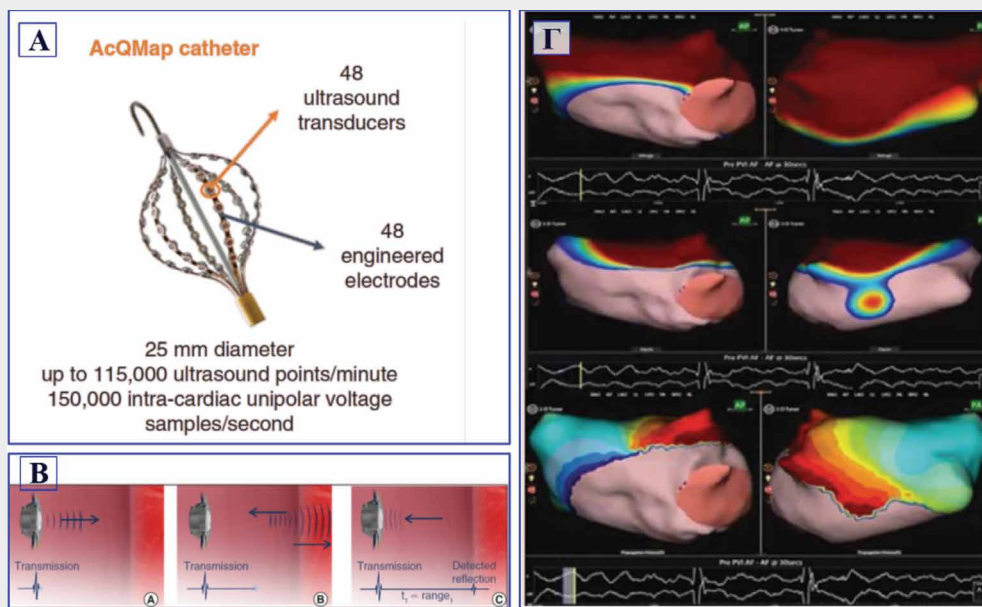
Η επιστημονική αναζήτηση νέων τεχνολογιών επιδιώκεται με σκοπό τη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσμα-

Εικόνα 12. Το σύστημα καρτογράφησης χωρίς επαφή AcQMap (Acutus Medical, CA, USA).

A: Ο πολυπολικός ατρακτοειδής καθετήρας AcQMap διαμέτρου 25mm στην πλήρη έκπτυξή του, ο οποίος αποτελείται από 6 χορδές, καθεμία από τις οποίες περιέχει 8 ηλεκτρόδια και 8 μορφοτροπείς υπερήχων (σύνολο 48).

B: Με την εκπομπή από τους μορφοτροπείς δεσμών υπερήχων και την ανάκλαση αυτών στο καρδιακό τοίχωμα κατασκευάζεται το τρισδιάστατο μοντέλο της υπό διερεύνηση κοιλότητας.

Γ: Το σύστημα απεικονίζει πάνω στο τρισδιάστατο μοντέλο την διάδοση του ερεθίσματος, την οποία υπολογίζει μετρώντας την πυκνότητα ηλεκτρικού φορτίου. (τροποπ. από παραπομπή 56)



τικότητα, της μείωσης των χρόνων κατάλυσης και ακτινοσκόπησης και της εφαρμογής διαδικασιών κατάλυσης με βραχεία καμπύλη εκμάθησης. Επιπρόσθετα, ένα από τα ζητήματα που καλούνται να επιλύσουν οι νέες τεχνολογίες είναι η απεικόνιση του ηλεκτρικού ερεθίσματος επί ΚΜ με ταυτόχρονη και όχι διαδοχική καρτογράφηση. Το σύστημα καρτογράφησης AcQMapR (Acutus Medical, CA, USA) που χρησιμοποιεί έναν 10 F πολυπολικό ατρακτοειδή καθετήρα μπορεί να κατασκευάζει το τρισδιάστατο ανάπτυγμα της υπό διερεύνηση καρδιακής κοιλότητας με την εκπομπή δεσμών υπερήχων και εν συνεχεία να απεικονίζει πάνω σε αυτό την διάδοση του ερεθίσματος, την οποία υπολογίζει μετρώντας την πυκνότητα ηλεκτρικού φορτίου (charge density)⁵⁶ (Εικόνα 12). Στην μελέτη παρατήρησης UNCOVER AF που διενεργήθηκε σε 13 κέντρα της Ευρώπης και του Καναδά, σε 127 ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ, η στοχευμένη κατάλυση των επαναλαμβανόμενων δραστηριοτήτων επί ΚΜ οδήγησε σε 72% διατήρηση του φλεβοκόμβου ρυθμού στους 12 μήνες μετά από μία επέμβαση και στο 93% μετά από 1 ή 2 επεμβάσεις.⁵⁷

Εκτός όμως από την απεικόνιση του ηλεκτροφυσιολογικού υποστρώματος πιθανόν θα προσέφερε μεγάλη βοήθεια και η απεικόνιση του ανατομικού υποστρώματος. Η απεικόνιση της ίνωσης με καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου στην μαγνητική τομογραφία μπορεί να μας δώσει πληροφορίες που είναι δύσκολο, αν όχι αδύνατο, να απεικονιστούν με οποιαδήποτε άλλο προεπεμβατικό έλεγχο. Η απεικόνιση ενός χάρτη ινώσεως μπορεί πιθανώς να μας κατευθύνει στον σχεδιασμό της θεραπείας. Μολαταύτα, από τις μελέτες των Margouche και συν.,⁵⁸ έχει γίνει σαφές ότι το υψηλό ποσοστό ίνωσης είναι πιθανόν αντένδειξη για συμβατική θεραπεία κατάλυσης, καθώς η διατήρηση του φλεβοκόμβου ρυθμού επιτυγχάνεται σε πολύ μικρό ποσοστό στην πενταετή παρακολούθηση.⁵⁹ Ίσως, από την άλλη μεριά, δεν θα αργήσει η εποχή που η απεικόνιση αυτή να γίνεται συστηματικά μέσα στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο, δίνοντας παράλληλα την ευκαιρία να απεικονιστεί και η επίδραση των ίδιων των βλαβών.⁶⁰

Μέχρι σήμερα, έστω και αν έχει βελτιωθεί το αποτέλεσμα της αποδιδόμενης ενέργειας στη δημιουργία διατοξωματικών βλαβών, με τη χρήση των καθετήρων με αίσθηση πίεσης και του Cryoballoon, εξακολουθούν να υπάρχουν προβλήματα στην διατήρηση της απομόνωσης των ΠΦ. Μία νέα πηγή ενέργειας που δοκιμάζεται για την κατάλυ-

ση της ΚΜ είναι η ηλεκτροδιάτρηση (electroporation). Με την απόδοση ενός ισχυρού ηλεκτρικού πεδίου για πολύ βραχύ χρονικό διάστημα (<1ms), διαμέσου ενός απλού καθετήρα ηλεκτροφυσιολογίας που βρίσκεται σε επαφή με το μυοκάρδιο, δημιουργείται στα κύτταρα η βλάβη της ηλεκτροδιάτρησης. Η βλάβη αυτή συνίσταται στη δημιουργία πολλαπλών μικροσκοπικών πόρων στην κυτταρική μεμβράνη, με αποτέλεσμα την διατάραξη της ομοιόστασης του κυττάρου και την απόπτωση. Φαίνεται πως η ηλεκτρική ενέργεια-ουδός που είναι απαραίτητη για να δημιουργήσει αυτήν την μη αναστρέψιμη βλάβη είναι διαφορετική για τους διάφορους ιστούς. Κατά συνέπεια, μπορεί σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα να γίνεται η κατάλυση στις περιοχές ενδιαφέροντος του μυοκαρδίου, αποφεύγοντας την βλάβη σε γειτονικά όργανα όπως π.χ. ο οισοφάγος.⁶¹

Είναι σαφές, πως τα ήδη υπάρχοντα συστήματα καρτογράφησης προετοιμάζονται για αλλαγές στα επόμενα χρόνια, καθώς στις αναβαθμίσεις τους θα προβλέπουν την ενσωμάτωση των νέων τεχνολογιών που έχουν αποδειχθεί επωφελείς και εύχρηστες. Για παράδειγμα θα ήταν ευεργετική για τα συστήματα τρισδιάστατης καρτογράφησης η προσθήκη δυνατότητας κατάλυσης μιας στόχευσης (one-shot ablation) των ΠΦ. Έτσι θα εξοικονομούσαν χρόνο σε σχέση με την χρονοβόρα διαδικασία κατάλυσης σημείο προς σημείο (point-by-point ablation) και παράλληλα θα ήταν δυνατή η περαιτέρω παρέμβαση εάν υπήρχε ανάγκη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε μία εποχή αλματωδών εξελίξεων και αλλαγών στον τομέα της κατάλυσης της ΚΜ, φαίνεται πως και στα επόμενα χρόνια η ευρεία απομόνωση των ΠΦ θα παραμείνει η χρυσή σταθερά ως στρατηγική κατάλυσης. Εάν οι νέες τεχνολογίες εξασφαλίσουν μονιμότερες και ασφαλέστερες βλάβες και επιτρέψουν την λεπτομερή απεικόνιση του ηλεκτρικού ερεθίσματος επί ΚΜ, τότε θα έχει συντελεστεί ένα σημαντικό βήμα για την οριστική αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής με κατάλυση. Η απεικόνιση της ηλεκτρικής δραστηριότητας, ανοίγει ένα νέο πεδίο έρευνας και προσδοκιών που δεν ξέρουμε εάν τελικά θα αποτελέσει το συγκριτικό πλεονέκτημα σε σχέση με τις τρέχουσες τεχνικές κατάλυσης. Ασφαλώς, βρισκόμαστε στην αρχή μιας πορείας και οι πρώτες προσπάθειες έχουν

άλλες φορές ενθαρρυντικά και άλλες φορές απογοητευτικά αποτελέσματα. Ωστόσο, η προσπάθεια κατανόησης της ηλεκτροφυσιολογίας της ΚΜ με σκοπό την επιτυχή κατάλυση δεν πρέπει να σταματήσει, καθώς φαίνεται πως μετακινούμαστε προς μια περισσότερο παθοφυσιολογική και λιγότερο εμπειρική προσέγγιση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lewis T. The mechanism and graphic registration of the heart beat. 1st ed. London: Shaw & Sons; 1920
- Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59–70.
- Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200–220.
- Allessie MA LW, Bonke FIM, Hollen SJ. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. NY:Grune & Stratton:1985.
- Wang Z, Page P, Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ Res* 1992;71:271–87.
- Wang J, Bourne GW, Wang Z, et al. Comparative mechanisms of antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation. Importance of use-dependent effects on refractoriness. *Circulation* 1993;88:1030–44.
- Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:569–83.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659 – 666.
- Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13:181–93.
- 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.
- Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001;76:467–75.
- Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, et al. Site-dependent intra-atrial conduction delay. Relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 1996;94:384–9.
- Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, et al. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983;51:122–30.
- Misier AR, Opthof T, van Hemel NM, et al. Increased dispersion of "refractoriness" in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1531–5.
- Vaquero M, Calvo D, Jalife J. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm* 2008;5:872–9.
- Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2001;103:2631–6.
- Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54:204-216.
- Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol.* 2003;551(Pt 3):801–813.
- Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farré J, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart.* 2001;86(3):265–270.
- Vaitkevicius R, Saburkina I, Rysevaite K, et al. Nerve supply of the human pulmonary veins: an anatomical study. *Heart Rhythm.* 2009;6(2):221–228.
- Lee G, Spence S, Teh A, et al. High-density epicardial mapping of the pulmonary vein-left atrial junction in humans: insights into mechanisms of pulmonary vein arrhythmogenesis. *Heart Rhythm.* 2012;9(2):258–264.
- Santangeli P, Marchlinski FE. Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(7):1087–1096.
- Pandit SV, Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circ Res* 2013;112:849–62.
- Comtois P, Kneller J, Nattel S. Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac reentry. *Europace* 2005;7(Suppl 2):10–20.
- Berenfeld O, Pertsov AM. Dynamics of intramural scroll waves in three-dimensional continuous myocardium with rotational anisotropy. *J Theor Biol.* Aug 21; 1999 199(4):383–94.
- Yamazaki M, Mironov S, Taravant C, Brec J, Vaquero LM, Bandaru K, Avula UM, Honjo H, Kodama I, Berenfeld O, Kalifa J. Heterogeneous atrial wall thickness and stretch promote scroll waves anchoring during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* Apr 1; 2012 94(1):48–57.
- Atienza F, Calvo D, Almendral J, et al. Mechanisms of fractionated electrograms formation in the posterior left atrium during paroxysmal atrial fibrillation in humans. *J Am Coll*

- Cardiol. 2011;57(9):1081–1092.
28. Ioannidis P, Zografos T, Vassilopoulos C, et al. Selective Activation Re-Mapping Reveals the Mechanism in Apparently Unstable Atrial Tachycardias. *J Atr Fibrillation* 2019; 11(6):2152.
 29. Lang, D., Sulkin, M., Lou, Q., Efimov, I. R. Optical Mapping of Action Potentials and Calcium Transients in the Mouse Heart. *J Vis Exp.* 2011; (55): e3275.
 30. Mandapati R, Skanes AC, Berenfeld O, Chen J, Jalife J. Stable microentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194–199.
 31. Hansen B, Zhao J, Csepe T et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *European Heart Journal* 2015;36:2390–2401.
 32. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:628–36.
 33. Haissaguerre M, Hocini M, Shah AJ, et al. Noninvasive panoramic mapping of human atrial fibrillation mechanisms: a feasibility report. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:711-717.
 34. Knecht S, Hocini M, Wright M, et al. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2008;29:2359-66.
 35. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al: A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044- 2053.
 36. Po SS, Nakagawa H, Jackman WM. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;10:1186-9.
 37. Aryana A, Bowers MR, O'Neill PG, et al. Outcomes Of Cryoballoon Ablation Of Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review. *J Atr Fibrillation.* 2015;8:1231.
 38. Miyazaki S, Taniguchi H, Hachiya H, et al. Durability of cryothermal pulmonary vein isolation - Creating contiguous lesions is necessary for persistent isolation. *Int J Cardiol.* 2016;220:395-9.
 39. Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17:1229-35.
 40. Kuck KH, Brugada J, Fünkrantz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;374:2235–2245.
 41. Chun KR, Stich M, Fünkrantz A, et al. Individualized cryoballoon energy pulmonary vein isolation guided by real-time pulmonary vein recordings, the randomized ICE-T trial. *Heart Rhythm.* 2017;14:495-500.
 42. Verma A, Jiang C, Betts T, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:1812-1822.
 43. Elayi CS, Verma A, Di Biase L, et al. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm* 2008; 5:1658-1664.
 44. Li WJ, Bai YY, Zhang HY, et al. Additional ablation of complex fractionated atrial electrograms (CFAEs) after pulmonary vein isolation (PVAI) in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:143-148.
 45. Hayward RM, Upadhyay GA, Mela T, et al. Pulmonary vein isolation with complex fractionated atrial electrogram ablation for paroxysmal and nonparoxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;8:994-1000.
 46. Navoret N, Jacquir S, Laurent G, Binczak S. Detection of Complex Fractionated Atrial Electrograms Using Recurrence Quantification Analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2013;60:1975-82.
 47. Narayan SM, Shivkumar K, Krummen DE, et al. Panoramic electrophysiological mapping but not electrogram morphology identifies stable sources for human atrial fibrillation. Stable atrial fibrillation rotors and focal sources relate poorly to fractionated electrograms. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:58–67.
 48. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:628-36.
 49. Narayan SM, Krummen DE, Clopton P, et al. Direct or Coincidental Elimination of Stable Rotors or Focal Sources May Explain Successful Atrial Fibrillation Ablation : On-Treatment Analysis of the CONFIRM Trial (Conventional Ablation for AF With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:138-47.
 50. Gianni C, Mohanty S, Di Biase L, et al. Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation(FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;13:830–835.
 51. Narayan SM, Zaman JA. Mechanistically based mapping of human cardiac fibrillation. *J Physiol* 2016;594:2399–2415.
 52. Sommer P, Kircher S, Rolf S, et al. Successful repeat catheter ablation of recurrent long-standing persistent atrial fibrillation with rotor elimination as the procedural endpoint: a case series. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:274–280.

53. Buch E, Share M, Tung R, et al. Long-term clinical outcomes of focal impulse and rotor modulation for treatment of atrial fibrillation: A multicenter experience. *Heart Rhythm*. 2016;13:642-644.
54. Brachmann J, Hummel J, Wilber D, et al. Prospective Randomized Comparison Of Rotor Ablation vs. Conventional Ablation For Treatment Of Persistent Atrial Fibrillation - The REAFFIRM Trial. *Heart Rhythm Society 40th Annual Scientific Sessions 2019*
55. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130:530–538.
56. Shi R, Norman M, Chen Z, Wong T. Individualized ablation strategy guided by live simultaneous global mapping to treat persistent atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2018;14(3):237–249.
57. Willems S, Verma A, Betts TR, et al. Targeting Nonpulmonary Vein Sources in Persistent Atrial Fibrillation Identified by Noncontact Charge Density Mapping: UNCOVER AF Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(7):e007233. doi:10.1161/CIRCEP.119.007233
58. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study [published correction appears in JAMA. 2014 Nov 5;312(17):1805]. *JAMA*. 2014;311(5):498–506.
59. Chelu MG, King JB, Kholmovski EG, et al. Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging and Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: 5-Year Follow-Up Data. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(23):e006313. doi:10.1161/JAHA.117.006313
60. Paetsch I, Sommer P, Jahnke C, et al. Clinical workflow and applicability of electrophysiological cardiovascular magnetic resonance-guided radiofrequency ablation of isthmus-dependent atrial flutter. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:147-156.
61. Wittkamp FHM, van Es R, Neven K. Electroporation and its Relevance for Cardiac Catheter Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(8):977–986.
62. Kowal RC, Daubert J, Day JD, et al. Results of Focal Impulse and Rotor Modulation (FIRM) for atrial fibrillation are equivalent between patients treated in San Diego compared with sites new to FIRM ablation: an extended multi-center experience (abstract). *Heart Rhythm* 2013;10(5S):S479.
63. Guillem MS, Climent AM, Rodrigo M, Fernández-Avilés F, Atenza F, Berenfeld O. Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2016;109(4):480–492.

