

Derleme

Atriyal Fibrilasyon: Epidemiyoloji, Patofizyoloji ve Tedavi Stratejileri

Uzm.Dr. Hüseyin GÖKSÜLÜK*

Öz

Atriyal fibrilasyonun tedavisinde, son on yılda randomize çalışmalar ışığında eksponansiyel bir bilgi artışı vardır. Klinik pratikte en çok görülen kardiyak aritmidir ve prevalansı %1.5-2'dir. Prevalansının önümüzdeki dekatta artan yaşa bağlı olarak 2 kat artması beklenmektedir. İleri yaş, erkek cinsiyet atriyal fibrilasyon oluşumu için majör risk faktörleridir. Atriyumda hem elektiriksel hem de yapısal yeniden şekillenmeyi tetikleyerek etki eden ve değiştirilebilir olan risk faktörleri ise; sedanter yaşam, sigara, obezite, diabetes mellitus, obstrüktif uyku apnesi, artmış kan basıncıdır. Konjestif kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü ise hem atriyal fibrilasyon riskini hem de mortaliteyi arttırır. Tedavide, hız kontrolü için ya da ritim kontrolü için verilen antiaritmik tedavi ve inme profilaksisi için verilen antikoagulan tedavi vardır. Kateter ablasyon, tedavide son yıllarda artan oranda ritim kontrolü için uygulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, Tedavi, Patofizyoloji

Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Treatment Strategies

Abstract


In the last decade, there has been an exponential increase in knowledge that obtained from the randomized trial in the treatment of atrial fibrillation. Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia in the clinical practice with the prevalence of 1.5-2%. It is expected that the prevalence will increase 2 times in the next decade depending on the increasing age. Advanced age and male sexuality are the major risk factors for atrial fibrillation. The risk factors that trigger both electrical and structural remodeling in the atrium, are sedentary life, smoking, obesity, obstructive sleep apnea, diabetes mellitus, increased blood pressure. Congestive heart failure and myocardial infarction increase both occurrence of atrial fibrillation and mortality. Treatment includes anti-arrhythmic therapy for rate control or rhythm control, and anticoagulant therapy for stroke prophylaxis. Catheter ablation has been applied for the treatment to maintain sinus rhythm recently.

Keywords: Atrial fibrillation, Treatment, Pathophysiology

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Hüseyin Göksülük, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara e-posta: dr_hgoksuluk@yahoo.com

Geliş Tarihi: 24.06.2018 Kabul Tarihi: 12.09.2018

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Göksülük H. Atriyal Fibrilasyon: Epidemiyoloji, Patofizyoloji ve Tedavi Stratejileri. MN Kardiyoloji 2018;25(3):154-158

Giriş

Tarihsel olarak ilk defa düzensiz ritim ile mitral darlığı arasındaki ilişki Robert Adams tarafından tanımlanmıştır ancak elektrokardiyografik olarak ilk tanımlama 20. yüzyılda kaydedildi.¹ Framingham Kalp Çalışması ile klinik önemi, risk faktörleri (RF) ve klinik sonuçları hakkında önemli epidemiyolojik veriler sağlamıştır.²⁻⁴ Son yıllarda, atriyal fibrilasyonun (AF) tedavisinde klinik araştırmalarda artış vardır.

Atriyal fibrilasyon en sık görülen kardiyak aritmi tipi-

dir⁵ ve yaşlanan nüfus ile prevalansı da artmaktadır.^{6,7} Elektrokardiyogramlarda P dalga eksikliğinin olduğu hızlı ve düzensiz atriyal depolarizasyonlarla karakterize bir ritimdir. Sonuç olarak, atriyumlarda kan statik kalır ve kan pıhtısı oluşumu ve inme⁸ riski artar. Son zamanlarda, teknolojiye ilerlemeler, AF'nin başlangıç mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu da, AF'de ritim kontrolü sağlayan ve AF'yi önleyebilen birçok yeni farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi geliştirilmesinin yolunu açmıştır. Bu derlemede, AF'de sınıf-

landırma, patofizyoloji ve güncel tedavi seçeneklerini gözden geçirmeyi amaçladık.

Prevalans ve insidans

Atriyal fibrilasyon prevalansı ve insidansı dünyada artmaktadır. AF'nin prevalansını belirlemede yaş, cinsiyet, ırk ve coğrafi konum rol oynar. AF, çocuklarda ve sağlıklı genç erişkinlerde nadirdir ve sıklığı genellikle yaşla birlikte artmaktadır.^{9,10} AF'nin genel prevalansı yaklaşık %1 iken, 75 yaşın üzerinde prevalans %9'a çıkmaktadır.¹¹

Her yaş grubunda erkeklerde AF prevalansı kadınlara göre daha yüksektir (%1,1 ve %0,8).¹¹ Ayrıca, bir çalışma, benzer yaşta siyah insanlarla karşılaştırıldığında, 50 yaşın üzerindeki beyazlarda AF prevalansının daha fazla olduğunu göstermiştir.¹² AF'de artan prevalansa benzer şekilde, AF'nin insidansının da, her on yılda iki katına çıktığı tahmin edilmektedir.¹³ 80 yaşına gelindiğinde, yaşam boyu AF gelişme riski yaklaşık %22'dir.¹⁴ Erkeklerde AF gelişme riski daha yüksek olsa da, aritminin neden olduğu ölüm riski, erkeklerde daha düşüktür (1,5'e karşı 1,9, göreceli risk).¹⁵

Atriyal fibrilasyonun tipleri

Atriyal fibrilasyonun süresine göre kategorize edilmiş üç temel türü vardır. İlk tip, aralıklı veya paroksizmal AF'dir. Bu AF spontan olarak oluşur ve genellikle kendiliğinden veya 7 gün içinde tedavi ile düzelir.¹⁶ Kalıcı AF, tedavi veya DC-kardiyoversiyon yapılmasına rağmen 7 günden uzun süre devam eden anormal kalp ritmidir.¹⁶ Buna rağmen, kalıcı AF kendiliğinden ya da tedavi ile sona erebilir. Uzun süreli persistan AF, 12 aydan uzun süredir devam eden ritim olarak tanımlanır, kalıcı (permenant) terimi ise normal sinüs ritmi sağlamak için tüm tedavi stratejileri kullanılmasına rağmen ritim sağlanmadığı durumlarda kullanılır.¹⁶ Bazen paroksizmal ve persistan AF'yi ayırt etmek zor olabilir, çünkü yeni başlayan AF farmakolojik veya elektriksel olarak düzeltilmeye çalışılır. Bu AF vakasının kendiliğinden sinüs ritmine dönüp dönmeyeceği bilinmemektedir ve bu şekilde doğru bir sınıflandırma teknik olarak çok zor olabilir. Zamanında, müdahale edilmemiş paroksizmal ve persistan AF de kalıcı AF'ye dönüşebilir.¹⁷ Kardiyak cerrahi sonrası yeni başlangıçlı AF de olabilir ve bu da ameliyat sonrası komplikasyon oranlarını önemli ölçüde artırır.¹⁸

Atriyal fibrilasyon tipine bakılmaksızın, hastalar sıklıkla çarpıntı ve nefes darlığı gibi tipik semptomlara sahiptir. Genel olarak, çarpıntılar daha çok paroksizmal

AF'de, nefes darlığı da kronik AF'de daha yaygındır. AF ayrıca yorgunluk gibi başka non-spesifik semptomlara da sahip olabilir.¹⁹ Bununla birlikte, tüm AF tipleri semptomatik değildir, paroksizmal AF hastaları daha sıklıkla asemptomatiktir.

Ayrıca AF, valvüler ve nonvalvüler AF olarak da sınıflandırılmıştır.^{8,20} Bununla birlikte, valvüler AF, neden implante bir yapay kalp kapağı veya romatizmal kalp hastalığı ile ilişkili olduğunda kullanılır.⁸ Valvüler-AF, AF olan hastaların %4-30 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Patofizyoloji

Atriyal fibrilasyona neden olan çeşitli patofizyolojik mekanizmalar vardır. Bunlar yapısal ve elektriksel anormallikler, doku yeniden şekillenmesi ve enflamasyondan kaynaklanmaktadır.^{16,21} Atriyal dokuda elektriksel ya da yapısal kusurlar olduğunda, atriyal kontraksiyonlar ve ventriküllere kan akışı düzensiz hale gelir. Sonuç olarak, AF kan basıncı ve kalp debisinde büyük değişikliklere neden olabilir. AF'nin, atriyumda hızlı tetiklenen bir odaktan çıkan uyarılar ile olduğu düşünülmektedir.²² Çalışmalar bu hızlı uyarı çıkaran odağın en sık pulmoner venlerde veya pulmoner venlerin tabanında olduğunu göstermiştir.²³ Bu bölgelerde tekrarlayan uyarıları başlatan miyokardiyal doku veya bazı durumlarda venlerin çevresinde re-entry odakları vardır.²⁴ Daha nadir olarak da süperior vena kava, koroner sinüs veya Marshall ligamentinin kas kollarından çıkan hızlı ektopik aktivite AF'ye neden olabilir.²⁵⁻²⁷ Hızlı ateşlemeye bağlı AF'deki kesin mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır ancak potansiyel olarak gelişmiş otomatiklik, mikro-reentry veya tetiklenmiş aktivite neden olabilir.²⁸

Atriyumdaki fokal ateşleme aktivitesi, paroksizmal AF'nin nedeni gibi görünmektedir ve bir tedavi seçeneği olarak pulmoner ven izolasyonu yapılması buna dayanmaktadır. Persistan AF için tetikleyiciler sıklıkla pulmoner venlerde de bulunurken, persistan AF'de pulmoner ven izolasyonu düşük başarı oranına sahiptir.^{29,30} Kalıcı AF'de aritminin devamı, atriyal doku anormallikleri ile kolaylaştırılabilir, bu da üniform olmayan, yavaş iletme neden olabilir. Sonuç olarak, birden fazla uyarım dalgası atriyal miyokard boyunca ilerleyebilir ve aritmii devam ettirebilir.³¹⁻³³

Persistan AF'li hastalarda pulmoner ven izolasyonunun yüksek başarısızlık oranları, AF'yi devam ettiren anormal atriyal substratın tedavi edilmemesinden kaynaklanmaktadır. Paroksizmalin persistan AF'ye ilerleme-

sinin, atriymdaki yapısal ve elektriksel değişikliklerin bir sonucu olduğuna inanılmaktadır. Fibrozis, AF'de görülen atriymdaki önemli bir yapısal değişikliktir.³⁴

Atriyal fibrilasyon indüklenebilirliği kalpte artan fibrozis seviyeleri ile giderek artmaktadır.³⁴ Elektrofizyolojik değişiklikler AF başlangıcında dakikalar içinde ortaya çıkabilir, bu da refrakter periyodun kısalması ve persistan AF olasılığının artmasına neden olur.³⁵ Bununla birlikte, 14 günlük kalıcı AF'den sonra bile, normal sinüs ritminin restorasyonu, elektrofizyolojik yeniden yapılanmanın hemen tersine dönmesine neden olabilir.³⁴ İyon kanalı defektleri de hücre içi iyon kanallarını hiperaktif ederek ektopik ateşlemeye neden olabilir. Tüm bu değişikliklerin AF varlığında ortaya çıktığı gösterilmiştir ve AF'nin AF'yi doğurduğu kavramını açıklamaktadır. Bu nedenle, uzun süreli AF periyotları, hastanın normal sinüs ritmini korumasını olumsuz yönde etkilemektedir.³⁶

Atriyal fibrilasyon için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. AF için genetik bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar vardır.^{37,38} Obezitenin, yaş, cinsiyet, obstrüktif uyku apnesi, alkol tüketimi, kafein aşırı dayanıklılık egzersizi gibi faktörlerin AF riskini artırdığı da gösterilmiştir.

Atriyal Fibrilasyonda Tedavi

Atriyal fibrilasyonda aritminin klinik öneminin belirlenmesi önemlidir. Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. Ayrıca ekokardiyografi ve tiroid fonksiyon testleri istenmelidir.

Anti-aritmik ilaç tedavisi

Acil kardiyoversiyon gerektirmeyen hastaların çoğunda, anti-aritmik ilaçlar kullanılabilir. Digoksin, ventrikül kalp hızını yavaşlatmak için kullanılabilir ancak etkisinin başlaması çok yavaştır ve bu nedenle hiperadrenerjik hastalarda çok etkili değildir.³⁹ Bu hastalarda, diltizem ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri ile esmolol, metoprolol gibi beta-blokerleri kullanılabilir. Antiaritmik ilaçlar, AF başlangıcından hemen sonra uygulanması halinde AF'yi sinüs ritmine dönüştürmede oldukça etkilidirler.⁴⁰ Yeni başlangıçlı AF'de, kalp hızını ve ritmi kontrol etmek için farmakolojik tedavi ilk olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, hastada kararsız anjina, akut miyokard enfarktüsü veya preeksitasyon sendromu gibi durumlar varsa hızlı bir şekilde müdahale etmek gerekebilir (DC-kardiyoversiyon gibi).⁴¹

Antikoagülan tedavi

Atriyal fibrilasyon başlangıç zamanı belirlenemiyorsa, kardiyoversiyon öncesi antikoagülan tedavi gereklidir. Antikoagülan tedavi inmenin önlenmesi için önemlidir. AF'li hastalarda antikoagülan tedavi almayanlar için atriyal apendikste pıhtı oluşma riski 80-89 yaş aralığında %23,5'e kadar çıkmaktadır.⁴² Antikoagülan ilaç seçimi, hastanın komorbiditelerine, ilaç etkileşimlerine ve hastanın ilaç kullanımına uyumuna bağlıdır. Valvüler AF'li hastalarda, varfarin antikoagülan tedavide kullanılması önerilen ilaçtır.⁴³ AF'si olan ve kapak replasmanı olmayan hastalarda oral antikoagülan başlanması CHA2DS2-VASc skoru dikkate alınarak yapılmalıdır. CHA2DS2-VASc skoru 2 veya daha büyük olan hastalarda, rivaroksaban, dabigatran veya apiksaban gibi faktör Xa inhibitörü veya varfarin kullanmaları önerilir.⁴² CHA2DS2-VASc skoru 1 ise, antitrombotik tedavi gerekli olmayabilir ancak oral antikoagülan veya setilsalisilik asit kullanımı düşünebilir.⁴² CHA2DS2-VASc skoru 0 olan bir hastada antikoagülasyon tedavisi gerekmez. Yeni oral antikoagülan ilaçlar, faktör Xa veya trombinin doğrudan inhibisyonu yoluyla etki ederler ve varfarinden daha az ilaç etkileşimlerine sahiptirler.^{44,45} Çalışmalar ayrıca kateter ablasyon uygulanan hastalarda rivaroksaban, dabigatran ve varfarin için benzer etkinlik profilleri göstermiştir.⁴⁵

Kateter ablasyonu tedavisi

Kateter ablasyonu, tıbbi tedaviye alternatif olarak ya da tıbbi tedavi etkisiz kaldığında veya ilaç intoleransı olduğunda kullanılmaktadır.⁴⁶ Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda etkili bir tedavi seçeneğidir. AF kateter ablasyonunda, anormal elektrik sinyallerinin meydana geldiği küçük doku alanlarını, elektriksel olarak izole etmek için miyokarda enerji verilir. Ablasyon, AF'yi kendi başına ortadan kaldırmazken, AF'de kullanılan hız kontrol ilaçlarına benzer şekilde ventrikül hızını kontrol altına alır. Bunu kalpteki tetikleyicileri ortadan kaldırarak ve elektrofizyolojik bağlantıları değiştirerek sağlar.⁴⁷

Sonuçlar

Geçtiğimiz birkaç dekatta, AF ile ilgili araştırmalar çok artmıştır. Bununla birlikte AF patofizyolojisi ve tedavi seçenekleri konusundaki bilgilerimizde değişmektedir. Spesifik iyon kanallarını hedefleyen ilaçlar ile ilgili klinik araştırmaların sonuçları yakın dönemde açıklan-

nacaktır. Gen terapisi, hücre terapisi ve mikro RNA'lar gibi yeni AF araştırma alanları ve bunların doku yeniden şekillenmesi üzerindeki etkileri konularında araştırmalar sürmektedir. Yaşlanan popülasyonumuz ve giderek artan AF prevalansı ile AF'li bireyler için optimize edilmiş

tedavi planları önemlidir. Bununla birlikte, teknolojiye ilerlemeler AF'nin birçok yönünü ortaya çıkarmaktadır. Devam eden araştırmalar ile yakın gelecekte daha etkili ilaç tedavileri ve ablasyon tekniklerinin geliştirilmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

- Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ* 1995;311:1361-3.
- 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;271:840-4.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-4.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
- Roberts SA, Diaz C, Nolan PE, et al. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1993;72:567-73.
- Dang D, Arimie R, Haywood LJ. A review of atrial fibrillation. *J Natl Med Assoc* 2002;94:1036-48.
- Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011;124:2264-74.
- Copley DJ, Hill KM. Atrial Fibrillation: A Review of Treatments and Current Guidelines. *AACN Adv Crit Care* 2016;27:120-8.
- Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest* 2012;142:1489-98.
- Hiss RG, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. *Circulation* 1962;25:947-61.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
- Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:85-93.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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.
- de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725-31.
- Phan K, Ha HS, Phan S, et al. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:817-24.
- Kerr C, Boone J, Connolly S, et al. Follow-up of atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 1996;17 Suppl C:48-51.
- European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. 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;12:1360-420.
- Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2263-70.
- Scherf D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947;64:233-9.
- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;91:265-325.
- Rostock T, Lutomskey B, Steven D, et al. The coronary sinus as a focal source of paroxysmal atrial fibrillation: more evidence for the 'fifth pulmonary vein'? *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1027-31.
- Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, et al. Vein of marshall cannula-

- tion for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:1503-5.
27. Sánchez-Quintana D, López-Mínguez JR, Pizarro G, et al. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8:310-26.
 28. Roten L, Derval N, Jaïs P. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation: elimination of triggers is not sufficient. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:1224-32.
 29. Lim TW, Jassal IS, Ross DL, et al. Medium-term efficacy of segmental ostial pulmonary vein isolation for the treatment of permanent and persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:374-9.
 30. Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105:1077-81.
 31. 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.
 32. Wit AL, Allessie MA, Bonke FI, et al. Electrophysiologic mapping to determine the mechanism of experimental ventricular tachycardia initiated by premature impulses. Experimental approach and initial results demonstrating reentrant excitation. *Am J Cardiol* 1982;49:166-85.
 33. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* 2003;89:939-43.
 34. Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87-95.
 35. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
 36. Rodriguez LM, Timmermans C, Wellens HJ. Are electrophysiological changes induced by longer lasting atrial fibrillation reversible? :observations using the atrial defibrillator. *Circulation* 1999;100:113-6.
 37. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851-5.
 38. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J* 2006; 27:708-12.
 39. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double-blinded trial. *Ann Intern Med* 1987; 106:503-6.
 40. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2470-4.
 41. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1992;117:141-50.
 42. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
 43. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37:2893-2962.
 44. Eitel C, Koch J, Sommer P, et al. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:1587-93.
 45. Phan K, Wang N, Pison L, et al. Meta-analysis of dabigatran vs warfarin in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015;189:199-203.
 46. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;33:171-257.
 47. Haines DE. The biophysics of radiofrequency catheter ablation in the heart: the importance of temperature monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:586-91.