



Aalborg Universitet

AALBORG UNIVERSITY  
DENMARK

## Patofysiologiske mekanismer og behandlingsstrategier i atrieflimren

Gottlieb, Lisa Amalie; Larsen, Jacob Mosgaard; Linz, Dominik; Gang, Uffe Jakob Ortved

*Published in:*  
Ugeskrift for Læger

*Creative Commons License*  
CC BY-NC-ND 4.0

*Publication date:*  
2023

*Document Version*  
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication from Aalborg University](#)

*Citation for published version (APA):*  
Gottlieb, L. A., Larsen, J. M., Linz, D., & Gang, U. J. O. (2023). Patofysiologiske mekanismer og behandlingsstrategier i atrieflimren. *Ugeskrift for Læger*, 185, Artikel V03230140.  
<https://ugeskriftet.dk/videnskab/patofysiologiske-mekanismer-og-behandlingsstrategier-i-atrieflimren>

### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at [vbn@aub.aau.dk](mailto:vbn@aub.aau.dk) providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V03230140

# Patofysiologiske mekanismer og behandlingsstrategier i atrieflimren

Lisa Amalie Gottlieb<sup>1</sup>, Jacob Mosgaard Larsen<sup>2</sup>, Dominik Linz<sup>1</sup> & Uffe Jakob Ortved Gang<sup>3</sup>

1) Biomedicinsk Institut, Københavns Universitet, 2) Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 3) Kardiologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger 2023;185:V03230140

### HOVEDBUDSKABER

- Multiple faktorer bidrager til patogenesis ved atrieflimren (AF).
- Komorbiditet er hyppig hos patienter med AF, og behandling heraf bør prioriteres højt, da mange komorbiditeter påvirker AF-patogenesisen.
- AF-behandling bør tilpasses de patofysiologiske mekanismer, men udviklingen af værktøjerne hertil er ufuldstændig.

Atrieflimren (AF) er den hyppigste kardiale arytmie hos voksne [1]. Livstidsrisikoen er omtrent en ud af tre [1]. Incidensen af AF forventes at stige i fremtiden pga. længere levetid i befolkningen [2]. AF fører til hjertebanken, træthed, åndenød og svimmelhed samt nedsat livskvalitet og risiko for hjertesvigt, iskæmisk stroke og død [2]. Patogenesisen bag AF er kompleks og involverer en heterogen række af patologiske mekanismer (Tabel 1). Idet AF medfører ændringer i hjertemuskulvævs struktur og elektrofysiologi som vedligeholder AF og forhindrer spontan konvertering til sinusrytme, er tidlig erkendelse af AF med mulighed for forebyggelse og behandling væsentlig [4].

**TABEL 1** Patofysiologiske faktorer med virkning på atrieflimrenpatogenese.

Faktor	Effekt på atrial elektrofysiologi	Potentiel behandlingsstrategi
Stræk af atrievævet	↑ og ↓ refraktær periode Heterogen overledning gennem vævet ↑ fokal impulsdannelse [3]	Blokering af strækaktiverede ionkanaler
Autonom nerveaktivitet	Parasympathicus: heterogen ↓ refraktær periode Sympathicus: ↑ fokal impulsdannelse [4]	Farmakologi, inkl. betablokade Ablation af nerveganglier ved lungevenerne [4]
Atrial iskæmi/hypoxi	↑ fokal impulsdannelse ↑ og ↓ refraktær periode [4]	Nitrater Antioxidanter [4]
Fibrose	Overledning af fokal impulsdannelse ↓ elektrisk overledning [3]	RAAS-hæmning [5] Blokering af ophobning eller aktivering af nedbrydning af kollagen
Inflammation	↑ vævsnedbrydning → fibrose [4] ↓ refraktær periode ↓ elektrisk overledning ↑ fokal impulsdannelse	Antiinflammatorisk farmakologi [4]
Fedtvæv i og omkring hjertet	↓ elektrisk overledning [6]	Hæmning af ophobning og endokrin effekt af fedt
Genetisk disposition	Ionkanaldysfunktion Ændret embryologisk dannelse af lungevener [7]	Genterapi
Alkohol	↓ refraktær periode i lungevenerne	Reduktion i indtag eller afholdenhed [8]

↑: øget; ↓: nedsat; →: medfører.

RAAS = renin-angiotensin-aldosteron-system.

De seneste årtiers forskning har ført til en øget indsigt i de patofysiologiske mekanismer bag AF. Der er dog enighed om, at en komplet forståelse af AF-patogenesen hos den enkelte patient mangler, og at en individualiseret strategi i forhold til forebyggelse og behandling er nødvendig [2].

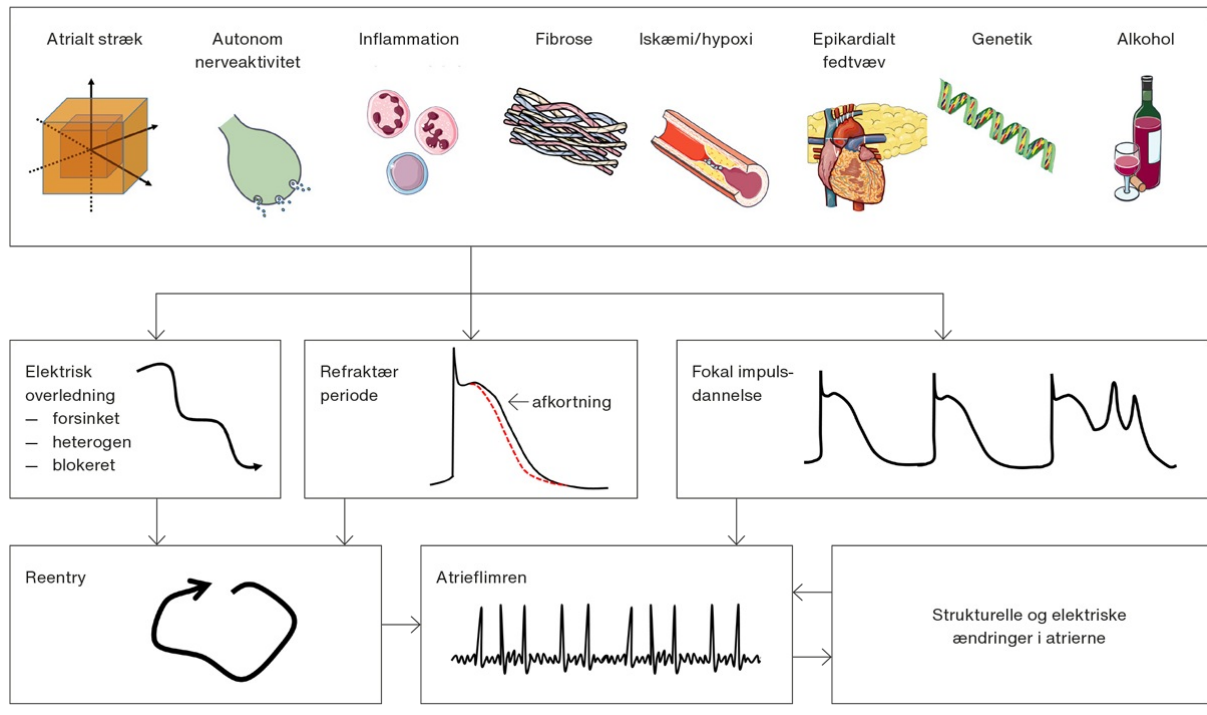
I denne artikel gennemgås de patofysiologiske mekanismer bag AF, de hyppigste komorbiditeter og risikofaktorer der bidrager til patogenesen, samt potentielle forebyggende indsatser og behandlinger.

## ATRIEFLIMRENS PATOFYSIOLOGI

AF er en kompleks og ukoordineret hurtig elektrisk aktivitet i atrievævet [7]. Det kræver en trigger (udløsende komponent) og et substrat, for at AF hhv. opstår og opretholdes i hjertemuskelvævet [4]. Strukturændringer i atrievævet og dysfunktion af hjertemuskelcellernes ionkanaler og calciumhåndtering bidrager både til at en trigger er til stede, og at der sker en substratdannelse [4]. Ydre faktorer, såsom autonom nerveaktivitet og stræk, modulerer ligeledes trigger og substrat [8, 9].

Når atrierne er i AF, roterer en kompleks aktiveringsbølge igennem atrievævet, som aktiverer det samme væv gentagne gange (reentry) (Figur 1) [7]. Vævsområder, hvor den elektriske overledning (dvs. aktivering) er blokeret, muliggør reentry. En sådan blokering opstår ved anatomiske forhindringer, såsom arvæv, eller ved lokaliserede forskelle i overledningshastigheden eller i atriecellernes refraktærperiode.

**FIGUR 1** Patogenese bag atrieflimren (AF). AF er en kompleks og kaotisk elektrisk aktivitet i atrierne. AF opstår ved fokal impulsdannelse (ektopi) og reentry. Reentry betyder, at en aktiveringsbølge aktiverer det samme væv gentagne gange, uafhængigt af sinusknuden. Reentry faciliteres ved ændringer i den elektriske overledning gennem vævet og i hjertemuskelcellernes refraktære periode. Refraktærperioden er tidsintervallet efter aktivering, hvor cellen ikke endnu kan genaktiveres. AF fører til ændringer i atriernes struktur (bl.a. fedt- og kollagenophobning) og elektrofysiologi (bl.a. afkortning af refraktærperioden), som medvirker til at opretholde AF. Multiple patofysiologiske faktorer bidrager til AF-patogenesen.



*Haïssaguerre et al* påviste i 1998, at fokal impulsdannelse (ektopi) i hjertemuskulvævet i lungevenerne kan udløse AF hos patienter med paroxysmal AF, dvs. AF-episoder af kortere varighed end en uge [10]. Det ændrede den nonfarmakologiske behandling af AF til at involvere elektrisk isolation af lungevenerne ved ablation.

AF medfører ændringer i atriernes struktur, herunder ophobning af fedt og kollagen (arvæv), hvilket forsinket overledningen gennem vævet [4]. En langsom overledning af den elektriske aktivitet øger risikoen for reentry (Figur 1). Ligeledes kan overledning af et ektopisk impuls (f.eks. fra lungevenerne til venstre atrium) være afhængig af blokerende arvæv [11].

AF forårsager ændringer i ionkanalerne, hvilket fører til en kortere refraktærperiode [4]. Hvis forkortelsen er heterogen i atrievævet, øger det risikoen for en blokering af overledningen og dermed for reentry. Det betyder, at AF skaber forhold i hjertevævet, der afstedkommer AF. Tidlig genoprettelse af sinusrytme (rytmekontrol) efter AF-diagnose er i et multicenterstudie med 2.789 patienter påvist at nedsætte risikoen for kardiovaskulær død og iskæmisk stroke [12].

## PATOFYSIOLOGISKE FAKTORER

### Stræk

Stræk af atrievævet og lungevenerne fører til AF [9]. Dette skyldes især åbning af strækaktiverede ionkanaler, hvilket forkorter atriecellernes refraktærperiode og udløser fokale impulsdannelse [9]. Stræk øges ved stigende volumen og tryk i atriet. Store atrier påvist ved f.eks. ekkokardiografi er derfor en risikofaktor for AF. AF fører i sig selv til dilatation af atrierne [9].

## **Autonom nerveaktivitet**

Både parasympatisk og sympatisk nerveaktivitet kan udløse og opretholde AF. Samtidig aktivitet af begge autonome nervegrene forårsager flere impulsdannelser i lungevenerne end ved aktivitet af blot den ene gren [8]. Nogle patienter med symptomatisk paroksysatisk AF tilskriver situationer med overvejende parasympatisk eller sympatiske aktivitet, som værende udløsende for deres AF-symptomer, f.eks. postprandial fase (parasympathicus) eller psykisk stress (sympathicus) [13]. Øget parasympatisk aktivitet tillægges ofte årsagen til AF, som opstår om natten. Kropsstilling og natligt vejrtrækningsmønster er dog også af betydning [9].

## **Iskæmi**

Iskæmi, hypoxi og efterfølgende reperfusion i atrievævet medfører ændringer i atriecellernes refraktærperiode og ektopi i lungevenerne [14]. I dagene efter akut myokardieinfarkt opstår der AF hos 2-21% af patienterne [9]. Både øget belastning og stræk af atriet pga. ventriklens nedsatte pumpefunktion samt iskæmisk involvering af de atriale koronararkar bidrager her til AF [15].

## **Fibrose**

Et samspil mellem stræk, inflammation og vækstfaktorer udløser ophobning af kollagen mellem atriemuskelcellerne (fibrose) [9]. Fibrose i atrievævet er associeret med flere komorbiditeter, men også AF selv medfører fibrose [16]. Fibrose forstyrrer den elektriske overledning, hvilket kan føre til reentry [4]. Det er derfor ikke overraskende, at jo mere atrial fibrose, jo lavere sandsynlighed for vedvarende sinusrytme efter ablationsbehandling [17].

## **Inflammation**

Systemisk og lokal atrial inflammation er associeret med AF. Den elektriske overledning er ofte forsinket og refraktærperioden afkortet [14]. AF er også associeret med komorbiditeter, såsom svær overvægt, som forårsager systemisk inflammation. Et samspil finder sted, da AF selv udløser inflammation, som derved opretholder AF [14]. I tilfælde af lokal atrial inflammation nedsætter antiinflammatorisk behandling risikoen for AF [14].

## **Fedtvæv**

Mængden af fedtvæv omkring hjertet (epikardialt fedt) er associeret med øget incidens og varighed af AF [18]. Epikardialt fedtvæv udskiller cytokiner, vækstfaktorer og hormoner, som påvirker atriecellernes ionkanaler, så den elektriske overledning gennem vævet forsinkes. Derudover udløser inflammation og strukturel hjertesygdom ophobning af fedtceller mellem hjertemuskelcellerne, som ligeledes interfererer mod den elektriske overledning, så risikoen for reentry stiger.

## **Genetisk prædisposition**

Monogenetisk årsag til AF er sjælden, men er beskrevet i familier med mutation i gener for natrium- og kaliumkanaler [19]. Polygenetiske ændringer medvirker derimod til AF. Polymorfisme i genet for transkriptionsfaktoren PITX2 øger risikoen for AF [19]. PITX2 er nødvendig for den embryologiske dannelse af lungevenernes hjertemuskelvæv [19].

## **Alkohol**

Alkoholindtag er associeret med akut indtrædende AF [20]. Selv et dagligt alkoholindtag svarende til en halv genstand øger risikoen for AF [20]. De underliggende mekanismer er relateret til lungevenerne, idet et randomiseret humant studie viser, at alkoholinfusion afkorter refraktærperioden i lungevenerne, uden påvirkning andre steder i venstre atrium [20].

## KOMORBIDITETER OG LIVSSTILFAKTORER

Patienter med AF har i gennemsnit fem komorbiditeter [22]. AF uden komorbiditet er sjælden selv hos patienter < 60 år [23]. Tabel 2 viser incidensen af de hyppigste komorbiditeter og livsstilsfaktorer, samt hvorledes disse påvirker AF-patogenesen. Arteriel hypertension sameksisterer ofte med AF, og ætiologien bag hypertension, såsom øget sympatisk nerveaktivitet og aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), er i sig selv proarytmisk for AF. Obstruktiv søvnapnø er en ofte udiagnosticeret komorbiditet, som er associeret med både hypertension, svær overvægt og AF. I tilfælde af hjertesvigt, herunder svigt med bevaret pumpefunktion, er AF ofte til stede, og en fælles patologisk mekanisme i både ventrikler og atrier er blevet foreslået [2].

**TABEL 2** Komorbiditeter med incidens og patofysiologisk effekt på atrieflimren.

Komorbiditet	Incidens i befolkning med AF, %	Patofysiologisk effekt i atrierne	Behandling med potentiel antiarytmisk effekt i atrierne
Arteriel hypertension	41-71 [20-23]	Stræk af venstre atrium [3] Inflammation ↑ RAAS-aktivering [5] Fibrose	Antihypertensiva, fortrinsvis ved RAAS-blokering [5]
Hjerteklapsygdom	23-33 [22]	Stræk: venstre atrium ved mitralsygdom/højre atrium ved trikuspidalsygdom [3] Inflammation	Klapkirurgi [3]
Obstruktiv søvnapnø	50 [2]	Stræk pga. negativt tryk i thorax under apnø [3] ↑ sympatisk aktivitet [3] Inflammation Hypoxi Fibrose	CPAP-maske [3]
Svær overvægt: BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	26-37 [20, 21]	↑ epikardialt fedtvæv [6] Inflammation	Vægttab, påvirker også blodtrykket Jo større vægttab jo mindre AF [24]
Hjertesvigt	2-18 [20, 21, 23]	Stræk pga. bagudrettet blodflow fra ventrikler [3] Muligvis fibrose	Diuretika Sacubitril/valsartan-kombinationspræparat: ↓ blodvolumen og ↓ fibrose Interatrial shunt: trykkudligning mellem atrier [3]
Koronarsygdom	10-39 [20, 21, 23]	Atrial iskæmi [16] Stræk ved ventrikulær belastning pga. tidligt/akut myokardieinfarkt	Nitrater
Pulmonal hypertension	Sjælden AF findes dog i 30% af patienter med pulmonal hypertension [3]	Stræk af højre atrium pga. bagudrettet blodflow fra ventriklen [3] Fibrose ↑ sympatisk aktivitet	Diuretika
ASD	Sjælden AF findes i 19% af patienter med ASD	Stræk af højre atrium	Kirurgisk aflukning af septumdefekt

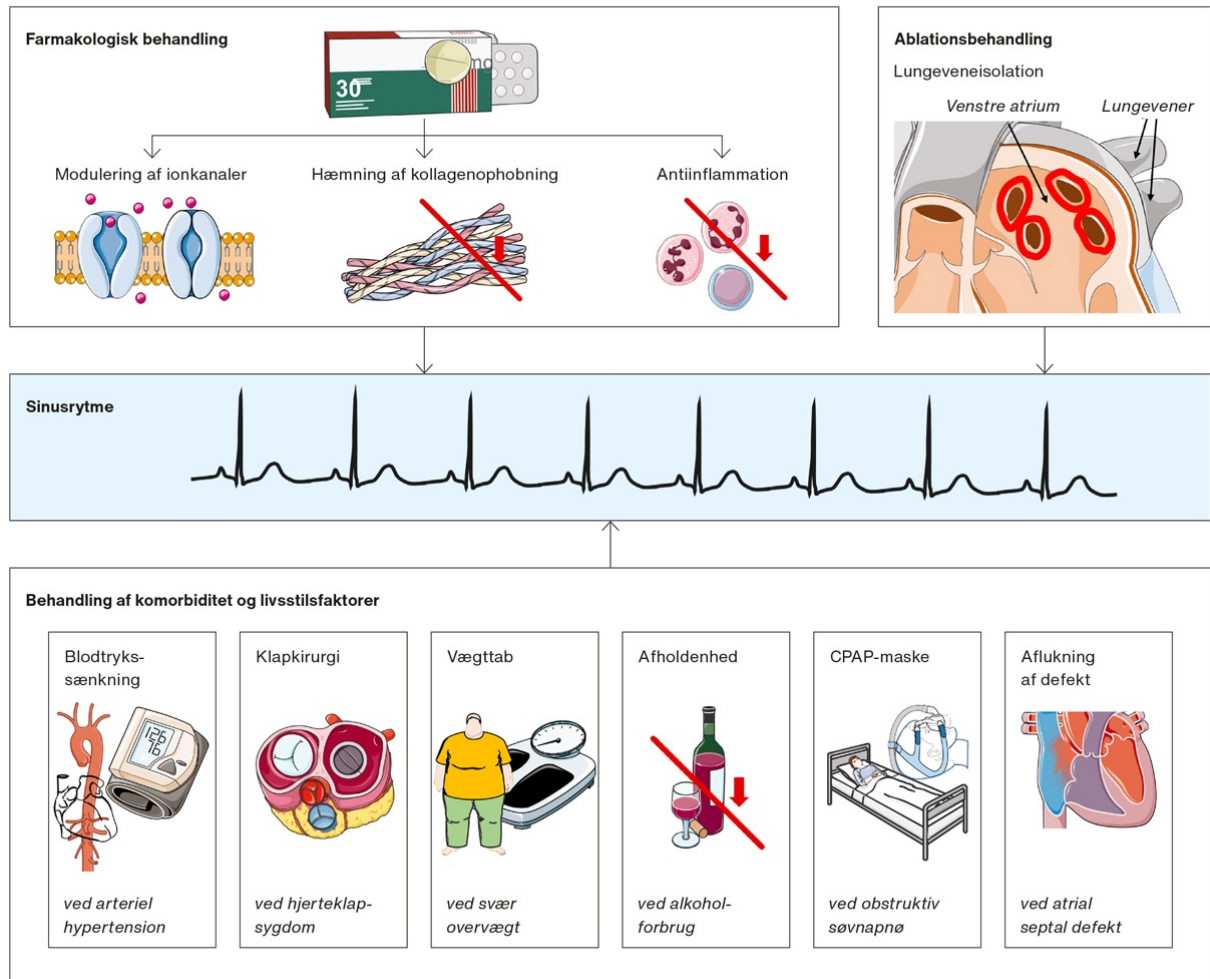
↑: øget; ↓: nedsat.

AF = atrieflimren; ASD = atrial septumdefekt; CPAP = continuous positive airway pressure; RAAS = renin-angiotensin-aldosteron-system.

## BEHANDLINGSSTRATEGIER

Potentielle behandlingsstrategier relateret til AF patogenese diskuteres nedenfor (Tabel 1, Tabel 2 og Figur 2). Der henvises desuden til den nationale AF behandlingsvejledning, også for retningslinjer i forhold til forebyggelse af AF-komplikationer, herunder iskæmisk stroke (jf. antikoagulation) og hjertesvigt (jf. frekvensregulering).

**FIGUR 2** Behandlingsstrategier relateret til patogenesen af atrieflimren. Farmakologi kan påvirke ionkanalernes funktion, ophobningen af kollagen samt inflammation. Lungeveneisolation forhindrer overledning af ektopi fra lungevener til atrierne. Ablationslæsioner i venstre atrium indikeret med røde streger. Behandling af komorbiditet og optimeret livsstil medvirker til at reducere forekomsten af atrieflimren.



CPAP = continuous positive airway pressure.

## Farmakologi

Rytmekontrol i AF forsøges ofte behandlet farmakologisk ved brug af klasse IC- og III-antiarytmika. Klasse IC-antiarytmika, såsom flecainid og propafenon, hæmmer natriumkanalen i hjertemuskelcellernes ydre membraner, hvilket påvirker aktionspotentialet og den elektriske overledning. Sinusrytme opnås hos omtrent halvdelen af patienterne tre timer efter akut behandling med klasse IC-antiarytmika [2]. Amiodaron og sotalol er derimod klasse III antiarytmika, som forlænger den refraktære periode ved hæmning af kalium-kanaler. Konvertering til sinusrytme opnås hos lidt under halvdelen af patienter inden for behandlingens første dage [2]. Derudover medvirker betablokkere (klasse II) til at opretholde sinusrytme hos nogle patienter med AF efter DC-konvertering [24]. Dog mangler den ellers gavnlige effekt af betablokkere muligvis hos patienter med hjertesvigt med nedsat pumpefunktion ved samtidig AF [2].

RAAS-antagonisme kan hæmme fibrosedannelsen i hjertet og er associeret med lavere risiko for senere udvikling af AF hos patienter med arteriel hypertension end behandling med andre antihypertensiva såsom betablokkere og diuretika, trods lignende blodtryksfald [25]. Da fibrose bidrager til opretholdelsen af AF [4], eksisterer der muligvis et behandlingspotentiale af AF ved at forhindre eller eliminere atrial kollagenophobning.

## Ablation

Kateterbaseret ablation som første behandlingsstrategi er påvist bedre at kunne forhindre både AF-forekomst og -progressionen heraf end farmakologisk antiarytmisk behandling [5, 6]. Ablation tilbydes til patienter, der har AF med symptomer, både som førstevalgsterapi og efter forsøg med farmakologisk behandling. Den eneste ablationsstrategi, som anbefales på nuværende tidspunkt, er lungeveneisolation [2]. Ved lungeveneisolation ablateres (destruktion ved opvarmning, frysning eller elektroporese) vævet omkring lungevenerne i venstre atrium. Der er tale om en elektrisk isolation, hvor ektopi fra lungevenerne ikke længere kan overledes til atriet og initiere AF.

Lungeveneisolation har en dokumenteret succesrate på 60-80% hos patienter med paroksysk AF [14]. Hos den resterende andel af patienterne ses oftest en reduktion i AF-byrde målt ved indopererede monitoreringsdevices [26]. Succesraten af lungeveneisolation er lavere hos patienter med persisterende AF. AF-patogenesen hos disse patienter udgøres med stor sandsynlighed af andre faktorer end lungevenektopi, såsom et lokaliseret arytmogent substrat. Ablation af fibrotiske områder i venstre atrium i tillæg til lungeveneisolation forbedrer dog ikke succesraten hos patienter, som har persisterende AF [27].

Ændring i autonom nerveaktivitet er forsøgt med ablation af nerveganglierne, der sidder tæt på lungevenerne [14]. Tidligere studier viste en effekt på AF, men også høj komplikationsrate. Ablativ denervering af sympatiske nerver i nyrerne i tillæg til lungeveneisolation har en bedre succesrate hos patienter med paroksysk AF med ukontrolleret hypertension end lungeveneisolation alene [28]. Den antiarytmiske effekt kan skyldes en reduktion i sympatisk og RAAS-aktivitet, men også i blodtryk.

## Behandling af komorbiditet og livsstilsfaktorer

Komorbiditet og livsstilsfaktorer nedsætter sandsynligheden for sinusrytme efter ablationsbehandling [2]. Disse tilstande udløser patofysiologiske processer, som påvirker atrievævets struktur og elektrofysiologi, hvorved AF selvopretholdes. Komorbiditetsbehandling og optimering i livsstil kan medvirke til at forhindre denne onde cirkel. Det anbefales, at blodtrykket er  $\leq 130/80$  mmHg hos patienter med hypertension og AF [2]. Natlig maske med continuous positive airways pressure (CPAP) kan forhindre AF-forekomst hos patienter med AF [2]. Vægttab hos overvægtige patienter med AF medfører en reduktion i forekomsten af AF [29]. Ydermere er afholdenhed hos patienter med AF og et ugentligt alkoholforbrug  $\geq 10$  genstande påvist at nedsætte forekomsten af AF [21]. Moderat, men ikke hyppig og ekstrem, fysisk aktivitet synes også forbundet med mindre forekomst af AF [2]. Optimering af patientens samtlige komorbiditeter og livsstilsfaktorer nedsætter AF-forekomsten fem år efter ablativ lungeveneisolation [30]. En multifaktoriel behandlingsstrategi af AF med fokus på komorbiditet og livsstilsfaktorer bør således forsøges hos den enkelte patient [2].

## KONKLUSION

AF er en hyppig sygdom, som både nedsætter livskvaliteten og øger mortaliteten. AF-patogenesen er kompleks og involverer multiple faktorer, såsom atrialt stræk, autonom nerveaktivitet og inflammation. Da AF oftest sameksisterer med andre sygdomme og tilstande, bør man have mistanke om komorbiditet hos alle patienter med AF. Komorbiditetsbehandling og optimeret livsstil bør tilstræbes hos den enkelte patient, da disse tilstandes patofysiologiske processer direkte påvirker AF-patogenesen. Tidlig rytmekontrol ved ablationsbehandling virker til at forhindre AF-forekomst og sygdomsprogression.



Antaget 28. juni 2023

Publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk) 4. september 2023

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2023;185:V03230140

## SUMMARY

### Pathophysiological mechanisms and treatment strategies in atrial fibrillation

Lisa Amalie Gottlieb, Jacob Mosgaard Larsen, Dominik Linz & Uffe Jakob Ortved Gang

Ugeskr Læger 2023;185:V03230140

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia. AF reduces the patients' quality of life and increases the risks of heart failure, ischaemic stroke, and death. The aetiology of AF is complex and involves multiple pathophysiological pathways. Comorbidities often coexist in patients with AF and contribute to the pathogenesis. The pathogenesis, the most common comorbidities, and possible individualized treatment options of AF are discussed in this review.

## REFERENCER

1. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. *Circ Res*. 2020;127(1):4-20. doi: 10.1161/circresaha.120.316340.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Gottlieb LA, Coronel R, Dekker LRC. A reduction in atrial and pulmonary vein stretch as a therapeutic target for prevention of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2023;20(2):291-298. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.10.009.
4. Gottlieb LA, Dekker LRC, Coronel R. The blinding period following ablation therapy for atrial fibrillation: proarrhythmic and antiarrhythmic pathophysiological mechanisms. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(3):416-430. doi: 10.1016/j.jacep.2021.01.011.
5. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1205-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehs507.
6. Ernault AC, Meijborg VMF, Coronel R. Modulation of cardiac arrhythmogenesis by epicardial adipose tissue: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(17):1730-1745. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.037.
7. Rivaud MR, Blok M, Jongbloed MRM, Boukens BJ. How Cardiac Embryology Translates into Clinical Arrhythmias. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(6)doi: 10.3390/jcdd8060070.
8. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2020;382(1):20-28. doi: 10.1056/NEJMoa1817591.
9. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2335-2345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.555>.
10. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. *Circ Res*. 1976;39(2):168-77.
11. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*. 2005;2(6):624-31. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.02.012.
12. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66. doi: 10.1056/nejm199809033391003.

13. Hocini M, Ho SY, Kawara T et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105(20):2442-8. doi: 10.1161/01.cir.0000016062.80020.11.
14. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
15. Gottlieb LA, Blanco LSY, Hocini M et al. Self-reported onset of paroxysmal atrial fibrillation is related to sleeping body position. *Front Physiol*. 2021;12:708650. doi: 10.3389/fphys.2021.708650.
16. Alasady M, Shipp NJ, Brooks AG et al. Myocardial infarction and atrial fibrillation: importance of atrial ischemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(4):738-45. doi: 10.1161/circep.113.000163.
17. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*. 2004;90(4):400-5. doi: 10.1136/hrt.2003.015347.
18. 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. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3.
19. Gottlieb LA, Coronel R. Alcohol intake and the arrhythmogenic substrate in the pulmonary veins of atrial fibrillation patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(5):671-672. doi: 10.1016/j.jacep.2021.01.015.
20. Chamberlain AM, Alonso A, Gersh BJ et al. Multimorbidity and the risk of hospitalization and death in atrial fibrillation: a population-based study. *Am Heart J*. 2017;185:74-84. doi: 10.1016/j.ahj.2016.11.008.
21. De With RR, Marcos EG, Van Gelder IC, Rienstra M. Atrial fibrillation progression and outcome in patients with young-onset atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(11):1750-1757. doi: 10.1093/europace/euy028.
22. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1351-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehl544.
23. Zwartkruis VW, Geelhoed B, Suthahar N et al. Atrial fibrillation detected at screening is not a benign condition: outcomes in screen-detected versus clinically detected atrial fibrillation. *Open Heart*. 2021;8(2)doi: 10.1136/openhrt-2021-001786.
24. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2159-69. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.002.
25. Andrade JG, Deyell MW, Macle L et al. Progression of atrial fibrillation after cryoablation or drug therapy. *New Engl J Med*. 2022;388(2):105-116. doi: 10.1056/NEJMoa2212540.
26. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2029980.
27. Sørensen SK, Johannessen A, Worck R et al. Radiofrequency versus cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: durability of pulmonary vein isolation and effect on atrial fibrillation burden: the RACE-AF Randomized Controlled Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(5):e009573. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009573.
28. Marrouche NF, Wazni O, McGann C et al. Effect of MRI-guided fibrosis ablation vs conventional catheter ablation on atrial arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation: the DECAAF II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(23):2296-2305. doi: 10.1001/jama.2022.8831.
29. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D et al. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(3):248-255. doi: 10.1001/jama.2019.21187.
30. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2222-31. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.028.